



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0119135
(43) 공개일자 2018년11월01일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/52 (2006.01) A61K 38/00 (2006.01)
C07K 14/54 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 14/52 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-0046882
- (22) 출원일자 2018년04월23일
심사청구일자 2018년04월23일
- (30) 우선권주장
1020170052411 2017년04월24일 대한민국(KR)

- (71) 출원인
주식회사 제넥신
경기도 성남시 분당구 대왕판교로 700, B동 4층
(삼평동, 코리아 바이오 파크)
- (72) 발명자
문지원
경기도 성남시 분당구 정자로 115, 511동 1201호
(정자동, 한솔마을주공5단지아파트)
- 박은주
미국 08550 뉴저지주 프린스턴 정선 프로비던스
코트 44
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 31 항

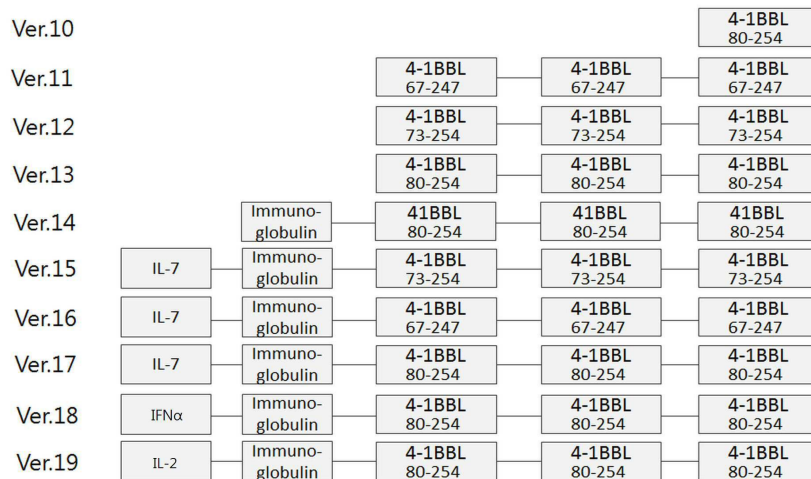
(54) 발명의 명칭 **4-1BBL 변이체 및 이를 포함하는 융합 단백질**

(57) 요약

본 발명은 신규한 4-1BBL 변이체 및 이를 포함하는 융합 단백질에 대한 것이다. 본 발명의 4-1BBL의 변이체는 구조적으로 안정한 삼량체를 형성할 수 있다. 따라서, 상기 4-1BBL의 변이체 삼량체는 개체내에서 4-1BB와 효과적으로 결합할 수 있다. 그 뿐 아니라, 4-1BBL의 변이체 삼량체에 다양한 활성 단백질을 결합할 경우항암용 조성물이나 감염성 질환의 예방 또는 치료용 조성물로 사용할 수 있다.

대표도 - 도1b

4-1BBL mutein(Q146C, T241C) Fusion



(52) CPC특허분류

C07K 14/5418 (2013.01)

C07K 2319/00 (2013.01)

(72) 발명자

신은주

경기도 용인시 수지구 심곡로 16, 506동 902호(상현동, 서원마을 5단지 금호베스트빌)

임혜성

경기도 성남시 분당구 양현로 138, 813동 104호(이매동, 이매촌진흥아파트)

이해준

인천광역시 연수구 컨벤시아대로 70, 301동 1102호(송도동, 인천송도힐스테이트)

명세서

청구범위

청구항 1

야생형 4-1BBL의 146/241, 232/244 또는 140/199 위치에 상응하는 아미노산이 시스테인으로 치환된 4-1BBL 변이체 또는 이의 단편.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 4-1BBL은 서열번호 1 또는 서열번호 2로 표시되는 아미노산 서열을 갖는, 4-1BBL 변이체 또는 이의 단편.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 4-1BBL 변이체 단편은 변이된 4-1BBL의 세포외영역인 것인, 4-1BBL 변이체 또는 이의 단편.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 4-1BBL 변이체 단편은 하기 구조식 (I)로 표시되는 폴리펩타이드인 것인, 4-1BBL 변이체 또는 이의 단편:

N-말단 확장 도메인-코어 도메인-C 말단 확장 도메인 (I)

상기 식 (I)에서,

코어 도메인은 서열번호 14, 15 또는 16의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드이고;

N-말단 확장 도메인은 서열번호 17의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드로서, 서열번호 17의 1번 위치의 아미노산부터 시작하여 N-말단으로부터 C-말단 방향으로 1개 내지 33개의 아미노산이 연속적으로 결실될 수 있으며;

C-말단 확장 도메인은 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드로서, 서열번호 18의 16번 위치의 아미노산부터 시작하여 C-말단으로부터 N-말단 방향으로 1개 내지 15개의 아미노산이 연속적으로 결실될 수 있다.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 N-말단 확장 도메인이 서열번호 17의 1번 위치의 아미노산부터 시작하여 N-말단으로부터 C-말단 방향으로 30개의 아미노산이 연속적으로 결실된, 4-1BBL 변이체 또는 이의 단편.

청구항 6

제4항에 있어서,

상기 N-말단 확장 도메인이 서열번호 17의 1번 위치의 아미노산부터 시작하여 N-말단으로부터 C-말단 방향으로 22개의 아미노산이 연속적으로 결실된, 4-1BBL 변이체 또는 이의 단편.

청구항 7

제4항에 있어서,

상기 N-말단 확장 도메인이 서열번호 17의 1번 위치의 아미노산부터 시작하여 N-말단으로부터 C-말단 방향으로 17개의 아미노산이 연속적으로 결실된, 4-1BBL 변이체 또는 이의 단편.

청구항 8

제4항에 있어서,

상기 C-말단 확장 도메인이 서열번호 18의 16번 위치의 아미노산부터 시작하여 C-말단으로부터 N-말단 방향으로 7개의 아미노산이 연속적으로 결실된, 4-1BBL 변이체 또는 이의 단편.

청구항 9

제4항에 있어서,

상기 4-1BBL 변이체 단편은 서열번호 8, 서열번호 10, 서열번호 12, 서열번호 14, 서열번호 15, 서열번호 16, 서열번호 19, 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 23, 서열번호 24, 서열번호 25, 서열번호 26, 서열번호 27, 서열번호 28, 서열번호 29 및 서열번호 30로 표시되는 아미노산 서열 중 선택되는 어느 하나인 것인, 4-1BBL 변이체 또는 이의 단편.

청구항 10

제1항 내지 제9항의 어느 한 항의 4-1BBL 변이체 또는 이의 단편; 및

활성 단백질을 포함하는 제1형 융합 단백질.

청구항 11

제10항에 있어서,

상기 활성 단백질은 사이토카인, 항-종양관련항원(TAA) 항체의 scFv 영역 및 면역관문억제제로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것인, 제1형 융합 단백질.

청구항 12

제11항에 있어서,

상기 사이토카인은 IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-12, IL-15, IL-18, IL-27, IFN- α , IFN- β , IFN- γ 및 GM-CSF로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것인, 제1형 융합 단백질.

청구항 13

제11항에 있어서,

상기 종양관련항원은 CD2, CD5, CD7, CD19, CD20, CD21, CD22, CD24, CD25, CD30, CD33, CD38, CD40, CD44, CD52, CD56, CD71, CD72, CD73, CD105, CD117, CD123, c-Met, PDGFR, IGF1-R, HMW-MAA, TAG-72, GD2, GD3, GM2, folate receptor, Ley, melanoma antigen E (MAGE), NY-ESO-1, carcinoembryonic antigen (CEA), mucin 1 cell surface associated (MUC-1), MUC-2, PSMA, PSCA, uPAR, prostatic acid phosphatase (PAP), prostate specific antigen (PSA), survivin, tyrosine related protein 1 (tyrp1), tyrosine related protein 1 (tyrp2), Brachyury, Mesothelin, Epidermal growth factor receptor (EGFR), human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2), HER-3, HER4, VEGFR, galectin, ERBB2, Wilms tumor protein(WT1), fibroblast activation protein (FAP), EpCAM 및 이의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것인, 제1형 융합 단백질.

청구항 14

제11항에 있어서,

상기 면역관문억제제는 항-PD-L1 항체, 항-PD-1 항체, 항-CTLA4 항체, 항 PD-L2 항체, LTF2 조절 항체, 항-LAG3 항체, 항-A2aR 항체, 항-TIGIT 항체, 항-TIM-3 항체, 항-B7-H3 항체, 항-B7-H4 항체, 항-VISTA 항체, 항-CD47 항체, 항-BTLA 항체, 항-KIR 항체, 항-IDO 항체 및 이의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것인, 제1형 융합 단백질.

청구항 15

제10항에 있어서,

상기 융합 단백질은 링커 및/또는 융합 파트너를 더 포함하는 것인, 제1형 융합 단백질.

청구항 16

제15항에 있어서,

상기 링커는 3 내지 40개의 아미노산으로 구성된 펩타이드인 것인, 제1형 융합 단백질.

청구항 17

제15항에 있어서,

상기 융합 파트너는 Fc 영역, Fc 영역의 변이체, 하이브리드형 Fc 영역, PEG, XTEN, CTP 및 알부민으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인 것인, 제1형 융합 단백질.

청구항 18

제1항 내지 제9항의 어느 한 항의 4-1BBL 변이체 또는 이의 단편을 포함하는 4-1BBL 변이체 또는 이의 단편의 삼량체.

청구항 19

제18항에 있어서,

상기 삼량체는 4-1BBL 변이체 또는 이의 단편이 직접 연결된 형태인 것인, 4-1BBL 변이체 또는 이의 단편의 삼량체.

청구항 20

제18항에 있어서,

상기 삼량체는 4-1BBL 변이체 또는 이의 단편이 링커를 통해 연결된 형태인 것인, 4-1BBL 변이체 또는 이의 단편의 삼량체.

청구항 21

제18항 내지 제20항의 어느 한 항의 삼량체 및 활성 단백질을 포함하는 제2형 융합 단백질.

청구항 22

제21항에 있어서,

상기 활성 단백질은 사이토카인, 항-종양관련항원(TAA) 항체의 scFv 영역 및 면역관문억제제로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인 것인, 제2형 융합 단백질.

청구항 23

제1항 내지 제9항의 어느 한 항의 4-1BBL 변이체 또는 이의 단편; 및

활성 단백질을 포함하는 융합 단백질을 포함하는 제1형 융합 단백질 삼량체.

청구항 24

하기의 군으로부터 선택되는 어느 하나의 단백질을 포함하는 암 또는 감염성 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물:

- i) 제1항 내지 제9항의 4-1BBL 변이체 또는 이의 단편;
- ii) 제10항 내지 제17항의 제1형 융합 단백질;
- iii) 제18항 내지 제20항의 4-1BBL 변이체 또는 이의 단편의 삼량체;
- iv) 제21항 및 제22항의 제2형 융합 단백질; 및
- v) 제23항의 제1형 융합 단백질 삼량체.

청구항 25

하기의 군으로부터 선택되는 어느 하나의 단백질을 코딩하는 뉴클레오티드가 포함된 재조합 바이러스를 유효성 분으로 포함하는 암 또는 감염성 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물:

- i) 제1항 내지 제9항의 4-1BBL 변이체 또는 이의 단편;
- ii) 제10항 내지 제17항의 제1형 융합 단백질;
- iii) 제18항 내지 제20항의 4-1BBL 변이체 또는 이의 단편의 삼량체;
- iv) 제21항 및 제22항의 제2형 융합 단백질; 및
- v) 제23항의 제1형 융합 단백질 삼량체.

청구항 26

제24항 또는 제25항의 약학 조성물을 개체에 투여하는 것을 포함하는 암 또는 감염성 질환의 예방 또는 치료 방법.

청구항 27

제26항에 있어서,

상기 투여는 복강내, 정맥내, 근육내, 피하, 피내, 경구, 비내, 폐내 및 직장내로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나의 경로를 통해 수행되는 것인, 암 또는 감염성 질환의 예방 또는 치료 방법.

청구항 28

하기의 군으로부터 선택되는 어느 하나의 단백질을 코딩하는 뉴클레오티드:

- i) 제1항 내지 제9항의 4-1BBL 변이체 또는 이의 단편;
- ii) 제10항 내지 제17항의 제1형 융합 단백질;
- iii) 제18항 내지 제20항의 4-1BBL 변이체 또는 이의 단편의 삼량체;
- iv) 제21항 및 제22항의 제2형 융합 단백질; 및
- v) 제23항의 제1형 융합 단백질 삼량체.

청구항 29

제28항의 뉴클레오티드가 적재된 발현 벡터.

청구항 30

제29항의 발현 벡터로 형질감염된 숙주 세포.

청구항 31

제30항의 형질감염된 숙주세포로부터 하기 단백질을 수득하는 단계를 포함하는 단백질 제조 방법:

- i) 제1항 내지 제9항의 4-1BBL 변이체 또는 이의 단편;
- ii) 제10항 내지 제17항의 제1형 융합 단백질;
- iii) 제18항 내지 제20항의 4-1BBL 변이체 또는 이의 단편의 삼량체;
- iv) 제21항 및 제22항의 제2형 융합 단백질; 및
- v) 제23항의 제1형 융합 단백질 삼량체.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 신규한 4-1BBL 변이체 및 이를 포함하는 융합 단백질에 대한 것이다.

배경 기술

[0002] 4-1BB 리간드(4-1BBL, CD137L)는 종양 괴사 인자 슈퍼패밀리(superfamily)에 속하는 막단백질이다. 최근 4-1BBL을 항암제로 사용하기 위한 노력이 이루어지고 있다. 그러나 단량체 형태의 제조용 4-1BBL은 4-1BB 단백질과의 친화력이 낮다고 알려져 있다.

[0003] 자연계의 h4-1BB 및 h4-1BBL 단백질은 삼중합체(trimer) 형태로 결합하는 것으로 보고되었다(Idriss HT, Naismith JH. TNF alpha and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s). *Microsc Res Tech.* 50(3):184-95. 2000.). 따라서, 4-1BB 및 4-1BBL 단백질을 활용하기 위하여, 연구자들은 4-1BBL 삼량체를 개발하기 위해 많은 노력을 해왔다. 그러나 구조적인 측면에서, 자연적으로는 안정된 형태의 4-1BBL 삼량체를 생산하는 것은 어려움이 있었다.

[0004] 종래에 4-1BBL 삼량체를 제조하기 위하여 복합체를 형성할 수 있는 단백질 도메인을 이용하였다. 또는, Fc 말단의 중쇄영역과 경쇄영역에 2 또는 1개의 4-1BBL을 융합하여 2+1 또는 1+2의 구조를 유도하기도 하였다. 또한, 상기 구조를 안정화시키기 위해, 링커의 길이를 조절하기도 하였다. 최근에는 분자 간에 인위적인 이황화 결합을 도입하는 기술을 개시(WO 2016/029043)하고 있으나, 여전히 안정성이 높고 효과적인 4-1BBL 삼량체의 개발이 필요한 실정이다.

선행기술문헌

특허문헌

[0005] (특허문헌 0001) WO 2016/029043

비특허문헌

[0006] (비특허문헌 0001) Idriss HT, Naismith JH. TNF alpha and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s). *Microsc Res Tech.* 50(3):184-95. 2000.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 이에 본 발명자들은 4-1BBL 서열 내에 새로운 위치에 돌연변이를 도입하여 인위적인 결합을 형성함으로써 안정화된 삼량체 구조를 가지는 4-1BBL 변이체를 제조하였다. 또한, 상기 삼량체에 다양한 활성을 가지는 단백질을 부착한 융합 단백질이 우수한 약리 효과를 보임을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

[0008] 따라서, 본 발명의 목적은 야생형 4-1BBL의 특정 위치가 시스테인으로 치환된 4-1BBL 변이체, 이의 삼량체, 변이체 또는 삼량체에 활성 단백질이 결합된 융합 단백질을 제공한다.

과제의 해결 수단

[0009] 상기 목적을 달성하기 위하여, 야생형 4-1BBL의 146/241, 232/244 또는 140/199 위치에 상응하는 아미노산이 시스테인으로 치환된 4-1BBL 변이체 또는 이의 단편을 제공한다.

[0010] 또한, 상기 4-1BBL 변이체 또는 이의 단편; 및 활성 단백질을 포함하는 제1형 융합 단백질을 제공한다. 또한, 상기 4-1BBL 변이체 또는 이의 단편을 포함하는 4-1BBL 변이체 또는 이의 단편의 삼량체를 제공한다. 또한, 상기 삼량체 및 활성 단백질을 포함하는 제2형 융합 단백질을 제공한다.

[0011] 아울러, 상기 4-1BBL 변이체 또는 이의 단편; 상기 제1형 융합 단백질; 상기 4-1BBL 변이체 또는 이의 단편의 삼량체; 상기 제2형 융합 단백질; 및 상기 제1형 융합 단백질 삼량체로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 단백질을 포함하는 암 또는 감염성 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[0012] 본 발명의 4-1BBL의 변이체는 구조적으로 안정한 삼량체를 형성할 수 있다. 따라서, 상기 4-1BBL의 변이체 삼량체는 개체 내에서 4-1BB와 효과적으로 결합할 수 있다. 그 뿐 아니라, 4-1BBL의 변이체 삼량체에 다양한 활성 단백질을 결합할 경우 항암용 조성물이나 감염성 질환의 예방 또는 치료용 조성물로 사용할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0013] 도 1a는 야생형(wild type) 4-1BBL 삼량체 단편 및 이를 포함하는 융합 단백질의 구체적인 예시를 나타낸 모식도이다.

도 1b는 4-1BBL 변이체(Q146C/T241C) 단편, 이를 포함하는 삼량체, 및 삼량체를 포함하는 융합 단백질의 구체적인 예시를 나타낸 모식도이다.

도 1c는 4-1BBL 변이체(I244C/A232C) 단편 및 이를 포함하는 삼량체의 구체적인 예시를 나타낸 모식도이다.

도 1d는 4-1BBL 변이체(F199C/V140C) 단편 및 이를 포함하는 삼량체의 구체적인 예시를 나타낸 모식도이다.

도 1e는 4-1BBL 변이체(L181C/G231C 또는 L204C/Q94C) 단편 및 이를 포함하는 삼량체의 구체적인 예시를 나타낸 모식도이다.

도 1f는 4-1BBL 변이체(Q146C/T241C) 단편을 포함하는 삼량체에 종양 관련 항원(TAA)의 scFv를 결합한 융합 단백질 구조의 구체적인 예시를 나타낸 모식도이다.

도 1g는 4-1BBL 변이체에 면역관문억제제로서 항 PD-L1 scFv 또는 항 scFv를 결합한 융합 단백질 구조의 구체적인 예시를 나타낸 모식도이다.

도 2는 4-1BBL 변이체인 Ver.14의 생산성 및 순도를 겔 상에서 나타낸 것이다.

도 3a는 4-1BBL 변이체인 Ver.17의 생산성 및 순도를 겔 상에서 나타낸 것이다.

도 3b는 4-1BBL 변이체인 Ver.7의 생산성 및 순도를 겔 상에서 나타낸 것이다.

도 4는 4-1BBL 또는 이의 변이체로 구성된 삼량체를 포함하는 융합 단백질의 활성을 나타낸 것이다.

도 5a 및 도 5b는 4-1BBL 변이체인 Ver.32의 생산성 및 순도를 겔 상 및 그래프 상에서 나타낸 것이다.

도 6a 및 도 6b는 4-1BBL 변이체인 Ver.33의 생산성 및 순도를 겔 상 및 그래프 상에서 나타낸 것이다.

도 7a 및 도 7b는 4-1BBL 변이체인 Ver.34의 생산성 및 순도를 겔 상 및 그래프 상에서 나타낸 것이다.

도 8은 4-1BBL 변이체로 구성된 삼량체를 포함하는 융합 단백질(Ver.14, 32, 33 및 34)의 활성을 나타낸 것이다.

도 9a 및 도 9b는 4-1BBL 변이체인 Ver.38의 생산성 및 순도를 겔 상 및 그래프 상에서 나타낸 것이다.

도 10은 4-1BBL 변이체로 구성된 삼량체를 포함하는 융합 단백질(Ver.14, 34 및 38)의 활성을 나타낸 것이다.

도 11a 내지 도 11g는 ver.1 내지 ver.42의 서열정보를 나타낸 것이다. ver.1 내지 ver.42의 아미노산 서열은 서열번호 42 내지 서열번호 83에 기술된 바와 같다. 이때, 도면에서 밑줄이 있는 부분은 링커 서열을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] 본 발명은 일 측면으로, 야생형 4-1BBL의 146/241, 232/244 또는 140/199 위치에 존재하는 아미노산이 시스테인으로 치환된 4-1BBL 변이체 또는 이의 단편을 제공한다.

[0015] 본 명세서에서 사용된 용어 "4-1BB 리간드"는 4-1BBL 또는 CD137L로 불리우는 종양 괴사 인자 슈퍼패밀리(superfamily)에 속하는 막단백질이다. 4-1BBL은 항원 제공 세포(antigen presenting cells)에서 발견된다. 또한, 4-1BBL은 4-1BB와 특이적으로 결합할 수 있다. 이때, 야생형 4-1BBL은 포유동물에서 발견되는 천연의 4-1BBL일 수 있다. 일 구체예로, 상기 4-1BBL은 인간 유래의 4-1BBL인 서열번호 1 또는 마우스 유래의 4-1BBL인 서열번호 2로 표시되는 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드일 수 있다.

[0016] 인간 유래의 4-1BBL는 세포내영역(1번째 부터 28번째까지의 아미노산), 막통과단백질(29번째 부터 49번째까지의

아미노산) 및 세포외영역(50번째부터 254번째까지의 아미노산)으로 이루어져 있다. 세포외영역은 총 10개의 베타스트랜드를 이룬 2차 구조로 형성되었다(PDB 2X29). 첫번째 베타스트랜드는 83번째 아미노산부터 시작하며, 마지막 베타스트랜드는 239번째까지 이루어져 있다. 즉, 83 에서 239 번째 아미노산을 포함하는 단편의 경우 2 차 구조를 모두 포함하고 있어 활성이 있는 것으로 알려져 있다.

- [0017] 마우스 유래의 4-1BBL는 세포내영역(1번째 부터 82번째까지의 아미노산), 막통과단백질(83번째 부터 103번째까지의 아미노산) 및 세포외영역(104번째부터 309번째까지의 아미노산)으로 이루어져 있다. 세포외영역은 단백질 구조가 없으나, 인간 유래 단백질과 서열을 비교시 유사하며, 구조 기반 예측으로 인간 유래 단백질과 유사하게 베타스트랜드(β strand)를 이루는 2차 구조로 형성되었다(PROMALS3D). 첫번째 구조인 베타스트랜드는 133번째 아미노산부터 시작하며, 마지막 베타스트랜드는 301번째까지 이루어져 있다. 즉, 133 에서 301 번째 아미노산을 포함하는 단편의 경우 2차 구조를 모두 포함하고 있어 활성이 있는 것으로 예측된다.
- [0018] 상기 4-1BBL 변이체의 일 구체에는 인간 4-1BBL의 아미노산을 기준으로 146번째 및 241번째 아미노산(146/241)이 시스테인으로 치환된 것일 수 있다. 즉, 4-1BBL 변이체는 Q146C 및 T241C인 것일 수 있다. 이때, 상기 4-1BBL 변이체는 서열번호 3으로 표시되는 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드일 수 있다.
- [0019] 상기 4-1BBL 변이체의 다른 구체에는 인간 4-1BBL의 아미노산을 기준으로 232번째 및 244번째 아미노산(232/244)이 시스테인으로 치환된 것일 수 있다. 즉, 4-1BBL 변이체는 A232C 및 I244C인 것일 수 있다. 이때, 상기 4-1BBL 변이체는 서열번호 4로 표시되는 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드일 수 있다.
- [0020] 상기 4-1BBL 변이체의 다른 구체에는 인간 4-1BBL의 아미노산을 기준으로 140번째 및 199번째 아미노산(140/199)이 시스테인으로 치환된 것일 수 있다. 즉, 4-1BBL 변이체는 V140C 및 F199C인 것일 수 있다. 이때, 상기 4-1BBL 변이체는 서열번호 5로 표시되는 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드일 수 있다.
- [0021] 또한, 마우스 유래의 4-1BBL 변이체의 일 구체에는 마우스 4-1BBL 아미노산을 기준으로 213번째 및 303번째 아미노산이 시스테인으로 치환된 것일 수 있다. 즉, 4-1BBL 변이체는 E213C 및 K303C인 것일 수 있다.
- [0022] 상기 마우스 유래의 4-1BBL 변이체의 다른 구체에는 마우스 4-1BBL 아미노산을 기준으로 294번째 및 306번째 아미노산이 시스테인으로 치환된 것일 수 있다. 즉, 4-1BBL 변이체는 T294C 및 N306C인 것일 수 있다.
- [0023] 상기 마우스 유래의 4-1BBL 변이체의 다른 구체에는 마우스 4-1BBL 아미노산을 기준으로 197번째 및 257번째 아미노산이 시스테인으로 치환된 것일 수 있다. 즉, 4-1BBL 변이체는 L197C 및 W257C인 것일 수 있다.
- [0024] 이때, 상기 4-1BBL 변이체 단편은 변이된 4-1BBL의 세포외영역(extracellular domain, ECD) 일 수 있다. 본 명세서에서 사용된 "세포외영역"은 막 단백질의 일부로서 세포 밖에 노출되는 영역을 의미한다. 이때, 막통과영역(transmembrane domain) 및 세포내영역을 제외한 부분을 의미할 수 있다. 4-1BBL의 세포외영역의 일 구체적으로는 인간 4-1BBL의 50번째 아미노산부터 254번째 아미노산을 포함하는 폴리펩타이드(서열번호 6)일 수 있으며, 구체적으로, 83번째 아미노산부터 239번째 아미노산을 포함하는 폴리펩타이드(서열번호 7)를 의미할 수 있다. 이때, 상기 변이된 4-1BBL의 세포외영역은 서열번호 8 내지 서열번호 13의 아미노산 서열을 가질 수 있다.
- [0025] 또한, 상기 4-1BBL 변이체 단편이란, 상술한 146/241, 232/244 또는 140/199의 변이를 포함하는 4-1BBL의 세포외영역 일부를 의미한다. 구체적으로, 4-1BBL 변이체 단편은 서열번호 6의 아미노산 서열에서 146/241, 232/244 또는 140/199의 위치가 시스테인으로 치환되며, 상기 서열번호 6의 1번 위치의 아미노산부터 시작하여 N-말단으로부터 C-말단 방향으로 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개, 23개, 24개, 25개, 26개, 27개, 28개, 29개, 30개, 31개, 32개 또는 33개의 아미노산 잔기가 결실된 것일 수 있다. 또한, 상기 서열번호 6의 205번 위치의 아미노산부터 시작하여 C-말단으로부터 N-말단 방향으로 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개 또는 15개의 아미노산 잔기가 결실된 것일 수 있다.
- [0026] 상기 아미노산 잔기의 결실은, 상기 기술한 "N-말단으로부터 C-말단 방향으로" 및 "C-말단으로부터 N-말단 방향으로" 중 어느 하나 또는 양쪽 모두에서 발생할 수 있다. 구체적으로, 상기 아미노산 잔기가 결실된 4-1BBL의 세포외영역 단편은 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드일 수 있다. 더욱 구체적으로, 상기 아미노산 잔기가 결실된 변이된 4-1BBL의 세포외영역 단편은 서열번호 9, 서열번호 11 또는 서열번호 13의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드일 수 있다.
- [0027] 이러한 4-1BBL 변이체 단편의 일 구체에는 하기 구조식 (I)로 표시되는 폴리펩타이드로 표기될 수 있다:

- [0028] N-말단 확장 도메인-코어 도메인-C 말단 확장 도메인 (I)
- [0029] 상기 식 (I)에서,
- [0030] 코어 도메인은 서열번호 14, 15 또는 16의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드이고;
- [0031] N-말단 확장 도메인은 서열번호 17의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드로서, 서열번호 17의 1번 위치의 아미노산부터 시작하여 N-말단으로부터 C-말단 방향으로 1개 내지 33개의 아미노산이 연속적으로 결실될 수 있으며;
- [0032] C-말단 확장 도메인은 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드로서, 서열번호 18의 16번 위치의 아미노산부터 시작하여 C-말단으로부터 N-말단 방향으로 1개 내지 15개의 아미노산이 연속적으로 결실될 수 있다.
- [0033] 이때, 상기 N-말단 확장 도메인이 서열번호 17의 1번 위치의 아미노산부터 시작하여 N-말단으로부터 C-말단 방향으로 30개의 아미노산이 연속적으로 결실될 수 있다. 또한, 상기 N-말단 확장 도메인이 서열번호 17의 1번 위치의 아미노산부터 시작하여 N-말단으로부터 C-말단 방향으로 22개의 아미노산이 연속적으로 결실될 수 있다. 또한, 상기 N-말단 확장 도메인이 서열번호 17의 1번 위치의 아미노산부터 시작하여 N-말단으로부터 C-말단 방향으로 17개의 아미노산이 연속적으로 결실될 수 있다. 또한, 상기 C-말단 확장 도메인이 서열번호 18의 16번 위치의 아미노산부터 시작하여 C-말단으로부터 N-말단 방향으로 7개의 아미노산이 연속적으로 결실될 수 있다.
- [0034] 상기 4-1BBL 변이체 단편의 일 구체예는 서열번호 14 내지 서열번호 16의 아미노산 서열을 가질 수 있다. 다른 구체예로, 상기 4-1BBL 변이체 단편은 서열번호 19 내지 서열번호 27의 아미노산 서열에서 선택되는 어느 하나일 수 있다. 또 다른 구체예로, 상기 4-1BBL 변이체 단편은 서열번호 28 내지 서열번호 30의 아미노산 서열에서 선택되는 어느 하나일 수 있다. 또 다른 구체예로 상기 4-1BBL 변이체 단편은 서열번호 8, 서열번호 10 또는 서열번호 12의 아미노산 서열 중 선택되는 어느 하나일 수 있다.
- [0035] 본 발명은 다른 측면으로, 상술한 4-1BBL 변이체 또는 이의 단편; 및 활성 단백질을 포함하는 제1형 융합 단백질을 제공한다.
- [0036] 이때, 상기 4-1BBL 변이체는 또는 이의 단편은 앞서 기술한 바와 동일하다. 상기 활성 단백질은 사이토카인, 항-종양관련항원(TAA) 항체의 scFv 영역, 면역관문억제제 및 면역자극분자로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나일 수 있다.
- [0037] 이때, 상기 사이토카인은 IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-12, IL-15, IL-18, IL-27, IFN- α , IFN- β , IFN- γ 및 GM-CSF로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나일 수 있다
- [0038] 또한, 상기 종양관련항원은 CD2, CD5, CD7, CD19, CD20, CD21, CD22, CD24, CD25, CD30, CD33, CD38, CD40, CD44, CD52, CD56, CD71, CD72, CD73, CD105, CD117, CD123, c-Met, PDGFR, IGF1-R, HMW-MAA, TAG-72, GD2, GD3, GM2, folate receptor, Ley, melanoma antigen E (MAGE), NY-ESO-1, carcinoembryonic antigen (CEA), mucin 1 cell surface associated (MUC-1), MUC-2, PSMA, PSCA, uPAR, prostatic acid phosphatase (PAP), prostate specific antigen (PSA), survivin, tyrosine related protein 1 (tyrp1), tyrosine related protein 1 (tyrp2), Brachyury, Mesothelin, Epidermal growth factor receptor (EGFR), human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2), HER-3, HER4, VEGFR, galectin, ERBB2, Wilms tumor protein(WT1), fibroblast activation protein (FAP), EpCAM 및 이의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나일 수 있다.
- [0039] 또한, 상기 면역관문억제제(Immune checkpoint inhibitor, ICI)는 T 세포의 활성화를 방해하는 암세포의 기전을 억제하는 물질을 의미하며, 항-PD-L1 항체, 항-PD-1 항체, 항-CTLA4 항체, 항 PD-L2 항체, LTF2 조절 항체, 항-LAG3 항체, 항-A2aR 항체, 항-TIGIT 항체, 항-TIM-3 항체, 항-B7-H3 항체, 항-B7-H4 항체, 항-VISTA 항체, 항-CD47 항체, 항-BTLA 항체, 항-KIR 항체, 항-IDO 항체 및 이의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나일 수 있다.
- [0040] 상기 면역자극분자는 ICOS, CD28, OX40, CD27 및 CD40으로 구성된 군에서 선택되는 어느 하나일 수 있다.
- [0041] 종양세포는 면역감시를 회피하는 기전으로써, 면역관문체계를 차용(hijacking)한다. 최초의 면역관문 치료제는 동시억제 면역관문수용체인 cytotoxic T-lymphocyte associated antigen-4 (CTLA-4)의 억제 단클론항체인 이필리무맙(ipilimumab)이다. 다음으로 개발된 면역관문치료제는 programmed cell death-1 (PD-1)과 해당 리간드 programmed death ligand-1(PD-L1)에 대한 단클론항체들이다. 대표적 약제로 전자는 니블루맙(nivolumab), 펠

브롤리주맵(pembrolizumab), 아벨루맵(avelumab) 등이 있으며, 후자는 아테졸리주맵(atezolizumab)과 둘바루맵(durvalumab) 등이 있다.

