



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년04월21일
(11) 등록번호 10-0894265
(24) 등록일자 2009년04월14일

(51) Int. Cl.

A61L 27/56 (2006.01) A61L 27/54 (2006.01)

A61L 27/26 (2006.01) A61L 27/40 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2007-0055211

(22) 출원일자 2007년06월05일

심사청구일자 2007년06월05일

(65) 공개번호 10-2008-0107198

(43) 공개일자 2008년12월10일

(56) 선행기술조사문헌

KR1020060101019 A*

JP2000143697 A

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

재단법인서울대학교산학협력재단

서울특별시 관악구 봉천7동 산4의 2번지

주식회사 나이백

서울 종로구 연건동 28 서울대학교 치과대학내

(72) 발명자

정종평

서울 송파구 송파동 58-1 잠실대우레이크월드 아파트 2701호

박윤정

서울 구로구 구로5동 롯데아파트 110동 402호

이주연

경기도 과천시 부림동 주공아파트 914동 304호

(74) 대리인

이처영

전체 청구항 수 : 총 4 항

심사관 : 안규정

(54) 골형성 촉진 펩타이드를 함유하는 주입형 골재생체

(57) 요약

본 발명은 골형성 촉진 펩타이드가 함유된 주입형 골재생체에 관한 것으로, 보다 구체적으로 키토산, 알긴산, 실크피브로인, 프로필렌글리콜, 프로필렌글리콜 알긴산, 폴록사머, 황산 콘드로이틴 및 이들의 조합으로 구성된 균에서 선택되는 젤형성 기체에 서열번호 1 내지 서열번호 7 중 하나 이상의 아미노산 서열을 필수적으로 함유하는 골형성 촉진 펩타이드가 결합 또는 혼합되어 있는 것을 특징으로 하는 주입형 골재생체에 관한 것이다.

본 발명에 따른 주입형 골재생체는 골조직의 분화 및 치주조직 재생 촉진 펩타이드에 의해 골결손부에 존재하는 중배엽기원 줄기세포(bone marrow stromal cell)와 골아세포(osteoblast)가 골조직으로의 분화를 증가시켜 조직 재생력을 극대화시킬 수 있고, 상기 주입형 골재생체는 젤 형태를 가지으로써, 임플란트 등 다양한 의료기기 표면에 도포가 가능하고, 입자형 골이식재와 혼합하여 적용이 가능하므로, 기존의 의료기기의 치료효과를 증가시켜 조직재생 효과를 극대화할 수 있다.

대표도 - 도4b



특허청구의 범위

청구항 1

알긴산, 실크피브로인, 프로필렌글리콜, 프로필렌글리콜 알긴산, 폴록사머, 황산 콘드로이틴 및 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 젤형성 기체에 서열번호 1 내지 서열번호 7 중 하나 이상의 아미노산 서열을 가지는 골 형성 촉진 펩타이드가 결합 또는 혼합되어 있는 것을 특징으로 하는 골조직 수복 또는 골조직 재생용 주입형 골재생체.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 결합은 공유결합이고, 혼합은 물리적 혼합을 특징으로 하는 주입형 골재생체.

청구항 3

제1항에 있어서, 치주 및 외과수술용인 것을 특징으로 하는 주입형 골재생체.

청구항 4

삭제

청구항 5

다음 단계를 포함하는 주입형 골재생체의 제조방법:

- (a) 키토산, 알긴산, 실크피브로인, 프로필렌글리콜, 프로필렌글리콜 알긴산, 폴록사머, 황산 콘드로이틴 및 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 젤형성 기체용액을 준비하는 단계; 및
- (b) 상기 젤형성 기체용액에 서열번호 1~7 중 하나 이상의 아미노산 서열을 가지는 골 형성 촉진 펩타이드를 첨가한 다음, 젤화시키는 단계.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