- [0042] 이외에도 다양한 면역관문수용체, 예를 들면, glucocorticoid-induced TNFR-related protein (GITR), killer cellimmunoglobulin-like receptor (KIR), lymphocyte-activation gene-3(LAG-3), T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3(TIM-3), tumor-necrosis factor receptor superfamily member 4(TNFRSF4 또는 OX40) 등에 대한 다양한 단클론항체들이 개발 중 또는 임상시험 중이다.
- [0043] 이러한 면역관문억제제의 일 예로는 Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, Avelumab 또는 Durvalumab과 같은 항체 또는 이의 단편 일 수 있다.
- [0044] 이때, 상기 융합 단백질은 링커 및/또는 융합 파트너를 더 포함할 수 있다.
- [0045] 상기 링커는 1 내지 50개, 2 내지 45개, 3 내지 40개, 5 내지 30개, 7 내지 25개의 아미노산으로 구성된 펩타이드일 수 있으며, 구체적으로, 3 내지 40개의 아미노산으로 구성된 펩타이드일 수 있다. 일 구체예로, 본 발명에서는 4-1BBL 변이체 또는 이의 단편과 활성 단백질 사이의 거리가 10 내지 50Å가 될 수 있도록 3 내지 40개의 아미노산으로 구성된 펩타이드 링커를 사용할 수 있다. 일례로, 상기 링커는 G4S(서열번호 31), GGGGSGGGSGGGSEPKSCDKTHTCPPCP(서열번호 32), SPKAAQAGGGGSAQPQAEGLGGGSAKASAPAGGGGS(서열번호 33), GSGSGSGSGSGGSEQEER(서열번호 34), GGGSGGGSGGS(서열번호 35), SGGGSGGGSGGGSGTHTCPPCP(서열번호 36), GSGGGGS(서열번호 37) 및 GGGSGGGSGGS(서열번호 38)로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. US2015-0274827, WO2016-075278, US2006-0235201, US2016-0340399, WO2016-029043는 4-1BBL을 포함하는 TSFSF(*Tumor necrosis factor superfamily*)를 삼량체를 만들 수 있는 다양한 링커들에 대하여 개시하고 있다. 링커는 단지 이들 단량체를 연결하는 역할을 할 뿐 자체가 구조와 영향에 미치는 영향은 매우 제한적이다.
- [0046] 상기 융합 파트너는 Fc 영역, Fc 단편, Fc 영역의 변이체, 하이브리드형 Fc 영역, PEG, XTEN, CTP 및 알부민으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인 것 일 수 있다.
- [0047] 본 명세서에서 사용된 용어 "Fc 영역", "Fc 단편" 또는 "Fc"란, 면역글로불린의 중쇄 불변 영역 1(CH1), 중쇄 불변 영역 2(CH2) 및 중쇄 불변 영역 3(CH3)을 포함하며, 면역글로불린의 중쇄와 경쇄의 가변 영역 및 경쇄 불변 영역 1(CL1)은 포함하지 않는 단백질을 말한다. 또한, 본 명세서에서 사용된 용어 "Fc 영역 변이체"는 Fc 영역 중 일부 아미노산이 치환되거나, 서로 다른 종류의 Fc 영역을 조합하여 제조된 것을 의미한다.
- [0048] 상기 면역글로불린의 Fc 영역은 항체를 구성하는 Fc 영역 전체 또는 이의 단편, 또는 Fc 영역 변이체일 수 있다. 또한, 상기 Fc 영역은 단량체 또는 다량체 형태의 분자를 포함하며, 중쇄 불변 영역의 힌지 영역을 더 포함할 수 있다. 또한, 상기 Fc 영역 변이체는 힌지 부위에서 절단되는 것을 예방하기 위해 변형될 수 있다. 더불어, 상기 Fc의 힌지 서열은 항체 의존 세포 매개 세포독성(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity; ADCC)이나 보체 의존 세포독성(complement-dependent cytotoxicity; CDC)을 줄이기 위해 아미노산 서열 일부가 치환될 수 있다. 또한, 상기 Fc의 힌지 서열은 Fab 영역의 재배열을 억제하기 위해 아미노산 서열 일부가 치환될 수 있다. 나아가, Fc C-말단의 라이신(K)은 제거될 수 있다.
- [0049] 상기 면역글로불린의 Fc 영역은, 구체적으로, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 및 IgD의 Fc 영역 중 어느 하나; 또는 이들의 조합으로 이루어진 하이브리드 Fc일 수 있다. 또한, 상기 하이브리드 Fc는, 구체적으로, IgG4 영역 및 IgD의 영역을 포함할 수 있다. 나아가, 상기 하이브리드 Fc는, IgD Fc의 힌지 서열 일부와 CH2, 및 IgG4 Fc의 CH2와 CH3 서열을 포함할 수 있다.
- [0050] 또한, 본 발명의 Fc 단편은 야생형 당쇄, 야생형에 비해 증가된 당쇄, 야생형에 비해 감소한 당쇄, 또는 당쇄가 제거된 형태일 수 있다. 상기 당쇄의 증가, 감소 또는 제거는 화학적 방법, 효소적 방법 및 미생물을 사용한 유전공학적 엔지니어링 방법 등과 같은 당업계에 알려진 통상적인 방법으로 수행될 수 있다.
- [0051] 상기 4-1BBL 변이체 또는 이의 단편 및 활성 단백질을 포함하는 융합 단백질은 링커 및/또는 융합 파트너를 더 포함할 수 있다. 따라서, 이들의 조합으로 다양한 융합 단백질이 제조될 수 있다. 이러한 융합 단백질의 일 구체예는 i) AP-4-1BBL', ii) 4-1BBL'-AP, iii) AP-4-1BBL'-AP, iv) AP-L-4-1BBL', v) 4-1BBL'-(L)n-AP, vi) AP-(L)n-4-1BBL'-(L)n-AP, vii) AP-(L)n-융합 파트너-(L)n-4-1BBL', viii) 4-1BBL'-(L)n-FP-(L)n-AP 및 ix) AP-(L)n-FP-(L)n-4-1BBL'-(L)n-FP-(L)n-AP으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나일 수 있다. 이때, 4-1BBL 변이체 또는 이의 단편은 "4-1BBL'"로 나타내었다. 또한, 활성 단백질은 AP로 표기하였다. 또한, 융합 파트너는 "FP"로 표기하였다. 링커는 "L"로 나타내었다. 이때, n은 0 또는 1일 수 있으며, n이 0일 때에는 링커가 포함되

지 않는 것을 의미한다.

- [0052] 본 발명은 다른 측면으로, 야생형 4-1BBL의 146/241, 232/244 또는 140/199 위치에 존재하는 아미노산이 시스템으로 치환된 4-1BBL 변이체 또는 이의 단편이 3개가 포함된 4-1BBL 변이체 또는 이의 단편의 삼량체를 제공한다.
- [0053] 이때, 상기 4-1BBL 변이체는 또는 이의 단편은 앞서 기술한 바와 동일하다.
- [0054] 일 구체예로, 상기 삼량체는 Q146C 및 T241C인 4-1BBL 변이체 세 개를 포함하는 것일 수 있다. 다른 구체예로, 상기 삼량체 A232C 및 I244C인 4-1BBL 변이체 세 개를 포함하는 것일 수 있다. 또 다른 구체예로, 상기 삼량체는 V140C 및 F199C인 4-1BBL 변이체 세 개를 포함하는 것일 수 있다.
- [0055] 상기 삼량체는 4-1BBL 변이체 또는 이의 단편이 서로 직접 연결된 형태일 수 있다. 그러나 상기 삼량체는 4-1BBL 변이체 또는 이의 단편이 링커를 통해 연결된 형태일 수 있다.
- [0056] 상기 삼량체에 존재하는 링커는 상술한 바와 같이, 1 내지 50개, 2 내지 45개, 3 내지 40개, 5 내지 30개, 7 내지 25개의 아미노산으로 구성된 펩타이드일 수 있으며, 구체적으로, 3 내지 40개의 아미노산으로 구성된 펩타이드일 수 있다.
- [0057] 상기 4-1BBL 변이체 또는 이의 단편의 삼량체는 서열번호 39, 서열번호 40 또는 서열번호 41로 표시되는 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드일 수 있다.
- [0058] 또한, 상기 삼량체를 구성하는 각 단량체는 모두 동일한 변이 사이트를 가질 수 있다. 예를 들어, Q146C 및 T241C를 모두 포함하여야만 구조적으로 안정한 삼량체를 형성할 수 있다. 또한, A232C 및 I244C를 포함하거나, V140C 및 F199C를 포함하여야 한다. 다만, 각 단량체의 길이는 필요에 따라 조절될 수 있다.
- [0059] 또한, 링커는 삼량체를 구성하는 단량체의 임의의 부분에 포함될 수 있다. 따라서, 링커를 포함하는 삼량체의 일 구체예는 i) 4-1BBL'-4-1BBL'-4-1BBL', ii) 4-1BBL'-(L)n-4-1BBL'-4-1BBL', iii) 4-1BBL'-4-1BBL'-(L)n-4-1BBL' 및 iv) 4-1BBL'-(L)n-4-1BBL'-(L)n-4-1BBL'으로 구성된 군에서 선택되는 어느 하나일 수 있다. 이때, 4-1BBL 변이체 또는 이의 단편은 "4-1BBL'"로 나타내었다. 또한, 활성 단백질은 AP로 표기하였다. 링커는 "L"로 나타내었다. 이때, n은 0 또는 1일 수 있으며, n이 0일 때에는 링커가 포함되지 않는 것을 의미한다.
- [0060] 본 발명은 다른 측면으로 4-1BBL 변이체 또는 이의 단편의 삼량체 및 활성 단백질을 포함하는 제2형 융합 단백질을 제공한다.
- [0061] 상기 활성 단백질은 상술한 삼량체의 N 말단 또는 C 말단에 결합될 수 있다. 이러한 제2형 융합 단백질의 일 구체예로는 i) 활성 단백질-삼량체, ii) 삼량체-활성 단백질 또는 iii) 활성 단백질-삼량체-활성 단백질일 수 있다. 이때, 삼량체와 활성 단백질은 링커 또는 융합 파트너를 추가적으로 포함할 수 있다. 즉, 제2형 융합 단백질은 4-1BBL 삼량체 및 활성 단백질이 직접 연결된 형태일 수 있으나, 링커 또는 융합 파트너를 통해 연결된 형태일 수 있다.
- [0062] 상기 링커는 상술한 바와 같이, 1 내지 50개, 2 내지 45개, 3 내지 40개, 5 내지 30개, 7 내지 25개의 아미노산으로 구성된 펩타이드일 수 있으며, 구체적으로, 3 내지 40개의 아미노산으로 구성된 펩타이드일 수 있다.
- [0063] 상기 융합 파트너는 상술한 바와 같이, Fc 영역, Fc 영역의 변이체, 하이브리드형 Fc 영역, PEG, XTEN, CTP 및 알부민으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있다.
- [0064] 상기 활성 단백질은 상술한 바와 같이, 사이토카인, 항-중양관련항원(TAA) 항체의 scFv 영역, 면역관문억제제 및 면역자극분자로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있다. 각각의 활성 단백질의 구체예는 상술한 바와 같다.
- [0065] 제2형 융합 단백질은 삼량체, 활성 단백질, 링커 및 융합 파트너의 조합에 의해 다양한 형태로 존재할 수 있다. 이러한 제2형 융합 단백질의 일 구체예는 하기 구조식에서 선택되는 어느 하나 일 수 있다:
- [0066] 1) AP-(4-1BBL')₃; 2) AP-L-(4-1BBL')₃; 3) AP-FP-(4-1BBL')₃; 4) AP-FP-(L)_n-(4-1BBL')₃; 5) AP-(L)_n-FP-(4-1BBL')₃; 6) AP-(L)_n-FP-(L)_n-(4-1BBL')₃; 7) (4-1BBL')₃-AP; 8) (4-1BBL')₃-(L)_n-AP; 9) (4-1BBL')₃-FP-AP; 10) (4-1BBL')₃-(L)_n-FP-AP; 11) (4-1BBL')₃-FP-(L)_n-AP; 12) (4-1BBL')₃-(L)_n-FP-(L)_n-AP; 13) AP-(L)_n-(4-1BBL')₃-(L)_n-AP; 14) AP-(L)_n-FP-(L)_n-(4-1BBL')₃-(L)_n-FP; 15) AP-(L)_n-FP-(L)_n-(4-1BBL')₃-(L)_n-FP-(L)_n-AP.

- [0067] 이때, 4-1BBL 변이체 또는 이의 단편은 "4-1BBL'"로 나타내었다. 또한, 상기 4-1BBL 변이체 또는 이의 단편의 삼량체는 "(4-1BBL')³"으로 나타내었다. 또한, 활성 단백질은 AP로 표기하였다. 또한, 융합 파트너는 "FP"로 표기하였다. 링커는 "L"로 나타내었다. 이때, n은 0 또는 1일 수 있으며, n이 0일 때에는 링커가 포함되지 않는 것을 의미한다.
- [0068] 본 발명은 다른 측면으로 상술한 4-1BBL 변이체 또는 이의 단편; 및 활성 단백질을 포함하는 융합 단백질을 포함하는 제1형 융합 단백질의 삼량체를 제공한다.
- [0069] 이때, 제1형 융합 단백질은 상술한 바와 같이 다양한 형태를 가질 수 있다. 상기 제1형 융합 단백질의 삼량체는 동일한 형태의 제1형 융합 단백질로 구성될 수 있다. 그러나 서로 다른 제1형 융합 단백질 3개가 포함된 헤테로 형태의 삼량체일 수 있다. 특히, 제1형 융합 단백질에 결합되어 있는 활성 단백질의 종류가 서로 상이할 수 있다.
- [0070] 상기 활성 단백질은 상술한 바와 같이, 사이토카인, 종양관련항원(TAA), scFv 영역 및 면역관문억제제로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있다. 이때, 융합 단백질의 삼량체를 구성하는 단량체 중 어느 하나의 제1형 융합 단백질에는 사이토카인, 다른 단량체에는 종양관련항원이, 다른 단량체는 scFv 영역 또는 면역관문억제제가 결합된 형태일 수 있다. 이러한 조합은 삼량체의 활용 목적에 맞게 적절히 선택될 수 있다.
- [0071] 본 발명은 다른 측면으로, i) 상기 4-1BBL 변이체 또는 이의 단편; ii) 상기 제1형 융합 단백질; iii) 상기 4-1BBL 변이체 또는 이의 단편의 삼량체; iv) 상기 제2형 융합 단백질; 및 v) 상기 제1형 융합 단백질 삼량체로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 단백질을 포함하는 암 또는 감염성 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다
- [0072] 이때, 상기 암은 상술한 바와 같이, 위암, 간암, 폐암, 대장암, 유방암, 전립선암, 난소암, 췌장암, 자궁경부암, 갑상선암, 후두암, 급성 골수성 백혈병, 뇌종양, 신경모세포종, 망막 모세포종, 두경부암, 침샘암 및 림프종으로 구성된 군에서 선택될 수 있다. 또한, 상기 감염성 질환은 B형 간염, C형 간염, 인간 파필로마 바이러스(human papilloma virus: HPV) 감염, 사이토메갈로바이러스(Cytomegalovirus) 감염, 바이러스성 호흡기 질환, 인플루엔자에서 선택될 수 있다.
- [0073] 본 발명은 다른 측면으로, i) 상기 4-1BBL 변이체 또는 이의 단편; ii) 상기 제1형 융합 단백질; iii) 상기 4-1BBL 변이체 또는 이의 단편의 삼량체; iv) 상기 제2형 융합 단백질; 및 v) 상기 제1형 융합 단백질 삼량체로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 단백질을 코딩하는 뉴클레오티드가 포함된 재조합 바이러스를 유효 성분으로 포함하는 암 또는 감염성 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.
- [0074] 상기 암 또는 감염성 질환은 상술한 바와 같다.
- [0075] 상기 바이러스는 아데노바이러스, 아데노-부속 바이러스(Adeno-associated viruses: AAV), 레트로바이러스, 렌티바이러스, 헤르페스 심플렉스 바이러스 또는 백시니아 바이러스로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나일 수 있다. 구체적으로, 상기 바이러스는 아데노-부속 바이러스(AAV)일 수 있다. 상기 아데노 부속 바이러스는 특정 혈청형 (serotype)에 한정되지 않으며, 바람직하게는 AAV1 내지 AAV9 중 어느 하나일 수 있다.
- [0076] 상기 아데노-부속 바이러스(AAV)는 비분열 세포를 감염시킬 수 있고, 다양한 종류의 세포에 감염할 수 있는 능력을 갖고 있기 때문에 본 발명의 유전자 전달 시스템으로 적합하다. AAV 벡터의 제조 및 용도에 대한 상세한 설명은 미국 특허 제 5,139,941호 및 제 4,797,368호에 상세하게 개시되어 있다.
- [0077] 전형적으로, AAV 바이러스는 두 개의 AAV 말단 리피트가 옆에 위치되어 있는 목적의 유전자 서열을 포함하는 플라스미드 및 말단 리피트가 없는 야생형 AAV 코딩 서열을 포함하는 발현 플라스미드를 동시 형질전환시켜 제조될 수 있다.
- [0078] 본원 발명의 암 또는 감염성 질환의 예방 또는 치료용 조성물에서 그 유효성분이 활성을 나타낼 수 있는 한, 용도, 제형, 배합 목적 등에 따라 임의의 양(유효량)으로 포함될 수 있는데, 통상적인 유효량은 조성물 전체 중량을 기준으로 할 때 0.001 중량% 내지 20.0 중량% 범위 내에서 결정될 것이다. 여기서 "유효량"이란 항암 또는 감염성 질환의 치료 효과를 유도할 수 있는 유효성분의 양을 말한다. 이러한 유효량은 당업자의 통상의 능력 범위 내에서 실험적으로 결정될 수 있다.
- [0079] 이때, 상기 약학적 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체를 더 포함할 수 있다. 상기 약학적으로 허용 가능한 담체는 환자에게 전달하기에 적절한 비-독성 물질이면 어떠한 담체라도 가능하다. 증류수, 알코올, 지방, 왁스 및 비활성 고체가 담체로 포함될 수 있다. 약물학적으로 허용되는 애쥬번트(완충제, 분산제) 또한 약물학적 조

성물에 포함될 수 있다.

- [0080] 구체적으로, 본원 발명의 약제학적 조성물은 유효성분 이외에 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하여 당업계에 공지된 통상의 방법으로 투여 경로에 따라 비경구용 제형으로 제조될 수 있다. 여기서 "약제학적으로 허용되는" 의미는 유효성분의 활성을 억제하지 않으면서 적용(치방) 대상이 적용 가능한 이상의 독성을 지니지 않는다는 의미이다.
- [0081] 본원 발명의 약제학적 조성물이 비경구용 제형으로 제조될 경우, 적합한 담체와 함께 당업계에 공지된 방법에 따라 주사제, 경피 투여제, 비강 흡입제 및 좌제의 형태로 제제화될 수 있다. 주사제로 제제화할 경우 적합한 담체로서는 멸균수, 에탄올, 글리세롤이나 프로필렌 글리콜 등의 폴리에올 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 링거 용액, 트리에탄올 아민이 함유된 PBS(phosphate buffered saline)나 주사용 멸균수, 5% 텍스트로스 같은 등장 용액 등을 사용할 수 있다.
- [0082] 약제학적 조성물의 제제화와 관련하여서는 당업계에 공지되어 있으며, 구체적으로 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences(19th ed., 1995)] 등을 참조할 수 있다. 상기 문헌은 본 명세서의 일부로서 간주 된다.
- [0083] 본원 발명의 약제학적 조성물의 바람직한 투여량은 환자의 상태, 체중, 성별, 연령, 환자의 중증도, 투여 경로에 따라 1일 0.01 ug/kg ~ 10 g/kg 범위, 바람직하게는 0.01 mg/kg ~ 1 g/kg 범위일 수 있다. 투여는 1일 1회 또는 수회로 나누어 이루어질 수 있다. 이러한 투여량은 어떠한 측면으로든 본원 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 아니 된다.
- [0084] 본 발명은 다른 측면으로, 상기 4-1BBL 변이체 또는 이를 포함하는 융합 단백질 또는 이를 코딩하는 바이러스를 포함하는 약학 조성물을 개체에 투여하는 것을 포함하는 암 또는 감염성 질환의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.
- [0085] 상기 투여는 복강내, 정맥내, 근육내, 피하, 피내, 경구, 비내, 폐내, 직장내 및 종양내로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나의 경로를 통해 수행되는 것일 수 있다. 투여 방법은 투여되는 약물의 종류에 따라 달라질 수 있다.
- [0086] 본 발명은 다른 측면으로, i) 상기 4-1BBL 변이체 또는 이의 단편; ii) 상기 제1형 융합 단백질; iii) 상기 4-1BBL 변이체 또는 이의 단편의 삼량체; iv) 상기 제2형 융합 단백질; 및 v) 상기 제1형 융합 단백질 삼량체로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 단백질을 코딩하는 뉴클레오티드를 제공한다.
- [0087] 한편, 상기 뉴클레오티드는 신호서열(signal sequence) 또는 리더 서열(leader sequence)을 추가적으로 포함할 수 있다. 여기에서 사용된 용어 "신호서열"은 목적 단백질의 분비를 지시하는 신호펩타이드를 코딩하는 핵산을 의미한다. 상기 신호펩타이드는 숙주 세포에서 번역된 후에 절단된다. 구체적으로, 본원 발명의 신호서열은 ER(endoplasmic reticulum) 막을 관통하는 단백질의 이동을 개시하는 아미노산 서열을 코딩하는 뉴클레오티드다. 본원 발명에서 유용한 신호서열은 항체 경쇄 신호서열, 예를 들면 항체 14.18(Gillies et al., J. Immunol. Meth 1989. 125:191-202), 항체 중쇄 신호서열, 예를 들면, MOPC141 항체 중쇄 신호서열(Sakano et al., Nature, 1980. 286: 676-683), 및 당업계에 알려진 다른 신호서열(예, Watson et al., Nucleic Acid Research, 1984. 12:5145-5164를 참조)을 포함한다.
- [0088] 신호서열은 당업계에 그 특징이 잘 알려져 있으며, 통상 16 내지 30개의 아미노산 잔기를 포함하나, 그보다 더 많거나 적은 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 통상적인 신호 펩타이드는 기본 N-말단 영역, 중심의 소수성 영역, 및 보다 극성인(polar) C-말단 영역의 세 영역으로 구성된다. 중심 소수성 영역은 미성숙 폴리펩티드가 이동하는 동안 막지질 이중층을 통하여 신호서열을 고정시키는 4 내지 12개의 소수성 잔기를 포함한다.
- [0089] 개시 이후에, 신호서열은 흔히 신호 펩티다아제(signal peptidases)로 알려진 세포 효소에 의하여 ER의 루멘(lumen) 내에서 절단된다. 이때, 상기 신호서열은 tPa(tissue Plasminogen Activation), HSV gDs(signal sequence of Herpes simplex virus glycoprotein D), 또는 성장 호르몬(growth hormone)의 분비신호서열일 수 있다. 바람직하게, 포유동물 등을 포함하는 고등 진핵 세포에서 사용되는 분비 신호서열을 사용할 수 있다. 또한, 본원 발명의 분비 신호서열은 야생형 IL-7에 포함된 신호서열을 사용하거나, 숙주세포에서 발현 빈도가 높은 코돈으로 치환하여 사용할 수 있다.
- [0090] 본 발명은 다른 측면으로, 상기 뉴클레오티드가 적재된 발현 벡터를 제공한다.
- [0091] 본원 발명에서 사용된 용어 "벡터"는 숙주 세포에 도입되어 숙주 세포 유전체 내로 재조합 및 삽입될 수 있다.

또는 상기 벡터는 에피솜으로서 자발적으로 복제될 수 있는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산 수단으로 이해된다. 상기 벡터는 선형 핵산, 플라스미드, 과지미드, 코스미드, RNA 벡터, 바이러스 벡터 및 이의 유사체들을 포함한다. 바이러스 벡터의 예로는 레트로바이러스, 아데노바이러스, 및 아데노-관련 바이러스를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 또한, 상기 플라스미드는 항생제 내성 유전자와 같은 선별 마커를 포함할 수 있고, 플라스미드를 유지하는 숙주 세포는 선택적인 조건하에서 배양될 수 있다.

[0092] 본원 발명에서 사용된 용어, 목적 단백질의 "유전자 발현" 또는 "발현"은, DNA 서열의 전사, mRNA 전사체의 번역 및 융합 단백질 생산물 또는 이의 단편의 분비를 의미하는 것으로 이해된다. 유용한 발현 벡터는 RcCMV(Invitrogen, Carlsbad) 또는 이의 변이체일 수 있다. 상기 발현 벡터는 포유류 세포에서 목적 유전자의 연속적인 전사를 촉진하기 위한 인간 CMV(cytomegalovirus) 프로모터, 및 전사 후 RNA의 안정상태 수준을 높이기 위한 우태 성장 인자(bovine growth hormone) 폴리아데닐레이션 신호서열을 포함할 수 있다.

[0093] 본 발명은 다른 측면으로, 상기 발현 벡터로 형질감염된 숙주 세포를 제공한다. 상기 숙주세포는 본 발명에 따른 폴리뉴클레오타이드가 포함된 발현벡터가 형질전환된 세포로서, 원핵세포 또는 진핵세포일 수 있다. 구체적으로, 포유동물세포일 수 있다. 상기 형질전환은 통상의 기술분야에 공지된 방법으로 수행될 수 있다. 한편, 상기 원핵세포의 일 예는 *E. coli*일 수 있으며, 진핵세포의 일 예는 효모(Yeast)일 수 있다. 또한, 상기 포유동물 세포는 NS/O 골수종 세포(NS/O myeloma cell), 293 세포, 중국 햄스터 난소 세포(CHO cell), HeLa 세포, CapT 세포(인간 양수 유래 세포) 또는 COS 세포일 수 있다.

[0094] 본 발명은 다른 측면으로, 상기 형질감염된 숙주세포로부터 i) 상기 4-1BBL 변이체 또는 이의 단편; ii) 상기 제1형 융합 단백질; iii) 상기 4-1BBL 변이체 또는 이의 단편의 삼량체; iv) 상기 제2형 융합 단백질; 및 v) 상기 제1형 융합 단백질 삼량체로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 단백질을 수득하는 단계를 포함하는 단백질 제조 방법을 제공한다.

[0095] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예 등을 들어 상세하게 설명하기로 한다. 그러나 본 발명에 따른 실시예들은 여러 가지 다른 형태로 변형될 수 있으며, 본 발명의 범위가 하기 실시예들에 한정되는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0096] **실시예 1. 유전자 컨스트럭트 제조**

[0097] 도 1에 나타난 바와 같이, 다양한 형태의 재조합 4-1BBL(서열 ver.1 내지 42)을 제조하였다. 구체적으로, 유전자 컨스트럭트의 제조에 있어, 삽입할 유전자 서열은 세 가지 방법으로 제조하였다.

[0098] 첫 번째 방법은 삽입할 유전자를 직접 합성하는 것으로, 전체 유전자 서열을 합성한 후 pcDNATM3.1 발현 벡터(InvitrogenTM)에 삽입하였다. 두 번째 방법은 이미 만들어진 컨스트럭트를 기반으로 PCR을 통해 삽입할 유전자 서열을 합성하였다. 세 번째 방법은 완성된 컨스트럭트에 PCR 기반 유전자 서열을 변경하였다.

[0099] PCR은 변성(denature), 어닐링(annealing) 및 신장(extension) 과정을 35회 반복하여 수행하였다. 변성 과정은 98℃에서 15초, 어닐링 과정은 55℃에서 30초, 그리고 신장 과정은 72℃에서 60초 수행하였다. 얻어진 PCR 산물을 1% 아가로오즈 겔에서 200V의 전압으로 20분간 전기영동을 수행하여 약 2,625bp 크기의 밴드를 겔 추출하였다. pGP30 주형과 더불어 EcoRI과 XhoI(New England Biolabs, UK)로 37℃에서 2시간 반응시킨 후 전기영동을 수행하고 겔 추출하였다. 절단된 pcDNATM3.1 벡터(InvitrogenTM)와 삽입할 유전자(약 2.6 kb)를 라이게이션하였다. DH5 α 수용성 세포(RBC)를 이용하여 형질전환(transformation)과정을 거쳐 37℃에서 0/N 배양 후 콜로니를 취했다. 이후, 액체 배양액에서 37℃의 온도로 16시간 배양 후 miniprep 키트(코스모진텍, KR)를 사용하여 플라스미드를 추출하였다. EcoRI과 XhoI으로 DNA 맵핑(mapping)하여 8kb와 2.6 Kp의 밴드를 얻은 클론을 시퀀싱 의뢰(코스모진텍, KR)하였다.

[0100] 그 결과, 뉴클레오타이드 BLAST를 통해 최적화된 DNA 서열과 대조하여 뉴클레오티드 서열이 100% 일치하는 클론을 확보하였다. 이러한 방식으로, 하기 물질들을 포함하는 Ver.1 내지 Ver.42의 발현벡터를 제조하였다: Anti-HER2 scFv, Anti-EGFR scFv, Anti-MUC-1 scFv, Anti-CTLA-4 scFv, Anti-LAG-3 scFv, Anti-TIM-3 scFv, Anti-KIR scFv, IL-2,4,6,7, IL-12, IL-15, IL-18, IL-27, IFN- α , IFN- β , IFN- γ 및 GM-CSF.

[0101] **실시예 2. 재조합 4-1BBL 및 이를 포함하는 융합 단백질의 생산**

[0102] 상기 실시예 1에서 확보된 발현 벡터를 ExpiCHO-STM(Thermo fisher, #A29127) 세포에 ExpiCHOTM 발현 시스템(Thermo fisher, USA, Cat No. A29129)을 이용하여 형질주입하였다. 37℃, 습한 상태(humidified), 8% CO₂ 및 120 rpm의 조건으로 셰이킹(shaking)하면서, CO₂ 인큐베이터에서 18 내지 22시간 배양한 후 ExpiCHOTM 인헨서

(enhancer) 및 피드(feed)를 첨가하였다. 이후, 32℃, 습한 상태(humidified), 5% CO₂ 및 120 rpm의 조건으로 셰이킹하면서, CO₂ 인큐베이터에서 7 내지 10일간 배양하였다. 배양 7일 차에 0.6 mL의 세포를 취해 Vi-cell XR 을 이용하여 살아있는 세포 밀도(viable cell density)와 생존율(viability)을 측정하였다.

[0103] 살아있는 세포 밀도와 세포 생존율을 측정하여 생존율이 75%에 도달하면 배양액을 모아 3,600 rpm의 속도로 15 분간 원심분리하여 상층액과 세포 펠렛을 분리하였다. 7일 차 생존율이 75% 이상이면 생존율이 75%에 도달할 때 까지 추가 배양한 후 수득(harvest)하였다. 원심분리가 완료된 배양액은 저장 용기(storage bottle)가 장착된 0.22 um의 용기 탑 필터(bottle top filter)에 상층액을 여과하였다.

[0104] **실시예 3. 재조합 4-1BBL 및 이를 포함하는 융합 단백질의 정제**

[0105] 수득 완료한 배양액은 기본적으로 4℃에 보관하며 가능하면 즉시 정제를 진행하였다. Mabselect SuRe resin(GEHC, Cat No.28926977)을 이용하여 Protein A 친화성 크로마토그래피를 하기 표 1과 같은 프로토콜로 수행하였다.

표 1

[0106]

Step	Description	Buffer	Column Volume	Buffer B %	Remarks
1	Equilibrium	Buffer A	5	0	-
2	Sample application		-	-	OBC 6.45 mg/mL
3	Re-Equilibrium	Buffer A	5	0	-
4	Intermediate wash I	Buffer B	5	0	-
5	Intermediate wash II	Buffer C	5	0	-
6	Elution	Buffer D	5	100	UV cut off 200 mAU-200 mAU Eluate Neutralization
7	CIP	Buffer E	5	100	-
8	Re-Equilibrium	Buffer A	5	0	

[0107] **실시예 4. 재조합 4-1BBL 및 이를 포함하는 융합단백질의 생산성 및 순도 확인**

[0108] 재조합 4-1BBL 변이체의 정제된 양(생산성)을 Nano-drop UV 정량법을 이용하여 측정하였다. ProtParam tool(<https://web.expasy.org/protparam/>)에서 아미노산 서열을 이용하여 단백질의 흡광 계수(Extinction coefficients) 값을 측정하였다. 이때, 흡광 계수는 물에서 측정된 280 nm에서 M⁻¹ cm⁻¹ 단위로 나타내었다.

[0109] Nano-drop(nanophotometer N50 touch, T50740)에서 protein UV 정량을 선택한 후, 측정하고자 하는 단백질의 흡광 계수를 입력하고 정량하였다. 상기와 같은 과정을 3회 반복하였고 평균값으로 정량하였다. 또한, 재조합 4-1BBL 변이체의 순도는 하기와 같은 실험 조건으로 확인하였다.