- <8> 본 발명은 골형성 촉진 펩타이드가 함유된 주입형 골재생체에 관한 것으로, 보다 구체적으로 키토산, 알긴산, 실크피브로인, 프로필렌글리콜, 프로필렌글리콜 알긴산, 폴록사머, 황산 콘드로이틴 및 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 젤형성 기체에 서열번호 1 내지 서열번호 7 중 하나 이상의 아미노산 서열을 필수적으로 함유하는 골 형성 촉진 펩타이드가 결합 또는 혼합되어 있는 것을 특징으로 하는 주입형 골재생체에 관한 것이다.
- <9> 치과, 정형외과 및 성형외과 영역에서는 상실된 골조직 및 종양 치료 후 골결손 회복을 하기 위하여 다양한 재생술식이 사용되고 있다. 재생술식은 다양한 형태의 골이식재, 차단막을 이용한 골조직 재생유도술, 자가골 및 타가골 이식술 등 의 방법 등이 있으며, 최근에는 다양한 종류의 성장인자 및 단백질 등을 이용한 방법들이 연구되고 있다. 골이식재로서 사용되는 이종골 및 합성골은 현재까지 수입품에 의존해 왔으나 최근 국내기술력의 강화로 국내 생산제품도 시판되고 있다. 그러나 손상된 골결손부의 형태가 정해져 있지 않기 때문에 골결손부를 완벽히 메꾸어 줄 수 있는 이식재는 현재까지 개발이 되어 있지 않은 상황이다. 또한 골이식재나 차단막 같은 생체재료 자체를 이식재로서 활용하는 경우, 자체가 골전도성을 가지는 어떠한 매개체로서의 역할은 할 수 있어도 치료기간의 단축을 위해 필수적인 초기 골형성을 위한 골유도력은 지니고 있지 않아 수술 후 상당기간 후에 골형성이 이루어지는 제한점을 지니고 있었다.
- <10> 이식재의 성능을 증가시키기 위해 세포외 기질 단백질, 조직성장인자나 골형성 단백질과 같은 화학주성을 지니는 생리활성 물질이 실험실적으로 활용이 되어 빠른 골형성력을 제공하였으나, 이는 상대적으로 고가이고 또한 단백질에 의한 면역반응이나 단백질의 짧은 체내 반감기 등의 단점을 가지고 있다. 이들 단백질을 체내 적용시

에는 전신혈로 노출되어 국소에서 유효한 농도를 유지하기 어렵고, 체내에서 유효농도를 유지하기 위해서는 고용량을 투여해야 하며, 고용량 투여로 인한 부작용 등이 제기되어 이를 극복할 수 있는 기법이 필요한 상황이다.

<11> 현재 시판되는 유일한 골조직 재생 유도제로는 엠도게인 (Emdogain[®], Straumann)이 있고, 이 제품은 범랑기질유도체(enamel matrix derivatives)물질, 특히 아멜로게닌(amelogenin)으로 구성되어 있어 자연적인 치아의 성장을 유도하여 결손부분에 상피조직이 생기는 것을 억제하고 새로운 치조골과 백악질을 형성시킨다. 그러나 아멜로게닌은 단백질이므로 상온에서 분해되기 쉬우며, 현재 6개월 된 새끼돼지 배아의 발생치아(developing teeth germ)에서 추출하여 생산되고 있으므로, 사람에게 사용할 경우 면역반응을 유발할 가능성이 있고, 그 생산량이 소량이며 가격이 고가이다.

<12> 이에, 본 발명자들은 상기와 같은 종래기술의 문제점을 해결하고자 예의 노력한 결과, 세포외기질에서 유래된 골형성 촉진 펩타이드가 함유된 주입형 골재생체를 개발하여 골조직으로의 분화능과 골결손부에서 골재생능을 확인하고 본 발명을 완성하게 되었다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

<13> 본 발명의 목적은 골 형성 촉진 펩타이드가 젤형성 기체와 결합되어 있는 것을 특징으로 하는 주입형 골재생체를 제공하는데 있다.

<14> 본 발명의 다른 목적은 골 형성 촉진 펩타이드를 포함하는 주입형 골재생체의 제조방법을 제공하는데 있다.

발명의 구성 및 작용

<15> 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 키토산, 알긴산, 실크피브로인, 프로필렌글리콜, 프로필렌글리콜 알긴산, 폴록사머, 황산 콘드로이틴 및 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 젤형성 기체에 서열번호 1 내지 서열번호 7 중 하나 이상의 아미노산 서열을 필수적으로 함유하는 골 형성 촉진 펩타이드가 결합 또는 혼합되어 있는 것을 특징으로 하는 주입형 골재생체를 제공한다. 본 발명에 있어서, 상기 결합은 공유결합이고, 혼합은 물리적 혼합인 것을 특징으로 하고, 상기 골재생체는 치주 및 외과수술용인 것을 특징으로 할 수 있다.

<16> 본 발명에 있어서 골조직 수복 또는 골조직 재생용인 것을 특징으로 하는 주입형 골재생체를 특징으로 할 수 있다.