[0110] Column: TSK-GEL G3000SWxL (7.8 x 300 mm)

[0111] Mobile phase: 50 mM Na-Pi, 300 mM NaCl, 10% ACN pH 7.0

[0112] Flow rate: 0.5 ml/min

[0113] Running time: 40 min

[0114] Injection Volume: 1 mg/ml, 20 µl

[0115] 재조합 4-1BBL 변이체 및 이를 포함하는 융합단백질의 생산성 및 순도측정 결과를 하기 표 2에 나타내었다.

표 2

[0116]

Code #	protein yield (mg /200ml)	Purity (%)
Ver.7	2.0	N.D
Ver.5	3.0	N.D
Ver.6	0.6	N.D
Ver.8	0.6	N.D
Ver.9	0.8	N.D

Ver.17	4.4	80
Ver.4	N.D	N.D
Ver.14	3.6	81.2
Ver.30	N.D	N.D
Ver.31	1.1	7.29
Ver.32	4.9	78.8
Ver.33	3.0	93.8
Ver.34	8.1	91.5
Ver.38	11.4	88

[0117] **4.1. 야생형 4-1BBL 삼량체의 생산**

[0118] 4-1BBL의 경우 삼량체를 생산하기 위하여 링커를 이용하였다. 4-1BBL 단량체를 링커로 연결하여 삼량체 형태로 생산할 때 4-1BBL 단량체와 4-1BBL 단량체 사이의 거리가 10 내지 50 Å가 될 수 있도록 3 내지 40개의 아미노산 링커를 사용하였다. 도 1의 Ver. 1 내지 42에서 상기와 같은 링커들을 도입하였다.

[0119] 상기 표 2에서 확인할 수 있듯이, 링커의 길이 또는 사용한 4-1BBL의 아미노산 갯수에 상관없이 Ver.1 내지 Ver.9의 생산성이 매우 낮음을 알 수 있었고, 낮은 생산성으로 인해 순도를 확인할 수 없었다. 따라서, 링커로 야생형의 4-1BBL 삼량체를 생산하는 것은 매우 어려움을 알 수 있었다.

[0120] **4.2. 4-1BBL 변이체로 구성된 4-1BBL 삼량체의 생산**

[0121] 상기 실시예 4.1의 문제를 해결하기 위하여, 4-1BBL 단량체에 3 종류의 변이서열을 도입하였다. 단량체를 생산하거나 단량체를 링커로 연결하였을 때, 자발적으로 이황화 결합을 이루어 삼량체가 형성될 수 있도록 4-1BBL 변이체 1(Q146C/T241C), 4-1BBL 변이체 2(I244C/A232C) 및 4-1BBL 변이체 3(F199C/V140C)을 제조하였다.

[0122] 그 결과, Ver.10 내지 Ver.13, Ver.20 내지 Ver.27 이 성공적으로 생산됨을 확인하고, 이들을 포함하는 보다 복잡한 형태의 융합단백질도 제조하여 확인하였다.

[0123] 상기 표 2에 나타난 바와 같이, Ver.17 및 Ver.14 각각의 재조합 4-1BBL의 경우, 배양액으로부터 각각 4.4 mg 및 3.6 mg의 목적 단백질을 정제할 수 있었다. 이는 배양액 1 mL 당 각각 17 ug 및 14 ug에 해당하는 양으로서, 변이체가 안정적으로 삼량체를 이루어 안정화되고 생산성이 향상됨을 알 수 있었다. 이러한 결과는 도 2 및 도 3a의 겔 상에서도 확인할 수 있었으며, protein A 정제만으로도 순도 80% 이상의 물질을 얻을 수 있음을 알 수 있었다.

[0124] **4.3. 공지된 4-1BBL 변이체로 구성된 4-1BBL 삼량체의 생산**

[0125] 종래 기술(WO 2016/029043 A1)은 4-1BBL 삼량체에 대하여 공지하고 있으나, 이론적인 가능성을 제시하고 있을 뿐, 구체적인 실험예는 보여주지 않고 있다. 공지된 변이체 중 두 종류(L181C/G231C, L204C/Q94C)를 무작위적으로 선택하여 생산하였다(Ver.28 내지 Ver.31).

[0126] 생산 결과, 상기 표 2에 나타난 바와 같이, 변이체 Ver.30 및 Ver.31 모두 생산성 및 순도가 본 발명의 변이체인 Ver.14에 비해 현저히 낮아 측정이 불가능하거나 극소량이었다. 따라서, 종래 기술에서 예측하였던 변이체는 실제로는 생산이 되지 않는 것을 알 수 있었다.

[0127] **실시예 5. IL-7-hyFc-4-1BBL의 활성 비교**

[0128] 본 발명에 따른 4-1BBL 변이체를 포함하는 융합 단백질을 생산한 후, 물질의 효능을 평가하였다. 4-1BBL 변이체를 포함하는 융합 단백질의 4-1BB 수용체(receptor)에 대한 생물학적 활성을 측정하기 위해, 프로메가사의 4-1BB 바이오어세이 키트를 이용하여 리포터 어세이(reporter assay)를 수행하였다. 4-1BB 리간드에 의해 4-1BB 수용체에 신호가 전달되면 NF-κB 유전자가 활성화되는데, 이때 NF-κB의 promoter 작동에 의해 luciferase가 발현되는 Jurkat T 세포주를 이용하였다.

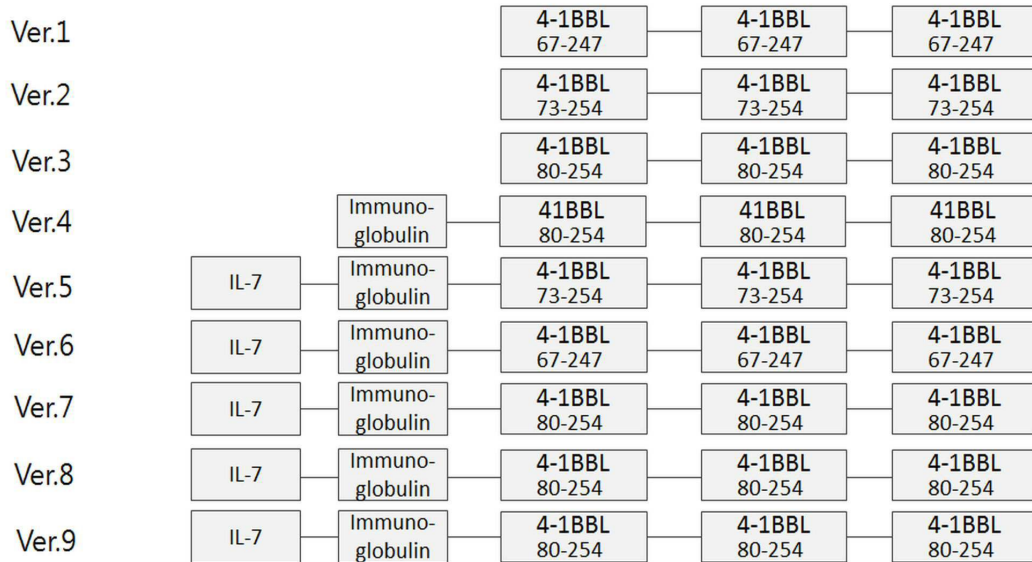
[0129] 조작된 Jurkat T 세포를 96 웰 플레이트에 넣고 야생형 4-1BBL 삼량체인 Ver.7 및 Ver.6, 그리고 본 발명의 4-1BBL 변이체인 Ver.17을 각각 처리하였다. 대조군으로 재조합 인간 4-1BB 리간드(rh4-1BBL)를 농도별로 처리하였다. 재조합 인간 4-1BB 리간드는 단량체 형태이기 때문에 2차 항체를 함께 처리하여 4-1BB 리간드를 교차 결합(cross-linking)시킴으로써 활성을 유도하였다.

- [0130] 이후, 37°C의 온도로 5% CO₂ 인큐베이터에서 6시간 동안 반응시키고, 루시페라아제 어레이 기질을 처리하여 1분간 반응시킨 뒤 발광(luminescence)을 측정하였다. 그 결과를 도 4에 나타내었다.
- [0131] 도 4에 나타난 바와 같이, Ver.17의 EC₅₀ 값은 175.1 pM 이었으며, 이는 263 pM의 EC₅₀ 값을 가진 Ver.7에 비해 효능이 향상된 것으로 확인되었다. Ver.6의 경우 활성을 거의 보이지 않았으며, 대조군으로 사용한 제조합 4-1BBL에 비해서도 Ver.7과 Ver.17의 활성은 월등히 높았다. 이때, Ver.7의 생산성을 겔 상에서 도 3b와 같이 나타내었다.
- [0132] 한편, Ver.5 및 Ver.6은 활성이 매우 낮았다. 따라서, 복잡한 형태의 융합 단백질에서도 본 발명에 따른 4-1BBL 변이체는 활성을 가지며, 이들의 활성이 다량체 형성을 유도시킨 제조합 4-1BBL에 비해서도 월등히 높음을 확인하였다.
- [0133] **실시예 6. TAA-hyFc-4-1BBL의 활성 비교**
- [0134] 본 발명에 따른 4-1BBL 변이체에 종양 관련 항원(Tumor associated antigen, TAA)의 scFv를 결합하여 융합 단백질의 형태로 생산하였고, 이들의 물질의 효능을 평가하였다. 도 5에 나타난 바와 같이, 4-1BBL 삼량체에 CEA의 scFv를 융합한 경우, 순도 78.8% 및 20 ug/ml의 생산성을 보였다. 또한, 도 6에 나타난 바와 같이, 4-1BBL 삼량체에 FAP의 scFv를 융합한 경우, 순도 97% 및 9 ug/ml의 생산성을 보였다. 도 7에 나타난 바와 같이, 4-1BBL 삼량체에 EpCAM의 scFv를 융합한 경우, 순도 91.5%, 28 ug/ml의 생산성을 보였다.
- [0135] 또한, TAA를 포함하는 융합 단백질의 4-1BBL 변이체가 활성을 가지는지 상기 실시예 5와 같은 방법으로 확인하였다. 도 8에 나타난 바와 같이, TAA-hyFc-4-1BBL 물질 3종(Ver.32 내지 Ver.34) 모두 높은 활성을 나타내었다. 대조군인 제조합 인간 4-1BB 리간드(rh4-1BBL)에 비하여 유의적으로 높아 약효를 나타내기에 충분함을 알 수 있었다.
- [0136] EC₅₀ 값은 Ver.32의 경우 136.8 pM, Ver.33의 경우 246.4 pM, Ver.34의 경우 240.3 pM의 EC₅₀ 값을 가진 것으로 확인되었다. 상기 값 정도의 생물학적 활성은 항암제로 사용하였을 때, 융합 단백질이 종양 특이적으로 분포하면서 주변의 T 세포나 NK 세포를 활성화 시키기에 충분한 수준이다.
- [0137] **실시예 7. ICIs-hyFc-4-1BBL의 활성 비교**
- [0138] 본 발명에 따른 4-1BBL 변이체에 면역관문억제제로서 PD-1/PDL-1을 융합하여 융합 단백질을 제조하였다. 도 9에 나타난 바와 같이, anti-PD-L1 scFv를 융합하여 4-1BBL 변이체를 생산한 경우, 순도 88.5% 및 46 ug/ml의 높은 생산성을 보였다. 생산된 물질이 활성을 가지는지 확인하였을 때, 도 10에 나타난 바와 같이, 233.8 pM의 EC₅₀ 값을 가진 것으로 확인되었다. 이는 항암 효능을 가지기에 충분한 활성이며, 융합된 PD-1/PDL-1 면역관문억제제의 효과와 함께 작용하여 상승효과를 가질 수 있다.

도면

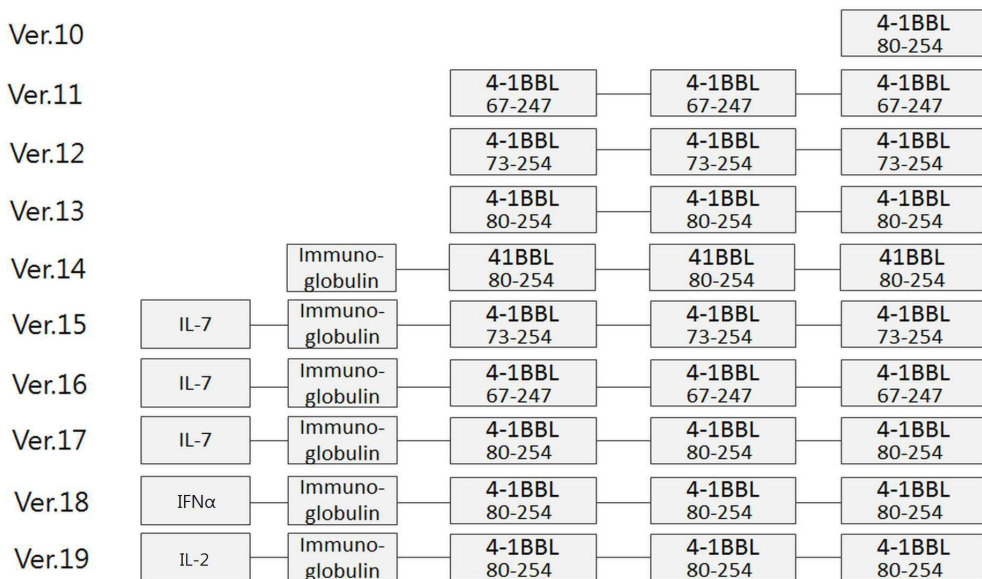
도면1a

Wild Type Fusion



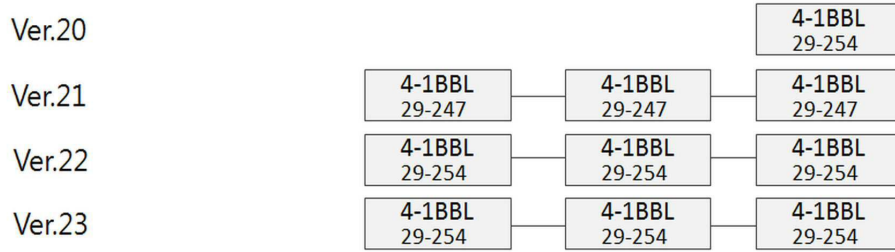
도면1b

4-1BBL mutein(Q146C, T241C) Fusion



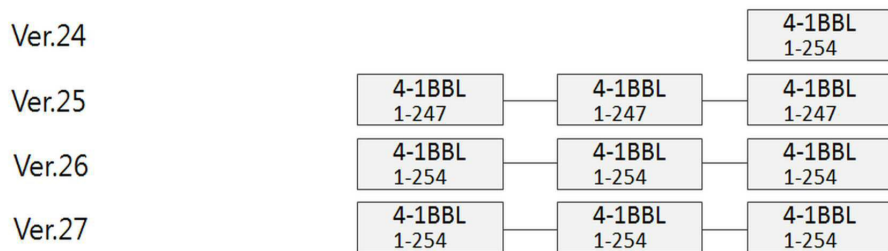
도면1c

4-1BBL mutein(I244C, A232C) Fusion



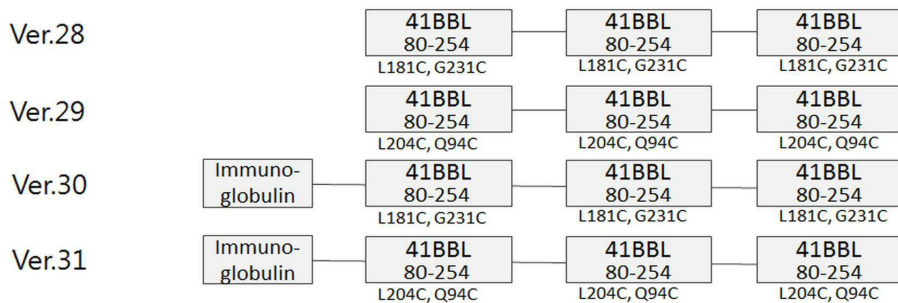
도면1d

4-1BBL mutein(F199C, V140C) Fusion

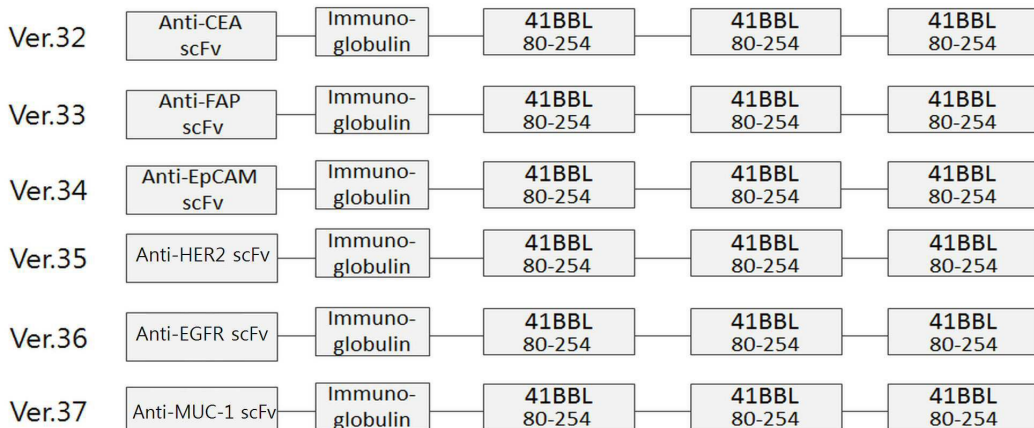


도면1e

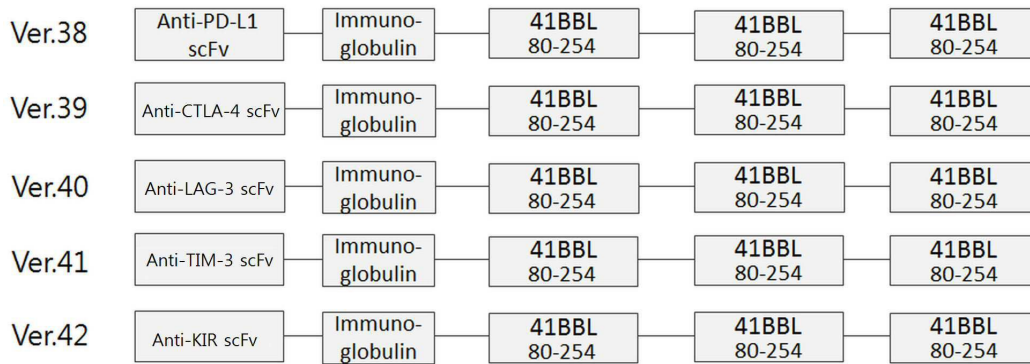
4-1BBL mutein Fusion



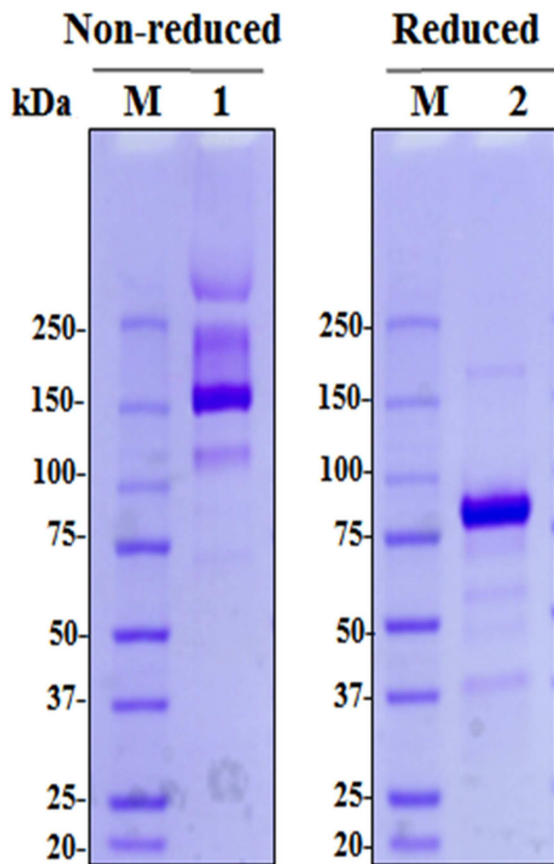
도면1f



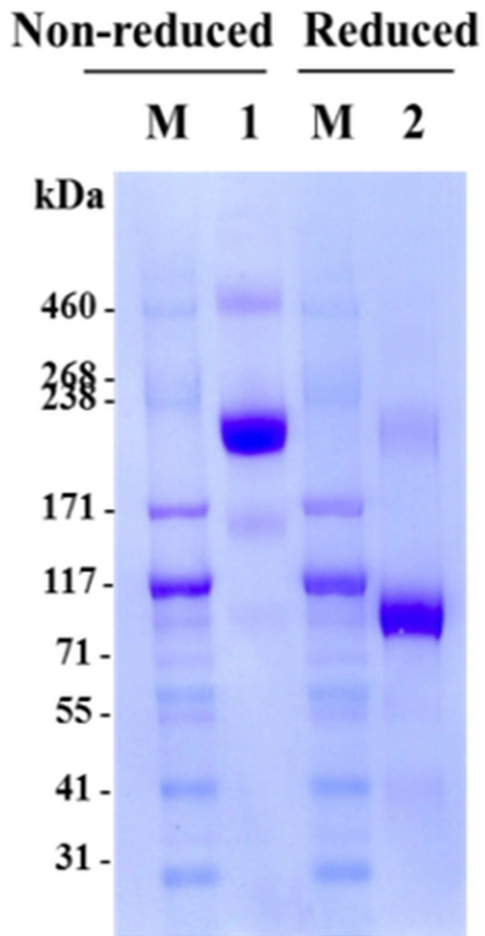
도면1g



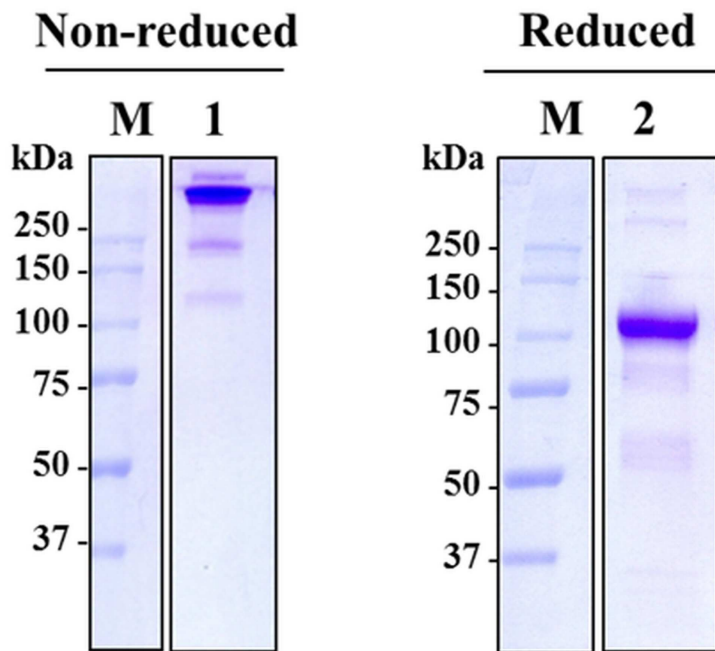
도면2



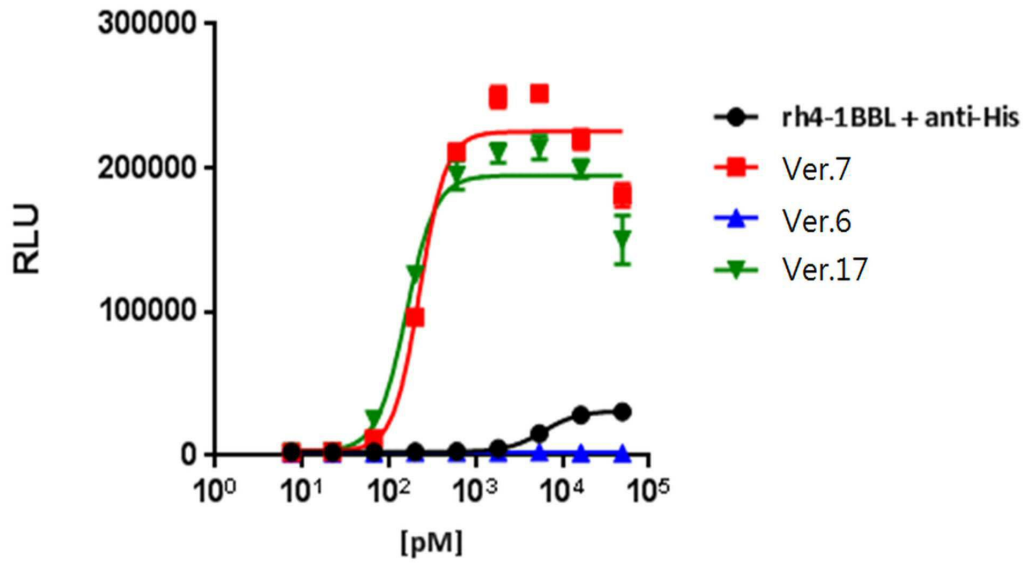
도면3a



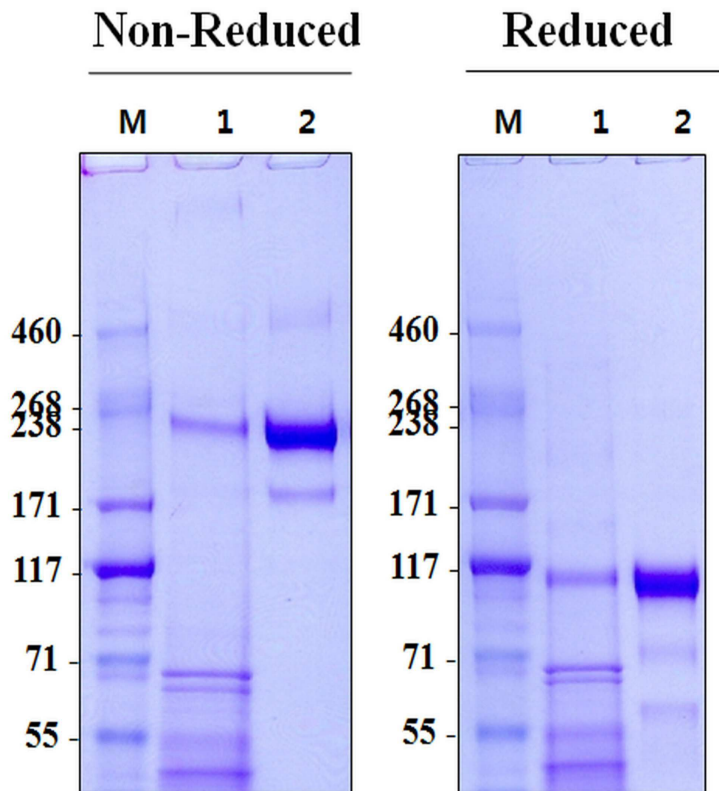
도면3b



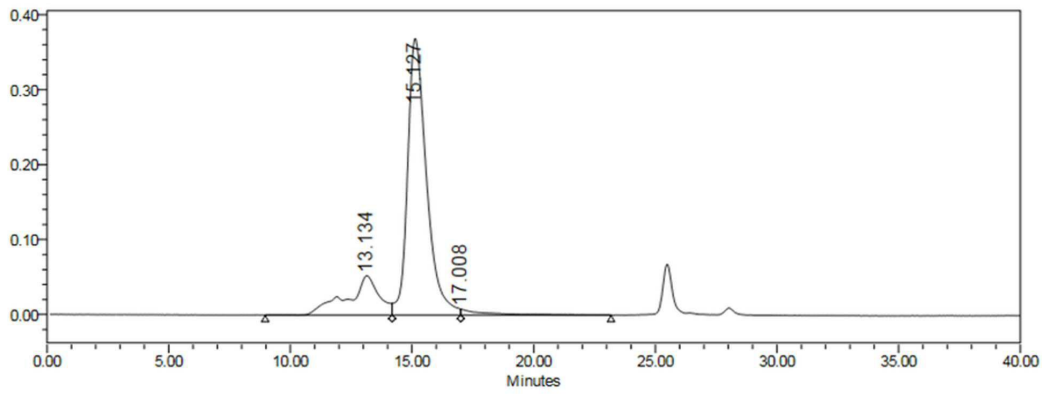
도면4



도면5a

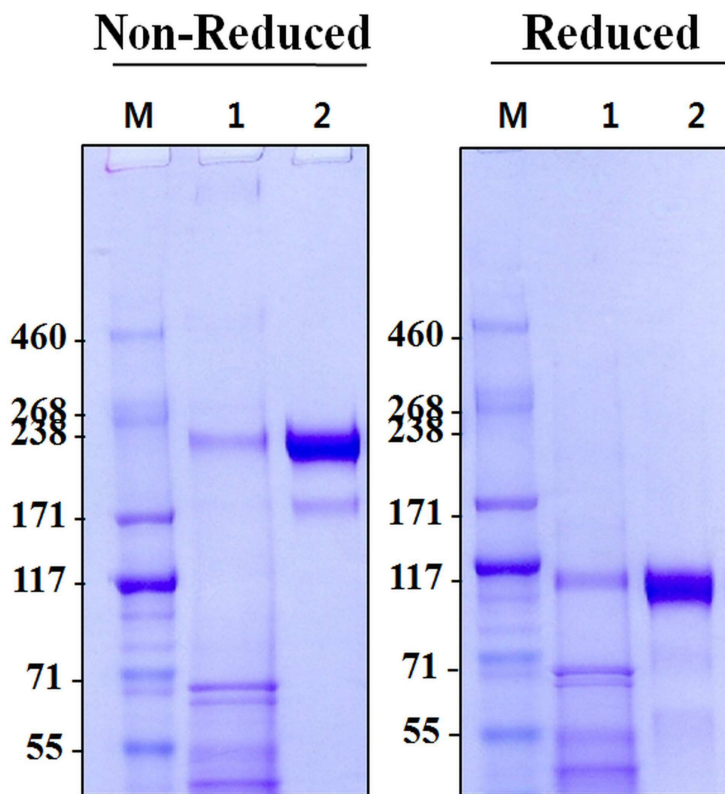


도면5b

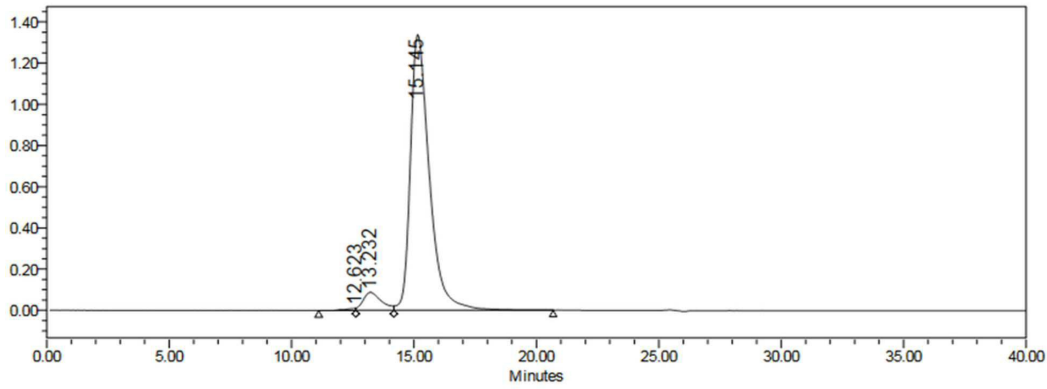


	RT	Area	% Area	Height
1	13.134	4813749	19.04	52516
2	15.127	19923495	78.79	368873
3	17.008	549699	2.17	8188