<17> 또한, 본 발명은 (a) 키토산, 알긴산, 실크피브로인, 프로필렌글리콜, 프로필렌글리콜 알긴산, 폴록사머, 황산 콘드로이틴 및 이들의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 젤형성 기체를 준비하는 단계; 및 (b) 상기 젤형성 기체에 서열번호 1~7 중 하나 이상의 아미노산 서열을 필수적으로 함유하는 골 형성 촉진 펩타이드를 첨가한 다음 젤화시키는 단계를 포함하는 주입형 골재생체의 제조방법을 제공한다.

<18> 이하, 본 발명에 따른 세포외 기질에서 유래된 골형성 촉진 펩타이드를 함유하는 주입형 골재생체에 대하여 상세히 설명한다.

<19> 먼저, 본 발명에서 사용한 골형성 촉진 펩타이드는 세포외 기질을 구성하는 단백질에서 활성부위의 아미노산 배열을 분리추출한 것으로, 추출 후에 화학적 수식을 거쳐 활성구조를 유지하도록 한다.

<20> 구체적으로, 상기 펩타이드는 가토의 bone sialoprotein 1 (BSP 1) 85-105위치의 아미노산 서열 YRLKRSKS (서열번호 1), KMFHVSNAQYPGA (서열번호 2), YRLKRSKSKMFHVSNAQYPGA (서열번호 3), 사람의 bone sialoprotein I 149-169 위치의 아미노산 서열 YGLRSKS (서열번호 4), KFRRPDIQYPDAT (서열번호 5), YGLRSKSKKFRRPDIQYPDAT (서열번호 6) 중 어느 하나의 아미노산 서열을 필수적으로 함유하고, 사람의 bone sialoprotein I (Osteopontin) 150-177 위치의 아미노산 서열 GLRSKSKKFRRPDIQYPDATDEDITSHM (서열번호 7)을 함유하는 것이 바람직하다.

<21> 본 발명의 주입형 골재생체는, 골조직의 분화 및 치주조직 재생 촉진 펩타이드에 의해 골결손부에 존재하는 중배엽기원 줄기세포(bone marrow stromal cell)와 골아세포(osteoblast)가 골조직으로의 분화를 증가시켜 조직재생력을 극대화시킬 수 있다.

<22> 또한, 상기 골형성 촉진 펩타이드는 골재생체에 단위부피당(1mL) 30-120mg이 함유되도록 하는 것이 바람직하며, 더욱 바람직하게는 상기 펩타이드는 서열번호 6를 사용하여, 이 펩타이드는 골재생체의 단위무게당(1g) 50-100mg을 함유시킨다.