도면6a

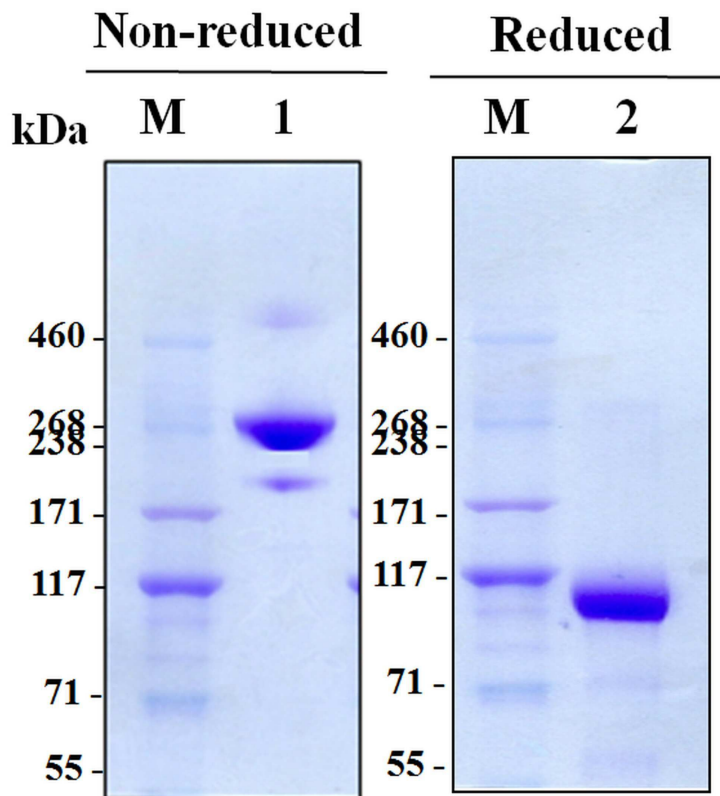


도면6b

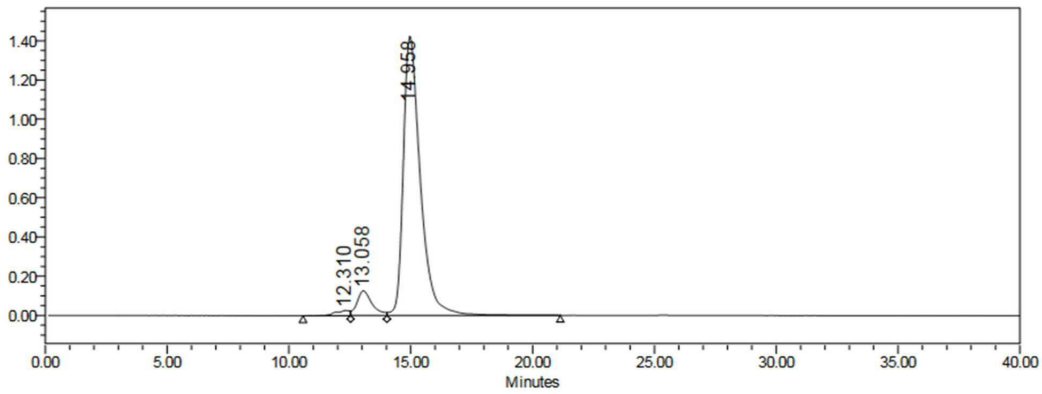


	RT	Area	% Area	Height
1	12.623	263274	0.34	10595
2	13.232	4498744	5.86	87193
3	15.145	71968568	93.79	1338877

도면7a

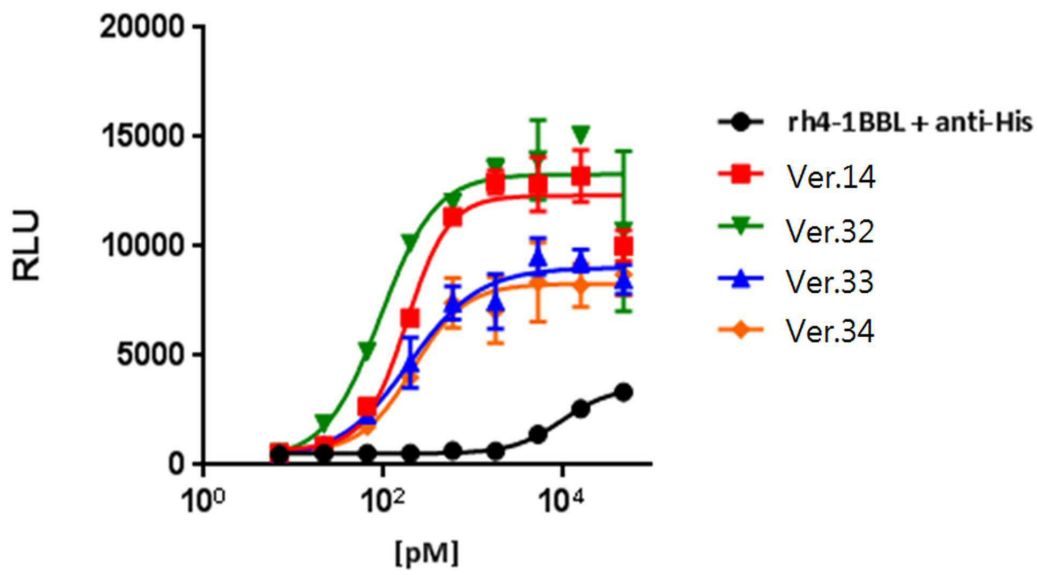


도면7b

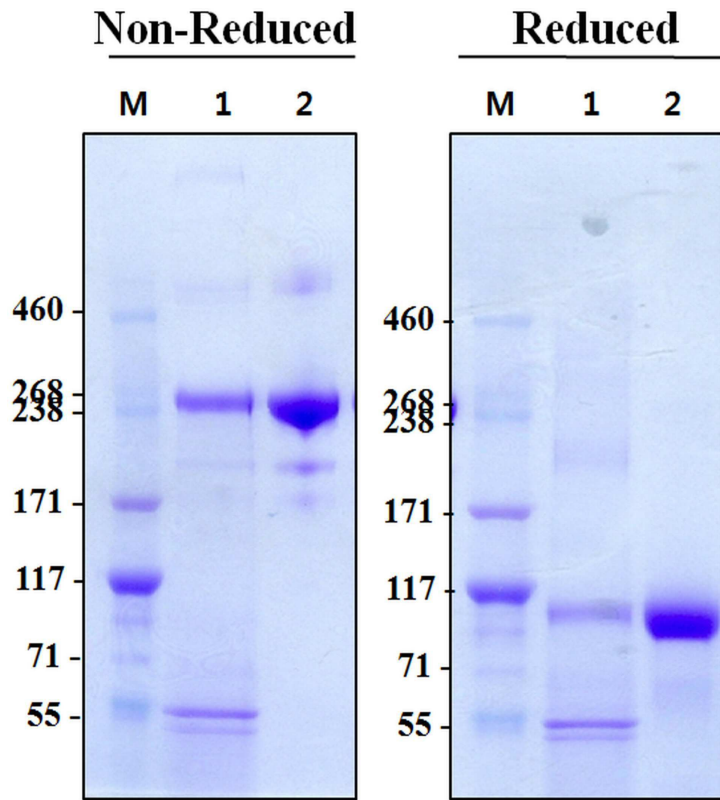


	RT	Area	% Area	Height
1	12.310	1006616	1.33	25913
2	13.058	5374067	7.12	126300
3	14.958	69055781	91.54	1423917

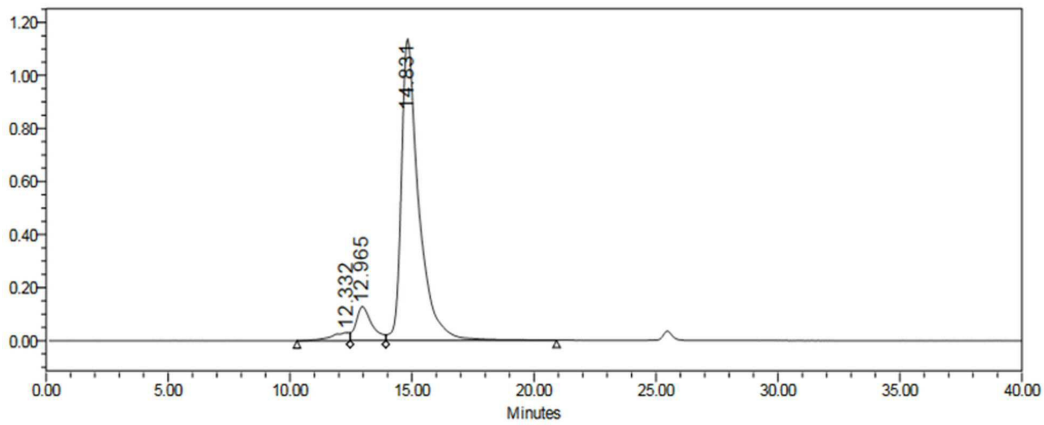
도면8



도면9a

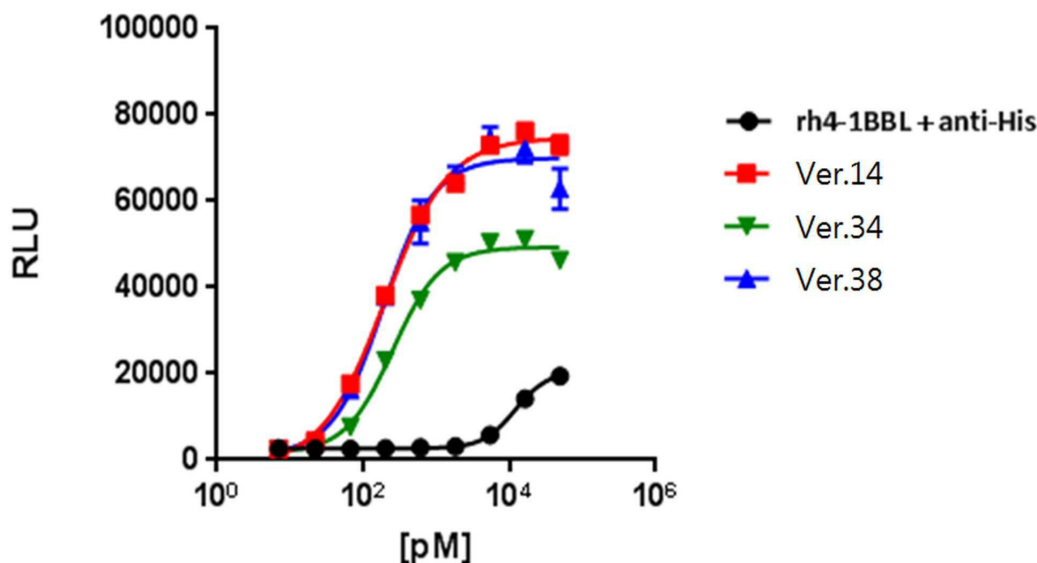


도면9b



	RT	Area	% Area	Height
1	12.332	1565717	2.46	30362
2	12.965	5760011	9.03	127798
3	14.831	56438257	88.51	1136978

도면10



도면11a

Ver.1 (서열번호 42)
 SPRLREGPELSPDPAAGLGLDRQGMRAQLVAQNLVLDGPLSVYSDPGAIVSLTGSLYSYKEDTELVAKAGVYVFFQLELRVIA
 GEGSSVSLALHLQPLRSAA GAAALATVLDPLPA SSEARN SA FGFRQLHLSAQRLGVHLHTEARARHAWQLTQG
 ATVLGFRVTP EIPAGGGGSSGGSGGGSSPLRREGPELSPDPAAGLGLDRQGMRAQLVAQNLVLDGPLSVYSDPGAIVSL
 TGSLYSYKEDTELVAKAGVYVFFQLELRVIA GEGSSVSLALHLQPLRSAA GAAALATVLDPLPA SSEARN SA FGFRQLHLSAQRLGVHLHTEARARHAWQLTQG
 ATVLGFRVTP EIPAGGGGSSGGSGGGSSPLRREGPELSPDPAAGLGLDRQGMRAQLVAQNLVLDGPLSVYSDPGAIVSLTGSLYSYKEDTELVAKAGVYVFFQLELRVIA
 GEGSSVSLALHLQPLRSAA GAAALATVLDPLPA SSEARN SA FGFRQLHLSAQRLGVHLHTEARARHAWQLTQGATVGLFRVTP EIPAG

Ver.2 (서열번호 43)
 GPSELSPDPAAGLGLDRQGMRAQLVAQNLVLDGPLSVYSDPGAIVSLTGSLYSYKEDTELVAKAGVYVFFQLELRVIA G
 EGSSVSLALHLQPLRSAA GAAALATVLDPLPA SSEARN SA FGFRQLHLSAQRLGVHLHTEARARHAWQLTQGATVGLG
 FRVTP EIPAGLSPSPRSEGSSGGSGGGSGGGSSPDRPAAGLGLDRQGMRAQLVAQNLVLDGPLSVYSDPGAIVSLTGSL
 YKEDTELVAKAGVYVFFQLELRVIA GEGSSVSLALHLQPLRSAA GAAALATVLDPLPA SSEARN SA FGFRQLHLSAQ
 QRLGVHLHTEARARHAWQLTQGATVGLFRVTP EIPAGLSPSPRSEGSSGGSGGGSGGGSSPDRPAAGLGLDRQGMRAQLV
 A QNLVLDGPLSVYSDPGAIVSLTGSLYSYKEDTELVAKAGVYVFFQLELRVIA GEGSSVSLALHLQPLRSAA GAAAL
 ALTVDPLPA SSEARN SA FGFRQLHLSAQRLGVHLHTEARARHAWQLTQGATVGLFRVTP EIPAGLSPSRSE

Ver.3 (서열번호 44)
 DPAAGLGLDRQGMRAQLVAQNLVLDGPLSVYSDPGAIVSLTGSLYSYKEDTELVAKAGVYVFFQLELRVIA GEGSSV
 SALHLQPLRSAA GAAALATVLDPLPA SSEARN SA FGFRQLHLSAQRLGVHLHTEARARHAWQLTQGATVGLFRVTP E
 IPAGLSPSPRSEGSSGGSGGGSGGGSSPDRPAAGLGLDRQGMRAQLVAQNLVLDGPLSVYSDPGAIVSLTGSLYSYKEDTE
 LVA KAGVYVFFQLELRVIA GEGSSVSLALHLQPLRSAA GAAALATVLDPLPA SSEARN SA FGFRQLHLSAQRLGV
 HLHTEARARHAWQLTQGATVGLFRVTP EIPAGLSPSRSEGSSGGSGGGSGGGSSPDRPAAGLGLDRQGMRAQLVAQNL
 VLDGPLSVYSDPGAIVSLTGSLYSYKEDTELVAKAGVYVFFQLELRVIA GEGSSVSLALHLQPLRSAA GAAALATVLDPL
 PA SSEARN SA FGFRQLHLSAQRLGVHLHTEARARHAWQLTQGATVGLFRVTP EIPAGLSPSRSE

Ver.4 (서열번호 45)
 GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGG
 VHNKAKTPREEQPNSTYRVSVLTVLHQDWLNKGEYKQVSNKGLPSSIEKTKSKAKGQPRBPQVTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFPYSDI
 AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHNHYTQKSLSLGGKSPKQAQGGGGG
 ACPQAEGSGGGSGSAGAKASAPAGGGGGGDPAGLGLDRQGMRAQLVAQNLVLDGPLSVYSDPGAIVSLTGSLYSYKEDTELVA
 KAGVYVFFQLELRVIA GEGSSVSLALHLQPLRSAA GAAALATVLDPLPA SSEARN SA FGFRQLHLSAQRLGVHLHTEARARHAWQLTQG
 ATVGLFRVTP EIPAGLSPSRSEGSSGGSGGGSGGGSSPDRPAAGLGLDRQGMRAQLVAQNLVLDGPLSVYSDPGAIVSLTGSLYSYKEDTELVA
 KAGVYVFFQLELRVIA GEGSSVSLALHLQPLRSAA GAAALATVLDPLPA SSEARN SA FGFRQLHLSAQRLGVHLHTEARARHAWQLTQG
 ATVGLFRVTP EIPAGLSPSRSE

Ver.5 (서열번호 46)
 MGDMDCCDIEGKDGQYVSVLMVSDQLDLSMKEGSSNCLNNEFNFRKRCNANKEBGMFLFRARAKLRQLFKMNSTGDFDL
 HLKLVSEGTTLLNCTGQVKGRKPAALGEGAPTKSLEENKSKLQKILNLDCLRKLQEIKTQWNLKMGTKHEGGGGSSGGG
 GGGGGSEPKSCDKHTHTCPPCPSHQPLGVLFPFPKQDQLMSRTPVEVTCVVDSVQDEPQVFNWYVDGVEVHNKTKPRE
 EQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNKGEYKQVSNKGLPSSIEKTKSKAKGQPRBPQVTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFPYSDI
 AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHNHYTQKSLSLGGKSPKQAQGGGGG
 ACPQAEGSGGGSGSAGAKASAPAGGGGGGDPAGLGLDRQGMRAQLVAQNLVLDGPLSVYSDPGAIVSLTGSLYSYKEDTELVA
 KAGVYVFFQLELRVIA GEGSSVSLALHLQPLRSAA GAAALATVLDPLPA SSEARN SA FGFRQLHLSAQRLGVHLHTEARARHAWQLTQG
 ATVGLFRVTP EIPAGLSPSRSEGSSGGSGGGSGGGSSPDRPAAGLGLDRQGMRAQLVAQNLVLDGPLSVYSDPGAIVSLTGSLYSYKEDTELVA
 KAGVYVFFQLELRVIA GEGSSVSLALHLQPLRSAA GAAALATVLDPLPA SSEARN SA FGFRQLHLSAQRLGVHLHTEARARHAWQLTQG
 ATVGLFRVTP EIPAGLSPSRSE

Ver.6 (서열번호 47)
 MGDMDCCDIEGKDGQYVSVLMVSDQLDLSMKEGSSNCLNNEFNFRKRCNANKEBGMFLFRARAKLRQLFKMNSTGDFDL
 HLKLVSEGTTLLNCTGQVKGRKPAALGEGAPTKSLEENKSKLQKILNLDCLRKLQEIKTQWNLKMGTKHEGGGGSSGGG
 GGGGGSEGHHTHTCPPCPSHQPLGVLFPFPKQDQLMSRTPVEVTCVVDSVQDEPQVFNWYVDGVEVHNKTKPREEQFN
 STYRVSVLTVLHQDWLNKGEYKQVSNKGLPSSIEKTKSKAKGQPRBPQVTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFPYSDI AVEW
 ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHNHYTQKSLSLGGKSPKQAQGGGGG
 RLRREGPELSPDPAAGLGLDRQGMRAQLVAQNLVLDGPLSVYSDPGAIVSLTGSLYSYKEDTELVAKAGVYVFFQLELRV
 IA GEGSSVSLALHLQPLRSAA GAAALATVLDPLPA SSEARN SA FGFRQLHLSAQRLGVHLHTEARARHAWQLTQGATV
 LGLFRVTP EIPAGGGGGSGGGSGGGSSPDRPAAGLGLDRQGMRAQLVAQNLVLDGPLSVYSDPGAIVSLTGSLYSYKEDTELVA
 KAGVYVFFQLELRVIA GEGSSVSLALHLQPLRSAA GAAALATVLDPLPA SSEARN SA FGFRQLHLSAQRLGVHLHTEARARHAWQLTQG
 ATVGLFRVTP EIPAGLSPSRSE

Ver.7 (서열번호 48)
 MGDMDCCDIEGKDGQYVSVLMVSDQLDLSMKEGSSNCLNNEFNFRKRCNANKEBGMFLFRARAKLRQLFKMNSTGDFDL
 HLKLVSEGTTLLNCTGQVKGRKPAALGEGAPTKSLEENKSKLQKILNLDCLRKLQEIKTQWNLKMGTKHEGGGGSSGGG
 GGGGGSEPKSCDKHTHTCPPCPSHQPLGVLFPFPKQDQLMSRTPVEVTCVVDSVQDEPQVFNWYVDGVEVHNKTKPRE
 EQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNKGEYKQVSNKGLPSSIEKTKSKAKGQPRBPQVTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFPYSDI
 AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHNHYTQKSLSLGGKSPKQAQGGGGG
 ACPQAEGSGGGSGSAGAKASAPAGGGGGGDPAGLGLDRQGMRAQLVAQNLVLDGPLSVYSDPGAIVSLTGSLYSYKEDTELVA
 KAGVYVFFQLELRVIA GEGSSVSLALHLQPLRSAA GAAALATVLDPLPA SSEARN SA FGFRQLHLSAQRLGVHLHTEARARHAWQLTQG
 ATVGLFRVTP EIPAGLSPSRSEGSSGGSGGGSGGGSSPDRPAAGLGLDRQGMRAQLVAQNLVLDGPLSVYSDPGAIVSLTGSLYSYKEDTELVA
 KAGVYVFFQLELRVIA GEGSSVSLALHLQPLRSAA GAAALATVLDPLPA SSEARN SA FGFRQLHLSAQRLGVHLHTEARARHAWQLTQG
 ATVGLFRVTP EIPAGLSPSRSE

도면11b

Ver.8 (서열번호 49)
MGMDCCIEGDKQYQESVLMVSDIQLDSMKEBGSNCUNNEFNFRKHCDA...
HLKLVSEGTLLNCTGQVYGRKRAALGEAQP...
SGGGSEPKSCDKTHTCPPCP

Ver.12 (Q146C/T241C) (서열번호 53)
GPELSPPDDPAGLLDRLQGMFAQLVAQNVLLDGPLSWYSDPGLAGVSLTGLSYKEDTKELVAKAGVYVFFCLERLRRVAGEGSGVSLALHLQPLRSAAAGAAALALTDVLP...
GLFRVCPBPAGLPSPRSE

Ver.13 (Q146C/T241C) (서열번호 54)
DPAAGLLDRLQGMFAQLVAQNVLLDGPLSWYSDPGLAGVSLTGLSYKEDTKELVAKAGVYVFFCLERLRRVAGEGSGVSLALHLQPLRSAAAGAAALALTDVLP...
IPAAGLPSPRSE

Ver.9 (서열번호 50)
MGMDCCIEGDKQYQESVLMVSDIQLDSMKEBGSNCUNNEFNFRKHCDA...
HLKLVSEGTLLNCTGQVYGRKRAALGEAQP...
SGGGSEPKSCDKTHTCPPCP

Ver.14 (Q146C/T241C) (서열번호 55)
GGGGSEPKSCDKTHTCPPCP...
SHTQPLGVLFPPKPKDKQLMSRTP...
VAVKATCPREEQNSYR...
VAVKATCPREEQNSYR...
VAVKATCPREEQNSYR...

Ver.10 (Q146C/T241C) (서열번호 51)
DPAAGLLDRLQGMFAQLVAQNVLLDGPLSWYSDPGLAGVSLTGLSYKEDTKELVAKAGVYVFFCLERLRRVAGEGSGVSLALHLQPLRSAAAGAAALALTDVLP...
GLFRVCPBPAGLPSPRSE

Ver.11 (Q146C/T241C) (서열번호 52)
SPRLREGPELSPDDPAGLLDRLQGMFAQLVAQNVLLDGPLSWYSDPGLAGVSLTGLSYKEDTKELVAKAGVYVFFCLERLRRVAGEGSGVSLALHLQPLRSAAAGAAALALTDVLP...
GLFRVCPBPAGLPSPRSE

도면11c

Ver.15 (Q146C/T241C) (서열번호 56)
MGMDCCIEGDKQYQESVLMVSDIQLDSMKEBGSNCUNNEFNFRKHCDA...
HLKLVSEGTLLNCTGQVYGRKRAALGEAQP...
SGGGSEPKSCDKTHTCPPCP

Ver.18 (Q146C/T241C) (서열번호 59)
MALLPFLAAALVMTSPVIGSLGCDLP...
MALLPFLAAALVMTSPVIGSLGCDLP...
MALLPFLAAALVMTSPVIGSLGCDLP...

Ver.16 (Q146C/T241C) (서열번호 57)
MGMDCCIEGDKQYQESVLMVSDIQLDSMKEBGSNCUNNEFNFRKHCDA...
HLKLVSEGTLLNCTGQVYGRKRAALGEAQP...
SGGGSEPKSCDKTHTCPPCP

Ver.19 (Q146C/T241C) (서열번호 60)
MYRMQLLSCALSLALVTNAPTSSSTKTKTQ...
MYRMQLLSCALSLALVTNAPTSSSTKTKTQ...
MYRMQLLSCALSLALVTNAPTSSSTKTKTQ...

Ver.17 (Q146C/T241C) (서열번호 58)
MGMDCCIEGDKQYQESVLMVSDIQLDSMKEBGSNCUNNEFNFRKHCDA...
HLKLVSEGTLLNCTGQVYGRKRAALGEAQP...
SGGGSEPKSCDKTHTCPPCP

Ver.20 (I244C, A232C) (서열번호 61)
WALVAGLLLLAAACAVFLCPWAVSGARASPGSAP...
WALVAGLLLLAAACAVFLCPWAVSGARASPGSAP...
WALVAGLLLLAAACAVFLCPWAVSGARASPGSAP...

도면11d

Ver.21 (I244C, A232C) (서열번호 62)

WALVAGLILLLLAAACAVFLACPWA VSGARASPGSAA SPRLEGPBSPDPA GLLDRLQGMFAQLVAQNVLLIDGPLSW
 YSDPGLAGVSLTGSLYKEDTKELVAKAGVYVFFQLELRVA GEGSGSVSALHLQPLRSAA GA AALAL TVDLP PAA SSEAR
 NSAFQGRLLHLSAGQRLGVLHTEARARHAWQLTQGCTVGLGFRVTP ECPAGGGSGSGSGSGGSEQEERWALVA
 GLLLLAAACAVFLACPWA VSGARASPGSAA SPRLEGPBSPDPA GLLDRLQGMFAQLVAQNVLLIDGPLSWYSDPGL
 AGVSLTGSLYKEDTKELVAKAGVYVFFQLELRVA GEGSGSVSALHLQPLRSAA GA AALAL TVDLP PAA SSEARNSAF
 FQGRLLHLSAGQRLGVLHTEARARHAWQLTQGCTVGLGFRVTP ECPAGGGSGSGSGSGGSEQEERWALVA GLLLL
 LAAACAVFLACPWA VSGARASPGSAA SPRLEGPBSPDPA GLLDRLQGMFAQLVAQNVLLIDGPLSWYSDPGLAGVSL
 TGSLYKEDTKELVAKAGVYVFFQLELRVA GEGSGSVSALHLQPLRSAA GA AALAL TVDLP PAA SSEARNSAFQGRLL
 HLSAGQRLGVLHTEARARHAWQLTQGCTVGLGFRVTP ECPAG

Ver.22 (I244C, A232C) (서열번호 63)

WALVAGLILLLLAAACAVFLACPWA VSGARASPGSAA SPRLEGPBSPDPA GLLDRLQGMFAQLVAQNVLLIDGPLSW
 YSDPGLAGVSLTGSLYKEDTKELVAKAGVYVFFQLELRVA GEGSGSVSALHLQPLRSAA GA AALAL TVDLP PAA SSEAR
 NSAFQGRLLHLSAGQRLGVLHTEARARHAWQLTQGCTVGLGFRVTP ECPAGLPSRSEGGSGSGSGSGGSEQEER
 WALVAGLILLLLAAACAVFLACPWA VSGARASPGSAA SPRLEGPBSPDPA GLLDRLQGMFAQLVAQNVLLIDGPLSW
 YSDPGLAGVSLTGSLYKEDTKELVAKAGVYVFFQLELRVA GEGSGSVSALHLQPLRSAA GA AALAL TVDLP PAA SSEAR
 NSAFQGRLLHLSAGQRLGVLHTEARARHAWQLTQGCTVGLGFRVTP ECPAGLPSRSEGGSGSGSGSGGSEQEER
 WALVAGLILLLLAAACAVFLACPWA VSGARASPGSAA SPRLEGPBSPDPA GLLDRLQGMFAQLVAQNVLLIDGPLSW
 YSDPGLAGVSLTGSLYKEDTKELVAKAGVYVFFQLELRVA GEGSGSVSALHLQPLRSAA GA AALAL TVDLP PAA SSEAR
 NSAFQGRLLHLSAGQRLGVLHTEARARHAWQLTQGCTVGLGFRVTP ECPAGLPSRSE

Ver.23 (I244C, A232C) (서열번호 64)

WALVAGLILLLLAAACAVFLACPWA VSGARASPGSAA SPRLEGPBSPDPA GLLDRLQGMFAQLVAQNVLLIDGPLSW
 YSDPGLAGVSLTGSLYKEDTKELVAKAGVYVFFQLELRVA GEGSGSVSALHLQPLRSAA GA AALAL TVDLP PAA SSEAR
 NSAFQGRLLHLSAGQRLGVLHTEARARHAWQLTQGCTVGLGFRVTP ECPAGLPSRSEGGSGSGSGSGGSEQEER
 LLLLLAAACAVFLACPWA VSGARASPGSAA SPRLEGPBSPDPA GLLDRLQGMFAQLVAQNVLLIDGPLSWYSDPGLA
 GVSLTGSLYKEDTKELVAKAGVYVFFQLELRVA GEGSGSVSALHLQPLRSAA GA AALAL TVDLP PAA SSEARNSAFQ
 QGRLLHLSAGQRLGVLHTEARARHAWQLTQGCTVGLGFRVTP ECPAGLPSRSEGGSGSGSGSGGSEQEERWALVAGLILL
 AAACAVFLACPWA VSGARASPGSAA SPRLEGPBSPDPA GLLDRLQGMFAQLVAQNVLLIDGPLSWYSDPGLAGVSLTG
 GLYKEDTKELVAKAGVYVFFQLELRVA GEGSGSVSALHLQPLRSAA GA AALAL TVDLP PAA SSEARNSAFQGRLLH
 LSAGQRLGVLHTEARARHAWQLTQGCTVGLGFRVTP ECPAGLPSRSE

Ver.24 (F199C, V140C) (서열번호 65)

MEYASDA SLDPEAPWPPAPARA CRVLPWALVAGLLLLLLAAACAVFLACPWA VSGARASPGSAA SPRLEGPBSPDPA
 GLLDRLQGMFAQLVAQNVLLIDGPLSWYSDPGLAGVSLTGSLYKEDTKELVAKAGVYVFFQLELRVA GEGSGSVS
 ALHLQPLRSAA GA AALAL TVDLP PAA SSEARNSAFQGRLLHLSAGQRLGVLHTEARARHAWQLTQGATVGLFRV
 TP EIPA GLPSRSE

Ver.25 (F199C, V140C) (서열번호 66)

MEYASDA SLDPEAPWPPAPARA CRVLPWALVAGLLLLLLAAACAVFLACPWA VSGARASPGSAA SPRLEGPBSPDPA
 GLLDRLQGMFAQLVAQNVLLIDGPLSWYSDPGLAGVSLTGSLYKEDTKELVAKAGVYVFFQLELRVA GEGSGSVS
 ALHLQPLRSAA GA AALAL TVDLP PAA SSEARNSAFQGRLLHLSAGQRLGVLHTEARARHAWQLTQGATVGLFRV
 TP EIPA GLPSRSEGGSGSGSGSGGSEQEERMEYASDA SLDPEAPWPPAPARA CRVLPWALVAGLLLLLLAAACAVFLA
 CAVFLACPWA VSGARASPGSAA SPRLEGPBSPDPA GLLDRLQGMFAQLVAQNVLLIDGPLSWYSDPGLAGVSLTG
 SLYKEDTKELVAKAGVYVFFQLELRVA GEGSGSVSALHLQPLRSAA GA AALAL TVDLP PAA SSEARNSAFQGRLL
 HLSAGQRLGVLHTEARARHAWQLTQGATVGLFRVTP EIPA GLPSRSEGGSGSGSGSGGSEQEERMEYASDA SLDPEAPW
 PPAPARA CRVLPWALVAGLLLLLLAAACAVFLACPWA VSGARASPGSAA SPRLEGPBSPDPA GLLDRLQGMFAQLVA
 QNVLLIDGPLSWYSDPGLAGVSLTGSLYKEDTKELVAKAGVYVFFQLELRVA GEGSGSVSALHLQPLRSAA GA AALAL
 TVDLP PAA SSEARNSAFQGRLLHLSAGQRLGVLHTEARARHAWQLTQGATVGLFRVTP EIPA GLPSRSE

Ver.26 (F199C, V140C) (서열번호 67)

MEYASDA SLDPEAPWPPAPARA CRVLPWALVAGLLLLLLAAACAVFLACPWA VSGARASPGSAA SPRLEGPBSPDPA
 GLLDRLQGMFAQLVAQNVLLIDGPLSWYSDPGLAGVSLTGSLYKEDTKELVAKAGVYVFFQLELRVA GEGSGSVS
 ALHLQPLRSAA GA AALAL TVDLP PAA SSEARNSAFQGRLLHLSAGQRLGVLHTEARARHAWQLTQGATVGLFRV
 TP EIPA GLPSRSEGGSGSGSGSGGSEQEERMEYASDA SLDPEAPWPPAPARA CRVLPWALVAGLLLLLLAAACAVFLA
 CAVFLACPWA VSGARASPGSAA SPRLEGPBSPDPA GLLDRLQGMFAQLVAQNVLLIDGPLSWYSDPGLAGVSLTG
 SLYKEDTKELVAKAGVYVFFQLELRVA GEGSGSVSALHLQPLRSAA GA AALAL TVDLP PAA SSEARNSAFQGRLLH
 TEARARHAWQLTQGATVGLFRVTP EIPA GLPSRSEGGSGSGSGSGGSEQEERMEYASDA SLDPEAPWPPAPARA C
 RVLPWALVAGLLLLLLAAACAVFLACPWA VSGARASPGSAA SPRLEGPBSPDPA GLLDRLQGMFAQLVAQNVLLID
 GPLSWYSDPGLAGVSLTGSLYKEDTKELVAKAGVYVFFQLELRVA GEGSGSVSALHLQPLRSAA GA AALAL TVDLP P
 A SSEARNSAFQGRLLHLSAGQRLGVLHTEARARHAWQLTQGATVGLFRVTP EIPA GLPSRSE

Ver.27 (F199C, V140C) (서열번호 68)

MEYASDA SLDPEAPWPPAPARA CRVLPWALVAGLLLLLLAAACAVFLACPWA VSGARASPGSAA SPRLEGPBSPDPA
 GLLDRLQGMFAQLVAQNVLLIDGPLSWYSDPGLAGVSLTGSLYKEDTKELVAKAGVYVFFQLELRVA GEGSGSVS
 ALHLQPLRSAA GA AALAL TVDLP PAA SSEARNSAFQGRLLHLSAGQRLGVLHTEARARHAWQLTQGATVGLFRV
 TP EIPA GLPSRSEGGSGSGSGSGGSEQEERMEYASDA SLDPEAPWPPAPARA CRVLPWALVAGLLLLLLAAACAVFLA
 CAVFLACPWA VSGARASPGSAA SPRLEGPBSPDPA GLLDRLQGMFAQLVAQNVLLIDGPLSWYSDPGLAGVSLTG
 SLYKEDTKELVAKAGVYVFFQLELRVA GEGSGSVSALHLQPLRSAA GA AALAL TVDLP PAA SSEARNSAFQGRLLH
 TEARARHAWQLTQGATVGLFRVTP EIPA GLPSRSEGGSGSGSGSGGSEQEERMEYASDA SLDPEAPWPPAPARA C
 RVLPWALVAGLLLLLLAAACAVFLACPWA VSGARASPGSAA SPRLEGPBSPDPA GLLDRLQGMFAQLVAQNVLLID
 GPLSWYSDPGLAGVSLTGSLYKEDTKELVAKAGVYVFFQLELRVA GEGSGSVSALHLQPLRSAA GA AALAL TVDLP P
 A SSEARNSAFQGRLLHLSAGQRLGVLHTEARARHAWQLTQGATVGLFRVTP EIPA GLPSRSE

도면11e

Ver.28 (I181C, G231C) (서열번호 69)

DRAGLLDRLQGMFAQLVAQNVLLIDGPLSWYSDPGLAGVSLTGSLYKEDTKELVAKAGVYVFFQLELRVA GEGSGSVS
 ALHLQPLRSAA GA AALAL TVDLP PAA SSEARNSAFQGRLLHLSAGQRLGVLHTEARARHAWQLTQGATVGLFRVTP
 EIPA GLPSRSEGGSGSGSGSGGSEQEERDRAGLLDRLQGMFAQLVAQNVLLIDGPLSWYSDPGLAGVSLTGSLYKEDTK
 ELVAKAGVYVFFQLELRVA GEGSGSVSALHLQPLRSAA GA AALAL TVDLP PAA SSEARNSAFQGRLLHLSAGQRLG
 VLHTEARARHAWQLTQGATVGLFRVTP EIPA GLPSRSEGGSGSGSGSGGSEQEERDRAGLLDRLQGMFAQLVAQNVLL
 IDGPLSWYSDPGLAGVSLTGSLYKEDTKELVAKAGVYVFFQLELRVA GEGSGSVSALHLQPLRSAA GA AALAL TVDLP
 PAA SSEARNSAFQGRLLHLSAGQRLGVLHTEARARHAWQLTQGATVGLFRVTP EIPA GLPSRSE

Ver.29 (I204C, Q94C) (서열번호 70)

DRAGLLDRLQGMFAQLVAQNVLLIDGPLSWYSDPGLAGVSLTGSLYKEDTKELVAKAGVYVFFQLELRVA GEGSGSVS
 ALHLQPLRSAA GA AALAL TVDLP PAA SSEARNSAFQGRLLHLSAGQRLGVLHTEARARHAWQLTQGATVGLFRVTP
 EIPA GLPSRSEGGSGSGSGSGGSEQEERDRAGLLDRLQGMFAQLVAQNVLLIDGPLSWYSDPGLAGVSLTGSLYKEDTK
 ELVAKAGVYVFFQLELRVA GEGSGSVSALHLQPLRSAA GA AALAL TVDLP PAA SSEARNSAFQGRLLHLSAGQRLG
 VLHTEARARHAWQLTQGATVGLFRVTP EIPA GLPSRSEGGSGSGSGSGGSEQEERDRAGLLDRLQGMFAQLVAQNVLL
 IDGPLSWYSDPGLAGVSLTGSLYKEDTKELVAKAGVYVFFQLELRVA GEGSGSVSALHLQPLRSAA GA AALAL TVDLP
 PAA SSEARNSAFQGRLLHLSAGQRLGVLHTEARARHAWQLTQGATVGLFRVTP EIPA GLPSRSE

Ver.30 (I181C, G231C) (서열번호 71)

GGSGSGSGSGSGSGSPKSCDKHTHTCP CSHQPLGVFLFPKPKDQMLISRTEVTCVVDVSDQEDPEVQPNWYVVGVE
 VHNAKTPPREQPNSTYRVSUVTLVHQDWLHGEKIKVSNKGLPSSEIKTSKAKGQPREQVYVTLPPSQEEMTKXVQSLS
 CLVKGPPVSDIAVEBSNGQPNENNYKTPPLDSDGFFFLSRLTVDKSRWQEGNVFSCVLSHEALHNHYTQKLSLSLKG
 KAQAGGGGSA QQA BGS LGGGSAKA SA RA GGGG DPRA GLLDRLQGMFAQLVAQNVLLIDGPLSWYSDPGLAGVSLTG
 SLYKEDTKELVAKAGVYVFFQLELRVA GEGSGSVSALHLQPLRSAA GA AALAL TVDLP PAA SSEARNSAFQGRLLH
 LSAGQRLGVLHTEARARHAWQLTQGATVGLFRVTP EIPA GLPSRSEGGSGSGSGSGGSEQEERDRAGLLDRLQGMFA
 QLVAQNVLLIDGPLSWYSDPGLAGVSLTGSLYKEDTKELVAKAGVYVFFQLELRVA GEGSGSVSALHLQPLRSAA GA
 AALAL TVDLP PAA SSEARNSAFQGRLLHLSAGQRLGVLHTEARARHAWQLTQGATVGLFRVTP EIPA GLPSRSEGG
 SGSGSGSQEERDRAGLLDRLQGMFAQLVAQNVLLIDGPLSWYSDPGLAGVSLTGSLYKEDTKELVAKAGVYVFFQLE
 RVA GEGSGSVSALHLQPLRSAA GA AALAL TVDLP PAA SSEARNSAFQGRLLHLSAGQRLGVLHTEARARHAWQLTQ
 CTVGLFRVTP EIPA GLPSRSE

Ver.31 (I204C, Q94C) (서열번호 72)

GGSGSGSGSGSGSGSPKSCDKHTHTCP CSHQPLGVFLFPKPKDQMLISRTEVTCVVDVSDQEDPEVQPNWYVVGVE
 VHNAKTPPREQPNSTYRVSUVTLVHQDWLHGEKIKVSNKGLPSSEIKTSKAKGQPREQVYVTLPPSQEEMTKXVQSLS
 CLVKGPPVSDIAVEBSNGQPNENNYKTPPLDSDGFFFLSRLTVDKSRWQEGNVFSCVLSHEALHNHYTQKLSLSLKG
 KAQAGGGGSA QQA BGS LGGGSAKA SA RA GGGG DPRA GLLDRLQGMFAQLVAQNVLLIDGPLSWYSDPGLAGVSLTG
 SLYKEDTKELVAKAGVYVFFQLELRVA GEGSGSVSALHLQPLRSAA GA AALAL TVDLP PAA SSEARNSAFQGRLLH
 LSAGQRLGVLHTEARARHAWQLTQGATVGLFRVTP EIPA GLPSRSEGGSGSGSGSGGSEQEERDRAGLLDRLQGMFA
 QLVAQNVLLIDGPLSWYSDPGLAGVSLTGSLYKEDTKELVAKAGVYVFFQLELRVA GEGSGSVSALHLQPLRSAA
 GA AALAL TVDLP PAA SSEARNSAFQGRLLHLSAGQRLGVLHTEARARHAWQLTQGATVGLFRVTP EIPA GLPSRSEGG
 SGSGSGSQEERDRAGLLDRLQGMFAQLVAQNVLLIDGPLSWYSDPGLAGVSLTGSLYKEDTKELVAKAGVYVFFQLE
 RVA GEGSGSVSALHLQPLRSAA GA AALAL TVDLP PAA SSEARNSAFQGRLLHLSAGQRLGVLHTEARARHAWQLTQ
 CTVGLFRVTP EIPA GLPSRSE

Ver.32 (서열번호 73)

AEVQLVGGGGVQQRGSLRLSCLSGDFTTWWVSNVWVQRQAQGLVEHGEHPDSSNTVAPSLKCRFTTSDN AKNTFLI
 MDLSRPEDTGWFCALYFGPPFAHWQGTPTVVYSGGGGGGGGGGGGGGGCGLQITQSSSLSA SVGDRVITTCXA SQDV
 GTSVAWYQQKPKAKPLNWTSTRHTGVSPRFGSGSGGTDFTTTSSLQPEDIATYQQYYSIVRSPQGKTCKBKGSGSGS
 GSGSGSGSPKSCDKHTHTCP CSHQPLGVFLFPKPKDQMLISRTEVTCVVDVSDQEDPEVQPNWYVVGVEVHNAKTK
 PRREQPNSTYRVSUVTLVHQDWLHGEKIKVSNKGLPSSEIKTSKAKGQPREQVYVTLPPSQEEMTKXVQSLSCLVKGPP
 SDIAVEBSNGQPNENNYKTPPLDSDGFFFLSRLTVDKSRWQEGNVFSCVLSHEALHNHYTQKLSLSLKG
 KAQAGGGGSA QQA BGS LGGGSAKA SA RA GGGG DPRA GLLDRLQGMFAQLVAQNVLLIDGPLSWYSDPGLAGVSLTG
 SLYKEDTKELVAKAGVYVFFQLELRVA GEGSGSVSALHLQPLRSAA GA AALAL TVDLP PAA SSEARNSAFQGRLLH
 LSAGQRLGVLHTEARARHAWQLTQGATVGLFRVTP EIPA GLPSRSEGGSGSGSGSGGSEQEERDRAGLLDRLQGMFA
 QLVAQNVLLIDGPLSWYSDPGLAGVSLTGSLYKEDTKELVAKAGVYVFFQLELRVA GEGSGSVSALHLQPLRSAA GA
 AALAL TVDLP PAA SSEARNSAFQGRLLHLSAGQRLGVLHTEARARHAWQLTQGATVGLFRVTP EIPA GLPSRSE

Ver.33 (서열번호 74)

ADIVMTQSPDLSLAVSLGERATINCKSSQSLVSRNKNYLAWYQKQPPKPLLPWA STRESGVPDRFSGGDFDTLITSS
 LQEDVAVVYQQYFYPFLTGQGVKEGGGSGGGGGGGGGGQVQVLSGAEVKKPGGA SVKVSCKTSRYTTFTEYTHWV
 RQA PQRLVGMGNPNINQPKRVGRTTVDTSATWYMESSLSREDTAVYCARIRIAYGVBEGHAMDWVQQGTL
 VTVSSGGGGGGGGGGGGGGSPKSCDKHTHTCP CSHQPLGVFLFPKPKDQMLISRTEVTCVVDVSDQEDPEVQPNWY
 VDGVEVHNAKTKPREQPNSTYRVSUVTLVHQDWLHGEKIKVSNKGLPSSEIKTSKAKGQPREQVYVTLPPSQEEMTK
 NQVSLCIVKGPVSDIAVEBSNGQPNENNYKTPPLDSDGFFFLSRLTVDKSRWQEGNVFSCVLSHEALHNHYTQKLSL
 SLKG
 KAQAGGGGSA QQA BGS LGGGSAKA SA RA GGGG DPRA GLLDRLQGMFAQLVAQNVLLIDGPLSWYSDPGLAGV
 SLTGSLYKEDTKELVAKAGVYVFFQLELRVA GEGSGSVSALHLQPLRSAA GA AALAL TVDLP PAA SSEARNSAFQGR
 LLHLSAGQRLGVLHTEARARHAWQLTQGATVGLFRVTP EIPA GLPSRSEGGSGSGSGSGGSEQEERDRAGLLDRLQGM
 FAQLVAQNVLLIDGPLSWYSDPGLAGVSLTGSLYKEDTKELVAKAGVYVFFQLELRVA GEGSGSVSALHLQPLRSAA
 GA AALAL TVDLP PAA SSEARNSAFQGRLLHLSAGQRLGVLHTEARARHAWQLTQGATVGLFRVTP EIPA GLPSRSEGG
 SGSGSGSQEERDRAGLLDRLQGMFAQLVAQNVLLIDGPLSWYSDPGLAGVSLTGSLYKEDTKELVAKAGVYVFF
 FQLELRVA GEGSGSVSALHLQPLRSAA GA AALAL TVDLP PAA SSEARNSAFQGRLLHLSAGQRLGVLHTEARARHAW
 QL TQGATVGLFRVTP EIPA GLPSRSE

도면11f

Ver.34 (서열번호 75) A Q L V L S G P R L K P G E T K C S K C T S G Y T T F D Y S M H V N A Q P K G L K W M G W I N T E T G E P T Y D D F R G K F S A L T S L S A...

Ver.36 (서열번호 77) Q S V L T Q P P S A S G T P G Q R V T S C T G S S S N I G N D V S W Y Q Q L P T A P L L Y D O N K R P S G V P D R F S G S G S G S A L S I S G L R S E D E...

Ver.35 (서열번호 76) E I N T Q S P G T L S L S P G E R A T S C R A S Q V S S S Y L A W Y Q Q P G Q A P R L L Y G A S S R A T G I P D R F S G S G S G T D F T L S R L E P D E F A V Y...

Ver.37 (서열번호 78) D I V M T Q S P L S N P V T P G E A S I S C R S S K S L L H S N G T Y F F W Y L Q P G Q S P Q L L Y M S N L S A G V P D R F S G S G S G T D F T L S R V E A...

도면11g

Ver.38 (서열번호 79) A E V Q L L S E G G L V Q P G S L R L S C A A S G F T F S Y D M S W V R Q A P K S L M W A T S D A G Y Y T S D S K G R F T S R D N S I N V L T Y Q...

Ver.40 (서열번호 81) Q S V L T Q P S A S G S P Q G T S C T G T S S D V G G Y N Y S W Y Q Q H P G K A P I L M Y D S N R P S G V N R F S G S G S G N T A S I T S I G L Q A E...

Ver.39 (서열번호 80) E I V L T Q S P R T L S S P G E R A T S C S A S S I S Y H W F Q Q P R Q Q S P R W R V D T S K L A S G V R A F S G S G S G D T Y L T I S S L E P E D R Y T Y...

Ver.41 (서열번호 82) Q A V L T Q P S A S V S G S P Q T S C T G T S S D V G G Y N Y S W Y Q Q H P G K A P I L M Y E V S K R P S G E R F S G N S G N T A T L T S R V E A G...

서열목록

- <110> Genexin, Inc.
<120> 4-1BBL VARIANT AND FUSED PROTEIN COMPRISING SAME

<130> FPD/201804-0015
 <150> KR 10-2017-0052411
 <151> 2017-04-24
 <160> 83
 <170> KoPatentIn 3.0
 <210> 1
 <211> 254
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> wild type human 4-1BBL
 <400> 1

Met Glu Tyr Ala Ser Asp Ala Ser Leu Asp Pro Glu Ala Pro Trp Pro
 1 5 10 15
 Pro Ala Pro Arg Ala Arg Ala Cys Arg Val Leu Pro Trp Ala Leu Val
 20 25 30
 Ala Gly Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ala Ala Cys Ala Val Phe
 35 40 45
 Leu Ala Cys Pro Trp Ala Val Ser Gly Ala Arg Ala Ser Pro Gly Ser
 50 55 60
 Ala Ala Ser Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp
 65 70 75 80
 Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
 85 90 95
 Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
 100 105 110
 Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
 115 120 125
 Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
 130 135 140
 Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
 145 150 155 160
 Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala

165 170 175
 Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
 180 185 190
 Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
 195 200 205
 Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
 210 215 220
 Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
 225 230 235 240

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 245 250

<210> 2
 <211> 309
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> wild type mouse 4-1BBL
 <400> 2

Met Asp Gln His Thr Leu Asp Val Glu Asp Thr Ala Asp Ala Arg His
 1 5 10 15
 Pro Ala Gly Thr Ser Cys Pro Ser Asp Ala Ala Leu Leu Arg Asp Thr
 20 25 30
 Gly Leu Leu Ala Asp Ala Ala Leu Leu Ser Asp Thr Val Arg Pro Thr
 35 40 45
 Asn Ala Ala Leu Pro Thr Asp Ala Ala Tyr Pro Ala Val Asn Val Arg
 50 55 60
 Asp Arg Glu Ala Ala Trp Pro Pro Ala Leu Asn Phe Cys Ser Arg His
 65 70 75 80
 Pro Lys Leu Tyr Gly Leu Val Ala Leu Val Leu Leu Leu Leu Ile Ala
 85 90 95
 Ala Cys Val Pro Ile Phe Thr Arg Thr Glu Pro Arg Pro Ala Leu Thr
 100 105 110

Ile Thr Thr Ser Pro Asn Leu Gly Thr Arg Glu Asn Asn Ala Asp Gln

115 120 125
Val Thr Pro Val Ser His Ile Gly Cys Pro Asn Thr Thr Gln Gln Gly
130 135 140
Ser Pro Val Phe Ala Lys Leu Leu Ala Lys Asn Gln Ala Ser Leu Cys
145 150 155 160
Asn Thr Thr Leu Asn Trp His Ser Gln Asp Gly Ala Gly Ser Ser Tyr
165 170 175
Leu Ser Gln Gly Leu Arg Tyr Glu Glu Asp Lys Lys Glu Leu Val Val

180 185 190
Asp Ser Pro Gly Leu Tyr Tyr Val Phe Leu Glu Leu Lys Leu Ser Pro
195 200 205
Thr Phe Thr Asn Thr Gly His Lys Val Gln Gly Trp Val Ser Leu Val
210 215 220
Leu Gln Ala Lys Pro Gln Val Asp Asp Phe Asp Asn Leu Ala Leu Thr
225 230 235 240
Val Glu Leu Phe Pro Cys Ser Met Glu Asn Lys Leu Val Asp Arg Ser
245 250 255

Trp Ser Gln Leu Leu Leu Leu Lys Ala Gly His Arg Leu Ser Val Gly
260 265 270
Leu Arg Ala Tyr Leu His Gly Ala Gln Asp Ala Tyr Arg Asp Trp Glu
275 280 285
Leu Ser Tyr Pro Asn Thr Thr Ser Phe Gly Leu Phe Leu Val Lys Pro
290 295 300
Asp Asn Pro Trp Glu

305
<210> 3
<211> 254
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> human 4-1BBL mutein(Q146C/T241C)

<400> 3
Met Glu Tyr Ala Ser Asp Ala Ser Leu Asp Pro Glu Ala Pro Trp Pro

1 5 10 15
 Pro Ala Pro Arg Ala Arg Ala Cys Arg Val Leu Pro Trp Ala Leu Val
 20 25 30
 Ala Gly Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ala Ala Cys Ala Val Phe
 35 40 45
 Leu Ala Cys Pro Trp Ala Val Ser Gly Ala Arg Ala Ser Pro Gly Ser
 50 55 60
 Ala Ala Ser Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp

 65 70 75 80
 Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
 85 90 95
 Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
 100 105 110
 Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
 115 120 125
 Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
 130 135 140

 Phe Cys Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
 145 150 155 160
 Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
 165 170 175
 Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
 180 185 190
 Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
 195 200 205
 Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

 210 215 220
 Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
 225 230 235 240
 Cys Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 245 250
 <210> 4

<211> 254
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> human 4-1BBL mutein(A232C/I244C)
 <400> 4
 Met Glu Tyr Ala Ser Asp Ala Ser Leu Asp Pro Glu Ala Pro Trp Pro
 1 5 10 15

 Pro Ala Pro Arg Ala Arg Ala Cys Arg Val Leu Pro Trp Ala Leu Val
 20 25 30
 Ala Gly Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ala Ala Cys Ala Val Phe
 35 40 45
 Leu Ala Cys Pro Trp Ala Val Ser Gly Ala Arg Ala Ser Pro Gly Ser
 50 55 60
 Ala Ala Ser Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp
 65 70 75 80
 Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
 85 90 95
 Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
 100 105 110
 Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
 115 120 125
 Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
 130 135 140
 Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
 145 150 155 160

 Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
 165 170 175
 Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
 180 185 190
 Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
 195 200 205
 Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

210 215 220
 Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Cys Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

225 230 235 240
 Thr Pro Glu Cys Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

245 250

<210> 5
 <211> 254
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> human 4-1BBL mutein(V140C/F199C)
 <400> 5

Met Glu Tyr Ala Ser Asp Ala Ser Leu Asp Pro Glu Ala Pro Trp Pro
 1 5 10 15
 Pro Ala Pro Arg Ala Arg Ala Cys Arg Val Leu Pro Trp Ala Leu Val
 20 25 30

Ala Gly Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ala Ala Cys Ala Val Phe
 35 40 45
 Leu Ala Cys Pro Trp Ala Val Ser Gly Ala Arg Ala Ser Pro Gly Ser
 50 55 60

Ala Ala Ser Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp
 65 70 75 80
 Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
 85 90 95

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
 100 105 110

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
 115 120 125
 Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Cys Tyr Tyr Val Phe
 130 135 140

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
 145 150 155 160
 Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala

165 170 175

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
180 185 190

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Cys Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
195 200 205

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
210 215 220

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
225 230 235 240

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

245 250

<210> 6

<211> 205

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human 4-1BBL extracellular domain

<400> 6

Ala Cys Pro Trp Ala Val Ser Gly Ala Arg Ala Ser Pro Gly Ser Ala
1 5 10 15

Ala Ser Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp Pro
20 25 30

Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala

35 40 45

Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro
50 55 60

Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp
65 70 75 80

Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe
85 90 95

Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val
100 105 110

Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala
 115 120 125

Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg
 130 135 140

Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly
 145 150 155 160

Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala
 165 170 175

Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr
 180 185 190

Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 195 200 205

<210> 7
 <211> 157
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> human 4-1BBL extracellular core domain
 <400> 7

Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln
 1 5 10 15

Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly
 20 25 30

Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr
 35 40 45

Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Gln
 50 55 60

Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser
 65 70 75 80

Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala
 85 90 95

Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn
 100 105 110

Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln
 115 120 125

Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp
 130 135 140

Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg
 145 150 155

<210> 8
 <211> 205
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> human 4-1BBL mutein(Q146C/T241C) extracellular domain

<400> 8

Ala Cys Pro Trp Ala Val Ser Gly Ala Arg Ala Ser Pro Gly Ser Ala
 1 5 10 15

Ala Ser Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp Pro
 20 25 30

Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala
 35 40 45

Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro
 50 55 60

Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp
 65 70 75 80

Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe
 85 90 95

Cys Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val
 100 105 110

Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala
 115 120 125

Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg
 130 135 140

Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly
 145 150 155 160

Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala
 165 170 175

Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Cys
 180 185 190

Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 195 200 205

<210> 9
 <211> 157

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> human 4-1BBL mutein(Q146C/T241C) extracellular core domain
 <400> 9

Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln
 1 5 10 15

Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly
 20 25 30

Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr
 35 40 45

Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Cys
 50 55 60

Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser
 65 70 75 80

Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala
 85 90 95

Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn
 100 105 110

Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln
 115 120 125

Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp
 130 135 140

Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg
 145 150 155

<210> 10
 <211> 205
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> human 4-1BBL mutein(A232C/I244C) extracellular domain
 <400> 10
 Ala Cys Pro Trp Ala Val Ser Gly Ala Arg Ala Ser Pro Gly Ser Ala
 1 5 10 15
 Ala Ser Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp Pro
 20 25 30
 Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala
 35 40 45
 Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro
 50 55 60
 Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp
 65 70 75 80
 Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe
 85 90 95
 Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val
 100 105 110
 Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala
 115 120 125
 Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg
 130 135 140
 Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly
 145 150 155 160
 Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala
 165 170 175
 Trp Gln Leu Thr Gln Gly Cys Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr
 180 185 190
 Pro Glu Cys Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 195 200 205

<210> 11
 <211> 157
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> human 4-1BBL mutein(A232C/I244C) extracellular core domain
 <400> 11
 Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln

1	5	10	15
Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly			
	20	25	30
Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr			
	35	40	45
Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Gln			
	50	55	60
Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser			
	65	70	75
			80
Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala			
	85	90	95
Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn			
	100	105	110
Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln			
	115	120	125
Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp			
	130	135	140
Gln Leu Thr Gln Gly Cys Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg			

145	150	155
<210> 12		
<211> 205		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> human 4-1BBL mutein(V140C/F199C) extracellular domain		
<400> 12		

Ala Cys Pro Trp Ala Val Ser Gly Ala Arg Ala Ser Pro Gly Ser Ala
 1 5 10 15
 Ala Ser Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp Pro
 20 25 30
 Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala
 35 40 45
 Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro
 50 55 60
 Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp
 65 70 75 80
 Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Cys Tyr Tyr Val Phe Phe
 85 90 95
 Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val
 100 105 110
 Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala
 115 120 125
 Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg
 130 135 140
 Asn Ser Ala Phe Gly Cys Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly
 145 150 155 160
 Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala
 165 170 175
 Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr
 180 185 190
 Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 195 200 205
 <210> 13
 <211> 157
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> human 4-1BBL mutein(V140C/F199C) extracellular core domain
 <400> 13

Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln
 1 5 10 15
 Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly
 20 25 30
 Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr
 35 40 45
 Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Cys Tyr Tyr Val Phe Phe Gln
 50 55 60
 Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser
 65 70 75 80
 Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala
 85 90 95

Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn
 100 105 110
 Ser Ala Phe Gly Cys Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln
 115 120 125
 Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp
 130 135 140
 Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg
 145 150 155

<210> 14
 <211> 155
 <212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> human 4-1BBL mutein(Q146C/T241C) extracellular core
 domain(deletion of N,C-terminal amino acid residues)

<400> 14

Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn
 1 5 10 15
 Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu
 20 25 30
 Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys

35 40 45
 Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Cys Leu
 50 55 60
 Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu
 65 70 75 80
 Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu
 85 90 95
 Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser
 100 105 110
 Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg

 115 120 125
 Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln
 130 135 140
 Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe
 145 150 155
 <210> 15
 <211> 155
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> human 4-1BBL mutein(A232C/I244C) extracellular core
 domain(deletion of N,C-terminal amino acid residues)
 <400> 15
 Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn

 1 5 10 15
 Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu
 20 25 30
 Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys
 35 40 45
 Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Gln Leu
 50 55 60
 Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu

65 70 75 80
 Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu
 85 90 95
 Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser
 100 105 110
 Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg
 115 120 125
 Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln
 130 135 140
 Leu Thr Gln Gly Cys Thr Val Leu Gly Leu Phe

145 150 155
 <210> 16
 <211> 155
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> human 4-1BBL mutein(V140C/F199C) extracellular core
 domain(deletion of N,C-terminal amino acid residues)

<400> 16
 Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn
 1 5 10 15
 Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu
 20 25 30

Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys
 35 40 45
 Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Cys Tyr Tyr Val Phe Phe Gln Leu
 50 55 60
 Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu
 65 70 75 80
 Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu
 85 90 95
 Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser

100 105 110
 Ala Phe Gly Cys Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg

115 120 125
 Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln

130 135 140
 Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe

145 150 155

<210> 17

<211> 34

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human 4-1BBL N-terminal extension domain

<400> 17

Ala Cys Pro Trp Ala Val Ser Gly Ala Arg Ala Ser Pro Gly Ser Ala
 1 5 10 15

Ala Ser Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp Pro
 20 25 30

Ala Gly

<210> 18

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human 4-1BBL C-terminal extension domain

<400> 18

Arg Val Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 1 5 10 15

<210> 19

<211> 175

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human 4-1BBL mutein(Q146C/T241C) fragment(deletion of N-termianl amino acid residues)

<400> 19

Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu

1 5 10 15

Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser

20 25 30

Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys

35 40 45

Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val

50 55 60

Phe Phe Cys Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly

65 70 75 80

Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly

85 90 95

Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu

100 105 110

Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser

115 120 125

Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg

130 135 140

His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg

145 150 155 160

Val Cys Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170 175

<210> 20

<211> 175

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human 4-1BBL mutein(A232C/I244C) fragment(deletion of N-termianl amino acid residues)

<400> 20

Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu

1 5 10 15

Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser
 20 25 30

Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys
 35 40 45

Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val
 50 55 60

Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly
 65 70 75 80

Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly
 85 90 95

Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu
 100 105 110

Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser
 115 120 125

Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg
 130 135 140

His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Cys Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg
 145 150 155 160

Val Thr Pro Glu Cys Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 165 170 175

<210> 21

<211> 175

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human 4-1BBL mutein(V140C/F199C) fragment(deletion of N-termianl
 amino acid residues)

<400> 21

Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu
 1 5 10 15

Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser
 20 25 30

Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys

35 40 45
 Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Cys Tyr Tyr Val
 50 55 60

Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly
 65 70 75 80
 Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly
 85 90 95
 Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu
 100 105 110
 Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Cys Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser
 115 120 125
 Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg

130 135 140
 His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg
 145 150 155 160
 Val Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 165 170 175

<210> 22
 <211> 182
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> human 4-1BBL mutein(Q146C/T241C) fragment(deletion of N-termianl
 amino acid residues)
 <400> 22

Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg
 1 5 10 15
 Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp
 20 25 30
 Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu
 35 40 45
 Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala
 50 55 60

Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Cys Leu Glu Leu Arg Arg Val
 65 70 75 80

Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln
 85 90 95

Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp
 100 105 110

Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln
 115 120 125

Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu
 130 135 140

His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala

145 150 155 160

Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Cys Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu
 165 170 175

Pro Ser Pro Arg Ser Glu

180

<210> 23

<211> 182

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human 4-1BBL mutein(A232C/I244C) fragment(deletion of N-termianl
 amino acid residues)

<400> 23

Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg

1 5 10 15

Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp
 20 25 30

Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu
 35 40 45

Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala
 50 55 60

Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val

65 70 75 80

Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln

85 90 95

Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp

100 105 110

Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln

115 120 125

Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu

130 135 140

His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Cys

145 150 155 160

Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr Pro Glu Cys Pro Ala Gly Leu

165 170 175

Pro Ser Pro Arg Ser Glu

180

<210> 24

<211> 182

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human 4-1BBL mutein(V140C/F199C) fragment(deletion of N-termianl amino acid residues)

<400> 24

Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg

1 5 10 15

Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp

20 25 30

Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu

35 40 45

Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala

50 55 60

Lys Ala Gly Cys Tyr Tyr Val Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val

65 70 75 80

Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln

 85 90 95

Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp

 100 105 110

Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Cys Gln

 115 120 125

Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu

 130 135 140

His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala

 145 150 155 160

Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu

 165 170 175

Pro Ser Pro Arg Ser Glu

 180

<210> 25

<211> 188

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human 4-1BBL mutein(Q146C/T241C) fragment(deletion of N-termianl

 amino acid residues)

<400> 25

Ser Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp Pro Ala

 1 5 10 15

Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln

 20 25 30

Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly

 35 40 45

Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr

 50 55 60

Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Cys

65 70 75 80
 Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser
 85 90 95
 Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala
 100 105 110
 Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn
 115 120 125
 Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln
 130 135 140
 Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp

 145 150 155 160
 Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Cys Pro
 165 170 175
 Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 180 185

 <210> 26
 <211> 188
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> human 4-1BBL mutein(A232C/I244C) fragment(deletion of N-termianl
 amino acid residues)

 <400> 26
 Ser Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp Pro Ala

 1 5 10 15
 Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln
 20 25 30
 Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly
 35 40 45
 Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr
 50 55 60
 Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Gln

65	70	75	80
Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser			
	85	90	95
Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala			
	100	105	110
Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn			
	115	120	125
Ser Ala Phe Gly Cys Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln			
	130	135	140
Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp			
145	150	155	160
Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr Pro			
	165	170	175
Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu			
	180	185	
<210>	28		
<211>	184		
<212>	PRT		
<213>	Artificial Sequence		
<220><223>	human 4-1BBL mutein(Q146C/T241C) fragment(deletion of N,C-terminal amino acid residues)		
<400>	28		
Ser Ala Ala Ser Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp			
1	5	10	15
Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu			
	20	25	30
Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser			
	35	40	45
Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys			
	50	55	60
Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val			

65 70 75 80
Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly
85 90 95
Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly
100 105 110
Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu
115 120 125
Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser
130 135 140
Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg
145 150 155 160
His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Cys Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg
165 170 175
Val Thr Pro Glu Cys Pro Ala Gly
180
<210> 30
<211> 184
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> human 4-1BBL mutein(V140C/F199C) fragment(deletion of
N,C-terminal amino acid residues)
<400> 30
Ser Ala Ala Ser Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp
1 5 10 15
Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu
20 25 30
Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser
35 40 45
Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys
50 55 60
Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Cys Tyr Tyr Val

65 70 75 80

Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly

 85 90 95

Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly

 100 105 110

Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu

 115 120 125

Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Cys Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser

 130 135 140

Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg

145 150 155 160

His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg

 165 170 175

Val Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly

 180

<210> 31

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> linker

<400> 31

Gly Gly Gly Gly Ser

 1 5

<210> 32

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> linker

<400> 32

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu

 1 5 10 15

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

20 25 30

<210> 33

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> linker

<400> 33

Ser Pro Lys Ala Gln Ala Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Pro Gln Ala

1 5 10 15

Glu Gly Ser Leu Gly Gly Gly Gly Ser Ala Lys Ala Ser Ala Pro Ala

20 25 30

Gly Gly Gly Gly Ser

35

<210> 34

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> linker

<400> 34

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Glu

1 5 10 15

Gln Glu Glu Arg

20

<210> 35

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> linker

<400> 35

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 36

<211> 25

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> linker
 <400> 36
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5 10 15
 Gly Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 20 25

<210> 37
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> linker

<400> 37
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5
 <210> 38
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> linker