- <23> 본 발명의 일 양태로, 펩타이드를 젤 기체에 함유하는 방법으로는 펩타이드와 알지네이트(alginate) 용액을 혼합하여 제조할 수 있으며, 가교제(cross linker)를 사용하여 펩티드(peptide)와 알지네이트 간의 에스터 결합을 형성시켜 생성된 펩티드-알지네이트 결합체 용액에 펩티드를 더 첨가하여 제조할 수 있다.
- <24> 본 발명에서 사용가능한 기체의 원료로서 키토산, 알긴산, 실크피브로인, 프로필렌글리콜, 프로필렌글리콜 알긴산, 폴록사머, 황산 콘드로이틴 등을 사용하는 것이 바람직하며, 그 형태는 주입에 용이한 젤형태로 개발한다. 그 중 알긴산은 생체적합하고 독성이 없는 천연 폴리사카라이드로서 약물전달시스템, 세포이식담체, 창상치료제 등 다양한 용도의 생체재료로서 연구가 많이 진행되었다.
- <25> 본 발명의 골형성 촉진 펩타이드가 포함된 골재생체는 그 자체만을 쓰거나 임플란트 입자형 골이식재와 병용하여 사용할 수 있으며, 상기 입자형 골이식재는 생물유래 골미네랄의 분말 및 그 다공성 블록, 합성 수산화아파타이트의 분말 및 그 다공성 블록, 트리칼슘인산의 분말 및 그 다공성 블록, 모노칼슘인산의 분말 및 그 다공성 블록 등을 포함한다.
- <26> 본 발명의 일 양태에서, 주입에 용이한 골재생체를 제조하기 위해 알긴산의 농도는 5-10% (w/v)가 바람직하며, 더욱 바람직하게는 6-8%의 농도를 사용한다. 골재생에 필요한 무기이온인 칼슘과 포스페이트를 제공하기 위해 알긴산은 트리폴리포스페이트(tripolyphosphate) 용액에 용해시키고, 후에 황산칼슘(calcium sulfate)를 첨가한다. 트리폴리포스페이트의 농도는 1-10%(w/v)이 바람직하며, 더욱 바람직하게는 4-6%의 농도를 사용한다. 황산칼슘은 1~20mg/mL 농도로 첨가하는 것이 바람직하며, 더욱 바람직하게는 2~10mg/mL 농도로 첨가하는 것이 바람직하다.
- <27> 또한, 본 발명에 따른 주입형 젤타입의 골재생체는 임플란트 등 다양한 의요기기 표면에 도포가 가능하고, 입자형 골이식재와 혼합하여 적용이 가능하므로, 기존의 의요기기의 치료효과를 증가시켜 조직재생 효과를 극대화할 수 있어서, 치과영역에서 뿐만 아니라 중앙환자의 골조직 수복, 정형외과 및 성형외과 영역에서도 손상된 골조직재생의 빠른 회복에 활용될 수 있다.
- <28> 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 하기 기재된 실시예는 오로지 본 발명을 예시하기 위한 것으로서, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것으로 해석되지는 않는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.
- <29> **실시예 1: 소듐 알지네이트에 골형성 촉진 펩타이드의 함유**
- <30> 본 실시예에서는 골형성 촉진 펩타이드로 서열번호 6의 펩타이드를 사용하였다. 7g의 소듐 알지네이트(Sigma)를 5%(w/v) 트리폴리포스페이트 100mL에 용해시킨 후, 오토클레브(autoclave)를 실시하였다. 위의 용액에 10mL에 황산칼슘 50mg을 가하여 잘 혼합하였다. 1g의 골형성 촉진 펩타이드를 가하여 잘 혼합한 후 시린지(syringe)에 주입하였다.(도 1)
- <31> **실시예 2: 소듐 알지네이트에 골형성 촉진 펩타이드의 공유결합**
- <32> 소듐 알지네이트를 0.1M MES 버퍼(buffer) (0.1 M MES, morpholinoethane sulfonic acid, 0.3 M NaCl, pH 6.5)에 1% (w/v, 100mg/10mL)농도로 용해하였다. 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드(1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide)(EDC)(50mg EDC/g 알지네이트)와 N-하이드록시술폰석신이미드(N-hydroxysulfosuccinimide, sulfo-NHS)를 (28mg sulfo-NHS/g alginate) 가하여 30분 동안 교반하며 반응시켜 알지네이트의 카르복실산 그룹(carboxylic acid group)을 활성화시켰다. 펩타이드를 일정비율로 가하여 교반하면서 24시간 동안 상온에서 반응시켰다. 반응액을 초순수(deionized water)에서 24시간 동안 투석 튜빙(dialysis tubing) (MWCO 3500)을 이용하여 버퍼 솔트(buffer salt), 반응 부산물, 미반응 펩타이드를 제거하고 동결건조를 하여 용매를 제거하여, 펩타이드-소듐 알지네이트를 수득하였다.
- <33> 상기 수득된 펩타이드-소듐 알지네이트 7g을 5%(w/v) 트리폴리포스페이트 100mL에 용해시킨 후, 10mL에 황산칼슘 50mg을 가하여 잘 혼합하였다. 1g의 골형성 촉진 펩타이드를 가하여 잘 혼합한 후 시린지에 주입하였다.
- <34> **실험예 1: 본 발명에 따른 주입형 골재생체에 의한 세포부착력 실험**
- <35> 실시예 1에서 제조된 주입형 골재생체를 4well에 가하고, 그 위에 세포를 접종한 후 24시간 동안 배양하였다. 인간 골육종 세포(Human osteosarcoma cell)는 한국세포주은행(KCLB No. 21543)으로부터 분양받아 사용하였다. 세포가 배양된 골재생체를 2% 글루타르알데히드(glutaraldehyde) 용액으로 고정하였다. 고정된 골재생체를 1% 트리톤 엑스 100 (triton X-100)으로 처리한 후, DAPI (Molecular Probe, blue)로 핵을, Alexa Fluor 488 (Molecular Probe, green)으로 액틴(actin)을 염색하였다. 토끼 1차 빈클루인 항체(Rabbit primary vinculin

antibody) (Sigma)로 1차 염색하고 Alexa Fluor 568 mouse anti-rabbit IgG (Molecular Probe, red)로 2차 염색하여 포컬 어드헤션(focal adhesion)을 염색하였다. 염색 후 세척하여 골재생체에 부착된 세포를 공초점 주사형광 현미경 (Confocal Laser Scanning Microscope)으로 관찰하였다.

<36> 도 2a는 골형성 촉진 펩타이드가 함유된 골재생체에 부착된 세포를 나타낸 것이고, 도 2b는 펩타이드가 함유되지 않은 젤 기체에 부착된 세포이다. 도 2b의 세포부착양상은 구형으로 불안정하게 부착되어있는 것이 관찰된 반면, 도 2a에 부착된 세포는 24시간 후에 이미 대부분의 세포에서 액틴 스트레스 섬유(actin stress fiber)의 신장이 관찰되고, 포컬 어드헤션이 잘 형성되어 있는 등 안정적인 세포부착이 관찰되었다.

<37> **실험예 2: 본 발명에 따른 골재생체에 의한 세포에서의 석회화 실험**

<38> 실시예 1의 주입형 골재생체에 칼세인(칼슘 형광표지, green)이 포함된 경조직 형성 배지에 가해주면서, C2C12 (America Type Culture Collection, CRL-1772)를 14일 동안 배양하였다. 배양된 골아세포를 2% 글루타르알데히드(glutaraldehyde) 용액으로 고정하였다. 고정된 세포를 1% 트리톤 엑스 100 (triton X-100)으로 처리한 후 DAPI (blue)로 핵을, 로다민 팔로이딘(Rhodamine phalloidin)(Molecular Probe, red)으로 액틴을 염색하여 배양된 세포를 염색하였다. 염색 후 세척하여 시편을 고정한 후 세포의 기질에 침착된 칼슘을 공초점 주사형광 현미경 (Confocal Laser Scanning Microscope)으로 관찰하였다.

<39> 도 3a는 골형성 촉진 펩타이드를 함유한 골재생체, 도 3b는 펩타이드를 함유하지 않은 젤 기체이다. 도 3a는 도 3b에 비교해 더 많은 칼슘의 형광이 나타났다. 이로 인해 골형성 촉진 펩타이드가 세포의 석회화를 촉진하는 것을 알 수 있었다.

<40> **실험예 3: 본 발명에 따른 골재생체에 의한 골재생능 시험**

<41> 뉴질랜드 흰토끼 (종명: cuniculus)의 두개골에 직경 8mm의 결손부를 형성시키고, 실시예 1의 주입형 골재생체를 결손부당 0.2mL를 이식하고, 골막과 피부를 이중봉합하였다. 이식 4주 후에 동물을 희생시키고, 채취한 표본은 포르말린 용액에 넣어 고정시킨 후 조직을 포매하여 두께 20 μm의 시편으로 제작하였다. 제작된 시편은 염기성 푼신과 톨루이딘 블루로 염색하여 비탈회 표본을 제작하였다. 제작된 표본은 광학현미경으로 관찰하여 사진 촬영을 실시하였다.

<42> 그 결과, 도 4a는 펩타이드를 함유하지 않은 젤기체를 이식한 군이고, 도 4b는 골형성 촉진 펩타이드가 함유된 골재생체를 이식한 군을 나타낸 것으로, 도 4a보다 도 4b에서 더 많은 신생골이 골결손부 중앙부위까지 형성되어 있는 것을 확인할 수 있었다.

<43> 이상으로 본 발명 내용의 특정한 부분을 상세히 기술하였는바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서, 이러한 구체적 기술은 단지 바람직한 실시양태일 뿐이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백할 것이다. 따라서 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항들과 그것들의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다. 본 발명의 단순한 변형 내지 변경은 이 분야의 통상의 지식을 가진 자에 의하여 용이하게 이용될 수 있으며, 이러한 변형이나 변경은 모두 본 발명의 영역에 포함되는 것으로 볼 수 있다.

발명의 효과

<44> 본 발명은 골 형성 촉진 펩타이드를 함유하는 것을 특징으로 하는 주입형 골재생체를 제공하는 효과가 있고, 골형성 촉진 펩타이드를 포함하는 주입형 골재생체의 제조방법을 제공하는 효과가 있다. 또한, 본 발명에 따른 주입형 골재생체는 골형성 촉진 펩타이드에 의해 골조직의 분화를 증가시켜 조직재생력을 극대화시키고, 치주 및 외과수술에 병용하여 국소에 적용가능하며, 질환이나 외상에 의해 손상 받은 조직에서 골조직재생의 빠른 회복에 이용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- <1> 도 1은 본 발명에 따른 주입형 골형성 촉진 펩타이드가 함유된 골재생체의 사진이다.
- <2> 도 2a는 본 발명에 따른 골형성 촉진 펩타이드가 함유된 주입형 골재생체에 대한 세포 부착양상을 나타낸 공초점 주사형광현미경 사진이다.
- <3> 도 2b는 골형성 촉진 펩타이드가 함유되지 않은 주입형 골재생체에 대한 세포 부착양상을 나타낸 공초점 주사형광현미경 사진이다.
- <4> 도 3a는 본 발명에 따른 골형성 촉진 펩타이드가 함유된 주입형 골재생체의 석회화 정도를 나타낸 공초점 주사

형광현미경 사진이다.

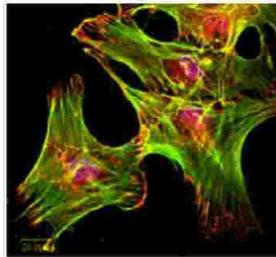
- <5> 도 3b는 골형성 촉진 펩타이드가 함유되지 않은 주입형 골재생체의 석회화 정도를 나타낸 공초점 주사 형광현미경 사진이다.
- <6> 도 4a는 골형성 촉진 펩타이드가 함유되지 않은 주입형 골재생체를 가토의 두개골 결손부에 이식하고, 4주 후의 골재생 효과를 나타낸 사진이다.
- <7> 도 4b는 본 발명에 따른 골형성 촉진 펩타이드를 함유한 주입형 골재생체를 가토의 두개골 결손부에 이식하고, 4주 후의 골재생 효과를 나타낸 사진이다.

도면

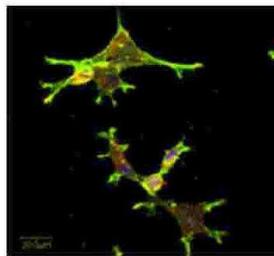
도면1



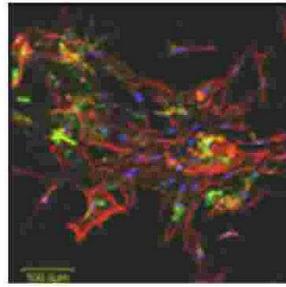
도면2a



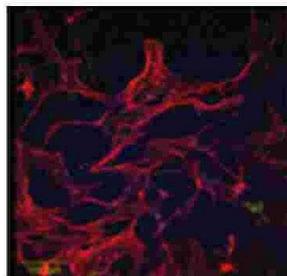
도면2b



도면3a



도면3b



도면4a



도면4b



서열 목록

- <110> SEOUL NATIONAL UNIVERSITY INDUSTRY FOUNDATION
- <120> Injectable Bone Regeneration Gel containing Bone Formation Enhancing Peptide

<130> P07-B115

<160> 7

<170> KopatentIn 1.71

<210> 1

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> partial peptide of bone sialoprotein

<400> 1

Tyr Arg Leu Lys Arg Ser Lys Ser

1 5

<210> 2

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> peptide

<400> 2

Lys Met Phe His Val Ser Asn Ala Gln Tyr Pro Gly Ala

1 5 10

<210> 3

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> peptide

<400> 3

Tyr Arg Leu Lys Arg Ser Lys Ser Lys Met Phe His Val Ser Asn Ala

1 5 10 15

Gln Tyr Pro Gly Ala
20

<210> 4
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> peptide

<400> 4
Tyr Gly Leu Arg Ser Lys Ser
1 5

<210> 5
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> peptide

<400> 5
Lys Lys Phe Arg Arg Pro Asp Ile Gln Tyr Pro Asp Ala Thr
1 5 10

<210> 6
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> peptide

<400> 6
Tyr Gly Leu Arg Ser Lys Ser Lys Lys Phe Arg Arg Pro Asp Ile Gln
1 5 10 15

Tyr Pro Asp Ala
20

<210> 7
<211> 28
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> peptide

<400> 7
Gly Leu Arg Ser Lys Ser Lys Lys Phe Arg Arg Pro Asp Ile Gln Tyr
1 5 10 15

Pro Asp Ala Thr Asp Glu Asp Ile Thr Ser His Met
20 25