<400> 38
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
 1 5 10

<210> 39
 <211> 762
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> trimer of human 4-1BBL mutein(Q146C/T241C)

<400> 39
 Met Glu Tyr Ala Ser Asp Ala Ser Leu Asp Pro Glu Ala Pro Trp Pro
 1 5 10 15

Pro Ala Pro Arg Ala Arg Ala Cys Arg Val Leu Pro Trp Ala Leu Val

20 25 30
 Ala Gly Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ala Ala Cys Ala Val Phe
 35 40 45
 Leu Ala Cys Pro Trp Ala Val Ser Gly Ala Arg Ala Ser Pro Gly Ser
 50 55 60
 Ala Ala Ser Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp
 65 70 75 80
 Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

 85 90 95
 Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
 100 105 110
 Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
 115 120 125
 Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
 130 135 140
 Phe Cys Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
 145 150 155 160

 Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
 165 170 175
 Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
 180 185 190
 Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
 195 200 205
 Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
 210 215 220
 Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

 225 230 235 240
 Cys Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu Met Glu
 245 250 255
 Tyr Ala Ser Asp Ala Ser Leu Asp Pro Glu Ala Pro Trp Pro Pro Ala
 260 265 270
 Pro Arg Ala Arg Ala Cys Arg Val Leu Pro Trp Ala Leu Val Ala Gly

275 280 285
 Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ala Ala Cys Ala Val Phe Leu Ala
 290 295 300

 Cys Pro Trp Ala Val Ser Gly Ala Arg Ala Ser Pro Gly Ser Ala Ala
 305 310 315 320
 Ser Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp Pro Ala
 325 330 335
 Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln
 340 345 350
 Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly
 355 360 365
 Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr

 370 375 380
 Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Cys
 385 390 395 400
 Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser
 405 410 415
 Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala
 420 425 430
 Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn
 435 440 445

 Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln
 450 455 460
 Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp
 465 470 475 480
 Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Cys Pro
 485 490 495
 Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu Met Glu Tyr Ala
 500 505 510
 Ser Asp Ala Ser Leu Asp Pro Glu Ala Pro Trp Pro Pro Ala Pro Arg

 515 520 525

Ala Arg Ala Cys Arg Val Leu Pro Trp Ala Leu Val Ala Gly Leu Leu
 530 535 540

Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ala Ala Cys Ala Val Phe Leu Ala Cys Pro
 545 550 555 560

Trp Ala Val Ser Gly Ala Arg Ala Ser Pro Gly Ser Ala Ala Ser Pro
 565 570 575

Arg Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp Pro Ala Gly Leu
 580 585 590

Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val
 595 600 605

Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala
 610 615 620

Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu
 625 630 635 640

Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Cys Leu Glu
 645 650 655

Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala
 660 665 670

Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala
 675 680 685

Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala
 690 695 700

Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu
 705 710 715 720

Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu
 725 730 735

Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Cys Pro Glu Ile
 740 745 750

Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 755 760

<210> 40
 <211> 762

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> trimer of human 4-1BBL mutein(A232C/I244C)

<400> 40

Met Glu Tyr Ala Ser Asp Ala Ser Leu Asp Pro Glu Ala Pro Trp Pro

1 5 10 15

Pro Ala Pro Arg Ala Arg Ala Cys Arg Val Leu Pro Trp Ala Leu Val

20 25 30

Ala Gly Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ala Ala Cys Ala Val Phe

35 40 45

Leu Ala Cys Pro Trp Ala Val Ser Gly Ala Arg Ala Ser Pro Gly Ser

50 55 60

Ala Ala Ser Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp

65 70 75 80

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

85 90 95

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

100 105 110

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu

115 120 125

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

130 135 140

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

145 150 155 160

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala

165 170 175

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala

180 185 190

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

195 200 205

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His

210 215 220

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Cys Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
 225 230 235 240

Thr Pro Glu Cys Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu Met Glu
 245 250 255

Tyr Ala Ser Asp Ala Ser Leu Asp Pro Glu Ala Pro Trp Pro Pro Ala
 260 265 270

Pro Arg Ala Arg Ala Cys Arg Val Leu Pro Trp Ala Leu Val Ala Gly
 275 280 285

Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ala Ala Cys Ala Val Phe Leu Ala
 290 295 300

Cys Pro Trp Ala Val Ser Gly Ala Arg Ala Ser Pro Gly Ser Ala Ala

305 310 315 320

Ser Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp Pro Ala
 325 330 335

Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln
 340 345 350

Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly
 355 360 365

Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr
 370 375 380

Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Gln
 385 390 395 400

Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser
 405 410 415

Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala
 420 425 430

Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn
 435 440 445

Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln

450 455 460

Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp

465 470 475 480
 Gln Leu Thr Gln Gly Cys Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr Pro
 485 490 495
 Glu Cys Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu Met Glu Tyr Ala
 500 505 510
 Ser Asp Ala Ser Leu Asp Pro Glu Ala Pro Trp Pro Pro Ala Pro Arg
 515 520 525

 Ala Arg Ala Cys Arg Val Leu Pro Trp Ala Leu Val Ala Gly Leu Leu
 530 535 540
 Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ala Ala Cys Ala Val Phe Leu Ala Cys Pro
 545 550 555 560
 Trp Ala Val Ser Gly Ala Arg Ala Ser Pro Gly Ser Ala Ala Ser Pro
 565 570 575
 Arg Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp Pro Ala Gly Leu
 580 585 590
 Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val

 595 600 605
 Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala
 610 615 620
 Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu
 625 630 635 640
 Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Gln Leu Glu
 645 650 655
 Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala
 660 665 670

 Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala
 675 680 685
 Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala
 690 695 700
 Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu
 705 710 715 720
 Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu

725 730 735
 Thr Gln Gly Cys Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr Pro Glu Cys

740 745 750
 Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

755 760
 <210> 41
 <211> 762
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> trimer of human 4-1BBL mutein(V140C/F199C)
 <400> 41

Met Glu Tyr Ala Ser Asp Ala Ser Leu Asp Pro Glu Ala Pro Trp Pro
 1 5 10 15
 Pro Ala Pro Arg Ala Arg Ala Cys Arg Val Leu Pro Trp Ala Leu Val
 20 25 30

Ala Gly Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ala Ala Cys Ala Val Phe
 35 40 45

Leu Ala Cys Pro Trp Ala Val Ser Gly Ala Arg Ala Ser Pro Gly Ser
 50 55 60

Ala Ala Ser Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp
 65 70 75 80

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
 85 90 95

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

100 105 110
 Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu

115 120 125
 Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Cys Tyr Tyr Val Phe

130 135 140
 Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

145 150 155 160
 Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala

	165	170	175
Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala			
	180	185	190
Arg Asn Ser Ala Phe Gly Cys Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala			
	195	200	205
Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His			
	210	215	220
Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val			
225	230	235	240
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu Met Glu			
	245	250	255
Tyr Ala Ser Asp Ala Ser Leu Asp Pro Glu Ala Pro Trp Pro Pro Ala			
	260	265	270
Pro Arg Ala Arg Ala Cys Arg Val Leu Pro Trp Ala Leu Val Ala Gly			
	275	280	285
Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ala Ala Cys Ala Val Phe Leu Ala			
	290	295	300
Cys Pro Trp Ala Val Ser Gly Ala Arg Ala Ser Pro Gly Ser Ala Ala			
305	310	315	320
Ser Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp Pro Ala			
	325	330	335
Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln			
	340	345	350
Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly			
	355	360	365
Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr			
	370	375	380
Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Cys Tyr Tyr Val Phe Phe Gln			
385	390	395	400
Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser			
	405	410	415

Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala
 420 425 430
 Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn
 435 440 445
 Ser Ala Phe Gly Cys Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln
 450 455 460

 Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp
 465 470 475 480
 Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr Pro
 485 490 495
 Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu Met Glu Tyr Ala
 500 505 510
 Ser Asp Ala Ser Leu Asp Pro Glu Ala Pro Trp Pro Pro Ala Pro Arg
 515 520 525
 Ala Arg Ala Cys Arg Val Leu Pro Trp Ala Leu Val Ala Gly Leu Leu

 530 535 540
 Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ala Ala Cys Ala Val Phe Leu Ala Cys Pro
 545 550 555 560
 Trp Ala Val Ser Gly Ala Arg Ala Ser Pro Gly Ser Ala Ala Ser Pro
 565 570 575
 Arg Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp Pro Ala Gly Leu
 580 585 590
 Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val
 595 600 605

 Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala
 610 615 620
 Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu
 625 630 635 640
 Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Cys Tyr Tyr Val Phe Phe Gln Leu Glu
 645 650 655
 Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala
 660 665 670

Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala
 675 680 685
 Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala
 690 695 700
 Phe Gly Cys Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu
 705 710 715 720
 Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu
 725 730 735
 Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr Pro Glu Ile
 740 745 750

 Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 755 760
 <210> 42
 <211> 569
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Ver.1
 <400> 42
 Ser Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp Pro Ala
 1 5 10 15
 Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln
 20 25 30
 Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly
 35 40 45
 Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr
 50 55 60
 Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Gln
 65 70 75 80
 Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser
 85 90 95
 Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala

100	105	110	
Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn			
115	120	125	
Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln			
130	135	140	
Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp			
145	150	155	160
Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr Pro			
165	170	175	
Glu Ile Pro Ala Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly			
180	185	190	
Gly Ser Ser Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp			
195	200	205	
Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val			
210	215	220	
Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp			
225	230	235	240
Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu			
245	250	255	
Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe			
260	265	270	
Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser			
275	280	285	
Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala			
290	295	300	
Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala			
305	310	315	320
Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala			
325	330	335	
Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His			
340	345	350	

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
 355 360 365

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 370 375 380

Ser Gly Gly Ser Ser Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro
 385 390 395 400

Asp Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln
 405 410 415

Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr
 420 425 430

Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr
 435 440 445

Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr
 450 455 460

Val Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser
 465 470 475 480

Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala
 485 490 495

Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser
 500 505 510

Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu
 515 520 525

Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala
 530 535 540

Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe
 545 550 555 560

Arg Val Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly
 565

- <210> 43
- <211> 572
- <212> PRT
- <213> Artificial Sequence

<220><223> Ver.2

<400> 43

Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg

1 5 10 15

Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp

20 25 30

Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu

35 40 45

Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala

50 55 60

Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val

65 70 75 80

Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln

85 90 95

Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp

100 105 110

Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln

115 120 125

Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu

130 135 140

His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala

145 150 155 160

Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu

165 170 175

Pro Ser Pro Arg Ser Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

180 185 190

Gly Gly Ser Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp Pro Ala Gly Leu Leu

195 200 205

Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu

210 215 220

Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly

225 230 235 240

Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu

 245 250 255

Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Gln Leu Glu Leu

 260 265 270

Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu

 275 280 285

His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu

 290 295 300

Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe

 305 310 315 320

Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly

 325 330 335

Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr

 340 345 350

Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr Pro Glu Ile Pro

 355 360 365

Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

 370 375 380

 385 390 395 400

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp Pro Ala

Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln

 405 410 415

Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly

 420 425 430

Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr

 435 440 445

Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Gln

 450 455 460

Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser

465 470 475 480

Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala
 485 490 495
 Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn
 500 505 510
 Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln
 515 520 525

 Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp
 530 535 540
 Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr Pro
 545 550 555 560
 Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 565 570

 <210> 44
 <211> 565
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Ver.3
 <400> 44
 Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu

 1 5 10 15
 Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser
 20 25 30
 Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys
 35 40 45
 Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val
 50 55 60
 Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly
 65 70 75 80

 Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly
 85 90 95
 Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu
 100 105 110

Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser
 115 120 125

Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg
 130 135 140

His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg
 145 150 155 160

Val Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu Gly
 165 170 175

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Glu Gln
 180 185 190

Glu Glu Arg Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe
 195 200 205

Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser
 210 215 220

Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu
 225 230 235 240

Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val
 245 250 255

Tyr Tyr Val Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu
 260 265 270

Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser
 275 280 285

Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala
 290 295 300

Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu
 305 310 315 320

His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala
 325 330 335

Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly
 340 345 350

Leu Phe Arg Val Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg

355 360 365
 Ser Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 370 375 380
 Ser Glu Gln Glu Glu Arg Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln
 385 390 395 400
 Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly
 405 410 415
 Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr
 420 425 430
 Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys
 435 440 445
 Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val
 450 455 460
 Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro
 465 470 475 480
 Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu
 485 490 495
 Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly
 500 505 510
 Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His
 515 520 525
 Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr
 530 535 540
 Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro
 545 550 555 560
 Ser Pro Arg Ser Glu
 565

<210> 45
 <211> 847
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Ver.4

<400

> 45

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
 1 5 10 15
 Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ser His
 20 25 30
 Thr Gln Pro Leu Gly Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Gln
 35 40 45
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 50 55 60
 Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 65 70 75 80
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
 85 90 95
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 100 105 110
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
 115 120 125
 Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 130 135 140
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 145 150 155 160
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 165 170 175
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 180 185 190
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
 195 200 205
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 210 215 220
 Val Leu His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 225 230 235 240

Leu Ser Leu Gly Lys Ser Pro Lys Ala Gln Ala Gly Gly Gly Gly Ser
 245 250 255
 Ala Gln Pro Gln Ala Glu Gly Ser Leu Gly Gly Gly Gly Ser Ala Lys
 260 265 270
 Ala Ser Ala Pro Ala Gly Gly Gly Gly Ser Asp Pro Ala Gly Leu Leu
 275 280 285

 Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu
 290 295 300
 Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly
 305 310 315 320
 Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu
 325 330 335
 Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Gln Leu Glu Leu
 340 345 350
 Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu
 355 360 365
 His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu
 370 375 380
 Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe
 385 390 395 400
 Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly
 405 410 415
 Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr
 420 425 430

 Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr Pro Glu Ile Pro
 435 440 445
 Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 450 455 460
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Glu Gln Glu Glu Arg Asp Pro Ala
 465 470 475 480
 Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln
 485 490 495

Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly
 500 505 510
 Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr
 515 520 525
 Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Gln
 530 535 540
 Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser
 545 550 555 560
 Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala
 565 570 575

 Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn
 580 585 590
 Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln
 595 600 605
 Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp
 610 615 620
 Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr Pro
 625 630 635 640
 Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu Gly Gly Ser Gly

 645 650 655
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Glu Gln Glu Glu Arg
 660 665 670
 Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu
 675 680 685
 Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser
 690 695 700
 Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys
 705 710 715 720

 Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val
 725 730 735
 Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly

100 105 110
 Thr Lys Ser Leu Glu Glu Asn Lys Ser Leu Lys Glu Gln Lys Lys Leu
 115 120 125
 Asn Asp Leu Cys Phe Leu Lys Arg Leu Leu Gln Glu Ile Lys Thr Cys
 130 135 140
 Trp Asn Lys Ile Leu Met Gly Thr Lys Glu His Gly Gly Gly Gly Ser
 145 150 155 160
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 165 170 175
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ser His Thr Gln Pro Leu Gly
 180 185 190
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Gln Leu Met Ile Ser Arg
 195 200 205
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
 210 215 220
 Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 225 230 235 240
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 245 250 255
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 260 265 270
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
 275 280 285
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 290 295 300
 Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 305 310 315 320
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 325 330 335
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 340 345 350

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
 355 360 365

Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala
 370 375 380

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 385 390 395 400

Ser Pro Lys Ala Gln Ala Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Pro Gln Ala
 405 410 415

Glu Gly Ser Leu Gly Gly Gly Gly Ser Ala Lys Ala Ser Ala Pro Ala
 420 425 430

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp Pro Ala Gly
 435 440 445

Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn
 450 455 460

Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu
 465 470 475 480

Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys
 485 490 495

Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Gln Leu
 500 505 510

Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu
 515 520 525

Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu
 530 535 540

Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser
 545 550 555 560

Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg
 565 570 575

Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln
 580 585 590

Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr Pro Glu
 595 600 605

Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu Gly Gly Gly Gly Ser
 610 615 620
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp
 625 630 635 640

 Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
 645 650 655
 Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
 660 665 670
 Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
 675 680 685
 Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
 690 695 700
 Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

 705 710 715 720
 Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
 725 730 735
 Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
 740 745 750
 Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
 755 760 765
 Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
 770 775 780

 Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
 785 790 795 800
 Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu Gly Gly
 805 810 815
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Pro Glu Leu Ser
 820 825 830
 Pro Asp Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala
 835 840 845
 Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp

850 855 860
 Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser
 865 870 875 880
 Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr
 885 890 895
 Tyr Val Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly
 900 905 910
 Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala
 915 920 925

Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser
 930 935 940
 Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His
 945 950 955 960
 Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg
 965 970 975
 Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu
 980 985 990
 Phe Arg Val Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser

995 1000 1005
 Glu

<210> 47
 <211> 977
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Ver.6
 <400> 47

Met Gly Met Asp Cys Asp Ile Glu Gly Lys Asp Gly Lys Gln Tyr Glu
 1 5 10 15
 Ser Val Leu Met Val Ser Ile Asp Gln Leu Leu Asp Ser Met Lys Glu
 20 25 30
 Ile Gly Ser Asn Cys Leu Asn Asn Glu Phe Asn Phe Phe Lys Arg His

35	40	45	
Ile Cys Asp Ala Asn Lys Glu Gly Met Phe Leu Phe Arg Ala Ala Arg			
50	55	60	
Lys Leu Arg Gln Phe Leu Lys Met Asn Ser Thr Gly Asp Phe Asp Leu			
65	70	75	80
His Leu Leu Lys Val Ser Glu Gly Thr Thr Ile Leu Leu Asn Cys Thr			
85	90	95	
Gly Gln Val Lys Gly Arg Lys Pro Ala Ala Leu Gly Glu Ala Gln Pro			
100	105	110	
Thr Lys Ser Leu Glu Glu Asn Lys Ser Leu Lys Glu Gln Lys Lys Leu			
115	120	125	
Asn Asp Leu Cys Phe Leu Lys Arg Leu Leu Gln Glu Ile Lys Thr Cys			
130	135	140	
Trp Asn Lys Ile Leu Met Gly Thr Lys Glu His Ser Gly Gly Gly Gly			
145	150	155	160
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Thr His Thr Cys			
165	170	175	
Pro Pro Cys Pro Ser His Thr Gln Pro Leu Gly Val Phe Leu Phe Pro			
180	185	190	
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr			
195	200	205	
Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn			
210	215	220	
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg			
225	230	235	240
Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val			
245	250	255	
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser			
260	265	270	
Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys			
275	280	285	

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu
 290 295 300
 Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 305 310 315 320
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 325 330 335

 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 340 345 350
 Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly
 355 360 365
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 370 375 380
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Gly Gly Gly Ser
 385 390 395 400
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ser Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro

 405 410 415
 Glu Leu Ser Pro Asp Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly
 420 425 430
 Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro
 435 440 445
 Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly
 450 455 460
 Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala
 465 470 475 480

 Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala
 485 490 495
 Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu
 500 505 510
 Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro
 515 520 525
 Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg
 530 535 540

Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr

 545 550 555 560
 Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val

 565 570 575
 Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Gly Gly Gly

 580 585 590
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ser Pro Arg Leu Arg Glu

 595 600 605
 Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg

 610 615 620

 Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp
 625 630 635 640
 Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu

 645 650 655
 Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala

 660 665 670
 Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val

 675 680 685
 Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln

 690 695 700
 Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp
 705 710 715 720
 Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln

 725 730 735
 Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu

 740 745 750
 His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala

 755 760 765

 Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Gly
 770 775 780
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ser Pro Arg Leu

785 790 795 800
 Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp
 805 810 815
 Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu
 820 825 830
 Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val

 835 840 845
 Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val
 850 855 860
 Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg
 865 870 875 880
 Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His
 885 890 895
 Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr
 900 905 910

 Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly
 915 920 925
 Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val
 930 935 940
 His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln
 945 950 955 960
 Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr Pro Glu Ile Pro Ala
 965 970 975
 Gly

<210>

48

<211> 1002

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ver.7

<400> 48

Met Gly Met Asp Cys Asp Ile Glu Gly Lys Asp Gly Lys Gln Tyr Glu

1 5 10 15
 Ser Val Leu Met Val Ser Ile Asp Gln Leu Leu Asp Ser Met Lys Glu
 20 25 30
 Ile Gly Ser Asn Cys Leu Asn Asn Glu Phe Asn Phe Phe Lys Arg His
 35 40 45
 Ile Cys Asp Ala Asn Lys Glu Gly Met Phe Leu Phe Arg Ala Ala Arg

 50 55 60
 Lys Leu Arg Gln Phe Leu Lys Met Asn Ser Thr Gly Asp Phe Asp Leu
 65 70 75 80
 His Leu Leu Lys Val Ser Glu Gly Thr Thr Ile Leu Leu Asn Cys Thr
 85 90 95
 Gly Gln Val Lys Gly Arg Lys Pro Ala Ala Leu Gly Glu Ala Gln Pro
 100 105 110
 Thr Lys Ser Leu Glu Glu Asn Lys Ser Leu Lys Glu Gln Lys Lys Leu
 115 120 125

 Asn Asp Leu Cys Phe Leu Lys Arg Leu Leu Gln Glu Ile Lys Thr Cys
 130 135 140
 Trp Asn Lys Ile Leu Met Gly Thr Lys Glu His Gly Gly Gly Gly Ser
 145 150 155 160
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 165 170 175
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ser His Thr Gln Pro Leu Gly
 180 185 190
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Gln Leu Met Ile Ser Arg

 195 200 205
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
 210 215 220
 Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 225 230 235 240
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 245 250 255
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

260 265 270
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
 275 280 285
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 290 295 300
 Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 305 310 315 320
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 325 330 335
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 340 345 350
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
 355 360 365
 Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala
 370 375 380
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 385 390 395 400
 Ser Pro Lys Ala Gln Ala Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Pro Gln Ala
 405 410 415
 Glu Gly Ser Leu Gly Gly Gly Gly Ser Ala Lys Ala Ser Ala Pro Ala
 420 425 430
 Gly Gly Gly Gly Ser Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly
 435 440 445
 Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro
 450 455 460
 Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly
 465 470 475 480
 Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala
 485 490 495
 Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala
 500 505 510

Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu
 515 520 525
 Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro
 530 535 540
 Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg
 545 550 555 560

 Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr
 565 570 575
 Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val
 580 585 590
 Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser
 595 600 605
 Pro Arg Ser Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 610 615 620
 Gly Gly Ser Glu Gln Glu Glu Arg Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu

 625 630 635 640
 Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile
 645 650 655
 Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser
 660 665 670
 Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val
 675 680 685
 Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg
 690 695 700

 Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu
 705 710 715 720
 Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val
 725 730 735
 Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe
 740 745 750
 Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His
 755 760 765

Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly

770 775 780

Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly

785 790 795 800

Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

805 810 815

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Glu Gln Glu Glu Arg Asp Pro Ala Gly Leu

820 825 830

Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val

835 840 845

Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala

850 855 860

Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu

865 870 875 880

Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Gln Leu Glu

885 890 895

Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala

900 905 910

Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala

915 920 925

Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala

930 935 940

Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu

945 950 955 960

Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu

965 970 975

Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr Pro Glu Ile

980 985 990

Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

995 1000

<210> 49

<211> 949
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Ver.8
 <400> 49
 Met Gly Met Asp Cys Asp Ile Glu Gly Lys Asp Gly Lys Gln Tyr Glu
 1 5 10 15
 Ser Val Leu Met Val Ser Ile Asp Gln Leu Leu Asp Ser Met Lys Glu
 20 25 30
 Ile Gly Ser Asn Cys Leu Asn Asn Glu Phe Asn Phe Phe Lys Arg His
 35 40 45
 Ile Cys Asp Ala Asn Lys Glu Gly Met Phe Leu Phe Arg Ala Ala Arg
 50 55 60
 Lys Leu Arg Gln Phe Leu Lys Met Asn Ser Thr Gly Asp Phe Asp Leu
 65 70 75 80
 His Leu Leu Lys Val Ser Glu Gly Thr Thr Ile Leu Leu Asn Cys Thr
 85 90 95
 Gly Gln Val Lys Gly Arg Lys Pro Ala Ala Leu Gly Glu Ala Gln Pro
 100 105 110
 Thr Lys Ser Leu Glu Glu Asn Lys Ser Leu Lys Glu Gln Lys Lys Leu
 115 120 125
 Asn Asp Leu Cys Phe Leu Lys Arg Leu Leu Gln Glu Ile Lys Thr Cys
 130 135 140
 Trp Asn Lys Ile Leu Met Gly Thr Lys Glu His Gly Gly Gly Gly Ser
 145 150 155 160
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 165 170 175
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ser His Thr Gln Pro Leu Gly
 180 185 190
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Gln Leu Met Ile Ser Arg
 195 200 205
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro

210	215	220
Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala		
225	230	235
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val		
	245	250
		255
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr		
	260	265
		270
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr		
	275	280
		285
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu		
290	295	300
Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys		
305	310	315
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser		
	325	330
		335
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp		
	340	345
		350
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser		
	355	360
		365
Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala		
370	375	380
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys		
385	390	395
		400
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu		
	405	410
		415
Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile		
	420	425
		430
Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser		
	435	440
		445
Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val		
450	455	460

Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg

465 470 475 480

Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu

485 490 495

Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val

500 505 510

Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe

515 520 525

Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His

530 535 540

Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly

545 550 555 560

Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly

565 570 575

Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp

580 585 590

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

595 600 605

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

610 615 620

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu

625 630 635 640

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe

645 650 655

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

660 665 670

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala

675 680 685

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala

690 695 700

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala

705 710 715 720
 Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
 725 730 735
 Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
 740 745 750
 Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu Gly Gly
 755 760 765
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln
 770 775 780
 Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly
 785 790 795 800
 Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr
 805 810 815
 Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys
 820 825 830

 Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val
 835 840 845
 Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro
 850 855 860
 Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu
 865 870 875 880
 Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly
 885 890 895
 Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His
 900 905 910
 Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr
 915 920 925
 Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro
 930 935 940
 Ser Pro Arg Ser Glu
 945
 <210> 50

<211> 967

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ver.9

<400> 50

Met Gly Met Asp Cys Asp Ile Glu Gly Lys Asp Gly Lys Gln Tyr Glu

1 5 10 15
Ser Val Leu Met Val Ser Ile Asp Gln Leu Leu Asp Ser Met Lys Glu

20 25 30
Ile Gly Ser Asn Cys Leu Asn Asn Glu Phe Asn Phe Phe Lys Arg His

35 40 45
Ile Cys Asp Ala Asn Lys Glu Gly Met Phe Leu Phe Arg Ala Ala Arg

50 55 60
Lys Leu Arg Gln Phe Leu Lys Met Asn Ser Thr Gly Asp Phe Asp Leu

65 70 75 80

His Leu Leu Lys Val Ser Glu Gly Thr Thr Ile Leu Leu Asn Cys Thr
85 90 95

Gly Gln Val Lys Gly Arg Lys Pro Ala Ala Leu Gly Glu Ala Gln Pro
100 105 110

Thr Lys Ser Leu Glu Glu Asn Lys Ser Leu Lys Glu Gln Lys Lys Leu
115 120 125

Asn Asp Leu Cys Phe Leu Lys Arg Leu Leu Gln Glu Ile Lys Thr Cys
130 135 140

Trp Asn Lys Ile Leu Met Gly Thr Lys Glu His Gly Gly Gly Gly Ser

145 150 155 160
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp

165 170 175
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ser His Thr Gln Pro Leu Gly

180 185 190
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Gln Leu Met Ile Ser Arg

195 200 205
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro

210	215	220
Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala		
225	230	235 240
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val		
	245	250 255
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr		
	260	265 270
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr		
	275	280 285
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu		
	290	295 300
Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys		
305	310	315 320
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser		
	325	330 335
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp		
	340	345 350
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser		
	355	360 365
	370	375 380
Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala		
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys		
385	390	395 400
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Asp Pro		
	405	410 415
Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala		
	420	425 430
Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro		
	435	440 445
Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp		
450	455	460

Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe
 465 470 475 480
 Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val
 485 490 495
 Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala
 500 505 510

 Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg
 515 520 525
 Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly
 530 535 540
 Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala
 545 550 555 560
 Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr
 565 570 575
 Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu Gly Gly Gly
 580 585 590
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Asp Pro Ala Gly Leu
 595 600 605
 Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val
 610 615 620
 Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala
 625 630 635 640
 Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu
 645 650 655

 Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Gln Leu Glu
 660 665 670
 Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala
 675 680 685
 Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala
 690 695 700
 Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala
 705 710 715 720

Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu
 725 730 735
 Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu
 740 745 750
 Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr Pro Glu Ile
 755 760 765
 Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu Gly Gly Gly Ser Gly
 770 775 780
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu
 785 790 795 800

 Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile
 805 810 815
 Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser
 820 825 830
 Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val
 835 840 845
 Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg
 850 855 860
 Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu

 865 870 875 880
 Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val
 885 890 895
 Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe
 900 905 910
 Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His
 915 920 925
 Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly
 930 935 940

 Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly
 945 950 955 960
 Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

965

<210> 51

<211> 175

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ver.10 (Q146C/T241C)

<400> 51

Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu

1 5 10 15

Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser

20 25 30

Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys

35 40 45

Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val

50 55 60

Phe Phe Cys Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly

65 70 75 80

Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly

85 90 95

Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu

100 105 110

Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser

115 120 125

Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg

130 135 140

His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg

145 150 155 160

Val Cys Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170 175

<210> 52

<211> 569

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ver.11 (Q146C/T241C)

<400> 52

Ser Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp Pro Ala

1 5 10 15

Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln

20 25 30

Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly

35 40 45

Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr

50 55 60

Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Cys

65 70 75 80

Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser

85 90 95

Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala

100 105 110

Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn

115 120 125

Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln

130 135 140

Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp

145 150 155 160

Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Cys Pro

165 170 175

Glu Ile Pro Ala Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

180 185 190

Gly Ser Ser Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp

195 200 205

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

210 215 220

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

225 230 235 240
Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
 245 250 255
Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
 260 265 270

Phe Cys Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
 275 280 285
Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
 290 295 300
Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
305 310 315 320
Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
 325 330 335
Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
 340 345 350
Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
 355 360 365
Cys Pro Glu Ile Pro Ala Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 370 375 380
Ser Gly Gly Ser Ser Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro
385 390 395 400
Asp Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln
 405 410 415

Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr
 420 425 430
Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr
 435 440 445
Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr
 450 455 460
Val Phe Phe Cys Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser
465 470 475 480

Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala

485 490 495

Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser

500 505 510

Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu

515 520 525

Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala

530 535 540

Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe

545 550 555 560

Arg Val Cys Pro Glu Ile Pro Ala Gly

565

<210> 53

<211> 572

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ver.12 (Q146C/T241C)

<400> 53

Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg

1 5 10 15

Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp

20 25 30

Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu

35 40 45

Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala

50 55 60

Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Cys Leu Glu Leu Arg Arg Val

65 70 75 80

Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln

85 90 95

Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp

	100	105	110
Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln			
	115	120	125
Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu			
	130	135	140
His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala			
145	150	155	160
Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Cys Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu			
	165	170	175
Pro Ser Pro Arg Ser Glu Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser			
	180	185	190
Gly Gly Ser Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp Pro Ala Gly Leu Leu			
	195	200	205
Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu			
210	215	220	
Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly			
225	230	235	240
Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu			
	245	250	255
Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Cys Leu Glu Leu			
	260	265	270
Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu			
	275	280	285
His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu			
	290	295	300
Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe			
305	310	315	320
Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly			
	325	330	335
Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr			
	340	345	350

Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Cys Pro Glu Ile Pro
 355 360 365

Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp Pro Ala
 385 390 395 400

Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln
 405 410 415

Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly
 420 425 430

Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr
 435 440 445

Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Cys
 450 455 460

Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser
 465 470 475 480

Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala
 485 490 495

Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn
 500 505 510

Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln
 515 520 525

Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp
 530 535 540

Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Cys Pro
 545 550 555 560

Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 565 570

<210> 54
 <211> 565
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Ver.13 (Q146C/T241C)

<400> 54

Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu

1 5 10 15

Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser

20 25 30

Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys

35 40 45

Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val

50 55 60

Phe Phe Cys Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly

65 70 75 80

Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly

85 90 95

Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu

100 105 110

Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser

115 120 125

Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg

130 135 140

His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg

145 150 155 160

Val Cys Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu Gly

165 170 175

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Glu Gln

180 185 190

Glu Glu Arg Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe

195 200 205

Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser

210 215 220

Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu

225 230 235 240
 Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val
 245 250 255
 Tyr Tyr Val Phe Phe Cys Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu
 260 265 270
 Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser
 275 280 285
 Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala
 290 295 300
 Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu

 305 310 315 320
 His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala
 325 330 335
 Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly
 340 345 350
 Leu Phe Arg Val Cys Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg
 355 360 365
 Ser Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 370 375 380

 Ser Glu Gln Glu Glu Arg Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln
 385 390 395 400
 Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly
 405 410 415
 Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr
 420 425 430
 Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys
 435 440 445
 Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Cys Leu Glu Leu Arg Arg Val Val

 450 455 460
 Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro
 465 470 475 480

Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu
 485 490 495
 Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly
 500 505 510
 Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His
 515 520 525

 Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr
 530 535 540
 Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Cys Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro
 545 550 555 560
 Ser Pro Arg Ser Glu
 565
 <210> 55
 <211> 847
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Ver.14 (Q146C/T241C)
 <400> 55
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
 1 5 10 15

 Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ser His
 20 25 30
 Thr Gln Pro Leu Gly Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Gln
 35 40 45
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 50 55 60
 Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 65 70 75 80
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
 85 90 95
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 100 105 110

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
 115 120 125
 Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 130 135 140
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 145 150 155 160

 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 165 170 175
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 180 185 190
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
 195 200 205
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 210 215 220
 Val Leu His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

 225 230 235 240
 Leu Ser Leu Gly Lys Ser Pro Lys Ala Gln Ala Gly Gly Gly Gly Ser
 245 250 255
 Ala Gln Pro Gln Ala Glu Gly Ser Leu Gly Gly Gly Gly Ser Ala Lys
 260 265 270
 Ala Ser Ala Pro Ala Gly Gly Gly Gly Ser Asp Pro Ala Gly Leu Leu
 275 280 285
 Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu
 290 295 300

 Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly
 305 310 315 320
 Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu
 325 330 335
 Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Cys Leu Glu Leu
 340 345 350
 Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu
 355 360 365

His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu
 370 375 380
 Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe
 385 390 395 400
 Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly
 405 410 415
 Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr
 420 425 430
 Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Cys Pro Glu Ile Pro
 435 440 445
 Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 450 455 460
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Glu Gln Glu Glu Arg Asp Pro Ala
 465 470 475 480
 Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln
 485 490 495
 Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly
 500 505 510
 Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr
 515 520 525
 Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Cys
 530 535 540
 Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser
 545 550 555 560
 Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala
 565 570 575
 Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn
 580 585 590
 Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln
 595 600 605
 Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp

610 615 620
 Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Cys Pro
 625 630 635 640
 Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu Gly Gly Ser Gly
 645 650 655
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Glu Gln Glu Glu Arg

 660 665 670
 Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu
 675 680 685
 Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser
 690 695 700
 Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys
 705 710 715 720
 Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val
 725 730 735

 Phe Phe Cys Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly
 740 745 750
 Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly
 755 760 765
 Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu
 770 775 780
 Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser
 785 790 795 800
 Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg

 805 810 815
 His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg
 820 825 830
 Val Cys Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 835 840 845
 <210> 56
 <211> 1009
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ver.15 (Q146C/T241C)

<400> 56

Met Gly Met Asp Cys Asp Ile Glu Gly Lys Asp Gly Lys Gln Tyr Glu
 1 5 10 15

Ser Val Leu Met Val Ser Ile Asp Gln Leu Leu Asp Ser Met Lys Glu
 20 25 30

Ile Gly Ser Asn Cys Leu Asn Asn Glu Phe Asn Phe Phe Lys Arg His
 35 40 45

Ile Cys Asp Ala Asn Lys Glu Gly Met Phe Leu Phe Arg Ala Ala Arg
 50 55 60

Lys Leu Arg Gln Phe Leu Lys Met Asn Ser Thr Gly Asp Phe Asp Leu
 65 70 75 80

His Leu Leu Lys Val Ser Glu Gly Thr Thr Ile Leu Leu Asn Cys Thr
 85 90 95

Gly Gln Val Lys Gly Arg Lys Pro Ala Ala Leu Gly Glu Ala Gln Pro
 100 105 110

Thr Lys Ser Leu Glu Glu Asn Lys Ser Leu Lys Glu Gln Lys Lys Leu
 115 120 125

Asn Asp Leu Cys Phe Leu Lys Arg Leu Leu Gln Glu Ile Lys Thr Cys
 130 135 140

Trp Asn Lys Ile Leu Met Gly Thr Lys Glu His Gly Gly Gly Gly Ser
 145 150 155 160

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 165 170 175

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ser His Thr Gln Pro Leu Gly
 180 185 190

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Gln Leu Met Ile Ser Arg
 195 200 205

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
 210 215 220

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 225 230 235 240
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 245 250 255
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 260 265 270
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
 275 280 285
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 290 295 300

 Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 305 310 315 320
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 325 330 335
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 340 345 350
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
 355 360 365
 Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala

 370 375 380
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 385 390 395 400
 Ser Pro Lys Ala Gln Ala Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Pro Gln Ala
 405 410 415
 Glu Gly Ser Leu Gly Gly Gly Gly Ser Ala Lys Ala Ser Ala Pro Ala
 420 425 430
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp Pro Ala Gly
 435 440 445

 Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn
 450 455 460
 Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu

465 470 475 480
 Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys
 485 490 495
 Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Cys Leu
 500 505 510
 Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu

 515 520 525
 Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu
 530 535 540
 Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser
 545 550 555 560
 Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg
 565 570 575
 Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln
 580 585 590

 Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Cys Pro Glu
 595 600 605
 Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu Gly Gly Gly Gly Ser
 610 615 620
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp
 625 630 635 640
 Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
 645 650 655
 Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

 660 665 670
 Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
 675 680 685
 Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
 690 695 700
 Phe Cys Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
 705 710 715 720
 Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala

725 730 735

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
 740 745 750

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
 755 760 765

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
 770 775 780

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
 785 790 795 800

Cys Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu Gly Gly

 805 810 815

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Pro Glu Leu Ser
 820 825 830

Pro Asp Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala
 835 840 845

Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp
 850 855 860

Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser
 865 870 875 880

Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr
 885 890 895

Tyr Val Phe Phe Cys Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly
 900 905 910

Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala
 915 920 925

Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser
 930 935 940

Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His
 945 950 955 960

Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg
 965 970 975

Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu
 980 985 990

Phe Arg Val Cys Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser
 995 1000 1005

Glu

<210> 57

<211> 977

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ver.16 (Q146C/T241C)

<400> 57

Met Gly Met Asp Cys Asp Ile Glu Gly Lys Asp Gly Lys Gln Tyr Glu
 1 5 10 15

Ser Val Leu Met Val Ser Ile Asp Gln Leu Leu Asp Ser Met Lys Glu
 20 25 30

Ile Gly Ser Asn Cys Leu Asn Asn Glu Phe Asn Phe Phe Lys Arg His
 35 40 45

Ile Cys Asp Ala Asn Lys Glu Gly Met Phe Leu Phe Arg Ala Ala Arg
 50 55 60

Lys Leu Arg Gln Phe Leu Lys Met Asn Ser Thr Gly Asp Phe Asp Leu
 65 70 75 80

His Leu Leu Lys Val Ser Glu Gly Thr Thr Ile Leu Leu Asn Cys Thr
 85 90 95

Gly Gln Val Lys Gly Arg Lys Pro Ala Ala Leu Gly Glu Ala Gln Pro
 100 105 110

Thr Lys Ser Leu Glu Glu Asn Lys Ser Leu Lys Glu Gln Lys Lys Leu
 115 120 125

Asn Asp Leu Cys Phe Leu Lys Arg Leu Leu Gln Glu Ile Lys Thr Cys
 130 135 140

Trp Asn Lys Ile Leu Met Gly Thr Lys Glu His Ser Gly Gly Gly Gly
 145 150 155 160

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Thr His Thr Cys
 165 170 175

Pro Pro Cys Pro Ser His Thr Gln Pro Leu Gly Val Phe Leu Phe Pro
 180 185 190

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
 195 200 205

Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
 210 215 220

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
 225 230 235 240

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
 245 250 255

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
 260 265 270

Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 275 280 285

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu
 290 295 300

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 305 310 315 320

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 325 330 335

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 340 345 350

Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly
 355 360 365

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 370 375 380

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Gly Gly Gly Ser
 385 390 395 400

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ser Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro
 405 410 415

Glu Leu Ser Pro Asp Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly
 420 425 430

Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro
 435 440 445

Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly
 450 455 460

Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala
 465 470 475 480

Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Cys Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala
 485 490 495

Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu
 500 505 510

Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro
 515 520 525

Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg
 530 535 540

Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr
 545 550 555 560

Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val
 565 570 575

Leu Gly Leu Phe Arg Val Cys Pro Glu Ile Pro Ala Gly Gly Gly Gly
 580 585 590

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ser Pro Arg Leu Arg Glu
 595 600 605

Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg
 610 615 620

Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp
 625 630 635 640

Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu
 645 650 655

Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala

660 665 670
 Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Cys Leu Glu Leu Arg Arg Val
 675 680 685
 Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln
 690 695 700
 Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp

 705 710 715 720
 Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln
 725 730 735
 Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu
 740 745 750
 His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala
 755 760 765
 Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Cys Pro Glu Ile Pro Ala Gly Gly
 770 775 780

 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ser Pro Arg Leu
 785 790 795 800
 Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp
 805 810 815
 Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu
 820 825 830
 Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val
 835 840 845
 Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val

 850 855 860
 Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Cys Leu Glu Leu Arg
 865 870 875 880
 Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His
 885 890 895
 Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr
 900 905 910
 Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly

915 920 925

```

Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val
  930                      935                      940
His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln
945                      950                      955                      960
Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Cys Pro Glu Ile Pro Ala
           965                      970                      975
Gly
    
```

```

<210>   58
<211>  1002
<212>   PRT
<213>   Artificial Sequence
<220><223>  Ver.17 (Q146C/T241C)
<400>   58
    
```

```

Met Gly Met Asp Cys Asp Ile Glu Gly Lys Asp Gly Lys Gln Tyr Glu
  1                      5                      10                      15
Ser Val Leu Met Val Ser Ile Asp Gln Leu Leu Asp Ser Met Lys Glu
           20                      25                      30
Ile Gly Ser Asn Cys Leu Asn Asn Glu Phe Asn Phe Phe Lys Arg His
           35                      40                      45
Ile Cys Asp Ala Asn Lys Glu Gly Met Phe Leu Phe Arg Ala Ala Arg
           50                      55                      60
Lys Leu Arg Gln Phe Leu Lys Met Asn Ser Thr Gly Asp Phe Asp Leu
           65                      70                      75                      80
His Leu Leu Lys Val Ser Glu Gly Thr Thr Ile Leu Leu Asn Cys Thr
           85                      90                      95
Gly Gln Val Lys Gly Arg Lys Pro Ala Ala Leu Gly Glu Ala Gln Pro
           100                      105                      110
Thr Lys Ser Leu Glu Glu Asn Lys Ser Leu Lys Glu Gln Lys Lys Leu
           115                      120                      125
Asn Asp Leu Cys Phe Leu Lys Arg Leu Leu Gln Glu Ile Lys Thr Cys
    
```

130 135 140
 Trp Asn Lys Ile Leu Met Gly Thr Lys Glu His Gly Gly Gly Gly Ser
 145 150 155 160
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 165 170 175
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ser His Thr Gln Pro Leu Gly
 180 185 190
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Gln Leu Met Ile Ser Arg
 195 200 205
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro

 210 215 220
 Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 225 230 235 240
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 245 250 255
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 260 265 270
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
 275 280 285

 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 290 295 300
 Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 305 310 315 320
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 325 330 335
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 340 345 350
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser

 355 360 365
 Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala
 370 375 380

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 385 390 395 400
 Ser Pro Lys Ala Gln Ala Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Pro Gln Ala
 405 410 415
 Glu Gly Ser Leu Gly Gly Gly Gly Ser Ala Lys Ala Ser Ala Pro Ala
 420 425 430

 Gly Gly Gly Gly Ser Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly
 435 440 445
 Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro
 450 455 460
 Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly
 465 470 475 480
 Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala
 485 490 495
 Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Cys Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala

 500 505 510
 Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu
 515 520 525
 Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro
 530 535 540
 Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg
 545 550 555 560
 Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr
 565 570 575

 Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val
 580 585 590
 Leu Gly Leu Phe Arg Val Cys Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser
 595 600 605
 Pro Arg Ser Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 610 615 620
 Gly Gly Ser Glu Gln Glu Glu Arg Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu
 625 630 635 640

Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile
 645 650 655
 Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser
 660 665 670
 Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val
 675 680 685
 Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Cys Leu Glu Leu Arg Arg
 690 695 700
 Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu
 705 710 715 720

 Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val
 725 730 735
 Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe
 740 745 750
 Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His
 755 760 765
 Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly
 770 775 780
 Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Cys Pro Glu Ile Pro Ala Gly

 785 790 795 800
 Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 805 810 815
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Glu Gln Glu Glu Arg Asp Pro Ala Gly Leu
 820 825 830
 Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val
 835 840 845
 Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala
 850 855 860

 Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu
 865 870 875 880
 Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Cys Leu Glu

885 890 895
 Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala
 900 905 910
 Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala
 915 920 925
 Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala
 930 935 940
 Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu
 945 950 955 960
 Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu
 965 970 975
 Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Cys Pro Glu Ile
 980 985 990
 Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 995 1000

<210> 59

<211> 1002

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ver.18 (Q146C/T241C)

<400> 59

Met Ala Leu Leu Phe Pro Leu Leu Ala Ala Leu Val Met Thr Ser Tyr
 1 5 10 15
 Ser Pro Val Gly Ser Leu Gly Cys Asp Leu Pro Gln Asn His Gly Leu
 20 25 30
 Leu Ser Arg Asn Thr Leu Val Leu Leu His Gln Met Arg Arg Ile Ser
 35 40 45
 Pro Phe Leu Cys Leu Lys Asp Arg Arg Asp Phe Arg Phe Pro Gln Glu
 50 55 60
 Met Val Lys Gly Ser Gln Leu Gln Lys Ala His Val Met Ser Val Leu
 65 70 75 80
 His Glu Met Leu Gln Gln Ile Phe Ser Leu Phe His Thr Glu Arg Ser

	85	90	95
Ser Ala Ala Trp Asn Met Thr Leu Leu Asp Gln Leu His Thr Glu Leu			
	100	105	110
His Gln Gln Leu Gln His Leu Glu Thr Cys Leu Leu Gln Val Val Gly			
	115	120	125
Glu Gly Glu Ser Ala Gly Ala Ile Ser Ser Pro Ala Leu Thr Leu Arg			
	130	135	140
Arg Tyr Phe Gln Gly Ile Arg Val Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser			
	145	150	155
Asp Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Met Glu Ile Met Lys Ser Leu Phe			
	165	170	175
Leu Ser Thr Asn Met Gln Glu Arg Leu Arg Ser Lys Asp Arg Asp Leu			
	180	185	190
Gly Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly			
	195	200	205
Gly Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys			
	210	215	220
Pro Ser His Thr Gln Pro Leu Gly Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro			
	225	230	235
Lys Asp Gln Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val			
	245	250	255
Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val			
	260	265	270
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln			
	275	280	285
Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln			
	290	295	300
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly			
	305	310	315
Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro			
	325	330	335

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
 340 345 350
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 355 360 365
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 370 375 380
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 385 390 395 400
 Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
 405 410 415

 Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 420 425 430
 Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Ser Pro Lys Ala Gln Ala Gly Gly
 435 440 445
 Gly Gly Ser Ala Gln Pro Gln Ala Glu Gly Ser Leu Gly Gly Gly Gly
 450 455 460
 Ser Ala Lys Ala Ser Ala Pro Ala Gly Gly Gly Gly Ser Asp Pro Ala
 465 470 475 480
 Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln
 485 490 495
 Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly
 500 505 510
 Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr
 515 520 525
 Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Cys
 530 535 540
 Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser
 545 550 555 560

 Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala
 565 570 575
 Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn

580 585 590
 Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln
 595 600 605
 Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp
 610 615 620
 Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Cys Pro

 625 630 635 640
 Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu Asp Pro Ala Gly
 645 650 655
 Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn
 660 665 670
 Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu
 675 680 685
 Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys
 690 695 700

 Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Cys Leu
 705 710 715 720
 Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu
 725 730 735
 Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu
 740 745 750
 Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser
 755 760 765
 Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg

 770 775 780
 Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln
 785 790 795 800
 Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Cys Pro Glu
 805 810 815
 Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu Asp Pro Ala Gly Leu
 820 825 830
 Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val

835 840 845
 Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala
 850 855 860
 Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu
 865 870 875 880
 Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Cys Leu Glu
 885 890 895
 Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala
 900 905 910
 Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala

 915 920 925
 Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala
 930 935 940
 Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu
 945 950 955 960
 Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu
 965 970 975
 Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Cys Pro Glu Ile
 980 985 990

 Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 995 1000
 <210> 60
 <211> 1000
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Ver.19 (Q146C/T241C)
 <400> 60
 Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu
 1 5 10 15
 Val Thr Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu
 20 25 30

Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile
 35 40 45
 Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe
 50 55 60
 Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu
 65 70 75 80
 Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys
 85 90 95
 Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile
 100 105 110
 Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala
 115 120 125
 Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe
 130 135 140
 Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 145 150 155 160
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 165 170 175
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ser His Thr Gln Pro Leu Gly Val Phe
 180 185 190
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Gln Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 195 200 205
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
 210 215 220
 Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 225 230 235 240
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 245 250 255
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 260 265 270
 Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser

275 280 285
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 290 295 300
 Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 305 310 315 320
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

 325 330 335
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 340 345 350
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 355 360 365
 Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His
 370 375 380
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Ser Pro
 385 390 395 400

 Lys Ala Gln Ala Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Pro Gln Ala Glu Gly
 405 410 415
 Ser Leu Gly Gly Gly Gly Ser Ala Lys Ala Ser Ala Pro Ala Gly Gly
 420 425 430
 Gly Gly Ser Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe
 435 440 445
 Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser
 450 455 460
 Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu

 465 470 475 480
 Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val
 485 490 495
 Tyr Tyr Val Phe Phe Cys Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu
 500 505 510
 Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser
 515 520 525
 Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala

530 535 540
 Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu
 545 550 555 560
 His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala
 565 570 575
 Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly
 580 585 590
 Leu Phe Arg Val Cys Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg
 595 600 605
 Ser Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly

 610 615 620
 Ser Glu Gln Glu Glu Arg Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln
 625 630 635 640
 Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly
 645 650 655
 Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr
 660 665 670
 Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys
 675 680 685

 Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Cys Leu Glu Leu Arg Arg Val Val
 690 695 700
 Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro
 705 710 715 720
 Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu
 725 730 735
 Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly
 740 745 750
 Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His

 755 760 765
 Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr
 770 775 780

Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Cys Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro
 785 790 795 800

Ser Pro Arg Ser Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 805 810 815

Ser Gly Gly Ser Glu Gln Glu Glu Arg Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp
 820 825 830

Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu
 835 840 845

Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val
 850 855 860

Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val
 865 870 875 880

Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Cys Leu Glu Leu Arg
 885 890 895

Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His
 900 905 910

Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr
 915 920 925

Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly
 930 935 940

Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val
 945 950 955 960

His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln
 965 970 975

Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Cys Pro Glu Ile Pro Ala
 980 985 990

Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 995 1000

<210> 61
 <211> 226
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Ver.20 (I244C, A232C)

<400> 61

Trp Ala Leu Val Ala Gly Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ala Ala

1 5 10 15

Cys Ala Val Phe Leu Ala Cys Pro Trp Ala Val Ser Gly Ala Arg Ala

20 25 30

Ser Pro Gly Ser Ala Ala Ser Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu

35 40 45

Ser Pro Asp Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe

50 55 60

Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser

65 70 75 80

Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu

85 90 95

Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val

100 105 110

Tyr Tyr Val Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu

115 120 125

Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser

130 135 140

Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala

145 150 155 160

Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu

165 170 175

His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala

180 185 190

Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Cys Thr Val Leu Gly

195 200 205

Leu Phe Arg Val Thr Pro Glu Cys Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg

210 215 220

Ser Glu

225

<210> 62
 <211> 697
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Ver.21 (I244C, A232C)

<400> 62

Trp Ala Leu Val Ala Gly Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ala Ala
 1 5 10 15

Cys Ala Val Phe Leu Ala Cys Pro Trp Ala Val Ser Gly Ala Arg Ala
 20 25 30

Ser Pro Gly Ser Ala Ala Ser Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu
 35 40 45

Ser Pro Asp Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe
 50 55 60

Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser
 65 70 75 80

Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu
 85 90 95

Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val
 100 105 110

Tyr Tyr Val Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu
 115 120 125

Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser

130 135 140

Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala
 145 150 155 160

Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu
 165 170 175

His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala
 180 185 190

Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Cys Thr Val Leu Gly

195 200 205
 Leu Phe Arg Val Thr Pro Glu Cys Pro Ala Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 210 215 220
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Glu Gln Glu Glu Arg Trp
 225 230 235 240
 Ala Leu Val Ala Gly Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ala Ala Cys
 245 250 255
 Ala Val Phe Leu Ala Cys Pro Trp Ala Val Ser Gly Ala Arg Ala Ser
 260 265 270
 Pro Gly Ser Ala Ala Ser Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser

 275 280 285
 Pro Asp Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala
 290 295 300
 Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp
 305 310 315 320
 Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser
 325 330 335
 Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr
 340 345 350

 Tyr Val Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly
 355 360 365
 Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala
 370 375 380
 Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser
 385 390 395 400
 Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His
 405 410 415
 Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg

 420 425 430
 Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Cys Thr Val Leu Gly Leu
 435 440 445

Phe Arg Val Thr Pro Glu Cys Pro Ala Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 450 455 460
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Glu Gln Glu Glu Arg Trp Ala
 465 470 475 480
 Leu Val Ala Gly Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ala Ala Cys Ala
 485 490 495

 Val Phe Leu Ala Cys Pro Trp Ala Val Ser Gly Ala Arg Ala Ser Pro
 500 505 510
 Gly Ser Ala Ala Ser Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro
 515 520 525
 Asp Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln
 530 535 540
 Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr
 545 550 555 560
 Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr
 565 570 575
 Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr
 580 585 590
 Val Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser
 595 600 605
 Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala
 610 615 620
 Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser
 625 630 635 640

 Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu
 645 650 655
 Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala
 660 665 670
 Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Cys Thr Val Leu Gly Leu Phe
 675 680 685
 Arg Val Thr Pro Glu Cys Pro Ala Gly
 690 695

<210> 63
 <211> 718
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Ver.22 (I244C, A232C)

<400> 63

Trp Ala Leu Val Ala Gly Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ala Ala
 1 5 10 15

Cys Ala Val Phe Leu Ala Cys Pro Trp Ala Val Ser Gly Ala Arg Ala
 20 25 30

Ser Pro Gly Ser Ala Ala Ser Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu
 35 40 45

Ser Pro Asp Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe
 50 55 60

Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser
 65 70 75 80

Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu
 85 90 95

Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val
 100 105 110

Tyr Tyr Val Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu
 115 120 125

Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser

130 135 140

Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala
 145 150 155 160

Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu
 165 170 175

His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala
 180 185 190

Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Cys Thr Val Leu Gly

195	200	205
Leu Phe Arg Val Thr Pro Glu Cys Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg		
210	215	220
Ser Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly		
225	230	235
240		
Ser Glu Gln Glu Glu Arg Trp Ala Leu Val Ala Gly Leu Leu Leu Leu		
245	250	255
Leu Leu Leu Ala Ala Ala Cys Ala Val Phe Leu Ala Cys Pro Trp Ala		
260	265	270
Val Ser Gly Ala Arg Ala Ser Pro Gly Ser Ala Ala Ser Pro Arg Leu		
275	280	285
Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp		
290	295	300
Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu		
305	310	315
320		
Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val		
325	330	335
Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val		
340	345	350
Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg		
355	360	365
Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His		
370	375	380
Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr		
385	390	395
400		
Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly		
405	410	415
Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val		
420	425	430
His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln		
435	440	445

Gly Cys Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr Pro Glu Cys Pro Ala
 450 455 460

Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 465 470 475 480

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Glu Gln Glu Glu Arg Trp Ala Leu Val
 485 490 495

Ala Gly Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ala Ala Cys Ala Val Phe
 500 505 510

Leu Ala Cys Pro Trp Ala Val Ser Gly Ala Arg Ala Ser Pro Gly Ser
 515 520 525

Ala Ala Ser Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp
 530 535 540

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
 545 550 555 560

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
 565 570 575

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
 580 585 590

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
 595 600 605

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
 610 615 620

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
 625 630 635 640

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
 645 650 655

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
 660 665 670

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
 675 680 685

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Cys Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
 690 695 700

Thr Pro Glu Cys Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

705 710 715

<210> 64

<211> 704

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ver.23 (I244C, A232C)

<400> 64

Trp Ala Leu Val Ala Gly Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ala Ala

1 5 10 15

Cys Ala Val Phe Leu Ala Cys Pro Trp Ala Val Ser Gly Ala Arg Ala

20 25 30

Ser Pro Gly Ser Ala Ala Ser Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu

35 40 45

Ser Pro Asp Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe

50 55 60

Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser

65 70 75 80

Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu

85 90 95

Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val

100 105 110

Tyr Tyr Val Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu

115 120 125

Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser

130 135 140

Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala

145 150 155 160

Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu

165 170 175

His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala

Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Cys Thr Val Leu Gly Leu
 435 440 445

Phe Arg Val Thr Pro Glu Cys Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser
 450 455 460

Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Trp Ala
 465 470 475 480

Leu Val Ala Gly Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ala Ala Cys Ala
 485 490 495

Val Phe Leu Ala Cys Pro Trp Ala Val Ser Gly Ala Arg Ala Ser Pro
 500 505 510

Gly Ser Ala Ala Ser Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro
 515 520 525

Asp Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln
 530 535 540

Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr
 545 550 555 560

Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr
 565 570 575

Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr
 580 585 590

Val Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser
 595 600 605

Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala
 610 615 620

Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser
 625 630 635 640

Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu
 645 650 655

Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala
 660 665 670

Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Cys Thr Val Leu Gly Leu Phe
 675 680 685

Arg Val Thr Pro Glu Cys Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

690 695 700

<210> 65

<211> 254

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ver.24 (F199C, V140C)

<400> 65

Met Glu Tyr Ala Ser Asp Ala Ser Leu Asp Pro Glu Ala Pro Trp Pro

1 5 10 15

Pro Ala Pro Arg Ala Arg Ala Cys Arg Val Leu Pro Trp Ala Leu Val

20 25 30

Ala Gly Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ala Ala Cys Ala Val Phe

35 40 45

Leu Ala Cys Pro Trp Ala Val Ser Gly Ala Arg Ala Ser Pro Gly Ser

50 55 60

Ala Ala Ser Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp

65 70 75 80

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

85 90 95

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

100 105 110

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu

115 120 125

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Cys Tyr Tyr Val Phe

130 135 140

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser

145 150 155 160

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala

165 170 175

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala

180 185 190

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Cys Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
 195 200 205

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
 210 215 220

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
 225 230 235 240

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 245 250

<210> 66

<211> 781

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ver.25 (F199C, V140C)

<400> 66

Met Glu Tyr Ala Ser Asp Ala Ser Leu Asp Pro Glu Ala Pro Trp Pro
 1 5 10 15

Pro Ala Pro Arg Ala Arg Ala Cys Arg Val Leu Pro Trp Ala Leu Val
 20 25 30

Ala Gly Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ala Ala Cys Ala Val Phe
 35 40 45

Leu Ala Cys Pro Trp Ala Val Ser Gly Ala Arg Ala Ser Pro Gly Ser
 50 55 60

Ala Ala Ser Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp
 65 70 75 80

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
 85 90 95

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
 100 105 110

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
 115 120 125

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Cys Tyr Tyr Val Phe
 130 135 140
 Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
 145 150 155 160
 Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
 165 170 175
 Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
 180 185 190
 Arg Asn Ser Ala Phe Gly Cys Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
 195 200 205
 Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
 210 215 220
 Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
 225 230 235 240
 Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 245 250 255
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Glu Gln Glu Glu Arg Met Glu Tyr Ala Ser
 260 265 270

 Asp Ala Ser Leu Asp Pro Glu Ala Pro Trp Pro Pro Ala Pro Arg Ala
 275 280 285
 Arg Ala Cys Arg Val Leu Pro Trp Ala Leu Val Ala Gly Leu Leu Leu
 290 295 300
 Leu Leu Leu Leu Ala Ala Ala Cys Ala Val Phe Leu Ala Cys Pro Trp
 305 310 315 320
 Ala Val Ser Gly Ala Arg Ala Ser Pro Gly Ser Ala Ala Ser Pro Arg
 325 330 335
 Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp Pro Ala Gly Leu Leu
 340 345 350
 Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu
 355 360 365
 Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly
 370 375 380

Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu
 385 390 395 400

Val Val Ala Lys Ala Gly Cys Tyr Tyr Val Phe Phe Gln Leu Glu Leu
 405 410 415

Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu
 420 425 430

His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu
 435 440 445

Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe
 450 455 460

Gly Cys Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly
 465 470 475 480

Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr
 485 490 495

Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr Pro Glu Ile Pro
 500 505 510

Ala Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 515 520 525

Ser Glu Gln Glu Glu Arg Met Glu Tyr Ala Ser Asp Ala Ser Leu Asp
 530 535 540

Pro Glu Ala Pro Trp Pro Pro Ala Pro Arg Ala Arg Ala Cys Arg Val
 545 550 555 560

Leu Pro Trp Ala Leu Val Ala Gly Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala
 565 570 575

Ala Ala Cys Ala Val Phe Leu Ala Cys Pro Trp Ala Val Ser Gly Ala
 580 585 590

Arg Ala Ser Pro Gly Ser Ala Ala Ser Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro
 595 600 605

Glu Leu Ser Pro Asp Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly
 610 615 620

Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro

625 630 635 640
 Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly
 645 650 655
 Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala
 660 665 670
 Gly Cys Tyr Tyr Val Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala
 675 680 685
 Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu
 690 695 700

 Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro
 705 710 715 720
 Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Cys Gln Gly Arg
 725 730 735
 Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr
 740 745 750
 Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val
 755 760 765
 Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly

 770 775 780
 <210> 67
 <211> 802
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Ver.26 (F199C, V140C)
 <400> 67
 Met Glu Tyr Ala Ser Asp Ala Ser Leu Asp Pro Glu Ala Pro Trp Pro
 1 5 10 15
 Pro Ala Pro Arg Ala Arg Ala Cys Arg Val Leu Pro Trp Ala Leu Val
 20 25 30
 Ala Gly Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ala Ala Cys Ala Val Phe
 35 40 45

 Leu Ala Cys Pro Trp Ala Val Ser Gly Ala Arg Ala Ser Pro Gly Ser

50 55 60
Ala Ala Ser Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp
65 70 75 80
Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
 85 90 95
Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
 100 105 110
Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu

115 120 125
Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Cys Tyr Tyr Val Phe
130 135 140
Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
145 150 155 160
Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
 165 170 175
Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
 180 185 190

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Cys Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
 195 200 205
Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
210 215 220
Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
225 230 235 240
Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu Gly Gly
 245 250 255
Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Glu Gln Glu

260 265 270
Glu Arg Met Glu Tyr Ala Ser Asp Ala Ser Leu Asp Pro Glu Ala Pro
275 280 285
Trp Pro Pro Ala Pro Arg Ala Arg Ala Cys Arg Val Leu Pro Trp Ala
290 295 300
Leu Val Ala Gly Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ala Ala Cys Ala

305 310 315 320
 Val Phe Leu Ala Cys Pro Trp Ala Val Ser Gly Ala Arg Ala Ser Pro
 325 330 335

 Gly Ser Ala Ala Ser Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro
 340 345 350
 Asp Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln
 355 360 365
 Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr
 370 375 380
 Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr
 385 390 395 400
 Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Cys Tyr Tyr

 405 410 415
 Val Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser
 420 425 430
 Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala
 435 440 445
 Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser
 450 455 460
 Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Cys Gln Gly Arg Leu Leu His Leu
 465 470 475 480

 Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala
 485 490 495
 Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe
 500 505 510
 Arg Val Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 515 520 525
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Glu
 530 535 540
 Gln Glu Glu Arg Met Glu Tyr Ala Ser Asp Ala Ser Leu Asp Pro Glu

 545 550 555 560

Ala Pro Trp Pro Pro Ala Pro Arg Ala Arg Ala Cys Arg Val Leu Pro
 565 570 575

Trp Ala Leu Val Ala Gly Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ala Ala
 580 585 590

Cys Ala Val Phe Leu Ala Cys Pro Trp Ala Val Ser Gly Ala Arg Ala
 595 600 605

Ser Pro Gly Ser Ala Ala Ser Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu
 610 615 620

Ser Pro Asp Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe
 625 630 635 640

Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser
 645 650 655

Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu
 660 665 670

Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Cys
 675 680 685

Tyr Tyr Val Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu
 690 695 700

Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser
 705 710 715 720

Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala
 725 730 735

Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Cys Gln Gly Arg Leu Leu
 740 745 750

His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala
 755 760 765

Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly
 770 775 780

Leu Phe Arg Val Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg
 785 790 795 800

Ser Glu

<210> 68
 <211> 788
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Ver.27 (F199C, V140C)
 <400> 68

Met Glu Tyr Ala Ser Asp Ala Ser Leu Asp Pro Glu Ala Pro Trp Pro
 1 5 10 15

Pro Ala Pro Arg Ala Arg Ala Cys Arg Val Leu Pro Trp Ala Leu Val
 20 25 30

Ala Gly Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ala Ala Cys Ala Val Phe
 35 40 45

Leu Ala Cys Pro Trp Ala Val Ser Gly Ala Arg Ala Ser Pro Gly Ser
 50 55 60

Ala Ala Ser Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp
 65 70 75 80

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
 85 90 95

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
 100 105 110

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
 115 120 125

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Cys Tyr Tyr Val Phe
 130 135 140

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
 145 150 155 160

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
 165 170 175

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
 180 185 190

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Cys Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
 195 200 205

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
 210 215 220
 Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val

 225 230 235 240
 Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu Gly Gly
 245 250 255
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Met Glu Tyr Ala Ser
 260 265 270
 Asp Ala Ser Leu Asp Pro Glu Ala Pro Trp Pro Pro Ala Pro Arg Ala
 275 280 285
 Arg Ala Cys Arg Val Leu Pro Trp Ala Leu Val Ala Gly Leu Leu Leu
 290 295 300

 Leu Leu Leu Leu Ala Ala Ala Cys Ala Val Phe Leu Ala Cys Pro Trp
 305 310 315 320
 Ala Val Ser Gly Ala Arg Ala Ser Pro Gly Ser Ala Ala Ser Pro Arg
 325 330 335
 Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp Pro Ala Gly Leu Leu
 340 345 350
 Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu
 355 360 365
 Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly

 370 375 380
 Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu
 385 390 395 400
 Val Val Ala Lys Ala Gly Cys Tyr Tyr Val Phe Phe Gln Leu Glu Leu
 405 410 415
 Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu
 420 425 430
 His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu
 435 440 445

 Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe

450 455 460
 Gly Cys Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly
 465 470 475 480
 Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr
 485 490 495
 Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr Pro Glu Ile Pro
 500 505 510
 Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

 515 520 525
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Met Glu Tyr Ala Ser Asp Ala Ser Leu Asp
 530 535 540
 Pro Glu Ala Pro Trp Pro Pro Ala Pro Arg Ala Arg Ala Cys Arg Val
 545 550 555 560
 Leu Pro Trp Ala Leu Val Ala Gly Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala
 565 570 575
 Ala Ala Cys Ala Val Phe Leu Ala Cys Pro Trp Ala Val Ser Gly Ala
 580 585 590

 Arg Ala Ser Pro Gly Ser Ala Ala Ser Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro
 595 600 605
 Glu Leu Ser Pro Asp Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly
 610 615 620
 Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro
 625 630 635 640
 Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly
 645 650 655
 Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala

 660 665 670
 Gly Cys Tyr Tyr Val Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala
 675 680 685
 Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu
 690 695 700
 Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro

705 710 715 720
 Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Cys Gln Gly Arg
 725 730 735

 Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr
 740 745 750
 Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val
 755 760 765
 Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser
 770 775 780
 Pro Arg Ser Glu
 785
 <210> 69
 <211> 565
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Ver.28 (L181C, G231C)
 <400
 > 69
 Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu
 1 5 10 15
 Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser
 20 25 30
 Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys
 35 40 45
 Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val
 50 55 60
 Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly

 65 70 75 80
 Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly
 85 90 95
 Ala Ala Ala Leu Ala Cys Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu
 100 105 110
 Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser

115 120 125
 Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg
 130 135 140

 His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Cys Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg
 145 150 155 160
 Val Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu Gly
 165 170 175
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Glu Gln
 180 185 190
 Glu Glu Arg Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe
 195 200 205
 Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser

 210 215 220
 Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu
 225 230 235 240
 Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val
 245 250 255
 Tyr Tyr Val Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu
 260 265 270
 Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser
 275 280 285

 Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Cys Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala
 290 295 300
 Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu
 305 310 315 320
 His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala
 325 330 335
 Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Cys Ala Thr Val Leu Gly
 340 345 350
 Leu Phe Arg Val Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg

 355 360 365

Ser Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 370 375 380
 Ser Glu Gln Glu Glu Arg Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln
 385 390 395 400
 Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly
 405 410 415
 Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr
 420 425 430

 Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys
 435 440 445
 Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val
 450 455 460
 Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro
 465 470 475 480
 Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Cys Thr Val Asp Leu
 485 490 495
 Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly
 500 505 510
 Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His
 515 520 525
 Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Cys Ala Thr
 530 535 540
 Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro
 545 550 555 560
 Ser Pro Arg Ser Glu
 565
 <210> 70
 <211> 565
 <212> PRT

 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Ver.29 (L204C, Q94C)
 <400> 70

Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Cys Leu
 1 5 10 15
 Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser
 20 25 30
 Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys
 35 40 45
 Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val

 50 55 60
 Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly
 65 70 75 80
 Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly
 85 90 95
 Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu
 100 105 110
 Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Cys His Leu Ser
 115 120 125

 Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg
 130 135 140
 His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg
 145 150 155 160
 Val Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu Gly
 165 170 175
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Glu Gln
 180 185 190
 Glu Glu Arg Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe

 195 200 205
 Ala Cys Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser
 210 215 220
 Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu
 225 230 235 240
 Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val
 245 250 255

Tyr Tyr Val Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu
 260 265 270

 Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser
 275 280 285
 Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala
 290 295 300
 Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Cys
 305 310 315 320
 His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala
 325 330 335
 Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly
 340 345 350
 Leu Phe Arg Val Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg
 355 360 365
 Ser Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 370 375 380
 Ser Glu Gln Glu Glu Arg Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln
 385 390 395 400
 Gly Met Phe Ala Cys Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly
 405 410 415

 Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr
 420 425 430
 Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys
 435 440 445
 Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val
 450 455 460
 Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro
 465 470 475 480
 Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu
 485 490 495
 Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly

500 505 510
 Arg Leu Cys His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His
 515 520 525
 Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr
 530 535 540
 Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro
 545 550 555 560

Ser Pro Arg Ser Glu
 565

<210> 71
 <211> 847
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Ver.30 (L181C, G231C)
 <400> 71

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
 1 5 10 15
 Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ser His
 20 25 30
 Thr Gln Pro Leu Gly Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Gln
 35 40 45

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 50 55 60
 Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 65 70 75 80
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
 85 90 95
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 100 105 110
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser

115 120 125
 Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

130 135 140
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 145 150 155 160
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 165 170 175
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 180 185 190

 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
 195 200 205
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 210 215 220
 Val Leu His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 225 230 235 240
 Leu Ser Leu Gly Lys Ser Pro Lys Ala Gln Ala Gly Gly Gly Gly Ser
 245 250 255
 Ala Gln Pro Gln Ala Glu Gly Ser Leu Gly Gly Gly Gly Ser Ala Lys

 260 265 270
 Ala Ser Ala Pro Ala Gly Gly Gly Gly Ser Asp Pro Ala Gly Leu Leu
 275 280 285
 Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu
 290 295 300
 Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly
 305 310 315 320
 Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu
 325 330 335

 Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Gln Leu Glu Leu
 340 345 350
 Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu
 355 360 365
 His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Cys
 370 375 380
 Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe

385 390 395 400
 Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly

 405 410 415
 Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr
 420 425 430
 Gln Cys Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr Pro Glu Ile Pro
 435 440 445
 Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 450 455 460
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Glu Gln Glu Glu Arg Asp Pro Ala
 465 470 475 480

 Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln
 485 490 495
 Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly
 500 505 510
 Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr
 515 520 525
 Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Gln
 530 535 540
 Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser

 545 550 555 560
 Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala
 565 570 575
 Leu Ala Cys Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn
 580 585 590
 Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln
 595 600 605
 Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp
 610 615 620

 Gln Leu Thr Gln Cys Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr Pro
 625 630 635 640

Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu Gly Gly Ser Gly
645 650 655

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Glu Gln Glu Glu Arg
660 665 670

Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu
675 680 685

Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser
690 695 700

Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys
705 710 715 720

Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val
725 730 735

Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly
740 745 750

Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly
755 760 765

Ala Ala Ala Leu Ala Cys Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu
770 775 780

Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser
785 790 795 800

Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg
805 810 815

His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Cys Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg
820 825 830

Val Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
835 840 845

<210> 72

<211> 847

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ver.31 (L204C, Q94C)

<400> 72

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
 1 5 10 15
 Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ser His
 20 25 30
 Thr Gln Pro Leu Gly Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Gln
 35 40 45

 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 50 55 60
 Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 65 70 75 80
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
 85 90 95
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 100 105 110
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser

 115 120 125
 Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 130 135 140
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 145 150 155 160
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 165 170 175
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 180 185 190

 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
 195 200 205
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 210 215 220
 Val Leu His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 225 230 235 240
 Leu Ser Leu Gly Lys Ser Pro Lys Ala Gln Ala Gly Gly Gly Gly Ser
 245 250 255

Ala Gln Pro Gln Ala Glu Gly Ser Leu Gly Gly Gly Gly Ser Ala Lys
 260 265 270

Ala Ser Ala Pro Ala Gly Gly Gly Gly Ser Asp Pro Ala Gly Leu Leu
 275 280 285

Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Cys Leu Val Ala Gln Asn Val Leu
 290 295 300

Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly
 305 310 315 320

Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu
 325 330 335

Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Gln Leu Glu Leu
 340 345 350

Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu
 355 360 365

His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu
 370 375 380

Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe
 385 390 395 400

Gly Phe Gln Gly Arg Leu Cys His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly
 405 410 415

Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr
 420 425 430

Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Thr Pro Glu Ile Pro
 435 440 445

Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 450 455 460

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Glu Gln Glu Glu Arg Asp Pro Ala
 465 470 475 480

Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Cys Leu Val Ala Gln
 485 490 495

Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly

755 760 765

Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu
 770 775 780

Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Cys His Leu Ser
 785 790 795 800

Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg
 805 810 815

His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg
 820 825 830

Val Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

835 840 845

<210> 73
 <211> 1088
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Ver.32
 <400> 73

Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly
 1 5 10 15

Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Asp Phe Thr Thr
 20 25 30

Tyr Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45

Ile Gly Glu Ile His Pro Asp Ser Ser Thr Ile Asn Tyr Ala Pro Ser
 50 55 60

Leu Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu
 65 70 75 80

Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe
 85 90 95

Cys Ala Ser Leu Tyr Phe Gly Phe Pro Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 115 120 125
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser
 130 135 140
 Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala
 145 150 155 160
 Ser Gln Asp Val Gly Thr Ser Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
 165 170 175
 Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Thr Ser Thr Arg His Thr Gly
 180 185 190
 Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe
 195 200 205
 Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
 210 215 220
 Gln Tyr Ser Leu Tyr Arg Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 225 230 235 240
 Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 245 250 255
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ser
 260 265 270
 His Thr Gln Pro Leu Gly Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 275 280 285
 Gln Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 290 295 300
 Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 305 310 315 320
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
 325 330 335
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
 340 345 350
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro

355 360 365
 Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 370 375 380
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn
 385 390 395 400
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

 405 410 415
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 420 425 430
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg
 435 440 445
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys
 450 455 460
 Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 465 470 475 480

 Ser Leu Ser Leu Gly Lys Ser Pro Lys Ala Gln Ala Gly Gly Gly Gly
 485 490 495
 Ser Ala Gln Pro Gln Ala Glu Gly Ser Leu Gly Gly Gly Gly Ser Ala
 500 505 510
 Lys Ala Ser Ala Pro Ala Gly Gly Gly Gly Ser Asp Pro Ala Gly Leu
 515 520 525
 Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val
 530 535 540
 Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala

 545 550 555 560
 Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu
 565 570 575
 Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Cys Leu Glu
 580 585 590
 Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala
 595 600 605
 Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala

610 615 620

 Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala
 625 630 635 640
 Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu
 645 650 655
 Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu
 660 665 670
 Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Cys Pro Glu Ile
 675 680 685
 Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser

 690 695 700
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Glu Gln Glu Glu Arg Asp Pro
 705 710 715 720
 Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala
 725 730 735
 Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro
 740 745 750
 Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp
 755 760 765

 Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe
 770 775 780
 Cys Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val
 785 790 795 800
 Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala
 805 810 815
 Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg
 820 825 830
 Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly

 835 840 845
 Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala
 850 855 860

Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Cys
 865 870 875 880
 Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu Gly Gly Ser
 885 890 895
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Glu Gln Glu Glu
 900 905 910

 Arg Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln
 915 920 925
 Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr
 930 935 940
 Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr
 945 950 955 960
 Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr
 965 970 975
 Val Phe Phe Cys Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser

 980 985 990
 Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala
 995 1000 1005
 Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser
 1010 1015 1020
 Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu
 1025 1030 1035 1040
 Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala
 1045 1050 1055

 Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe
 1060 1065 1070
 Arg Val Cys Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 1075 1080 1085
 <210> 74
 <211> 1100
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Ver.33

<400> 74

Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu
 1 5 10 15

Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr

20 25 30

Ser Arg Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
 35 40 45

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Phe Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly
 50 55 60

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Phe Gly Thr Asp Phe Thr Leu
 65 70 75 80

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
 85 90 95

Gln Tyr Phe Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
 100 105 110

Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 115 120 125

Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly
 130 135 140

Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Arg Tyr Thr Phe Thr Glu
 145 150 155 160

Tyr Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp

165 170 175

Ile Gly Gly Ile Asn Pro Asn Asn Gly Ile Pro Asn Tyr Asn Gln Lys
 180 185 190

Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala
 195 200 205

Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 210 215 220

Cys Ala Arg Arg Arg Ile Ala Tyr Gly Tyr Asp Glu Gly His Ala Met

225 230 235 240

 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

 245 250 255
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser

 260 265 270
 Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ser His Thr Gln Pro

 275 280 285
 Leu Gly Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Gln Leu Met Ile

 290 295 300
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

 305 310 315 320
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

 325 330 335
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

 340 345 350
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

 355 360 365
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

 370 375 380

 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

 385 390 395 400
 Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

 405 410 415
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

 420 425 430
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

 435 440 445
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

 450 455 460
 Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His

 465 470 475 480

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 485 490 495
 Gly Lys Ser Pro Lys Ala Gln Ala Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Pro
 500 505 510
 Gln Ala Glu Gly Ser Leu Gly Gly Gly Gly Ser Ala Lys Ala Ser Ala
 515 520 525

 Pro Ala Gly Gly Gly Gly Ser Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg
 530 535 540
 Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp
 545 550 555 560
 Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu
 565 570 575
 Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala
 580 585 590
 Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Cys Leu Glu Leu Arg Arg Val
 595 600 605
 Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln
 610 615 620
 Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp
 625 630 635 640
 Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln
 645 650 655
 Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu
 660 665 670

 His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala
 675 680 685
 Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Cys Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu
 690 695 700
 Pro Ser Pro Arg Ser Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 705 710 715 720
 Gly Ser Gly Gly Ser Glu Gln Glu Glu Arg Asp Pro Ala Gly Leu Leu
 725 730 735

Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu
 740 745 750
 Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly
 755 760 765
 Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu
 770 775 780
 Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Cys Leu Glu Leu
 785 790 795 800
 Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu
 805 810 815

 His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu
 820 825 830
 Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe
 835 840 845
 Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly
 850 855 860
 Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr
 865 870 875 880
 Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Cys Pro Glu Ile Pro
 885 890 895
 Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 900 905 910
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Glu Gln Glu Glu Arg Asp Pro Ala
 915 920 925
 Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln
 930 935 940
 Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly
 945 950 955 960

 Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr
 965 970 975
 Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Cys

980
985
990

Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser
995
1000
1005

Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala
1010
1015
1020

Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn

1025
1030
1035
1040

Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln
1045
1050
1055

Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp
1060
1065
1070

Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Cys Pro
1075
1080
1085

Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
1090
1095
1100

<210> 75

<211> 1083

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ver.34

<400> 75

Ala Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly
1
5
10
15

Glu Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp
20
25
30

Tyr Ser Met His Trp Val Asn Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp
35
40
45

Met Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Thr Asp Asp

50
55
60

Phe Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala
65
70
75
80

Tyr Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe

85 90 95
Cys Ala Arg Thr Ala Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val
100 105 110
Ser Ser Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly
115 120 125

Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu
130 135 140
Gly Glu Arg Val Ser Leu Thr Cys Arg Ala Ser Gln Glu Ile Ser Gly
145 150 155 160
Ser Leu Ser Trp Leu Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Ile Lys Arg Leu
165 170 175
Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Asn Ser Gly Val Pro Lys Arg Phe Ser
180 185 190
Gly Arg Arg Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu
195 200 205
Ser Glu Asp Phe Val Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro
210 215 220
Trp Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Cys
245 250 255
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ser His Thr Gln Pro Leu
260 265 270

Gly Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Gln Leu Met Ile Ser
275 280 285
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
290 295 300
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
305 310 315 320
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
325 330 335

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 340 345 350
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
 355 360 365
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 370 375 380
 Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 385 390 395 400
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 405 410 415

 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 420 425 430
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys
 435 440 445
 Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu
 450 455 460
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 465 470 475 480
 Lys Ser Pro Lys Ala Gln Ala Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Pro Gln
 485 490 495
 Ala Glu Gly Ser Leu Gly Gly Gly Gly Ser Ala Lys Ala Ser Ala Pro
 500 505 510
 Ala Gly Gly Gly Gly Ser Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln
 515 520 525
 Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly
 530 535 540
 Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr
 545 550 555 560

 Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys
 565 570 575
 Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Cys Leu Glu Leu Arg Arg Val Val

580 585 590
 Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro
 595 600 605
 Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu
 610 615 620
 Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly

 625 630 635 640
 Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His
 645 650 655
 Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr
 660 665 670
 Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Cys Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro
 675 680 685
 Ser Pro Arg Ser Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 690 695 700

 Ser Gly Gly Ser Glu Gln Glu Glu Arg Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp
 705 710 715 720
 Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu
 725 730 735
 Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val
 740 745 750
 Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val
 755 760 765
 Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Cys Leu Glu Leu Arg

 770 775 780
 Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His
 785 790 795 800
 Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr
 805 810 815
 Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly
 820 825 830
 Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val

835 840 845
His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln
850 855 860
Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Cys Pro Glu Ile Pro Ala
865 870 875 880
Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
885 890 895
Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Glu Gln Glu Glu Arg Asp Pro Ala Gly
900 905 910
Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn
915 920 925
Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu
930 935 940
Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys
945 950 955 960
Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Cys Leu
965 970 975
Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu
980 985 990

Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu
995 1000 1005
Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser
1010 1015 1020
Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg
1025 1030 1035 1040
Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln
1045 1050 1055
Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Cys Pro Glu
1060 1065 1070
Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
1075 1080

<210> 76
 <211> 1087
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Ver.35
 <400> 76
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
 65 70 75 80
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His His Ser Pro
 85 90 95
 Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
 100 105 110
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
 115 120 125
 Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
 130 135 140
 Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser Met Asn Trp Val
 145 150 155 160
 Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser
 165 170 175
 Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
 180 185 190
 Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
 195 200 205

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly His
 210 215 220
 Gly Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 225 230 235 240
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
 245 250 255
 Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ser His
 260 265 270
 Thr Gln Pro Leu Gly Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Gln
 275 280 285
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 290 295 300
 Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 305 310 315 320
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
 325 330 335
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 340 345 350
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
 355 360 365
 Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 370 375 380
 Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
 385 390 395 400
 Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 405 410 415
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 420 425 430
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
 435 440 445
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

450 455 460
 Val Leu His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 465 470 475 480
 Leu Ser Leu Gly Lys Ser Pro Lys Ala Gln Ala Gly Gly Gly Gly Ser
 485 490 495
 Ala Gln Pro Gln Ala Glu Gly Ser Leu Gly Gly Gly Gly Ser Ala Lys
 500 505 510
 Ala Ser Ala Pro Ala Gly Gly Gly Gly Ser Asp Pro Ala Gly Leu Leu
 515 520 525
 Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu

 530 535 540
 Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly
 545 550 555 560
 Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu
 565 570 575
 Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Cys Leu Glu Leu
 580 585 590
 Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu
 595 600 605

 His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu
 610 615 620
 Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe
 625 630 635 640
 Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly
 645 650 655
 Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr
 660 665 670
 Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Cys Pro Glu Ile Pro

 675 680 685
 Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 690 695 700

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Glu Gln Glu Glu Arg Asp Pro Ala
 705 710 715 720
 Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln
 725 730 735
 Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly
 740 745 750

 Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr
 755 760 765
 Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Cys
 770 775 780
 Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser
 785 790 795 800
 Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala
 805 810 815
 Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn

 820 825 830
 Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln
 835 840 845
 Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp
 850 855 860
 Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Cys Pro
 865 870 875 880
 Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu Gly Gly Ser Gly
 885 890 895

 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Glu Gln Glu Glu Arg
 900 905 910
 Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu
 915 920 925
 Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser
 930 935 940
 Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys
 945 950 955 960

Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val
 965 970 975
 Phe Phe Cys Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly
 980 985 990
 Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly
 995 1000 1005
 Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu
 1010 1015 1020
 Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser
 1025 1030 1035 1040
 Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg
 1045 1050 1055
 His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg
 1060 1065 1070
 Val Cys Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 1075 1080 1085
 <210> 77
 <211> 1094
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Ver.36
 <400> 77
 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
 20 25 30
 Asp Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Asp Asp Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 325 330 335

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 340 345 350

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
 355 360 365

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
 370 375 380

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
 385 390 395 400

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 405 410 415

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 420 425 430

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 435 440 445

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
 450 455 460

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Asn His
 465 470 475 480

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Ser Pro Lys Ala
 485 490 495

Gln Ala Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Pro Gln Ala Glu Gly Ser Leu
 500 505 510

Gly Gly Gly Gly Ser Ala Lys Ala Ser Ala Pro Ala Gly Gly Gly Gly
 515 520 525

Ser Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln
 530 535 540

Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr
 545 550 555 560

Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr
 565 570 575

Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr
 580 585 590
 Val Phe Phe Cys Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser
 595 600 605
 Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala
 610 615 620
 Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser
 625 630 635 640
 Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu
 645 650 655

 Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala
 660 665 670
 Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe
 675 680 685
 Arg Val Cys Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 690 695 700
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Glu
 705 710 715 720
 Gln Glu Glu Arg Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met

 725 730 735
 Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu
 740 745 750
 Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly
 755 760 765
 Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly
 770 775 780
 Val Tyr Tyr Val Phe Phe Cys Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly
 785 790 795 800

 Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg
 805 810 815
 Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro

1075 1080 1085

 Pro Ser Pro Arg Ser Glu
 1090
 <210> 78
 <211> 1093
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Ver.37
 <400> 78
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Asn Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30
 Asn Gly Ile Thr Tyr Phe Phe Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Arg Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn
 85 90 95
 Leu Glu Leu Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110
 Arg Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

 115 120 125
 Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
 130 135 140
 Gly Ser Met Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Pro Phe Ser Asn
 145 150 155 160
 Tyr Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 165 170 175
 Val Gly Glu Ile Arg Leu Lys Ser Asn Asn Tyr Thr Thr His Tyr Ala

	180	185	190
Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn			
	195	200	205
Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val			
	210	215	220
Tyr Tyr Cys Thr Arg His Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr			
225	230	235	240
Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser			
	245	250	255
Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys			
	260	265	270
Pro Pro Cys Pro Ser His Thr Gln Pro Leu Gly Val Phe Leu Phe Pro			
	275	280	285
Pro Lys Pro Lys Asp Gln Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr			
	290	295	300
Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn			
305	310	315	320
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg			
	325	330	335
Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val			
	340	345	350
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser			
	355	360	365
Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys			
	370	375	380
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu			
385	390	395	400
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe			
	405	410	415
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu			
	420	425	430

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 435 440 445
 Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly
 450 455 460
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 465 470 475 480

 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Ser Pro Lys Ala Gln
 485 490 495
 Ala Gly Gly Gly Gly Ser Ala Gln Pro Gln Ala Glu Gly Ser Leu Gly
 500 505 510
 Gly Gly Gly Ser Ala Lys Ala Ser Ala Pro Ala Gly Gly Gly Gly Ser
 515 520 525
 Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu
 530 535 540
 Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser

 545 550 555 560
 Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys
 565 570 575
 Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val
 580 585 590
 Phe Phe Cys Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly
 595 600 605
 Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly
 610 615 620

 Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu
 625 630 635 640
 Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser
 645 650 655
 Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg
 660 665 670
 His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg
 675 680 685

Val Cys Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu Gly
 690 695 700
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Glu Gln
 705 710 715 720
 Glu Glu Arg Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe
 725 730 735
 Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser
 740 745 750
 Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu
 755 760 765

 Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val
 770 775 780
 Tyr Tyr Val Phe Phe Cys Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu
 785 790 795 800
 Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser
 805 810 815
 Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala
 820 825 830
 Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu

 835 840 845
 His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala
 850 855 860
 Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly
 865 870 875 880
 Leu Phe Arg Val Cys Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg
 885 890 895
 Ser Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 900 905 910

 Ser Glu Gln Glu Glu Arg Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln
 915 920 925
 Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly

930 935 940
 Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr
 945 950 955 960
 Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys
 965 970 975
 Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Cys Leu Glu Leu Arg Arg Val Val

 980 985 990
 Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro
 995 1000 1005
 Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu
 1010 1015 1020
 Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly
 1025 1030 1035 1040
 Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His
 1045 1050 1055

Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr
 1060 1065 1070
 Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Cys Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro
 1075 1080 1085
 Ser Pro Arg Ser Glu
 1090

<210> 79
 <211> 1089
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Ver.38
 <400> 79

Ala Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
 1 5 10 15

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser
 20 25 30
 Tyr Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ser Leu Glu Trp

Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu
 545 550 555 560

Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys
 565 570 575

Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Cys Leu
 580 585 590

Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu
 595 600 605

Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu
 610 615 620

Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser
 625 630 635 640

Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg
 645 650 655

Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln
 660 665 670

Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Cys Pro Glu
 675 680 685

Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu Gly Gly Ser Gly Gly
 690 695 700

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Glu Gln Glu Glu Arg Asp
 705 710 715 720

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
 725 730 735

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
 740 745 750

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
 755 760 765

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
 770 775 780

Phe Cys Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
 785 790 795 800

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
 805 810 815
 Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
 820 825 830
 Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
 835 840 845
 Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
 850 855 860
 Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
 865 870 875 880

 Cys Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu Gly Gly
 885 890 895
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Glu Gln Glu
 900 905 910
 Glu Arg Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala
 915 920 925
 Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp
 930 935 940
 Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser

 945 950 955 960
 Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr
 965 970 975
 Tyr Val Phe Phe Cys Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly
 980 985 990
 Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala
 995 1000 1005
 Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser
 1010 1015 1020

 Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His
 1025 1030 1035 1040
 Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg

1045 1050 1055
 Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu
 1060 1065 1070
 Phe Arg Val Cys Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser
 1075 1080 1085
 Glu

<210> 80
 <211> 1084
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Ver.39
 <400> 80

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Tyr Met
 20 25 30
 His Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Trp Ile Tyr
 35 40 45
 Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
 65 70 75 80
 Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Thr Ser Tyr Pro Leu Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Gly Gly Gly Gly Ser
 100 105 110
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln
 115 120 125
 Ser Gly Ala Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys
 130 135 140
 Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Asn Trp Ile Arg

145 150 155 160
 Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile Ala Pro Gly
 165 170 175
 Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Glu Val Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile
 180 185 190
 Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu
 195 200 205
 Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Asp Tyr Gly
 210 215 220
 Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
 225 230 235 240
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser
 245 250 255
 Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ser His Thr Gln Pro
 260 265 270

 Leu Gly Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Gln Leu Met Ile
 275 280 285
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
 290 295 300
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 305 310 315 320
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
 325 330 335
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 340 345 350
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 355 360 365
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 370 375 380
 Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 385 390 395 400
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala
 660 665 670
 Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Cys Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu
 675 680 685
 Pro Ser Pro Arg Ser Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 690 695 700

 Gly Ser Gly Gly Ser Glu Gln Glu Glu Arg Asp Pro Ala Gly Leu Leu
 705 710 715 720
 Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu
 725 730 735
 Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly
 740 745 750
 Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu
 755 760 765
 Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Cys Leu Glu Leu
 770 775 780
 Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu
 785 790 795 800
 His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu
 805 810 815
 Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe
 820 825 830
 Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly
 835 840 845

 Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr
 850 855 860
 Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Cys Pro Glu Ile Pro
 865 870 875 880
 Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 885 890 895
 Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Glu Gln Glu Glu Arg Asp Pro Ala
 900 905 910

Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln

915 920 925

Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly

930 935 940

Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr

945 950 955 960

Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Cys

965 970 975

Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser

980 985 990

Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala

995 1000 1005

Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn

1010 1015 1020

Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln

1025 1030 1035 1040

Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp

1045 1050 1055

Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Cys Pro

1060 1065 1070

Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

1075 1080

<210> 81

<211> 1091

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ver.40

<400> 81

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30
 Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 35 40 45
 Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
 65 70 75 80
 Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asn Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
 85 90 95
 Ser Thr Asn Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gly
 100 105 110
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
 115 120 125
 Leu Leu Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys
 130 135 140
 Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His
 145 150 155 160
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile
 165 170 175
 Asn Pro Ser Ala Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg
 180 185 190
 Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu
 195 200 205
 Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu
 210 215 220
 Leu Met Ala Thr Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 225 230 235 240
 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 245 250 255
 Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
 260 265 270

Cys Pro Ser His Thr Gln Pro Leu Gly Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 275 280 285
 Pro Lys Asp Gln Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 290 295 300
 Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
 305 310 315 320

 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 325 330 335
 Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 340 345 350
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 355 360 365
 Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 370 375 380
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met

 385 390 395 400
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 405 410 415
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 420 425 430
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 435 440 445
 Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
 450 455 460

 Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 465 470 475 480
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Ser Pro Lys Ala Gln Ala Gly
 485 490 495
 Gly Gly Gly Ser Ala Gln Pro Gln Ala Glu Gly Ser Leu Gly Gly Gly
 500 505 510
 Gly Ser Ala Lys Ala Ser Ala Pro Ala Gly Gly Gly Gly Ser Asp Pro
 515 520 525

Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala
 530 535 540
 Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro
 545 550 555 560
 Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp
 565 570 575
 Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe
 580 585 590
 Cys Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val
 595 600 605
 Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala
 610 615 620
 Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg
 625 630 635 640
 Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly
 645 650 655
 Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala
 660 665 670
 Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Cys
 675 680 685
 Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu Gly Gly Ser
 690 695 700
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Glu Gln Glu Glu
 705 710 715 720
 Arg Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln
 725 730 735
 Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr
 740 745 750
 Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr
 755 760 765
 Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr

1025 1030 1035 1040
 Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu
 1045 1050 1055
 Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu
 1060 1065 1070
 Gly Leu Phe Arg Val Cys Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro
 1075 1080 1085
 Arg Ser Glu
 1090
 <210> 82
 <211> 1091
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Ver.41
 <400> 82

 Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
 20 25 30
 Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 35 40 45
 Met Ile Tyr Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe
 50 55 60
 Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val

 65 70 75 80
 Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser
 85 90 95
 Ser Asp His Trp Val Phe Gly Arg Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105 110
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Met
 115 120 125
 Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
 385 390 395 400
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 405 410 415
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 420 425 430

 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 435 440 445
 Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
 450 455 460
 Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 465 470 475 480
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Ser Pro Lys Ala Gln Ala Gly
 485 490 495
 Gly Gly Gly Ser Ala Gln Pro Gln Ala Glu Gly Ser Leu Gly Gly Gly

 500 505 510
 Gly Ser Ala Lys Ala Ser Ala Pro Ala Gly Gly Gly Gly Ser Asp Pro
 515 520 525
 Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala
 530 535 540
 Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro
 545 550 555 560
 Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp
 565 570 575

 Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe
 580 585 590
 Cys Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val
 595 600 605
 Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala
 610 615 620
 Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg
 625 630 635 640

Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly
 645 650 655
 Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala
 660 665 670
 Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Cys
 675 680 685
 Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu Gly Gly Ser
 690 695 700
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Glu Gln Glu Glu
 705 710 715 720

 Arg Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln
 725 730 735
 Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr
 740 745 750
 Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr
 755 760 765
 Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr
 770 775 780
 Val Phe Phe Cys Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser

 785 790 795 800
 Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala
 805 810 815
 Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser
 820 825 830
 Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu
 835 840 845
 Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala
 850 855 860

 Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe
 865 870 875 880
 Arg Val Cys Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

885 890 895
 Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
 900 905 910
 Gln Glu Glu Arg Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met
 915 920 925
 Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu

 930 935 940
 Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly
 945 950 955 960
 Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly
 965 970 975
 Val Tyr Tyr Val Phe Phe Cys Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly
 980 985 990
 Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg
 995 1000 1005

 Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro
 1010 1015 1020
 Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu
 1025 1030 1035 1040
 Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu
 1045 1050 1055
 Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu
 1060 1065 1070
 Gly Leu Phe Arg Val Cys Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro

1075 1080 1085
 Arg Ser Glu
 1090

- <210> 83
- <211> 1089
- <212> PRT
- <213> Artificial Sequence
- <220><223> Ver.42

<400> 83
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Thr Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ala
 20 25 30
 Val Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Thr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Asn Met Gln Ser
 65 70 75 80
 Asp Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys His Gln Tyr Ser Arg Tyr Pro Leu
 85 90 95
 Ser Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys Arg Gly Gly Gly Gly
 100 105 110

 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Gln
 115 120 125
 Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser
 130 135 140
 Cys Lys Ala Ser Asp Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Phe Met Asn Trp Val
 145 150 155 160
 Met Gln Ser Gln Glu Lys Ser Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile Asn Pro
 165 170 175
 Phe Asn Gly Asp Ala Phe Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr
 180 185 190
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala His Met Glu Leu Arg Ser
 195 200 205
 Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Asp Tyr
 210 215 220
 Arg Gly Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val
 225 230 235 240
 Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

Gly Ser Ala Gln Pro Gln Ala Glu Gly Ser Leu Gly Gly Gly Gly Ser
 500 505 510
 Ala Lys Ala Ser Ala Pro Ala Gly Gly Gly Gly Ser Asp Pro Ala Gly
 515 520 525
 Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val Ala Gln Asn
 530 535 540

 Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp Pro Gly Leu
 545 550 555 560
 Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu Asp Thr Lys
 565 570 575
 Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe Phe Cys Leu
 580 585 590
 Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser Val Ser Leu
 595 600 605
 Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala Ala Ala Leu

 610 615 620
 Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala Arg Asn Ser
 625 630 635 640
 Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala Gly Gln Arg
 645 650 655
 Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His Ala Trp Gln
 660 665 670
 Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val Cys Pro Glu
 675 680 685

 Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu Gly Gly Ser Gly Gly
 690 695 700
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Glu Gln Glu Glu Arg Asp
 705 710 715 720
 Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
 725 730 735
 Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
 740 745 750

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
 755 760 765
 Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
 770 775 780
 Phe Cys Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
 785 790 795 800
 Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
 805 810 815
 Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
 820 825 830
 Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
 835 840 845
 Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
 850 855 860
 Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
 865 870 875 880
 Cys Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu Gly Gly
 885 890 895
 Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Glu Gln Glu
 900 905 910
 Glu Arg Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala
 915 920 925
 Gln Leu Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp
 930 935 940
 Tyr Ser Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser
 945 950 955 960
 Tyr Lys Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr
 965 970 975
 Tyr Val Phe Phe Cys Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly
 980 985 990
 Ser Gly Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala

