(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년11월02일
(11) 등록번호 10-2321166
(24) 등록일자 2021년10월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
G01N 33/68 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2818 (2013.01)
C07K 16/2896 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7031113(분할)
(22) 출원일자(국제) 2015년08월17일
심사청구일자 2020년08월18일
(85) 번역문제출일자 2019년10월22일
(65) 공개번호 10-2019-0122881
(43) 공개일자 2019년10월30일
(62) 원출원 특허 10-2017-7007118
원출원일자(국제) 2015년08월17일
심사청구일자 2017년03월15일
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/045481
(87) 국제공개번호 WO 2016/028672
국제공개일자 2016년02월25일
(30) 우선권주장
62/039,081 2014년08월19일 미국(US)
62/171,319 2015년06월05일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO2014008218 A1
KR102037197 B1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
머크 샤프 앤드 돔 코포레이션
미국 뉴저지 (우편번호 07065-0907) 라웨이 이스트 링컨 애비뉴 126
(72) 발명자
리앙, 린다
미국 94043 캘리포니아주 마운틴 뷰 아다 애비뉴 128 아파트먼트 8
파야다트-딜만, 로렌스
미국 캘리포니아주 94304 팔로 알토 에스. 캘리포니아 애비뉴 901
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장덕순, 이상남

전체 청구항 수 : 총 9 항 심사관 : 김정아

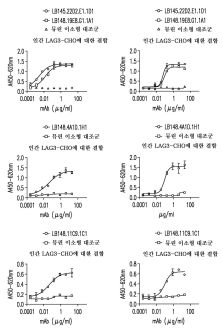
(54) 발명의 명칭 **항-LAG3 항체 및 항원-결합성 단편**

(57) 요 약

본 발명은 인간 또는 시노몰구스 원숭이 LAG3과 특이적으로 결합하는 항체 및 그의 항원-결합성 단편뿐만 아니라 그의 면역글로불린 쇄 및 이를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를, 상기 항체 또는 단편을 포함하는 주사 장치와 함께 포함한다. 상기 항체 및 단편을 포함하는 백신뿐만 아니라 항체 및 단편 (예를 들어, 항-PD1 항체 포함)을 포함

(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도1



하는 조성물이 본 발명에 포함된다. 상기 조성물을 이용하여 암 또는 감염을 치료 또는 예방하는 방법이 또한 제공된다. 또한, 상기 항체 및 단편의 재조합 발현을 위한 방법이 본 발명의 일부이다.

(52) CPC특허분류
G01N 33/6893 (2013.01)
A61K 2039/507 (2013.01)
C07K 2317/33 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)
G01N 2333/70596 (2013.01)

(72) 발명자
마레피트, 르네 드 발
미국 캘리포니아주 94304 팔로 알토 에스. 캘리포니아 애비뉴 901

라구나탄, 고팔란
미국 캘리포니아주 94304 팔로 알토 에스. 캘리포니아 애비뉴 901

명 세 서

청구범위

청구항 1

(1)

아미노산 서열: KASQSLDYEGDSDMN (서열식별번호: 38)을 포함하는 CDR-L1;

아미노산 서열: GASNLES (서열식별번호: 39)를 포함하는 CDR-L2; 및

아미노산 서열: QQSTEDPRT (서열식별번호: 40)를 포함하는 CDR-L3

을 포함하는 경쇄 가변 도메인; 및

아미노산 서열: DYNVD (서열식별번호: 33)를 포함하는 CDR-H1;

아미노산 서열: DINPNNGGTIYAQKFQE (서열식별번호: 458)를 포함하는 CDR-H2; 및

아미노산 서열: NYRWFGAMDH (서열식별번호: 35)를 포함하는 CDR-H3

을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 또는

(2)

아미노산 서열: KASQSLDYEGDSDMN (서열식별번호: 38)을 포함하는 CDR-L1;

아미노산 서열: GASNLES (서열식별번호: 39)를 포함하는 CDR-L2; 및

아미노산 서열: QQSTEDPRT (서열식별번호: 40)를 포함하는 CDR-L3

을 포함하는 경쇄 가변 도메인; 및

아미노산 서열: DYNVD (서열식별번호: 33)를 포함하는 CDR-H1;

아미노산 서열: DINPNSGGTIYAQKFQE (서열식별번호: 456)를 포함하는 CDR-H2; 및

아미노산 서열: NYRWFGAMDH (서열식별번호: 35)를 포함하는 CDR-H3

을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 또는

(3)

아미노산 서열: KASQSLDYEGDSDMN (서열식별번호: 38)을 포함하는 CDR-L1;

아미노산 서열: GASNLES (서열식별번호: 39)를 포함하는 CDR-L2; 및

아미노산 서열: QQSTEDPRT (서열식별번호: 40)를 포함하는 CDR-L3

을 포함하는 경쇄 가변 도메인; 및

아미노산 서열: DYNVD (서열식별번호: 33)를 포함하는 CDR-H1;

아미노산 서열: DINPNQGGTIYAQKFQE (서열식별번호: 455)를 포함하는 CDR-H2; 및

아미노산 서열: NYRWFGAMDH (서열식별번호: 35)를 포함하는 CDR-H3

을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 또는

(4)

아미노산 서열: KASQSLDYEGDSDMN (서열식별번호: 38)을 포함하는 CDR-L1;

아미노산 서열: GASNLES (서열식별번호: 39)를 포함하는 CDR-L2; 및

아미노산 서열: QQSTEDPRT (서열식별번호: 40)를 포함하는 CDR-L3

을 포함하는 경쇄 가변 도메인; 및

아미노산 서열: DYNVD (서열식별번호: 33)를 포함하는 CDR-H1;

아미노산 서열: DINPNGGGTIYAQKFQE (서열식별번호: 454)를 포함하는 CDR-H2; 및

아미노산 서열: NYRWFGAMDH (서열식별번호: 35)를 포함하는 CDR-H3

을 포함하는 중쇄 가변 도메인

을 포함하는, 인간 LAG3과 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합성 단편.

청구항 2

제1항에 있어서,

(1)

서열식별번호: 126의 아미노산 21-131에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인, 및

서열식별번호: 106의 아미노산 1-119에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 또는

(2)

서열식별번호: 126의 아미노산 21-131에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인, 및

서열식별번호: 108의 아미노산 1-119에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 또는

(3)

서열식별번호: 126의 아미노산 21-131에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인, 및

서열식별번호: 112의 아미노산 1-119에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 또는

(4)

서열식별번호: 126의 아미노산 21-131에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인, 및

서열식별번호: 122의 아미노산 1-119에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인

을 포함하는 항체 또는 그의 항원-결합성 단편.

청구항 3

제1항에 있어서,

(1)

서열식별번호: 126의 아미노산 21-238에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 면역글로불린, 및

서열식별번호: 106에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 면역글로불린; 또는

(2)

서열식별번호: 126의 아미노산 21-238에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 면역글로불린, 및

서열식별번호: 108에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 면역글로불린; 또는

(3)

서열식별번호: 126의 아미노산 21-238에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 면역글로불린, 및

서열식별번호: 112에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 면역글로불린; 또는

(4)

서열식별번호: 126의 아미노산 21-238에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 면역글로불린, 및

서열식별번호: 114에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 면역글로불린; 또는

(5)

서열식별번호: 126의 아미노산 21-238에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 면역글로불린, 및

서열식별번호: 118에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 면역글로불린; 또는

(6)

서열식별번호: 126의 아미노산 21-238에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 면역글로불린, 및

서열식별번호: 120에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 면역글로불린; 또는

(7)

서열식별번호: 126의 아미노산 21-238에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 면역글로불린, 및

서열식별번호: 122에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 면역글로불린

을 포함하는 항체 또는 그의 항원-결합성 단편.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 항체인 항체 또는 그의 항원-결합성 단편.

청구항 5

제1항에 있어서, 인간화된 항체 또는 그의 항원-결합성 단편.

청구항 6

제3항에 있어서, 중국 햄스터 난소 세포로부터 발현되는 항체 또는 그의 항원-결합성 단편.

청구항 7

제6항에 있어서, G0-F, G1-F, G2-F, G0, G1, G2 또는 Man5인 CHO N-연결된 글리칸 중 하나 이상으로 글리코실화된 항체 또는 그의 항원-결합성 단편.

청구항 8

제1항 내지 제3항 및 제5항 내지 제7항 중 어느 한 항의 항체 또는 그의 항원-결합성 단편, 및 항-PD-1 항체를 포함하는, 암의 치료에 사용하기 위한 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 항-PD-1 항체가 펨브롤리주맙(pembrolizumab)인 조성물.

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 출원은 2014년 8월 19일에 출원된 미국 가출원 번호 62/039,081; 및 2015년 6월 5일에 출원된 미국 가출원 번호 62/171,319를 우선권 주장하며, 이들 가출원 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0002] 본 출원은 ASCII 포맷으로 전자적으로 제출되었고 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 서열 목록을 함유한다. 2015년 6월 29일에 창출된, 상기 ASCII 카피는 23791_seqlist로 명명되고 그 크기가 967 킬로바이트이다.

[0003] 본 발명은 항-LAG3 항체뿐만 아니라 질환, 예컨대 암 및 감염을 치료하는 데 있어서의 본 발명의 항체의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0004] LAG3 (CD223)은 다음 림프구 서브세트의 기능에 있어서 중요한 역할을 하는, 활성화된 T 세포 (문헌 [Huard et al. Immunogenetics 39:213-217, 1994]), NK 세포 (문헌 [Triebel et al. J Exp Med 171:1393-1405, 1990]), B 세포 (문헌 [Kisielow et al. Eur J Immunol 35:2081-2088, 2005]), 및 형질 세포성 수지상 세포 (문헌 [Workman et al. J Immunol 182:1885-1891, 2009]) 상에서 발현된 세포 표면 분자이다. 또한, LAG3과 그의 주요 리간드인 부류 II MHC 간의 상호 작용이 수지상 세포 기능을 조정하는 데 있어서 일정 역할을 하는 것으로 여겨진다 (Andreae et al. J Immunol 168:3874-3880, 2002). 최근의 전임상 연구 결과, CD8 T-세포 고갈에 있어서의 LAG-3의 역할이 확인되었다 (Blackburn et al. Nat Immunol 10:29-37, 2009).

[0005] 만성 바이러스성 감염과 같이, 종양 항원-특이적 $CD4^+$ 및 $CD8^+$ T 세포는 염증 유발성 시토카인의 생성 감소와 항원 재자극에 대한 저반응성을 특징으로 하는 고갈된 표현형 및 손상된 이펙터(effector) 기능을 나타낸다. 이는 세포 외부 기전, 예컨대 조절성 T-세포 (Treg) 및 세포 내재적 기전, 예컨대 고갈된 종양 침윤성 림프구 (TIL) 상에서 상향 조절되는 억제성 분자에 의해 매개된다. 이들 억제성 기전은 효과적인 항종양 면역에 대한 만만찮은 장벽을 나타낸다.

[0006] LAG3은 관용화 TIL 상에서 발현되는데, 이는 이들이 종양 매개된 면역 억제에 기여한다는 것을 암시한다. LAG3의 억제는 치료 이득을 얻을 수 있는 항원-특이적 T 세포의 활성화를 증강시켜 줄 수 있다. 종양에 대한 강력한 면역 반응을 발생시키는데 사용될 수 있는, LAG3의 활성을 길항하는 고 효능의 치료용 항체가 관련 기술분야에 필요하다.

발명의 내용

[0007] 본 발명은 서열식별번호: 106의 아미노산 1-119와 적어도 78.99% 아미노산 서열 동일성을 갖는 중쇄 면역글로불린 가변 영역; 및/또는 서열식별번호: 224의 아미노산 1-111과 적어도 78.38% 아미노산 서열 동일성을 갖는 경쇄 면역글로불린 가변 영역을 포함하는, LAG3 [예를 들어, 인간 및/또는 마카카 파스시쿨라리스 (*Macaqa fascicularis*), 예를 들어, 서열식별번호 (SEQ ID NO): 443 또는 445]과 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 항체, 항원-결합성 단편, 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 다중특이적 항체, 인간화 항체, 단리된 항체 또는 그의 항원-결합성 단편, 인간화 길항제 항체, 완전 인간 항체, 키메라 항체 및 카멜화(camelized) 단일 도메인 항체)을 제공한다.

[0008] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편은 본원에 제시된 바와 같은 Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 또는 Ab9의 경쇄 및 중쇄 면역글로불린 (예를 들어, 중쇄 및 경쇄 가변 도메인 또는 중쇄 및 경쇄 CDR)을 포함한다.

[0009] 본 발명은 (a) 서열식별번호: 7, 17, 27, 37, 57, 59, 61, 63, 65, 101, 126, 130, 132, 136, 138, 208, 210, 224, 226, 228, 230, 232, 241, 257, 259, 261, 263, 351, 369, 371, 373, 375, 401, 403, 405, 426, 427, 450-453 또는 459-461에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 쇄의 V_L 도메인의 CDR1, CDR2, 및 CDR3; 및/또는 (b) 서열식별번호: 2, 12, 22, 32, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 103, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 128, 134, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 234, 235, 237, 239, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 406-419, 434-442, 448, 449, 462, 463 또는 464에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 쇄의 V_H 도메인의 CDR1, CDR2, 및 CDR3을 포함하는, LAG3 [예를 들어, 인간 또는 시노몰구스(cynomolgous) 원숭이 LAG3]과 특이적으로 결합하는 항체 또는 그

의 항원-결합성 단편을 제공한다.

[0010] 본 발명은 또한, (1) 아미노산 서열: KASQSLDYEGDSDMN (서열식별번호: 38)을 포함하는 CDR-L1; 아미노산 서열: GASNLES (서열식별번호: 39)를 포함하는 CDR-L2; 및 아미노산 서열: QQSTEDPRT (서열식별번호: 40)를 포함하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인; 및/또는 아미노산 서열: DYNVD (서열식별번호: 33)를 포함하는 CDR-H1; 아미노산 서열: DINPNNGGTIYAQKFQE (서열식별번호: 458)를 포함하는 CDR-H2; 및 아미노산 서열: NYRWFGAMDH (서열식별번호: 35)를 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하거나; 또는 (2) 아미노산 서열: KASQSLDYEGDSDMN (서열식별번호: 38)을 포함하는 CDR-L1; 아미노산 서열: GASNLES (서열식별번호: 39)를 포함하는 CDR-L2; 및 아미노산 서열: QQSTEDPRT (서열식별번호: 40)를 포함하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인; 및/또는 아미노산 서열: DYNVD (서열식별번호: 33)를 포함하는 CDR-H1; 아미노산 서열: DINPNSGGTIYAQKFQE (서열식별번호: 456)를 포함하는 CDR-H2; 및 아미노산 서열: NYRWFGAMDH (서열식별번호: 35)를 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하거나; 또는 (3) 아미노산 서열: KASQSLDYEGDSDMN (서열식별번호: 38)을 포함하는 CDR-L1; 아미노산 서열: GASNLES (서열식별번호: 39)를 포함하는 CDR-L2; 및 아미노산 서열: QQSTEDPRT (서열식별번호: 40)를 포함하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인; 및/또는 아미노산 서열: DYNVD (서열식별번호: 33)를 포함하는 CDR-H1; 아미노산 서열: DINPNDGGTIYAQKFQE (서열식별번호: 457)를 포함하는 CDR-H2; 및 아미노산 서열: NYRWFGAMDH (서열식별번호: 35)를 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하거나; 또는 (4) 아미노산 서열: KASQSLDYEGDSDMN (서열식별번호: 38)을 포함하는 CDR-L1; 아미노산 서열: GASNLES (서열식별번호: 39)를 포함하는 CDR-L2; 및 아미노산 서열: QQSTEDPRT (서열식별번호: 40)를 포함하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인; 및/또는 아미노산 서열: DYNVD (서열식별번호: 33)를 포함하는 CDR-H1; 아미노산 서열: DINPNQGGTIYAQKFQE (서열식별번호: 455)를 포함하는 CDR-H2; 및 아미노산 서열: NYRWFGAMDH (서열식별번호: 35)를 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하거나; 또는 (5) 아미노산 서열: KASQSLDYEGDSDMN (서열식별번호: 38)을 포함하는 CDR-L1; 아미노산 서열: GASNLES (서열식별번호: 39)를 포함하는 CDR-L2; 및 아미노산 서열: QQSTEDPRT (서열식별번호: 40)를 포함하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인; 및/또는 아미노산 서열: DYNVD (서열식별번호: 33)를 포함하는 CDR-H1; 아미노산 서열: DINPNGGGTIYAQKFQE (서열식별번호: 454)를 포함하는 CDR-H2; 및 아미노산 서열: NYRWFGAMDH (서열식별번호: 35)를 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하는, LAG3 (예를 들어, 인간 또는 시노몰구스 원숭이)과 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합성 단편을 제공한다.

[0011] 본 발명의 특정 실시양태에서, LAG3 (예를 들어, 인간 또는 시노몰구스 원숭이 LAG3)과 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합성 단편은 각종 경쇄 및/또는 중쇄 가변 영역의 CDR을 포함하고, 이러한 가변 영역과 적어도 90% 전체 아미노산 서열 동일성을 갖는데 (즉, 쇄 내에서의 가변성은 CDR 외부에서 일어난다), 예를 들어 (1) 서열식별번호: 126의 아미노산 서열 또는 그의 아미노산 21-131을 포함하는 면역글로불린의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하고, 서열식별번호: 126에 제시된 아미노산 서열 또는 그의 아미노산 21-131과 적어도 90% 아미노산 서열 동일성을 갖는 경쇄 면역글로불린; 및/또는 서열식별번호: 106의 아미노산 서열 또는 그의 아미노산 1-119를 포함하는 면역글로불린의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하고, 서열식별번호: 106에 제시된 아미노산 서열 또는 그의 아미노산 1-119와 적어도 90% 아미노산 서열 동일성을 갖는 중쇄 면역글로불린; (2) 서열식별번호: 126의 아미노산 서열 또는 그의 아미노산 21-131을 포함하는 면역글로불린의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하고, 서열식별번호: 126에 제시된 아미노산 서열 또는 그의 아미노산 21-131과 적어도 90% 아미노산 서열 동일성을 갖는 경쇄 면역글로불린; 및/또는 서열식별번호: 108의 아미노산 서열 또는 그의 아미노산 1-119를 포함하는 면역글로불린의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하고, 서열식별번호: 108에 제시된 아미노산 서열 또는 그의 아미노산 1-119와 적어도 90% 아미노산 서열 동일성을 갖는 중쇄 면역글로불린; (3) 서열식별번호: 126의 아미노산 서열 또는 그의 아미노산 21-131을 포함하는 면역글로불린의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하고, 서열식별번호: 126에 제시된 아미노산 서열 또는 그의 아미노산 21-131과 적어도 90% 아미노산 서열 동일성을 갖는 경쇄 면역글로불린; 및/또는 서열식별번호: 110의 아미노산 서열 또는 그의 아미노산 1-119를 포함하는 면역글로불린의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하고, 서열식별번호: 110에 제시된 아미노산 서열 또는 그의 아미노산 1-119와 적어도 90% 아미노산 서열 동일성을 갖는 중쇄 면역글로불린; (4) 서열식별번호: 126의 아미노산 서열 또는 그의 아미노산 21-131을 포함하는 면역글로불린의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하고, 서열식별번호: 126에 제시된 아미노산 서열 또는 그의 아미노산 21-131과 적어도 90% 아미노산 서열 동일성을 갖는 경쇄 면역글로불린; 및/또는 서열식별번호: 112의 아미노산 서열 또는 그의 아미노산 1-119를 포함하는 면역글로불린의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하고, 서열식별번호: 112에 제시된 아미노산 서열 또는 그의 아미노산 1-119와 적어도 90% 아미노산 서열 동일성을 갖는 중쇄 면역글로불린; (5) 서열식별번호: 126의 아미노산 서열 또는 그의 아미노산 21-131을 포함하는 면역글로불린의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하고, 서열식별번

호: 126에 제시된 아미노산 서열 또는 그의 아미노산 21-131과 적어도 90% 아미노산 서열 동일성을 갖는 경쇄 면역글로불린; 및/또는 서열식별번호: 114의 아미노산 서열 또는 그의 아미노산 1-119를 포함하는 면역글로불린의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하고, 서열식별번호: 114에 제시된 아미노산 서열 또는 그의 아미노산 1-119와 적어도 90% 아미노산 서열 동일성을 갖는 중쇄 면역글로불린; (6) 서열식별번호: 126의 아미노산 서열 또는 그의 아미노산 21-131을 포함하는 면역글로불린의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하고, 서열식별번호: 126에 제시된 아미노산 서열 또는 그의 아미노산 21-131과 적어도 90% 아미노산 서열 동일성을 갖는 경쇄 면역글로불린; 및/또는 서열식별번호: 116의 아미노산 서열 또는 그의 아미노산 1-119를 포함하는 면역글로불린의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하고, 서열식별번호: 116에 제시된 아미노산 서열 또는 그의 아미노산 1-119와 적어도 90% 아미노산 서열 동일성을 갖는 중쇄 면역글로불린; (7) 서열식별번호: 126의 아미노산 서열 또는 그의 아미노산 21-131을 포함하는 면역글로불린의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하고, 서열식별번호: 126에 제시된 아미노산 서열 또는 그의 아미노산 21-131과 적어도 90% 아미노산 서열 동일성을 갖는 경쇄 면역글로불린; 및/또는 서열식별번호: 118의 아미노산 서열 또는 그의 아미노산 1-119를 포함하는 면역글로불린의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하고, 서열식별번호: 118에 제시된 아미노산 서열 또는 그의 아미노산 1-119와 적어도 90% 아미노산 서열 동일성을 갖는 중쇄 면역글로불린; (8) 서열식별번호: 126의 아미노산 서열 또는 그의 아미노산 21-131을 포함하는 면역글로불린의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하고, 서열식별번호: 126에 제시된 아미노산 서열 또는 그의 아미노산 21-131과 적어도 90% 아미노산 서열 동일성을 갖는 경쇄 면역글로불린; 및/또는 서열식별번호: 120의 아미노산 서열 또는 그의 아미노산 1-119를 포함하는 면역글로불린의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하고, 서열식별번호: 120에 제시된 아미노산 서열 또는 그의 아미노산 1-119와 적어도 90% 아미노산 서열 동일성을 갖는 중쇄 면역글로불린; 및/또는 (9) 서열식별번호: 126의 아미노산 서열 또는 그의 아미노산 21-131을 포함하는 면역글로불린의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하고, 서열식별번호: 126에 제시된 아미노산 서열 또는 그의 아미노산 21-131과 적어도 90% 아미노산 서열 동일성을 갖는 경쇄 면역글로불린; 및/또는 서열식별번호: 122의 아미노산 서열 또는 그의 아미노산 1-119를 포함하는 면역글로불린의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하고, 서열식별번호: 122에 제시된 아미노산 서열 또는 그의 아미노산 1-119와 적어도 90% 아미노산 서열 동일성을 갖는 중쇄 면역글로불린을 포함한다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 상기 항체 또는 항원-결합성 단편은 각종 성숙한 경쇄 및/또는 성숙한 중쇄 면역글로불린 가변 영역을 포함하고, 프로세싱되지 않은 면역글로불린 가변 영역 (시그널 서열 포함)과 적어도 90% 전체 아미노산 서열 동일성을 갖는다 (즉, 가변성은 성숙한 면역글로불린 쇄 서열의 외부에서 일어난다).

[0012] 본 발명은 서열식별번호: 7, 17, 27, 37, 57, 59, 61, 63, 65, 101, 126, 130, 132, 136, 138, 208, 210, 224, 226, 228, 230, 232, 241, 257, 259, 261, 263, 351, 369, 371, 373, 375, 401, 403, 405, 426, 427, 451-453 또는 459-461의 성숙한 또는 프로세싱되지 않은 V_L 도메인 또는 경쇄 면역글로불린; 및/또는 서열식별번호: 2, 12, 22, 32, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 103, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 128, 134, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 234, 235, 237, 239, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 406-419, 434-442, 448, 449, 462, 463 또는 464의 성숙한 또는 프로세싱되지 않은 V_H 도메인 또는 중쇄 면역글로불린을 포함하는, LAG3 (예를 들어, 인간 또는 시노몰구스 원숭이 LAG3)과 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합성 단편을 제공한다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 상기 항체 또는 그의 항원-결합성 단편은 (1) 아미노산 서열: KASQSLDYEGDSDMN (서열식별번호: 38)을 포함하는 CDR-L1; 아미노산 서열: GASNLES (서열식별번호: 39)를 포함하는 CDR-L2; 및 아미노산 서열: QQSTEDPRT (서열식별번호: 40)를 포함하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인; 및/또는 아미노산 서열: DYNVD (서열식별번호: 33)를 포함하는 CDR-H1; 아미노산 서열: DINPNNGGTIYAQKFQE (서열식별번호: 458)를 포함하는 CDR-H2; 및 아미노산 서열: NYRWFGAMDH (서열식별번호: 35)를 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하거나; 또는 (2) 아미노산 서열: KASQSLDYEGDSDMN (서열식별번호: 38)을 포함하는 CDR-L1; 아미노산 서열: GASNLES (서열식별번호: 39)를 포함하는 CDR-L2; 및 아미노산 서열: QQSTEDPRT (서열식별번호: 40)를 포함하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인; 및/또는 아미노산 서열: DYNVD (서열식별번호: 33)를 포함하는 CDR-H1; 아미노산 서열: DINPNSGGTIYAQKFQE (서열식별번호: 456)를 포함하는 CDR-H2; 및 아미노산 서열: NYRWFGAMDH (서열식별번호: 35)를 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하거나; 또는 (3) 아미노산 서열:

KASQSLDYEGDSDMN (서열식별번호: 38)을 포함하는 CDR-L1; 아미노산 서열: GASNLES (서열식별번호: 39)를 포함하는 CDR-L2; 및 아미노산 서열: QQSTEDPRT (서열식별번호: 40)를 포함하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인; 및/또는 아미노산 서열: DYNVD (서열식별번호: 33)를 포함하는 CDR-H1; 아미노산 서열: DINPNDGGTIYAQKFQE (서열식별번호: 457)를 포함하는 CDR-H2; 및 아미노산 서열: NYRWFGAMDH (서열식별번호: 35)를 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하거나; 또는 (4) 아미노산 서열: KASQSLDYEGDSDMN (서열식별번호: 38)을 포함하는 CDR-L1; 아미노산 서열: GASNLES (서열식별번호: 39)를 포함하는 CDR-L2; 및 아미노산 서열: QQSTEDPRT (서열식별번호: 40)를 포함하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인; 및/또는 아미노산 서열: DYNVD (서열식별번호: 33)를 포함하는 CDR-H1; 아미노산 서열: DINPNQGGTIYAQKFQE (서열식별번호: 455)를 포함하는 CDR-H2; 및 아미노산 서열: NYRWFGAMDH (서열식별번호: 35)를 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함하거나; 또는 (5) 아미노산 서열: KASQSLDYEGDSDMN (서열식별번호: 38)을 포함하는 CDR-L1; 아미노산 서열: GASNLES (서열식별번호: 39)를 포함하는 CDR-L2; 및 아미노산 서열: QQSTEDPRT (서열식별번호: 40)를 포함하는 CDR-L3을 포함하는 경쇄 가변 도메인; 및/또는 아미노산 서열: DYNVD (서열식별번호: 33)를 포함하는 CDR-H1; 아미노산 서열: DINPNGGGTIYAQKFQE (서열식별번호: 454)를 포함하는 CDR-H2; 및 아미노산 서열: NYRWFGAMDH (서열식별번호: 35)를 포함하는 CDR-H3을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함한다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 상기 항체 또는 단편은 조작된 효모 N-연결된 글리칸 또는 CHO N-연결된 글리칸으로 글리코실화된다. 임의로, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 중 임의의 것은 다음 특성 중 한 가지 이상에 의해 명확히 규명된다: MHC 부류 II 분자에 대한 LAG3 결합을 억제하는 특성; LAG3 결합을 놓고 MHC 부류 II 분자와 경쟁하는 특성; LAG3의 여분의 루프와 결합하는 특성; 약 10^{-9} M 내지 약 2 X 10^{-12} M의 K_D로 LAG3과 결합하는 특성; 활성화된 CD4+ 및/또는 CD8+ T-세포의 표면 상에서 천연 LAG3과 결합하는 특성; 인간 및/또는 시노몰구스 원숭이 LAG3과 결합하는 특성; LAG3 동종이량체화를 억제하는 특성; IL-2의 항원-특이적 T-세포 생성을 자극하는 특성; 편도 조직을 표지시키는 특성; 뇌, 심장, 신장, 간, 폐, 췌장, 및/또는 뇌하수체 조직을 표지시키지 않는 특성; LAG3의 잔기 QEGAPAQL (서열식별번호: 443의 아미노산 35-42) 및 RPARRADAGEYRAAVH (서열식별번호: 443의 아미노산 137-152) 및, 임의로, 잔기 DERGRQRGDFSLW (서열식별번호: 443의 아미노산 123-135); 또는 LAG3의 잔기 SPTIPLQDL (서열식별번호: 443의 아미노산 45-53) 및, 임의로 DERGRQRGDFSL (서열식별번호: 443의 아미노산 123-134); 또는 LAG3의 잔기 HPLAPGPHPAAPSSWGPRPRRYTVL (서열식별번호: 443의 아미노산 78-102)를 접촉시키고/시키거나 상기 잔기의 아미드 주쇄 상의 수소가 중수소로 교환되지 못하게 함으로써 인간 LAG3과 결합하는 특성. 본 발명은 또한, 제약상 허용되는 담체 또는 희석제 중의 임의의 상기 항체 또는 단편을 제공한다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 항-LAG3 항체 또는 단편은 고체 기질에 고정화된다. 본 발명의 특정 실시양태에서 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편은 Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 또는 Ab9 (본원에 제시된 바와 같음)이다.

[0013] 본 발명은 또한, LAG3 (예를 들어, 인간 또는 시노몰구스 원숭이) 또는 그의 단편과 복합체를 형성하거나 또는 본원에 논의된 항-LAG3 항체 또는 단편과 특이적으로 결합하는 2차 항체 (예를 들어, 검출 가능하게 표지된 2차 항체)와 복합체를 형성한, 상기 본원에 논의된 항-LAG3 항체 또는 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)을 포함하는 복합체를 제공한다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 상기 항체 또는 단편은 시험관 내에 있거나 (예를 들어, 고체 기질에 고정화된다) 또는 대상체의 체내에 있다. 본 발명의 특정 실시양태에서, LAG3은 시험관 내에 있거나 (예를 들어, 고체 기질에 고정화된다) 또는 세포의 표면 상에 있거나 또는 대상체의 체내에 있다.

[0014] 본 발명은 추가로, 예를 들어 인간화되는 단리된 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합성 단편, 예를 들어 인간화 길항작용 항체 및 그의 항원-결합성 단편인 본 발명의 복수 개의 항-LAG3 항체 또는 항원-결합성 단편을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0015] 본 발명은 또한, 본원에 논의된 바와 같은 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편을, 추가의 치료제 (예를 들어, 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 또는 유기 소분자), 예컨대 면역조정 수용체의 억제제, 항구토제, MTOR (라파마이신의 포유류 표적) 억제제, 세포독성제, 백금 작용제, EGFR (표피 성장 인자 수용체) 억제제, VEGF (혈관 표피 성장 인자) 억제제, 미세소관 안정화제, 탁산, CD20 억제제, CD52 억제제, CD30 억제제, RANK (핵 인자 카파-B의 수용체 활성화제) 억제제, RANKL (핵 인자 카파-B 리간드의 수용체 활성화제) 억제제, ERK 억제제, MAP 키나제 억제제, AKT 억제제, MEK 억제제, PI3K 억제제, HER1 억제제, HER2 억제제, HER3 억제제, HER4 억제제, Bcl2 억제제, CD22 억제제, CD79b 억제제, ErbB2 억제제, 및/또는 파르네실 단백질 트랜스퍼라제 억제제와 연합하여 포함하는 조성물을 제공한다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 추가의 치료제는 항-PD1 항체 또는 그의 항원-결합성 단편, 펨브롤리주맙(pembrolizumab), 니볼루맙(nivolumab), CT-011, 항-CTLA4 항

체 또는 그의 항원-결합성 단편, 항-TIM3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편, 항-CS1 항체 또는 그의 항원-결합성 단편, 엘로투주맙(elotuzumab), 항-KIR2DL1/2/3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편, 리릴루맙(lirilumab), 항-CD137 항체 또는 그의 항원-결합성 단편, 우렐루맙(urelumab), 항-GITR 항체 또는 그의 항원-결합성 단편, TRX518, 항-PD-L1 항체 또는 그의 항원-결합성 단편, BMS-936559, MSB0010718C, MPDL3280A, 항-PD-L2 항체 또는 그의 항원-결합성 단편, 항-ILT1 항체 또는 그의 항원-결합성 단편, 항-ILT2 항체 또는 그의 항원-결합성 단편, 항-ILT3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편, 항-ILT4 항체 또는 그의 항원-결합성 단편, 항-ILT5 항체 또는 그의 항원-결합성 단편, 항-ILT6 항체 또는 그의 항원-결합성 단편, 항-ILT7 항체 또는 그의 항원-결합성 단편, 항-ILT8 항체 또는 그의 항원-결합성 단편, 항-CD40 항체 또는 그의 항원-결합성 단편, 항-OX40 항체 또는 그의 항원-결합성 단편, 항-CD137 항체 또는 그의 항원-결합성 단편, 항-KIR2DL1 항체 또는 그의 항원-결합성 단편, 항-KIR2DL2/3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편, 항-KIR2DL4 항체 또는 그의 항원-결합성 단편, 항-KIR2DL5A 항체 또는 그의 항원-결합성 단편, 항-KIR2DL5B 항체 또는 그의 항원-결합성 단편, 항-KIR3DL1 항체 또는 그의 항원-결합성 단편, 항-KIR3DL2 항체 또는 그의 항원-결합성 단편, 항-KIR3DL3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편, 항-NKG2A 항체 또는 그의 항원-결합성 단편, 항-NKG2C 항체 또는 그의 항원-결합성 단편, 및/또는 항-NKG2E 항체 또는 그의 항원-결합성 단편, 또는 상기 표적의 임의의 유기 소분자 억제제; IL-10, 항-IL10, 항-TSLP 및/또는 PEG화 IL-10이다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 추가의 치료제는 13-시스-레티노산, 3-[5-(메틸술포닐피페라딘메틸)-인돌릴]-퀴놀론, 4-히드록시타목시펜, 5-데옥시우리딘, 5'-데옥시-5-플루오로우리딘, 5-플루오로우라실, 6-머캅토푸린, 7-히드록시스타우로스포린, A-443654, 아비라테론아세테이트, 아브락산, ABT-578, 아콜비펜, ADS-100380, 아플리베르셉트, ALT-110, 알트레타민, 아미포스틴, 아미노글루테티미드, 암루비신, 암사크린, 아나그렐리드, 아나스트로졸, 안지오스타틴, AP-23573, ARQ-197, 아르족시펜, AS-252424, AS-605240, 아스파라기나제, AT-9263, ATI3387, 아트라센탄, 악시티닙, AZD1152, 바실루스 칼메트-게랑 (*Bacillus Calmette-Guerin*) (BCG) 백신, 바타불린, BC-210, BGJ398, 베소두톡스, 베바시주맙, 비칼루타미드, Bio111, BIO140, BKM120, 블레오마이신, BMS-214662, BMS-247550, BMS-275291, BMS-310705, 보르테지밉, 부세렐린, 부술판, 칼시트리올, 캄프토테신, 카네르티닙, 카페시타빈, 카르보플라틴, 카르무스틴, CC8490, 세디라닙, CG-1521, CG-781, 클라미도신, 클로람부실, 클로로톡신, 실렌기티드, 시미티딘, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로드로네이트, 코비메트닙, COL-3, CP-724714, 시클로포스파미드, 시프로테론, 시프로테론아세테이트, 시타라빈, 시토신아라비노시드, 다브라페닙, 다카르바진, 다시노스타트, 닥티노마이신, 달로투주맙, 다누세르팁, 다사타닙, 다우노루비신, 데카타닙, 데구엘린, 데닐류킨, 데옥시코포르마이신, 뎁시펩티드, 디아릴프로피오니트릴, 디에틸스틸베스트롤, 디프티톡스, DNE03, 도세탁셀, 도비티닙, 독소루비신, 드롤록시펜, 에도테카린, 이트륨-90 표지된-에도트레오티드, 에도트레오티드, EKB-569, EMD121974, 엔코라페닙, 엔도스타틴, 엔잘루타미드, 엔자스타우린, 에피루비신, 에피틸론 B, ERA-923, 에르비툭스, 에를로티닙, 에스트라디올, 에스트라무스틴, 에토포시드, 에베롤리무스, 엑세메스탄, 피클라투주맙, 피나스테리드, 플라보피리돌, 플록수리딘, 플루다라빈, 플루드로코르티손, 플루옥시메스테론, 플루타미드, FOLFOX 요법, 풀베스트란트, 갈레테론, 가네테스핍, 게피티닙, 겜시타빈, 기마테칸, 고세렐린, 고세렐린 아세테이트, 고시폴, GSK461364, GSK690693, HMR-3339, 히드록시프로게스테론카프로에이트, 히드록시우레아, IC87114, 이다루비신, 이독시펜, 이포스파미드, IM862, 이마티닙, IMC-1C11, INCB24360, INC280, INO1001, 인터페론, 인터류킨-12, 이필리무맙, 이리노테칸, JNJ-16241199, 케토코나졸, KRX-0402, 라파티닙, 라소폭시펜, LEE011, 레트로졸, 류코보린, 류프롤리드, 류프롤리드 아세테이트, 레바미솔, 리포솜 포착된 파클리탁셀, 로무스틴, 로나파르닙, 루칸톤, LY292223, LY292696, LY293646, LY293684, LY294002, LY3009120, LY317615, 마리마스타트, 메클로르에타민, 메드록시프로게스테론아세테이트, 메게스트롤아세테이트, MEK162, 멜팔란, 머캅토푸린, 메스나, 메토트렉세이트, 미트라마이신, 미토마이신, 미토탄, 미톡산트론, 토자세르팁, MLN8054, 나티토클락스, 네오바스타트, 네라티닙, 뉴라디압, 닐로티닙, 닐루티미드, 놀라트렉세드, NVP-BEZ235, 옵리메르센, 옥트레오티드, 오파투무맙, 오레고보맙, 오르나투주맙, 오르테로넬, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 팔보시클립, 파미드로네이트, 파니투무맙, 파조파닙, PD0325901, PD184352, PEG-인터페론, 페메트렉세드, 펜토스타틴, 페리포신, 페닐알라닌무스타드, PI-103, 픽틸리십, PIK-75, 피펜독시펜, PKI-166, 플리카마이신, PLX8394, 포르피머, 프레드니손, 프로카르바진, 프로게스틴, PX-866, R-763, 랄록시펜, 랄티트렉세드, 라족신, 리다포롤리무스, 리툭시맙, 로미뎁신, RTA744, 루비테칸, 스크립타이드, Sdx102, 셀리시클립, 셀루메티닙, 세막사닙, SF1126, 시롤리무스, SN36093, 소라페닙, 스피로놀락톤, 스쿠알라민, SR13668, 스트렙토조신, SU6668, 수베로일아날리드 히드록삼산, 수니티닙, 합성 에스트로겐, 탈람파넬, 탈리모겐 라헤르파렙벡, 타목시펜, 테모졸로미드, 템시롤리무스, 테니포시드, 테스밀리펜, 테스토스테론, 테트란드린, TGX-221, 탈리도미드, 6-티오구아닌, 티오테파, 티실리무맙, 티피파르닙, 티보자닙, TKI-258, TLK286, 토포테칸, 토레미펜 시트레이트, 트라벡테딘, 트라메티닙, 트라스투주맙, 트레티노인, 트리코스타틴 A, 트리시리빈포스페이트 일수화물, 트립토렐린 파모에이트, TSE-424, 우라실 무스타드, 발프로산, 발루비신, 반데타닙, 바탈라닙, VEGF 트랩, 베무라페닙, 빈블

라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 비노렐빈, 비탁신, 비테스판, 보리노스타트, VX-745, 워트만닌, Xr311, 자놀리무맙, ZK186619, ZK-304709, ZM336372, ZSTK474, 카소피탄트, 네투피탄트, 팔로노세트론, 아프레피탄트, 디펜히드라민, 히드록시진, 메토클로프라미드, 로라제팜, 알프라졸람, 할로페리돌, 드로페리돌, 드로나비놀, 덱사메타손, 메틸프레드니솔론, 프로클로르페라진, 그라니세트론, 온단세트론, 돌라세트론, 트로피세트론, GCSF, PEG-GCSF, 에리트로포이에틴,에포에틴 알파 및 다르베포에틴 알파이다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편은 펨브롤리주맙과 연합된다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편은 노볼루맙과 연합된다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편은 CT-011과 연합된다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편은 BMS-936559와 연합된다.

[0016] 본 발명은 또한, 서열식별번호: 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 35, 37, 38, 39, 40, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 426, 427, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 446, 448, 449, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463 및 464, 예를 들어 서열식별번호: 2, 7, 12, 17, 22, 27, 32 및 37로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열; 또는 그의 성숙한 단편을 포함하는 폴리펩티드를 제공한다. 본 발명은 또한, 예를 들어 서열식별번호: 1, 6, 11, 16, 21, 26, 31, 36, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 378, 380, 382, 384, 386, 388, 390, 392, 394, 396, 398, 400, 402 및 404로 이루어진 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열; 또는 그의 성숙한 단편을 포함하는, 상기 폴리펩티드 중 임의의 것을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 제공한다. 또한 본 발명에는 상기 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터 (예를 들어, 플라스미드)가 포함된다. 숙주 세포 [예를 들어, 포유류, 박테리아, 중국 햄스터 난소 (CHO), 하등 진핵생물, 진균, 효모, 피치아 (*Pichia*), 피치아 파스토리스 (*Pichia pastoris*)]가 또한 본 발명의 일부인데, 여기서 숙주 세포는 본원에 제시된 항체, 단편, 폴리펩티드, 폴리뉴클레오티드 및/또는 벡터를 포함한다.

[0017] 본 발명은 또한, 본원에 제시된 항체 또는 단편, 항원 (예를 들어, 바이러스 펩티드 항원, 바이러스-유사 입자, 종양 펩티드 항원) 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 백신을 제공한다.

[0018] 본 발명은 또한, 본원에 논의된 임의의 항체, 단편, 폴리펩티드, 폴리뉴클레오티드, 벡터, 조성물 또는 백신을 포함하는 용기 (예를 들어, 플라스틱 또는 유리 바이알) 또는 주사 장치 (예를 들어, 주사기, 예컨대 미리 채워진 주사기 또는 자동 주사기)를 제공한다.

[0019] 본 발명은 또한, 특정 대상체에게 본원에 논의된 항-LAG3 항체 또는 항원-결합성 단편 또는 백신의 유효량을, 임의로 추가의 치료제 또는 치료 과정 (예를 들어, 외과적 종양절제술 또는 항암 방사선 요법)과 연합하여 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에게서 암 [예를 들어, 골육종, 횡문근육종, 신경모세포종, 신장암, 백혈병, 신장 이행 세포암, 방광암, 윌름스 암(Wilm's cancer), 난소암, 췌장암, 유방암, 전립선암, 골암, 폐암, 위암, 결장직장암, 자궁경부암, 활막 육종, 두경부암, 편평 세포 암종, 다발성 골수종, 신장 세포 암, 망막모세포종, 간모세포종, 간세포 암종, 흑색종, 신장의 횡문근양 종양, 유윙 육종(Ewing's sarcoma), 연골육종, 뇌암, 교모

세포종, 수막종, 뇌하수체 선종, 전정 신경초종, 원시 신경외배엽 종양, 수모세포종, 성상세포종, 악성 성상세포종, 희돌기교종, 뇌실막세포종, 맥락막총 유두종, 진성 적혈구증가증, 혈소판증가증, 특발성 골수섬유증, 연질 조직 육종, 갑상선암, 자궁내막암, 카르시노이드 암(carcinoid cancer) 또는 간암, 유방암 또는 위암]을 치료하는 방법을 제공한다.

[0020] 본 발명은 또한, 본원에 논의된 항-LAG3 항체, 단편, 폴리펩티드, 백신 또는 폴리뉴클레오티드를, 주사 장치를 이용하여 특정 대상체의 체내로 주사하는 단계; 및 임의로, 추가의 치료제를 이러한 대상체에게 또한 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에게 상기 항체, 단편, 조성물, 폴리펩티드, 백신 또는 폴리뉴클레오티드, 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 방법을 제공한다.

[0021] 본 발명은 또한, a. 본원에 논의된 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편의 면역글로불린 쇄 또는 폴리펩티드를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 숙주 세포를, 이러한 폴리뉴클레오티드의 발현에 유리한 조건하에 배양 배지에서 배양하는 단계; 및 b. 임의로, 상기 숙주 세포 및/또는 배양 배지로부터 상기 항체, 단편 또는 폴리펩티드를 회수하는 단계를 포함하는, 본원에 논의된 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 또는 폴리펩티드의 생성 방법을 제공한다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 상기 방법은 폴리뉴클레오티드를, 예를 들어 형질전환 또는 형질감염에 의해 숙주 세포 내로 도입하는 단계를 포함한다.

[0022] 본 발명은 또한, 특정 샘플을 본원에 논의된 항-LAG3 항체 또는 단편과 접촉시키는 단계; 및 상기 항체 또는 단편과 LAG3 펩티드 간의 복합체의 존재를 검출하는 단계 (여기서, 복합체의 검출은 LAG3 펩티드의 존재를 표시한다)를 포함하는, 상기 샘플 중에서의 LAG3 펩티드 또는 그의 단편의 존재를 검출하는 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0023] **도 1**. 인간 및 시노몰구스 원숭이 LAG3 발현성 CHO-K1 세포에 대한 항-인간 LAG3 클론의 결합.

도 2. 시노몰구스 원숭이 및 인간 1차 T-세포에 대한 LAG3 클론의 결합.

도 3. 인간 LAG3의 3차원 구조. 항체 22D2, 11C9 및 4A10 에피토프의 위치가 표시된다.

도 4 (a-c). 항체 결합에 의해 중수소화로부터 강력하게 또는 약하게 보호되는 인간 LAG3 내의 영역을 표시하는 히트 맵(Heat map). (a) 인간 LAG3/22D2 차이 히트 맵; (b) 인간 LAG3/11C9 차이 히트 맵; (c) 인간 LAG3/4A10 차이 히트 맵.

도 5 (a-b). (a) 22D2, 11C9 및 4A10 결합에 의해 중수소화로부터 보호되는 인간 LAG3 상의 영역 및 (b) MHC2 결합을 매개하는 인간 LAG3 내의 위치를 표시하는 조합 히트 맵.

도 6. 중국 햄스터 난소 세포 (CHO N-연결된 글리칸) 및 조작된 효모 세포 (조작된 효모 N-연결된 글리칸)에서 생성된 모노클로날 항체에 대한 우세 N-연결된 글리칸: 사각형: N-아세틸글루코사민 (GlcNac); 원형: 만노스 (Man); 다이아몬드: 갈락토스 (Gal); 삼각형: 푸코스 (Fuc).

도 7. SEB 자극된 인간 PBMC에서 IL-2 생성에 대한 항-인간 LAG-3 항체 처리 +/- 항-PD-1 처리의 효과. PBMC를 3일 동안 SEB에 의해 활성화시키고, 배양 상등액 중의 IL-2 농도를 MSD에 의해 결정하였다. 공여체 090: SEB 60 ng/mL, 공여체 089: SEB 30 ng/mL. 항-PD1을 10 μg/mL로 사용하였다.

도 8. MLR 자극된 인간 PBMC에서 IFN-γ 및 TNFα 생성에 대한 hu22D2 처리 +/- 항-PD-1 처리의 효과. PBMC를 7일 동안 동종이계 단구 유래 DC로 활성화시키고, 배양 상등액 중의 IFN-γ 및 TNF-α 농도를 MSD에 의해 결정하였다. 항-PD-1을 3 μg/mL로 사용하였다. 이소형을 200 nM로 사용하였다.

도 9. 각종 용량 (0.03 mg/kg; 0.3 mg/kg; 1 mg/kg; 10 mg/kg; 30 mg/kg)에서 시간 경과에 따른 시노몰구스 원숭이 대상체에서의 결합된 및 부분적으로 결합된 항-LAG3 항체 Ab6의 농도의 항원-포획 검정 분석.

도 10. 각종 용량 (0.03 mg/kg; 0.3 mg/kg; 1 mg/kg; 10 mg/kg; 30 mg/kg)에서 시간 경과에 따른 시노몰구스 원숭이 대상체에서의 전체 항-LAG3 항체 Ab6의 농도의 만능 검정 분석.

도 11. 각종 용량 (0.03 mg/kg; 0.3 mg/kg; 1 mg/kg; 10 mg/kg; 30 mg/kg)에서 시노몰구스 원숭이 대상체에서의 시간 경과에 따른 Ab6의 용량-정규화 농도 데이터.

도 12. 각종 용량에서 항-LAG3 항체 Ab6의 표적 관련 클리어런스 (Vmax, Km) 평가.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 본 발명은 인간 LAG3 및 시노몰구스 원숭이 LAG3에 대하여 예외적으로 고 친화성을 갖는 항체 및 그의 항원-결합성 단편, 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 또는 Ab9 뿐만 아니라 본원에 논의된 바와 같은 그의 용도 및 제조 방법을 제공한다. 예를 들어, KinExA 검정에 의한 인간 LAG3에 대한 친화도 (K_D)는 2 pM 정도로 높은 것으로 측정되었고, 시노몰구스 LAG3에 대한 친화도는 낮은 두 자리 수의 pM 범위 내이다. 특별히 낮은 등전점 (예를 들어, 약 6.3)으로 인해, 이들 항체 중 일부는 독특해진다. 더욱이, 일부 항체가 주로 여분의 루프 영역 외부에서 LAG3과 결합하긴 하지만, 이들 항체는 LAG3/MCH 부류 II 결합을 차단할 수 있는 능력을 나타낸다. 더욱이, 본 발명의 항-LAG3 항체는 다른 관련 단백질에 비해 LAG3과의 결합에 대해 고도의 특이성을 나타낸다. 본원에 제시된 상기 항체 및 단편은, 예를 들어 각종 암 및 감염성 질환을 치료하는 데 유용할 수 있다.

[0025] **약어**

[0026] 본 발명의 상세한 설명 및 실시예 전반에 걸쳐 다음 약어가 사용될 것이다:

[0027] ADCC 항체-의존성 세포성 세포독성

[0028] CDC 보체-의존성 세포독성

[0029] CDR 카바트(Kabat) 넘버링 시스템을 이용하여 정의된, 면역글로불린 가변 영역 내의 상보성 결정 영역

[0030] CHO 중국 햄스터 난소

[0031] EC50 50% 효능 또는 결합을 가져다주는 농도

[0032] ELISA 효소-결합 면역흡착 검정

[0033] FR 항체 프레임워크(framework) 영역: CDR 영역을 배제한 면역글로불린 가변 영역

[0034] HRP 서양고추냉이 퍼옥시다제

[0035] IC50 50% 억제를 가져다주는 농도

[0036] IgG 면역글로불린 G

[0037] 카바트 문헌 [Elvin A. Kabat (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.]에 최초로 보고된 면역글로불린 정렬 및 넘버링 시스템

[0038] mAb 또는 Mab 또는 MAb 모노클로날 항체

[0039] PCR 중합효소 연쇄 반응

[0040] V 영역 상이한 항체들 간의 서열에 있어서 가변적인 IgG 쇄의 절편. 이는 경쇄 내의 카바트 잔기 109 및 중쇄 내의 잔기 113까지 연장된다.

[0041] VH 면역글로불린 중쇄 가변 영역

[0042] VK 면역글로불린 카파 경쇄 가변 영역.

[0043] **정의**

[0044] 본 발명을 보다 용이하게 이해할 수 있도록 하기 위해, 특정의 기술적 및 과학적 용어가 다음에 구체적으로 정의된다. 본 명세서의 다른 곳에서 구체적으로 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 다른 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 의미를 갖는다.

[0045] 첨부된 청구범위를 포함하여, 본원에 사용된 바와 같은 단수 형태는, 문맥상 달리 명백하게 표시하지 않는 한은 그의 상응하는 복수의 언급 대상을 포함한다.

[0046] **LAG3**

[0047] 본 발명의 항체 및 항원-결합성 단편과 결합되는 폴리펩티드와 관련하여 용어 "LAG3"은 인간 및 시노몰구스 원숭이, 예를 들어, 마카카 파스시쿨라리스 또는 마카카 물라타 (*Macaca mulatta*) LAG3 뿐만 아니라 그의 단편, 예컨대 시그널 펩티드가 결여된 그의 성숙한 단편을 지칭한다.

[0048] 본 발명의 특정 실시양태에서, 인간 LAG3 (림프구 활성화 유전자-3)의 아미노산 서열은 다음 아미노산 서열을 포함한다:

MWEAQFLGLL FLQPLWVAPV KPLQPGAEVP VVWAQEGAPA QLPCSPTIPL QDLSLLRRAG
VTWQHQPDSG PPAAAPGHPL APGPHPAAPS SWGPRPRRYT VLSVGPGGLR SGRLPLQPRV
QLDERGRQRG DFSLWLRPAR RADAGEYRAA VHLRDRALSC RLRLRLGQAS MTASPPGSLR
ASDWVILNCS FSRPDRPASV HWFRNRGQGR VPVRESPHHH LAESFLFLPQ VSPMDSGPWG
CILTYRDGFN VSIMYNLTVL GLEPPTPLTV YAGAGSRVGL PCRLPAGVGT RSFLTAKWTP
PGGGPDLLVT GDNGDFTLRL EDVSQAQAGT YTCHIHLQEQ QLNATVTLAI ITVTPKSFGS
PGSLGKLLCE VTPVSGQERF VWSSLDTPSQ RSFSGPWLEA QEAQLLSQPW QCQLYQGERL
LGAAVYFTEL SSPGAQRSGR APGALPAGHL LLFLILGVLS LLLLVTGAFG FHLWRRQWRP
RRFSALEQGI HPPQAQSKIE ELEQEPEPEP EPEPEPEPEP EPEQL

[0049]

[0050] (서열식별번호: 443); [또한, 유니프로트(Uniprot) 고유 번호 P18627 참조].

[0051] 본 발명의 특정 실시양태에서, 마우스 LAG3의 아미노산 서열은 다음 아미노산 서열을 포함한다:

MREDLLLGFL LLGLLWEAPV VSSGPGKELP VVWAQEGAPV HLPCSLKSPN LDPNFLRRGG
VIWQHQPDSG QPTPIPALDL HQGMPSPRQP APGRYTVLSV APGGLRSGRQ PLHPHVQLEE
RGLQRGDFSL WLRPALRTDA GEYHATVRLP NRALSCSLRL RVGQASMIAS PSGVLKLSDW
VLLNCSFSRP DRPVSVHWFQ GQNRVPVYNS PRHFLAETFL LLPQVSPLDS GTWGCVLTYR
DGFNVSITYN LKVLGLEPVA PLTVYAAEGS RVELPCHLPP GVGTPSLLIA KWTPPGGGPE
LPVAGKSGNF TLHLEAVGLA QAGTYTCSIH LQGQQLNATV TLAVITVTPK SFGLPGSRGK
LLCEVTPASG KERFVWRPLN NLSRSCPGPV LEIQEARLLA ERWQCQLYEG QRLLGATVYA
AESSSGAHSA RRISGDLKGG HLVLVLILGA LSLFLLVAGA FGFHWWRKQL LLRRFSALEH
GIQPFPAQRK IEELERELET EMGQEPEPEP EPQLEPEPRQ L

[0052]

[0053] (서열식별번호: 444); (또한, 유니프로트 고유 번호 Q61790 참조).

[0054] 본 발명의 특정 실시양태에서, 시노몰구스 원숭이 LAG3의 아미노산 서열은 다음 아미노산 서열을 포함한다:

MWEAQFLGLL FLQPLWVAPV KPPQPGAEIS VVWAQEGAPA QLPCSPTIPL QDLSLLRRAG
VTWQHQPDSG PPAXAPGHPP VPGHRPAAPY SWGPRPRRYT VLSVGPGGLR SGRLPLQPRV
QLDERGRQRG DFSLWLRPAR RADAGEYRAT VHLRDRALSC RLRLRVGQAS MTASPPGSLR
TSDWVILNCS FSRPDRPASV HWFRSRGQGR VPVQGSPHHH LAESFLFLPH VGPMDSGLWG
CILTYRDGFN VSIMYNLTVL GLEPATPLTV YAGAGSRVEL PCRLPPAVGT QSFLTAKWAP
PGGGPDLLVA GDNGDFTLRL EDVSQAQAGT YICHIRLQGQ QLNATVTLAI ITVTPKSFGS
PGSLGKLLCE VTPASGQEHF VWSPLNTPSQ RSFSGPWLEA QEAQLLSQPW QCQLHQGERL
LGAAVYFTEL SSPGAQRSGR APGALRAGHL PLFLILGVLF LLLLVTGAFG FHLWRRQWRP
RRFSALEQGI HPPQAQSKIE ELEQEPELEP EPELERELGP EPEPGPEPEP EQL

[0055]

[0056] (서열식별번호: 445); (또한, NCBI 참조 번호 XP_005570011.1 참조).

[0057] 인간, 마우스 및 시노몰구스 원숭이 LAG3의 성숙한 서열, 즉 시그널 펩티드의 제거 후의 서열은 서열식별번호: 443, 444 또는 445의 아미노산 1-28을 포함한다.

[0058] LAG3 서열은, 예를 들어 보존된 돌연변이 또는 비-보존된 영역 내에서의 돌연변이를 가짐으로써 상이할 수 있는데, 예를 들어 LAG3은 서열식별번호: 443 또는 445의 LAG3과 실질적으로 동일한 생물학적 기능을 갖는다. 예를 들어, LAG3의 생물학적 기능은 주요 조직적합성 복합체 (MHC) 부류 II 분자와 결합하고, 동종이량체를 형성하는 것이다.

[0059] 특별한 LAG3 서열은 일반적으로, 서열식별번호: 443 또는 445의 LAG3 또는 다른 이소형과 아미노산 서열에 있어서 적어도 90% 동일할 것이다. 특정의 경우에, LAG3은 서열식별번호: 443 또는 445의 LAG3, 또는 다른 이소형 또는 변이체와 적어도 95%, 또는 심지어 적어도 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일할 수 있다. 특정 실시양태에서, LAG3 서열은 서열식별번호: 443 또는 445 중 임의의 것의 LAG3, 또는 다른 이소형 또는 변이체와 10개 이하의

아미노산 차이를 나타낼 것이다. 특정 실시양태에서, LAG3은 서열식별번호: 443 또는 445의 LAG3, 또는 다른 이소형 또는 변이체와 5개 이하, 또는 심지어 4개, 3개, 2개 또는 1개 이하의 아미노산 차이를 나타낼 수 있다. % 동일성은 본원에 기재된 바와 같이 결정할 수 있다.

[0060] **항-LAG3 항체 및 그의 항원-결합성 단편**

[0061] 본 발명은 LAG3 (예를 들어, 인간 및/또는 시노몰구스 원숭이, 예를 들어, 마카카 파스시쿨라리스 또는 마카카 물라타 LAG3)과 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합성 단편, 예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9, 22D2, 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 또는 Ab9, 및 상기 항체 또는 단편의 용도를 제공한다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 상기 항체 또는 단편은 항체이다.

[0062] 본원에 사용된 바와 같은, 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편은 인간 또는 시노몰구스 원숭이 LAG3과 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합성 단편을 지칭한다. 항체가 약 1 nM 또는 더 높은 친화도 (예를 들어, 1 nM-2 pM, 1 nM, 100 pM, 10 pM 또는 2 pM)의 K_D로 LAG3 서열을 포함하는 폴리펩티드와 결합하지만, 이러한 서열이 결여된 단백질과는 결합하지 않는 경우에, 상기 항체는 소정의 서열 (본 발명의 경우에, 인간 또는 시노몰구스 원숭이 LAG3의 에피토프)을 포함하는 폴리펩티드와 특이적으로 결합한다. 예를 들어, 인간 또는 시노몰구스 원숭이 LAG3을 포함하는 폴리펩티드와 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원-결합성 단편은 인간 또는 시노몰구스 원숭이 LAG3의 FLAG®-태그부착된 형태와는 결합할 수 있지만, LAG3 에피토프가 결여된 다른 FLAG®-태그부착된 단백질과는 결합하지 않을 것이다.

[0063] 본 발명은 항-LAG3 항체 및 그의 사용 방법을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "항체"는 목적하는 생물학적 활성을 나타내는 임의의 형태의 항체를 지칭한다. 따라서, 이는 가장 광범위한 의미에서 사용되고 구체적으로 모노클로날 항체 (완전한 길이의 모노클로날 항체 포함), 폴리클로날 항체, 다중특이적 항체 (예를 들어, 이중특이적 항체), 인간화 항체, 완전 인간 항체, 키메라 항체 및 카멜화 단일 도메인 항체를 포괄하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0064] 본 발명은 모 항-LAG3 항체 및 그의 항원-결합성 단편 및 그의 사용 방법을 포함한다. "모 항체 및 그의 항원-결합성 단편"은 사용 목적, 예컨대 인간 치료용 항체 또는 단편으로서 사용하기 위하여 항체를 인간화하기 위해 변형될 수 있는 항체 및 단편이다.

[0065] 본 발명은 항-LAG3 항원-결합성 단편 및 그의 사용 방법을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 달리 표시되지 않는 한, "항체 단편" 또는 "항원-결합성 단편"은 항체의 항원-결합성 단편, 즉 완전한 길이의 항체에 의해 결합된 항원과 특이적으로 결합할 수 있는 능력을 보유하고 있는 항체 단편, 예를 들어 하나 이상의 CDR 영역을 보유하고 있는 단편을 지칭한다. 항원-결합성 단편의 예는 Fab, Fab', $F(ab')_2$, 및 Fv 단편; 디아보디 (diabody); 단일 쇄 항체 분자, 예를 들어 sc-Fv; 나노보디(nanobody), 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0066] 본 발명은 항-LAG3 Fab 단편 및 그의 사용 방법을 포함한다. "Fab 단편"은 1개의 경쇄, 및 1개의 중쇄의 C_H1 및 가변 영역으로 구성된다. Fab 분자의 중쇄는 또 다른 중쇄 분자와 디술피드 결합을 형성할 수 없다. "Fab 단편"은 항체의 파파인 절단 생성물일 수 있다.

[0067] 본 발명은 Fc 영역을 포함하는 항-LAG3 항체 및 그의 항원-결합성 단편, 및 그의 사용 방법을 포함한다. "Fc" 영역은 항체의 C_H1 및 C_H2 도메인을 포함하는 2개의 중쇄 단편을 함유한다. 이러한 2개의 중쇄 단편은 2개 이상의 디술피드 결합에 의해 그리고 C_H3 도메인의 소수성 상호 작용에 의해 결합된다.

[0068] 본 발명은 항-LAG3 Fab' 단편 및 그의 사용 방법을 포함한다. "Fab' 단편"은 1개의 경쇄, 및 V_H 도메인과 C_H1 도메인을 함유하고 또한 C_H1 도메인과 C_H2 도메인 사이의 영역을 함유하는 1개 중쇄의 특정 부분 또는 단편을 함유하므로, 쇄간 디술피드 결합이 2개의 Fab' 단편의 2개 중쇄 사이에 형성되어 $F(ab')_2$ 분자를 형성할 수 있다.

[0069] 본 발명은 항-LAG3 $F(ab')_2$ 단편 및 그의 사용 방법을 포함한다. "$F(ab')_2$ 단편"은 2개의 경쇄, 및 C_H1 도메인과 C_H2 도메인 사이의 불변 영역의 특정 부분을 함유하는 2개의 중쇄를 함유하므로, 쇄간 디술피드 결합이 상기 2개의 중쇄 사이에 형성된다. 따라서, $F(ab')_2$ 단편은 상기 2개의 중쇄 사이의 디술피드 결합에 의해 결합되는 2개의 Fab' 단편으로 구성된다. "$F(ab')_2$ 단편"은 항체의 펩신 절단 생성물일 수 있다.

[0070] 본 발명은 항-LAG3 Fv 단편 및 그의 사용 방법을 포함한다. "Fv 영역"은 중쇄와 경쇄 둘 다로부터의 가변 영역을 포함하지만, 불변 영역은 결여되어 있다.

[0071] 본 발명은 항-LAG3 scFv 단편 및 그의 사용 방법을 포함한다. 용어 "단일-쇄 Fv" 또는 "scFv" 항체는 항체의 V_H 및 V_L 도메인을 포함하는 항체 단편을 지칭하는데, 이들 도메인은 단일 폴리펩티드 쇄에 존재한다. 일반적으로, Fv 폴리펩티드는 scFv가 항원 결합을 위한 목적하는 구조를 형성할 수 있게 해주는 V_H 도메인과 V_L 도메인 사이의 폴리펩티드 링커를 추가로 포함한다. scFv의 고찰을 위해, 다음 문헌을 참조할 수 있다 [Pluckthun (1994) THE PHARMACOLOGY OF MONOCLONAL ANTIBODIES, vol. 113, Rosenburg and Moore eds. Springer-Verlag, New York, pp. 269-315]. 또한, 국제 특허 출원 공개 번호 WO 88/01649 및 미국 특허 번호 4,946,778 및 5,260,203을 참조할 수 있다.

[0072] 본 발명은 항-LAG3 도메인 항체 및 그의 사용 방법을 포함한다. "도메인 항체"는 중쇄의 가변 영역 또는 경쇄의 가변 영역만을 함유하는, 면역학상 기능적 면역글로불린 단편이다. 일부 경우에, 2개 이상의 V_H 영역이 펩티드 링커와 공유적으로 연결되어 2가 도메인 항체를 창출한다. 2가 도메인 항체의 2개의 V_H 영역은 동일하거나 상이한 항원을 표적으로 할 수 있다.

[0073] 본 발명은 항-LAG3 2가 항체 및 그의 사용 방법을 포함한다. "2가 항체"는 2개의 항원 결합 부위를 포함한다. 일부 경우에, 이러한 2개의 결합 부위는 동일한 항원 특이성을 갖는다. 그러나, 2가 항체는 이중특이적일 수 있다 (하기 참조).

[0074] 본 발명은 항-LAG3 카멜화 단일 도메인 항체 및 그의 사용 방법을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원의 항체는 또한, 카멜화 단일 도메인 항체를 포함한다 (예를 들어, 문헌 [Muyldermans et al. (2001) *Trends Biochem. Sci.* 26:230]; [Reichmann et al. (1999) *J. Immunol. Methods* 231:25]; WO 94/04678; WO 94/25591; 미국 특허 번호 6,005,079 참조). 한 실시양태에서, 본 발명은 단일 도메인 항체가 형성되도록 변형시킨 2개의 V_H 도메인을 포함하는 단일 도메인 항체를 제공한다.

[0075] 본 발명은 항-LAG3 디아보디 및 그의 사용 방법을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "디아보디"는 2개의 항원 결합 부위를 수반하는 작은 항체 단편을 지칭하는데, 이러한 단편은 동일한 폴리펩티드 쇄 내에 경쇄 가변 도메인 (V_L)과 연결된 중쇄 가변 도메인 (V_H)을 포함한다 (V_H-V_L 또는 V_L-V_H). 동일한 쇄 상의 두 도메인 간에 짝짓기를 허용하기에는 너무 짧은 링커를 사용함으로써, 이들 도메인은 또 다른 쇄의 상보적 도메인과 쌍을 형성하고 2개의 항원 결합 부위를 창출해야만 한다. 디아보디는 예를 들어, EP 404,097; WO 93/11161; 및 문헌 [Holliger et al. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448]에 보다 상세히 기재되어 있다. 조작된 항체 변이체에 관한 고찰을 위해서는, 일반적으로 문헌 [Holliger and Hudson (2005) *Nat. Biotechnol.* 23:1126-1136]을 참조할 수 있다.

[0076] 전형적으로, 일부 방식으로 변형되는 본 발명의 항체 또는 항원-결합성 단편은 그의 LAG3 (예를 들어, 인간 및/또는 시노몰구스 원숭이, 예를 들어, 마카카 파스시쿨라리스 또는 마카카 물라타 LAG3) 결합 활성을 몰 기준으로 표현한 경우에, (모 항체와 비교해서) 적어도 10%의 그의 LAG3 결합 활성을 보유하고 있다. 바람직하게, 본 발명의 항체 또는 항원-결합성 단편은 모 항체와 비교해서 적어도 20%, 50%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 100% 또는 그 초과의 LAG3 (예를 들어, 인간 및/또는 시노몰구스 원숭이, 예를 들어, 마카카 파스시쿨라리스 또는 마카카 물라타 LAG3) 결합 친화도를 보유하고 있다. 본 발명의 항체 또는 항원-결합성 단편은 그의 생물학적 활성을 실질적으로 변경시키지 않는 보존적 또는 비-보존적 아미노산 치환 (항체의 "보존적 변이체" 또는 "기능 보존된 변이체"로서 지칭됨)을 포함할 수 있는 것으로 또한 고려된다.

[0077] 본 발명은 단리된 항-LAG3 항체 및 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9) 및 그의 사용 방법뿐만 아니라 그의 단리된 폴리펩티드 면역글로불린 쇄 및 상기 폴리펩티드를 코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드 및 이러한 폴리뉴클레오티드를 포함한 단리된 벡터를 포함한다. "단리된" 항체 또는 그의 항원-결합성 단편, 폴리펩티드, 폴리뉴클레오티드 및 벡터는 이들이 생성되는 세포 또는 세포 배양물로부터의 다른 생물학적 분자가 적어도 부분적으로 없다. 이러한 생물학적 분자는 핵산, 단백질, 지질, 탄수화물, 또는 다른 물질, 예컨대 세포 부스러기 및 성장 배지를 포함한다. 단리된 항체 또는 항원-결합성 단편은 추가로, 숙주 세포로부터의 생물학적 분자와 같은 발현 시스템 성분, 또는 그의 성장 배지가 적어도 부분적으로 없을 수 있다. 일반적으로, 용어 "단리된"은 상기 생물학적 분자의 완전한 부재, 또는 물, 완충제 또는 염의 부재, 또는 상기 항체 또는 단편을 포함하는 제약 제형의

성분을 지칭하는 것은 아니다.

[0078] 본 발명은 모노클로날 항-LAG3 항체 및 그의 항원-결합성 단편뿐만 아니라 복수 개의 단리된 모노클로날 항체를 포함하는 모노클로날 조성물을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "모노클로날 항체"는 실질적으로 동질적 항체 집단, 즉 집단을 차지하고 있는 항체 분자가, 미량으로 존재할 수 있는 가능한 자연 발생적 돌연변이를 제외하고는 아미노산 서열에 있어서 동일한 항체 집단을 지칭한다. 조성물 중의 "복수 개"의 상기 모노클로날 항체 및 단편은 자연에서, 예를 들어 숙주 유기체, 예컨대 마우스 또는 인간의 혈액에서 정상적으로 존재하는 것보다 많은, 동일한 (즉, 상기 논의된 바와 같이, 미량으로 존재할 수 있는 가능한 자연 발생적 돌연변이를 제외하고는 아미노산 서열에 있어서 동일한) 항체 및 단편의 농도를 지칭한다. 이와는 달리, 통상적인 (폴리클로날) 항체 제제는 전형적으로, 상이한 에피토프에 대해 종종 특이적인 그들의 가변 도메인, 특히 그들의 CDR에 상이한 아미노산 서열을 갖는 다수의 상이한 항체를 포함한다. 수식어 "모노클로날"은 실질적으로 동질적 항체 집단으로부터 수득되는 바와 같은 항체의 형질을 표시하고, 임의의 특별한 방법에 의한 항체의 생성을 요구하는 것으로 추론되지 않는다. 예를 들어, 본 발명에 따라서 사용하고자 하는 모노클로날 항체는 문헌 [Kohler et al. (1975) *Nature* 256: 495]에 최초로 기재된 하이브리도마 방법에 의해 만들 수 있거나 또는 재조합 DNA 방법에 의해 만들 수 있다 (예를 들어, 미국 특허 번호 4,816,567 참조). "모노클로날 항체"는 또한, 예를 들어 문헌 ([Clackson et al. (1991) *Nature* 352: 624-628] 및 [Marks et al. (1991) *J. Mol. Biol.* 222: 581-597])에 기재된 기술을 이용하여 파지(phage) 항체 라이브러리로부터 단리할 수 있다 (또한, 문헌 [Presta (2005) *J. Allergy Clin. Immunol.* 116:731] 참조).

[0079] 본 발명은 항-LAG3 키메라 항체 (예를 들어, 인간 불변 도메인/마우스 가변 도메인) 및 그의 사용 방법을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은, "키메라 항체"는 제1 항체로부터의 가변 도메인과 제2 항체로부터의 불변 도메인을 갖는 항체인데, 여기서 제1 항체와 제2 항체는 상이한 종으로부터 유래된다 (미국 특허 번호 4,816,567; 및 문헌 [Morrison et al., (1984) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81: 6851-6855]). 전형적으로, 가변 도메인은 실험 동물, 예컨대 설치류로부터의 항체 ("모 항체")로부터 수득되고, 불변 도메인 서열은 인간 항체로부터 수득되므로, 이로써 생성되는 키메라 항체는 모 (예를 들어, 마우스) 항체보다 인간 대상체에게서 불리한 면역 반응을 덜 유발시킬 것으로 예상된다.

[0080] 본 발명은 항-LAG3 인간화 항체 및 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화시킨 마우스 항체) 및 그의 사용 방법을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "인간화 항체"는 인간 항체와 비-인간 (예를 들어, 마우스 또는 래트) 항체 둘 다로부터의 서열을 함유하는 항체의 형태를 지칭한다. 일반적으로, 인간화 항체는 적어도 1개, 및 전형적으로 2개의 가변 도메인을 실질적으로 모두 포함할 것인데, 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 초가변 루프는 비-인간 면역글로불린의 것에 상응하고, 모든 또는 실질적으로 모든 프레임워크 (FR) 영역은 인간 면역글로불린 서열의 것이다. 인간화 항체는 임의로, 인간 면역글로불린 불변 영역 (Fc)의 적어도 특정 부분을 포함할 수 있다.

[0081] 본 발명은 항-LAG3 완전 인간 항체 및 그의 항원-결합성 단편 및 그의 사용 방법을 포함한다. 용어 "완전 인간 항체"는 인간 면역글로불린 단백질 서열만을 포함하는 항체를 지칭한다. 완전 인간 항체는 마우스, 마우스 세포, 또는 마우스 세포로부터 유래된 하이브리도마에서 생성되는 경우에, 뮤린 탄수화물 쇄를 함유할 수 있다. 유사하게, "마우스 항체"는 마우스 면역글로불린 서열만을 포함하는 항체를 지칭한다. 또 다른 한편으론, 완전 인간 항체는 래트, 래트 세포, 또는 래트 세포로부터 유래된 하이브리도마에서 생성되는 경우에, 래트 탄수화물 쇄를 함유할 수 있다. 유사하게, "래트 항체"는 래트 면역글로불린 서열만을 포함하는 항체를 지칭한다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 완전 인간 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편은 트랜스제닉(transgenic) 동물, 예를 들어 완전 인간 면역글로불린 유전자를 갖도록 유전적으로 변형시킨 마우스 (예를 들어, HUMAB 마우스 (예를 들어, 미국 특허 번호 5,545,806; 5,569,825; 5,625,126; 5,633,425; 5,661,016; 5,770,429; 5,789,650; 5,814,318; 5,874,299 및 5,877,397; 및 문헌 [Harding, et al., (1995) Ann. NY Acad. Sci. 764:536 546] 참조); 또는 XENOMOUSE (예를 들어, 문헌 [Green et al., 1999, J. Immunol. Methods 231:11-23] 참조))로부터의 단리 생성물; 또는 항-LAG3 완전 인간 항체 또는 그의 항원-결합성 단편의 면역글로불린 쇄를 발현하는 파지 또는 바이러스로부터의 단리 생성물이다.

[0082] 일반적으로, 기본 항체 구조 단위는 사량체를 포함한다. 각 사량체는 폴리펩티드 쇄의 2개의 동일한 쌍을 포함하는데, 각 쌍은 1개의 "경쇄" (약 25 kDa) 및 1개의 "중쇄" (약 50-70 kDa)를 갖는다. 각 쇄의 아미노-말단 부분은 항원 인식에 대해 주로 책임이 있는 약 100개 내지 110개 또는 그 초과의 아미노산의 가변 영역을 포함한다. 중쇄의 카르복시-말단 부분은 이펙터 기능에 대해 주로 책임이 있는 불변 영역을 규정할 수 있다. 전형적으로, 인간 경쇄는 카파 및 람다 경쇄로서 분류된다. 더욱이, 인간 중쇄는 전형적으로, 뮤, 델타, 감마, 알

파 또는 엡실론으로서 분류되고, 항체의 이소형을 IgM, IgD, IgG, IgA, 및 IgE로서 각각 규정한다. 경쇄 및 중쇄 내에서, 가변 영역과 불변 영역은 약 12개 이상의 아미노산의 "J" 영역에 의해 연결되는데, 중쇄는 또한, 약 10개 이상의 아미노산의 "D" 영역을 포함한다 (일반적으로, 문헌 [Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989)] 참조).

[0083] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체는 불변 영역을 포함한, 2개의 경쇄와 2개의 중쇄를 갖는 완전 사량체 구조를 포함한다.

[0084] 각 경쇄/중쇄 쌍의 가변 영역은 항체 결합 부위를 형성한다. 따라서, 일반적으로, 무손상 항체는 2개의 결합 부위를 갖는다. 이관능성 또는 이중특이적 항체를 제외하고는, 이러한 2개의 결합 부위는 일반적으로, 동일하다.

[0085] 전형적으로, 중쇄와 경쇄 둘 다의 가변 도메인은 비교적 보존된 프레임워크 영역 (FR) 내에 위치한, 상보성 결정 영역 (CDR)으로 부르기도 하는 3개의 초가변 영역을 포함한다. 이러한 CDR은 통상적으로, 특이적 에피토프와 결합할 수 있게 해주는 프레임워크 영역에 의해 정렬된다. 일반적으로, N-말단에서부터 C-말단까지, 경쇄와 중쇄 가변 도메인 둘 다는 FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 및 FR4를 포함한다. 아미노산을 각 도메인에 배정하는 것은 일반적으로, 다음 문헌의 정의에 따른다 [Sequences of Proteins of Immunological Interest, Kabat, et al.; National Institutes of Health, Bethesda, Md.; 5th ed.; NIH Publ. No. 91-3242 (1991); Kabat (1978) Adv. Prot. Chem. 32:1-75; Kabat, et al., (1977) J. Biol. Chem. 252:6609-6616; Chothia, et al., (1987) J Mol. Biol. 196:901-917 or Chothia, et al., (1989) Nature 342:878-883].

[0086] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "초가변 영역"은 항원-결합성에 대해 책임이 있는 항체 또는 그의 항원-결합성 단편의 아미노산 잔기를 지칭한다. 초가변 영역은 "상보성 결정 영역" 또는 "CDR" (즉, 경쇄 가변 도메인 내의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3, 및 중쇄 가변 도메인 내의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3)로부터의 아미노산 잔기를 포함한다 (문헌 [Kabat et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.]; [Johnson et al.(2001) Nucleic Acids Res. 2001; 29(1): 205-206] (항체의 CDR 영역을 서열로써 규정함); [Chothia and Lesk (1987) *J. Mol. Biol.* 196: 901-917]; [Chothia et al. Nature 342, 877 (1989)], 및 [Tramontano et al. J. Mol. Biol. 215, 175 (1990)] (항체의 CDR 영역을 구조로써 규정함); [Macallum et al. J Mol Biol. 1996 Oct. 11; 262(5):732-45] 참조). 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "프레임워크" 또는 "FR" 잔기는 CDR 잔기로서 본원에 정의된 초가변 영역 잔기 이외의 가변 도메인 잔기를 지칭한다.

[0087] 본 발명의 범위는 서열식별번호: 7, 17, 27 및/또는 37의 면역글로불린 경쇄로부터의 CDR의 임의의 조합을 가질 수 있고/있거나 서열식별번호: 2, 12, 22 및 32의 면역글로불린 중쇄로부터의 CDR의 임의의 조합을 가질 수 있는 [여기서, CDR은 카바트 및 코티아(Chothia)에 의해 정의된 바와 같다 (상기 참조)], LAG3과 특이적으로 결합하는 항-LAG3 항체 및 그의 항원-결합성 단편을 포함한다.

[0088] "상동성"은 최적으로 정렬된 경우에 두 폴리뉴클레오티드 서열 간의 서열 유사성 또는 두 폴리펩티드 서열 간의 서열 유사성을 지칭한다. 이와 같이 비교된 두 서열 모두에게서의 특정 위치가 동일한 염기 또는 아미노산 단량체 서브유닛으로 점유된 경우, 예를 들어 두 DNA 분자 각각에서의 특정 위치가 아데닌으로 점유된 경우에는, 이들 분자가 그 위치에서 상동이다. 상동성의 비율 (%)은 두 서열에 의해 공유된 상동 위치의 수를, 비교된 위치의 총수로 나누고 100을 곱한 것이다. 예를 들어, 두 서열을 최적으로 정렬시킨 경우에, 이러한 두 서열 내의 10개 위치 중 6개가 매치되거나 상동이라면, 이러한 두 서열은 60% 상동이다. 일반적으로, 이와 같은 비교는, 최대 % 상동성을 제공하도록 이들 두 서열을 정렬시킨 경우에 이루어진다.

[0089] "단리된 핵산 분자" 또는 "단리된 폴리뉴클레오티드" (예를 들어, DNA 또는 RNA)는 또한, 단리된 폴리뉴클레오티드가 자연에서 발견되는 폴리뉴클레오티드의 전부 또는 일부와 연합되지 않거나 또는 자연에서는 이와 연결되지 않는 폴리뉴클레오티드와 연결된다. 본 개시내용의 목적상, 특별한 뉴클레오티드 서열을 "포함하는 핵산 분자"는 무손상 염색체를 포괄하지 않는다는 것을 이해해야 한다. 명시된 핵산 서열을 "포함하는" 단리된 핵산 분자는 명시된 서열 이외에, 10개 이하 또는 심지어 20개 이하 또는 그 초과의 다른 단백질 또는 그의 부분 또는 단편에 대한 코딩 서열을 포함할 수 있거나, 또는 나열된 핵산 서열의 코딩 영역의 발현을 제어하는, 작동적으로 연결된 조절성 서열을 포함할 수 있고/있거나 벡터 서열을 포함할 수 있다. 다음에 논의되는 바와 같이, 본 발명은 본원에 논의된 면역글로불린 쇄 중 임의의 것을 코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0090] "제어 서열"은 특별한 숙주 유기체에서 작동적으로 연결된 코딩 서열의 발현에 필요한 DNA 서열을 지칭한다.

원핵생물에 적합한 제어 서열은, 예를 들어 프로모터, 임의로 작동인자 서열, 및 리보솜 결합 부위를 포함한다. 진핵 세포는 프로모터, 폴리아데닐화 시그널 및 증강인자를 사용하는 것으로 공지되어 있다.

[0091] 특정 핵산 또는 폴리뉴클레오티드가 또 다른 핵산 서열과 기능적 관계가 되도록 배치되는 경우에, 이러한 핵산 또는 폴리뉴클레오티드는 "작동적으로 연결"된다. 예를 들어, 프리서열 또는 분비성 리더에 대한 DNA가 폴리펩티드의 분비에 참여하는 프리단백질로서 발현되는 경우에는, 이러한 DNA가 상기 폴리펩티드에 대한 DNA와 작동적으로 연결되거나; 프로모터 또는 증강인자가 코딩 서열의 전사에 영향을 미치는 경우에는, 이러한 프로모터 또는 증강인자가 상기 코딩 서열과 작동적으로 연결되거나; 또는 리보솜 결합 부위가 번역을 촉진시키도록 위치된 경우에는, 이러한 리보솜 결합 부위가 코딩 서열과 작동적으로 연결된다. 일반적으로, "작동적으로 연결된"이란 연결되는 DNA 서열이 연속되고, 분비성 리더의 경우에는, 연속되고 판독 단계에 있다는 것을 의미하지만, 항상 그런 것은 아니다. 그러나, 증강인자는 연속되지 않아야 한다. 연결은 편리한 제한 부위에서의 라이게이션(ligation)에 의해 수행된다. 이러한 부위가 존재하지 않는다면, 합성 올리고뉴클레오티드 적응인자 또는 링커를 통상적인 실시에 따라서 사용한다.

[0092] 본원에 사용된 바와 같은, 표현 "세포" 및 "세포주"는 상호 교환적으로 사용되고, 이러한 명칭 모두는 자손을 포함한다. 따라서, 용어 "형질전환체" 및 "형질전환된 세포"는 1차 대상체 세포 및 전이의 수와 상관없이 그로부터 유래된 배양물을 포함한다. 고의적이거나 부주의한 돌연변이로 인해, 모든 자손이 정확하게 동일한 DNA 내용물을 갖지 않을 것으로 또한 이해된다. 최초로 형질전환된 세포에 대해 스크리닝된 바와 동일한 기능 또는 생물학적 활성을 지닌 돌연변이체 자손이 포함된다. 별개의 명칭을 의도하는 경우, 이는 본 맥락으로부터 명백할 것이다.

[0093] 본원에 사용된 바와 같은, "중합효소 연쇄 반응" 또는 "PCR"은 특이적 핵산 서열, RNA 및/또는 DNA를, 예를 들어 미국 특허 번호 4,683,195에 기재된 바와 같이 증폭시키는 과정 또는 기술을 지칭한다. 일반적으로, 관심 영역의 말단으로부터의 서열 정보 또는 이를 벗어난 서열 정보를 이용하여 올리고뉴클레오티드 프라이머를 설계한다. 이들 프라이머는 증폭시키고자 하는 주형의 반대 가닥과 서열상 동일하거나 유사할 것이다. 두 프라이머의 5' 말단 뉴클레오티드는 증폭된 물질의 말단과 일치할 수 있다. PCR을 이용하여 특이적 RNA 서열, 전체 게놈 DNA로부터의 특이적 DNA 서열, 및 전체 세포성 RNA, 박테리오파지 또는 플라스미드 서열 등으로부터 전사된 cDNA를 증폭시킬 수 있다 (일반적으로, 문헌 [Mullis et al. (1987) *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 51:263]; [Erlich, ed., (1989) PCR TECHNOLOGY (Stockton Press, N.Y.)] 참조). 본원에 사용된 바와 같은, PCR은 프라이머로서의 공지된 핵산, 및 핵산의 특이적 조각을 증폭 또는 생성시키기 위한 핵산 중합효소를 사용하는 것을 포함하는, 핵산 시험 샘플을 증폭시키기 위한 핵산 중합효소 반응 방법의 한 가지 예 (유일한 예는 아니다)인 것으로 간주된다.

[0094] 본원에 사용된 바와 같은, "생식세포 계열 서열"은 재배열되지 않은 면역글로불린 DNA 서열의 특정 서열을 지칭한다. 재배열되지 않은 면역글로불린 서열의 임의의 적합한 공급원을 사용할 수 있다. 인간 생식세포 계열 서열은, 예를 들어 미국 국립 건강 연구소의 관절염 및 근골격계 및 피부 질환의 국립 연구소에 대한 웹사이트 상의 JOINSOLVER 생식세포 계열 데이터베이스로부터 수득할 수 있다. 마우스 생식세포 계열 서열은, 예를 들어 문헌 [Giudicelli et al. (2005) *Nucleic Acids Res.* 33:D256-D261]에 기재된 바와 같이 수득할 수 있다.

[0095] **예시적인 항-LAG3 항체의 물리적 및 기능적 특성**

[0096] 본 발명은 항-LAG3 항체 및 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체), 및 질환을 치료 또는 예방하는 데 있어서 상기 항체 또는 그의 항원-결합성 단편을 사용하는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 마우스 또는 인간화 항-LAG3 항체 및 그의 항원-결합성 단편, 및 질환을 치료 또는 예방하는 데 있어서 상기 항체 또는 그의 항원-결합성 단편을 사용하는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 길항작용 항-LAG3 항체, 및 질환을 치료 또는 예방하는 데 있어서 상기 항체 또는 그의 항원-결합성 단편을 사용하는 방법을 제공한다.

[0097] 본원에서, 특별한 경쇄 및 특별한 중쇄를 포함하는 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편은 "경쇄/중쇄"로서 지칭될 수 있고; 예를 들어, 45AGX_22D2_VL3 경쇄 및 인간화 x [LAG3_H] mAb.22D2 VH6 N54D 중쇄를 포함하는 항체는 "45AGX_22D2_VL3/인간화 x [LAG3_H] mAb.22D2 VH6 N54D"로서 지칭될 수 있다.

[0098] 본 발명의 "항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편"은 LAG3 (예를 들어, 인간 또는 시노몰구스 원숭이 LAG3)과 특이적으로 결합하는, 본원에 논의되는 임의의 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)을 포함한다. 이러한

항체 및 단편은 본원에 제시되는 마우스 또는 인간화 경쇄 및 중쇄의 임의의 조합, 또는 LAG3과 특이적으로 결합하는 상기 쇄의 변이체를 갖는 인간화 항체 및 단편을 포함한다. 상기 항체 및 단편은 본원에 제시된 마우스 또는 인간화 쇄의 CDR (예를 들어, CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3) 중 임의의 하나 이상, 또는 LAG3과 특이적으로 결합하는 상기 CDR의 변이체를 포함하는 임의의 항체 또는 단편을 포함한다. 더욱이, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편은 본원에 논의된 항체 및 단편과 결합하는 LAG3 내의 동일한 에피토프와 결합하는 임의의 항체 또는 그의 항원-결합성 단편; 및 LAG3 결합에 대하여 본원에 논의된 항체 또는 단편을 교차-차단시키거나 (부분적 또는 전부) 또는 이러한 항체 또는 단편에 의해 교차-차단되는 (부분적 또는 전부) 임의의 항체 또는 항원-결합성 단편뿐만 아니라 그의 임의의 변이체를 포함한다. 본 발명의 특별한 실시양태는 마우스 면역글로불린 쇄 만을 포함하거나 또는 인간화 면역글로불린 쇄 만을 포함하는 항체 및 단편을 포함하는데, 여기서 면역글로불린 쇄 또는 CDR은 모두, 동일한 원래 마우스 클론으로부터 직접적 또는 간접적으로 유래되는데, 즉 인간화 4A10 경쇄는 인간화 4A10 중쇄와 쌍을 형성하거나; 인간화 19E8 경쇄는 인간화 19E8 중쇄와 쌍을 형성하거나; 인간화 11C9 경쇄는 인간화 11C9 중쇄와 쌍을 형성하거나; 또는 인간화 22D2 경쇄는 인간화 22D2 중쇄와 쌍을 형성하거나; 또는 마우스 4A10 경쇄는 마우스 4A10 중쇄와 쌍을 형성하거나; 마우스 19E8 경쇄는 마우스 19E8 중쇄와 쌍을 형성하거나; 마우스 11C9 경쇄는 마우스 11C9 중쇄와 쌍을 형성하거나; 또는 마우스 22D2 경쇄는 마우스 22D2 중쇄와 쌍을 형성한다. 이들 항체 및 단편은, 예를 들어 본원에 제시된 바와 같은 그들의 용도와 함께 본 발명의 일부이다.

[0099] 본원에 논의된 교차-차단성 항체 및 그의 항원-결합성 단편은 본원에 구체적으로 제시된 항체 또는 단편, 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2 중 임의의 것이 LAG3과 결합하는 것을 차단시킬 수 있는 그들의 능력에 근거하여, 결합 검정 [예를 들어, 바이오층 간섭계 (BLI; 예를 들어, FORTEBIO OCTET 결합 검정; 폴 포르테바이오 코포레이션 (Pall ForteBio Corp; 미국 캘리포니아주 멘로 파크)), 표면 플라스몬 공명 (SPR), 비아코어(BIACore), ELISA, 유동 세포계수법]에서 확인할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 특정 실시양태에서, BLI를 이용하는 경우, 광섬유 프로브의 팁을 리간드 (예를 들어, LAG3)로 코팅하면, 이는 바이오센서로서 작용하는데, 여기서 항-LAG3 항체 또는 항원-결합성 단편이 LAG3과 결합하면, LAG3과 결합된 프로브 층 및 내부 참조 층으로부터 반사된 백색광의 간섭 패턴이 변경된다. 이러한 이동은 LAG3/항-LAG3 결합을 표시한다. 본 발명의 특정 실시양태에서, LAG3 코팅된 팁은, 예를 들어 96-웰 또는 384-웰 플레이트의 웰에서, 항체 또는 항원-결합성 단편을 함유하는 분석물의 용액에 침지시킨다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 상기 플레이트는 판독 동안 진탕시켜 궤도 흐름을 창출시킨다. 본 검정을 판독하기 위해, 백색광이 섬유의 길이 아래로 향하게 한다. 상기 언급된 바와 같이, 참조 층에서 반사되는 빛과 상기 팁의 LAG3 함유 고정화 표면 사이의 간섭은 광섬유 위로 반사되는 독특한 패턴의 빛을 창출시킨다. 분자가 고정화된 센서 표면과 결합함에 따라, 그 패턴은 결합의 정도에 비례하여 변한다. 예를 들어, LAG3 (예를 들어, 인간 LAG3) 단백질을 BLI 프로브 또는 플레이트 상에 고정화시키고, 참조 항-LAG3 항체 또는 단편을 LAG3과 결합시키며 (예를 들어, 포화 농도에서), 시험용 항-LAG3 항체 또는 단편을 부가하는 검정을 사용할 수 있다. 이어서, LAG3 결합을 놓고 참조 항체와 경쟁할 수 있는 시험 항체의 능력을 결정한다. BLI 포맷에서는, LAG3 복합체의 광 간섭을 모니터링하여, 시험 항체가 참조 항체와 효과적으로 경쟁하는지를 결정하는데, 예를 들어 시간 경과에 따른 나노미터의 광 파장 이동을 모니터링하는데, 여기서 이동되었다는 것은 시험 항체의 부가의 결합과 교차 차단성의 결여를 표시한다. 본 발명의 특정 실시양태에서, BLI 포맷에서는, 시험 항체의 부가의 결합이 전혀 관찰되지 않는다면, 상기 항체들 간에 교차 차단이 발생하였다고 정성적으로 간주된다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 대조군으로서, 참조 항체와 그 자신의 교차 차단을 확인하였는데, 참조 항체가 그 자신이 LAG3과 결합되는 것을 교차 차단할 수 있다면, 상기 검정이 정확하게 작동하는 것으로 결정된다. 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2가 LAG3 (예를 들어, 인간 LAG3)과 결합하는 것을 억제할 수 있는 시험 항체의 능력은, 이러한 시험 항체가 LAG3 (예를 들어, 인간 LAG3)과의 결합을 대하여 Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2를 교차 차단시킬 수 있으므로, 일부 경우에, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2와 동일한, LAG3 (예를 들어, 인간 LAG3) 상의 에피토프와 결합할 수 있는 것으로 입증된다. 상기 언급된 바와 같이, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 단편 중 임의의 것과 동일한 에피토프와 결합하는 항체 및 단편이 또한, 본 발명의 일부를 형성한다. 본 발명의 특정 실시양태에서, BLI는 샌드위치 포맷으로 수행되는데, 여기서는 참조 항-LAG3 항체 또는 항원-결합성 단편을 프로브에 고정화시킨 다음, LAG3과 결합시킨다. 이어서, 시험 항-LAG3 항체 또는 항원-결합성 단편을 대상으로 하여, 참조 항체 또는 단편의 결합을 차단시킬 수 있는 능력에 관하여 시험한다.

[0100] 본원에 지칭된 "4A10", "19E8", "11C9" 및 "22D2" 항-LAG3 항체 및 그의 항원-결합성 단편은 마우스 면역글로불린 경쇄 4A10, 19E8, 11C9 또는 22D2의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 및 그의 변이체 각각; 뿐만 아니라 마우스

면역글로불린 중쇄 4A10, 19E8, 11C9 또는 22D2의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3, 및 그의 변이체 각각을 포함한다. 이러한 "4A10", "19E8", "11C9" 및 "22D2" 항체 및 단편은 인간화 항체 또는 그의 항원-결합성 단편, 예컨대 Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 또는 Ab9일 수 있다.

[0101] 항-LAG3 항체의 면역글로불린 쇄뿐만 아니라 그들의 CDR의 예는 다음을 포함하지만, 그에 제한되지 않는다:

[0102] 4A10 - V_H 서열

[0103] **ATGAAATGCAGCTGGGTCATCTTCTTCCTGATGGCAGTGGTTATAGGAATCAATTCA**GAGGTTCAGCTGCTCCAGTC
TGGGGCAGAACTTGTGAGGTCAGGGGCCTCAGTCAAGTTGTCCTGCACAGCCTCTGGCTTCAACATTGAAGACTACT
ATATGCACTGGATGAAACAGAGGCCTGAACAGGGCCTGGAGTGGATTGGATGGATTGATCCTGTGAATGGTGATACT
GAATATGCCCCGAAGTTCCAGGGCAAGGCCACTATGACTGCAGACACATCCTCCAACACAGCCTACCTACACCTCAA
CAGCCTGACATCTGAGGACACTGCCGTCTATTACTGTAATTTCTATGATGGTTACCTCTTTGCTTTCTGGGGCCAAG
GGACCCTGGTCACTGTCTCTGCA

[0104] (서열식별번호: 1; 여기서, CDR에 밑줄이 그어져 있고, 시그널 서열은 볼드체이다);

[0105] **MKCSWVIFFLMAVVIGINS**EVQLLQSGAELVRSGASVKLSCTASGFNIEDYYMHWMKQRPEQGLEWIGWIDPVNGDT
EYAPKFQGKATMTADTSSNTAYLHLNSLTSEDTAVYYCNFYDGYLFAFWGQGTLVTVSA

[0106] (서열식별번호: 2; 여기서, CDR에 밑줄이 그어져 있고, 시그널 서열은 볼드체이다)

[0107] CDR-H1: GFNIEDYYMH (서열식별번호: 3)

[0108] CDR-H2: WIDPVNGDTEYAPKFQG (서열식별번호: 4)

[0109] CDR-H3: YDGYLFAF (서열식별번호: 5)

[0110] 4A10 - V_L 서열

[0111] **ATGAGGTGCCTAGCTGAGTTCCTGGGGCTGCTTGTGCTCTGGATCCCTGGAGCCATTGGG**GATATTGTGCTGACTCA
GGCTGCACCCTCTGTACCTGTCACTCCTGGAGAGTCAGTGTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTAAGAGTCTCCTGCATA
GTGATGGCAACACTTATCTGTATTGGCTCCTGCAGAGGCCAGGCCAGTCTCCTCAGCTCCTGATATATCGGATGTCC
AACCTTGCCTCAGGGGTCCCAGACAGGTTCAGCGGCAGTGGGTCAGGAACTGTTTTCACACTGAGAATCAGCAGACT
GGAGGCTGAGGATGTGGGTATTTATTACTGTATGCAACATCTAGAATATCCTTTCACGTTTGGAGGGGGGACCAAGC
TGGAAATAAAA

[0112] (서열식별번호: 6; 여기서, CDR에 밑줄이 그어져 있고, 시그널 서열은 볼드체이다)

[0113] **MRCLAEFLGLLVLWIPGAIG**DIVLTQAAPSVPVTPGESVSISCRSSKSLLHSDGNTYLYWLLQRPGQSPQLLIYRMS
NLASGVPDRFSGSGSGTVFTLRISRLEAEDVGIYYCMQHLEYPFTFGGGTKLEIK

[0114] (서열식별번호: 7; 여기서, CDR에 밑줄이 그어져 있고, 시그널 서열은 볼드체이다)

[0115] CDR-L1: RSSKSLLHSDGNTYLY (서열식별번호: 8)

[0116] CDR-L2: YRMSNLAS (서열식별번호: 9)

[0117] CDR-L3: MQHLEYPFT (서열식별번호: 10)

[0118] 19E8 - V_H 서열

[0119] **ATGGGATGGAGCTGGATCTTTCTTTTCCTCCTGTCAGGAACTGCAGGTGTCCGTTGC**CAGATCCGACTGCAGCAGTC
TGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATATCCTGCAAGGCTTCTGGGTCCTCCTTCACTGACTACT
ATATAAACTGGGTGAAGCAGAAGCCTGGACAGGGACTTGAGTGGATTGGATGGATTTATCCTGGAAGCGGTAATTCT
ATCTACAATGAGAACTTCAAGGCCAAGGCCACATTGACTGTAGACACATCCTCCAGCACAGCCTACATGCATCTCAG
CAGCCTGACATCTGAGGACACTGCTGTCTATTTCTGTGCAAGAGAGGCTGATTACGACGATGCTTTGGACTACTGGG
GTCAAGGAACCTCGGTCACCGTCTCCTCA

[0120] (서열식별번호: 11; 여기서, CDR에 밑줄이 그어져 있고, 시그널 서열은 볼드체이다)

[0121] **MGWSWIFLFLLSGTAGVRC**QIRLQQSGPELVKPGASVKISCKASGSSFTDYYINWVKQKPGQGLEWIGWIYPGSGNS IYNENFKAKATLTVDTSSSTAYMHLSSLTSEDTAVYFCAREADYDDALDYWGQGTSVTVSS

[0122] (서열식별번호: 12; 여기서, CDR에 밑줄이 그어져 있고, 시그널 서열은 볼드체이다)

[0123] CDR-H1: GSSFTDYYIN (서열식별번호: 13)

[0124] CDR-H2: WIYPGSGNSIYNENFKA (서열식별번호: 14)

[0125] CDR-H3: EADYDDALDY (서열식별번호: 15)

[0126] 19E8 - V_L 서열

[0127] **ATGGTATCCACACCTCAGTTCCTTGTATTTTTGCTTTTCTGGATTCCAGCCTCCAGAGGT**CACATCTTGCTGACTCA GTCTCCAGCCATTCTGTCTGTGAGTCCAGGAGAAAGAGTCAGTTTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGCATTGGCACAA GCATACACTGGTATCAGCAAAGAACAAATGGTTCTCCAAGGCTTCTCATAAAGTATGCTTCTGAGTCTATCTCTGGG ATCCCTTCCAGGTTTAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTTACTCTTAGCATCAACAGTGTGGAGTCAGAAGATAT TGCAGATTATTACTGTCAACAAAGTAATAGCTGGCCAACGTACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA

[0128] (서열식별번호: 16; 여기서, CDR에 밑줄이 그어져 있고, 시그널 서열은 볼드체이다)

[0129] **MVSTPQFLVFLLFWIPASRG**HILLTQSPAILSVSPGERVSFSCRASQSIGTSIHWYQQRTNG SPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQSNS WPTYTFGGGTKLEIK

[0130] (서열식별번호: 17; 여기서, CDR에 밑줄이 그어져 있고, 시그널 서열은 볼드체이다)

[0131] CDR-L1: RASQSIGTSIH (서열식별번호: 18)

[0132] CDR-L2: YASESIS (서열식별번호: 19)

[0133] CDR-L3: QQSNSWPTYT (서열식별번호: 20)

[0134] 11C9 - V_H 서열

[0135] **ATGAGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTCAACTCC**CAGGTCCAACTGCAGCAGCC TGGGGCTGAGCTTGTGATGCCTGGGGCTTCAGCGAAGATGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACACTCACTGACTACT GGATGCACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATCGGAGCGATTGATATTTCTGATAGTTATTCT AGCTACAATCAAAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGACGAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAC CAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTGCAAGATCCCCTTTCTACAATAGTAGAGGGGGGAACTACT TTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA

[0136] (서열식별번호: 21; 여기서, CDR에 밑줄이 그어져 있고, 시그널 서열은 볼드체이다)

[0137] **MRWSCIILFLVATATGVNS**QVQLQQPGAELVMPGASAKMSCKASGYTLTDYW MHWVKQRPGQGLEWIGAIDISDSYSSYNQKFKGKATLTVDESSSTAYMQLTSLTSEDSAVYYCARSPFYNSRGGNYF DYWGQGTTLTVSS

[0138] (서열식별번호: 22; 여기서, CDR에 밑줄이 그어져 있고, 시그널 서열은 볼드체이다)

[0139] CDR-H1: GYTLTDYWMH (서열식별번호: 23)

[0140] CDR-H2: AIDISDSYSSYNQKFKG (서열식별번호: 24)

[0141] CDR-H3: SPFYNSRGGNYFDY (서열식별번호: 25)

[0142] 11C9 - V_L 서열

[0143] **ATGATGTCCTCTGCTCAGTTCCTTGGTCTCCTGTTGCTCTGTTTTCAAGGTACCAGATGT**GATATCCAGATGACACA
GACTACATCCTCCCTGTCTGCCTCTCTGGGAGACAGAGTCACCATCAGTTGCAGGGCAAGTCAGGACATTAGCAATT
ATTTAAACTGGTATCAGCAGAAACCAGATGGAACTGTTAAACTCCTGATCTACTACACATCAAGATTACACTCAGGA
GTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGAACAGATTATTCTCTCACCATTAGCAACCTGGAGCAAGAAGATAT
TGCCACTTACTTTTGCCAACAGGGTGATACGCTTCCTCCGTGGACGTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA

[0144] (서열식별번호: 26; 여기서, CDR에 밑줄이 그어져 있고, 시그널 서열은 볼드체이다)

[0145] **MMSSAQFLGLLLLCFQGTRC**DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQKPDGTVKLLIYYTSRLHSG
VPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGDTLPPWTFGGGTKLEIK

[0146] (서열식별번호: 27; 여기서, CDR에 밑줄이 그어져 있고, 시그널 서열은 볼드체이다)

[0147] CDR-L1: RASQDISNYLN (서열식별번호: 28)

[0148] CDR-L2: YTSRLHS (서열식별번호: 29)

[0149] CDR-L3: QQGDTLPPWT (서열식별번호: 30)

[0150] 22D2 - V_H 서열

[0151] **ATGGGATGGACCTGGATCTTTCTCTTCTTCCTGTCAGGAACTGCAGGTGTCCTCTCT**GAGGTCCTGCTGCTACAGTC
TGGACCTGAACTGGTGAAGCCTGGGACTTCAGTGAAAATCCCCTGCAAGGCTTCTGGATACACATTCACTGACTACA
ACGTGGACTGGGTGAAGCAGCGCCATGGAAAGGGCCTTGAGTGGATTGGAGATATTAATCCAAACAATGGTGGTACT
ATCTACAGTCAGAAATTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTTGACAAGTCCTCCAGCACAGCCTTCATGGAGCTCCG
CAGCCTGACATCTGAGGACACTGCAGTCTATTTCTGTGCAAGGAACTATAGGTGGTTTGGTGCTATGGACCACTGGG
GTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCAGCCAAAACAACAGCCCCATCGGTCTATCCACTG

[0152] (서열식별번호: 31; 여기서, CDR에 밑줄이 그어져 있고, 시그널 서열은 볼드체이다)

[0153] **MGWTWIFLFFLSGTAGVLS**EVLLLQSGPELVKPGTSVKIPCKASGYTFTDYNVDWVKQRHGKGLEWIGDINPN
NGGTIYSQKFKGKATLTVDKSSSTAFMELRSLTSEDTAVYFCARNYRWFGAMDHWGQGTSVTVSS

[0154] (서열식별번호: 32; 여기서, CDR에 밑줄이 그어져 있고, 시그널 서열은 볼드체이다)

[0155] CDR-H1: DYNVD (서열식별번호: 33)

[0156] CDR-H2: DINPNNGGTIYSQKFKG (서열식별번호: 34)

[0157] CDR-H3: NYRWFGAMDH (서열식별번호: 35)

[0158] 22D2 - V_L 서열

[0159] **ATGGAGACAGACACAATCCTGCTATGGGTGCTGCTGCTCTGGGTTCCAGGTTCCACTGGTGACATTGT**GTTGACCCA
ATCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCCAGGGCAGAGGGCCACCATTTCCTGCAAGGCCAGTCAAAGTCTTGATTATG
AAGGTGATAGTGATATGAATTGGTACCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAGACTCCTCATCTCTGGTGCATCCAAT
CTAGAGTCTGGGATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTGTTAACATCCATCCTGTGGA
GGAGGAGGATGCTGCAACCTATTACTGTCAGCAAAGTACTGAGGATCCTCGGACGTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGG
AAATCAAACGGGCTGATGCTGCACCAACTGTATCCATCTTCCCACCATCCAGTGAGCAGTTAACATCTGGAGGTGCC
TCAGTCGTGTGCTTCTTGAACAACTTCTACCCCAAAGACATCAATGTCAAGTGGAAGATTGATGGCAGTGAACGACA
AAATGGCG

[0160] (서열식별번호: 36; 여기서, CDR에 밑줄이 그어져 있고, 시그널 서열은 볼드체이다)

[0161] **METDTILLWVLLLWVPGSTG**DIVLTQSPASLAVSPGQRATISCKASQSLDYEGDSDMNWYQQKPGQPPRLLISGASN
LESGIPARFSGSGSGTDFTVNIHPVEEEDAATYYCQQSTEDPRTFGGGTKLEIK

[0162] (서열식별번호: 37; 여기서, CDR에 밑줄이 그어져 있고, 시그널 서열은 볼드체이다)

[0163] CDR-L1: KASQSLDYEGDSDMN (서열식별번호: 38)

[0164] CDR-L2: GASNLES (서열식별번호: 39)

[0165] CDR-L3: QQSTEDPRT (서열식별번호: 40).

[0166] 22D2 마우스 모 중쇄 또는 경쇄는 본원에서 LB145.22D2.E1.1D1로서 지칭될 수 있다. 19E8 마우스 모 중쇄 또는 경쇄는 본원에서 LB148.19E8.G1.1A1로서 지칭될 수 있다. 4A10 마우스 모 중쇄 또는 경쇄는 본원에서 LB148.4A10.1H1로서 지칭될 수 있다. 11C9 마우스 모 중쇄 또는 경쇄는 본원에서 LB148.11C9.1C1로서 지칭될 수 있다.

[0167] 본 발명은 또한, 다음에 제시되는, 중쇄 및/또는 경쇄 (또는 그의 변이체) 또는 CDR (또는 그의 변이체) 또는 상기 쇄의 성숙한 단편 (또는 그의 변이체) 또는 상기 쇄의 가변 도메인 (또는 그의 변이체) 중 하나 이상을 포함하는 임의의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체)을 포함한다. 경쇄는 "V_L" 또는 "VK"로 지명될 수 있고, 중쇄는 "V_H"로 지명될 수 있다.

[0168] 마우스 면역글로불린 쇄

[0169] "4A10", "19E8", "11C9" 또는 "22D2" 명칭을 갖는 다음에 제시된 쇄는 본원에서 그 자체로 지칭될 수 있다. 본원에 논의된 바와 같이, 본 발명의 범위는 다음에 제시된 면역글로불린 쇄로부터의 임의의 1개 이상 (예를 들어, 3개)의 경쇄 CDR 및/또는 임의의 1개 이상 (예를 들어, 3개)의 중쇄 CDR; 또는 서열식별번호: 45-104에 제시된 면역글로불린 경쇄의 임의의 성숙한 가변 도메인 및/또는 면역글로불린 중쇄의 성숙한 가변 도메인을 포함하는 항-LAG3 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 인간화 길항작용 항체) 및 그의 항원-결합성 단편을 포함한다.

[0170] 인간화 쇄

[0171] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 인간화 (예를 들어, 인간화 길항작용) 항-LAG3 항체 또는 항원-결합성 단편은 다음 면역글로불린 쇄의 중쇄와 경쇄 성숙한 가변 도메인의 임의의 조합을 포함한다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 11C9 인간화 경쇄는 11C9 인간화 중쇄와 쌍을 형성하고; 19E8 인간화 경쇄는 19E8 인간화 중쇄와 쌍을 형성하며; 4A10 인간화 경쇄는 4A10 인간화 중쇄와 쌍을 형성하고; 22D2 인간화 경쇄는 22D2 인간화 중쇄와 쌍을 형성한다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 인간화 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편은, 예를 들어 서열식별번호: 274의 아미노산 서열 또는 그의 성숙한 단편 (예를 들어, 서열식별번호: 274의 아미노산 21-131)을 포함하는 "45AGX_22D2_VL3" 면역글로불린 가변 도메인 경쇄; 및 서열식별번호: 426 또는 서열식별번호: 427 각각의 아미노산 서열을 포함하는 "인간화 x [LAG3_H] mAb.22D2 VH6 N54D" 또는 "인간화 x [LAG3_H] mAb.22D2 VH6 N54G" 면역글로불린 가변 도메인 중쇄를 포함한다.

[0172] "4A10", "19E8", "11C9" 또는 "22D2" 명칭을 갖는 다음에 제시된 쇄는 본원에서 그 자체로 지칭될 수 있다. 본원에 논의된 바와 같이, 본 발명의 범위는 본원에 제시된 면역글로불린 쇄로부터의 임의의 1개 이상 (예를 들어, 3개)의 경쇄 CDR 및/또는 임의의 1개 이상 (예를 들어, 3개)의 중쇄 CDR; 또는 본원에 제시된 임의의 성숙한 또는 프로세싱되지 않은 V_L 도메인 또는 경쇄 면역글로불린 및/또는 성숙한 또는 프로세싱되지 않은 V_H 도메인 또는 중쇄 면역글로불린을 포함하는 항-LAG3 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 인간화 길항작용 항체) 및 그의 항원-결합성 단편을 포함한다. 본 발명의 범위는 또한, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 점 돌연변이 또는 점 결실을 갖는 인간화 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드 또는 그의 가변 도메인 중 임의의 것을 포함한다.

[0173] 본 발명의 구체적 실시양태는 다음에 제시된 면역글로불린 경쇄 및 중쇄를 포함하는 임의의 인간화 항-LAG3 항체 및 그의 항원-결합성 단편, 또는 그의 경쇄 및 중쇄 CDR을 갖는 임의의 항체 또는 단편 (예를 들어, IgG1 또는 IgG4)을 포함한다. 이러한 항체 및 단편은 다음과 같이, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 또는 Ab9 중 어느 하나로서 지칭될 수 있다:

[0174] ● **Ab1**: 인간화 경쇄 45AGX 인간화 x [LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.D1 (VL3)) 카파 (PX) (또는 그의 가변 도메인) 및 인간화 중쇄 53AHH 인간화 x [LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.D1 VH6) IgG1 / 카파 (PX) (또는 그의 가변 도메인); 예를 들어:

[0175] 다음 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 면역글로불린:

[0176]
DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0177] (서열식별번호: 126의 아미노산 21-238); 및

[0178] 다음 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 면역글로불린:

[0179]
QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNNGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE
PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC
PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(서열식별번호: 106); 또는

[0180] 다음 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 면역글로불린 가변 도메인:

[0181]
DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIK

[0182] [서열식별번호: 126의 아미노산 21-131 (CDR에 밑줄이 그어져 있다)]; 및

[0183] 다음 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 도메인:

[0184]
QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNNGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSS

[0185] [서열식별번호: 106의 아미노산 1-119 (CDR에 밑줄이 그어져 있다)]

[0186] 을 포함하거나; 또는 다음 CDR을 포함한다:

[0187] CDR-L1: KASQSLDYEGDSDMN (서열식별번호: 38);

[0188] CDR-L2: GASNLES (서열식별번호: 39);

[0189] CDR-L3: QQSTEDPRT (서열식별번호: 40);

[0190] CDR-H1: DYNVD (서열식별번호: 33);

[0191] CDR-H2: DINPNNGGTIYAQKFQE (서열식별번호: 458); 및

[0192] CDR-H3: NYRWFGAMDH (서열식별번호: 35);

[0193] ● **Ab2**: 인간화 경쇄 45AGX 인간화 x [LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.D1 (VL3)) 카파 (PX) (또는 그의 가변 도메인) 및 인간화 중쇄 56AHH 인간화 x [LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.D1 VH6 N55S) IgG1 / 카파 (PX) (또는 그의 가변 도메인); 예를 들어:

[0194] 다음 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 면역글로불린:

[0195]
DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0196] (서열식별번호: 126의 아미노산 21-238); 및

[0197] 다음 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 면역글로불린:

[0198] QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNSGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE
PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC
PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0199] (서열식별번호: 108); 또는

[0200] 다음 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 면역글로불린 가변 도메인:

[0201] DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIK

[0202] [서열식별번호: 126의 아미노산 21-131 (CDR에 밑줄이 그어져 있다)]; 및

[0203] 다음 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 도메인:

[0204] QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNSGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSS

[0205] [서열식별번호: 108의 아미노산 1-119 (CDR에 밑줄이 그어져 있다)]

[0206] 을 포함하거나; 또는 다음 CDR을 포함한다:

[0207] CDR-L1: KASQSLDYEGDSDMN (서열식별번호: 38);

[0208] CDR-L2: GASNLES (서열식별번호: 39);

[0209] CDR-L3: QQSTEDPRT (서열식별번호: 40);

[0210] CDR-H1: DYNVD (서열식별번호: 33);

[0211] CDR-H2: DINPNSGGTIYAQKFQE (서열식별번호: 456); 및

[0212] CDR-H3: NYRWFGAMDH (서열식별번호: 35);

[0213] ● **Ab3**: 인간화 경쇄 45AGX 인간화 x [LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.D1 (VL3)) 카파 (PX) (또는 그의 가변 도메인) 및 인간화 중쇄 54AHH 인간화 x [LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.D1 VH6 N55D) IgG1 / 카파 (PX) (또는 그의 가변 도메인); 예를 들어:

[0214] 다음 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 면역글로불린:

[0215] DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0216] (서열식별번호: 126의 아미노산 21-238)

[0217] 다음 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 면역글로불린:

[0218] QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNDGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE
PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC
PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0219] (서열식별번호: 110); 또는

[0220] 다음 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 면역글로불린 가변 도메인:

[0221] DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIK

[0222] [서열식별번호: 126의 아미노산 21-131 (CDR에 밑줄이 그어져 있다)]; 및

[0223] 다음 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 도메인:

[0224] QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNDGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSS

[0225] [서열식별번호: 110의 아미노산 1-119 (CDR에 밑줄이 그어져 있다)]

[0226] 을 포함하거나; 또는 다음 CDR을 포함한다:

[0227] CDR-L1: KASQSLDYEGDSDMN (서열식별번호: 38);

[0228] CDR-L2: GASNLES (서열식별번호: 39);

[0229] CDR-L3: QQSTEDPRT (서열식별번호: 40);

[0230] CDR-H1: DYNVD (서열식별번호: 33);

[0231] CDR-H2: DINPNDGGTIYAQKFQE (서열식별번호: 457); 및

[0232] CDR-H3: NYRWFGAMDH (서열식별번호: 35);

[0233] ● **Ab4**: 인간화 경쇄 45AGX 인간화 x [LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.D1 (VL3)) 카파 (PX) (또는 그의 가변 도메인) 및 인간화 중쇄 52AHH 인간화 x [LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.D1 VH6 N55Q) IgG1 / 카파 (PX) (또는 그의 가변 도메인); 예를 들어:

[0234] 다음 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 면역글로불린:

[0235] DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0236] (서열식별번호: 126의 아미노산 21-238); 및

[0237] 다음 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 면역글로불린:

[0238] QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNQGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE
PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC
PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0239] (서열식별번호: 112); 또는

[0240] 다음 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 면역글로불린 가변 도메인:

[0241] DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIK

[0242] [서열식별번호: 126의 아미노산 21-131 (CDR에 밑줄이 그어져 있다)]; 및

[0243] 다음 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 도메인:

[0244] QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNQGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSS

[0245] [서열식별번호: 112의 아미노산 1-119 (CDR에 밑줄이 그어져 있다)]

[0246] 을 포함하거나; 또는 다음 CDR을 포함한다:

[0247] CDR-L1: KASQSLDYEGDSDMN (서열식별번호: 38);

[0248] CDR-L2: GASNLES (서열식별번호: 39);

[0249] CDR-L3: QQSTEDPRT (서열식별번호: 40);

[0250] CDR-H1: DYNVD (서열식별번호: 33);

[0251] CDR-H2: DINPNQGGTIYAQKFQE (서열식별번호: 455); 및

[0252] CDR-H3: NYRWFGAMDH (서열식별번호: 35);

[0253] ● **Ab5**: 인간화 경쇄 45AGX 인간화 x [LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.D1 (VL3)) 카파 (PX) (또는 그의 가변 도메인) 및 인간화 중쇄 57AHH 인간화 x [LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.D1 VH6) IgG4 S228P (PX) (또는 그의 가변 도메인); 예를 들어:

[0254] 다음 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 면역글로불린:

[0255]
```
DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
```

[0256] (서열식별번호: 126의 아미노산 21-238); 및

[0257] 다음 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 면역글로불린:

[0258]
```
QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNNGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE
PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP
EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
```

[0259] (서열식별번호: 114); 또는

[0260] 다음 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 면역글로불린 가변 도메인:

[0261]
```
DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIK
```

[0262] [서열식별번호: 126의 아미노산 21-131 (CDR에 밑줄이 그어져 있다)]; 및

[0263] 다음 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 도메인:

[0264]
```
QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNNGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSS
```

[0265] [서열식별번호: 114의 아미노산 1-119 (CDR에 밑줄이 그어져 있다)]

[0266] 을 포함하거나; 또는 다음 CDR을 포함한다:

[0267] CDR-L1: KASQSLDYEGDSDMN (서열식별번호: 38);

[0268] CDR-L2: GASNLES (서열식별번호: 39);

[0269] CDR-L3: QQSTEDPRT (서열식별번호: 40);

[0270] CDR-H1: DYNVD (서열식별번호: 33);

[0271] CDR-H2: DINPNNGGTIYAQKFQE (서열식별번호: 458); 및

[0272] CDR-H3: NYRWFGAMDH (서열식별번호: 35);

[0273] ● **Ab6**: 인간화 경쇄 45AGX 인간화 x [LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.D1 (VL3)) 카파 (PX) (또는 그의 가변 도메인) 및 인간화 중쇄 73AHD 인간화 x [LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.D1 VH6 N55D / VL3) IgG4 S228P / 카파 (PX) (또는 그의 가변 도메인); 예를 들어:

[0274] 다음 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 면역글로불린:

[0275]
DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0276] (서열식별번호: 126의 아미노산 21-238); 및

[0277] 다음 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 면역글로불린:

[0278]
QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNDGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE
PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP
EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

[0279] (서열식별번호: 116); 또는

[0280] 다음 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 면역글로불린 가변 도메인:

[0281]
DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIK

[0282] [서열식별번호: 126의 아미노산 21-131 (CDR에 밑줄이 그어져 있다)]; 및

[0283] 다음 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 도메인:

[0284]
QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNDGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSS

[0285] [서열식별번호: 116의 아미노산 1-119 (CDR에 밑줄이 그어져 있다)]

[0286] 을 포함하거나; 또는 다음 CDR을 포함한다:

[0287] CDR-L1: KASQSLDYEGDSDMN(서열식별번호: 38);

[0288] CDR-L2: GASNLES (서열식별번호: 39);

[0289] CDR-L3: QQSTEDPRT (서열식별번호: 40);

[0290] CDR-H1: DYNVD (서열식별번호: 33);

[0291] CDR-H2: DINPNDGGTIYAQKFQE (서열식별번호: 457); 및

[0292] CDR-H3: NYRWFGAMDH (서열식별번호: 35);

[0293] ● **Ab7**: 인간화 경쇄 45AGX 인간화 x [LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.D1 (VL3)) 카파 (PX) (또는 그의 가변 도메인) 및 인간화 중쇄 21AHG 인간화 x [LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.D1 VH6 N55S / VL3) IgG4 S228P / 카파 (PX) (또는 그의 가변 도메인); 예를 들어:

[0294] 다음 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 면역글로불린:

[0295]
DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0296] (서열식별번호: 126의 아미노산 21-238); 및

[0297] 다음 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 면역글로불린:

[0298]
QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNSGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE
PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP
EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

[0299] (서열식별번호: 118); 또는

[0300] 다음 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 면역글로불린 가변 도메인:

[0301]
DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIK

[0302] [서열식별번호: 126의 아미노산 21-131 (CDR에 밑줄이 그어져 있다)]; 및

[0303] 다음 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 도메인:

[0304]
QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNSGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSS

[0305] [서열식별번호: 118의 아미노산 1-119 (CDR에 밑줄이 그어져 있다)]

[0306] 을 포함하거나; 또는 다음 CDR을 포함한다:

[0307] CDR-L1: KASQSLDYEGDSDMN (서열식별번호: 38);

[0308] CDR-L2: GASNLES (서열식별번호: 39);

[0309] CDR-L3: QQSTEDPRT (서열식별번호: 40);

[0310] CDR-H1: DYNVD (서열식별번호: 33);

[0311] CDR-H2: DINPNSGGTIYAQKFQE (서열식별번호: 456); 및

[0312] CDR-H3: NYRWFGAMDH (서열식별번호: 35);

[0313] ● **Ab8**: 인간화 경쇄 45AGX 인간화 x [LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.D1 (VL3)) 카파 (PX) (또는 그의 가변 도메인) 및 인간화 중쇄 80AHG 인간화 x [LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.D1 VH6 N55Q / VL3) IgG4 S228P / 카파 (PX) (또는 그의 가변 도메인); 예를 들어:

[0314] 다음 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 면역글로불린:

[0315]
DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0316] (서열식별번호: 126의 아미노산 21-238); 및

[0317] 다음 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 면역글로불린:

[0318]
QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNQGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE
PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP
EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

[0319] (서열식별번호: 120); 또는

[0320] 다음 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 면역글로불린 가변 도메인:

[0321] DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIK

[0322] [서열식별번호: 126의 아미노산 21-131 (CDR에 밑줄이 그어져 있다)]; 및

[0323] 다음 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 도메인:

[0324] QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNQGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSS

[0325] [서열식별번호: 120의 아미노산 1-119 (CDR에 밑줄이 그어져 있다)]

[0326] 을 포함하거나; 또는 다음 CDR을 포함한다:

[0327] CDR-L1: KASQSLDYEGDSDMN (서열식별번호: 38);

[0328] CDR-L2: GASNLES (서열식별번호: 39);

[0329] CDR-L3: QQSTEDPRT (서열식별번호: 40);

[0330] CDR-H1: DYNVD (서열식별번호: 33);

[0331] CDR-H2: DINPNQGGTIYAQKFQE (서열식별번호: 455); 및

[0332] CDR-H3: NYRWFGAMDH (서열식별번호: 35);

[0333] 또는

[0334] ● **Ab9**: 인간화 경쇄 45AGX 인간화 x [LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.D1 (VL3)) 카파 (PX) (또는 그의 가변 도메인) 및 인간화 중쇄 72AHD 인간화 x [LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.D1 VH6 N55G / VL3) IgG4 S228P / 카파 (PX) (또는 그의 가변 도메인); 예를 들어:

[0335] 다음 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 면역글로불린:

[0336] DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0337] (서열식별번호: 126의 아미노산 21-238); 및

[0338] 다음 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 면역글로불린:

[0339] QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNGGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE
PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAP
EFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

[0340] (서열식별번호: 122); 또는

[0341] 다음 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 면역글로불린 가변 도메인:

[0342] DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSDMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTL
KISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIK

[0343] [서열식별번호: 126의 아미노산 21-131 (CDR에 밑줄이 그어져 있다)]; 및

[0344] 다음 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 면역글로불린 가변 도메인:

[0345] QMQLVQSGPEVKKPGTSVKVSCKASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNGGGTIYAQKFQERVTITVDKSTS
TAYMELSSLRSEDTAVYYCARNYRWFGAMDHWGQGTTVTVSS

[0346] [서열식별번호: 122의 아미노산 1-119 (CDR에 밑줄이 그어져 있다)]

[0347] 을 포함하거나; 또는 다음 CDR을 포함한다:

[0348] CDR-L1: KASQSLDYEGDSDMN (서열식별번호: 38);

[0349] CDR-L2: GASNLES (서열식별번호: 39);

[0350] CDR-L3: QQSTEDPRT (서열식별번호: 40);

[0351] CDR-H1: DYNVD (서열식별번호: 33);

[0352] CDR-H2: DINPNGGGTIYAQKFQE (서열식별번호: 454); 및

[0353] CDR-H3: NYRWFGAMDH (서열식별번호: 35).

[0354] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 임의의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편의 CDR-H2는 다음 아미노산 서열을 포함한다:

[0355] $DINPNX_1GGTIYX_2QKFX_3X_4$ (서열식별번호: 446)

[0356] 상기에서,

[0357] X_1= D, N, S 또는 Q

[0358] X_2= A 또는 S

[0359] X_3= Q 또는 K

[0360] X_4= E 또는 G.

[0361] 인간화 면역글로불린 중쇄는 서열식별번호: 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 124, 128, 134, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 234, 235, 237, 239, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 406-419, 448, 449, 462 및 463에 제시된다. 인간화 면역글로불린 중쇄를 코딩하는 DNA는 서열식별번호: 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 127, 133, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 233, 236, 238, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 376, 378, 380, 382, 384, 386, 388, 390, 392, 394, 396 및 398에 제시된다.

[0362] 인간화 면역글로불린 경쇄는 서열식별번호: 126, 130, 132, 136, 138, 208, 210, 224, 226, 228, 230, 232, 241, 257, 259, 261, 263, 351, 369, 371, 373, 375, 401, 403, 405, 450-453, 426, 427 및 459-461에 제시된다. 인간화 면역글로불린 경쇄를 코딩하는 DNA는 서열식별번호: 125, 129, 131, 135, 137, 207, 209, 223, 225, 227, 229, 231, 240, 256, 258, 260, 262, 350, 368, 370, 372, 374, 400, 402 및 404에 제시된다.

[0363] 폴리펩티드, 예컨대 면역글로불린 쇄의 "변이체"는 본원에 제시되는 참조 아미노산 서열과 적어도 약 70 내지 99.9% (예를 들어, 70, 72, 74, 75, 76, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99.5, 99.9%) 동일하거나 유사한 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 지칭하고; 이때

비교는 BLAST 알고리즘에 의해 수행되는데, 여기서 이러한 알고리즘의 파라미터는 각각의 참조 서열의 전체 길이 전반에 걸쳐 각각의 서열들 간의 가장 큰 매치를 제공하도록 선택된다 (예를 들어, 예상 역치: 10; 워드 크기: 3; 조회 범위 내의 최대 매치: 0; BLOSUM 62 매트릭스; 갭 코스트: 실존 11, 연장 1; 조건부 구성 스코어 매트릭스 조정).

[0364] 폴리뉴클레오티드의 "변이체"는 본원에 제시되는 참조 뉴클레오티드 서열과 적어도 약 70 내지 99.9% (예를 들어, 70, 72, 74, 75, 76, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99.5, 99.9%) 동일한 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드를 지칭하고; 이때 비교는 BLAST 알고리즘에 의해 수행되는데, 여기서 이러한 알고리즘의 파라미터는 각각의 참조 서열의 전체 길이 전반에 걸쳐 각각의 서열들 간의 가장 큰 매치를 제공하도록 선택된다 (예를 들어, 예상 역치: 10; 워드 크기: 28; 조회 범위 내의 최대 매치: 0; 매치/미스매치 스코어: 1, -2; 갭 코스트: 선형).

[0365] 본 발명의 폴리펩티드 및 항-LAG3 항체 및 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체)는 본 발명의 특정 실시양태에서, 서열식별번호: 106의 아미노산 1-119와 적어도 78.99% (예를 들어, 79%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%) 아미노산 서열 동일성을 갖는 중쇄 면역글로불린 가변 영역; 및/또는 서열식별번호: 224의 아미노산 1-111과 적어도 78.38% (예를 들어, 79%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%) 아미노산 서열 동일성을 갖는 경쇄 면역글로불린 가변 영역을 포함한다.

[0366] 또한, 변이체는 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개)의 돌연변이, 예컨대, 예를 들어 미스센스 돌연변이 (예를 들어, 보존적 치환), 넌센스 돌연변이, 결실, 또는 삽입을 제외하고는, 본원에 제시되는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드일 수 있다. 이러한 폴리펩티드는 면역글로불린 경쇄, 면역글로불린 중쇄 및/또는 CDR (예를 들어, CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 및/또는 CDR-H3 중 임의의 1개 이상)일 수 있다.

[0367] 본원에 논의된 바와 같이, 본 발명은 프레임워크 서열의 1개 이상의 변이체 (예를 들어, FR-L1, FR-L2, FR-L3, FR-L4, FR-H1, FR-H2, FR-H3 및/또는 FR-H4 중 임의의 1개 이상), CDR의 1개 이상의 변이체 (예를 들어, 1, 2 또는 3개의 변이체 CDR-L 및/또는 1, 2, 또는 3개의 변이체 CDR-H) 및/또는 면역글로불린 쇄의 1개 이상의 변이체 (예를 들어, 1 또는 2개의 변이체 V_L 및/또는 1 또는 2개의 변이체 V_H) (그의 서열은 본원에 구체적으로 제시된다)를 포함하는 항-LAG3 항체 및 그의 항원-결합성 단편을 포함한다. 상기 항체 및 항원-결합성 단편은 그 자체가, 변이체로서 지칭될 수도 있다. 1개 이상의 변이체 FR, CDR-L, CDR-H 및/또는 면역글로불린 쇄를 포함하는 단순한 폴리펩티드 쇄 그 자체가 또한, 본 발명의 일부이다. 상기 변이체 폴리펩티드 쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드가 또한, 본 발명의 일부이다. 예를 들어, 본 발명은 본원에 제시되는 항체 Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 또는 Ab9의 V_H 및 V_L의 아미노산 서열뿐만 아니라 상기 Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 또는 Ab9의 CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하지만, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 또는 Ab9의 상기 V_H 및 V_L과 70% 이상 (예를 들어, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 99%)의 전체 아미노산 서열 동일성 또는 유사성을 포함하는 그의 변이체를 포함하는 항-LAG3 항체 및 그의 항원-결합성 단편을 제공한다. 따라서, 이러한 실시양태에서, 상기 항체 및 단편의 CDR은 Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 또는 Ab9의 V_H 및 V_L의 것과 동일하지만, 이러한 V_H 및 V_L과의 임의의 차이는 프레임워크 및/또는 면역글로불린 불변 도메인에 존재한다.

[0368] 본 발명은 본원에 제시되는 1개 이상의 변이체 CDR (예를 들어, CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 및/또는 CDR-H3 중 임의의 1개 이상) 및/또는 프레임워크 영역 (예를 들어, FR1, FR2, FR3 및/또는 FR4 중 임의의 1개 이상); 및/또는, 예를 들어 서열식별번호: 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 35, 37, 38, 39, 40, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417,

418, 419, 426, 427, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 446, 448, 449, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463 또는 464와 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98%, 99% 또는 99.9% 서열 동일성 또는 유사성을 갖는, 본원에 제시되는 상기 항체 또는 단편의 1개 이상의 변이체 V_L 도메인 및/또는 1개 이상의 변이체 V_H 도메인을 포함하는, LAG3과 특이적으로 결합하는 변이체 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체)을 제공한다.

[0369] 상기 논의된 바와 같이, 본 발명의 범위는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그 초과의 돌연변이를 갖는, 1개 이상의 변이체 CDR (예를 들어, 1, 2 또는 3개의 변이체 CDR-L 및/또는 1, 2, 또는 3개의 변이체 CDR-H); 및/또는 프레임워크 영역 (예를 들어, FR1, FR2, FR3 및/또는 FR4 중 임의의 1개 이상) 및/또는 변이체 V_L 및/또는 변이체 V_H 도메인 (시그널 서열을 수반하거나 수반하지 않음)을 포함하는 변이체 항-LAG3 항체 또는 항원-결합성 단편을 포함한다. 돌연변이는, 예를 들어 프레임워크 영역 및/또는 CDR에서, 보존적 또는 비-보존적 아미노산 치환인 점 돌연변이 또는 점 결실을 포함할 수 있다. 상기 논의된 바와 같이, 본 발명은 Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 또는 Ab9의 CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하지만, 그의 프레임워크 영역에서 돌연변이를 갖는 항-LAG3 항체 및 그의 항원-결합성 단편을 제공한다.

[0370] 보존적으로 변형된 변이체 항-LAG3 항체 및 그의 항원-결합성 단편이 또한, 본 발명의 일부이다. "보존적으로 변형된 변이체" 또는 "보존적 치환"은 특정 폴리펩티드 내의 아미노산을 유사한 특징 (예를 들어, 전하, 측쇄 크기, 소수성/친수성, 주쇄 입체 형태, 및 강직도 등)을 갖는 다른 아미노산으로 1회 이상 치환시킨 변이체를 지칭한다. 이러한 변화는 항체 또는 단편의 생물학적 활성을 상당히 붕괴시키지 않고서도 빈번하게 이루어질 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 일반적으로, 폴리펩티드의 비-필수 영역 내의 단일 아미노산 치환이 생물학적 활성을 실질적으로 변경시키지 않는다는 것을 인식하고 있다 (예를 들어, 문헌 [Watson et al. (1987) *Molecular Biology of the Gene*, The Benjamin/Cummings Pub. Co., p. 224 (4th Ed.)] 참조). 또한, 구조상 또는 기능상 유사한 아미노산의 치환은 생물학적 활성을 상당히 붕괴시킬 가능성이 적다.

[0371] 본원에 논의되는 본 발명의 변이체 항-LAG3 항체 또는 항원-결합성 단편은 1개 이상의 보존적 치환을 갖는, 1개 이상의 CDR (예를 들어, 1, 2 또는 3개의 변이체 CDR-L 및/또는 1, 2, 또는 3개의 변이체 CDR-H); 프레임워크 영역 (예를 들어, FR1, FR2, FR3 및/또는 FR4 중 임의의 1개 이상); 및/또는 면역글로불린 쇄를 포함한다. 예를 들어, 상기 항체 및 단편은 본원에 개시된 아미노산 서열, 예를 들어 서열식별번호: 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 35, 37, 38, 39, 40, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 426, 427, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 446, 448, 449, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463 또는 464를 포함할 수 있는데; 여기서 상기 아미노산 서열은 그의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 20개 또는 그 초과의 보존적 아미노산 치환을 포함할 수 있다. 예시적인 보존적 치환이 표 1에 제시된다.

[0372] <표 1>

[0373] **예시적인 보존적 아미노산 치환**

원래 잔기	보존적 치환
Ala (A)	Gly; Ser
Arg (R)	Lys; His
Asn (N)	Gln; His
Asp (D)	Glu; Asn
Cys (C)	Ser; Ala
Gln (Q)	Asn
Glu (E)	Asp; Gln
Gly (G)	Ala
His (H)	Asn; Gln
Ile (I)	Leu; Val
Leu (L)	Ile; Val
Lys (K)	Arg; His
Met (M)	Leu; Ile; Tyr
Phe (F)	Tyr; Met; Leu
Pro (P)	Ala
Ser (S)	Thr
Thr (T)	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe
Tyr (Y)	Trp; Phe
Val (V)	Ile; Leu

[0374]

[0375] 항-LAG3 항체 및 그의 항원-결합성 단편의 기능-보존적 변이체가 또한, 본 발명의 일부이다. 항-LAG3 항체 및 그의 항원-결합성 단편 (본원에 논의된 바와 같음)의 변이체 중 임의의 것은 "기능-보존적 변이체"일 수 있다. 이러한 기능-보존적 변이체는 일부 경우에, 보존적으로 변형된 변이체로서 명확히 규명될 수도 있다. 본원에 사용된 바와 같은 "기능-보존적 변이체"는 1개 이상의 아미노산 잔기 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개 CDR 및/또는 V_L 및/또는 V_H의 아미노산 잔기)를, 상기 항체 또는 단편의 한 가지 이상의 기능적 특성을 상당히 변경시키지 않으면서 변화시킨, 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편의 변이체를 지칭한다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 기능-보존적 변이체 항-LAG3 항체 및 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체)은 본원에 제시된 것 중 임의의 것, 예를 들어 서열식별번호: 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 35, 37, 38, 39, 40, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 426, 427, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 446, 448, 449, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463 또는 464 중 임의의 것의 면역글로불린 쇄의 변이체 (예를 들어, 1개 또는 2개의 변이체 V_H 및/또는 1개 이상의 변이체 V_L) 및/또는 CDR의 변이체 (예를 들어, 1, 2 또는 3개의 변이체 CDR-L 및/또는 1, 2, 또는 3개의 변이체 CDR-H)를 포함하고; 다음 기능적 특성 중 한 가지 이상을 나타낸다:

[0376] ● 예를 들어, 다우디(Daudi) 세포 상에서 MHC 부류 II 분자에 대한 LAG3 결합을 억제하는데, 예를 들어 다우디 세포 상에서 인간 LAG3/MHC 부류 II 결합을, 약 1.9-2.9 nM, 예를 들어, 2.1 nM, 2.8 nM, 2.0 nM, 1.9 nM, 2.5 nM, 2.6 nM, 2.1 nM, 2.4 nM 또는 2.5 nM (예를 들어, 약 2.1-2.6 nM)의 IC_{50}으로 억제하는 특성;

[0377] ● 예를 들어, 다우디 세포 상에서 LAG3 결합을 놓고 MHC 부류 II 분자와 경쟁하는 특성;

[0378] ● LAG3의 여분의 루프와 결합하는 특성;

[0379] ● 약 10^{-9} M 내지 약 2 X 10^{-12} M 친화도 (예를 들어, 표면 플라스몬 공명 또는 KinExA에 의해 측정된 바와 같음)의 K_D로 LAG3과 결합하는 특성; 예를 들어, KinExA에 의해, 예를 들어 약 2, 3, 6, 10 또는 11 pM (예를 들어, 2-11 pM)의 K_D로 인간 LAG3과 결합하고/하거나 약 11, 12, 16 또는 25 pM (예를 들어, 11-25 pM)의 K_D로 시노몰구스 원숭이 LAG3과 결합하는 특성;

[0380] ● 활성화된 CD4+ 및/또는 CD8+ T-세포의 표면 상에서 천연 LAG3과 결합하는 특성; 예를 들어, 약 39, 41 또는 57 pM (예를 들어, 약 39-57 pM)의 EC_{50}으로, 인간 LAG3을 발현하는 인간 CD4+ T-세포와 결합하고; 약 33, 35 또는 49 pM (예를 들어, 약 33-49 pM)의 EC_{50}으로, 인간 LAG3을 발현하는 인간 CD8+ T-세포와 결합하며; 약 27, 30 또는 35 pM (예를 들어, 약 27-35 pM)의 EC_{50}으로, 시노몰구스 원숭이 LAG3을 발현하는 시노몰구스 원숭이 CD4+ T-세포와 결합하고; 약 30, 31 또는 41 pM (예를 들어, 약 30-41 pM)의 EC_{50}으로, 시노몰구스 원숭이 LAG3을 발현하는 시노몰구스 원숭이 CD8+ T-세포와 결합하는 특성 (예를 들어, 여기서 T-세포는 혈액으로부터 단리된다);

[0381] ● 인간 및/또는 시노몰구스 원숭이, 예를 들어, 마카카 파스시쿨라리스 또는 마카카 물라타 LAG3과 결합하는 특성;

[0382] ● LAG3 동종이량체화를 억제하는 특성;

[0383] ● IL-2의 항원-특이적 T-세포 생성, 예를 들어 인간 LAG3을 발현하는 3A9 뮤린 T-세포 하이브리도마로부터의 IL-2 생성을, 약 1.06-1.65 nM, 1.74-1.83 nM, 3.56-4.06 nM, 2.83-2.96 nM, 0.57-1.07 nM, 0.45-1.27 nM, 0.47-1.01 nM 또는 0.72-1.08 nM의 EC_{50}으로 자극하는 특성;

[0384] ● 편도 조직을 표지시키는 특성; 및/또는

[0385] ● 항-PD1 항체, 예컨대 펨브롤리주맙에 의한 T-세포 활성화를 증강시키는 특성, 예를 들어 T-세포에 의한 IL-2 생성을 증가시키는 특성;

[0386] ● 뇌, 심장, 신장, 간, 폐, 췌장, 및/또는 뇌하수체 조직을 표지시키지 않는 특성;

[0387] ● LAG3의 잔기 QEGAPAQL (서열식별번호: 443의 아미노산 35-42) 및 RPARRADAGEYRAAVH (서열식별번호: 443의 아미노산 137-152) 및, 임의로, 잔기 DERGRQRGDFSLW (서열식별번호: 443의 아미노산 123-135); 또는 LAG3의 잔기 SPTIPLQDL (서열식별번호: 443의 아미노산 45-53) 및, 임의로 DERGRQRGDFSL (서열식별번호: 443의 아미노산 123-134); 또는 LAG3의 잔기 HPLAPGPHPAAPSSWGPRPRRYTVL (서열식별번호: 443의 아미노산 78-102)를 접촉시키고/시키거나 상기 잔기의 아미드 주쇄 상의 수소가 중수소 (예를 들어, D_2O로부터 유래됨)로 교환되지 못하게 함으로써 인간 LAG3과 결합하는 특성.

[0388] 본 발명은 비-인간 숙주 동물 (예를 들어, 마우스, 토끼, 카멜, 라마 또는 래트)에게, QEGAPAQL (서열식별번호: 443의 아미노산 35-42); RPARRADAGEYRAAVH (서열식별번호: 443의 아미노산 137-152); DERGRQRGDFSLW (서열식별번호: 443의 아미노산 123-135); SPTIPLQDL (서열식별번호: 443의 아미노산 45-53); DERGRQRGDFSL (서열식별번호: 443의 아미노산 123-134); 및 HPLAPGPHPAAPSSWGPRPRRYTVL (서열식별번호: 443의 아미노산 78-102)로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하거나, 이로 이루어지거나 또는 본질적으로 이로 이루어진 하나 이상의 펩티드의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 (예를 들어, 이러한 펩티드는 제약상 허용되는 담체와 함께 제제화된다) , LAG3과 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합성 단편의 제조 방법을 제공한다. 임의로, 상기 항체 또는 단편은 숙주 동물, 예를 들어, 숙주 동물의 혈청 또는 혈액으로부터 단리된다. 임의로, 숙주 동물에게 상기 펩티드의 2회 이상의 용량을 투여한다. 예를 들어, 면역원, 예컨대 키홀 림펫 헤모시아닌 (KLH), 인간 혈청 알부민 또는 소 혈청 알부민과 융합된, 상기 단리된 펩티드는 본 발명의 일부이다.

[0389] 서열 동일성은 두 서열을 최적으로 정렬시킨 경우에, 두 폴리펩티드의 아미노산이 등가의 위치에서 동일한 정도를 지칭한다. 서열 유사성은 동일한 잔기 및 동일하지는 않지만 생화학적으로 관련된 아미노산을 포함한다. 유사한 특성을 공유하고 있고 상호 교환 가능할 수 있는 생화학적으로 관련된 아미노산은 상기 논의되어 있다.

[0390] 다음 참고문헌은 서열 분석을 위해 종종 사용되는 BLAST 알고리즘에 관한 것이다 [BLAST ALGORITHMS: Altschul et al. (2005) FEBS J. 272(20): 5101-5109; Altschul, S.F., et al., (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410;

Gish, W., et al., (1993) Nature Genet. 3:266-272; Madden, T.L., et al., (1996) Meth. Enzymol. 266:131-141; Altschul, S.F., et al., (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-3402; Zhang, J., et al., (1997) Genome Res. 7:649-656; Wootton, J.C., et al., (1993) Comput. Chem. 17:149-163; Hancock, J.M. et al., (1994) Comput. Appl. Biosci. 10:67-70; ALIGNMENT SCORING SYSTEMS: Dayhoff, M.O., et al., "A model of evolutionary change in proteins." in Atlas of Protein Sequence and Structure, (1978) vol. 5, suppl. 3. M.O. Dayhoff (ed.), pp. 345-352, Natl. Biomed. Res. Found., Washington, DC; Schwartz, R.M., et al., "Matrices for detecting distant relationships." in Atlas of Protein Sequence and Structure, (1978) vol. 5, suppl. 3." M.O. Dayhoff (ed.), pp. 353-358, Natl. Biomed. Res. Found., Washington, DC; Altschul, S.F., (1991) J. Mol. Biol. 219:555-565; States, D.J., et al., (1991) Methods 3:66-70; Henikoff, S., et al., (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10915-10919; Altschul, S.F., et al., (1993) J. Mol. Evol. 36:290-300; ALIGNMENT STATISTICS: Karlin, S., et al., (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2264-2268; Karlin, S., et al., (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5877; Dembo, A., et al., (1994) Ann. Prob. 22:2022-2039; and Altschul, S.F. "Evaluating the statistical significance of multiple distinct local alignments." in Theoretical and Computational Methods in Genome Research (S. Suhai, ed.), (1997) pp. 1-14, Plenum, New York].

[0391] 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체)은 본원에 개시된 면역글로불린 쇄의 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함할 수 있다 (여기서, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 CDR은 임의로, 본원에 제시된 것의 변이체이다). 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 CDR은 본원에 개시된 각종 면역글로불린 쇄의 CDR 서열로부터 독립적으로 선택될 수 있다. 또 다른 한편으론, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 CDR은 본 발명의 단일 기재된 항체의 CDR 서열로부터 선택될 수 있다.

[0392] 예를 들어, 본 발명은 다음을 포함하는 항-LAG3 항체 및 그의 항원-결합성 단편뿐만 아니라 면역글로불린 폴리펩티드를 포함한다:

[0393] ● 4A10 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3;

[0394] ● 4A10 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3;

[0395] ● 11C9 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3;

[0396] ● 11C9 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3;

[0397] ● 19E8 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3;

[0398] ● 19E8 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3;

[0399] ● 22D2 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3; 및/또는

[0400] ● 22D2 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3

[0401] [여기서, 4A10, 11C9, 19E8 및 22D2 CDR은 본원에 제시된 마우스 또는 인간화 4A10, 11C9, 19E8 및 22D2 면역글로불린 쇄 (예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 또는 Ab9) 각각으로부터 유래될 수 있다].

[0402] 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편은 4A10 중쇄 가변 (V_H) (예를 들어, 서열식별번호: 2)의 CDR-H1, CDR-H2 또는 CDR-H3 중 1개 이상 (예를 들어, 3개)을 포함하는 적어도 1개의 항체 V_H 도메인을 포함할 수 있는데; 예를 들어, 여기서 상기 CDR은 서열식별번호: 3 (또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 그의 변이체), 4 (또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 그의 변이체) 및 5 (또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 그의 변이체) 각각에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0403] 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편은 4A10 경쇄 가변 (V_L) (예를 들어, 서열식별번호: 7)의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 중 1개 이상 (예를 들어, 3개)을 포함하는 적어도 1개의 항체 V_L 도메인을 포함할 수 있는데; 예를 들어, 여기서 상기 CDR은 서열식별번호: 8 (또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 그의 변이체), 9 (또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 그의 변이체) 및 10 (또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 점 돌연변이 및/또

는 점 결실을 갖는 그의 변이체) 각각에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0404] 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편은 19E8 중쇄 가변 (V_H) (예를 들어, 서열식별번호: 12)의 CDR-H1, CDR-H2 또는 CDR-H3 중 1개 이상 (예를 들어, 3개)을 포함하는 적어도 1개의 항체 V_H 도메인을 포함할 수 있는데; 예를 들어, 여기서 상기 CDR은 서열식별번호: 13 (또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 그의 변이체), 14 (또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 그의 변이체) 및 15 (또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 그의 변이체) 각각에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0405] 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편은 19E8 경쇄 가변 (V_L) (예를 들어, 서열식별번호: 17)의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 중 1개 이상 (예를 들어, 3개)을 포함하는 적어도 1개의 항체 V_L 도메인을 포함할 수 있는데; 예를 들어, 여기서 상기 CDR은 서열식별번호: 18 (또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 그의 변이체), 19 (또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 그의 변이체) 및 20 (또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 그의 변이체) 각각에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0406] 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편은 11C9 중쇄 가변 (V_H) (예를 들어, 서열식별번호: 22)의 CDR-H1, CDR-H2 또는 CDR-H3 중 1개 이상 (예를 들어, 3개)을 포함하는 적어도 1개의 항체 V_H 도메인을 포함할 수 있는데; 예를 들어, 여기서 상기 CDR은 서열식별번호: 23 (또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 그의 변이체), 24 (또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 그의 변이체) 및 25 (또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 그의 변이체) 각각에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0407] 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편은 11C9 경쇄 가변 (V_L) (예를 들어, 서열식별번호: 27)의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 중 1개 이상 (예를 들어, 3개)을 포함하는 적어도 1개의 항체 V_L 도메인을 포함할 수 있는데; 예를 들어, 여기서 상기 CDR은 서열식별번호: 28 (또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 그의 변이체), 29 (또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 그의 변이체) 및 30 (또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 그의 변이체) 각각에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0408] 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편은 22D2 중쇄 가변 (V_H) (예를 들어, 서열식별번호: 32, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120 또는 122)의 CDR-H1, CDR-H2 또는 CDR-H3 중 1개 이상 (예를 들어, 3개)을 포함하는 적어도 1개의 항체 V_H 도메인을 포함할 수 있는데; 예를 들어, 여기서 상기 CDR은 서열식별번호: 33 (또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 그의 변이체), 34, 446, 454, 455, 456, 457, 또는 458 (또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 그의 변이체) 및 35 (또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 그의 변이체) 각각에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0409] 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편은 22D2 경쇄 가변 (V_L) (예를 들어, 서열식별번호: 37 또는 126)의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 중 1개 이상 (예를 들어, 3개)을 포함하는 적어도 1개의 항체 V_L 도메인을 포함할 수 있는데; 예를 들어, 여기서 상기 CDR은 서열식별번호: 38 (또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 그의 변이체), 39 (또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 그의 변이체) 및 40 (또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 그의 변이체) 각각에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0410] 본 발명은 다음을 포함하는 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편을 제공한다:

[0411] ● 4A10 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3; 및 4A10 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3;

[0412] ● 11C9 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3; 및 11C9 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3;

[0413] ● 19E8 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3; 및 19E8 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3; 또는

[0414] ● 22D2 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3; 및 22D2 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3

[0415] (여기서, 4A10, 11C9, 19E8 및 22D2 CDR은 본원에 제시된 마우스 또는 인간화 4A10, 11C9, 19E8 및 22D2 면역글로불린 쇄로부터 각각 유래될 수 있고, 여기서 임의로, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 CDR은 본원에 제시된 것의 변이체이다).

[0416] 본 발명은 4A10 경쇄 가변 (V_L)의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 [예를 들어, 서열식별번호: 8 (또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 그의 변이체), 9 (또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 그의 변이체) 및 10 (또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 그의 변이체)]을 포함하는 항체 V_L 도메인; 및 4A10 중쇄 가변 (V_H)의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 [예를 들어, 서열식별번호: 3 (또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 그의 변이체), 4 (또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 그의 변이체) 및 5 (또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 그의 변이체)]을 포함하는 항체 V_H 도메인을 포함하는 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편을 제공한다.

[0417] 추가 실시양태에서, 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편은 19E8 경쇄 가변 (V_L)의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 [예를 들어, 서열식별번호: 18 (또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 그의 변이체), 19 (또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 그의 변이체) 및 20 (또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 그의 변이체)]을 포함하는 항체 V_L 도메인; 및 19E8 중쇄 가변 (V_H)의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 [예를 들어, 서열식별번호: 13 (또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 그의 변이체), 14 (또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 그의 변이체) 및 15 (또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 그의 변이체)]을 포함하는 항체 V_H 도메인을 포함한다.

[0418] 추가 실시양태에서, 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편은 11C9 경쇄 가변 (V_L)의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 [예를 들어, 서열식별번호: 28 (또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 그의 변이체), 29 (또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 그의 변이체) 및 30 (또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 그의 변이체)]을 포함하는 항체 V_L 도메인; 및 11C9 중쇄 가변 (V_H)의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 [예를 들어, 서열식별번호: 23 (또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 그의 변이체), 24 (또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 그의 변이체) 및 25 (또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 그의 변이체)]을 포함하는 항체 V_H 도메인을 포함한다.

[0419] 추가 실시양태에서, 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편은 22D2 경쇄 가변 (V_L)의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 [예를 들어, 서열식별번호: 38 (또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 그의 변이체), 39 (또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 그의 변이체) 및 40 (또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 그의 변이체)]을 포함하는 항체 V_L 도메인; 및 22D2 중쇄 가변 (V_H)의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 [예를 들어, 서열식별번호: 33 (또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 그의 변이체), 34, 446, 454, 455, 456, 457 또는 458 (또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 그의 변이체) 및 35 (또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 점 돌연변이 및/또는 점 결실을 갖는 그의 변이체)]을 포함하는 항체 V_H 도메인을 포함한다.

[0420] 추가 실시양태에서, 항체는 인간화 길항제 항-LAG3 항체이다. 이러한 인간화 항-LAG3 항체의 예는 4A10의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3; 및 4A10의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 것을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0421] 추가 실시양태에서, 항체는 인간화 길항제 항-LAG3 항체이다. 이러한 인간화 항-LAG3 항체의 예는 19E8의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3; 및 19E8의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 것을 포함하지만, 이에 제한되지 않는

다.

[0422] 추가 실시양태에서, 항체는 인간화 길항제 항-LAG3 항체이다. 이러한 인간화 항-LAG3 항체의 예는 11C9의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3; 및 11C9의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 것을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0423] 추가 실시양태에서, 항체는 인간화 길항제 항-LAG3 항체이다. 이러한 인간화 항-LAG3 항체의 예는 22D2의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3; 및 22D2의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 것, 예를 들어 Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 또는 Ab9를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0424] 본 발명은 다음을 포함하는 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 또는 면역글로불린 폴리펩티드를 제공한다:

[0425] ● 성숙한 4A10 V_L 면역글로불린 도메인 및/또는 성숙한 4A10 V_H 도메인;

[0426] ● 성숙한 19E8 V_L 면역글로불린 도메인 및/또는 성숙한 19E8 V_H 도메인;

[0427] ● 성숙한 11C9 V_L 면역글로불린 도메인 및/또는 성숙한 11C9 V_H 도메인; 및/또는

[0428] ● 성숙한 22D2 V_L 면역글로불린 도메인 및/또는 성숙한 22D2 V_H 도메인

[0429] (여기서, 4A10, 19E8, 11C9 및 22D2 V_L 또는 V_H 도메인은 본원에 제시된 마우스 또는 인간화 4A10, 19E8, 11C9 및 22D2 V_L 또는 V_H 도메인이고, 여기서 임의로, 이러한 V_L 및/또는 V_H는 본원에 제시된 V_L 또는 V_H (예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 또는 Ab9)의 변이체이다.

[0430] 본 발명은 추가로, 4A10, 19E8, 11C9 또는 22D2의 성숙한 V_L 도메인 (여기서, V_L 도메인은 서열식별번호: 7, 17, 27, 37, 57, 59, 61, 63, 65, 101, 126, 130, 132, 136, 138, 208, 210, 224, 226, 228, 230, 232, 241, 257, 259, 261, 263, 351, 369, 371, 373, 375, 401, 403, 405, 426, 427, 450-453 또는 459-461의 아미노산 서열 또는 그의 변이체를 포함한다)을 포함하는 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편을 제공한다.

[0431] 본 발명은 추가로, 4A10, 19E8, 11C9 또는 22D2의 성숙한 V_H 도메인 (여기서, V_H 도메인은 서열식별번호: 2, 12, 22, 32, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 103, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 128, 134, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 234, 235, 237, 239, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 406-419, 434-442, 448, 449, 462, 463 또는 464의 아미노산 서열; 또는 그의 변이체를 포함한다)을 포함하는 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편을 제공한다.

[0432] 본 발명은 추가로, 4A10의 성숙한 V_L 도메인 (예를 들어, 서열식별번호: 7의 아미노산 21-132 또는 그의 변이체) 및 4A10의 성숙한 V_H 도메인 (예를 들어, 서열식별번호: 2의 아미노산 20-136 또는 그의 변이체)을 포함하는 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편을 제공한다.

[0433] 본 발명은 추가로, 19E8의 성숙한 V_L 도메인 (예를 들어, 서열식별번호: 17의 아미노산 21-128 또는 그의 변이체) 및 19E8의 성숙한 V_H 도메인 (예를 들어, 서열식별번호: 12의 아미노산 20-138 또는 그의 변이체)을 포함하는 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편을 제공한다.

[0434] 본 발명은 추가로, 11C9의 성숙한 V_L 도메인 (예를 들어, 서열식별번호: 27의 아미노산 21-128 또는 그의 변이체) 및 11C9의 성숙한 V_H 도메인 (예를 들어, 서열식별번호: 22의 아미노산 20-142 또는 그의 변이체)을 포함하는 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편을 제공한다.

[0435] 본 발명은 추가로, 22D2의 성숙한 V_L 도메인 (예를 들어, 서열식별번호: 37 또는 126의 아미노산 21-131 또는 그의 변이체) 및 22D2의 성숙한 V_H 도메인 (예를 들어, 서열식별번호: 32, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118,

120 또는 122의 아미노산 21-138 또는 21-131 또는 그의 변이체)을 포함하는 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편을 제공한다.

[0436] 본 발명은 또한, 서열식별번호: 2에 제시된 아미노산 서열 또는 그의 아미노산 20-136 또는 그의 변이체를 포함하는 폴리펩티드; 또는 이러한 폴리펩티드를 코딩하는 임의의 폴리뉴클레오티드를 제공한다.

[0437] 본 발명은 또한, 서열식별번호: 7에 제시된 아미노산 서열 또는 그의 아미노산 21-132 또는 그의 변이체를 포함하는 폴리펩티드; 또는 이러한 폴리펩티드를 코딩하는 임의의 폴리뉴클레오티드를 제공한다.

[0438] 본 발명은 또한, 서열식별번호: 12에 제시된 아미노산 서열 또는 그의 아미노산 20-138 또는 그의 변이체를 포함하는 폴리펩티드; 또는 이러한 폴리펩티드를 코딩하는 임의의 폴리뉴클레오티드를 제공한다.

[0439] 본 발명은 또한, 서열식별번호: 17에 제시된 아미노산 서열 또는 그의 아미노산 21-128 또는 그의 변이체를 포함하는 폴리펩티드; 또는 이러한 폴리펩티드를 코딩하는 임의의 폴리뉴클레오티드를 제공한다.

[0440] 본 발명은 또한, 서열식별번호: 22에 제시된 아미노산 서열 또는 그의 아미노산 20-142 또는 그의 변이체를 포함하는 폴리펩티드; 또는 이러한 폴리펩티드를 코딩하는 임의의 폴리뉴클레오티드를 제공한다.

[0441] 본 발명은 또한, 서열식별번호: 27에 제시된 아미노산 서열 또는 그의 아미노산 21-128 또는 그의 변이체를 포함하는 폴리펩티드; 또는 이러한 폴리펩티드를 코딩하는 임의의 폴리뉴클레오티드를 제공한다.

[0442] 본 발명은 또한, 서열식별번호: 32, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120 또는 122에 제시된 아미노산 서열 또는 그의 성숙한 단편, 예를 들어 그의 아미노산 20-138 또는 20-131; 또는 그의 변이체를 포함하는 폴리펩티드; 또는 이러한 폴리펩티드를 코딩하는 임의의 폴리뉴클레오티드를 제공한다.

[0443] 본 발명은 또한, 서열식별번호: 37 또는 126에 제시된 아미노산 서열 또는 그의 성숙한 단편, 예를 들어, 그의 아미노산 21-131, 또는 그의 변이체를 포함하는 폴리펩티드; 또는 이러한 폴리펩티드를 코딩하는 임의의 폴리뉴클레오티드를 제공한다.

[0444] 본 발명은 또한, 서열식별번호: 2를 포함하는 V_H 도메인의 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3 (예를 들어, 서열식별번호: 3-5)을 포함하는 폴리펩티드 (예를 들어, 인간화 면역글로불린 쇄); 또는 이러한 폴리펩티드를 코딩하는 임의의 폴리뉴클레오티드를 제공한다. 임의로, 이러한 CDR 중 1개, 2개 또는 3개는 본원에 제시된 서열의 변이체이다.

[0445] 본 발명은 또한, 서열식별번호: 7을 포함하는 V_L 도메인의 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 (예를 들어, 서열식별번호: 8-10)을 포함하는 폴리펩티드 (예를 들어, 인간화 면역글로불린 쇄); 또는 이러한 폴리펩티드를 코딩하는 임의의 폴리뉴클레오티드를 제공한다. 임의로, 이러한 CDR 중 1개, 2개 또는 3개는 본원에 제시된 서열의 변이체이다.

[0446] 본 발명은 또한, 서열식별번호: 12를 포함하는 V_H 도메인의 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3 (예를 들어, 서열식별번호: 13-15)을 포함하는 폴리펩티드 (예를 들어, 인간화 면역글로불린 쇄); 또는 이러한 폴리펩티드를 코딩하는 임의의 폴리뉴클레오티드를 제공한다. 임의로, 이러한 CDR 중 1개, 2개 또는 3개는 본원에 제시된 서열의 변이체이다.

[0447] 본 발명은 또한, 서열식별번호: 17을 포함하는 V_L 도메인의 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 (예를 들어, 서열식별번호: 18-20)을 포함하는 폴리펩티드 (예를 들어, 인간화 면역글로불린 쇄); 또는 이러한 폴리펩티드를 코딩하는 임의의 폴리뉴클레오티드를 제공한다. 임의로, 이러한 CDR 중 1개, 2개 또는 3개는 본원에 제시된 서열의 변이체이다.

[0448] 본 발명은 또한, 서열식별번호: 22를 포함하는 V_H 도메인의 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3 (예를 들어, 서열식별번호: 23-25)을 포함하는 폴리펩티드 (예를 들어, 인간화 면역글로불린 쇄); 또는 이러한 폴리펩티드를 코딩하는 임의의 폴리뉴클레오티드를 제공한다. 임의로, 이러한 CDR 중 1개, 2개 또는 3개는 본원에 제시된 서열의 변이체이다.

[0449] 본 발명은 또한, 서열식별번호: 27을 포함하는 V_L 도메인의 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 (예를 들어, 서열식별번호: 28-30)을 포함하는 폴리펩티드 (예를 들어, 인간화 면역글로불린 쇄); 또는 이러한 폴리펩티드를 코딩하는 임의의 폴리뉴클레오티드를 제공한다. 임의로, 이러한 CDR 중 1개, 2개 또는 3개는 본원에 제시된 서열의 변이

체이다.

[0450] 본 발명은 또한, 서열식별번호: 32, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120 또는 122를 포함하는 V_H 도메인의 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3 (예를 들어, 서열식별번호: 33, 34 (또는 446, 454, 455, 456, 457 또는 458) 또는 35)을 포함하는 폴리펩티드 (예를 들어, 인간화 면역글로불린 쇄); 또는 이러한 폴리펩티드를 코딩하는 임의의 폴리뉴클레오티드를 제공한다. 임의로, 이러한 CDR 중 1개, 2개 또는 3개는 본원에 제시된 서열의 변이체이다.

[0451] 본 발명은 또한, 서열식별번호: 37 또는 126을 포함하는 V_L 도메인의 CDR-L1, CDR-L2, 및 CDR-L3 (예를 들어, 서열식별번호: 38-40)을 포함하는 폴리펩티드 (예를 들어, 인간화 면역글로불린 쇄); 또는 이러한 폴리펩티드를 코딩하는 임의의 폴리뉴클레오티드를 제공한다. 임의로, 이러한 CDR 중 1개, 2개 또는 3개는 본원에 제시된 서열의 변이체이다.

[0452] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 및 그의 항원-결합성 단편의 결정성 조성물을 포함한다.

[0453] **폴리뉴클레오티드**

[0454] 본 발명은 추가로, 본원에 개시된 항-LAG3 항체 및 그의 항원-결합성 단편의 폴리펩티드 또는 면역글로불린 쇄 (본원에 구체적으로 제시된 아미노산 쇄의 변이체 포함) 중 임의의 것을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 예를 들어, 본 발명은 서열식별번호: 1, 6, 11, 16, 21, 26, 31, 36, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 236, 238, 240, 242, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 258, 260, 262, 264, 266, 268, 270, 272, 274, 276, 278, 280, 282, 284, 286, 288, 290, 292, 294, 296, 298, 300, 302, 304, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 322, 324, 326, 328, 330, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 378, 380, 382, 384, 386, 388, 390, 392, 394, 396, 398, 400, 402 또는 404에 기재된 폴리뉴클레오티드 및 그의 변이체 [예를 들어, 상기 뉴클레오티드 서열 (상기 논의된 바와 같음)과 적어도 70%, 80%, 90%, 95% 또는 99% BLAST 서열 동일성을 갖는 뉴클레오티드 서열을 포함한다]; 및 본원에 기재된, 예를 들어 서열식별번호: 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 35, 37, 38, 39, 40, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 81, 83, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 101, 103, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 126, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 174, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 206, 208, 210, 212, 214, 216, 218, 220, 222, 224, 226, 228, 230, 232, 234, 235, 237, 239, 241, 243, 245, 247, 249, 251, 253, 255, 257, 259, 261, 263, 265, 267, 269, 271, 273, 275, 277, 279, 281, 283, 285, 287, 289, 291, 293, 295, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 311, 313, 315, 317, 319, 321, 323, 325, 327, 329, 331, 333, 335, 337, 339, 341, 343, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 426, 427, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 446, 448, 449, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463 또는 464에 기재된 아미노산을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함한다. 본 발명의 범위는 또한, 상기 폴리뉴클레오티드 중 임의의 것과 혼성화되는 변이체 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0455] 더욱이, 본 발명은 본원에 제시된 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 면역글로불린 중쇄 및 경쇄 (예를 들어, 그의 가변 영역) 및/또는 중쇄 및 경쇄 CDR을 포함하는 항-LAG3 항체 및 그의 항원-결합성 단편을 포함한다.

[0456] 예를 들어, 본 발명은 서열식별번호: 107에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 (또는 그의 가변 도메인을 코딩하는) 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 중쇄 면역글로불린; 및 서열식별번호: 125에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 (또는 그의 가변 도메인을 코딩하는) 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 경쇄 면역글로불린을 포함하는 항-LAG3 항체 및 그의 항원-결합성 단편을 포함한다. 예를 들어, 본 발명은 또한, 서열식별번호: 115에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 (또는 그의 가변 도메인을 코딩하는) 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 중쇄 면역글로불린; 및 서열식별번호: 125에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 (또는 그의 가변 도메인을 코

딩하는) 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 경쇄 면역글로불린을 포함하는 항-LAG3 항체 및 그의 항원-결합성 단편을 포함한다.

[0457] 본 발명은 다음을 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 제공한다:

[0458] ● 4A10 V_L 또는 그의 성숙한 단편;

[0459] ● 4A10 V_H 또는 그의 성숙한 단편;

[0460] ● 19E8 V_L 또는 그의 성숙한 단편;

[0461] ● 19E8 V_H 또는 그의 성숙한 단편;

[0462] ● 11C9 V_L 또는 그의 성숙한 단편;

[0463] ● 11C9 V_H 또는 그의 성숙한 단편;

[0464] ● 22D2 V_L 또는 그의 성숙한 단편; 및/또는

[0465] ● 22D2 V_H 또는 그의 성숙한 단편

[0466] (여기서, 4A10, 19E8, 11C9 및 22D2 V_L 또는 V_H 도메인은 본원에 제시된 마우스 또는 인간화 4A10, 19E8, 11C9 및 22D2 V_L 또는 V_H 도메인이고, 임의로, 이러한 V_L 및/또는 V_H는 본원에 제시된 V_L 또는 V_H의 변이체이다).

[0467] 본 발명은 또한, 서열식별번호: 1에 제시된 뉴클레오티드 서열 또는 그의 뉴클레오티드 58-408을 포함하는 폴리뉴클레오티드; 또는 그의 변이체를 제공한다.

[0468] 본 발명은 또한, 서열식별번호: 6에 제시된 뉴클레오티드 서열 또는 그의 뉴클레오티드 61-396을 포함하는 폴리뉴클레오티드; 또는 그의 변이체를 제공한다.

[0469] 본 발명은 또한, 서열식별번호: 11에 제시된 뉴클레오티드 서열 또는 그의 뉴클레오티드 58-414를 포함하는 폴리뉴클레오티드; 또는 그의 변이체를 제공한다.

[0470] 본 발명은 또한, 서열식별번호: 16에 제시된 뉴클레오티드 서열 또는 그의 뉴클레오티드 61-384를 포함하는 폴리뉴클레오티드; 또는 그의 변이체를 제공한다.

[0471] 본 발명은 또한, 서열식별번호: 21에 제시된 뉴클레오티드 서열 또는 그의 뉴클레오티드 58-426을 포함하는 폴리뉴클레오티드; 또는 그의 변이체를 제공한다.

[0472] 본 발명은 또한, 서열식별번호: 26에 제시된 뉴클레오티드 서열 또는 그의 뉴클레오티드 61-384를 포함하는 폴리뉴클레오티드; 또는 그의 변이체를 제공한다.

[0473] 본 발명은 또한, 서열식별번호: 31에 제시된 뉴클레오티드 서열 또는 그의 뉴클레오티드 61-447을 포함하는 폴리뉴클레오티드; 또는 그의 변이체를 제공한다.

[0474] 본 발명은 또한, 서열식별번호: 36에 제시된 뉴클레오티드 서열 또는 그의 뉴클레오티드 61-547을 포함하는 폴리뉴클레오티드; 또는 그의 변이체를 제공한다.

[0475] 본원에 제시된 변이체 폴리뉴클레오티드는 저 수준, 중간 수준 또는 고 수준의 엄격성 조건 하에, 본원에 제시된 폴리뉴클레오티드와 혼성화되거나, 또는 본원에 제시된 폴리펩티드를 코딩하고, LAG3 (인간 및/또는 시노몰구스 원숭이, 예를 들어, 마카카 파스시쿨라리스 또는 마카카 물라타)과 특이적으로 결합할 수 있는 능력을 유지하는 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편의 면역글로불린 쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드와 혼성화되는 것을 포함한다. 제1 폴리뉴클레오티드 분자는, 이러한 제1 폴리뉴클레오티드 분자의 단일 가닥 형태가 온도 및 용액 이온 강도의 적당한 조건하에 제2 폴리뉴클레오티드 분자와 어닐링될 수 있는 경우에, 이러한 제2 폴리뉴클레오티드 분자와 "혼성화 가능"하다 (상기 문헌 [Sambrook, et al.] 참조). 온도 및 이온 강도의 조건이 혼성화의 "엄격성"을 결정한다. 전형적인 저 수준의 엄격한 혼성화 조건은 55℃, 5X SSC, 0.1% SDS 및 포름아미드 없음; 또는 42℃ 하의 30% 포름아미드, 5X SSC, 0.5% SDS를 포함한다. 전형적인 중간 수준의 엄격한 혼성화 조건은 42℃ 하의 40% 포름아미드, 5X 또는 6X SSC 및 0.1% SDS이다. 고 수준의 엄격한 혼성화 조건은 42℃ 또는 임의로 보다 고온 (예를 들어, 57℃, 59℃, 60℃, 62℃, 63℃, 65℃ 또는 68℃) 하의 50% 포름아미드, 5X

또는 6X SSC이다. 일반적으로, SSC는 0.15 M NaCl 및 0.015 M Na-시트레이트이다. 혼성화하기 위해서는, 두 폴리뉴클레오티드가 상보성 서열을 함유해야 하지만, 혼성화의 엄격성에 따라서, 염기들 간의 미스매치가 가능하다. 폴리뉴클레오티드를 혼성화하는 데 적당한 엄격성은 관련 기술분야에 널리 공지된 변수인 폴리뉴클레오티드의 길이와 상보성의 정도에 좌우된다. 두 뉴클레오티드 서열 간의 유사성 또는 상동성 정도가 더 클수록, 핵산을 혼성화시킬 수 있는 엄격성이 더 높아진다. 길이가 100개 초과인 뉴클레오티드의 혼성체에 대해서는, 융점을 계산하기 위한 방정식이 유도되었다 (상기 문헌 [Sambrook, et al., 9.50-9.51] 참조). 보다 짧은 폴리뉴클레오티드, 예를 들어 올리고뉴클레오티드와 혼성화하는 경우에는, 미스매치의 위치가 더 중요해지고, 이러한 올리고뉴클레오티드의 길이가 그의 특이성을 결정한다 (상기 문헌 [Sambrook, et al., 11.7-11.8] 참조).

[0476] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 본원에 제시된 항-LAG3 항체 또는 항원-결합성 단편의 면역글로불린 폴리펩티드 쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드, 예를 들어 DNA가 본 발명의 일부를 형성한다. 한 실시양태에서, 이러한 폴리뉴클레오티드는 적어도 1개의 성숙한 면역글로불린 폴리펩티드 경쇄 가변 (V_L) 도메인 및 적어도 1개의 성숙한 면역글로불린 폴리펩티드 중쇄 가변 (V_H) 도메인을 코딩하는데, 여기서 V_L 도메인은 서열식별번호: 8-10, 18-20, 28-30 및 38-40으로부터 선택된 서열을 갖는 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하고, V_H 도메인은 서열식별번호: 3-5, 13-15, 23-25 및 33-35로부터 선택된 서열을 갖는 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함한다. 한 실시양태에서, 핵산은 4A10, 11C9, 19E8 또는 22D2 성숙한 경쇄 가변 영역 및/또는 4A10, 11C9, 19E8 또는 22D2 성숙한 중쇄 가변 영역 서열을 코딩한다. 본 발명의 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 단일 폴리뉴클레오티드 분자 상의 경쇄와 중쇄 둘 다를 코딩하고, 본 발명의 다른 실시양태에서, 이러한 경쇄와 중쇄는, 예를 들어 별도의 또는 공통의 숙주 세포에서 별도의 폴리뉴클레오티드 분자 상에 코딩된다. 또 다른 실시양태에서 폴리뉴클레오티드는 시그널 서열을 추가로 코딩한다.

[0477] 본 발명의 한 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 서열식별번호: 7의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 성숙한 면역글로불린 경쇄 가변 (V_L) 도메인을 코딩한다. 이러한 폴리뉴클레오티드의 변이체가 또한, 본 발명의 일부이다.

[0478] 본 발명의 한 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 서열식별번호: 17의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 성숙한 면역글로불린 경쇄 가변 (V_L) 도메인을 코딩한다. 이러한 폴리뉴클레오티드의 변이체가 또한, 본 발명의 일부이다.

[0479] 본 발명의 한 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 서열식별번호: 27의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 성숙한 면역글로불린 경쇄 가변 (V_L) 도메인을 코딩한다. 이러한 폴리뉴클레오티드의 변이체가 또한, 본 발명의 일부이다.

[0480] 본 발명의 한 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 서열식별번호: 37 또는 126의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함하는 성숙한 면역글로불린 경쇄 가변 (V_L) 도메인을 코딩한다. 이러한 폴리뉴클레오티드의 변이체가 또한, 본 발명의 일부이다.

[0481] 본 발명의 한 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 서열식별번호: 2의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 성숙한 면역글로불린 중쇄 가변 (V_H) 도메인을 코딩한다. 이러한 폴리뉴클레오티드의 변이체가 또한, 본 발명의 일부이다.

[0482] 본 발명의 한 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 서열식별번호: 12의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 성숙한 면역글로불린 중쇄 가변 (V_H) 도메인을 코딩한다. 이러한 폴리뉴클레오티드의 변이체가 또한, 본 발명의 일부이다.

[0483] 본 발명의 한 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 서열식별번호: 22의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 성숙한 면역글로불린 중쇄 가변 (V_H) 도메인을 코딩한다. 이러한 폴리뉴클레오티드의 변이체가 또한, 본 발명의 일부이다.

[0484] 본 발명의 한 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 서열식별번호: 32, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120 또는 122의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3을 포함하는 성숙한 면역글로불린 중쇄 가변 (V_H) 도메인을 코딩한다. 이러한 폴리뉴클레오티드의 변이체가 또한, 본 발명의 일부이다.

[0485] 본 발명의 한 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 서열식별번호: 7, 17, 27 및/또는 37의 면역글로불린 경쇄 가

변 (V_L) 도메인을 코딩한다. 이러한 폴리뉴클레오티드의 변이체가 또한, 본 발명의 일부이다.

[0486] 본 발명의 한 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 서열식별번호: 2, 12, 22, 32, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120 및/또는 122의 면역글로불린 중쇄 가변 (V_H) 도메인을 코딩한다. 이러한 폴리뉴클레오티드의 변이체가 또한, 본 발명의 일부이다.

[0487] 본 발명은 또한, 본 발명의 폴리뉴클레오티드 (본원에 제시된 서열 및 그의 변이체, 예를 들어, 서열식별번호: 125, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119 및/또는 121)를 포함하는 벡터, 예를 들어 발현 벡터, 예컨대 플라스미드를 제공하는데, 여기서 폴리뉴클레오티드는 숙주 세포가 상기 벡터로 형질감염되는 경우에 이러한 숙주 세포에 의해 인식되는 제어 서열과 작동적으로 연결된다. 또한, 본 발명의 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, 숙주 세포의 게놈, 예를 들어 염색체 내로 통합됨) 또는 벡터를 포함하는 숙주 세포; 및 본원에 개시된 항체 또는 그의 항원-결합성 단편의 면역글로불린 쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 또는 발현 벡터를 정착시킨 숙주 세포를 배양 배지에서 배양하는 단계; 및 이러한 숙주 세포 또는 배양 배지로부터 상기 항체 또는 그의 항원-결합성 단편을 단리하는 단계를 포함하는, 본원에 개시된 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 또는 폴리펩티드를 생성하는 방법이 제공된다.

[0488] **결합 친화도**

[0489] 제한 없이 한 예로서, 본원에 개시된 항-LAG3 항체 및 그의 항원-결합성 단편은, 예를 들어 적어도 약 100 nM ($1x10^{-7}$ M); 적어도 약 10 nM; 또는 적어도 약 1 nM의 K_D 값으로, 인간 및/또는 시노몰구스 원숭이, 예를 들어, 마카카 파스시쿨라리스 또는 마카카 물라타 LAG3과 결합한다. 추가 실시양태에서, 상기 항체는 적어도 약 200 pM ($2x10^{-10}$ M), 100 pM, 50 pM, 20 pM, 10 pM, 5 pM 또는 심지어 2 pM의 K_D 값을 갖는다. 예를 들어, K_D는 약 2.77×10^{-12} M, 1.47×10^{-11} M, 1.47×10^{-09} M, 또는 9.03×10^{-11} M; 또는 더 높은 친화도이다. 본 발명의 특정 실시양태에서, K_D는 KinExA 검정 또는 유사한 역학 배제 검정에서 측정되는 바와 같다 (예를 들어, 문헌 [Darling et al. Assay and Drug Dev. Tech. 2(6): 647-657 (2004)] 참조).

[0490] **항체 및 그의 항원-결합성 단편의 제조 방법**

[0491] 본원에 논의된 모 (예를 들어, 마우스) 모노클로날 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편을 생산하는 하이브리도마 세포는 관련 기술분야에 통상적으로 공지되어 있는 방법에 의해 생성할 수 있다. 이러한 단리된 하이브리도마가 본 발명의 일부이다. 이들 방법은 문헌 [Kohler, et al., (1975) (Nature 256:495-497)]에 최초로 보고된 하이브리도마 기술뿐만 아니라 트리오마(trioma) 기술 (문헌 [Hering, et al., (1988) Biomed. Biochim. Acta. 47:211-216] 및 [Hagiwara, et al., (1993) Hum. Antibod. Hybridomas 4:15]), 인간 B-세포 하이브리도마 기술 (문헌 [Kozbor, et al., (1983) Immunology Today 4:72] 및 [Cote, et al., (1983) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A 80:2026-2030]), EBV-하이브리도마 기술 (문헌 [Cole, et al., in Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, Inc., pp. 77-96, 1985]), 및 시토 플러스(Cyto Pulse) 대형 챔버 도태 융합 전기천공기 [시토 플러스 사이언스, 인크. (Cyto Pulse Sciences, Inc.; 미국 메릴랜드주 글렌버니)]를 이용한 전기장 기반 전기융합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 바람직하게는, 마우스 비장 세포를 단리하고, 이를 PEG와 융합하거나 또는 표준 프로토콜에 근거하여 전기융합에 의해 마우스 골수종 세포주와 융합시킨다. 이어서, 이로써 생성된 하이브리도마를 대상으로 하여, 항원-특이적 항체의 생성에 관하여 스크리닝할 수 있다. 예를 들어, 면역시킨 마우스로부터의 비장 림프구의 단일 세포 현탁액을, 50% PEG를 이용하여 P3X63-Ag8.653 비분비성 마우스 골수종 세포 (ATCC, CRL 1580) 수의 1/6과 융합시킬 수 있다. 세포를 평저 미세역가 플레이트 내에 대략 2×10^5개 세포/mL로 플레이팅한 다음, 20% 태아 클론 혈청, 18% "653" 조건화 배지, 5% 오리젠(origen) (IGEN), 4 mM L-글루타민, 1 mM L-글루타민, 1 mM 소듐 피루베이트, 5 mM HEPES, 0.055 mM 2-머캅토에탄올, 50 단위/ml 페니실린, 50 mg/ml 스트렙토마이신, 50 mg/ml 젠타마이신 및 1X HAT [시그마(Sigma); 이 HAT는 융합 후 24시간에 가한다]를 함유하는 선택적 배지에서 2주 인큐베이션할 수 있다. 2주 후, HAT를 HT로 대체시킨 배지에서 세포를 배양할 수 있다. 이어서, 개개의 웰을 대상으로 하여 항-LAG3 모노클로날 IgG 항체에 관하여 알아보기 위해 ELISA에 의해 스크리닝할 수 있다. 일단 광범위한 하이브리도마 성장이 일어나면, 통상적으로 10일 내지 14일 후에 배지를 관찰할 수 있다. 항체 분비성 하이브리도마를 재플레이팅하고, 다시 스크리닝하며, 인간 IgG에 대해 여전히 양성인 경우에는, 항-LAG3 모노클로날 항체를 제한 희석함으로써 적어도 2회 서브클로닝할 수 있다. 이어서, 안정한 서브클론을 시험관 내에서 배양하여 조직 배양

배지 중에 소량의 항체를 생성시켜 그의 특징을 확인할 수 있다.

[0492] 따라서, 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편을 발현하는 하이브리도마 세포를, 이러한 발현에 유리한 조건하에 배양하는 단계; 및 임의로, 상기 하이브리도마로부터 상기 항체 또는 단편을 단리하는 단계를 포함하는, 상기 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편의 제조 방법을 포함한다.

[0493] 본원에 개시된 항-LAG3 항체는 또한, 재조합적으로 생성될 수 있다 [예를 들어, 이. 콜라이 (*E. coli*)/T7 발현 시스템에서 수행된다]. 이 실시양태에서는, 본 발명의 항-LAG3 항체 면역글로불린 분자 (예를 들어, V_H 또는 V_L)를 코딩하는 핵산 (예를 들어, 서열식별번호: 125, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119 및/또는 121 중 임의의 1개 이상)을 pET-기반 플라스미드 내로 삽입하고 상기 이. 콜라이/T7 시스템에서 발현시킬 수 있다. 예를 들어, 본 발명은 T7 프로모터와 작동적으로 연결되는 면역글로불린 쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 또한 포함하는 세포에서 T7 RNA 중합효소를 발현시키는 단계를 포함하는, 숙주 세포 (예를 들어, 박테리아 숙주 세포, 예컨대 이. 콜라이, 예컨대 BL21 또는 BL21DE3)에서 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 또는 그의 면역글로불린 쇄를 발현시키는 방법을 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 특정 실시양태에서, 박테리아 숙주 세포, 예컨대 이. 콜라이는 *lac* 프로모터와 작동적으로 연결된 T7 RNA 중합효소 유전자를 코딩하는 폴리뉴클레오티드를 포함하고, 상기 중합효소 및 쇄의 발현은 숙주 세포를 IPTG (이소프로필-베타-D-티오갈락토피라노시드)와 함께 인큐베이션함으로써 유도된다.

[0494] 재조합 항체를 생성시키는 몇 가지 방법이 관련 기술분야에 공지되어 있다. 항체를 재조합적으로 생성시키기 위한 방법 중 한 가지 예가 미국 특허 번호 4,816,567에 개시되어 있다.

[0495] 형질전환은 폴리뉴클레오티드를 숙주 세포 내로 도입하기 위한 임의의 공지된 방법에 의해 수행될 수 있다. 이종 폴리뉴클레오티드를 포유류 세포 내로 도입하기 위한 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 덱스트란-매개된 형질감염, 인산칼슘 침전, 폴리브렌-매개된 형질감염, 원형질체 융합, 전기천공, 폴리뉴클레오티드(들)를 리포솜 내에 피막화하는 방법, 유전자 총 주사, 및 DNA를 핵 내로 직접적으로 미세주사하는 방법을 포함한다. 또한, 핵산 분자를 바이러스 벡터에 의해 포유류 세포 내로 도입할 수 있다. 세포를 형질전환시키는 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다 (예를 들어, 미국 특허 번호 4,399,216; 4,912,040; 4,740,461 및 4,959,455 참조).

[0496] 따라서, 본 발명은 (i) 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편의 1개 이상의 면역글로불린 쇄 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9의 중쇄 면역글로불린 및/또는 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9의 경쇄 면역글로불린)를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 (예를 들어, 서열식별번호: 125, 105, 107, 109, 111, 113, 115, 117, 119 및/또는 121 중 임의의 1개 이상)를 도입하는 단계 (예를 들어, 여기서 폴리뉴클레오티드는 벡터 내에 있고/있거나 프로모터와 작동적으로 연결된다); (ii) 숙주 세포 (예를 들어, CHO 또는 피치아 또는 피치아 파스토리스)를, 상기 폴리뉴클레오티드의 발현에 유리한 조건하에 배양하는 단계, 및 (iii) 임의로, 숙주 세포 및/또는 이러한 숙주 세포가 성장하는 배지로부터 상기 항체 또는 단편 또는 쇄를 단리하는 단계를 포함하는, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편, 또는 그의 면역글로불린 쇄를 재조하는 재조합 방법을 포함한다. 2개 이상의 면역글로불린 쇄를 포함하는 항체 또는 항원-결합성 단편, 예를 들어 2개의 중쇄 면역글로불린 및 2개의 경쇄 면역글로불린을 포함하는 항체를 제조하는 경우, 이러한 쇄가 단일 숙주 세포 내에서 공동 발현되면, 이러한 세포 내에서 또는 세포 표면 상에서 또는 세포 외부에서 (상기 쇄가 분비되는 경우) 상기 쇄들이 연합되어 항체 또는 항원-결합성 단편 분자를 형성하게 된다. 상기 방법은 중쇄 면역글로불린 또는 경쇄 면역글로불린 (예를 들어, 그의 성숙한 단편 및/또는 가변 도메인을 포함한, 본원에 기재된 것 중 임의의 것) 만을 발현시키는 방법을 포함한다. 상기 쇄는, 예를 들어 이러한 쇄를 포함하는 항체 또는 항원-결합성 단편의 발현에 있어서 중간체로서 유용하다. 예를 들어, 본 발명은 또한, 상기 생성 방법의 생성물, 및 임의로, 본원에 제시된 정제 방법의 생성물인, 서열식별번호: 115에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 (또는 그의 가변 도메인을 코딩하는) 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 중쇄 면역글로불린 (또는 그의 가변 도메인 또는 그의 CDR을 포함함); 및 서열식별번호: 125에 제시된 뉴클레오티드 서열을 포함하는 (또는 그의 가변 도메인을 코딩하는) 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 경쇄 면역글로불린 (또는 그의 가변 도메인 또는 그의 CDR을 포함함)을 포함하는 항-LAG3 항체 및 그의 항원-결합성 단편을 포함한다.

[0497] 항-LAG3 항체는 또한, 미국 특허 번호 6,331,415에 제시된 방법 중 임의의 것에 의해 합성될 수 있다.

[0498] 본원에 개시된 항-LAG3 항체 또는 단편 또는 면역글로불린 쇄의 발현을 위한 숙주로서 진핵 및 원핵 숙주 세포

(포유류 세포 포함)는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 아메리칸 타입 컬처 컬렉션 (ATCC)으로부터 입수 가능한 많은 불멸화 세포주를 포함한다. 이들은 특히, 중국 햄스터 난소 (CHO) 세포, NSO, SP2 세포, HeLa 세포, 어린 햄스터 신장 (BHK) 세포, 원숭이 신장 세포 (COS), 인간 간세포 암종 세포 (예를 들어, Hep G2), A549 세포, 3T3 세포, HEK-293 세포 및 수많은 다른 세포주를 포함한다. 포유류 숙주 세포는 인간, 마우스, 래트, 개, 원숭이, 돼지, 염소, 소, 말 및 햄스터 세포를 포함한다. 특히 선호되는 세포주는 세포주가 고 발현 수준을 나타내는지를 결정함으로써 선택된다. 사용될 수 있는 다른 세포주는 곤충 세포주 [예를 들어, 스포돕테라 프루기페르다 (*Spodoptera frugiperda*) 또는 트리코플루시아 니 (*Trichoplusia ni*)], 양서류 세포, 박테리아 세포, 식물 세포 및 진균 세포이다. 진균 세포는 효모 및 섬유상 진균 세포, 예를 들어, 피치아 파스토리스, 피치아 핀란디카 (*Pichia finlandica*), 피치아 트레할로필라 (*Pichia trehalophila*), 피치아 코클라마에 (*Pichia koclamae*), 피치아 멤브라나에파시엔스 (*Pichia membranaefaciens*), 피치아 미누타 (*Pichia minuta*) [오가타에아 미누타 (*Ogataea minuta*), 피치아 린드네리 (*Pichia lindneri*)], 피치아 오푼티아에 (*Pichia opuntiae*), 피치아 테르모톨레란스 (*Pichia thermotolerans*), 피치아 살릭타리아 (*Pichia salictaria*), 피치아 구에르컴 (*Pichia guercuum*), 피치아 피페리 (*Pichia pijperi*), 피치아 스팁티스 (*Pichia stiptis*), 피치아 메탄올리카 (*Pichia methanolica*), 피치아 종, 사카로마이세스 세레비지아에 (*Saccharomyces cerevisiae*), 사카로마이세스 종 (*Saccharomyces sp.*), 한세눌라 폴리모르파 (*Hansenula polymorpha*), 클루이베로마이세스 종 (*Kluyveromyces sp.*), 클루이베로마이세스 락티스 (*Kluyveromyces lactis*), 칸디다 알비칸스 (*Candida albicans*), 아스페르길루스 니둘란스 (*Aspergillus nidulans*), 아스페르길루스 니거 (*Aspergillus niger*), 아스페르길루스 오리자에 (*Aspergillus oryzae*), 트리코데르마 레에세이 (*Trichoderma reesei*), 크리소스포리움 루크노웬세 (*Chrysosporium lucknowense*), 푸사리움 종 (*Fusarium sp.*), 푸사리움 그라미네움 (*Fusarium gramineum*), 푸사리움 베네나툼 (*Fusarium venenatum*), 피스코미트렐라 파텐스 (*Physcomitrella patens*) 및 뉴로스포라 크라사 (*Neurospora crassa*), 피치아 종, 임의의 사카로마이세스 종, 한세눌라 폴리모르파, 임의의 클루이베로마이세스 종, 칸디다 알비칸스, 임의의 아스페르길루스 종 (*Aspergillus sp.*), 트리코데르마 레에세이, 크리소스포리움 루크노웬세, 임의의 푸사리움 종, 야로위아 리포리티카 (*Yarrowia lipolytica*), 및 뉴로스포라 크라사를 포함한다.

[0499] 추가로, 생산 세포주로부터 본 발명의 항체 및 그의 항원-결합성 단편 및 면역글로불린 쇄 (또는 그로부터의 다른 모이어티)를 발현하는 것은 공지된 수많은 기술을 이용하여 증강시킬 수 있다. 예를 들어, 글루타민 합성효소 유전자 발현 시스템 (GS 시스템)이 특정의 조건하에 발현을 증강시키기 위한 통상의 접근 방식이다. 이러한 GS 시스템은 유럽 특허 번호 0 216 846, 0 256 055, 및 0 323 997 및 유럽 특허 출원 번호 89303964.4와 연계해서 전부 또는 부분적으로 논의되어 있다. 따라서, 본 발명의 특정 실시양태에서, 포유류 숙주 세포 (예를 들어, CHO)에는 글루타민 합성효소 유전자가 결여되고, 이는 배지 중에서 글루타민의 부재 하에 성장되지만, 상기 면역글로불린 쇄를 코딩하는 폴리뉴클레오티드는 글루타민 합성 효소 유전자를 포함하여, 숙주 세포에서 상기 유전자의 결여를 보충해 준다.

[0500] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편을 포함하는 특정 샘플 (예를 들어, 배양 배지, 세포 용해물 또는 세포 용해물 분획, 예를 들어 용해물의 가용성 분획)을 정제 배지 [예를 들어, 양이온 교환 배지, 음이온 교환 배지, 소수성 교환 배지, 친화 정제 배지 (예를 들어, 단백질-A, 단백질-G, 단백질-A/G, 단백질-L)]에 도입하는 단계; 정제된 항체 또는 단편을, 상기 배지와 결합되지 않은 상기 샘플의 관류 분획으로부터 수집하거나 또는 관류 분획을 버리는 단계; 및 결합된 항체 또는 단편을 배지로부터 용출시키는 단계; 및 이러한 용출물을 수집하는 단계를 포함하는, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편의 정제 방법을 포함한다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 상기 배지는 샘플이 적용되는 칼럼 내에 있다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 정제 방법은 상기 항체 또는 단편을 숙주 세포에서 재조합 발현시킨 후에 수행되는데, 예를 들어 숙주 세포를 먼저 용해시키고, 임의로 이러한 용해물을 배지 상에서 정제하기에 앞서 불용성 물질로 정제하거나; 또는 상기 항체 또는 단편을 숙주 세포에 의해 배양 배지 내로 분비시키고 상기 배지 또는 그의 분획을 정제 배지에 적용한다.

[0501] 일반적으로, 특별한 세포주 또는 트랜스제닉 동물에서 생산된 당단백질은 이러한 세포주 또는 트랜스제닉 동물에서 생산된 당단백질에 대해 특징적인 글리코실화 패턴을 가질 것이다. 따라서, 항체의 특별한 글리코실화 패턴은 항체를 생산하기 위해 사용된 특별한 세포주 또는 트랜스제닉 동물에 좌우될 것이다. 그러나, 본원에 제공된 핵산 분자에 의해 코딩되거나 또는 본원에 제공된 아미노산 서열을 포함하는 모든 항체는, 이러한 항체가 가질 수 있는 글리코실화 패턴과 무관하게 본 발명을 포함한다. 유사하게, 특별한 실시양태에서, 비-푸코실화 N-글리칸만을 포함하는 글리코실화 패턴을 수반한 항체가 유리할 수 있는데, 이는 이들 항체가 시험관내와 생체내 둘 다에서 전형적으로, 그들의 푸코실화 대응물보다 더 강력한 효능을 나타내는 것으로 밝혀졌기 때문이다

(예를 들어, 문헌 [Shinkawa et al., J. Biol. Chem. 278: 3466-3473 (2003)]; 미국 특허 번호 6,946,292 및 7,214,775 참조). 비-푸코실화 N-글리칸을 수반하는 이들 항체는 면역원성인 것으로 예상되지 않는데, 이는 그들의 탄수화물 구조가 인간 혈청 IgG에 존재하는 집단의 정상 성분이기 때문이다.

[0502] 본 발명은 중국 햄스터 난소 세포에서 생산된 면역글로불린에 전형적으로 부가되는 N-연결된 글리칸 (CHO N-연결된 글리칸) 또는 조작된 효모 세포, 예컨대, 예를 들어 피치아 파스토리스에서 생산된 면역글로불린에 전형적으로 부가되는 N-연결된 글리칸 (조작된 효모 N-연결된 글리칸)을 포함하는 항-LAG3 항체 및 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)을 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 특정 실시양태에서, 상기 항체 또는 항원-결합성 단편은 도 6에 제시되는 "조작된 효모 N-연결된 글리칸" 또는 "CHO N-연결된 글리칸" (예를 들어, G0 및/또는 G0-F 및/또는 G1 및/또는 G1-F 및/또는 G2-F 및/또는 Man5) 중 하나 이상을 포함한다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 상기 항체 또는 항원-결합성 단편은, 임의로 Man5를 추가로 포함한, 조작된 효모 N-연결된 글리칸, 즉 G0 및/또는 G1 및/또는 G2를 포함한다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 상기 항체 또는 항원-결합성 단편은, 임의로 G0 및/또는 G1 및/또는 G2 및/또는 Man5를 추가로 포함한, CHO N-연결된 글리칸, 즉 G0-F, G1-F 및 G2-F를 포함한다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 항체 또는 항원-결합성 단편 면역글로불린 쇄 상의 모든 N-연결된 글리칸의 약 80% 내지 약 95% (예를 들어, 약 80-90%, 약 85%, 약 90% 또는 약 95%)는 조작된 효모 N-연결된 글리칸 또는 CHO N-연결된 글리칸이다 (문헌 [Nett et al. Yeast. 28(3):237-252 (2011); Hamilton et al. Science. 313(5792):1441-1443 (2006); Hamilton et al. Curr Opin Biotechnol. 18(5):387-392 (2007)] 참조). 예를 들어, 본 발명의 특정 실시양태에서, 조작된 효모 세포는 GFI5.0 또는 YGLY8316 또는 미국 특허 번호 7,795,002 또는 문헌 [Zha et al. Methods Mol Biol. 988:31-43 (2013)]에 제시된 균주이다 (또한, 국제 특허 출원 공개 번호 WO2013/066765 참조).

[0503] 본 발명은 폴리클로날 항-LAG3 항체 및 그의 항원-결합성 단편, 예를 들어 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 또는 Ab9) 중 하나 이상을 포함하는, 복수 개의 항-LAG3 항체 및 단편을 포함하는 조성물; 및 그의 사용 방법을 포함한다. 폴리클로날 항체는 동일하지 않은 하나 이상의 다른 항체들 중에서 생성되거나 또는 이들 항체의 존재 하에 생성된 항체이다. 일반적으로, 폴리클로날 항체는 상이한 B-림프구의 컬렉션, 예를 들어 상이한 항체 집단을 생성하지만 모두가 관심 면역원에 대해 유도되는, 이러한 관심 면역원으로 처리한 동물의 B-림프구의 컬렉션으로부터 생성된다. 통상적으로, 폴리클로날 항체는 면역시킨 동물, 예를 들어 비장, 혈청 또는 복수로부터 직접적으로 수득된다.

[0504] 본 발명은 "길항제" 항-LAG3 항체 및 그의 항원-결합성 단편 및 그의 사용 방법, 예를 들어 인간화, 길항제 항-LAG3 항체 및 단편을 포함한다. 길항제 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편은, 예를 들어 MHC 부류 II 분자에 대한 LAG3 결합을 억제시키거나; LAG3 결합을 놓고 MHC 부류 II 분자와 경쟁하거나; 또는 세포 또는 대상체를 상기 항체 또는 단편과 접촉시킬 때, LAG3 길항작용, 예컨대 IL-2의 항원-특이적 T-세포 생성의 자극과 연관된 생물학적 표현형을 생성시킴으로써, LAG3 (예를 들어, 인간 LAG3)의 활성을 길항시킨다.

[0505] 본 발명은 LAG3 및 또 다른 항원, 예컨대, 예를 들어 PD-1 또는 PD-L1에 대한 결합 특이성을 갖는 이중특이적 및 이관능성 항체 및 항원-결합성 단편, 및 그의 사용 방법을 포함한다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 항-PD1 쇄는 서열식별번호: 41 및 42의 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 43 및 44의 아미노산 서열을 포함한다. 이중특이적 또는 이관능성 항체는 2개의 상이한 중쇄/경쇄 쌍 및 2개의 상이한 결합 부위를 갖는 인공 혼성체 항체이다. 이중특이적 항체는 하이브리도마의 융합 또는 Fab' 단편의 연결을 포함한 각종 방법에 의해 생성될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Songsivilai, et al., (1990) Clin. Exp. Immunol. 79: 315-321], [Kostelny, et al., (1992) J Immunol. 148:1547-1553] 참조). 또한, 이중특이적 항체는 "디아보디" (문헌 [Holliger, et al., (1993) PNAS USA 90:6444-6448]) 또는 "야누신" (문헌 [Traunecker, et al., (1991) EMBO J. 10:3655-3659] 및 [Traunecker, et al., (1992) Int. J. Cancer Suppl. 7:51-52])으로서 형성될 수 있다.

[0506] 본 발명은 추가로, 본원에 개시된 항-LAG3 항체의 항-LAG3 항원-결합성 단편을 포함한다. 항체 단편은 IgG를, 예를 들어 펩신에 의해 효소적으로 절단시킴으로써 생성될 수 있는 $F(ab)_2$ 단편을 포함한다. Fab 단편은, 예를 들어 $F(ab)_2$를 디티오트레이톨 또는 머캅토에틸아민으로 환원시킴으로써 생성시킬 수 있다. Fab 단편은 디술피드 브릿지에 의해 V_H-C_{H1} 쇄에 첨부된 V_L-C_L 쇄이다. $F(ab)_2$ 단편은 결국 2개의 디술피드 브릿지에 의해 첨부되는 2개의 Fab 단편이다. $F(ab)_2$ 분자의 Fab 부분은 그 사이에 디술피드 브릿지가 위치하는 F_c 영역의 특정 부분을 포함한다. F_V 단편은 V_L 또는 V_H 영역이다.

[0507] 면역글로불린은 그의 중쇄의 불변 도메인의 아미노산 서열에 따라서 상이한 부류로 배정될 수 있다. 적어도 5가지 주요 부류의 면역글로불린, 즉 IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM이 있고, 이들 중 몇 가지는 하위부류 (이소형), 예를 들어 IgG-1, IgG-2, IgG-3 및 IgG-4; IgA-1 및 IgA-2로 추가로 나눠질 수 있다. 본 발명은 이들 부류 또는 하위부류의 항체 중 임의의 것의 항-LAG3 항체 및 항원-결합성 단편을 포함한다.

[0508] 한 실시양태에서, 항-LAG3 항체 또는 항원-결합성 단편은 중쇄 불변 영역, 예를 들어 인간 불변 영역, 예컨대 γ1, γ2, γ3 또는 γ4 인간 중쇄 불변 영역 또는 그의 변이체를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항-LAG3 항체 또는 항원-결합성 단편은 경쇄 불변 영역, 예를 들어 인간 경쇄 불변 영역, 예컨대 람다 또는 카파 인간 경쇄 영역 또는 그의 변이체를 포함한다. 제한 없이 한 예로서, 인간 중쇄 불변 영역은 γ4일 수 있고 인간 경쇄 불변 영역은 카파일 수 있다. 대체 실시양태에서, 항체의 Fc 영역은 Ser228Pro 돌연변이를 수반한 γ4이다 (Schuurman, J et. al., *Mol. Immunol.* 38: 1-8, 2001).

[0509] 일부 실시양태에서, 상이한 불변 도메인이, 본원에 제공된 CDR로부터 유래된 인간화 V_L 및 V_H 영역에 첨부될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 항체 (또는 단편)의 특별한 사용 목적이 변경된 이펙터 기능을 필요로 한 경우에는, 인간 IgG1 이외의 중쇄 불변 도메인을 사용할 수 있거나 또는 혼성체 IgG1/IgG4를 활용할 수도 있다.

[0510] 인간 IgG1 항체가 긴 반감기와 이펙터 기능, 예컨대 보체 활성화 및 항체-의존성 세포성 세포독성을 제공하긴 하지만, 이러한 활성은 항체의 모든 용도에 바람직하지 않을 수 있다. 이러한 경우에는, 예를 들어 인간 IgG4 불변 도메인을 사용할 수 있다. 본 발명은 IgG4 불변 도메인을 포함하는 항-LAG3 항체 및 그의 항원-결합성 단편, 예를 들어, 길항제, 인간화 항-LAG3 항체 및 단편, 및 그의 사용 방법을 포함한다. 한 실시양태에서, IgG4 불변 도메인은 적당한 쇄내 디술피드 결합 형성을 방해할 수 있었던 Cys106과 Cys109 (EU 시스템에서의 위치 Cys 226과 Cys 229 및 카바트 시스템에서의 위치 Cys 239와 Cys 242에 상응함) 간의 잠재적 쇄간 디술피드 결합을 방지하기 위하여, EU 시스템에서의 위치 228 및 카바트 시스템에서의 위치 241에 상응하는 위치 (여기서, 천연 Ser108이 Pro로 대체된다)에서 천연 인간 IgG4 불변 도메인 [스위스-프로트(Swiss-Prot) 고유 번호 P01861.1]과 상이할 수 있다 (문헌 [Angal et al. (1993) *Mol. Imunol.* 30:105] 참조). 다른 경우에서는, 반감기를 증가시키거나 또는 이펙터 기능을 저하시키도록 변형시킨, 변형된 IgG1 불변 도메인을 사용할 수 있다.

[0511] **항체 공학**

[0512] 예를 들어, 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편의 특성을 개선시키기 위하여, 이러한 항체 및 단편이 모 (예를 들어, 마우스) 모노클로날 항체의 가변 도메인 내의 프레임워크 잔기에 대한 변형을 포함하도록 조작된 항체인 실시양태가 추가로 포함된다. 전형적으로, 이러한 프레임워크 변형은 상기 항체 또는 단편의 면역원성을 저하시켜 준다. 이는 통상적으로, 모 (예를 들어, 설치류) 항체 또는 단편 중의 가변 도메인 내의 비-CDR 잔기 (즉, 프레임워크 잔기)를, 상기 항체가 사용되어야 하는 종의 면역 레퍼토리로부터의 유사한 잔기, 예를 들어 인간 치료제의 경우에 인간 잔기로 대체시킴으로써 달성된다. 이러한 항체 또는 단편이 "인간화" 항체 또는 단편으로서 지칭된다. 일부 경우에는, 조작된 (예를 들어, 인간화) 항체의 친화성을 증가시키거나 또는 특이성을 변경시키는 것이 바람직하다. 한 가지 접근 방식은 1개 이상의 프레임워크 잔기를 상응하는 생식세포 계열 서열로 "복귀돌연변이"시키는 것이다. 보다 구체적으로 언급하면, 체세포 돌연변이가 진행된 항체 또는 단편은, 이러한 항체가 유래되는 생식세포 계열 서열과 상이한 프레임워크 잔기를 함유할 수 있다. 상기 잔기는 항체 또는 단편 프레임워크 서열을, 이러한 항체 또는 단편이 유래되는 생식세포 계열 서열과 비교함으로써 확인할 수 있다. 또 다른 접근 방식은 조작된 (예를 들어, 인간화) 항체의 1개 이상의 위치에서 원래의 모 (예를 들어, 설치류) 잔기로 복귀시키는 것인데, 예를 들어 프레임워크 잔기를 대체하는 과정에서 상실될 수도 있었던 결합 친화성을 복원시키는 것이다 (예를 들어, 미국 특허 번호 5,693,762, 미국 특허 번호 5,585,089 및 미국 특허 번호 5,530,101 참조).

[0513] 예를 들어, 다음 표 2는 프레임워크 영역 아미노산 위치 (카바트 넘버링 시스템을 이용함)가 생식세포 계열과 상이한 영역을 나타내고, 이러한 위치가 표시된 치환에 의해 어떻게 생식세포 계열로 복귀돌연변이될 수 있는지를 보여준다:

[0514] <표 2>

예시적인 복귀돌연변이		
영역	프레임워크 아미노산 위치 (카바트 넘버링)	복귀돌연변이--예
AbA V_H	25	H25S
AbAV_H	68	S68T
AbA V_H	82a	T82aT

[0515]

[0516] 또 다른 유형의 프레임워크 변형은 프레임워크 영역 내의, 또는 심지어 1개 이상의 CDR 영역 내의 1개 이상의 잔기를 돌연변이시켜 T 세포 에피토프를 제거함으로써, 항체의 잠재적 면역원성을 저하시키는 것을 포함한다. 이러한 접근 방식은 "탈면역"으로서 지칭되기도 하고, 미국 특허 번호 7,125,689에 추가로 상세히 기재되어 있다.

[0517] 특별한 실시양태에서, 노출된 측쇄를 함유하는 특정의 아미노산을, 다음과 같이 최종 항체의 보다 큰 화학적 안정성을 제공하기 위해 또 다른 아미노산 잔기로 변화시키는 것이 바람직할 것이다. 항원-결합성 영역에서의 이러한 변화가 항원에 대한 결합을 변경시킬 수 있다. 아스파라긴의 탈아미드화는 N-G 또는 D-G 서열 상에서 발생될 수 있고, 이로써 이소아스파르트산 잔기가 창출되는데, 이는 킹크(kink)를 폴리펩티드 쇄 내로 도입시키고 그의 안정성을 저하시킨다 (이소아스파르트산 효과). 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 항체는 아스파라긴 이성(isomerism) 부위를 함유하지 않는다.

[0518] 예를 들어, 아스파라긴 (Asn) 잔기는 Gln 또는 Ala로 변화시켜, 특히 CDR 내의 임의의 Asn-Gly 서열에서의 이소아스파르테이트의 형성 가능성을 저하시킬 수 있다. 유사한 문제가 Asp-Gly 서열에서 발생할 수도 있다 (Reissner and Aswad (2003) *Cell. Mol. Life Sci.* 60:1281). 이소아스파르테이트 형성은 항체가 그의 표적 항원과 결합하는 것을 약화시키거나 또는 완전히 폐기시킬 수 있다 (문헌 [Presta (2005) *J. Allergy Clin. Immunol.* 116:731 at 734] 참조). 한 실시양태에서, 아스파라긴은 글루타민 (Gln)으로 변화시킨다. 아스파라긴 (Asn) 또는 글루타민 (Gln) 잔기에 인접한 아미노산을 변경시켜 탈아미드화 (이는 작은 아미노산이 아스파라긴 또는 글루타민에 인접하여 존재하는 경우에 더 큰 비율로 발생한다)의 가능성을 저하시키는 것이 바람직할 수도 있다 (문헌 [Bischoff & Kolbe (1994) *J. Chromatog.* 662:261] 참조). 또한, CDR 내의 임의의 메티오닌 잔기 (전형적으로, 용매 노출된 Met)는 Lys, Leu, Ala, 또는 Phe 또는 다른 아미노산으로 변화시켜, 메티오닌 황이 산화될 확률 (이는 항원-결합성 친화도를 감소시킬 수 있고, 또한 최종 항체 제제 중의 분자 이질성의 원인이 될 수 있다)을 저하시킬 수 있다 (상기 문헌 참조). 본 발명의 한 실시양태에서, 메티오닌은 알라닌 (Ala)으로 변화시킨다. 부가적으로, 잠재적으로 절단 가능한 Asn-Pro 펩티드 결합을 방지하거나 또는 최소화하기 위해, 특정 CDR에서 발견된 임의의 Asn-Pro 조합을 Gln-Pro, Ala-Pro, 또는 Asn-Ala로 변경시키는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 치환을 수반한 항체를 대상으로 하여 연속해서, 상기 치환이 LAG3에 대한 항체의 친화성 또는 특이성, 또는 다른 목적하는 생물학적 활성을 허용되지 않는 수준으로 저하시키지 않는다는 것을 보장하는지에 관하여 스크리닝한다.

[0519] <표 3>

[0520] **예시적인 안정화 CDR 변이체**

CDR 잔기	안정화 변이체 서열
Asn-Gly (N-G)	Gln-Gly, Ala-Gly, 또는 Asn-Ala (Q-G), (A-G), 또는 (N-A)
Asp-Gly (D-G)	Glu-Gly, Ala-Gly 또는 Asp-Ala (E-G), (A-G), 또는 (D-A)
Met (전형적으로 용매 노출됨) (M)	Lys, Leu, Ala, 또는 Phe (K), (L), (A), 또는 (F)
Asn (N)	Gln 또는 Ala (Q) 또는 (A)
Asn-Pro (N-P)	Gln-Pro, Ala-Pro, 또는 Asn-Ala (Q-P), (A-P), 또는 (N-A)

[0521]

[0522] 상기 제시된 면역글로불린 쇄 4A10, 19E8, 11C9 및 22D2는 이중 밑줄이 그어져 있는 잔기를 함유한다. 본 발명의 범위는 상기 잔기 중 임의의 1개 이상을, 예를 들어 상기 표 3에 제시된 안정화 변이체 서열의 잔기를 포함한, 임의의 다른 잔기로 돌연변이시킨, 본원에 논의된 바와 같은 항체, 항원-결합성 단편, 폴리펩티드 및 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0523] 마우스 항-LAG3 항체 및 항원-결합성 단편은 관련 기술분야에 공지된 각종 방법에 의해 인간화시킬 수 있다 (예를 들어, WO2005/047326 또는 US7846443에 제시된 인간화 방법 참조). 예를 들어, 본 발명의 특정 실시양태에서, 마우스 항-LAG3 항체 및 단편은 비-인간 면역글로불린 쇄 내의 CDR 루프를 확인하기 위하여 컴퓨터 이용 분자 모델링을 이용하는 방법에 의해 인간화된다. 이러한 확인은 면역글로불린 쇄의 3차원 구조 및 상기 쇄 내의 루프의 위치에 근거하여 이루어진다.

[0524] 비-인간 루프가 도입될 인간 프레임워크 (IMGD 데이터베이스로부터 수득됨)는 프레임워크 내와 CDR 내 둘 다에서 비-인간 서열과의 가장 우수한 매치 (아미노산 서열 비교에 의함)에 근거하여 선택된다. V_H 도메인 내의 FR4에 관해서는, 인간 생식세포 계열에 대한 VJ 영역을 상응하는 비-인간 VJ 영역과 비교하고; V_L 도메인 내의 FR4에 관해서는, 인간 생식세포 계열 서열의 J-카파 및 J-람다 영역을 상응하는 비-인간 J-카파 및 J-람다 영역과 비교한다.

[0525] 항원 결합성을 유지하는 데 중요한, CDR의 적당한 3차원 배향은 부분적으로, V_H와 V_L 간의 적당한 계면 형성에 좌우된다. 따라서, 분자 모델을 구축하고, 이를 V_L-V_H 계면 내의 잔기를 확인하는 데 사용할 뿐만 아니라 CDR 입체형태를 잠재적으로 변경시키므로 항원에 대한 결합을 변경시킬 수 있는 잔기를 확인하는 데 사용한다. 필요한 경우, 면역글로불린 쇄 내의 돌연변이는 바람직한 특성, 예를 들어 항원 결합성을 달성하도록 도입될 수 있다.

[0526] 분자 모델링 기술의 이용을 통하여 현상성 필터를 확립시킨다. 현상성 필터는 불필요한 효과를 피하도록 최종 면역글로불린 쇄로부터 특색을 필터링하는 데 사용되는 기준이다. 분자 모델을 추가로 사용하여, 불필요한 효과, 예컨대 글리코실화, 탈아미드화 및 산화를 초래할 수 있는, 용매 노출된 아미노산을 확인한다. 항체에 대한 이러한 효과는 항체 입체형태 상의 변화를 초래하므로, 그 기능 상의 변화를 초래할 수 있다. 이러한 문제는, 예를 들어 극도의 화학적/물리적 환경에 노출되었을 때 장기간에 걸쳐 또는 스케일-업(scale-up) 동안 발생할 수 있다. 또한, 필요한 경우, 상기 쇄 내의 돌연변이는 목적하는 특성을 달성하도록 도입될 수 있다.

[0527] 현상성 필터는 전형적으로, 이들 잠재적 문제를 없애고/최소화하기 위해 인간화 쇄의 설계 단계에서 초기에 도입한다. 인간화 항체를 대상으로 하여 추가로, 우수한 발현 가능성 및 바람직한 등전점과 같은 기준을 설계한다.

[0528] **Fc 영역의 항체 공학**

[0529] 본원에 개시된 항-LAG3 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) 및 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 또한, 전형적으로 항체의 한 가지 이상의 기능적 특성, 예컨대 혈청 반감기, 보체 고정, Fc 수용체 결합, 및/또는 이펙터 기능 (예를 들어, 항원-의존성 세포성 세포독성)을 변경시키기 위해, Fc 영역 내에 변형

을 포함하도록 조작될 수 있다. 더욱이, 상기 항체 및 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 화학적으로 변형될 수 있거나 (예를 들어, 하나 이상의 화학적 모이어티를 항체에 부착시킬 수 있다) 또는 그의 글리코실화를 변경하도록 변형시켜, 항체 또는 단편의 한 가지 이상의 기능적 특성을 또한 변경시킬 수 있다. 이들 실시양태 각각이 다음에 추가로 상세히 기재된다. Fc 영역 내의 잔기의 넘버링은 카바트의 EU 지수에 따른다. 본원에 논의된 변형 (예를 들어, Fc 변형) 및/또는 변경을 갖는 상기 임의의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편은 본 발명의 일부이다.

[0530] 본원에 개시된 항-LAG3 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) 및 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 또한, 변경된 이펙터 기능을 제공하도록 변형된 (또는 차단된) Fc 영역을 수반한 항체 및 단편을 포함한다 (예를 들어, 미국 특허 번호 5,624,821; WO2003/086310; WO2005/120571; WO2006/0057702 참조). 이러한 변형을 이용하여 면역 체계의 각종 반응을 증강 또는 저해할 수 있는데, 이는 진단 및 요법에서 가능한 이로운 효과를 수반한다. Fc 영역의 변경은 아미노산 변화 (치환, 결실 및 삽입), 글리코실화 또는 탈글리코실화, 및 다중 Fc 부가를 포함한다. Fc에 대한 변화는 또한, 치료용 항체에서 항체의 반감기를 변경시켜, 투여 횟수를 줄이게 해줌으로써 편리성을 증가시키고 물질의 사용을 감소시킬 수 있다 (문헌 [Presta (2005) *J. Allergy Clin. Immunol*. 116:731 at 734-35] 참조).

[0531] 한 실시양태에서, 항-LAG3 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) 또는 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 중쇄 불변 영역의 힌지(hinge) 영역 내의 위치 228에 상응하는 위치에서 세린에서 프롤린으로의 돌연변이 (S228P; EU 지수)를 포함하는 IgG4 이소형 항체 또는 단편이다. 이러한 돌연변이는 힌지 영역에서 중쇄 간의 디술피드 브릿지의 이질성을 없애주는 것으로 보고되었다 (상기 문헌 [Angal et al.] 참조; 위치 241은 카바트 넘버링 시스템에 근거한다).

[0532] 본 발명의 한 실시양태에서, CH1의 힌지 영역은 이러한 힌지 영역 내의 시스테인 잔기의 수가 증가되거나 감소되도록 변형된다. 이러한 접근 방식은 미국 특허 번호 5,677,425에 추가로 기재되어 있다. CH1의 힌지 영역 내의 시스테인 잔기의 수는, 예를 들어 경쇄 및 중쇄의 어셈블리를 촉진시키거나 또는 항체의 안정성을 증가 또는 감소시키도록 변경된다.

[0533] 또 다른 실시양태에서, 항-LAG3 항체 또는 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 Fc 힌지 영역은 상기 항체 또는 단편의 생물학적 반감기를 감소시키도록 돌연변이된다. 보다 구체적으로, 1개 이상의 아미노산 돌연변이를 Fc-힌지 단편의 CH2-CH3 도메인 계면 영역 내로 도입하여, 상기 항체 또는 단편이 천연 Fc-힌지 도메인 스타필로코쿠스성 단백질 A (SpA) 결합과 비교해서 손상된 SpA 결합을 갖도록 한다. 이러한 접근 방식은 미국 특허 번호 6,165,745에 추가로 상세히 기재되어 있다.

[0534] 또 다른 실시양태에서, 항-LAG3 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) 또는 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 그의 생물학적 반감기를 증가시키도록 변형된다. 각종의 접근 방식이 가능하다. 예를 들어, 미국 특허 번호 6,277,375에 기재된 바와 같은 다음 돌연변이 중 하나 이상을 도입할 수 있다: T252L, T254S, T256F. 또 다른 한편으론, 생물학적 반감기를 증가시키기 위하여, 상기 항체는 미국 특허 번호 5,869,046 및 6,121,022에 기재된 바와 같이, IgG의 Fc 영역의 CH2 도메인의 2개의 루프로부터 취한 재이용 수용체 결합 에피토프를 함유하도록 CH1 또는 CL 영역 내에서 변경시킬 수 있다.

[0535] 또한 다른 실시양태에서, Fc 영역은 적어도 1개의 아미노산 잔기를 상이한 아미노산 잔기로 대체시켜 항-LAG3 항체 또는 항원-결합성 단편의 이펙터 기능(들)을 변경시킴으로써 변경된다. 예를 들어, 아미노산 잔기 234, 235, 236, 237, 297, 318, 320 및 322로부터 선택된 1개 이상의 아미노산을 상이한 아미노산 잔기로 대체시켜, 항체가 이펙터 리간드에 대한 변경된 친화성을 지니고 있지만, 모 항체의 항원-결합 능력을 보유할 수 있게 한다. 그에 대한 친화성을 변경시킨 이펙터 리간드는, 예를 들어 Fc 수용체 또는 보체의 C1 성분일 수 있다. 이러한 접근 방식은 미국 특허 번호 5,624,821 및 5,648,260에 추가로 상세히 기재되어 있다.

[0536] 또 다른 예에서, 아미노산 잔기 329, 331 및 322로부터 선택된 1개 이상의 아미노산을 상이한 아미노산 잔기로 대체시켜, 항-LAG3 항체가 변경된 C1q 결합성 및/또는 저하되거나 또는 없앤 보체 의존성 세포독성 (CDC)을 갖도록 할 수 있다. 이러한 접근 방식은 미국 특허 번호 6,194,551에 추가로 상세히 기재되어 있다.

[0537] 또 다른 예에서, 아미노산 위치 231 및 239 내의 1개 이상의 아미노산 잔기를 변경시킴으로써, 보체를 고정시킬 수 있는 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편의 능력을 변경시킨다. 이러한 접근 방식은 PCT 공개 번호 WO 94/29351에 추가로 기재되어 있다.

[0538] 또한 또 다른 예에서, Fc 영역은 다음 위치에 있는 1개 이상의 아미노산을 변형시킴으로써, 항체 의존성 세포성 세포독성 (ADCC)을 매개할 수 있는 항-LAG3 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) 또는 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 능력을 저하시키고/시키거나 Fcɣ 수용체에 대한 상기 항체 또는 단편의 친화성을 저하시키도록 변형시킨다: 238, 239, 243, 248, 249, 252, 254, 255, 256, 258, 264, 265, 267, 268, 269, 270, 272, 276, 278, 280, 283, 285, 286, 289, 290, 292, 293, 294, 295, 296, 298, 301, 303, 305, 307, 309, 312, 315, 320, 322, 324, 326, 327, 329, 330, 331, 333, 334, 335, 337, 338, 340, 360, 373, 376, 378, 382, 388, 389, 398, 414, 416, 419, 430, 434, 435, 437, 438 또는 439. 이러한 접근 방식은 PCT 공개 번호 WO 00/42072에 추가로 기재되어 있다. 더욱이, FcɣR1, FcɣRII, FcɣRIII 및 FcRn에 대한 인간 IgG1 상의 결합 부위를 매핑하였고, 개선된 결합성을 나타내는 변이체가 보고되었다 (문헌 [Shields et al. (2001) *J. Biol. Chem.* 276:6591-6604] 참조).

[0539] 본 발명의 한 실시양태에서, Fc 영역은 잔기 243 및 264를 변형시킴으로써, 이펙터 기능을 매개할 수 있는 항-LAG3 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) 또는 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 능력을 저하시키고/시키거나 소염 특성을 증가시키도록 변형시킨다. 한 실시양태에서, 상기 항체 또는 단편의 Fc 영역은 위치 243 및 264에서의 잔기를 알라닌으로 변화시킴으로써 변형시킨다. 한 실시양태에서, Fc 영역은 잔기 243, 264, 267 및 328을 변형시킴으로써, 이펙터 기능을 매개할 수 있는 항체 또는 단편의 능력을 저하시키고/시키거나 소염 특성을 증가시키도록 변형시킨다.

[0540] 또한 또 다른 실시양태에서, 항-LAG3 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) 또는 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 특별한 글리코실화 패턴을 포함한다. 예를 들어, 아글리코실화 항체 또는 단편이 만들어질 수 있다 (즉, 상기 항체는 글리코실화가 결여된다). 항체 또는 단편의 글리코실화 패턴은, 예를 들어 LAG3 항원에 대한 항체 또는 단편의 친화도 또는 결합 활성도(avidity)를 증가시키도록 변경시킬 수 있다. 이러한 변형은, 예를 들어 항체 또는 단편 서열 내의 글리코실화 부위 중 1개 이상을 변경시킴으로써 수행될 수 있다. 예를 들어, 1개 이상의 아미노산 치환이 이루어질 수 있는데, 이는 가변 영역 프레임워크 글리코실화 부위 중 1개 이상을 제거함으로써 그 부위에서의 글리코실화를 없애준다. 이러한 아글리코실화는 항원에 대한 항체 또는 단편의 친화도 또는 결합 활성도를 증가시킬 수 있다 (예를 들어, 미국 특허 번호 5,714,350 및 6,350,861 참조).

[0541] 본원에 개시된 항-LAG3 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) 및 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 포유류- 또는 인간-유사 글리코실화 패턴을 갖는 당단백질을 생산하도록 유전적으로 조작시킨, 하등 진핵생물 숙주 세포, 특히 진균 숙주 세포, 예컨대 효모 (예를 들어, 피치아 파스토리스) 및 섬유상 진균에서 생성된 것을 포함한다 (예를 들어, 문헌 [Choi et al., (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 100: 5022-5027]; [Hamilton et al., (2003) *Science* 301: 1244-1246]; [Hamilton et al., (2006) *Science* 313: 1441-1443] 참조). 이들 유전적으로 변형된 숙주 세포가 현재 사용되고 있는 포유류 세포주에 비해 특별히 갖고 있는 이점은, 상기 세포에서 생산되는 당단백질의 글리코실화 프로파일을 제어할 수 있는 능력인데, 이로써 특별한 N-글리칸 구조가 우세한 당단백질의 조성물이 생성될 수 있다 (예를 들어, 미국 특허 번호 7,029,872 및 미국 특허 번호 7,449,308 참조). 이들 유전적으로 변형된 숙주 세포는, 주로 특별한 N-글리칸 구조를 갖는 항체를 생성하기 위해 사용되어 왔다 (예를 들어, 문헌 [Li et al., (2006) *Nat. Biotechnol.* 24: 210-215] 참조).

[0542] 특별한 실시양태에서, 본원에 개시된 항-LAG3 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) 및 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 추가로, 하등 진핵 숙주 세포에서 생성되고; $GlcNAc_{(1-4)}Man_3GlcNAc_2$; $Gal_{(1-4)}GlcNAc_{(1-4)}Man_3GlcNAc_2$; $NANA_{(1-4)}Gal_{(1-4)}GlcNAc_{(1-4)}Man_3GlcNAc_2$와 같은 N-글리칸을 포함하지만 이에 제한되지 않는 이등분된 및 다중-안테나형 종을 포함한, 푸코실화 및 비-푸코실화 혼성체 및 복합체 N-글리칸을 포함하는 것을 포함한다.

[0543] 특별한 실시양태에서, 본원에 제공된 항-LAG3 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) 및

그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 $GlcNAcMan_5GlcNAc_2$; $GalGlcNAcMan_5GlcNAc_2$; 및 $NANAGalGlcNAcMan_5GlcNAc_2$로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 혼성체 N-글리칸을 갖는 항체 또는 단편을 포함할 수 있다. 특별한 측면에서, 상기 혼성체 N-글리칸이 조성물 중의 우세한 N-글리칸 종이다. 추가 측면에서, 상기 혼성체 N-글리칸은 조성물 중에서 혼성체 N-글리칸의 약 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%를 차지하는 특별한 N-글리칸 종이다.

[0544] 특별한 실시양태에서, 본원에 제공된 항-LAG3 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) 및 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 $GlcNAcMan_3GlcNAc_2$; $GalGlcNAcMan_3GlcNAc_2$; $NANAGalGlcNAcMan_3GlcNAc_2$; $GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$; $GalGlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$; $Gal_2GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$; $NANAGal_2GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$; 및 $NANA_2Gal_2GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 복합체 N-글리칸을 갖는 항체 및 단편을 포함한다. 특별한 측면에서, 상기 복합체 N-글리칸이 조성물 중의 우세한 N-글리칸 종이다. 추가 측면에서, 상기 복합체 N-글리칸은 조성물 중에서 복합체 N-글리칸의 약 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%를 차지하는 특별한 N-글리칸 종이다.

[0545] 특별한 실시양태에서, 항-LAG3 항체 및 항원-결합성 단편 N-글리칸은 푸코실화된다. 일반적으로, 푸코스는 N-글리칸의 환원성 말단에서 GlcNAc와의 α1,3-연쇄, N-글리칸의 환원성 말단에서 GlcNAc와의 α1,6-연쇄, N-글리칸의 비-환원성 말단에서 Gal과의 α1,2-연쇄, N-글리칸의 비-환원성 말단에서 GlcNac와의 α1,3-연쇄, 또는 N-글리칸의 비-환원성 말단에서 GlcNAc와의 α1,4-연쇄 내에 있다.

[0546] 따라서, 상기 당단백질 조성물의 특별한 측면에서, 글리코형은 α1,3-연쇄 또는 α1,6-연쇄 푸코스 내에 있어 $Man_5GlcNAc_2(Fuc)$, $GlcNAcMan_5GlcNAc_2(Fuc)$, $Man_3GlcNAc_2(Fuc)$, $GlcNAcMan_3GlcNAc_2(Fuc)$, $GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2(Fuc)$, $GalGlcNAc_2Man_3GlcNAc_2(Fuc)$, $Gal_2GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2(Fuc)$, $NANAGal_2GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2(Fuc)$, 및 $NANA_2Gal_2GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2(Fuc)$로 이루어진 군으로부터 선택된 글리코형을 생성시키거나; α1,3-연쇄 또는 α1,4-연쇄 푸코스 내에 있어 $GlcNAc(Fuc)Man_5GlcNAc_2$, $GlcNAc(Fuc)Man_3GlcNAc_2$, $GlcNAc_2(Fuc_{1-2})Man_3GlcNAc_2$, $GalGlcNAc_2(Fuc_{1-2})Man_3GlcNAc_2$, $Gal_2GlcNAc_2(Fuc_{1-2})Man_3GlcNAc_2$, $NANAGal_2GlcNAc_2(Fuc_{1-2})Man_3GlcNAc_2$, 및 $NANA_2Gal_2GlcNAc_2(Fuc_{1-2})Man_3GlcNAc_2$로 이루어진 군으로부터 선택된 글리코형을 생성시키거나; 또는 α1,2-연쇄 푸코스 내에 있어 $Gal(Fuc)GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$, $Gal_2(Fuc_{1-2})GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$, $NANAGal_2(Fuc_{1-2})GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$, 및 $NANA_2Gal_2(Fuc_{1-2})GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$로 이루어진 군으로부터 선택된 글리코형을 생성시킨다.

[0547] 추가 측면에서, 항-LAG3 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) 또는 그의 항원-결합성 단편은 $Man_8GlcNAc_2$, $Man_7GlcNAc_2$, $Man_6GlcNAc_2$, $Man_5GlcNAc_2$, $Man_4GlcNAc_2$를 포함하지만 이에 제한되지 않는 고 만노스 N-글리칸, 또는 $Man_3GlcNAc_2$ N-글리칸 구조로 이루어지는 N-글리칸을 포함한다.

[0548] 상기의 추가 측면에서, 복합체 N-글리칸은 추가로, 푸코실화 및 비-푸코실화 이등분된 및 다중-안테나형 종을 포함한다.

[0549] 본 발명의 특정 실시양태에서, 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 또는 Ab9)은 시알산 (예를 들어, N-아세틸뉴라민산), 예를 들어, 말단 α2,3-시알산 또는 말단 α2,6-시알산을 포함하는 글리칸을 포함하는 면역글로불린 Fc 도메인을 포함한다. 본 발명의 특정 실시양태에서, Fc 상의 글리칸은 5, 10, 20, 50, 90% 또는 그 초과의 시알릴화 종이다. 본 발명의 특정 실시양태에서, Fc는 위치 297, 264 및/또는 243에 돌연변이를 포함한다.

[0550] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "N-글리칸" 및 "글리코형"은 상호 교환적으로 사용되고; N-연결된 올리고사카라이드, 예를 들어, 아스파라긴-N-아세틸글루코사민 연쇄에 의해 폴리펩티드의 아스파라긴 잔기에 부착되는 것을 지칭한다. N-연결된 당단백질은 이러한 단백질 내의 아스파라긴 잔기의 아미드 질소에 연결된 N-아세틸글루코사민 잔기를 함유한다. 당단백질 상에 발견된 우세 당은 글루코스, 갈락토스, 만노스, 푸코스, N-아세틸갈락토사민 (GalNAc), N-아세틸글루코사민 (GlcNAc) 및 시알산 (예를 들어, N-아세틸-뉴라민산 (NANA))이다. 당 기의 프로세싱은 ER의 루멘에서 공-번역적으로 발생되고, N-연결된 당단백질에 대하여 골지체(Golgi apparatus)에서

번역 후에 지속된다.

[0551] N-글리칸은 $Man_3GlcNAc_2$의 공통의 펜타사카라이드 코어를 갖는다 ("Man"은 만노스를 지칭하고; "Glc"는 글루코스를 지칭하며; "NAc"는 N-아세틸을 지칭하고; GlcNAc는 N-아세틸글루코사민을 지칭한다). 통상적으로, N-글리칸 구조는 좌측에 비-환원성 말단이 제시되고 우측에 환원성 말단이 제시된다. N-글리칸의 환원성 말단은 단백질 상의 글리코실화 부위를 포함하는 Asn 잔기에 부착되는 말단이다. N-글리칸은 "트리만노스 코어", "펜타사카라이드 코어" 또는 "파우시만노스(paucimannose) 코어"로서 지칭되기도 하는 $Man_3GlcNAc_2$ ("Man3") 코어 구조에 부가되는 말초 당 (예를 들어, GlcNAc, 갈락토스, 푸코스 및 시알산)을 포함하는 분지 (안테나)의 수와 관련하여 상이하다. N-글리칸은 그의 분지된 구성분에 따라서 분류된다 (예를 들어, 고 만노스, 복합체 또는 혼성체). "고 만노스" 유형 N-글리칸은 5개 이상의 만노스 잔기를 갖는다. "복합체" 유형 N-글리칸은 전형적으로, "트리만노스" 코어의 1,3 만노스 아암(arm)에 부착된 적어도 1개의 GlcNAc 및 1,6 만노스 아암에 부착된 적어도 1개의 GlcNAc를 갖는다. 복합체 N-글리칸은 또한, 시알산 또는 유도체 (예를 들어, "NANA" 또는 "NeuAc"; 여기서, "Neu"는 뉴라민산을 지칭하고 "Ac"는 아세틸을 지칭한다)로 임의로 변형되는 갈락토스 ("Gal") 또는 N-아세틸갈락토사민 ("GalNAc") 잔기를 가질 수 있다. 복합체 N-글리칸은 또한, "이등분" GlcNAc 및 코어 푸코스 ("Fuc")를 포함하는 쇄내 치환을 가질 수 있다. 복합체 N-글리칸은 또한, "트리만노스 코어" 상에 다중 안테나를 가질 수 있는데, 이는 종종 "다중 안테나형 글리칸"으로서 지칭된다. "혼성체" N-글리칸은 트리만노스 코어의 1,3 만노스 아암의 말단 상에 적어도 1개의 GlcNAc, 및 트리만노스 코어의 1,6 만노스 아암 상에 0개 또는 그 초과의 만노스를 갖는다. 각종의 N-글리칸이 "글리코형"으로서 지칭되기도 한다.

[0552] 복합체 N-글리칸과 관련하여, 용어 "G-2", "G-1", "G0", "G1", "G2", "A1", 및 "A2"는 다음을 의미한다. "G-2"는 $Man_3GlcNAc_2$로서 명확히 규명될 수 있는 N-글리칸 구조를 지칭하고; 용어 "G-1"은 $GlcNAcMan_3GlcNAc_2$로서 명확히 규명될 수 있는 N-글리칸 구조를 지칭하며; 용어 "G0"은 $GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$로서 명확히 규명될 수 있는 N-글리칸 구조를 지칭하고; 용어 "G1"은 $GalGlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$로서 명확히 규명될 수 있는 N-글리칸 구조를 지칭하며; 용어 "G2"는 $Gal_2GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$로서 명확히 규명될 수 있는 N-글리칸 구조를 지칭하고; 용어 "A1"은 $NANAGal_2GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$로서 명확히 규명될 수 있는 N-글리칸 구조를 지칭하며; 용어 "A2"는 $NANA_2Gal_2GlcNAc_2Man_3GlcNAc_2$로서 명확히 규명될 수 있는 N-글리칸 구조를 지칭한다. 달리 표시되지 않는 한, 용어 "G-2", "G-1", "G0", "G1", "G2", "A1", 및 "A2"는 N-글리칸의 환원성 말단에서 GlcNAc 잔기에 부착된 푸코스가 결여되는 N-글리칸 종을 지칭한다. 상기 용어가 "F"를 포함하는 경우, 이러한 "F"는 N-글리칸 종이 N-글리칸의 환원성 말단에서 GlcNAc 잔기 상의 푸코스 잔기를 함유한다는 것을 표시한다. 예를 들어, G0F, G1F, G2F, A1F, 및 A2F는 모두, N-글리칸이 이러한 N-글리칸의 환원성 말단에서 GlcNAc 잔기에 부착된 푸코스 잔기를 추가로 포함한다는 것을 표시한다. 하등 진핵생물, 예컨대 효모 및 섬유상 진균은 푸코스를 생성하는 N-글리칸을 정상적으로 생산하지 않는다.

[0553] 다중-안테나형 N-글리칸과 관련하여, 용어 "다중-안테나형 N-글리칸"은 N-글리칸의 1,6 아암 또는 1,3 아암의 비-환원성 말단을 포함하는 만노스 잔기 상의 GlcNAc 잔기, 또는 N-글리칸의 1,6 아암 및 1,3 아암의 비-환원성 말단을 포함하는 각각의 만노스 잔기 상의 GlcNAc 잔기를 추가로 포함하는 N-글리칸을 지칭한다. 따라서, 다중-안테나형 N-글리칸은 식 $GlcNAc_{(2-4)}Man_3GlcNAc_2$, $Gal_{(1-4)}GlcNAc_{(2-4)}Man_3GlcNAc_2$, 또는 $NANA_{(1-4)}Gal_{(1-4)}GlcNAc_{(2-4)}Man_3GlcNAc_2$로써 명확히 규명될 수 있다. 용어 "1-4"는 1, 2, 3, 또는 4개의 잔기를 지칭한다.

[0554] 이등분된 N-글리칸과 관련하여, 용어 "이등분된 N-글리칸"은 GlcNAc 잔기가 N-글리칸의 환원성 말단에서 만노스 잔기와 연결되는 N-글리칸을 지칭한다. 이등분된 N-글리칸은 식 $GlcNAc_3Man_3GlcNAc_2$로써 명확히 규명될 수 있는데, 여기서 각 만노스 잔기는 그의 비-환원성 말단에서 GlcNAc 잔기에 연결된다. 이와는 달리, 다중-안테나형 N-글리칸이 $GlcNAc_3Man_3GlcNAc_2$로서 명확히 규명되는 경우, 상기 식은 2개의 GlcNAc 잔기가 N-글리칸의 2개의 아암 중 1개의 비-환원성 말단에서 만노스 잔기에 연결되고, 1개의 GlcNAc 잔기가 N-글리칸의 다른 아암의 비-환원성 말단에서 만노스 잔기에 연결된다는 것을 표시한다.

[0555] **항체 물리적 특성**

[0556] 본원에 개시된 항-LAG3 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) 및 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 추가로, 경쇄 또는 중쇄 면역글로불린 가변 영역 내에 1개 이상의 글리코실화 부위를 함유할 수 있다.

이러한 글리코실화 부위는 변경된 항원-결합성으로 인해 항체의 pK를 변경시켜 주거나 또는 항체 또는 단편의 면역원성을 증가시켜 줄 수 있다 (Marshall et al. (1972) *Annu Rev Biochem* 41:673-702; Gala and Morrison (2004) *J Immunol* 172:5489-94; Wallick et al (1988) *J Exp Med* 168:1099-109; Spiro (2002) *Glycobiology* 12:43R-56R; Parekh et al (1985) *Nature* 316:452-7; Mimura et al. (2000) *Mol Immunol* 37:697-706). 글리코실화는 N-X-S/T 서열을 함유하는 모티프에서 발생하는 것으로 공지되어 있다.

[0557] 각각의 항-LAG3 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) 또는 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 독특한 등전점 (pI)을 가질 것이다. 예를 들어, 일부 항체, 예컨대 Ab6은 약 6.3의 pI를 갖는다.

[0558] 각각의 항-LAG3 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) 또는 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 특징적인 융점을 가질 것인데, 융점이 보다 높다는 것은 전반적인 생체내 안정성이 더 크다는 것을 표시한다 (Krishnamurthy R and Manning MC (2002) *Curr Pharm Biotechnol* 3:361-71). 일반적으로, T_{M1} [초기 언폴딩 (unfolding)의 온도]은 60℃ 초과, 65℃ 초과, 또는 70℃ 초과일 수 있다. 항체 또는 단편의 융점은 시차 주사 열량계 (문헌 [Chen et al (2003) *Pharm Res* 20:1952-60; Ghirlando et al (1999) *Immunol Lett* 68:47-52]) 또는 원편광 이색성 (문헌 [Murray et al. (2002) *J. Chromatogr Sci* 40:343-9])을 이용하여 측정할 수 있다.

[0559] 추가 실시양태에서, 신속하게 분해되지 않는 항-LAG3 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) 및 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)을 선별한다. 항체 또는 단편의 분해는 모세관 전기영동 (CE) 및 MALDI-MS를 이용하여 측정될 수 있다 (Alexander AJ and Hughes DE (1995) *Anal Chem* 67:3626-32).

[0560] 추가 실시양태에서, 불필요한 면역 반응의 촉발 및/또는 변경되거나 또는 불리한 약동학적 특성을 초래할 수 있는 응집 효과를 최소한으로 갖는 항-LAG3 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) 및 그의 항원-결합성 단편을 선별한다. 일반적으로, 항체 및 단편은 25% 이하, 20% 이하, 15% 이하, 10% 이하, 또는 5% 이하의 응집은 허용된다. 응집은 크기 배제 칼럼 (SEC), 고 성능 액체 크로마토그래피 (HPLC), 및 광 산란을 포함한 몇 가지 기술에 의해 측정될 수 있다.

[0561] **항체 접합체**

[0562] 본원에 개시된 항-LAG3 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) 및 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 또한, 화학적 모이어티와 접합될 수 있다. 이러한 접합된 항체 및 단편은 본 발명의 일부이다. 화학적 모이어티는 특히, 중합체, 방사성 핵종 또는 세포독성 인자일 수 있다. 특별한 실시양태에서, 화학적 모이어티는 대상체의 체내에서 항체 또는 단편의 반감기를 증가시켜 주는 중합체이다. 적합한 중합체는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) (예를 들어, 2 kDa, 5 kDa, 10 kDa, 12 kDa, 20 kDa, 30 kDa 또는 40 kDa의 분자량을 갖는 PEG), 덱스트란 및 모노메톡시폴리에틸렌 글리콜 (mPEG)을 포함하지만 이에 제한되지 않는 친수성 중합체를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 문헌 [Lee, et al., (1999) (*Bioconj. Chem.* 10:973-981)]에는 PEG 접합된 단일쇄 항체가 개시되어 있다. 문헌 [Wen, et al., (2001) (*Bioconj. Chem.* 12:545-553)]에는 방사성 금속 킬레이터 (디에틸렌트리아민펜타아세트산 (DTPA))에 부착되는 PEG와 항체를 접합시키는 것이 개시되어 있다.

[0563] 본원에 개시된 항-LAG3 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) 및 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 또한, 표지, 예컨대 ^{99}Tc, ^{90}Y, ^{111}In, ^{32}P, ^{14}C, ^{125}I, ^{3}H, ^{131}I, ^{11}C, ^{15}O, ^{13}N, ^{18}F, ^{35}S, ^{51}Cr, ^{57}To, ^{226}Ra, ^{60}Co, ^{59}Fe, ^{57}Se, ^{152}Eu, ^{67}CU, ^{217}Ci, ^{211}At, ^{212}Pb, ^{47}Sc, ^{109}Pd, ^{234}Th, 및 ^{40}K, ^{157}Gd, ^{55}Mn, ^{52}Tr, 및 ^{56}Fe와 접합시킬 수 있다.

[0564] 본원에 개시된 항-LAG3 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) 및 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 또한, 예를 들어 그의 생물학적 (예를 들어, 혈청) 반감기를 증가시키기 위해 PEG화할 수 있다. 항체 또는 단편을 PEG화하기 위하여, 이러한 항체 또는 단편을 전형적으로, 1개 이상의 PEG 기가 항체 또는 항체 단편에 부착되도록 하는 조건하에, 반응성 형태의 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 예컨대 PEG의 반응성 에스테르 또는 알데히드 유도체와 반응시킨다. 특별한 실시양태에서, PEG화는 반응성 PEG 분자 (또는 유사한 반응성 수용성 중합

체)와의 아실화 반응 또는 알킬화 반응을 통하여 수행된다. 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "폴리에틸렌 글리콜"은 다른 단백질, 예컨대 모노 (C1-C10) 알콕시- 또는 아릴옥시-폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜-말레이미드를 유도체화하기 위해 사용되어 왔던 PEG의 형태 중 임의의 것을 포괄한다. 특정 실시양태에서, PEG화될 항체 또는 단편은 아글리코실화된 항체 또는 단편이다. 단백질을 PEG화하는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있고, 이를 본 발명의 항체에 적용할 수 있다 (예를 들어, EP 0 154 316 및 EP 0 401 384 참조).

[0565] 본원에 개시된 항-LAG3 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) 및 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 또한, 형광단, 예컨대 희토류 킬레이트제, 플루오레스세인 및 그의 유도체, 로다민 및 그의 유도체, 이소티오시아네이트, 피코에리트린, 피코시아닌, 알로피코시아닌, o-프탈알데히드, 플루오레스카민, ^{152}Eu, 댄실, 움벨리페론, 루시페린, 루미날 표지, 이소루미날 표지, 방향족 아크리디늄 에스테르 표지, 이미다졸 표지, 아크리디늄 염 표지, 옥살레이트 에스테르 표지, 아에쿠오린 표지, 2,3-디히드로프탈라진디온, 비오틴/아비딘, 스핀 표지 및 안정한 유리 라디칼을 포함한, 형광성 또는 화학발광성 표지와 접합될 수 있다.

[0566] 항-LAG3 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) 및 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 또한, 세포독성 인자, 예컨대 디프테리아 독소, 슈도모나스 아에루기노사 (*Pseudomonas aeruginosa*) 외독소 A 쇄, 리신 A 쇄, 아브린 A 쇄, 모데신 A 쇄, 알파-사르신, 알레우리테스 포르디이 (*Aleurites fordii*) 단백질 및 화합물 (예를 들어, 지방산), 디안틴 단백질, 피토이아카 아메리카나 (*Phytoiacca americana*) 단백질 PAPI, PAPII, 및 PAP-S, 모모르디카 카란티아 (*momordica charantia*) 억제제, 쿠르신, 크로틴, 사포나리아 오피시날리스 (*saponaria officinalis*) 억제제, 미토겔린, 레스트릭토신, 페노마이신 및 에노마이신과 접합될 수 있다.

[0567] 항-LAG3 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) 및 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)을 각종 모이어티와 접합시키는 것으로 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법을 이용할 수 있는데, 이는 문헌 [Hunter, et al., (1962) *Nature* 144:945; David, et al., (1974) *Biochemistry* 13:1014; Pain, et al., (1981) J. Immunol. Meth. 40:219; and Nygren, J., (1982) *Histochem. and Cytochem.* 30:407]에 기재된 방법을 포함한다. 항체 및 단편을 접합시키는 방법은 관련 기술분야에 통상적이고 매우 널리 공지되어 있다.

[0568] **항-LAG3 항체의 치료적 용도**

[0569] 추가로, 암 치료 또는 예방에 유효할 수 있는, 본원에 개시되는 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을 투여함으로써, 이러한 암 치료를 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간 대상체에게서 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 이러한 대상체는 종양 세포 외에도, LAG3을 발현하는 종양 침윤성 림프구 (TIL), 예컨대 T-세포를 포함하는 암, 예를 들어 고형 종양, 예를 들어, 골육종, 횡문근육종, 신경모세포종, 신장암, 백혈병, 신장 이행 세포암, 방광암, 윌름스 암, 난소암, 췌장암, 유방암 (예를 들어, *BRCA1* 및/또는 *BRCA2*에서의 돌연변이를 특징으로 함), 전립선암, 골암, 폐암 (예를 들어, 비-소세포 폐암), 위암, 결장직장암, 자궁경부암, 활막 육종, 두경부암, 편평 세포 암종, 다발성 골수종, 신장 세포암, 망막모세포종, 간모세포종, 간세포 암종, 흑색종, 신장의 횡문근양 종양, 유윙 육종, 연골육종, 뇌암, 교모세포종, 수막종, 뇌하수체 선종, 전정 신경초종, 원시 신경외배엽 종양, 수모세포종, 성상세포종, 악성 성상세포종, 희돌기교종, 뇌실막세포종, 맥락막총 유두종, 진성 적혈구증가증, 혈소판증가증, 특발성 골수섬유증, 연질 조직 육종, 갑상선암, 자궁내막암, 카르시노이드 암 또는 간암, 유방암 또는 위암으로 인해 고통받고 있고 이를 치료하고자 한다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 암은, 예를 들어 상기 언급된 변종의 전이암이다.

[0570] 본 발명은 또한, 감염성 질환의 치료 또는 예방에 유효할 수 있는, 본원에 개시된 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을 특정 대상체에게 투여함으로써, 이러한 대상체에게서 감염성 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 감염성 질환은 바이러스성 감염이다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 감염성 질환은 박테리아성 감염이다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 감염성 질환은 기생충 감염이다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 감염성 질환은 진균성 감염이다.

[0571] 본 발명은 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 치료상 유효량을, 임의로 본원에 논의된 추가의 화학요법제 또는 치료 과정 중 임의의 것과 연합하여 투여할 뿐만 아니라 상기 항체 또는 단편을 포함한 조성물을

상기 추가의 화학요법제와 연합하여 투여함으로써, 본원에 논의된 암 또는 감염성 질환 중 임의의 것을 치료하는 방법을 포함한다.

[0572] 본 발명의 특정 실시양태에서, 바이러스성 감염은 인간 면역결핍증 바이러스 (HIV), 에볼라 바이러스, 간염 바이러스 (A형, B형, 또는 C형), 헤르페스 바이러스 [예를 들어, VZV, HSV-I, HAV-6, HSV-II, 및 CMV, 엡스타인 바 바이러스(Epstein Barr virus)], 아데노바이러스, 인플루엔자 바이러스, 플라비바이러스, 에코바이러스, 리노바이러스, 콕사키 바이러스, 코로나바이러스, 호흡기 합포체 바이러스, 볼거리 바이러스, 로타바이러스, 홍역 바이러스, 풍진 바이러스, 파보바이러스, 백시니아 바이러스, HTLV 바이러스, 뎅기 바이러스, 유두종 바이러스, 연속종(molluscum) 바이러스, 폴리오바이러스, 광견병 바이러스, JC 바이러스 또는 아르보바이러스성 뇌염 바이러스로 이루어진 군으로부터 선택된 바이러스로의 감염이다.

[0573] 본 발명의 특정 실시양태에서, 박테리아성 감염은 클라미디아 (*Chlamydia*), 리케치아 박테리아, 미코박테리아, 스타필로코쿠스(staphylococcus), 스트렙토코쿠스(streptococcus), 뉴모노코쿠스(pneumonococcus), 메닝고코쿠스(meningococcus) 및 고노코쿠스(gonococcus), 클렙시엘라(klebsiella), 프로테우스(proteus), 세라티아(serratia), 슈도모나스(pseudomonas), 레지오넬라 (*Legionella*), 코리네박테리움 디프테리아에 (*Corynebacterium diphtheriae*), 살모넬라 (*Salmonella*), 바실루스(bacillus), 비브리오 콜레라에 (*Vibrio cholerae*), 클로스트리디움 테타니 (*Clostridium tetani*), 클로스트리디움 보툴리눔 (*Clostridium botulinum*), 바실루스 안트리시스 (*Bacillus anthricis*), 예르시니아 페스티스 (*Yersinia pestis*), 미코박테리움 레프라에 (*Mycobacterium leprae*), 미코박테리움 레프로마토시스 (*Mycobacterium lepromatosis*), 및 보리엘라 (*Borriella*)로 이루어진 군으로부터 선택된 박테리아로의 감염이다.

[0574] 본 발명의 특정 실시양태에서, 진균성 감염은 칸디다 [알비칸스, 크루세이 (*krusei*), 글라브라타 (*glabrata*), 트로피칼리스 (*tropicalis*) 등], 크립토코쿠스 네오포르만스 (*Cryptococcus neoformans*), 아스페르길루스 [푸미가투스 (*fumigatus*), 니거 등], 속 무코랄레스 (*Mucorales*) [무코르 (*mucor*), 압시디아 (*absidia*), 리조푸스 (*rhizopus*)], 스포로트릭스 스켄키이 (*Sporothrix schenkii*), 블라스토마이세스 데르마티티디스 (*Blastomyces dermatitidis*), 파라코시디오이데스 브라실리엔시스 (*Paracoccidioides brasiliensis*), 코시디오이데스 임미티스 (*Coccidioides immitis*) 및 히스토플라스마 캅술라툼 (*Histoplasma capsulatum*)으로 이루어진 군으로부터 선택된 진균으로의 감염이다.

[0575] 본 발명의 특정 실시양태에서, 기생충 감염은 엔타모에바 히스토리티카 (*Entamoeba histolytica*), 발란티디움 콜리 (*Balantidium coli*), 나에글레리아 포울레리 (*Naegleria fowleri*), 아칸타모에바 (*Acanthamoeba*), 기아르디아 람비아 (*Giardia lambia*), 크립토스포리디움 (*Cryptosporidium*), 뉴모시스티스 카리니이 (*Pneumocystis carinii*), 플라스모디움 비박스 (*Plasmodium vivax*), 바베시아 미크로티 (*Babesia microti*), 트리파노소마 브루세이 (*Trypanosoma brucei*), 트리파노소마 크루지 (*Trypanosoma cruzi*), 레이슈마니아 도노바니 (*Leishmania donovani*), 톡소플라스마 곤디이 (*Toxoplasma gondii*), 닙포스트롱길루스 브라실리엔시스 (*Nippostrongylus brasiliensis*)로 이루어진 군으로부터 선택된 기생충으로의 감염이다.

[0576] 또한, 본 발명은 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9, 22D2, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 임의로 추가의 화학요법제, 예를 들어 퀨브롤리주맙 또는 니볼루맙과 연합하여 특정 대상체 (예를 들어, 인간)에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체 [예를 들어, 대상체는 암 또는 감염성 질환 (예를 들어, 본원에 논의된 바와 같음)으로 인해 고통받고 있다]에게서 MHC 부류 II에 대한 LAG3 결합을 방지 또는 억제하거나, 항원-특이적 T-세포 활성화를 증강시키거나 또는 인터류킨-2의 T-세포 생성을 자극하는 방법을 제공한다.

[0577] 본 발명의 범위는 특정 대상체에게서 암 또는 감염성 질환을 치료하기 위한 의약을 제조하는 데 있어서의, 본원에 개시된 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 용도를 제공한다.

[0578] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 골육종의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 (임의로, 퀨브롤리주맙 또는 니볼루맙과 연합하여) 투여하는 것을 포함하는, 골육종의 치료 또는 예방 방법을 포함한다.

[0579] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 횡문근육종의 치료 또는 예방

을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 (임의로, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙과 연합하여) 투여하는 것을 포함하는, 횡문근육종의 치료 또는 예방 방법을 포함한다.

[0580] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 신경모세포종의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 (임의로, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙과 연합하여) 투여하는 것을 포함하는, 신경모세포종의 치료 또는 예방 방법을 포함한다.

[0581] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 신장암의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 (임의로, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙과 연합하여) 투여하는 것을 포함하는, 신장암의 치료 또는 예방 방법을 포함한다.

[0582] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 백혈병의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 (임의로, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙과 연합하여) 투여하는 것을 포함하는, 백혈병의 치료 또는 예방 방법을 포함한다.

[0583] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 신장 이행 세포암의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 (임의로, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙과 연합하여) 투여하는 것을 포함하는, 신장 이행 세포암의 치료 또는 예방 방법을 포함한다.

[0584] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 방광암의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 (임의로, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙과 연합하여) 투여하는 것을 포함하는, 방광암의 치료 또는 예방 방법을 포함한다.

[0585] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 윌름스 암의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 (임의로, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙과 연합하여) 투여하는 것을 포함하는, 윌름스 암의 치료 또는 예방 방법을 포함한다.

[0586] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 난소암의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 (임의로, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙과 연합하여) 투여하는 것을 포함하는, 난소암의 치료 또는 예방 방법을 포함한다.

[0587] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 췌장암의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 (임의로, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙과 연합하여) 투여하는 것을 포함하는, 췌장암의 치료 또는 예방 방법을 포함한다.

[0588] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 유방암의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 (임의로, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙과 연합하여) 투여하는 것을 포함하는, 유방암의 치료 또는 예방 방법을 포함한다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 유방암의 치료 또는 예방 방법은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편의 유효량을, 안트라시클린 (예를 들어, 독소루비신 및/또는 에피루비신) 및/또는 탁산 (예를 들어, 파클리탁셀 및/또는 도세탁셀)과 연합하여 투여하는 것을 포함한다. 임의로, 안트라시클린 및 탁산은 5-플루오로우라실 (5-FU), 시클로포스파미드, 및 카르보플라틴과 연합된다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 유방암이 HER2 양성인 경우, 항-LAG3 항체 또는 단편은 트라스투주맙과 연합하여, 임의로 탁산 및/또는 페르투주맙과 함께 투여한다.

[0589] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 전립선암의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 (임의로, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙과 연합하여) 투여하는 것을 포함하

는, 전립선암의 치료 또는 예방 방법을 포함한다.

[0590] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 골암의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 (임의로, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙과 연합하여) 투여하는 것을 포함하는, 골암의 치료 또는 예방 방법을 포함한다.

[0591] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 폐암의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 (임의로, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙과 연합하여) 투여하는 것을 포함하는, 폐암의 치료 또는 예방 방법을 포함한다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 폐암의 치료 또는 예방 방법은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편의 유효량을, 베바시주맙 및/또는 세툭시맙과 연합하여 투여하는 것을 포함한다.

[0592] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 비-소세포 폐암의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 (임의로, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙과 연합하여) 투여하는 것을 포함하는, 비-소세포 폐암의 치료 또는 예방 방법을 포함한다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 비-소세포 폐암의 치료 또는 예방 방법은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편의 유효량을, 시스플라틴, 카르보플라틴, 파클리탁셀, 알부민-결합된 파클리탁셀, 도세탁셀, 겜시타빈, 비노렐빈, 이리노테칸, 에토포시드, 빈블라스틴, 및/또는 페메트렉세드와 연합하여 투여하는 것을 포함한다.

[0593] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 위암의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 (임의로, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙과 연합하여) 투여하는 것을 포함하는, 위암의 치료 또는 예방 방법을 포함한다.

[0594] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 결장직장암의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 (임의로, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙과 연합하여) 투여하는 것을 포함하는, 결장직장암의 치료 또는 예방 방법을 포함한다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 결장직장암의 치료 또는 예방 방법은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편의 유효량을, 5-플루오로우라실 (5-FU), 카페시타빈, 이리노테칸 및/또는 옥살리플라틴 [예를 들어, FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI 또는 카페옥스(CapeOx)]과 연합하여 투여하는 것을 포함한다.

[0595] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 자궁경부암의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 (임의로, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙과 연합하여) 투여하는 것을 포함하는, 자궁경부암의 치료 또는 예방 방법을 포함한다.

[0596] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 활막 육종의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 (임의로, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙과 연합하여) 투여하는 것을 포함하는, 활막 육종의 치료 또는 예방 방법을 포함한다.

[0597] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 두경부암의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 (임의로, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙과 연합하여) 투여하는 것을 포함하는, 두경부암의 치료 또는 예방 방법을 포함한다.

[0598] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 편평 세포 암종의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 (임의로, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙과 연합하여) 투여하는 것을 포함하는, 편평 세포 암종의 치료 또는 예방 방법을 포함한다.

[0599] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 다발성 골수종의 치료 또는 예

방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 (임의로, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙과 연합하여) 투여하는 것을 포함하는, 다발성 골수종의 치료 또는 예방 방법을 포함한다.

[0600] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 신장 세포암의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 (임의로, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙과 연합하여) 투여하는 것을 포함하는, 신장 세포암의 치료 또는 예방 방법을 포함한다.

[0601] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 망막모세포종의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 (임의로, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙과 연합하여) 투여하는 것을 포함하는, 망막모세포종의 치료 또는 예방 방법을 포함한다.

[0602] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 간모세포종의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 (임의로, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙과 연합하여) 투여하는 것을 포함하는, 간모세포종의 치료 또는 예방 방법을 포함한다.

[0603] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 간세포 암종의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 (임의로, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙과 연합하여) 투여하는 것을 포함하는, 간세포 암종의 치료 또는 예방 방법을 포함한다.

[0604] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 흑색종의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 (임의로, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙과 연합하여) 투여하는 것을 포함하는, 흑색종의 치료 또는 예방 방법을 포함한다.

[0605] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 신장의 횡문근양 종양의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 (임의로, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙과 연합하여) 투여하는 것을 포함하는, 신장의 횡문근양 종양의 치료 또는 예방 방법을 포함한다.

[0606] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 유윙 육종의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 (임의로, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙과 연합하여) 투여하는 것을 포함하는, 유윙 육종의 치료 또는 예방 방법을 포함한다.

[0607] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 연골육종의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 (임의로, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙과 연합하여) 투여하는 것을 포함하는, 연골육종의 치료 또는 예방 방법을 포함한다.

[0608] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 뇌암의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 (임의로, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙과 연합하여) 투여하는 것을 포함하는, 뇌암의 치료 또는 예방 방법을 포함한다.

[0609] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 교모세포종의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 (임의로, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙과 연합하여) 투여하는 것을 포함하는, 교모세포종의 치료 또는 예방 방법을 포함한다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 다형성 교모세포종의 치료 또는 예방 방법은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편의 유효량을 테모졸로미드와 연합하여 투여하는 것을 포함한다.

[0610] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 수막종의 치료 또는 예방을 필

요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 (임의로, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙과 연합하여) 투여하는 것을 포함하는, 수막종의 치료 또는 예방 방법을 포함한다.

[0611] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 뇌하수체 선종의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 (임의로, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙과 연합하여) 투여하는 것을 포함하는, 뇌하수체 선종의 치료 또는 예방 방법을 포함한다.

[0612] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 전정 신경초종의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 (임의로, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙과 연합하여) 투여하는 것을 포함하는, 전정 신경초종의 치료 또는 예방 방법을 포함한다.

[0613] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 원시 신경외배엽 종양의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 (임의로, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙과 연합하여) 투여하는 것을 포함하는, 원시 신경외배엽 종양의 치료 또는 예방 방법을 포함한다.

[0614] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 수모세포종의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 (임의로, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙과 연합하여) 투여하는 것을 포함하는, 수모세포종의 치료 또는 예방 방법을 포함한다.

[0615] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 성상세포종의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 (임의로, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙과 연합하여) 투여하는 것을 포함하는, 성상세포종의 치료 또는 예방 방법을 포함한다.

[0616] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 악성 성상세포종의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 (임의로, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙과 연합하여) 투여하는 것을 포함하는, 악성 성상세포종의 치료 또는 예방 방법을 포함한다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 난치성 악성 성상세포종의 치료 또는 예방 방법은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편의 유효량을 테모졸로미드와 연합하여 투여하는 것을 포함한다.

[0617] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 희돌기교종의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 (임의로, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙과 연합하여) 투여하는 것을 포함하는, 희돌기교종의 치료 또는 예방 방법을 포함한다.

[0618] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 뇌실막세포종의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 (임의로, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙과 연합하여) 투여하는 것을 포함하는, 뇌실막세포종의 치료 또는 예방 방법을 포함한다.

[0619] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 맥락막총 유두종의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 (임의로, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙과 연합하여) 투여하는 것을 포함하는, 맥락막총 유두종의 치료 또는 예방 방법을 포함한다.

[0620] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 진성 적혈구증가증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 (임의로, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙과 연합하여) 투여하는 것을 포함하는, 진성 적혈구증가증의 치료 또는 예방 방법을 포함한다.

[0621] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 혈소판증가증의 치료 또는 예

방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 (임의로, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙과 연합하여) 투여하는 것을 포함하는, 혈소판증가증의 치료 또는 예방 방법을 포함한다.

[0622] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 특발성 골수섬유증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 (임의로, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙과 연합하여) 투여하는 것을 포함하는, 특발성 골수섬유증의 치료 또는 예방 방법을 포함한다.

[0623] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 연질 조직 육종의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 (임의로, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙과 연합하여) 투여하는 것을 포함하는, 연질 조직 육종의 치료 또는 예방 방법을 포함한다.

[0624] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 갑상선암의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 (임의로, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙과 연합하여) 투여하는 것을 포함하는, 갑상선암의 치료 또는 예방 방법을 포함한다.

[0625] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 자궁내막암의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 (임의로, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙과 연합하여) 투여하는 것을 포함하는, 자궁내막암의 치료 또는 예방 방법을 포함한다.

[0626] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 카르시노이드 암의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 (임의로, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙과 연합하여) 투여하는 것을 포함하는, 카르시노이드 암의 치료 또는 예방 방법을 포함한다.

[0627] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 간암의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 (임의로, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙과 연합하여) 투여하는 것을 포함하는, 간암의 치료 또는 예방 방법을 포함한다.

[0628] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 유방암 (예를 들어, *BRCA1* 및/또는 *BRCA2*에서의 돌연변이를 특징으로 함)의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 (임의로, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙과 연합하여) 투여하는 것을 포함하는, 유방암 (예를 들어, *BRCA1* 및/또는 *BRCA2*에서의 돌연변이를 특징으로 함)의 치료 또는 예방 방법을 포함한다.

[0629] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 위암의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 (임의로, 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙과 연합하여) 투여하는 것을 포함하는, 위암의 치료 또는 예방 방법을 포함한다.

[0630] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 인간 면역결핍증 바이러스 (HIV) 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-바이러스 치료제, 예컨대 프로테아제 억제제, 뉴클레오시드/뉴클레오티드 역전사효소 억제제, 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제, 진입 억제제, 융합 억제제 또는 인테그라제 억제제를 투여한다.

[0631] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 분디부교(Bundibugyo) 바이러스 (BDBV), 수단(Sudan) 바이러스 (SUDV), 타에이 포레스트(Taei Forest) 바이러스 (TAFV) 및/또는 에볼라 바이러스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-바이러스 치료제, 예컨대 BDBV, SUDV, TAFV 또는 에볼라 바이러스와 특이적으로 결합하는 하나 이상의 항체, 또는 뉴클레오시드

RNA 중합효소 억제제; 또는 백신을 투여한다.

[0632] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, A형 간염 바이러스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-바이러스 치료제를 투여한다.

[0633] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, B형 간염 바이러스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-바이러스 치료제를 투여한다.

[0634] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, C형 간염 바이러스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-바이러스 치료제, 예컨대 인터페론 및/또는 리바비린을 투여한다.

[0635] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 헤르페스 바이러스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-바이러스 치료제를 투여한다.

[0636] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 수포성 구내염 바이러스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-바이러스 치료제를 투여한다.

[0637] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 단순 포진 바이러스-I 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-바이러스 치료제를 투여한다.

[0638] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, HAV-6 바이러스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-바이러스 치료제를 투여한다.

[0639] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 단순 포진 바이러스-II 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-바이러스 치료제를 투여한다.

[0640] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 시토메갈로바이러스 (CMV) 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-바이러스 치료제를 투여한다.

[0641] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 엡스타인 바 바이러스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-바이러스 치료제를 투여한다.

[0642] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 아데노바이러스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 바이러

스 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-바이러스 치료제를 투여한다.

[0643] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 인플루엔자 바이러스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-바이러스 치료제를 투여한다.

[0644] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 플라비바이러스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-바이러스 치료제를 투여한다.

[0645] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 에코바이러스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-바이러스 치료제를 투여한다.

[0646] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 리노바이러스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-바이러스 치료제를 투여한다.

[0647] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 콕사키 바이러스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-바이러스 치료제를 투여한다.

[0648] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 코로나바이러스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-바이러스 치료제를 투여한다.

[0649] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 호흡기 합포체 바이러스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-바이러스 치료제를 투여한다.

[0650] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 볼거리 바이러스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-바이러스 치료제를 투여한다.

[0651] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 로타바이러스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-바이러스 치료제를 투여한다.

[0652] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 홍역 바이러스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-바이러스 치료제를 투여한다.

[0653] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 풍진 바이러스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-바이러스 치료제를 투여한다.

[0654] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2;

예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 파보바이러스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-바이러스 치료제를 투여한다.

[0655] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 백시니아 바이러스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-바이러스 치료제를 투여한다.

[0656] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 인간 T-림프영양성 바이러스 (HTLV) 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-바이러스 치료제를 투여한다.

[0657] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 뎅기 바이러스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-바이러스 치료제를 투여한다.

[0658] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 유두종 바이러스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-바이러스 치료제를 투여한다.

[0659] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 연속종 바이러스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-바이러스 치료제를 투여한다.

[0660] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 폴리오바이러스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-바이러스 치료제를 투여한다.

[0661] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 광견병 바이러스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-바이러스 치료제를 투여한다.

[0662] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 존 커닝햄(John Cunningham) 바이러스 (JC 바이러스) 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-바이러스 치료제를 투여한다.

[0663] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 아르보바이러스성 뇌염 바이러스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 바이러스 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-바이러스 치료제를 투여한다.

[0664] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 클라미디아 트라코마티스 (*Chlamydia trachomatis*) 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-박테리아

항생제를 투여한다.

[0665] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 리케치아 박테리아 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-박테리아 항생제를 투여한다.

[0666] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 미코박테리아 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-박테리아 항생제를 투여한다.

[0667] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 스타필로코쿠스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-박테리아 항생제를 투여한다.

[0668] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 스트렙토코쿠스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-박테리아 항생제를 투여한다.

[0669] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 뉴모노코쿠스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-박테리아 항생제를 투여한다.

[0670] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 메닝고코쿠스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-박테리아 항생제를 투여한다.

[0671] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 고노코쿠스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-박테리아 항생제를 투여한다.

[0672] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 클렙시엘라 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-박테리아 항생제를 투여한다.

[0673] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 프로테우스 [예를 들어, 피. 불가리스 (*P. vulgaris*), 피. 미라빌리스 (*P. mirabilis*), 또는 피. 페네리 (*P. penneri*)] 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-박테리아 항생제를 투여한다.

[0674] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 세라티아 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-박테리아 항생제를 투여한다.

[0675] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 슈도모나스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-박테리아 항생제를 투여한다.

[0676] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 레지오넬라 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-박테리아 항생제를 투여한다.

[0677] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 코리네박테리움 디프테리아에 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-박테리아 항생제를 투여한다.

[0678] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 살모넬라 [예를 들어, 살모넬라 본고리 (*Salmonella bongori*) 또는 살모넬라 엔테리카 (*Salmonella enterica*)] 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-박테리아 항생제를 투여한다.

[0679] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 바실루스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-박테리아 항생제를 투여한다.

[0680] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 비브리오 콜레라에 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-박테리아 항생제를 투여한다.

[0681] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 클로스트리디움 테타니 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-박테리아 항생제를 투여한다.

[0682] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 클로스트리디움 보툴리눔 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-박테리아 항생제를 투여한다.

[0683] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 바실루스 안트라시스 (*Bacillus anthracis*) 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-박테리아 항생제를 투여한다.

[0684] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 예르시니아 페스티스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-박테리아 항생제를 투여한다.

[0685] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 렙토스피라 (*Leptospira*) 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-박테리아 항생제를 투여한다.

[0686] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 보렐리아 (*Borrelia*) 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-박테리아 항생제를 투여한다.

[0687] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 칸디다 알비칸스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-진균 치료제를 투여한다.

[0688] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 칸디다 크루세이 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-진균 치료제를 투여한다.

[0689] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 칸디다 글라브라타 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-진균 치료제를 투여한다.

[0690] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 칸디다 트로피칼리스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-진균 치료제를 투여한다.

[0691] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 크립토코쿠스 네오포르만스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-진균 치료제를 투여한다.

[0692] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 아스페르길루스 푸미가투스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-진균 치료제를 투여한다.

[0693] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 아스페르길루스 니거 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-진균 치료제를 투여한다.

[0694] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 무코랄레스 무코르 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-진균 치료제를 투여한다.

[0695] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 무코랄레스 압시디아 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-진균 치료제를 투여한다.

[0696] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 무코랄레스 리조푸스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-진균 치료제를 투여한다.

[0697] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 스포로트릭스 스켄키이 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-진균 치료제를 투여한다.

[0698] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 블라스토마이세스 데르마티티

디스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-진균 치료제를 투여한다.

[0699] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 파라코시디오이데스 브라실리엔시스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-진균 치료제를 투여한다.

[0700] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 코시디오이데스 임미티스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-진균 치료제를 투여한다.

[0701] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 히스토플라스마 캅술라툼 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 항-진균 치료제를 투여한다.

[0702] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 엔타모에바 히스토리티카 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다.

[0703] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 발란티디움 콜리 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다.

[0704] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 나에글레리아 포울레리 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다.

[0705] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 아칸타모에바 종 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다.

[0706] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 기아르디아 람비아 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다.

[0707] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 크립토스포리디움 종 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다.

[0708] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 뉴모시스티스 카리니이 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다.

[0709] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 플라스모디움 비박스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다.

[0710] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 바베시아 미크로티 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다.

[0711] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 트리파노소마 브루세이 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다.

[0712] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 트리파노소마 크루지 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다.

[0713] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 레이슈마니아 도노바니 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다.

[0714] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 톡소플라스마 곤디이 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다.

[0715] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 유효량을, 닙포스트롱길루스 브라실리엔시스 감염의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 이러한 대상체에게서 상기 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다.

[0716] "대상체"는 포유류, 예컨대, 예를 들어, 인간, 개, 고양이, 말, 암소, 마우스, 래트, 원숭이 (예를 들어, 시노몰구스 원숭이, 예를 들어 마카카 파스시쿨라리스 또는 마카카 물라타) 또는 토끼이다.

[0717] 특별한 실시양태에서, 본원에 개시되는 본 발명의 항-LAG3 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은, 임의의 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게서, 예를 들어 본원에 논의된 바와 같은 임의의 질환, 예컨대 암을 치료 또는 예방하기 위하여, 단독으로 사용될 수 있거나, 또는 다른 추가의 치료제 및/또는 치료 과정과 연합하여 사용될 수 있다. 상기 항체 및 단편을 추가의 치료제와 연합하여 포함하는 조성물 또는 키트, 예를 들어 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물이 또한, 본 발명의 일부이다.

[0718] 특별한 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 항암 치료제 또는 면역조정 약물, 예컨대 면역조정 수용체 억제제, 예를 들어 이러한 수용체와 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원-결합성 단편과 연합하여 사용될 수 있다.

[0719] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 억제제 (예를 들어, 작은 유기 분자 또는 항체 또는 그의 항원-결합성 단편), 예컨대 MTOR (라파마이신의 포유류 표적) 억제제, 세포독성제, 백금 작용제, BRAF 억제제, CDK4/6 억제제, EGFR 억제제, VEGF 억제제, 미세소관 안정화제, 탁산, CD20 억제제, CD52 억제제, CD30억제제, RANK (핵 인자 카파-B의 수용체 활성화제) 억제제, RANKL (핵 인자 카파-B 리간드의 수용체 활성화제) 억제제, ERK 억제제, MAP 키나제 억제제, AKT 억제제, MEK 억제제, PI3K 억제제, HER1 억제제, HER2 억제제, HER3 억제제, HER4 억제제, Bc12 억제제, CD22 억제제, CD79b 억제제, ErbB2 억제제, 또는 파르네실 단백질 트랜스퍼라제 억제제 중 하나 이상과 연합된다.

[0720] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 항-PD1 (예를 들어, 펨브롤리주맙, 니볼루맙, CT-011), 항-PDL1, 항-CTLA4, 항-TIM3, 항-CS1 (예를 들어, 엘로투주맙), 항-KIR2DL1/2/3 (예를 들어, 리릴루맙), 항-CD27, 항-CD137 (예를 들어, 우렐루맙), 항-GITR (예를 들어, TRX518), 항-PD-L1 (예를 들어, BMS-936559, MSB0010718C 또는 MPDL3280A), 항-PD-L2, 항-ILT1, 항-ILT2, 항-ILT3, 항-ILT4, 항-ILT5, 항-ILT6, 항-ILT7, 항-ILT8, 항-CD40, 항-OX40, 항-CD137, 항-KIR2DL1, 항-KIR2DL2/3, 항-KIR2DL4, 항-KIR2DL5A, 항-KIR2DL5B, 항-KIR3DL1, 항-KIR3DL2, 항-KIR3DL3, 항-NKG2A, 항-NKG2C, 항-NKG2E, 또는 상기 표적의 임의의 작은 유기 분자 억제제; IL-10, 항-IL10, 항-TSLP (흉선 기질 림포포이에틴) 또는 PEG화 IL-10 중 하나 이상과 연합된다.

[0721] 본 발명의 특정 실시양태에서, PEG화 IL-10 분자 상의 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 모이어티의 분자량은 약 12,000 달톤 또는 약 20,000 달톤이다. 본 발명의 특정 실시양태에서, PEG화 IL-10 (예를 들어, PEG화 인간 IL-10)은 링커 (예를 들어, C_{2-12} 알킬, 예컨대 --$CH_2CH_2CH_2$--)를 통하여 IL-10의 단일 서브유닛의 단일 아미노산 잔기에 공유적으로 부착된 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 분자를 포함하는데, 상기 아미노산 잔기는 N-말단 아미노산 잔기의 알파 아미노 기 또는 리신 잔기의 엡실론 아미노 기이다. 본 발명의 특정 실시양태에서 PEG화 IL-10은 $(PEG)_b$-L-NH-IL-10 (여기서, b는 1 내지 9이고, L은 IL-10의 단일 아미노산 잔기의 질소 (N)에 공유적으로 부착된 C_{2-12} 알킬 링커 모이어티이다)이다. 본 발명의 특정 실시양태에서, PEG화 IL-10의 IL-10은 식 [X--O(CH_2CH_2O)$_n$]$_b$-L-NH-IL-10 [여기서, X는 H 또는 C_{1-4} 알킬이고; n은 20 내지 2300이며; b는 1 내지 9이고; L은 하나의 IL-10 서브유닛의 아미노 말단에서 알파 아미노 기의 질소 (N)에 공유적으로 부착되는 C_{1-11} 알킬 링커 모이어티인데; 단 b가 1 초과인 경우, 총 n은 2300을 초과하지 않는다]을 갖는다 (US7,052,686 참조).

[0722] 본 발명의 특정 실시양태에서, 항-IL-10 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체)은 다음에 제시된 CDR을 포함한다:

[0723] CDR-L1: KTSQNIFENLA (서열식별번호: 465)

[0724] CDR-L2: NASPLQA (서열식별번호: 466)

[0725] CDR-L3: HQYYSGYT (서열식별번호: 467)

[0726] CDR-H1: GFTFSDYHMA (서열식별번호: 468)

[0727] CDR-H2: SITLDATYTYYRDSVRG (서열식별번호: 469)

[0728] CDR-H3:HRGFSVWLDY (서열식별번호: 470)

[0729] (US 7,662,379 참조).

[0730] 본 발명의 특정 실시양태에서, 항-TSLP 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체)은 다음에 제시된 CDR을 포함한다:

[0731] CDR-H1: GYIFTDYAMH (서열식별번호: 428);

[0732] CDR-H2: TFIPLLDTSDYNQNFK (서열식별번호: 429);

[0733] CDR-H3: MGVTHSYVMDA (서열식별번호: 430);

[0734] CDR-L1: RASQPISISVH (서열식별번호: 431);

[0735] CDR-L2: FASQSIS (서열식별번호: 432);

[0736] CDR-L3: QQTFSLPYT (서열식별번호: 433);

[0737] (WO 2008/76321 참조).

[0738] 본 발명의 특정 실시양태에서, 항-CD27 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체)은 다음에 제시된 CDR을 포함한다:

[0739] CDR-H1: GFIIKATYMH (서열식별번호: 420);

[0740] CDR-H2: RIDPANGETKYDPKFQV (서열식별번호: 421);

[0741] CDR-H3: YAWYFDV (서열식별번호: 422);

[0742] CDR-L1: RASENIYSFLA (서열식별번호: 423);

[0743] CDR-L2: HAKTLAE (서열식별번호: 424);

[0744] CDR-L3: QHYYGSPLT (서열식별번호: 425);

[0745] (WO2012/04367 참조).

[0746] 따라서, 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)을 펨브롤리주맙과 연합하여 포함하는 조성물; 뿐만 아니라 이러한 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편의 유효량을 펨브롤리주맙과 연합하여 특정 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 (예를 들어, 펨브롤리주맙은 3주마다 1회 200 mg 투여된다), 이러한 대상체에게서 암을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 임의로, 대상체에게 또한, 또 다른 추가의 치료제와 연합하여 투여한다.

[0747] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 다음 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 (또는 그의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3):

[0748] QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTTDSSTT
TAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPA
PEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (서열식별번호: 41); 및 다음 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 (또는 그의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3):

[0749] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLASYLESGVPARFSGSGSGTDFTL
TISSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열식별번호: 42)를 포함하는 펨브롤리주맙 항체와 연합된다.

[0750] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 다음 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 중쇄 (또는 그의 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3):

[0751] QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDNSKN
TLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGP
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (서열식별번호: 43); 및 다음 아미노산 서열을 포함하는 면역글로불린 경쇄 (또는 그의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3):

[0752] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISS
LEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL
QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열식별번호: 44)를 포함하는 항체와 연합된다.

[0753] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4,

Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 13-시스-레티노산, 3-[5-(메틸술포닐피페라딘메틸)-인돌릴]-퀴놀론, 4-히드록시타목시펜, 5-데옥시우리딘, 5'-데옥시-5-플루오로우리딘, 5-플루오로우라실, 6-머캅토푸린, 7-히드록시스타우로스포린, A-443654, 아비라테론아세테이트, 아브락산, ABT-578, 아콜비펜, ADS-100380, 아플리베르셉트, ALT-110, 알트레타민, 아미포스틴, 아미노글루테티미드, 암루비신, 암사크린, 아나그렐리드, 아나스트로졸, 안지오스타틴, AP-23573, ARQ-197, 아르족시펜, AS-252424, AS-605240, 아스파라기나제, ATI3387, AT-9263, 아트라센탄, 악시티닙, AZD1152, 바실루스 칼메트-게랑 (BCG) 백신, 바타불린, BC-210, 베소두톡스, 베바시주맙, BGJ398, 비칼루타미드, Bio111, BIO140, BKM120, 블레오마이신, BMS-214662, BMS-247550, BMS-275291, BMS-310705, 보르테지밉, 부세렐린, 부술판, 칼시트리올, 캄프토테신, 카네르티닙, 카페시타빈, 카르보플라틴, 카르무스틴, CC8490, CEA (재조합 백시니아-암배아 항원 백신), 세디라닙, CG-1521, CG-781, 클라미도신, 클로람부실, 클로로톡신, 실렌기티드, 시미티딘, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로드로네이트, 코비메트닙, COL-3, CP-724714, 시클로포스파미드, 시프로테론, 시프로테론아세테이트, 시타라빈, 시토신아라비노시드, 다브라페닙, 다카르바진, 다시노스타트, 닥티노마이신, 달로투주맙, 다누세르팁, 다사타닙, 다우노루비신, 데카타닙, 데구엘린, 데닐류킨, 데옥시코포르마이신, 뎁시펩티드, 디아릴프로피오니트릴, 디에틸스틸베스트롤, 디프티톡스, DNE03, 도세탁셀, 도비티닙, 독소루비신, 드롤록시펜, 에도테카린, 이트륨-90 표지된-에도트레오티드, 에도트레오티드, EKB-569, EMD121974, 엔코라페닙, 엔도스타틴, 엔잘루타미드, 엔자스타우린, 에피루비신, 에피틸론 B, ERA-923, 에르비툭스, 에를로티닙, 에스트라디올, 에스트라무스틴, 에토포시드, 에베롤리무스, 엑세메스탄, 피클라투주맙, 피나스테리드, 플라보피리돌, 플록수리딘, 플루다라빈, 플루드로코르티손, 플루옥시메스테론, 플루타미드, FOLFOX 요법, 폴베스트란트, 갈레테론, 가네테스핍, 게피티닙, 겜시타빈, 기마테칸, 글루코피라노실 지질 A, 고세렐린, 고세렐린 아세테이트, 고시폴, GSK461364, GSK690693, HMR-3339, 히드록시프로게스테론카프로에이트, 히드록시우레아, IC87114, 이다루비신, 이독시펜, 이포스파미드, IM862, 이마티닙, IMC-1C11, 이미퀴모드, INC280, INCB24360, INO1001, 인터페론, 인터류킨-2, 인터류킨-12, 이필리무맙, 이리노테칸, JNJ-16241199, 케토코나졸, KRX-0402, 라파티닙, 라소폭시펜, LEE011, 레트로졸, 류코보린, 류프롤리드, 류프롤리드 아세테이트, 레바미솔, 리포솜 포착된 파클리탁셀, 로무스틴, 로나파르닙, 루칸톤, LY292223, LY292696, LY293646, LY293684, LY294002, LY317615, LY3009120, 마리마스타트, 메클로르에타민, 메드록시프로게스테론아세테이트, 메게스트롤아세테이트, MEK162, 멜팔란, 머캅토푸린, 메스나, 메토트렉세이트, 미트라마이신, 미토마이신, 미토탄, 미톡산트론, 열 사멸된 미코박테리움 오부엔세 (*Mycobacterium obuense*)의 현탁제, 토자세르팁, MLN8054, 나티토클락스, 네오바스타트, 네라티닙, 뉴라디압, 닐로티닙, 닐루티미드, 놀라트렉세드, NVP-BEZ235, 옵리메르센, 옥트레오티드, 오파투무맙, 오레고보맙, 오르나투주맙, 오르테로넬, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 팔보시클립, 파미드로네이트, 파니투무맙, 파조파닙, PD0325901, PD184352, PEG-인터페론, 페메트렉세드, 펜토스타틴, 페리포신, 페닐알라닌무스타드, PI-103, 픽틸리십, PIK-75, 피펜독시펜, PKI-166, 플리카마이신, 폴리-ICLC, 포르피머, 프레드니손, 프로카르바진, 프로게스틴, PSK 단백질 결합된 폴리사카라이드 [바시디오마이세테 코리올루스 베르시콜로르 (*Basidiomycete coriolus versicolor*)로부터 유래됨], PLX8394, PX-866, R-763, 랄록시펜, 랄티트렉세드, 라족신, 리다포롤리무스, 리툭시맙, 로미뎁신, RTA744, 루비테칸, 스크립타이드, Sdx102, 셀리시클립, 셀루메티닙, 세막사닙, SF1126, 시롤리무스, SN36093, 소라페닙, 스피로놀락톤, 스쿠알라민, SR13668, 스트렙토조신, SU6668, 수베로일아날리드 히드록삼산, 수니티닙, 합성 에스트로겐, 탈람파넬, 탈리모겐 라헤르파렙벡, 타목시펜, 테모졸로미드, 템시롤리무스, 테니포시드, 테스밀리펜, 테스토스테론, 테트란드린, TGX-221, 탈리도미드, 6-티오구아닌, 티오테파, 티실리무맙, 티피파르닙, 티보자닙, TKI-258, TLK286, TNFα (종양 괴사 인자 알파), 토포테칸, 토레미펜 시트레이트, 트라벡테딘, 트라메티닙, 트라스투주맙, 트레티노인, 트리코스타틴 A, 트리시리빈포스페이트 일수화물, 트립토렐린 파모에이트, TSE-424, 우라실 무스타드, 발프로산, 발루비신, 반데타닙, 바탈라닙, VEGF 트랩, 베무라페닙, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 비노렐빈, 비탁신, 비테스판, 보리노스타트, VX-745, 워트만닌, Xr311, 바실루스 투베르쿨로시스 (*Bacillus tuberculosis*)의 Z-100 온수 추출물, 자놀리무맙, ZK186619, ZK-304709, ZM336372 또는 ZSTK474 중 임의의 하나 이상과 연합된다.

[0754] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 다음을 포함하지만, 그에 제한되지 않는 하나 이상의 항구토제와 연합된다: 카소피탄트 [글락소스미스클라인(GlaxoSmithKline)], 네투피탄트 [MGI-헬신(Helsinn)] 및 다른 NK-1 수용체 길항제, 팔로노세트론 [MGI 파르마(Pharma)에 의해 알록시(Aloxi)로서 판매됨], 아프레피탄트 [머크 앤 캄파니(Merck and Co.; 미국 뉴저지주 로웨이)에 의해 에멘드(Emend)로서 판매됨], 디펜히드라민 [화이자 (Pfizer; 미국 뉴욕주 뉴욕)에 의해 베나드릴(Benadryl®)로서 판매됨], 히드록시진 [화이자 (미국 뉴욕주 뉴욕)에 의해 아

타락스(Atarax®)로서 판매됨], 메토클로프라미드 [AH 로빈스 캄파니 (AH Robins Co.; 미국 버지니아주 리치몬드)에 의해 레글란(Reglan®)으로서 판매됨], 로라제팜 [와이어스 (Wyeth; 미국 뉴저지주 매디슨)에 의해 아티반(Ativan®)으로서 판매됨], 알프라졸람 [화이자 (미국 뉴욕주 뉴욕)에 의해 재낵스(Xanax®)로서 판매됨], 할로페리돌 [오르토-맥네일 (Ortho-McNeil; 미국 뉴저지주 래리턴)에 의해 할돌(Haldol®)로서 판매됨], 드로페리돌 [이납신(Inapsine®)], 드로나비놀 [솔베이 파마슈티칼스, 인크. (Solvay Pharmaceuticals, Inc.; 미국 조지아주 매리에타)에 의해 마리놀(Marinol®)로서 판매됨], 덱사메타손 [머크 앤 캄파니 (미국 뉴저지주 로웨이)에 의해 데카드론(Decadron®)으로서 판매됨], 메틸프레드니솔론 [화이자 (미국 뉴욕주 뉴욕)에 의해 메드롤(Medrol®)로서 판매됨], 프로클로르페라진 [글락소스미스클라인 (미국 노스캐롤라이나주 리서치 트라이앵글 파크)에 의해 콤파진(Compazine®)으로서 판매됨], 그라니세트론 [호프만-라 로슈 인크. (Hoffmann-La Roche Inc.; 미국 뉴저지주 너틀리)에 의해 키트릴(Kytril®)로서 판매됨], 온단세트론 [글락소스미스클라인 (미국 노스캐롤라이나주 리서치 트라이앵글 파크)에 의해 조프란(Zofran®)으로서 판매됨], 돌라세트론 [사포니-아벤티스 (Sanofi-Aventis; 미국 뉴욕주 뉴욕)에 의해 안제메트(Anzemet®)로서 판매됨], 트로피세트론 [노바르티스 (Novartis; 미국 뉴저지주 이스트 하노버)에 의해 나보반(Navoban®)으로서 판매됨].

[0755] 암 치료의 다른 부작용은 적혈구 및 백혈구 결핍증이다. 따라서, 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 이러한 결핍증을 치료 또는 예방하는 작용제, 예컨대, 예를 들어, 필그라스팀, PEG-필그라스팀, 에리트로포이에틴, 에포에틴 알파 또는 다르베포에틴 알파와 연합된다.

[0756] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 백신과 연합된다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 백신은 항암 백신, 펩티드 백신 또는 DNA 백신이다. 예를 들어, 본 발명의 특정 실시양태에서, 백신은 종양 세포 (예를 들어, 조사된 종양 세포) 또는 수지상 세포 (예를 들어, 종양 펩티드로 펄스된 수지상 세포)이다.

[0757] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 치료 과정과 연합하여 투여된다. 치료 과정은 임의의 임상적으로 측정 가능한 정도로써, 예를 들어 암 및/또는 감염성 질환의 한 가지 이상의 증상의 퇴행 또는 제거를 유도하는 것에 의해서든지 아니면 이러한 증상(들), 예를 들어 암 증상, 예컨대 종양 성장 또는 전이의 진행을 억제하는 것에 의해서든지 간에, 치료받는 대상체에게서, 예를 들어 암 및/또는 감염성 질환의 한 가지 이상의 증상을 완화시키기 위하여, 이러한 대상체를 치료하는 데 있어서 의사 또는 임상의에 의해 수행된 하나 이상의 단계이다.

[0758] 본 발명의 특정 실시양태에서, 치료 과정은 항암 방사선 요법이다. 예를 들어, 본 발명의 특정 실시양태에서, 방사선 요법은 외부 빔 요법 (EBT)인데, 이는 고-에너지 X선의 빔을 종양 위치에 전달하는 방법이다. 빔은 환자 외부에서 생성되며 (예를 들어, 선형 가속기에 의함), 종양 부위를 표적으로 한다. 이러한 X선은 암세포를 파괴할 수 있고 조심스럽게 치료 계획을 세우면 주변의 정상적인 조직을 보호할 수 있다. 방사성 선원은 환자의 신체 내부에 있지 않다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 방사선 요법은 양성자 빔 요법인데, 이는 X선 대신 양성자를 이용하여 병이 있는 조직을 폭격하는 입체조형 요법의 한 유형이다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 방사선 요법은 입체조형 외부 빔 방사선 요법인데, 이는 방사선 요법을 개개인의 신체 구조에 맞추기 위해 첨단 기술을 이용하는 과정이다.

[0759] 본 발명의 특정 실시양태에서, 방사선 요법은 근접조사요법인데, 이는 방사성 물질을 신체 내에 일시적으로 배치하는 것으로, 통상적으로 특정 부위에 방사선의 추가 선량 또는 부스트를 제공하기 위해 이용된다.

[0760] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)과 연합하여 투여되는 외과적 과정은 외과적 종양절제술이다.

[0761] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 MTOR (라파마이신의 포유류 표적) 억제제와 연합된다.

[0762] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체,

예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 세포독성제와 연합된다.

[0763] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 백금 작용제와 연합된다.

[0764] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 EGFR 억제제와 연합된다.

[0765] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 VEGF 억제제와 연합된다.

[0766] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 미세소관 안정화제와 연합된다.

[0767] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 탁산, CD20 억제제와 연합된다.

[0768] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 CD52 억제제와 연합된다.

[0769] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 CD30 억제제와 연합된다.

[0770] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 RANK (핵 인자 카파-B의 수용체 활성화제) 억제제와 연합된다.

[0771] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 RANKL (핵 인자 카파-B 리간드의 수용체 활성화제) 억제제와 연합된다.

[0772] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은, 예를 들어 흑색종 치료를 위하여 BRAF 억제제와 연합된다.

[0773] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은, 예를 들어 흑색종 치료를 위하여 CDK4/6 억제제와 연합된다.

[0774] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 ERK 억제제와 연합된다.

[0775] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 MAP 키나제 억제제와 연합된다.

[0776] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 AKT 억제제와 연합된다.

[0777] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은, 예를 들어 흑색종 치료를 위하여 MEK 억제제와 연합된다.

[0778] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 PI3K 억제제와 연합된다.

[0779] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 HER1 억제제와 연합된다.

[0780] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 HER2 억제제와 연합된다.

[0781] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 HER3 억제제와 연합된다.

[0782] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 HER4 억제제와 연합된다.

[0783] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 Bc12 억제제와 연합된다.

[0784] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 CD22 억제제와 연합된다.

[0785] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 CD79b 억제제와 연합된다.

[0786] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 ErbB2 억제제와 연합된다.

[0787] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 파르네실 단백질 트랜스퍼라제 억제제와 연합된다.

[0788] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 항-PD1과 연합된다.

[0789] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 니볼루맙과 연합된다.

[0790] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 CT-011과 연합된다.

[0791] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4,

Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 항-PDL1과 연합된다.

[0792] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 항-CTLA4와 연합된다.

[0793] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 항-TIM3과 연합된다.

[0794] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 항-CS1과 연합된다.

[0795] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 엘로투주맙과 연합된다.

[0796] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 항-KIR2DL1/2/3과 연합된다.

[0797] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 리릴루맙과 연합된다.

[0798] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 항-CD137 항체 또는 그의 항원-결합성 단편, 예를 들어 효능제 항-CD137 항체 또는 단편과 연합된다.

[0799] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 우렐루맙과 연합된다.

[0800] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 항-GITR과 연합된다.

[0801] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 TRX518과 연합된다.

[0802] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 항-PD-L1과 연합된다.

[0803] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 BMS-936559와 연합된다.

[0804] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 MSB0010718C와 연합된다.

[0805] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 MPDL3280A와 연합된다.

[0806] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 항-PD-L2와 연합된다.

[0807] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 항-ILT1과 연합된다.

[0808] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 항-ILT2와 연합된다.

[0809] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 항-ILT3과 연합된다.

[0810] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 항-ILT4와 연합된다.

[0811] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 항-ILT5와 연합된다.

[0812] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 항-ILT6과 연합된다.

[0813] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 항-ILT7과 연합된다.

[0814] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 항-ILT8과 연합된다.

[0815] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 항-CD40과 연합된다.

[0816] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 항-OX40과 연합된다.

[0817] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 항-CD137과 연합된다.

[0818] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 항-KIR2DL1과 연합된다.

[0819] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 항-KIR2DL2/3과 연합된다.

[0820] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4,

Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 항-KIR2DL4와 연합된다.

[0821] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 항-KIR2DL5A와 연합된다.

[0822] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 항-KIR2DL5B와 연합된다.

[0823] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 항-KIR3DL1과 연합된다.

[0824] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 항-KIR3DL2와 연합된다.

[0825] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 항-KIR3DL3과 연합된다.

[0826] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 항-NKG2A와 연합된다.

[0827] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 항-NKG2C와 연합된다.

[0828] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 항-NKG2E와 연합된다.

[0829] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 IL-10과 연합된다.

[0830] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 항-IL10과 연합된다.

[0831] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 항-TSLP (흉선 기질 림포포이에틴)와 연합된다.

[0832] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 PEG화 IL-10과 연합된다. 본 발명의 특정 실시양태에서, PEG화-IL-10은 대상체에게 20 마이크로그램/kg 이하 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20 마이크로그램/kg)의 용량으로 투여한다. 예를 들어, 1일 20 마이크로그램/kg 이하의 용량을, 예를 들어 4번 이하 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4번)의 28일 주기동안 투여하는데, 예를 들어 4번의 28일 주기 동안 1일 20 마이크로그램/kg을 투여한다.

[0833] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 13-시스-레티노산과 연합된다.

[0834] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체,

예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 3-[5-(메틸술포닐피페라딘메틸)-인돌릴]-퀴놀론과 연합된다.

[0835] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 4-히드록시타목시펜과 연합된다.

[0836] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 5-데옥시우리딘과 연합된다.

[0837] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 5'-데옥시-5-플루오로우리딘과 연합된다.

[0838] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 5-플루오로우라실과 연합된다.

[0839] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 6-머캅토푸린과 연합된다.

[0840] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 7-히드록시스타우로스포린과 연합된다.

[0841] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 A-443654와 연합된다.

[0842] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 아비라테론아세테이트와 연합된다.

[0843] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 아브락산과 연합된다.

[0844] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 ABT-578과 연합된다.

[0845] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 아콜비펜과 연합된다.

[0846] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 ADS-100380과 연합된다.

[0847] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 ALT-110과 연합된다.

[0848] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 알트레타민과 연합된다.

[0849] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 아미포스틴과 연합된다.

[0850] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 아미노글루테티미드와 연합된다.

[0851] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 암루비신과 연합된다.

[0852] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 암사크린과 연합된다.

[0853] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 아나그렐리드와 연합된다.

[0854] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 아나스트로졸과 연합된다.

[0855] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 안지오스타틴과 연합된다.

[0856] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 AP-23573과 연합된다.

[0857] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 ARQ-197과 연합된다.

[0858] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 아르족시펜과 연합된다.

[0859] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 AS-252424와 연합된다.

[0860] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 AS-605240과 연합된다.

[0861] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 아스파라기나제와 연합된다.

[0862] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 AT-9263과 연합된다.

[0863] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4,

Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 아트라센탄과 연합된다.

[0864] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 악시티닙과 연합된다.

[0865] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 AZD1152와 연합된다.

[0866] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 바실루스 칼메트-게랑 (BCG) 백신과 연합된다.

[0867] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 바타불린과 연합된다.

[0868] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 BC-210과 연합된다.

[0869] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 베소두톡스와 연합된다.

[0870] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 베바시주맙과 연합된다.

[0871] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 비칼루타미드와 연합된다.

[0872] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 Bio111과 연합된다.

[0873] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 BIO140과 연합된다.

[0874] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 블레오마이신과 연합된다.

[0875] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 BMS-214662와 연합된다.

[0876] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 BMS-247550과 연합된다.

[0877] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 BMS-275291과 연합된다.

[0878] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체,

예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 BMS-310705와 연합된다.

[0879] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 보르테지밉과 연합된다.

[0880] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 부세렐린과 연합된다.

[0881] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 부술판과 연합된다.

[0882] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 칼시트리올과 연합된다.

[0883] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 캄프토테신과 연합된다.

[0884] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 카네르티닙과 연합된다.

[0885] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 카페시타빈과 연합된다.

[0886] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 카르보플라틴과 연합된다.

[0887] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 카르무스틴과 연합된다.

[0888] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 CC8490과 연합된다.

[0889] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 CEA (재조합 백시니아-암배아 항원 백신)와 연합된다.

[0890] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 세디라닙과 연합된다.

[0891] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 CG-1521과 연합된다.

[0892] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 CG-781과 연합된다.

[0893] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 클라미도신과 연합된다.

[0894] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 클로람부실과 연합된다.

[0895] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 클로로톡신과 연합된다.

[0896] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 실렌기티드와 연합된다.

[0897] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 시미티딘과 연합된다.

[0898] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 시스플라틴과 연합된다.

[0899] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 클라드리빈과 연합된다.

[0900] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 클로드로네이트와 연합된다.

[0901] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 COL-3과 연합된다.

[0902] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 CP-724714와 연합된다.

[0903] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 시클로포스파미드와 연합된다.

[0904] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 시프로테론과 연합된다.

[0905] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 시프로테론아세테이트와 연합된다.

[0906] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 시타라빈과 연합된다.

[0907] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4,

Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 시토신아라비노시드와 연합된다.

[0908] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 다카르바진과 연합된다.

[0909] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 다시노스타트와 연합된다.

[0910] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 닥티노마이신과 연합된다.

[0911] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 달로투주맙과 연합된다.

[0912] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 다누세르팁과 연합된다.

[0913] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 다사타닙과 연합된다.

[0914] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 다우노루비신과 연합된다.

[0915] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 데카타닙과 연합된다.

[0916] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 데구엘린과 연합된다.

[0917] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 데닐류킨과 연합된다.

[0918] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 데옥시코포르마이신과 연합된다.

[0919] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 뎁시펩티드와 연합된다.

[0920] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 디아릴프로피오니트릴과 연합된다.

[0921] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 디에틸스틸베스트롤과 연합된다.

[0922] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체,

예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 디프티톡스와 연합된다.

[0923] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 도세탁셀과 연합된다.

[0924] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 도비티닙과 연합된다.

[0925] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 독소루비신과 연합된다.

[0926] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 드롤록시펜과 연합된다.

[0927] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 에도테카린과 연합된다.

[0928] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 이트륨-90 표지된-에도트레오티드와 연합된다.

[0929] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 에도트레오티드와 연합된다.

[0930] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 EKB-569와 연합된다.

[0931] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 EMD121974와 연합된다.

[0932] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 엔도스타틴과 연합된다.

[0933] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 엔잘루타미드와 연합된다.

[0934] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 엔자스타우린과 연합된다.

[0935] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 에피루비신과 연합된다.

[0936] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 에피틸론 B와 연합된다.

[0937] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 ERA-923과 연합된다.

[0938] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 세툭시맙과 연합된다.

[0939] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 에를로티닙과 연합된다.

[0940] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 에스트라디올과 연합된다.

[0941] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 에스트라무스틴과 연합된다.

[0942] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 에토포시드와 연합된다.

[0943] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 에베롤리무스와 연합된다.

[0944] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 엑세메스탄과 연합된다.

[0945] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 피클라투주맙과 연합된다.

[0946] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 피나스테리드와 연합된다.

[0947] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 플라보피리돌과 연합된다.

[0948] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 플록수리딘과 연합된다.

[0949] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 플루다라빈과 연합된다.

[0950] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 플루드로코르티손과 연합된다.

[0951] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4,

Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 플루옥시메스테론과 연합된다.

[0952] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 플루타미드와 연합된다.

[0953] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 FOLFOX 요법과 연합된다.

[0954] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 풀베스트란트와 연합된다.

[0955] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 갈레테론과 연합된다.

[0956] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 게피티닙과 연합된다.

[0957] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 겜시타빈과 연합된다.

[0958] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 기마테칸과 연합된다.

[0959] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 글리코피라노실 지질 A와 연합된다.

[0960] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 고세렐린과 연합된다.

[0961] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 고세렐린 아세테이트와 연합된다.

[0962] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 고시폴과 연합된다.

[0963] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 GSK461364와 연합된다.

[0964] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 GSK690693과 연합된다.

[0965] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 HMR-3339와 연합된다.

[0966] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체,

예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 히드록시프로게스테론카프로에이트와 연합된다.

[0967] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 히드록시우레아와 연합된다.

[0968] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 IC87114와 연합된다.

[0969] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 이다루비신과 연합된다.

[0970] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 이독시펜과 연합된다.

[0971] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 이포스파미드와 연합된다.

[0972] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 IM862와 연합된다.

[0973] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 이마티닙과 연합된다.

[0974] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 이미퀴모드와 연합된다.

[0975] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 IMC-1C11과 연합된다.

[0976] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 INCB24360과 연합된다.

[0977] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 INO1001과 연합된다.

[0978] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 인터페론과 연합된다.

[0979] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 인터류킨-2 (IL-2)와 연합된다.

[0980] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 인터류킨-12 (IL-12)와 연합된다.

[0981] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 이필리무맙과 연합된다.

[0982] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 이리노테칸과 연합된다.

[0983] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 JNJ-16241199와 연합된다.

[0984] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 케토코나졸과 연합된다.

[0985] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 KRX-0402와 연합된다.

[0986] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 라파티닙과 연합된다.

[0987] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 라소폭시펜과 연합된다.

[0988] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 레트로졸과 연합된다.

[0989] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 류코보린과 연합된다.

[0990] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 류프롤리드와 연합된다.

[0991] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 류프롤리드 아세테이트와 연합된다.

[0992] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 레바미솔과 연합된다.

[0993] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 리포솜 포착된 파클리탁셀과 연합된다.

[0994] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 로무스틴과 연합된다.

[0995] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4,

Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 로나파르닙과 연합된다.

[0996] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 루칸톤과 연합된다.

[0997] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 LY292223과 연합된다.

[0998] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 LY292696과 연합된다.

[0999] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 LY293646과 연합된다.

[1000] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 LY293684와 연합된다.

[1001] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 LY294002와 연합된다.

[1002] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 LY317615와 연합된다.

[1003] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 마리마스타트와 연합된다.

[1004] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 메클로르에타민과 연합된다.

[1005] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 메드록시프로게스테론아세테이트와 연합된다.

[1006] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 메게스트롤아세테이트와 연합된다.

[1007] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 멜팔란과 연합된다.

[1008] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 머캅토푸린과 연합된다.

[1009] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 메스나와 연합된다.

[1010] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체,

예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 메토트렉세이트와 연합된다.

[1011] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 미트라마이신과 연합된다.

[1012] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 미토마이신과 연합된다.

[1013] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 미토탄과 연합된다.

[1014] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 미톡산트론과 연합된다.

[1015] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 토자세르팁과 연합된다.

[1016] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 열 사멸된 미코박테리움 오부엔세의 현탁제와 연합된다.

[1017] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 MLN8054와 연합된다.

[1018] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 네오바스타트와 연합된다.

[1019] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 네라티닙과 연합된다.

[1020] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 뉴라디압과 연합된다.

[1021] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 닐로티닙과 연합된다.

[1022] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 닐루티미드와 연합된다.

[1023] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 놀라트렉세와 연합된다.

[1024] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 NVP-BEZ235와 연합된다.

[1025] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 옵리메르센과 연합된다.

[1026] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 옥트레오티드와 연합된다.

[1027] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 오파투무맙과 연합된다.

[1028] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 오레고보맙과 연합된다.

[1029] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 오르테로넬과 연합된다.

[1030] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 옥살리플라틴과 연합된다.

[1031] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 파클리탁셀과 연합된다.

[1032] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 팔보시클립과 연합된다.

[1033] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 파미드로네이트와 연합된다.

[1034] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 파니투무맙과 연합된다.

[1035] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 파조파닙과 연합된다.

[1036] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 PD0325901과 연합된다.

[1037] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 PD184352와 연합된다.

[1038] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 PEG-인터페론과 연합된다.

[1039] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4,

Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 페메트렉세드와 연합된다.

[1040] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 펜토스타틴과 연합된다.

[1041] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 페리포신과 연합된다.

[1042] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 페닐알라닌 무스타드와 연합된다.

[1043] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 PI-103과 연합된다.

[1044] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 픽틸리십과 연합된다.

[1045] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 PIK-75와 연합된다.

[1046] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 피펜독시펜과 연합된다.

[1047] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 PKI-166과 연합된다.

[1048] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 플리카마이신과 연합된다.

[1049] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 폴리-ICLC와 연합된다.

[1050] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 포르피머와 연합된다.

[1051] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 프레드니손과 연합된다.

[1052] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 프로카르바진과 연합된다.

[1053] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 프로게스틴과 연합된다.

[1054] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체,

예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 PSK 단백질 결합된 폴리사카라이드 (바시디오마이세테 코리올루스 베르시콜로르로부터 유래됨)와 연합된다.

[1055] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 PX-866과 연합된다.

[1056] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 R-763과 연합된다.

[1057] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 랄록시펜과 연합된다.

[1058] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 랄티트렉세드와 연합된다.

[1059] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 라족신과 연합된다.

[1060] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 리다포롤리무스와 연합된다.

[1061] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 리툭시맙과 연합된다.

[1062] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 로미뎁신과 연합된다.

[1063] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 RTA744와 연합된다.

[1064] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 루비테칸과 연합된다.

[1065] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 스크립타이드와 연합된다.

[1066] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 Sdx102와 연합된다.

[1067] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 셀리시클립과 연합된다.

[1068] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 셀루메티닙과 연합된다.

[1069] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 세막사닙과 연합된다.

[1070] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 SF1126과 연합된다.

[1071] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 시롤리무스와 연합된다.

[1072] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 SN36093과 연합된다.

[1073] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 소라페닙과 연합된다.

[1074] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 스피로놀락톤과 연합된다.

[1075] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 스쿠알라민과 연합된다.

[1076] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 SR13668과 연합된다.

[1077] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 스트렙토조신과 연합된다.

[1078] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 SU6668과 연합된다.

[1079] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 수베로일아날리드 히드록삼산과 연합된다.

[1080] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 수니티닙과 연합된다.

[1081] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 합성 에스트로겐과 연합된다.

[1082] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 탈람파넬과 연합된다.

[1083] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4,

Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 탈리모겐 라헤르파렙벡과 연합된다.

[1084] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 타목시펜과 연합된다.

[1085] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 테모졸로미드와 연합된다.

[1086] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 템시롤리무스와 연합된다.

[1087] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 테니포시드와 연합된다.

[1088] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 테스밀리펜과 연합된다.

[1089] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 테스토스테론과 연합된다.

[1090] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 테트란드린과 연합된다.

[1091] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 TGX-221과 연합된다.

[1092] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 탈리도미드와 연합된다.

[1093] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 6-티오구아닌과 연합된다.

[1094] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 티오테파와 연합된다.

[1095] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 티실리무맙과 연합된다.

[1096] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 티피파르닙과 연합된다.

[1097] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 티보자닙과 연합된다.

[1098] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체,

예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 TKI-258과 연합된다.

[1099] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 TLK286과 연합된다.

[1100] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 토포테칸과 연합된다.

[1101] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 토레미펜 시트레이트와 연합된다.

[1102] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 트라벡테딘과 연합된다.

[1103] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 트라스투주맙과 연합된다.

[1104] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 트레티노인과 연합된다.

[1105] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 트리코스타틴 A와 연합된다.

[1106] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 트리시리빈포스페이트 일수화물과 연합된다.

[1107] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 트립토렐린 파모에이트와 연합된다.

[1108] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 TSE-424와 연합된다.

[1109] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 종양 괴사 인자 알파 (TNF α)와 연합된다.

[1110] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 우라실 무스타드와 연합된다.

[1111] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 발프로산과 연합된다.

[1112] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 발루비신과 연합된다.

[1113] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 반데타닙과 연합된다.

[1114] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 바탈라닙과 연합된다.

[1115] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 VEGF 트랩과 연합된다.

[1116] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 빈블라스틴과 연합된다.

[1117] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 빈크리스틴과 연합된다.

[1118] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 빈데신과 연합된다.

[1119] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 비노렐빈과 연합된다.

[1120] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 비탁신과 연합된다.

[1121] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 비테스판과 연합된다.

[1122] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 보리노스타트와 연합된다.

[1123] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 VX-745와 연합된다.

[1124] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 워트만닌과 연합된다.

[1125] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 Xr311과 연합된다.

[1126] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 자놀리무맙과 연합된다.

[1127] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4,

Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 바실루스 투베르쿨로시스의 Z-100 온수 추출물과 연합된다.

[1128] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 ZK186619와 연합된다.

[1129] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 ZK-304709와 연합된다.

[1130] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 ZM336372와 연합된다.

[1131] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 ZSTK474와 연합된다.

[1132] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 카소피탄트와 연합된다.

[1133] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 네투피탄트와 연합된다.

[1134] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 NK-1 수용체 길항제와 연합된다.

[1135] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 팔로노세트론과 연합된다.

[1136] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 아프레피탄트와 연합된다.

[1137] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 디펜히드라민과 연합된다.

[1138] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 히드록시진과 연합된다.

[1139] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 메토클로프라미드와 연합된다.

[1140] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 로라제팜과 연합된다.

[1141] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 알프라졸람과 연합된다.

[1142] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체,

예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 할로페리돌과 연합된다.

[1143] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 드로페리돌과 연합된다.

[1144] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 드로나비놀과 연합된다.

[1145] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 덱사메타손과 연합된다.

[1146] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 메틸프레드니솔론과 연합된다.

[1147] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 프로클로르페라진과 연합된다.

[1148] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 그라니세트론과 연합된다.

[1149] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 온단세트론과 연합된다.

[1150] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 돌라세트론과 연합된다.

[1151] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 트로피세트론과 연합된다.

[1152] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 필그라스팀과 연합된다.

[1153] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 PEG-필그라스팀과 연합된다.

[1154] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 에리트로포이에틴과 연합된다.

[1155] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 에포에틴 알파와 연합된다.

[1156] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 다르베포에틴 알파와 연합된다.

[1157] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 다브라페닙과 연합된다.

[1158] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 트라메티닙과 연합된다.

[1159] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 베무라페닙과 연합된다.

[1160] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 코비메트닙과 연합된다.

[1161] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 LY3009120과 연합된다.

[1162] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 DNE03과 연합된다.

[1163] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 ATI13387과 연합된다.

[1164] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 가네테스핍과 연합된다.

[1165] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 엔코라페닙과 연합된다.

[1166] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 MEK162와 연합된다.

[1167] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 BKM120과 연합된다.

[1168] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 LEE011과 연합된다.

[1169] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 BGJ398과 연합된다.

[1170] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 INC280과 연합된다.

[1171] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4,

Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 PLX8394와 연합된다.

[1172] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 오르나투주맙과 연합된다.

[1173] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 나티토클락스와 연합된다.

[1174] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 아플리베르셉트와 연합된다.

[1175] 용어 "연합되는"은 본 발명의 성분인 항-LAG3 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)을, 또 다른 작용제, 예컨대 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙과 함께, 예를 들어 동시 전달을 위하여 단일 조성물로 제제화하거나 또는 2개 이상의 조성물로 별도로 제제화할 수 있다 (예를 들어, 키트). 각 성분은 다른 성분이 투여되는 시간과 상이한 시간에 특정 대상체에게 투여될 수 있는데, 예를 들어 각 투여는 소정의 기간에 걸쳐 일정 간격으로 비-동시적으로 (예를 들어, 별도로 또는 순차적으로) 제공될 수 있다. 더욱이, 별도의 성분은 동일하거나 또는 상이한 경로에 의해 대상체에게 투여될 수 있다 [예를 들어, 항-LAG3 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 비경구적으로 투여되고, 파클리탁셀은 경구 투여된다].

[1176] **검정 및 실험적 및 진단적 용도**

[1177] 본 발명은 LAG3 폴리펩티드를 결합 및 복합체 형성에 적합한 조건하에 항-LAG3 항체 또는 단편과 접촉시키는 것을 포함하는, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편과 LAG3 (예를 들어, 인간 또는 시노몰구스 원숭이 LAG3) 간에 복합체를 형성하는 임의의 방법을 포함한다.

[1178] 본원에 개시된 항-LAG3 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) 및 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 친화 정제 작용제로서 사용될 수 있다. 이러한 과정에서는, 항-LAG3 항체 및 그의 항원-결합성 단편을 관련 기술분야에 널리 공지된 방법을 이용하여 고체 상, 예컨대 세파덱스, 유리 또는 아가로스 수지 또는 여과지 상에 고정화시킨다. 이와 같이 고정화된 항체 또는 단편을, 정제하고자 하는 LAG3 단백질 (또는 그의 단편)을 함유하는 샘플과 접촉시킨 후, 지지체를 적합한 용매로 세척하는데, 이로써 상기 고정화된 항체 또는 단편과 결합되는 LAG3 단백질을 제외한 샘플 내의 실질적으로 모든 물질이 제거될 것이다. 최종적으로, 지지체를 용매로 세척하여, 결합된 LAG3 (예를 들어, 단백질 A)을 용출시킨다. 이러한 고정화된 항체 및 단편은 본 발명의 일부를 형성한다.

[1179] 본 발명은 특별한 대상체가 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편의 존재하에 갖고 있거나 또는 가질 수 있는 T-세포 활성화 정도를 결정하기 위하여, 상기 항-LAG3 항체 및 그의 항원-결합성 단편을 사용하는 방법을 제공한다. 예를 들어, 본 발명의 실시양태는 (i) 특정 대상체로부터의 T-세포 (예를 들어, CD4+ T-세포)를 항-LAG3 항체 또는 단편의 존재하에, 예를 들어 500 pg/ml 이상, 예컨대 약 10 ng/ml 또는 100 ng/ml의 농도에서 초항원 [예를 들어, 스타필로코쿠스 초항원, 예컨대 SEA, SEB (스타필로코쿠스 (*Staphylococcus*) 장독소 B), SEC2, SEC3, SED, SEH 및/또는 TSST 중 임의의 하나 이상; 및/또는 스트렙토코쿠스 초항원, 예컨대 SPE-A, SPE-C, SPE-H 및/또는 SMEZ-2 중 임의의 하나 이상]과 접촉시키는 단계 [임의로, 상기 T-세포를 상기 초항원 (예를 들어, SEB) 및 항체 또는 단편과 함께 약 48 또는 72시간 동안 미리 인큐베이션한다]; 및 (ii) 상기 T-세포의 시토카인 (예를 들어, TNF-알파, GM-CSF, IFN-감마 및/또는 IL-2)의 생성 수준을 결정하는 단계 (여기서, 이러한 시토카인(들)의 생성 수준은 상기 항체 또는 단편의 존재하에서의 T-세포 활성화 수준을 표시한다)를 포함하는 방법을 포함한다. 초항원 및 항체의 존재하에 시토카인 생성 (예를 들어, 고 수준의 시토카인 생성, 예컨대 그의 항-LAG3-의존성 증가)을 나타내는 T-세포를 보유하고 있는 대상체는, 예를 들어 암 또는 감염을 치료하기 위한 요법으로서 상기 항체 또는 단편을 수용하는 데 탁월한 후보인 것으로 간주된다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 이러한 탁월한 후보가 상기 항체 또는 단편을 수용하기 위해 선택된

다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 상기 탁월한 후보에게 상기 항체 또는 단편의 유효량을 투여한다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 상기 방법은 대상체의 혈액으로부터 T-세포를 단리하는 단계를 포함한다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 이러한 T-세포는 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 및 퀜브롤리주맙과 접촉시킨다.

[1180] 추가로, 예를 들어 웨스턴 블롯 및 본원에 논의된 다른 면역검정을 수행하는 데 유용한 2차 항체를 생성하기 위한 항원이 제공된다. 특히, 본원에 개시된 항-LAG3 항체 또는 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 가변 영역 및/또는 CDR 서열을 포함하고, 예를 들어 치료의 맥락에서 항체의 존재를 특이적으로 검출하는 데 사용하기 위한 항-이디오타입 항체를 생성시키기 위해 사용될 수 있는 폴리펩티드가 개시된다.

[1181] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 및 그의 항원-결합성 단편을 이용하는 세포-기반 ELISA 방법을 포함한다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 이러한 방법은 (i) LAG3의 존재를 알아보기 위하여 시험하고자 하는 고체 표면 (예를 들어, 마이크로플레이트)에 고정화된 세포 (예를 들어, LAG3을 발현하는 것으로 의심되는 림프구를 포함하는, 종양으로부터 취한 세포 또는 조직)를 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편과 접촉시키는 단계, (ii) 임의로, 상기 혼합물을 세척하여, 결합되지 않은 항-LAG3 항체 또는 단편을 제거하는 단계, (iii) 항-LAG3 항체 또는 단편을, 이러한 항-LAG3 항체 또는 단편과 결합하는 표지된 2차 항체 또는 그의 항원-결합성 단편과 접촉시키는 단계, (iv) 임의로, 상기 복합체를 세척하여, 결합되지 않은 항체 또는 단편을 제거하는 단계 및 (v) 상기 2차 항체 또는 단편 상의 표지의 존재를 검출하는 단계 (여기서, 표지의 검출은 상기 세포가 LAG3을 함유한다는 것을 표시한다)를 포함한다. 예를 들어, 본 발명은 종양 샘플 중의 LAG3+ 세포를 확인하기 위한 상기 세포-기반 ELISA 방법을 포함한다.

[1182] 본 발명은 본원에 개시된 항-LAG3 항체(예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 사용을 포함하는 ELISA 검정 (효소 결합 면역흡착 검정)을 포함한다.

[1183] 예를 들어, 이러한 방법은 다음 단계를 포함한다:

[1184] (a) 특정 기질 (예를 들어, 미세역가 플레이트 웰, 예를 들어 플라스틱 플레이트의 표면)을 항-LAG3 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)으로 코팅하는 단계;

[1185] (b) LAG3의 존재를 알아보기 위하여 시험하고자 하는 샘플을 상기 기질에 적용하는 단계 (예를 들어, LAG3을 발현하는 것으로 의심되는 림프구를 포함하는, 종양으로부터 취한 세포);

[1186] (c) 상기 플레이트를 세척하여, 샘플 중의 결합되지 않은 물질을 제거하는 단계;

[1187] (d) LAG3 항원에 대해 또한 특이적인, 검출 가능하게 표지된 항체 (예를 들어, 효소 결합된 항체)를 적용하는 단계;

[1188] (e) 상기 기질을 세척하여, 결합되지 않은 표지된 항체를 제거하는 단계;

[1189] (f) 이러한 표지된 항체가 효소 결합되는 경우에는, 이 효소에 의해 형광성 시그널로 전환되는 화학물질을 적용하는 단계; 및

[1190] (g) 표지된 항체의 존재를 검출하는 단계.

[1191] 기질과 연합된 표지의 검출은 LAG3 단백질의 존재를 표시한다. ELISA 방법은 또한, 종양 샘플 중의 LAG3+ 세포를 확인하는 데 사용될 수 있다.

[1192] 추가 실시양태에서, 표지된 항체 또는 그의 항원-결합성 단편은, ABTS [예를 들어, 2,2'-아지노-비스(3-에틸벤즈티아졸린-6-술폰산)] 또는 3,3',5,5'-테트라메틸벤지딘과 반응하여 검출 가능한 색상 변화를 초래하는 퍼옥시다제로 표지시킨다. 또 다른 한편으론, 표지된 항체 또는 단편은 신틸런트(scintillant)의 존재하에 신틸레이션 계수기에 의해 검출될 수 있는, 검출 가능한 방사성 동위원소 (예를 들어, ^{3}H)로 표지시킨다.

[1193] 본 발명의 항-LAG3 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 웨스턴 블롯 또는 면역단백질 블롯 과정에 사용할 수 있다. 이러한 과정은 본 발명의 일부를 형성하고,

예를 들어 다음을 포함한다:

[1194] (1) 예를 들어, 임의로, LAG3의 존재를 알아보기 위하여 시험하고자 하는 특정 샘플로부터의 단백질 (예를 들어, 이러한 샘플 중의 단백질의 PAGE 또는 SDS-PAGE 전기영동적 분리로부터 비롯됨)을 관련 기술분야에 공지된 방법 (예를 들어, 반-건조 블롯팅 또는 탱크 블롯팅)을 이용하여 막 또는 다른 고체 기질 상으로 옮기는 단계를 포함한, LAG3의 존재를 알아보기 위하여 시험하고자 하는 샘플을 포함하는 막 또는 다른 고체 기질을 제공하는 단계; 및 결합된 LAG3 또는 그의 단편의 존재를 알아보기 위하여 시험하고자 하는 상기 막 또는 다른 고체 기질을, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편과 접촉시키는 단계.

[1195] 이러한 막은 비-변성 PAGE (폴리아크릴아미드 겔 전기영동) 겔 또는 SDS-PAGE (소듐 도데실 술페이트 폴리아크릴아미드 겔 전기영동) 겔에서 LAG3의 존재를 알아보기 위하여 시험하고자 한 단백질을 옮겨 놓았던 (예를 들어, 겔에서의 전기영동적 분리 후) 니트로셀룰로스 또는 비닐-기반 [예를 들어, 폴리비닐리덴 플루오라이드 (PVDF)] 막의 형태를 취할 수 있다. 막을 항-LAG3 항체 또는 단편과 접촉시키기 전에, 이러한 막을 임의로, 예를 들어 탈지 분유 등으로 차단시켜 막 위에 비-특이적 단백질 결합 부위를 결합시킨다.

[1196] (2) 상기 막을 1회 이상 세척하여 결합되지 않은 항-LAG3 항체 또는 단편, 및 기타 결합되지 않은 물질을 제거하는 단계; 및

[1197] (3) 결합된 항-LAG3 항체 또는 단편을 검출하는 단계.

[1198] 결합된 항체 또는 단편의 검출은 LAG3 단백질이 상기 막 또는 기질 상에 및 샘플 내에 존재한다는 것을 표시한다. 결합된 항체 또는 단편의 검출은, 검출 가능하게 표지시킨 2차 항체 (항-면역글로불린 항체)를 상기 항체 또는 단편과 결합시킨 다음, 2차 항체 표지의 존재를 검출함으로써 이루어질 수 있다.

[1199] 본원에 개시된 항-LAG3 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) 및 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 또한, 면역조직화학에 사용될 수 있다. 이러한 방법은 본 발명의 일부를 형성하고, 예를 들어 다음을 포함한다:

[1200] (1) LAG3 단백질의 존재를 알아보기 위하여 시험하고자 한 TIL 및 종양 세포 (예를 들어, 흑색종 종양)를 포함하는 조직을, 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편과 접촉시키는 단계; 및

[1201] (2) TIL 상의 또는 TIL 내의 항체 또는 단편을 검출하는 단계.

[1202] 상기 항체 또는 단편 그 자체가 검출 가능하게 표지된다면, 이를 직접적으로 검출할 수 있다. 또 다른 한편으론, 상기 항체 또는 단편은 검출 가능하게 표지된 2차 항체에 의해 결합될 수 있는데, 이어서 표지를 검출한다.

[1203] 본원에 개시된 특정의 항-LAG3 항체 및 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 또한, 생체내 종양 영상화를 위해 사용될 수 있다. 이러한 방법은 검출 가능하게 표지된, 예를 들어 방사성 표지된 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 (본원에 논의된 바와 같음)을, LAG3 발현과 연관된 종양 [예를 들어, 종양 침윤성 림프구 (TIL) 상에서, 예를 들어 LAG3을 발현한다]의 존재를 알아보기 위하여 시험하고자 하는 환자의 체내로 주사한 다음, 이러한 환자의 신체를 영상화, 예를 들어 핵 영상화하여, 예를 들어 종양과 결합되거나 또는 종양과 연합되는 고 농도의 상기 항체 또는 단편을 포함하는 유전자 자리에서 상기 표지된 항체 또는 단편의 존재를 검출하는 것을 포함할 수 있다. 상기 유전자 자리의 검출은 종양 내에 $LAG3^{+}$ TIL이 존재한다는 것을 표시한다.

[1204] 영상화 기술은 SPECT 영상화 (단일 광자 방출 전산화 단층 촬영) 또는 PET 영상화 (양전자 방출 단층 촬영)를 포함한다. 표지는, 예를 들어 SPECT 영상화와 연계되는 아이오딘-123 (^{123}I) 및 테크네튬-99m (^{99m}Tc), 또는 예를 들어, PET 영상화와 연계되는 ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O 또는 ^{18}F, 또는 인듐-111을 포함한다 (예를 들어, 문헌 [Gordon et al., (2005) International Rev. Neurobiol. 67:385-440] 참조).

[1205] 본 발명은 LAG3이 종양 침윤성 림프구 (TIL) 내에 또는 TIL 상에 발현되는지를 결정하는 단계; 및 이러한 발현이 확인된 경우에는, 특정 대상체 내의 종양이 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편을 이용한 치료에 대해 감수성인지를 결정하는 단계를 포함하는, 상기 종양이 상기 치료에 대해 감수성인지를 결정하는 방법을 제공한다. TIL은 본원에 제시된 방법 중 임의의 것, 예를 들어 ELISA 또는 생체내 영상화를 이용하여 LAG3을 발현하는 것을 결정할 수 있다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 상기 방법은 LAG3 발현의 결정을 수행하기 전에 상기 종양 조직의 샘플을 수득하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 특정 실시양태에서, 이러

한 샘플은 외과적으로, 예를 들어 생검에 의해, 예를 들어 바늘 생검 또는 부분적 종양절제술에 의해 수득된다. 본 발명의 특정 실시양태에서, LAG3 발현은 TIL을 상기 항체 또는 단편과 접촉시키고, 종양 조직 또는 단편과 결합된 항체 또는 단편의 존재를 검출함으로써 결정된다.

[1206] **제약 조성물 및 투여**

[1207] 항-LAG3 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) 및 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)의 제약 또는 멸균성 조성물을 제조하기 위하여, 상기 항체 또는 그의 항원-결합성 단편을 제약상 허용되는 담체 또는 부형제와 혼합한다 (예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences and U.S. Pharmacopeia: National Formulary, Mack Publishing Company, Easton, PA (1984)] 참조). 이러한 조성물은 본 발명의 일부이다.

[1208] 본 발명의 범위는 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편을 포함하는 건조된, 예를 들어 동결 건조된 조성물, 또는 제약상 허용되는 담체를 포함하지만 실질적으로 물이 결여된 그의 제약 조성물을 포함한다.

[1209] 치료제 및 진단제의 제형은 허용되는 담체, 부형제 또는 안정화제와 혼합함으로써, 예를 들어 동결건조된 산제, 슬러리, 수성 용제 또는 현탁제의 형태로 제조될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Hardman, et al. (2001) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, New York, NY; Gennaro (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams, and Wilkins, New York, NY; Avis, et al. (eds.) (1993) Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Marcel Dekker, NY; Lieberman, et al. (eds.) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Marcel Dekker, NY; Lieberman, et al. (eds.) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Marcel Dekker, NY; Weiner and Kotkoskie (2000) Excipient Toxicity and Safety, Marcel Dekker, Inc., New York, NY] 참조).

[1210] 본 발명은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편, 및 PO_4^{2-}, 예를 들어, 인산나트륨 또는 인산칼륨 (예를 들어, 약 10 mM), NaCl (예를 들어, 약 7.5 mM) 및 수크로스 (예를 들어, 약 3%) (예를 들어, 약 7.4 또는 약 7.3의 pH를 갖는다); 또는 NaOAc (예를 들어, 약 20 mM), 및 수크로스 (약 7 또는 약 9%) (예를 들어, 약 5.0의 pH를 갖는다)를 포함하는 임의의 제약 제형을 포함한다.

[1211] 단독으로 투여되거나 또는 또 다른 치료제와 조합하여 투여되는 상기 항체 또는 단편 조성물의 독성 및 치료 효능은, 예를 들어 LD_{50} (집단의 50%에 치사적인 용량) 및 ED_{50} (집단의 50%에서 유효한 용량)을 결정하기 위한, 세포 배양물 또는 실험 동물에서의 표준 제약 과정에 의해 결정될 수 있다. 독성 효과와 치료 효과 간의 용량 비가 치료 지수 (LD_{50}/ED_{50})이다. 특별한 측면에서, 높은 치료 지수를 나타내는 항체가 바람직하다. 이들 세포 배양 검정 및 동물 연구로부터 수득된 데이터가 인간에게 사용하기 위한 투여량 범위를 공식화하는 데 사용될 수 있다. 상기 화합물의 투여량은 바람직하게, 독성을 거의 나타내지 않거나 전혀 나타내지 않는 ED_{50}을 포함하는 순환성 농도의 범위 내에 있다. 그 투여량은 이용된 투여 형태 및 투여 경로에 따라서 상기 범위 내에서 다양할 수 있다.

[1212] 추가 실시양태에서, 본원에 개시된 항-LAG3 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)과 연합하여 대상체에게 투여되는 추가의 치료제는 의사용 탁상 편람 2003 (Thomson Healthcare; 57th edition (November 1, 2002))에 따라서 대상체에게 투여한다.

[1213] 투여 방식은 다양할 수 있다. 투여 경로는 경구, 직장, 경점막, 장내, 비경구; 근육내, 피하, 피내, 수질내, 척추강내, 직접 심실내, 정맥내, 복강내, 비내, 안내, 흡입, 취입, 국소, 피부, 경피 또는 동맥내를 포함한다.

[1214] 본 발명은 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편을 특정 대상체의 체내로 도입하는 것을 포함하는, 상기 항체 또는 단편의 투여 방법을 제공한다. 예를 들어, 이러한 방법은 대상체의 신체에 주사기의 바늘을 찌르고, 상기 항체 또는 단편을 대상체의 신체 내로, 예를 들어 대상체의 정맥, 동맥, 종양, 근육 조직 또는 피하조직 내로 주사하는 것을 포함한다.

[1215] 본 발명은 본원에 제시된 항체 또는 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9), 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드 중 임의의 것, 또는 제약상 허용되는 담체를 포함하는 그의 제약 조성물을 포함하는 용기 (예를 들어, 캡 또는 크로마토그래피 칼럼, 속이 빈 바늘 또는 주사기 실린더를 수반한, 예를 들어 플라스틱 또는 유리 바이알)를 제공한다.

[1216] 본 발명은 또한, 본원에 제시된 항체 또는 항원-결합성 단편, 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드 중 임의의 것, 또는 그의 제약 조성물을 포함하는 주사 장치를 제공한다. 주사 장치는 특정 물질을 비경구 경로, 예를 들어 근육내, 피하 또는 정맥내를 통하여 환자의 신체 내로 도입하는 장치이다. 예를 들어, 주사 장치는, 예를 들어 주사하고자 하는 유체 (예를 들어, 항체 또는 단편 또는 그의 제약 조성물을 포함함)를 유지하기 위한 실린더 또는 배럴, 피부를 찌르기 위한 바늘 및/또는 유체를 주사하기 위한 혈관; 및 실린더로부터 그리고 바늘 구멍을 통해 유체를 밀어내기 위한 플런저를 포함하는 주사기 (예를 들어, 제약 조성물로 미리 채워진 주사기, 예컨대 자동 주사기)일 수 있다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합성 단편 또는 그의 제약 조성물을 포함하는 주사 장치는 정맥내 (IV) 주사 장치이다. 이러한 장치는 캐뉼라 또는 투관침/바늘을 통하여 환자의 체내로 도입된 유체 (예를 들어, 식염수; 또는 NaCl, 소듐 락테이트, KCl, $CaCl_2$를 포함하고 임의로 글루코스를 포함한, 락테이트화 링거 용액)를 보존하기 위한 봉지 또는 저장고에 부착될 수 있는 튜브에 부착될 수 있는 캐뉼라 또는 투관침/바늘 내에 상기 항체 또는 단편 또는 그의 제약 조성물을 포함한다. 항체 또는 단편 또는 그의 제약 조성물은 본 발명의 특정 실시양태에서, 일단 투관침 및 캐뉼라가 대상체의 정맥 내로 삽입되고 이와 같이 삽입된 캐뉼라로부터 투관침이 제거되면, 상기 장치 내로 도입될 수 있다. IV 장치는, 예를 들어 말초 정맥 (예를 들어, 손 또는 팔) 내로; 상대 정맥 또는 하대 정맥, 또는 심장의 우심실 내에 (예를 들어, 중앙 IV); 또는 쇄골 하, 내부 경정맥 또는 대퇴 정맥 내로, 및 예를 들어, 상대 정맥 또는 우심실 (예를 들어, 중앙 정맥 선)에 도달할 때까지 심장쪽으로 전진시켜 삽입할 수 있다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 주사 장치는 자동 주사기; 제트 주사기 또는 외부 주입 펌프이다. 제트 주사기는 항체 또는 단편 또는 그의 제약 조성물을 환자의 체내에 도입하기 위해 표피에 침투되는 액체의 고압의 좁은 제트를 이용한다. 외부 주입 펌프는 항체 또는 단편 또는 그의 제약 조성물을 환자의 체내로 제어된 양으로 전달해 주는 의료 장치이다. 외부 주입 펌프는 전기적으로 또는 기계적으로 구동될 수 있다. 상이한 펌프는 상이한 방식으로 작동되는데, 예를 들어 주사기 펌프는 주사기의 저장고에 유체를 보유하고, 움직일 수 있는 피스톤은 유체 전달을 제어하며, 탄성 중합체성 펌프는 신축성 있는 발룬 저장고에 유체를 보유하며, 발룬의 탄성 벽으로부터의 압력은 유체 전달을 구동시킨다. 연동식 펌프에서는, 롤러 세트가 유연한 튜빙의 길이에 끼어 유체를 앞으로 밀어낸다. 다중 채널 펌프에서는, 유체가 여러 속도로 다수의 저장고로부터 전달될 수 있다.

[1217] 본원에 개시된 제약 조성물은 또한, 바늘 없는 피하 주사 장치; 예컨대 미국 특허 번호 6,620,135; 6,096,002; 5,399,163; 5,383,851; 5,312,335; 5,064,413; 4,941,880; 4,790,824 또는 4,596,556에 개시된 장치를 이용하여 투여할 수 있다. 제약 조성물을 포함하는 상기 바늘 없는 장치는 또한, 본 발명의 일부이다. 본원에 개시된 제약 조성물은 또한, 주입에 의해 투여될 수 있다. 제약 조성물을 투여하기 위한 널리 공지된 체내 이식제 및 모듈의 예는 제어된 속도로 의약을 분배하기 위한 이식 가능한 미세 주입 펌프가 개시되어 있는 미국 특허 번호 4,487,603; 정확한 주입 속도로 의약을 전달하기 위한 의약 주입 펌프가 개시되어 있는 미국 특허 번호 4,447,233; 연속 약물 전달을 위한 가변 유동 이식형 주입 장치가 개시되어 있는 미국 특허 번호 4,447,224; 다중 챔버 구획을 갖는 삼투압 약물 전달 시스템이 개시되어 있는 미국 특허 번호 4,439,196에 개시된 것을 포함한다. 많은 다른 상기 체내 이식제, 전달 시스템, 및 모듈이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있고, 본 발명의 제약 조성물을 포함하는 것이 본 발명의 범위 내에 있다.

[1218] 또 다른 한편으론, 항-LAG3 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) 또는 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 전신 방식 보다는 오히려 국소 방식으로, 예를 들어 상기 항체 또는 단편을 종양, 예를 들어 $LAG3^+$ 종양 내로 직접적으로 주사하는 것을 통하여 투여할 수 있다. 더욱이, 상기 항체 또는 단편은 표적화 약물 전달 시스템에서, 예를 들어 종양, 예를 들어 면역병리학에 의해 명확하게 규명된 $LAG3^+$ 종양을 표적화하는 조직-특이적 항체로 코팅된 리포솜에서 투여할 수 있다. 리포솜은 병든 조직을 표적으로 할 것이고 이러한 조직에 의해 선택적으로 채택될 것이다. 이러한 방법 및 리포솜은 본 발명의 일부이다.

[1219] "치료하다" 또는 "치료하는"은 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편을, 예를 들어 암 또는 감염성 질환 (그에 대한 작용제가 치료 활성을 갖는다)이 있는 대상체, 또는 암 또는 감염성 질환이 있는 것으로 의심되는 대상체를 치료하는 데 있어서 상기 항-LAG3 항체 및 항원-결합성 단편이 유효한 질환의 한 가지 이상의 증상을 갖는 대상체에게 투여하는 것을 의미한다. 전형적으로, 상기 항체 또는 단편은 임의의 임상적으로 측정 가능한 정도로써, 예를 들어 암 또는 감염성 질환의 증상의 퇴행 또는 제거를 유도하는 것에 의해서든지 아니면 이러한 증상(들), 예를 들어 암 증상, 예컨대 종양 성장 또는 전이의 진행을 억제하는 것에 의해서든지 간에, 치료받는 대상체 또는 집단에게서, 예를 들어 암 또는 감염성 질환의 한 가지 이상의 증상을 완화시켜 주는 데

"유효한 양" 또는 "유효한 용량"으로 투여된다. 항체 또는 단편의 유효량은 환자의 병기, 연령 및 체중, 및 대상체에게서 목적하는 반응을 유도시킬 수 있는 약물의 능력과 같은 요인에 따라서 다양할 수 있다.

[1220] 본원에 개시된 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)은 연속적 주입에 의해, 또는 예를 들어, 매일, 1주에 1 내지 7회, 매주, 2주마다, 매월, 2개월마다, 3개월마다, 6개월마다, 1년마다 등으로 투여함으로써 제공될 수 있다. 용량은, 예를 들어 정맥내, 피하, 국소, 경구, 비내, 직장, 근육내, 뇌내, 척수내 또는 흡입에 의해 제공될 수 있다. 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편의 유효 용량은, 예를 들어 암 또는 감염성 질환의 치료 또는 예방의 경우에 약 0.1 mg/kg (체중) 내지 약 100 mg/kg (체중)이다. 본 발명의 특정 실시양태에서, LAG3의 과발현이 발생하는 의학적 병태를 치료하는 데 유효한 용량은 대상체의 체내에서, 예를 들어 대상체의 종양 내의 T-세포 상에서 LAG3 항원의 완전한 포화가 발생하는 용량, 또는 약 10% 포화 또는 약 10% 초과의 포화가 존재하는 용량이다.

[1221] 적당한 용량의 결정은, 예를 들어 치료에 영향을 미치는 것으로 관련 기술분야에서 공지되거나 또는 의심되는 파라미터 또는 요인을 이용하여, 임상의에 의해 이루어진다. 일반적으로, 용량을 결정하는 데 있어서, 그 용량은 최적의 용량보다 다소 적은 양으로 시작하고, 그 후에 임의의 부정적인 부작용과 비교해서 목적하거나 최적의 효과가 달성될 때까지 소량씩 증가시킨다. 중요한 진단적 조치는, 예를 들어 염증의 증상들, 또는 생성된 염증성 시토카인의 수준을 포함한다. 일반적으로, 사용될 것인 생물제제는 치료를 목표로 하는 동물과 동일한 종으로부터 유래됨으로써, 시약에 대한 어떠한 면역 반응도 최소화하는 것이 바람직하다. 인간 대상체의 경우에는, 예를 들어 키메라, 인간화 및 완전 인간 항체가 바람직할 수 있다. 항-LAG3 항체 또는 단편의 적당한 용량을 선택하는 데 있어서의 지침은 입수 가능하다 (예를 들어, 문헌 [Wawrzynczak (1996) Antibody Therapy, Bios Scientific Pub. Ltd, Oxfordshire, UK; Kresina (ed.) (1991) Monoclonal Antibodies, Cytokines and Arthritis, Marcel Dekker, New York, NY; Bach (ed.) (1993) Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases, Marcel Dekker, New York, NY; Baert et al. (2003) New Engl. J. Med. 348:601-608; Milgrom et al. (1999) New Engl. J. Med. 341:1966-1973; Slamon et al. (2001) New Engl. J. Med. 344:783-792; Beniaminovitz et al. (2000) New Engl. J. Med. 342:613-619; Ghosh et al. (2003) New Engl. J. Med. 348:24-32; Lipsky et al. (2000) New Engl. J. Med. 343:1594-1602] 참조).

[1222] 질환 증상이 완화되었는 지의 여부는 이러한 증상의 중증도 또는 진행 상태를 평가하기 위해 의사 또는 다른 전문 의료 공급자에 의해 전형적으로 사용되고 있는 임의의 임상 측정에 의해 평가할 수 있다. 본 발명의 특정 실시양태 (예를 들어, 치료 방법 또는 제조품)가 모든 대상체에게서 표적 질환 증상(들)을 완화시키는 데 유효하지 않을 수 있지만, 관련 기술분야에 공지된 임의의 통계 시험, 예컨대 스튜던츠(Student's) t-시험, 카이(chi)^2-시험, 만 앤드 휘트니(Mann and Whitney)에 따르는 U-시험, 크루스칼-왈리스(Kruskal-Wallis) 시험 (H-시험), 존키어-테릅스트라(Jonckheere-Terpstra)-시험 및 윌콕슨(Wilcoxon)-시험에 의해 결정된 바와 같이, 통계상 유의적 수의 대상체에게서 표적 질환 증상(들)을 완화시켜야 한다.

[1223] **키트**

[1224] 추가로, 본원에 논의된 바와 같은 항-LAG3 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) 또는 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 하나 이상의 성분을, 본원에 논의된 바와 같은 추가의 치료제를 포함하지만, 이에 제한되지 않는 하나 이상의 부가의 성분과 연합하여 포함하는 키트가 제공된다. 상기 항체 또는 단편 및/또는 치료제는 순수한 조성물로서 제제화되거나 또는 제약상 허용되는 담체와 조합하여 제약 조성물로 제제화될 수 있다.

[1225] 한 실시양태에서, 상기 키트는 본 발명의 항-LAG3 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9) 또는 그의 제약 조성물을 하나의 용기 (예를 들어, 멸균성 유리 또는 플라스틱 바이알)에 포함하고, 추가의 치료제를 또 다른 용기 (예를 들어, 멸균성 유리 또는 플라스틱 바이알)에 포함한다.

[1226] 또 다른 실시양태에서, 키트는 본 발명의 항-LAG3 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9) 또는 그의 제약 조성물을, 단일의 공통 용기 내에, 임의로 제약 조성물로 함

께 제제화된 하나 이상의 치료제와 조합하여 포함한 본 발명의 조합물을 포함한다.

[1227] 키트가 대상체에게 비경구 투여하기 위한 제약 조성물을 포함하는 경우, 이러한 키트는 상기 투여를 수행하기 위한 장치를 포함할 수 있다. 예를 들어, 키트는 상기 논의된 바와 같은 하나 이상의 피하 주사기 바늘 또는 다른 주사 장치를 포함할 수 있다. 따라서, 본 발명은 주사 장치 및 본 발명의 항-LAG3 항체 또는 그의 항원-결합성 단편을 포함하는 키트를 포함하는데, 예를 들어 여기서, 주사 장치는 상기 항체 또는 단편을 포함하거나 또는 이러한 항체 또는 단편은 별도의 용기 내에 있다.

[1228] 키트는 이러한 키트 내에 제약 조성물 및 투여 형태에 관한 정보를 포함한 패키지 삽입물을 포함한다. 일반적으로, 이러한 정보는 동봉된 제약 조성물 및 투여 형태를 효과적이고도 안전하게 사용하는 데 있어서 환자와 의사에게 도움을 준다. 예를 들어, 본 발명의 조합물에 관한 다음의 정보가 상기 삽입물에 제공될 수 있다: 약동학, 약력학, 임상 연구, 효능 파라미터, 적응증 및 사용법, 금기 사항, 경고, 주의 사항, 불리한 반응, 과다 복용, 적절한 투여량 및 투여, 공급 방법, 적당한 저장 조건, 참고 문헌, 제조업자/판매업자 정보 및 특허 정보.

[1229] **검출 키트 및 치료 키트**

[1230] 편의상, 본 발명의 항-LAG3 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) 또는 그의 항원-결합성 단편 (예를 들어, 4A10, 19E8, 11C9 및/또는 22D2; 예를 들어, Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8 및/또는 Ab9)이 키트에 제공될 수 있는데, 즉 진단 또는 검출 검정을 수행하기 위한 설명서와 함께 미리 결정된 양의 시약의 패키지된 조합물로 제공될 수 있다. 상기 항체 또는 단편을 효소로 표지시키는 경우에는, 키트가 이러한 효소에 의해 요구되는 기질 및 조인자 (예를 들어, 검출 가능한 발색단 또는 형광단을 제공하는 기질 전구체)를 포함할 것이다. 또한, 기타 부가제, 예컨대 안정화제, 완충제 (예를 들어, 차단 완충제 또는 용해 완충제) 등을 포함할 수 있다. 각종 시약의 상대적 양은 검정의 민감도를 실질적으로 최적화시키는 시약의 용액 중 농도를 제공하기 위해 광범위하게 다양할 수 있다. 특히, 이러한 시약은 통상 동결건조된 건조 분말로서 제공되는데, 이는 용해시 적당한 농도를 갖는 시약 용액을 제공할 부형제를 포함한다.

[1231] 또한, 예를 들어 면역검정, 예컨대 ELISA (샌드위치형 또는 경쟁적 포맷)를 포함한 각종 검출 검정에 사용하기 위한, 진단 또는 검출 시약 및 이러한 시약을 하나 이상 포함하는 키트가 제공된다. 이러한 키트의 성분은 고체 지지체에 미리-부착시킬 수 있거나, 또는 키트가 사용될 때 고체 지지체의 표면에 적용할 수 있다. 본 발명의 일부 실시양태에서, 시그널 발생 수단은 사용에 앞서, 본 발명의 항체 또는 단편과 미리-연합될 수 있거나, 또는 하나 이상의 성분, 예를 들어 완충제, 항체-효소 접합체, 효소 기질 등과 조합될 수 있어야 한다. 키트는 또한, 부가의 시약, 예를 들어 고체 상 표면에 대한 비특이적 결합을 감소시키기 위한 차단성 시약, 세척 시약, 효소 기질 등을 포함할 수 있다. 고체 상 표면은 튜브, 비드, 미세역가 플레이트, 미소구, 또는 단백질, 펩티드 또는 폴리펩티드를 고정화시키기에 적합한 기타 물질의 형태일 수 있다. 특별한 측면에서, 화학발광성 또는 발색 생성물의 형성을 촉매하거나 또는 화학발광성 또는 발색 기질의 환원을 촉매하는 효소가 시그널 발생 수단의 한 성분이다. 이러한 효소는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 키트는 본원에 기재된 포획제 및 검출 시약 중 임의의 것을 포함할 수 있다. 임의로, 키트는 또한, 본 발명의 방법을 수행하기 위한 설명서를 포함할 수 있다.

[1232] 또한, 용기, 예컨대 바이알 또는 병 내에 패키지된 항-LAG3 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) 또는 그의 항원-결합성 단편을 포함하고, 상기 용기에 부착되거나 이러한 용기와 패키지된 표지 (이 표지는 용기의 내용물을 설명하고, 용기의 내용물을 본원에 기재된 바와 같은 한 가지 이상의 질환 상태를 치료하기 위해 사용하는 것에 관한 설명서 및/또는 적응증을 제공한다)를 추가로 포함하는 키트가 제공된다.

[1233] 한 측면에서, 키트는 암을 치료하기 위한 것이고, 항-LAG3 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) 또는 그의 항원-결합성 단편 및 추가의 치료제 또는 백신을 포함한다. 키트는 임의로, 비경구, 예를 들어 정맥내 투여용 주사기를 추가로 포함할 수 있다. 또 다른 측면에서, 키트는 항-LAG3 항체 (예를 들어, 인간화 항체, 예컨대 길항제 인간화 항체) 또는 그의 항원-결합성 단편; 및 이러한 항체 또는 단편을 백신 또는 추가의 치료제와 함께 사용하는 것을 설명해 주는, 용기에 부착되거나 또는 이와 패키지된 표지를 포함한다. 또한 또 다른 측면에서, 키트는 백신 또는 추가의 치료제; 및 이러한 백신 또는 추가의 치료제를 항-LAG3 항체 또는 단편과 함께 사용하는 것을 설명해 주는, 용기에 부착되거나 또는 이와 패키지된 표지를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항-LAG3 항체 및 백신 또는 추가의 치료제는 별도의 바이알 내에 있거나 또는 동일한 제약 조성물에서 함께 조합된다.

[1234] 상기 조합 요법 섹션에서 논의된 바와 같이, 2개의 치료제의 공동 투여는 이들 작용제가 자신들의 치료 효과를

발휘하는 기간에 중첩이 존재하는 한, 동일한 시간 또는 동일한 경로에 의해 이들 작용제가 투여될 필요는 없다. 동시 또는 순차적 투여가 고려되고, 상이한 날 또는 주에 투여하는 것이 고려된다.

[1235] 본원에 개시된 항체, 펩티드, 항원-결합성 단편, 또는 폴리뉴클레오티드 중 적어도 하나와, 검출 시약 또는 치료제로서의 조성물의 사용 설명서를 포함하는 본원에 개시된 치료 및 검출 키트가 또한 제조될 수 있다. 이러한 키트에 사용하기 위한 용기는 전형적으로, 이들 내로 검출 및/또는 치료 조성물(들) 중 하나 이상을 놓아둘 수 있는, 바람직하게는 적합하게 등분할 수 있는 적어도 1개의 바이알, 시험 튜브, 플라스크, 병, 주사기 또는 다른 적합한 용기를 포함할 수 있다. 제2 치료제가 또한 제공되는 경우, 키트는 또한, 제2의 검출 및/또는 치료 조성물을 놓아둘 수 있는 제2의 별개의 용기를 함유할 수 있다. 또 다른 한편으론, 복수 개의 화합물이 단일 제약 조성물로 제조될 수 있고, 단일 용기 수단, 예컨대 바이알, 플라스크, 주사기, 병, 또는 다른 적합한 단일 용기에 패키지될 수 있다. 본원에 개시된 키트는 또한 전형적으로, 상업적 판매를 위해 엄중히 밀폐되는 바이알(들)을 함유하기 위한 수단, 예컨대 예를 들어, 주사 또는 블로우 성형된 플라스틱 용기 (이들 내로 목적하는 바이알(들)이 보존된다)를 포함할 것이다. 방사성 표지, 발색, 형광발생, 또는 다른 유형의 검출 가능한 표지 또는 검출 수단이 키트 내에 포함되는 경우에는, 표지화 작용제를 검출 또는 치료 조성물 자체와 동일한 용기 내에 제공할 수 있거나, 또는 또 다른 한편으론, 제2 조성물을 놓아둘 수 있고 적합하게 등분될 수 있는 제2의 별개의 용기 수단 내에 놓아둘 수 있다. 또 다른 한편으론, 검출 시약 및 표지를 단일 용기 수단 내에서 제조할 수 있고, 대부분의 경우에는, 키트가 또한 전형적으로, 상업적 판매 및/또는 편리한 패키징 및 운반을 위해 엄중히 밀폐되는 바이알(들)을 함유하기 위한 수단을 포함할 것이다.

[1236] 본원에 기재된 검출 또는 모니터링 방법을 수행하기 위한 장치 또는 기구가 또한 제공된다. 이러한 기구는 샘플을 유입할 수 있는 챔버 또는 튜브; 장치를 통한 샘플의 유동을 지시하기 위한 밸브 또는 펌프를 임의로 포함한 유체 조작 시스템; 임의로, 혈액으로부터 혈장 또는 혈청을 분리하기 위한 필터; 포획제 또는 검출 시약을 부가하기 위한 혼합 챔버; 및 임의로, 포획제 면역복합체와 결합된 검출 가능한 표지의 양을 검출하기 위한 검출 장치를 포함할 수 있다. 샘플의 유동은 수동적 (예를 들어, 샘플이 일단 적용되면, 상기 장치의 추가 조작을 필요로 하지 않는 기타 힘이나 모세관 또는 정압에 의함) 또는 능동적 (예를 들어, 기계적 펌프, 전기삼투압 펌프, 원심분리력, 또는 증가된 공기압을 통하여 발생된 힘의 적용에 의함)일 수 있거나, 또는 능동적 힘과 수동적 힘의 조합에 의할 수 있다.

[1237] 추가 실시양태에서, 또한 프로세서, 컴퓨터 판독 가능 메모리, 및 컴퓨터 판독 가능 메모리에 저장되고 본원에 기재된 방법 중 임의의 것을 수행하기 위해 프로세서 상에서 실행되도록 적응시킨 루틴(routine)이 제공된다. 적합한 컴퓨팅 시스템, 환경 및/또는 구성의 예는 개인용 컴퓨터, 서버 컴퓨터, 휴대용 또는 랩탑 장치, 멀티프로세서 시스템, 마이크로 프로세서 기반 시스템, 셋톱 박스, 프로그램 가능한 가전 제품, 네트워크 PC, 미니 컴퓨터, 메인 프레임 컴퓨터를 포함하고, 상기 시스템 또는 장치 중 임의의 것, 또는 관련 기술분야에 공지된 임의의 다른 시스템을 포함하는 분산 컴퓨팅 환경을 포함한다.

[1238] **일반적 방법**

[1239] 분자 생물학에서의 표준 방법은 문헌 ([Sambrook, Fritsch and Maniatis (1982 & 1989 2nd Edition, 2001 3rd Edition) *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY]; [Sambrook and Russell (2001) *Molecular Cloning, 3rd ed.*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY]; [Wu (1993) *Recombinant DNA*, Vol. 217, Academic Press, San Diego, CA])에 기재되어 있다. 표준 방법은 또한, 박테리아 세포에서의 클로닝 및 DNA 돌연변이 유발 (Vol. 1), 포유류 세포 및 효모에서의 클로닝 (Vol. 2), 당접합체 및 단백질 발현 (Vol. 3) 및 생물 정보학 (Vol. 4)이 기재되어 있는 문헌 ([Ausbel, et al. (2001) *Current Protocols in Molecular Biology, Vols.1-4*, John Wiley and Sons, Inc. New York, NY])에 제시되어 있다.

[1240] 면역침전, 크로마토그래피, 전기영동, 원심분리 및 결정화를 포함한, 단백질 정제 방법은 문헌 [Coligan, et al. (2000) *Current Protocols in Protein Science, Vol. 1*, John Wiley and Sons, Inc., New York]에 기재되어 있다. 화학적 분석, 화학적 변형, 번역 후 변형, 융합 단백질의 생성, 단백질의 글리코실화는 문헌 (예를 들어, [Coligan, et al. (2000) *Current Protocols in Protein Science, Vol. 2*, John Wiley and Sons, Inc., New York]; [Ausubel, et al. (2001) *Current Protocols in Molecular Biology, Vol. 3*, John Wiley and Sons, Inc., NY, NY, pp. 16.0.5-16.22.17]; [Sigma-Aldrich, Co. (2001) *Products for Life Science Research*, St. Louis, MO; pp. 45-89]; [Amersham Pharmacia Biotech (2001) *BioDirectory*, Piscataway, N.J., pp. 384-391] 참조)에 기재되어 있다. 폴리클로날 및 모노클로날 항체의 생성, 정제 및 단편화는 문헌

[Coligan, et al. (2001) *Current Protocols in Immunology, Vol. 1*, John Wiley and Sons, Inc., New York; Harlow and Lane (1999) *Using Antibodies*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Harlow and Lane, 상기 참조]에 기재되어 있다. 리간드/수용체 상호 작용을 명확히 규명하기 위한 표준 기술이 이용 가능하다 (예를 들어, 문헌 [Coligan, et al. (2001) *Current Protocols in Immunology, Vol. 4*, John Wiley, Inc., New York] 참조).

[1241] 모노클로날, 폴리클로날 및 인간화 항체를 제조할 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Sheperd and Dean (eds.) (2000) *Monoclonal Antibodies*, Oxford Univ. Press, New York, NY]; [Kontermann and Dubel (eds.) (2001) *Antibody Engineering*, Springer-Verlag, New York]; [Harlow and Lane (1988) *Antibodies A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, pp. 139-243]; [Carpenter, et al. (2000) *J. Immunol.* 165:6205]; [He, et al. (1998) *J. Immunol.* 160:1029]; [Tang et al. (1999) *J. Biol. Chem.* 274:27371-27378]; [Baca et al. (1997) *J. Biol. Chem.* 272:10678-10684]; [Chothia et al. (1989) *Nature* 342:877-883]; [Foote and Winter (1992) *J. Mol. Biol.* 224:487-499]; 미국 특허 번호 6,329,511 참조).

[1242] 인간화에 대한 대안은 파지 상에 디스플레이된 인간 항체 라이브러리, 또는 트랜스제닉 마우스에서 인간 항체 라이브러리를 사용하는 것이다 [Vaughan et al. (1996) *Nature* Biotechnol. 14:309-314; Barbas (1995) *Nature Medicine* 1:837-839; Mendez et al. (1997) *Nature Genetics* 15:146-156; Hoogenboom and Chames (2000) *Immunol. Today* 21:371-377; Barbas et al. (2001) *Phage Display: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York; Kay et al. (1996) *Phage Display of Peptides and Proteins: A Laboratory Manual*, Academic Press, San Diego, CA; de Bruin et al. (1999) *Nature Biotechnol.* 17:397-399].

[1243] 단일 쇄 항체 및 디아보디가 다음 문헌에 기재되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Malecki et al. (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99:213-218]; [Conrath et al. (2001) *J. Biol. Chem.* 276:7346-7350]; [Desmyter et al. (2001) *J. Biol. Chem.* 276:26285-26290]; [Hudson and Kortt (1999) *J. Immunol. Methods* 231:177-189]; 및 미국 특허 번호 4,946,778 참조). 이관능성 항체가 제공된다 (예를 들어, 문헌 [Mack, et al. (1995) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92:7021-7025]; [Carter (2001) *J. Immunol. Methods* 248:7-15]; [Volkel, et al. (2001) *Protein Engineering* 14:815-823]; [Segal, et al. (2001) *J. Immunol. Methods* 248:1-6]; [Brennan, et al. (1985) *Science* 229:81-83]; [Raso, et al. (1997) *J. Biol. Chem.* 272:27623]; [Morrison (1985) *Science* 229:1202-1207]; [Traunecker, et al. (1991) *EMBO J.* 10:3655-3659]; 및 미국 특허 번호 5,932,448, 5,532,210, 및 6,129,914 참조).

[1244] 이중특이적 항체가 또한 제공된다 (예를 들어, 문헌 [Azzoni et al.(1998) *J. Immunol.* 161:3493]; [Kita et al. (1999) *J. Immunol.* 162:6901]; [Merchant et al.(2000) *J. Biol. Chem.* 74:9115]; [Pandey et al. (2000) *J. Biol. Chem.* 275:38633]; [Zheng et al. (2001) *J. Biol Chem.* 276:12999]; [Propst et al. (2000) *J. Immunol.* 165:2214]; [Long (1999) *Ann. Rev. Immunol.* 17:875] 참조).

[1245] 항원의 정제는 항체의 생성에 필요하지 않다. 동물은 관심 항원을 보유하고 있는 세포로 면역시킬 수 있다. 이어서, 비장 세포를 상기 면역시킨 동물로부터 단리할 수 있고, 이 비장 세포를 골수종 세포주와 융합시켜 하이브리도마를 생성시킬 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Meyaard et al. (1997) *Immunity* 7:283-290]; [Wright et al. (2000) *Immunity* 13:233-242]; [Preston et al., 상기 참조]; [Kaithamana et al. (1999) *J. Immunol.* 163:5157-5164] 참조).

[1246] 항체는, 예를 들어 작은 약물 분자, 효소, 리포솜, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)과 접합시킬 수 있다. 항체는 치료적, 진단, 키트 또는 다른 목적에 유용하고, 예를 들어 염료, 방사성 동위원소, 효소 또는 금속, 예를 들어 콜로이드성 금과 커플링된 항체를 포함한다 (예를 들어, 문헌 [Le Doussal et al. (1991) *J. Immunol.* 146:169-175]; [Gibellini et al. (1998) *J. Immunol.* 160:3891-3898]; [Hsing and Bishop (1999) *J. Immunol.* 162:2804-2811]; [Everts et al. (2002) *J. Immunol.* 168:883-889] 참조).

[1247] 형광 활성화 세포 분류 (FACS)를 포함한, 유동 세포측정을 위한 방법이 이용 가능하다 (예를 들어, 문헌 [Owens, et al. (1994) *Flow Cytometry Principles for Clinical Laboratory Practice*, John Wiley and Sons, Hoboken, NJ]; [Givan (2001) *Flow Cytometry, 2nd ed.*; Wiley-Liss, Hoboken, NJ]; [Shapiro (2003) *Practical Flow Cytometry*, John Wiley and Sons, Hoboken, NJ] 참조). 예를 들어, 진단 시약으로서 사용하기 위한, 핵산 프라이머 및 프로브를 포함한 핵산, 폴리펩티드 및 항체를 변형시키는 데 적합한 형광성 시약이 입

수 가능하다 [Molecular Probes (2003) *Catalogue*, Molecular Probes, Inc., Eugene, OR; Sigma-Aldrich (2003) *Catalogue*, St. Louis, MO].

[1248] 면역 체계의 조직학의 표준 방법이 다음 문헌에 기재되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Muller-Harmelink (ed.) (1986) *Human Thymus: Histopathology and Pathology*, Springer Verlag, New York, NY]; [Hiatt, et al. (2000) *Color Atlas of Histology*, Lippincott, Williams, and Wilkins, Phila, PA]; [Louis, et al. (2002) *Basic Histology: Text and Atlas*, McGraw-Hill, New York, NY] 참조).

[1249] 예를 들어, 항원성 단편, 리더 서열, 단백질 폴딩, 기능적 도메인, 글리코실화 부위, 및 서열 정렬을 결정하기 위한 소프트웨어 패키지 및 데이터베이스가 입수 가능하다 (예를 들어, 유전자은행, 벡터 NTI® 스위트 [인포맥스, 인크. (Informax, Inc.; 미국 메릴랜드주 베데스타)]; GCG 위스콘신 패키지 (Wisconsin Package) [아셀리스, 인크. (Accelrys, Inc.; 미국 캘리포니아주 샌디에이고)]; DeCypher® [타임로직 코포레이션 (TimeLogic Corp.; 미국 네바다주 크리스털 베이)]; 문헌 [Menne, et al. (2000) *Bioinformatics* 16: 741-742]; [Menne, et al. (2000) *Bioinformatics Applications Note* 16:741-742]; [Wren, et al. (2002) *Comput. Methods Programs Biomed.* 68:177-181]; [von Heijne (1983) *Eur. J. Biochem.* 133:17-21]; [von Heijne (1986) *Nucleic Acids Res.* 14:4683-4690] 참조).

[1250] **실시예**

[1251] 본 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것으로서, 본 발명을 제한하는 것은 아니다. 본 실시예에 제시된 조성물 및 방법은 본 발명의 일부를 형성한다.

[1252] **실시예 1. 인간 LAG3에 대항한 항체의 생성.**

[1253] 인간 LAG3에 대한 항체를 생성하기 위하여, RIBI 아주반트를 이용하여 5 ug의 인간 LAG3-hFc 태그부착된 재조합 단백질을 격주의 스케줄로 발바닥에 주사함으로써 Balb/C 마우스를 면역시켰다. 면역시킨 마우스를 출혈시키고, 세포-기반 ELISA (다음에 기재됨)를 이용하여 인간 LAG3 형질감염된 CHOK1 세포와의 결합을 알아보기 위하여 혈청 역가를 결정하였다. 가장 높은 역가를 나타내는 마우스에게 재조합 단백질을 수반한 최종 부스트를 제공하였고, 배출되는 오금 림프절을 4일 후에 단리하였다. 단리된 림프구를, 시토플러스 하이브리임뮨 (Cytopulse Hybrimmune) 전기융합 시스템을 이용하여 골수종 융합 파트너 P3X63-AG8.653과 전기융합시킴으로써 하이브리도마를 생성시켰다. 융합된 세포를 DMEM/F12, 15% BCS, HAT, IL-6, OPI 보충물, 및 젠타마이신에서 96-웰 플레이트에 플레이팅하였다.

[1254] 하이브리도마 상등액을 대상으로 하여, 세포-기반 ELISA 포맷을 이용하여 인간 LAG3 발현성 CHOK1 세포에 대한 결합성과 시노몰구스 LAG3 발현성 CHO 세포에 대한 교차 반응성에 관하여 검정하였다. 인간 LAG3 및 시노몰구스 LAG3 발현성 CHO-K1 세포를 50 ul의 DMEM/F12, 10% BCS 및 젠타마이신 (CHO-K1 배지)에서 96-웰 조직-배양 플레이트에 플레이팅하였다. 검정을 수행하기 2일 전에 세포를 $2x10^4$개 세포/웰로 플레이팅하거나 또는 검정을 수행하기 1일 전에 $4x10^4$개 세포/웰로 플레이팅하였다. 검정을 수행하기 전에 상기 웰로부터 배지를 꺼내고, 50 ul의 하이브리도마 상등액을 부가하였다. 하이브리도마 상등액을 37℃에서 30 내지 60분 동안 인큐베이션하고, 바이오텍(Biotek) EL405x 셀렉트 CW 플레이트 세척기 상에서 세포 ELISA 세척 프로토콜을 이용하여 PBS/0.05% 트윈(Tween) 20으로 3회 세척하였다. 50 마이크로리터의 검출 항체, HRP-접합된 염소 항-마우스 IgG [서던 바이오텍(Southern Biotech) cat# 1031-05]를 CHO-K1 배지에 1:2,000 희석도로 부가하고, 37℃에서 30 내지 60분 동안 인큐베이션하였다. 검정 플레이트를 상기와 같이 세척하고, TMB로 현상하며 TMB 정지 용액 (KPL cat# 50-85-06)으로 정지시켰다. 450 nm 내지 620 nm에서의 흡광도를 결정하였다.

[1255] 양성 하이브리도마를 제한 희석에 의해 서브클로닝하거나 또는 하이브리도마를 반고체 배지에 플레이팅함으로써 서브클로닝하고 클론을 클론픽스(ClonePix) [제네틱스(Genetix)] 상에 골라냈다. 최종 서브클론을 혈청 무함유 하이브리도마 생성 배지에서 소규모 배양으로 성장시키고, 단백질 G 스핀 칼럼으로 정제하여, 추가의 성상 확인을 위해 정제된 항체를 생성시켰다. 클론 LB145.22D2.E1.1D1 (22D2), LB148.19E8.G1.1A1 (19E8), LB148.4A10.1H1 (4A10), 및 LB148.11C9.1C1 (11C9)로부터의 정제된 항체를 추가로 명확히 규명하였고, V_H 및 V_L 서열 분석을 수행하였다.

[1256] **실시예 2. 중국 햄스터 난소 세포의 표면 상에 발현된 인간 LAG3 및 시노몰구스 원숭이 LAG3에 대한 마우스 항-LAG3 항체의 결합.**

[1257] 마우스 항-인간 LAG3 항체를 대상으로 하여, 세포-기반 ELISA를 이용하여 인간 LAG3 및 시노몰구스 LAG3 발현성

CHO-K1 세포에 대한 결합에 관하여 시험하였다. CHO-K1 세포를 상기 언급된 바와 같이 플레이팅하고, 시험 샘플을 부가하기 전에 배지를 제거하였다. 클론 LB145.22D2.E1.1D1 (22D2), LB148.19E8.G1.1A1 (19E8), LB148.4A10.1H1 (4A10), 및 LB148.11C9.1C1 (11C9)로부터의 정제된 항체를 DMEM/F12, 10% BCS (CHOK1 배지)에서 일련으로 희석시키고, CHO-K1 플레이트에 부가하였다. 샘플을 37℃에서 30 내지 60분 동안 인큐베이션하고, 플레이트를 상기 언급된 바와 같은 바이오텍 세척기 상에서의 세포 세척 프로그램을 이용하여 PBS/0.05% 트윈-20으로 3회 세척하였다. CHO-K1 배지에서 1:2,000 희석도로 부가된 HRP-접합된 염소 항-마우스 IgG (서던 바이오텍 cat# 1031-05) 2차 항체를 이용하여 결합을 검출하였고, 37℃에서 30 내지 60분 동안 인큐베이션하였다. 검정 플레이트를 상기와 같이 세척하고, TMB로 현상하며 TMB 정지 용액 (KPL cat# 50-85-06)으로 정지시켰다. 450 nm 내지 620 nm에서의 흡광도를 결정하였다. 인간 및 시노몰구스 LAG3 형질감염된 CHO-K1 세포에 대한 결합에 관한 대표적인 결합 곡선이 도 1에 도시된다.

[1258] **실시예 3. 인간 LAG3 재조합 단백질에 대한 마우스 항-LAG3 항체의 결합에 관한 친화도 결정.**

[1259] 인간 LAG3-His 태그부착된 재조합 단백질을 이용하는 마우스 항-인간 LAG3 클론 LB148.19E8.G1.1A1, LB148.4A10.1H1, LB148.11C9.1C1 및 LB145.22D2.E1.1D1의 역학 결합 활성은 비아코어(Biacore) T200 시스템 [비아코어, GE 헬스케어 (GE Healthcare; 미국 뉴저지주 피스카타웨이)]을 이용하여 표면 플라스몬 공명에 의해 측정하였다. 대략 4,000 RU의 염소 항-마우스 IgG Fc 감마, 단편 특이적 [잭슨 임뮤노리서치(Jackson ImmunoResearch) 카탈로그 #115-006-071, Lot 81313]을 아민 커플링 화학을 통하여 시리즈 S CM4 센서 칩, 카탈로그 번호 BR-1005-34 상으로 고정화시켰다. 상기 열거된 마우스 항-인간 LAG3 클론을 40 RU의 포획 수준에 대해 1 ug/mL로 상기 고정화된 염소 항-마우스 표면 상으로 주사하였다. HBS-EP+ 완충제 (BR-1006-69)를 30 μL/min의 유속으로 수행 완충제로서 사용하였다.

[1260] 0.15 nM 내지 18.8 nM의 범위로 다양한 농도의 인간 LAG3-His 단백질을 40 μL/min의 유속으로 상기 항체 표면 상으로 주사하였다. 각 주사 주기 후, 10 mM 글리신 pH 1.5 용액을 6초 주사하는 것을 1회 사용한 다음, 12.5 mM NaOH 용액을 60 μL/min의 유속으로 주사하는 것을 이용하여, 시리즈 S CM4 칩 표면을 재생시켰다.

[1261] 배경 공제 결합 센서그램은 결합 (k_a) 및 해리 (k_d)의 속도 상수 및 평형 해리 상수 K_D를 분석하기 위해 사용되었다. 이로써 생성되는 데이터 세트는 비아코어 T200 평가 소프트웨어 (버전 2.0)를 이용하여 1:1 랑뮈르 (Langmuir) 결합 모델에 피팅하였다. 표 4는 재조합 인간 LAG3에 대한 마우스 항-인간 LAG3 항체의 친화도를 요약한 것이다.

[1262] <표 4>

[1263] **재조합 인간 LAG3에 대한 마우스 항-인간 LAG3 항체의 친화도의 측정.**

[1264]

클론 ID	ka1 (1/Ms)	kd1 (1/s)	K_D (M)
LB145.22D2.E1.1D1	1.39E+07	3.84E-05	2.77E-12
LB148.19E8.G1.1A1	7.43E+06	1.09E-04	1.47E-11
LB148.11C9.1C1	1.31E+06	1.92E-03	1.47E-09
LB148.4A10.1H1	1.25E+06	1.13E-04	9.03E-11

[1265] 더욱이, LAG3과 구조적으로 관련이 있는 인간 CD4 (둘 다 4개의 세포외 Ig-유사 도메인을 갖는다)에 대한 Ab6 결합은, CD4가 형질감염된 L-세포 상에 발현된 경우에는 FACS에 의해 또는 비아코어에 의해 검출되지 않았다.

[1266] **실시예 4. 인간 LAG3을 발현하는 뮤린 T-세포 하이브리도마 3A9 세포에 대한 항-LAG3 항체의 효과.**

[1267] 항원-특이적 T 세포 활성화를 증강시킬 수 있는 항-LAG3 항체의 능력을, 기존에 보고된 T 세포 활성화 검정의 변형된 버전에서 시험하였다 (Workman et al., (2002) Eur. J. Immunol. 32:2255-2263).

[1268] HEL 펩티드$_{48-63}$-특이적 마우스 T 세포 하이브리도마 (3A9)를 일배체형-매칭된, MHCII$^+$, HEL 펩티드$_{48-63}$-펄스된 B 세포주 (LK35.2)로 자극하고, IL-2 방출을 항원-특이적 T 세포 활성화에 대한 판독 정보로서 평가하였다. HEL 펩티드$_{48-63}$-펄스된 LK35.2 세포에 대한 3A9 T 세포 반응은 용량 의존적이었다.

[1269] 마우스 또는 인간 LAG3을 안정적으로 과발현하는 3A9 T 세포주는 레트로바이러스 형질도입에 의해 생성되었다. 본 발명자들은 LK35.2 세포 상의 마우스 MHC2가 인간 LAG3과 마우스 LAG3 둘 다에 개입하여, 최적 이하의 T 세

포 활성화 농도에서 항원-특이적 IL-2 생성을 강력하게 저하시킬 수 있다는 것을 입증하였다. HEL 펩티드$_{48-63}$을 31.2 nM의 농도에서 적정하는 경우에, LAG3 활성의 최대 효과가 관찰되었다. 보다 고 용량의 펩티드 (> 100 nM에 상응함)로 펄스된 LK35.2 B 세포를 사용하는 경우에는 LAG3 과발현의 억제 효과가 관찰되지 않았다. 10 ug/ml의 시판용 마우스 LAG3 항체인 C9B7W로 처리하여, 본 발명자들은 IL-2를 벡터 3A9 세포의 수준으로 구제할 수 있었다.

[1270] 이러한 검정에서 항-LAG3 항체의 효과를 평가하기 위하여, 마우스 또는 인간 LAG3-과발현성 3A9 T 세포 (웰당 100,000개)를 37℃에서 30분 동안 항-LAG3 항체 (10 ug/ml로부터의 3배 희석액에 일련으로 희석됨)로 미리 처리하고, 31.2 nM HEL 펩티드$_{48-63}$과 공동 배양하기에 앞서 30분 동안 펄스된 LK35.2 세포 (웰당 33,333개)로 자극하였다. 37℃ 및 5.0% CO_2에서 24시간 동안 자극한 후, 메소스케일(mesoscale)에 의해 배양 상등액에서 IL-2 분비를 평가하였다. LAG3을 길항제 항체로 억제하면, T-세포 기능이 복원되어 IL-2 생성이 용량 의존적 방식으로 구제되었다. 3A9 세포를 이소형 대조군 항체로 미리 처리한 경우에는 IL-2 생성이 구제되지 않았다. 항-LAG3 항체로 처리한 후 IL-2 구제와 연계된 IL-2 분비를 억제할 수 있는 LAG3 과발현의 능력은 본 검정이 강력한 스크리닝 도구라는 것을 검증해준다. 표 5에는 마우스 항-인간 LAG3 항체에 대한 hLAG3-3A9 시스템을 이용하는 IL-2 구제에 대한 EC50이 열거되어 있다.

[1271] <표 5>

[1272] **마우스 항-인간 LAG3 항체는 hLAG3-3A9 T 세포 시스템에서 IL-2 생성을 자극한다**

클론 ID	EC50 (nM)	EC50 (nM)
LB145.22D2.E1.1D1	1.06	1.65
LB148.19E8.G1.1A1	1.74	1.83
LB148.11C9.1C1	3.56	4.06
LB148.4A10.1H1	2.83	2.96

[1273]

[1274] **실시예 5. 다우디 세포 상에서 LAG3/MHC 부류 II 결합의 차단.**

[1275] 마우스 항-인간 LAG3 클론을 대상으로 하여, hLAG3과 인간 MHC 부류 II와의 상호 작용을 차단할 수 있는 그의 능력에 관하여 시험하였다. 다우디 세포 (ATCC #CCL-213)는 인간 MHC 부류 II 발현에 대해 양성인 세포주로서 사용되었다. 다우디 세포를 얼음 상에서 30분 동안 HBSS 및 2% BCS 중의 10 ug/ml의 염소 IgG로 차단시키고, $0.5x10^6$개 세포/샘플을 96-웰 V-바닥 플레이트 내로 등분하고 차단 완충제를 제거하였다. 클론 LB145.22D2.E1.1D1, LB148.19E8.G1.1A1, LB148.4A10.1H1, 및 LB148.11C9.1C1을 HBSS/2% BCS에서 20 ug/ml로 출발하여 일련으로 희석시키고, 100 ul의 최종 용적으로 96-웰 폴리프로필렌 U-바닥 플레이트에서 2 ug/ml의 인간 LAG3-huFc와 함께 미리 인큐베이션하며, 얼음 상에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 미리 인큐베이션한 후에, 인간 LAG3-Fc/하이브리도마 상등액 혼합물을 상기 차단된 다우디 세포에 부가하고, 얼음 상에서 45분 동안 인큐베이션하였다. 세포를 1,200 rpm으로 원심분리함으로써 펠릿화하고, HBSS/2% BCS로 2회 세척하였다. 다우디 세포에 대한 인간 LAG3-Fc 결합은, 100 ul 염색 용적으로 1:200 희석도에서 $F(ab)'_2$ 염소 항-인간 IgG-PE 접합체 (서던 바이오텍 Cat#)를 이용하여 검출하고, 얼음 상에서 20분 동안 인큐베이션하였다. 세포를 상기 언급된 바와 같이 2회 세척하고, HBSS/2% BCS에 재현탁시키며 FACS칼리버(Calibur) 상에서 판독하였다. 표 6은 마우스 항-인간 LAG3 클론에 대한 MHC 부류 II 차단에 대한 IC50이 요약되어 있다.

[1276] <표 6>

[1277] **마우스 항-인간 LAG3 항체는 인간 MHC 부류 II와 인간 LAG3-Fc 재조합 단백질의 상호 작용을 차단시킨다.**

클론 ID	IC50 (nM)
LB145.22D2.E1.1D1	2.10
LB148.19E8.G1.1A1	2.80
LB148.11C9.1C1	2.00
LB148.4A10.1H1	1.90

[1278]

[1279] **실시예 6. 면역조직화학에 의해 정상 인간 조직의 집중 세트에서 조직 교차 반응성을 알아보기 위한 4개의 항-**

인간 LAG3 모 항체의 평가.

[1280] 예상치 못한 잠재적 조직 반응성에 관하여 스크리닝하기 위하여, 면역조직화학적 시약으로서 4개의 항-인간 LAG3 항체 클론 (LB148.4A10.1H1 (4A10), LB148.11C9.1C1 (11C9), LB148.19E8.G1.1A1 (19E8), LB145.22D2.E1.1D1 (22D2))을 이용하여, 정상 인간 조직 (뇌, 심장, 신장, 간, 폐, 췌장, 뇌하수체)의 서브세트의 동결된 절편을 염색하였다. 인간 편도를 양성 염색 대조군으로서 사용하였다. "이소형 대조군" 항체로 후술되는 마우스 IgG2a, IgG1, 및 IgG2b를 모든 조직 상에서 각각의 항-인간 LAG3 클론과 공동으로 수행하여, 비-특이적 표지화를 평가하기 위한 비교자(comparator)로서 제공하였다.

[1281] 항체 4A10, 11C9, 및 19E8 및 22D2의 면역조직화학적 교차 반응성 시험을 별도의 수행으로 수행하였다.

[1282] 병리학자는 모든 슬라이드를 검토하였고 면역조직화학적 시그널을 0 내지 3 스케일로 점수를 매겼다 (0 = 음성, +1 = 낮음, +2 = 중간, +3 = 높음). 시험 제품과 이소형 대조군 시약 간의 염색 세기와 패턴을 비교하였다. 시험 제품의 염색 세기가 이소형 대조군의 염색 세기를 실질적으로 초과하였거나 또는 조직 내에서의 분포 패턴에 있어서 별개의 재현 가능한 차이를 갖는 경우에는, 시험 제품 염색이 유의적인 것으로 간주되었다.

[1283] <표 7>

[1284] **Lag3 클론 4A10 (5 ug/mL)**

슬라이드# 항체	조직 확인 (인간)	시험 항체	IgG2a 이소형
Lag3 클론 4A10 5 ug/mL	D6414 B1 뇌	+1	+1
Lag3 클론 4A10 5 ug/mL	D1106 B1 심장	+1	+1
Lag3 클론 4A10 5 ug/mL	D7462 B1 신장	+1	+1
Lag3 클론 4A10 5 ug/mL	D7122 B1 간	+2	+2
Lag3 클론 4A10 5 ug/mL	D7092 B1 폐	+1	+1
Lag3 클론 4A10 5 ug/mL	D5425 B1 췌장	+2, 외분비 세포	0
Lag3 클론 4A10 5 ug/mL	D5745 B1 뇌하수체	+1	+1
양성 대조군			
Lag3 클론 4A10 5 ug/mL	D7530 B2 편도	+2 (적절한 표지화)	+1

[1285]

[1286] 췌장 외분비 세포 (존재하는 총 집단의 대략 20%)의 양성 표지화는 시험 항체 처리된 샘플에서만 관찰되지만, 세포질로 국한된다.

[1287] <표 8>

[1288] **Lag3 클론 11C9 (10 ug/mL)**

슬라이드# 항체	조직 확인 (인간)	시험 항체	IgG1 이소형
Lag3 클론 11C9 10 ug/mL	D6414 B1 뇌	+1	+1
Lag3 클론 11C9 10 ug/mL	D1106 B1 심장	0	0
Lag3 클론 11C9 10 ug/mL	D7462 B1 신장	0	0
Lag3 클론 11C9 10 ug/mL	D7122 B1 간	+1	+2
Lag3 클론 11C9 10 ug/mL	D7092 B1 폐	0	0
Lag3 클론 11C9 10 ug/mL	D5425 B1 췌장	0	0
Lag3 클론 11C9 10 ug/mL	D5745 B1 뇌하수체	0	0
양성 대조군			
Lag3 클론 11C9 10 ug/mL	D7530 B2 편도	+2 (적절한 표지화)	0

[1289]

[1290] 표에 인용된 모든 양성 시그널 (양성 대조군은 제외된다)은 수행된 과정과 인위적으로 연관된 것으로서 해석되며, 이소형 대조군과 동일하거나 이러한 대조군에서 더 강하다.

[1291] <표 9>

[1292] Lag3 클론 19E8 (0.5 ug/mL)

슬라이드 # 항체	조직 확인 (인간)	시험 항체	IgG2b 이소형
Lag3 클론 19E8 0.5 ug/mL	D6414 B1 뇌	+1 (혈관 평활근)	0
Lag3 클론 19E8 0.5 ug/mL	D1106 B1 심장	+1 (혈관 평활근)	0
Lag3 클론 19E8 0.5 ug/mL	D7462 B1 신장	+1 (혈관 평활근)	+1
Lag3 클론 19E8 0.5 ug/mL	D7122 B1 간	+1 (혈관 평활근)	+1
Lag3 클론 19E8 0.5 ug/mL	D7092 B1 폐	0	+1
Lag3 클론 19E8 0.5 ug/mL	D5425 B1 췌장	+1 (혈관 평활근)	0
Lag3 클론 19E8 0.5 ug/mL	D5745 B1 뇌하수체	+1 (혈관 평활근)	0
양성 대조군			
Lag3 클론 19E8 0.5 ug/mL	D7530 B2 편도	+3 (적절한 표지화)	+1

[1293]

[1294] 혈관 평활근의 비특이적 표지화는 시험 항체 처리된 샘플에서만 관찰되지만, 근형질/세포질로 국한된다.

[1295] <표 10>

[1296] Lag3 클론 22D2 (10 ug/mL)

항체	조직 확인 (인간)	시험 항체	IgG2a 이소형
Lag3 클론 22D2 10 ug/mL	D6414 B1 뇌	+2	+2
Lag3 클론 22D2 10 ug/mL	D1106 B1 심장	+1	+1
Lag3 클론 22D2 10 ug/mL	D7462 B1 신장	+2	+2
Lag3 클론 22D2 10 ug/mL	D7122 B1 간	+1	+2
Lag3 클론 22D2 10 ug/mL	D7092 B1 폐	+2	+2
Lag3 클론 22D2 10 ug/mL	D5425 B1 췌장	+1	+1
Lag3 클론 22D2 10 ug/mL	D5745 B1 뇌하수체	+2	+2
양성 대조군			
Lag3 클론 22D2 10 ug/mL	D7530 B2 편도	+3 (적절한 표지화)	+2

[1297]

[1298] 표에 인용된 모든 양성 시그널 (양성 대조군은 제외된다)은 수행된 과정과 인위적으로 연관된 것으로서 해석되며, 이소형 대조군과 동일하거나 이러한 대조군에서 더 강하다.

[1299] 결론적으로, 클론 19E8은 폐를 제외한 조사한 모든 조직에서 혈관 평활근의 비교적 현저한 근형질 표지화를 나타내었다. 클론 4A10은 췌장 외분비 과립상 세포의 대략 20%에서 세포질 면역조직화학적 반응성을 나타내었다. 클론 11C9 및 22D2는 이소형 대조군을 이용한 경우에 관찰된 것 이외에는 표지화를 전혀 나타내지 않았다.

[1300] **실시예 7: 인간 및 시노몰구스 원숭이 혈액으로부터 단리된 T 세포에 대한 Lag3 클론의 결합.**

[1301] 인간 및 시노몰구스 원숭이 (시노) 말초혈 단핵 세포 (PBMC)를 사용하여, 1차 T-세포에 대한 Lag3 mAb 클론의 결합을 평가하였다. 인간 혈액은 지역 공여자로부터 수득하였고; 시노 혈액은 바이오레클라메이션 (Bioreclamation)으로부터 수득하였다. PBMC는 40분 동안 524 x g 하에서의 피콜-플라크 플러스(Ficoll-Paque Plus) (GE 헬스케어, Cat# 17-1440-03) 밀도 구배 원심분리를 이용하여 전혈로부터 단리하였다. PBMC를 상기 배지:혈장 계면으로부터 수집하고, 인산염 완충 식염수 (PBS)로 2회 세척하였다. 암모늄-클로라이드-포타슘 적

혈구 용해성 용액 (ACK, GIBCO, cat# A10492-010)을 이용하여, 잔여 적혈구를 용해시켰다. 시노몰구스 원숭이 또는 인간 PBMC ($3x10^6$개/ml)를 각각 48시간 및 20시간 동안 4 μg/ml PHA [시그마(Sigma), L2769]로 자극시켰다. 유동 세포계수 분석을 위하여, 50 μl FACS 염색 완충액 (BD, cat# 554657)에서 염색할 때마다 $1x10^6$개의 PHA-활성화 PBMC를 사용하였다. Lag3 mAb 클론 또는 상응하는 이소형 대조군 (표 11)을 인간 또는 시노 PBMC와 함께 인큐베이션한 다음, 염소 항-마우스 IgG-PE (BD 550589)를 이용하여 검출하였다. 마우스 항-인간 CD3-퍼시픽 블루(pacific blue) (BD 558124, 클론 SP34-2), 마우스 항-인간 CD4-PerCP (BD 550631, 클론 L200), 및 마우스 항-인간 CD8-APC-Cy7 (BD 557834, 클론 SK1)을 표현형 마커로서 사용하였다. LSR II 유동 세포계수기 상에서 샘플 취득을 수행하고, 플로조(FlowJo) 소프트웨어 버전 10.0.6 [트리 스타, 인크.(Tree Star, Inc.)]을 이용하여 그 데이터를 분석하였다.

[1302] 유동 세포계수 분석 결과, 상기 분석된 모든 Lag3 클론이 1차 인간 및 시노 T 세포와 결합한 것으로 밝혀졌다 (대표적인 데이터가 도 2에 제시된다).

[1303] <표 11>

[1304] **본 연구에 활용된 Lag3 클론 및 이소형 대조군**

[1305]

TC31.3E1.C7	28ACM	mIgG2a/K	10mM Na 포스페이트 , 75mM NaCl, 3% 수크로스, pH7.3
TC31.27F11.C2	64AFW	mIgG1/K	10 mM 포스페이트 , 75 mM NaCl, 3% 수크로스, pH7.4
KM9.LP1.MAB3	63ADP	mIgG2b/K	20mM Na아세테이트, 7% 수크로스, pH5.5
사내 Lag3	로트#	이소형	제제
LB148.19E8.G1.1A1	42AGF	mIgG2b/K	10mM PO4, 75mM NaCl, 3% 수크로스 pH 7.4
LB145.22D2.E1.1D1	98AGF	mIgG2a/K	10mM PO4, 75mM NaCl, 3% 수크로스 pH 7.4
LB148.4A10.1H1	45AGF	mIgG2a/K	10mM PO4, 75mM NaCl, 3% 수크로스 pH 7.4
LB148.11C9.1C1	47AGF	mIgG1/K	20mM NaAc, 9% 수크로스 pH 5.0

[1306] **실시예 8: 수소 중수소 교환 질량 분광 분석법에 의한 hLAG3 항체의 에피토프 맵핑.**

[1307] 항-LAG3 항체와 인간 LAG3 간의 접촉은 수소 중수소 교환 질량 분광 분석을 이용함으로써 결정되었다.

[1308] 물질

[1309] ● 인간 LAG3-His: [VEGF 리더]-LAG3_H-[His9G]

(LQPGAEVPVVWAQEGAPAQLPCSPTIPLQDLSLLRRAGVTWQHQPDSGPPAAAPGHPLAPGPHPAAPSSWG
PRPRRYTVLSVGPGGLRSGRLPLQPRVQLDERGRQRGDFSLWLRPARRADAGEYRAAVHLRDRALSCRLRL
RLGQASMTASPPGSLRASDWVILNCSFSRPDRPASVHWFRNRGQGRVPVRESPHHHLAESFLFLPQVSPMD
SGPWGCILTYRDGFNVSIMYNLTVLGLEPPTPLTVYAGAGSRVGLPCRLPAGVGTRSFLTAKWTPPGGGPD
LLVTGDNGDFTLRLEDVSQAQAGTYTCHIHLQEQQLNATVTLAIITVTPKSFGSPGSLGKLLCEVTPVSGQ
ERFVWSSLDTPSQRSFSGPWLEAQEAQLLSQPWQCQLYQGERLLGAAVYFTELSSPGAQRSGRAPGALPAG
HLLHHHHHHHHHGGQ)

[1310] (서열식별번호: 447)

[1311] ● 항-hLAG3 클론 22D2 ([LAG3_H] mAb (LB145.22D2.E1.D1 (VH0/VL0) 진아트(Geneart)) IgG4 S228P / 카파 (PX); 및 힌지 안정화 S228P 돌연변이를 함유하는 인간 IgG4 프레임워크를 포함하는 키메라 항체)

[1312] ● 항-hLAG3 클론 11C9 (마우스 x [LAG3_H] mAb (LB148.11C9.1C1) IgG1 / 카파 (HY) / 마우스 IgG1)

[1313] ● 항-hLAG3 클론 4A10 (마우스 x [LAG3_H] mAb (LB148.4A10.1H1) IgG2a / 카파 (HY) / 마우스 IgG2a).

[1314] 액체 크로마토그래피-질량 분광 분석법

[1315] 질량 분광계는 더모 사이언티픽 오르비트랩-벨로스(Thermo Scientific Orbitrap-Velos)이다. 중수소 표지된 샘플의 측정을 위하여, 질량 분광계는 60,000 분해능, 1E6의 표적 이온 계수치 및 500 밀리초의 최대 이온 주입 시간으로 오르비트랩에서 하나의 전체 스캔 MS 데이터를 획득하도록 설정되었다. 펩티드 확인을 위한 MS/MS 데이터의 획득을 위하여, 질량 분광계는 60,000 분해능에서 하나의 전체 스캔 스펙트럼을 획득한 다음, 이온 트랩에서 10개의 데이터-의존적 MS/MS 스펙트럼을 획득하도록 설정되었다.

[1316] 액체 크로마토그래피 시스템은 분석 칼럼 구배를 위한 워터스 나노악퀴티(Waters nanoAcquity) 및 샘플 분해 및 부하를 위한 워터스 515 동용매 펌프이다. 샘플 분해 및 부하를 위하여 사용된 완충제는 80 ul/min의 유속 하

의 2% 아세토니트릴 및 0.05% 트리플루오로아세트산이다. 분석 구배를 위하여, 완충제는 완충제 A) 수중 0.1% 포름산 및 완충제 B) 아세토니트릴 중 0.1% 포름산이다.

[1317] 구배는 40 ul/min 하에서 10분 내에 2% B에서 36% B로 이동한 다음 1.5분 동안 80% B를 세척하고 3분 동안 2% B 하에 재평형시킨 것이다. 이어서, 구배를 2% 내지 80% B로 순환시킴으로써 칼럼을 세척한 다음 (각 단계에서 1분 세척을 3회 수행한다), 5분 동안 2% B에서 최종 평형시켰다. 트래핑 칼럼은 워터스 뱅가드(Vanguard) C18 BEH 1.7 um 가드 칼럼이고, 분석 칼럼은 워터스 C18 BEH300, 1.7 um 1x50 mm 칼럼이다.

[1318] 중수소 표지화를 위한 샘플 조작은 레압텍(Leaptec) H/D-X PAL 시스템에 의해 수행되었다. 표지화 샘플 트레이는 25℃의 온도로 설정되었고, 켄칭 트레이는 1.5℃로 설정되었으며, 트랩 및 분석 칼럼 챔버는 1.5℃로 설정되었다. 고정화된 펩신 칼럼 [포로시메(Porosyme) 고정화 펩신 2.1 x 30 mmm, 라이프 테크놀로지(Life Technologies)]은 실온 하에 상기 칼럼 챔버 외부에 유지시켰다.

[1319] 중수소 표지화

[1320] 항체 클론 22D2 및 11C9에 대해서는, hLAG3-His (113 pmol/ul)를 등 용적의 상기 항체 (55 pmol/ul) 또는 결합되지 않은 대조군으로서 PBS pH 7.6과 혼합하였다. 항체 결합된 샘플과 결합되지 않은 대조군을, 표지화 실험을 시작하기 전 1시간 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 4A10에 대해서는, 이러한 항체 (30 pmol/ul)를 hLAG3-His와 2:1 v/v 비로 혼합하였다. 후속 단계는 모든 샘플에 대해 동일하였다.

[1321] 샘플을 중수소 표지시키기 위해, 2 ul의 샘플을 산화중수소 pD 7.6 중 25 ul의 PBS와 혼합하였다. 표지화 시점은 30, 300, 3,000 또는 9,000초이다. 이러한 설정 시간 후, 25 ul의 표지화 혼합물을 40 ul의 찬 켄치 완충액 (8 M 우레아, 100 mM TCEP, 0.02% 도데실말토시드)에 부가하였다. 켄칭된 샘플을 1.5℃에서 2분 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 55 ul를 칼럼 냉각 챔버 내로 주사하였는데, 여기서 샘플은 펩신 칼럼을 통과하였고, 이로써 생성된 펩티드를 트래핑 칼럼 상으로 부하하였다. 3분 후에, 분석 구배 및 질량 분광계 데이터 획득을 시작하였다.

[1322] 2 ul의 hLAG3을 108 ul의 중수소화된 변성 완충액 (4 M 우레아, 100 mM TCEP, 99.5% 산화중수소 중 0.01% DDM)과 함께 인큐베이션함으로써, 완전하게 중수소화된 샘플을 생성시켰다. 이 샘플을 37℃에서 밤새 인큐베이션하였다. 이어서, 55 ul를 상기 칼럼 챔버 내로 직접 주사하고, 그 데이터를 앞서와 같이 획득하였다.

[1323] 데이터 분석

[1324] 표지되지 않은 샘플의 LC-MS/MS 데이터를 획득하고, 중수소 표지화 전에 검색하여 단백질의 성공적인 분해를 검증하고 펩티드 목록을 생성하였다. 데이터는 프로테옴 디스커버러(Proteome Discoverer) 1.4 및 SEQUEST HT 검색 알고리즘 [더모피셔 사이언티픽(ThermoFisher Scientific)]을 사용하여 검색된 데이터베이스이다. 사용된 단백질 데이터베이스는 효모 사카로마이세스 세레비지아에 데이터베이스에 연결된 인간 LAG3-His 서열이다.

[1325] 중수소 표지화 경험으로부터의 MS 데이터는 HDExaminer [시에라 애널리틱스(Sierra Analytics)]에 의해 처리하였다. 이러한 소프트웨어에 의해 각 펩티드에 대해 선택된 질량 및 체류 시간은 수동으로 검증하였다.

[1326] 결과

[1327] LAG3 단백질과 결합된 경우에 22D2, 4A10 및 11C9 항체에 의해 보호된 인간 LAG3 잔기가 도 3, 4(a-c) 및 5(a-b)에 도시되어 있다.

[1328] **실시예 9: 세포 기반 KinExA**

[1329] 세포 기반 역학 배제 검정 (KinExA)을 이용하여, LAG3에 대한 LAG3 항체의 친화도를 결정하였다. 세포 기반 KinExA를 사용하여, 세포 표면 상의 결합 파트너에 대한 특정 분자의 친화도를 결정할 수 있다 (Rathanaswami et al. Analylitical Biochemistry 373(1):52-60 (2008); Xie et al. J. Immunol. Methods 304 (1-2): 1-14 (2005)). 이러한 경우에는, BaF/3 세포를 인간 및 시노몰구스 원숭이 LAG3 단백질로 안정적으로 형질감염시켰다. 형질감염된 세포 또는 모 BaF/3 대조군 세포주를, 10% FBS, 10 ng/ml IL-3, 5 μg/ml 푸로마이신을 수반한 1X RPMI 1640 배지에서, 37℃, 120 RPM, 5% CO_2 하에 1.7 x 10^6개 내지 3.2 x 10^6개 세포/ml의 밀도가 되도록 성장시켰다. 세포를 농축시키고, 세포 배양 배지에서 15 pM 또는 150 pM 항체와 혼합하며, 20 내지 30 RPM으로 회전시키면서 실온 하에 24 내지 48시간 동안 인큐베이션하였다. 세포는 2 x 10^7개 세포/ml (모 BaF/3 또는 시노몰구스 LAG3 형질감염체) 또는 1 X 10^7개 세포/ml (인간 LAG3 형질감염체)의 최고 농도로 존재하였고,

이를 2배, 18개 구성원 시리즈로 희석하였다. 상기 세포를 펠릿화하고, 상등액 중의 유리 항체를, KinExA 3200 기기 [사피다인 (Sapidyne; 미국 아이다호주)]를 이용하여 측정하였다. 이 기기는 유리 항체를, 염소 $F(ab')_2$ 항-인간 Fcγ [잭슨 임뮤노리서치 라보라토리즈 (Jackson ImmunoResearch Laboratories; 미국 펜실베니아주)]로 코팅시킨 폴리메틸 메타크릴레이트 비드 (사피다인)와 결합시켰다. 상기 비드 상의 항체를 1.5 μg/ml 알렉사 플루오르(Alexa Fluor®) 647 접합된 염소 항-인간 $(Fab')_2$ (잭슨 임뮤노리서치 라보라토리즈)로 표지시키고, 세척한 다음, 모두 KinExA™ 3200을 이용하여 형광성 시그널을 판독하였다. 각 항체의 15 pM 및 150 pM 농도로부터의 데이터는 KinExA™ 프로 n-곡선 분석 소프트웨어 버전 4.0.11 (사피다인)을 이용하여 동시에 피팅하였다.

[1330] <표 12>

[1331] **KinExA 친화도 측정.**

	인간 LAG3 K_D		시노몰구스 LAG3 K_D	
	K_D (pM)	n	K_D (pM)	n
22D2 키메라	3	2	11	2
Hu22D2 VH6/VL3 (Ab 5)	6	2	25	2
Hu22D2 VH6/VL3 N55S (Ab 7)	10	2	11	2
Hu22D2 VH6/VL3 N55Q (Ab 8)	11	2	16	2
Hu22D2 VH6/VL3 N55D (Ab 6)	2	3	12	3

[1332]

[1333] **실시예 10. 인간 LAG3을 발현하는 뮤린 T-세포 하이브리도마 3A9 세포에 대한 항-LAG3 항체의 효과.**

[1334] 항원-특이적 T 세포 활성화를 증강시킬 수 있는 항-LAG3 항체의 능력을, 기존에 보고된 T 세포 활성화 검정의 변형된 버전에서 시험하였다 (Workman et al., Eur. J. Immunol. 32:2255-2263 (2002)).

[1335] HEL 펩티드$_{48-63}$-특이적 마우스 T 세포 하이브리도마 (3A9)를 일배체형-매칭된, $MHCII^+$, HEL 펩티드$_{48-63}$-펄스된 B 세포주 (LK35.2)로 자극하고, IL-2 방출을 항원-특이적 T 세포 활성화에 대한 판독 정보로서 평가하였다. HEL 펩티드$_{48-63}$-펄스된 LK35.2 세포에 대한 3A9 T 세포 반응은 용량 의존적이었다.

[1336] 마우스 또는 인간 LAG3을 안정적으로 과발현하는 3A9 T 세포주는 레트로바이러스 형질도입에 의해 생성되었다. LK35.2 세포 상의 마우스 MHC2가 인간 LAG3과 마우스 LAG3 둘 다에 개입하여, 최적 이하의 T 세포 활성화 농도에서 항원-특이적 IL-2 생성을 강력하게 저하시킬 수 있는 것으로 입증되었다. HEL 펩티드$_{48-63}$을 31.2 nM의 농도에서 적정하는 경우에, LAG3 활성의 최대 효과가 관찰되었다. 보다 고 용량의 펩티드 (> 100 nM에 상응함)로 펄스된 LK35.2 B 세포를 사용하는 경우에는 LAG3 과발현의 억제 효과가 관찰되지 않았다. 10 ug/ml의 시판용 마우스 LAG3 항체인 C9B7W로 처리하면, IL-2 수준이 벡터 3A9 세포의 수준으로 구제되었다.

[1337] 이러한 검정에서 항-LAG3 항체의 효과를 평가하기 위하여, 마우스 또는 인간 LAG3-과발현성 3A9 T 세포 (웰당 100,000개)를 37℃에서 30분 동안 항-LAG3 항체 (10 ug/ml로부터의 3배 희석액에 일련으로 희석됨)로 미리 처리하고, 31.2 nM HEL 펩티드$_{48-63}$과 공동 배양하기에 앞서 30분 동안 펄스된 LK35.2 세포 (웰당 33,333개)로 자극하였다. 37℃ 및 5.0% CO_2에서 24시간 동안 자극한 후, 메소스케일에 의해 배양 상등액에서 IL-2 분비를 평가하였다. LAG3을 길항제 항체로 억제하면, T-세포 기능이 복원되어 IL-2 생성이 용량 의존적 방식으로 구제되었다. 3A9 세포를 이소형 대조군 항체로 미리 처리한 경우에는 IL-2 생성이 구제되지 않았다. 항-LAG3 항체로 처리한 후 IL-2 구제와 연계된 IL-2 분비를 억제할 수 있는 LAG3 과발현의 능력은 본 검정이 강력한 스크리닝 도구라는 것을 검증해주었다. 표 13에는 마우스 항-인간 및 인간화 항-LAG3 항체에 대한 hLAG3-3A9 시스템을 이용하는 IL-2 구제에 대한 EC_{50}이 열거되어 있다.

[1338] <표 13>

[1339] **마우스 항-인간 LAG3 항체는 hLAG3-3A9 T 세포 시스템에서 IL-2 생성을 자극한다**

항체	범위 EC50, nM (n)
LB145.22D2.E1.1D1	1.06-1.65 (2)
LB148.19E8.G1.1A1	1.74-1.83 (2)
LB148.11C9.1C1	3.56-4.06 (2)
LB148.4A10.1H1	2.83-2.96 (2)
22D2 키메라	0.69-1.91 (5)
Hu22D2 VH6/VL3 (Ab 5)	0.57-1.07 (6)
Hu22D2 VH6/VL3 N55S (Ab 7)	0.45-1.27 (6)
Hu22D2 VH6/VL3 N55D (Ab 6)	0.47-1.01 (6)
Hu22D2 VH6/VL3 N55Q (Ab 8)	0.72-1.08 (6)

[1340]

[1341] **실시예 11: 다우디 세포 상에서 LAG3/MHC 부류 II 결합의 차단.**

[1342] 마우스 항-인간 LAG3 및 인간화 항-LAG3 클론을 대상으로 하여, hLAG3과 인간 MHC 부류 II와의 상호 작용을 차단할 수 있는 그의 능력에 관하여 시험하였다. 다우디 세포 (ATCC #CCL-213)는 인간 MHC 부류 II 발현에 대해 양성인 세포주로서 사용되었다. 다우디 세포를 얼음 상에서 30분 동안 HBSS 및 2% BCS 중의 10 ug/ml의 염소 IgG로 차단시키고, $0.5x10^6$개 세포/샘플을 96-웰 V-바닥 플레이트 내로 등분하고 차단 완충제를 제거하였다. 클론 LB145.22D2.E1.1D1, LB148.19E8.G1.1A1, LB148.4A10.1H1, 및 LB148.11C9.1C1 및 hu22D2 VH6/VL3, hu22D2 VH6/VL3 N55Q, hu22D2 VH6/VL3 N55S, hu22D2 VH6/VL3 N55D, 및 키메라 22D2를 HBSS/2% BCS에서 20 ug/ml로 출발하여 일련으로 희석시키고, 100 ul의 최종 용적으로 96-웰 폴리프로필렌 U-바닥 플레이트에서 2 ug/ml의 인간 LAG3-huFc 또는 바이오티닐화 인간 LAG3-huFc와 함께 미리 인큐베이션하며, 얼음 상에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 미리 인큐베이션한 후에, 인간 LAG3-Fc/항체 항체 혼합물을 상기 차단된 다우디 세포에 부가하고, 얼음 상에서 45분 동안 인큐베이션하였다. 세포를 1,200 rpm으로 원심분리함으로써 펠릿화하고, HBSS/2% BCS로 2회 세척하였다. 다우디 세포에 대한 인간 LAG3-Fc 결합은, 100 ul 염색 용적으로, 접합되지 않은 huLAG3-huFc의 경우에는 1:200 희석도에서 $F(ab)'_2$ 염소 항-인간 IgG-PE 접합체 (서던 바이오텍 Cat#)를 이용하여 검출하거나 또는 바이오티닐화 huLAG3-huFc의 경우에는 1:500 희석도에서 스트렙타비딘-PE를 이용하여 검출하고, 얼음 상에서 20분 동안 인큐베이션하였다. 세포를 상기 언급된 바와 같이 2회 세척하고, HBSS/2% BCS에 재현탁시키며 FACS칼리버 상에서 판독하였다. 표 14는 마우스 항-인간 LAG3 클론에 대한 MHC 부류 II 차단에 대한 IC50이 요약되어 있다.

[1343] 인간화 항-인간 LAG3 항체 (VH6/VL3, VH6/VL3 N55D, VH6/VL3 N55Q, VH6/VL3 N55S, 및 키메라 22D2)를 대상으로 하여, 상기 언급된 바와 같이 hLAG3과 인간 MHC 부류 II와의 상호 작용을 차단할 수 있는 그의 능력에 관하여 시험하였다. 바이오티닐화 인간 LAG3-huFc를 사용하였고, 그 검출은 스트렙타비딘-PE를 사용하였다.

[1344] <표 14>

[1345] **마우스 항-인간 LAG3 항체는 인간 MHC 부류 II와 인간 LAG3-Fc 재조합 단백질의 상호 작용을 차단시킨다.**

항체	IC50 (nM)
LB145.22D2.E1.1D1	2.1
LB148.19E8.G1.1A1	2.8
LB148.11C9.1C1	2.0
LB148.4A10.1H1	1.9
키메라 22D2	2.5
Hu22D2 VH6/VL3 (Ab 5)	2.6
Hu22D2 VH6/VL3 N55S (Ab 7)	2.1
Hu22D2 VH6/VL3 N55D (Ab 6)	2.4
Hu22D2 VH6/VL3 N55Q (Ab 8)	2.5

[1346]

[1347] **실시예 12: 인간 및 시노몰구스 원숭이 혈액으로부터 단리된 T 세포에 대한 Lag3 클론의 결합.**

[1348] 인간 및 시노몰구스 원숭이 (시노) 말초혈 단핵 세포 (PBMC)를 사용하여, 1차 T-세포에 대한 LAG-3 mAb 클론의 결합을 평가하였다. 인간 혈액은 지역 공여자로부터 수득하였고; 시노 혈액은 바이오레클라메이션으로부터 수득하였다. PBMC는 40분 동안 524 x g 하에서의 피콜-플라크 플러스 (GE 헬스케어, Cat# 17-1440-03) 밀도 구배 원심분리를 이용하여 전혈로부터 단리하였다. PBMC를 상기 배지:혈장 계면으로부터 수집하고, 인산염 완충 식염수 (PBS)로 2회 세척하였다. 암모늄-클로라이드-포타슘 적혈구 용해성 용액 (ACK, GIBCO, cat# A10492-010)을 이용하여, 잔여 적혈구를 용해시켰다. 시노몰구스 원숭이 또는 인간 PBMC ($3x10^6$개/ml)를 각각 48시간 및 20시간 동안 4 μg/ml PHA (시그마, L2769)로 자극시켰다. 유동 세포계수 분석을 위하여, 50 μl FACS 염색 완충액 (BD, cat# 554657)에서 염색할 때마다 $1x10^6$개의 PHA-활성화 PBMC를 사용하였다. LAG-3 mAb 클론 또는 상응하는 이소형 대조군을 인간 또는 시노 PBMC와 함께 인큐베이션한 다음, 염소 항-마우스 IgG-PE (BD 550589)를 이용하여 검출하였다. 마우스 항-인간 CD3-퍼시픽 블루 (BD 558124, 클론 SP34-2), 마우스 항-인간 CD4-PerCP (BD 550631, 클론 L200), 및 마우스 항-인간 CD8-APC-Cy7 (BD 557834, 클론 SK1)을 표현형 마커로서 사용하였다. LSR II 유동 세포계수기 상에서 샘플 취득을 수행하고, 플로조 소프트웨어 버전 10.0.6 (트리 스타, 인크.)을 이용하여 그 데이터를 분석하였다.

[1349] 유동 세포계수 분석 결과, 상기 분석된 모든 항-LAG3 항체가 1차 인간 및 시노 T 세포와 결합한 것으로 밝혀졌다. 인간화 22D2 항체를 대상으로 하여, 인간 및 시노몰구스 $CD4^+$ 및 $CD8^+$ T 세포와의 결합에 대한 EC_{50}을 결정하였고, 이는 표 15에 요약되어 있다. 그 데이터는 염색하기 전 40시간 동안 4 ug/ml의 PHA로 자극한 후 3개의 인간 및 3개의 시노몰구스 공여체를 나타낸다.

[1350] <표 15>

[1351] **인간 및 시노몰구스 $CD4^+$ 및 $CD8^+$ T 세포와의 결합에 대한 EC_{50}.**

	(EC50, pM)			
	인간 LAG-3		시노몰구스 LAG-3	
	$CD4^+$	$CD8^+$	$CD4^+$	$CD8^+$
Hu22D2 VH6/VL3 N55S (Ab 7)	57	49	35	41
Hu22D2 VH6/VL3 N55D (Ab 6)	39	33	30	30
Hu22D2 VH6/VL3 N55Q (Ab 8)	41	35	27	31

[1352]

[1353] **실시예 13: SEB 자극된 인간 PBMC에서 IL-2 생성에 대한 항-인간 LAG-3 항체 처리 +/- 항-PD-1 처리의 효과.**

[1354] 인간 1차 T 세포 검정 - 제1 검정은 인간 PBMC의 SEB 활성화 후 T 세포에 의한 IL-2 생성을 증가시키기 위해 단독으로 또는 항-PD-1과 조합하여 LAG3을 차단시키는 기능을 시험하였다 (도 7). 단독 및 항-PD-1의 존재 하에, LAG3 활성을 중화시키면, IL-2 생성이 증강되었다. 항-LAG3 항체의 용량 적정 전반에 걸쳐 2개의 공여체로부터의 IL-2 메소스케일 계수치의 예가 제시된다. Hu22D2는 SEB-자극된 PBMC에 의한 IL-2 생성을 이소형 대조군과 비교해서 1.54배 (1.15 내지 2.36배의 범위, n=8) 증강시켰고, 이를 항-PD1과 조합하여 사용한 경우에는, 항-PD-1 단독 + 이소형 대조군과 비교해서 1.45배 (10 또는 0.3 μg/ml의 항-PD-1에서 1.15 내지 2.36배의 범위, n=4) 증강시켰다. Hu22D2는 단독으로 또는 항-PD-1과 조합하여, 기준 항-LAG3 항체와 거의 동등한 수준의 활성을 나타냈다. Hu22D2는 Ab6이다. α-PD-1은 완전 인간 IgG4 항-인간 PD1 모노클로날 항체이다. 기준 항-LAG3은 인간 LAG3 여분의 루프와 결합하는 완전 인간 IgG4 항-인간 LAG3 모노클로날 항체이다.

[1355] **실시예 14: MLR 자극된 인간 PBMC에서 IFN-감마 및 TNFα 생성에 대한 hu22D2 처리 +/- 항-PD-1 처리의 효과.**

[1356] MLR 시스템을 또한 사용하여, 1차 T 세포에서 hu22D2의 활성을 시험하였다. 인간 PBMC를 상이한 공여체로부터의 단구-유래 수지상 세포로 자극하여, MHC 미스매치에 기인한 T 세포 활성화를 초래하였다. 공여체 반응에서의 고도의 가변성이 본 검정에서 관찰되었다. 그러나, 예비 데이터는 단독 및 항-PD-1의 존재하에 LAG3 활성을 중화시키면, IFN-γ 및 TNF-α 생성에 의해 평가된 바와 같이 3개의 공여체 중 2개에서 T 세포 활성화가 증강되었다는 것을 명확하게 보여주었다 (도 8). Hu22D2는 Ab6이다.

[1357] **실시예 15: 시노몰구스 원숭이에서 항-LAG3의 약동학적 및 약력학적 분석.**

[1358] 시노몰구스 원숭이에서 Ab6의 약동학적 및 약력학적 프로파일을 평가하였다. 본 연구에서 동물의 관리 및 사용과 관련된 절차가 검토되고 승인되었다. 본 연구 동안, 동물의 관리 및 사용은 실험실 동물 관리의 평가 및 인정 협회 (AAALAC), 동물 복지법, 미국 수의과 의사 협회 (AVMA)의 안락사에 대한 안락사 패널, 및 실험실 동물의 관리 및 사용에 관한 실험실 동물 조사 연구소 (ILAR) 가이드의 지침에 명시된 원칙에 따라 수행되었다.

[1359] 25마리의 중국산 나이브(naive) 수컷 시노몰구스 원숭이 (투여시 4.0 내지 7.0 kg)를 사용하였다. 동물을 매일 2회 관찰하였다. 부가적으로, 각 혈액 수집 시점에 동물을 관찰하였다. 매회 투여하기 전에 체중을 1회 기록하였다.

[1360] 본 연구에서는, 5마리의 수컷을 5개 군 각각에 배정하였다. 모든 군의 동물에게 시험 또는 대조군 제품 IV를 10분에 걸쳐 요측피정맥(cephalic vein)을 통하여 5회 용량을 정맥내 투여하였다. 그 군들에 대한 용량은 0.03 mg/kg, 0.3 mg/kg, 1 mg/kg, 10 mg/kg 및 30 mg/kg이다. 제1일 (투여 전) 및 투여 후 15분 및 1, 4, 8, 24시간 (제2일), 48시간 (제3일) 및 96시간 (제5일)에 모든 동물에 대한 약동학적 샘플을 채취하였다. 샘플을 또한, 제8일 (투여 전) 및 투여 후 1, 8, 24시간 (제9일), 48시간 (제10일), 120시간 (제13일) 및 168시간 (제15일)에 수집하였다. 모든 샘플을 플라스마 처리하였고, 분석할 때까지 -70℃ ± 10℃에서 동결 저장하였다. 제1일 (투여 전) 및 투여 후 15분 및 1, 4, 8, 24시간 (제2일), 48시간 (제3일) 및 96시간 (제5일)에 모든 동물에 대한 약력학적 샘플을 채취하였다. 샘플을 또한, 제8일 (투여 전) 및 투여 후 1, 8, 24시간 (제9일), 48시간 (제10일), 120시간 (제13일) 및 168시간 (제15일)에 수집하였다. 모든 샘플을 플라스마 처리하였고, 분석할 때까지 -70℃ ± 10℃에서 동결 저장하였다.

[1361] 전체 항체 및 유리 항체 (결합되지 않은 항체 및 부분적으로 결합된 항체)는 2가지 상이한 검정, 즉 만능 검정 및 항원 포획 검정 각각에 의해 평가하였다. 이러한 평가로부터의 데이터가 도 9 (Ag-포획 검정 결과) 및 도 10 (만능 검정 결과)에 제시되었다. 각 용량 수준에 대한 정상 상태에서의 분배 용적 및 클리어런스를 평가하고 표 16 (항원 포획 검정) 및 17 (만능 검정)로 작성하였다. 항체 클리어런스와 분배 용적 파라미터 간의 차이는 Ab6 항체의 특정 부분이 시노몰구스 원숭이 대상체 내의 그의 표적에 개입되었다는 것을 명확하게 보여준다.

[1362] <표 16>

[1363] **LAG3 항원-포획 검정 - 각종 용량에서 정상 상태에서의 분배 용적 (Vss) 및 Ab6의 클리어런스.**

[1364]

용량 (mg/kg)	클리어런스 (mL/hr/kg)	Vss (mL/kg)
0.03	6.8	76.4
0.3	0.48	75.5
1	0.45	95.3
10	0.33	72.3
30	0.29	63.6

[1365] 항원-포획 데이터는 샘플 중의 유리 항체를 검출하였다. 이들 항원-포획 데이터 (데이터는 제시되지 않음)는 조사된 용량 범위 (0.003 mg/kg 내지 30 mg/kg) 전반에 걸쳐 클리어런스에 있어 23배 차이를 명확하게 보여주었다 (표 16).

[1366] <표 17>

[1367] **전체 항체 검정 - 각종 용량에서 정상 상태에서의 분배 용적 (Vss) 및 Ab6의 클리어런스.**

[1368]

용량 (mg/kg)	클리어런스 (mL/hr/kg)	Vss (mL/kg)
0.03	0.94	47
0.3	0.36	48.9
1	0.33	56.1
10	0.26	60.9
30	0.26	66.5

[1369] 전체 항체 데이터는 샘플 중의 전체 항체를 검출하였다. 이들 전체 항체 데이터 (도 9)는 조사된 용량 범위 (0.003 mg/kg 내지 30 mg/kg) 전반에 걸쳐 클리어런스에 있어 3.6배 차이를 명확하게 보여주었다 (표 17).

[1370] 시간 경과에 따라 0.03 mg/kg, 0.3 mg/kg, 1 mg/kg, 10 mg/kg 및 30 mg/kg 용량에서 시노몰구스 원숭이에서의 Ab6의 총 농도를 평가하였다. 이러한 평가로부터의 데이터가 도 10에 제시된다. 용량이 증가함에 따라, 상기 대상체로부터의 항체의 클리어런스는 감소되었다. 시간 경과에 따른 Ab6의 용량-정규화된 농도 데이터가 도 11에 제시된다. 나중 시점에서, Ab6의 두 번째 IV 거환 투여 후, 항체에 대항한 잠재적인 면역원성을 표시하는 노출이 없어졌다.

[1371] Ab6 항체의 농도가 시간 경과에 따라 원숭이 대상체에게서 관찰될 때, 이러한 항체의 LAG3 표적 매개된 클리어런스가 관찰되었다. 선형 및 비선형 (Vmax, Km) 클리어런스 파라미터를 나타내는 2개 구획 PK 모델을 개발하여 Ab6에 대한 농도-시간 프로파일을 설명하였다. 이들 데이터가 도 12에 제시된다.

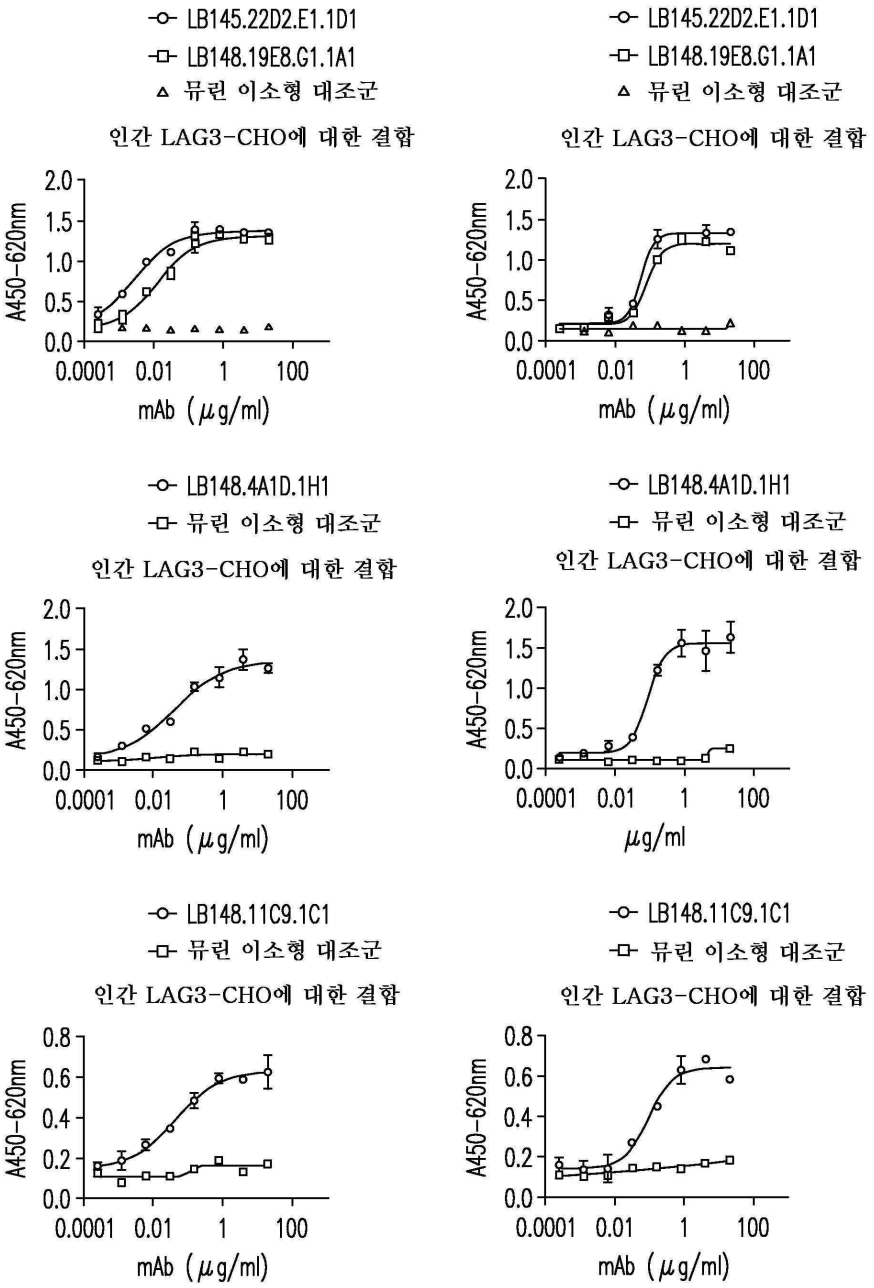
[1372] 본원에 인용된 모든 참고문헌은 각각의 개별적인 공보, 데이터베이스 입력 (예를 들어, 유전자은행 서열 또는 유전자ID 입력), 특허 출원 또는 특허가 구체적이고도 개별적으로 참조로 포함된다고 표시되는 바와 동일한 정도로 참조로 포함된다. 이러한 참조로 포함된다는 설명서는, 심지어 상기 인용이 참조로 포함된다는 전용 설명서에 바로 인접하지 않은 경우에도, 37 C.F.R. §1.57(b)(1)에 따라서 본 출원인에 의해, 각각의 그리고 모든 개별적인 공보, 데이터베이스 입력 (예를 들어, 유전자은행 서열 또는 유전자ID 입력), 특허 출원 또는 특허 [이들 각각은 37 C.F.R. §1.57(b)(2)에 따라 명백하게 확인된다]에 관한 것으로 의도된다. 존재하는 경우, 본 명세서 내에 참조로 포함된다는 전용 설명서가 포함되는 것이, 참조로 포함된다는 일반적인 설명을 어떠한 방식으로든지 약화시키지 않는다. 본원의 참고 문헌의 인용은 이러한 참고문헌이 선행 기술과 관련있는 것으로 인정하는 것으로 간주되지 않아야 하거나 또는 이들 공보 또는 문헌의 내용 또는 일자로서 어떠한 승인도 구성하지 않는다.

[1373] 본 발명은 본원에 기재된 구체적 실시양태로써 그 범위가 제한되지 않아야 한다. 실제로, 본원에 기재된 것 이외의 본 발명의 각종 변형이, 전술된 설명 및 수반되는 도면으로부터 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백해질 것이다. 이러한 변형은 첨부된 청구범위 내에 속하는 것으로 의도된다.

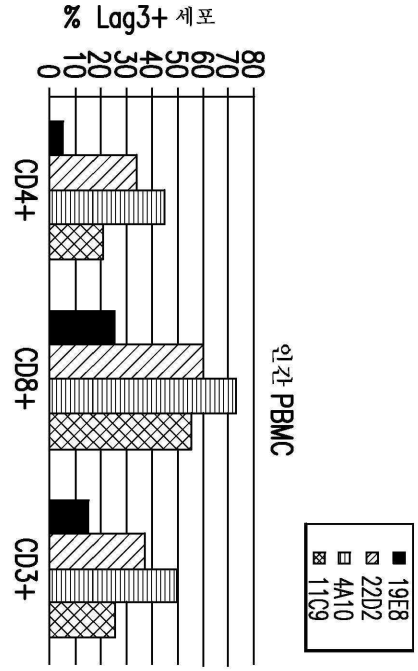
[1374] 전술된 명세서는 관련 기술분야의 통상의 기술자가 본 발명을 실시할 수 있게 하는 데 충분한 것으로 간주된다. 본원에 제시되고 기재된 것 이외의 본 발명의 각종 변형이 전술된 설명으로부터 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백해질 것이고, 첨부된 청구범위 내에 속할 것이다.

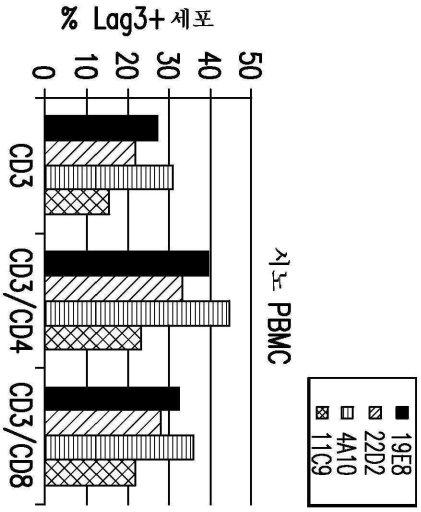
도면

도면1

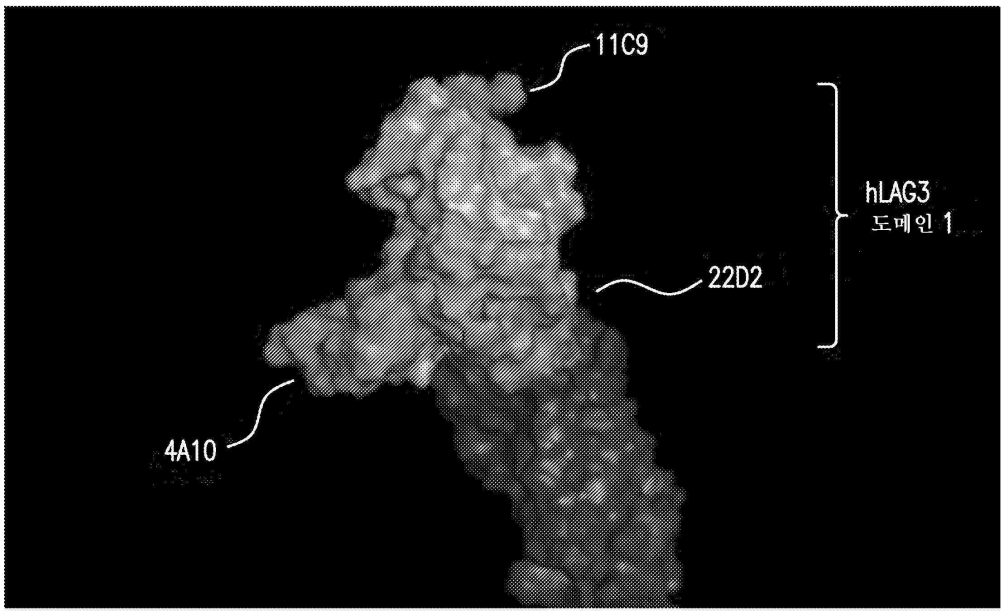

LB145.22D2.E1.1D1
LB148.19E8.G1.1A1
뮤린 이소형 대조군
인간 LAG3-CHO에 대한 결합
A450-620nm
mAb (μg/ml)
LB148.4A1D.1H1
LB148.11C9.1C1

도면2

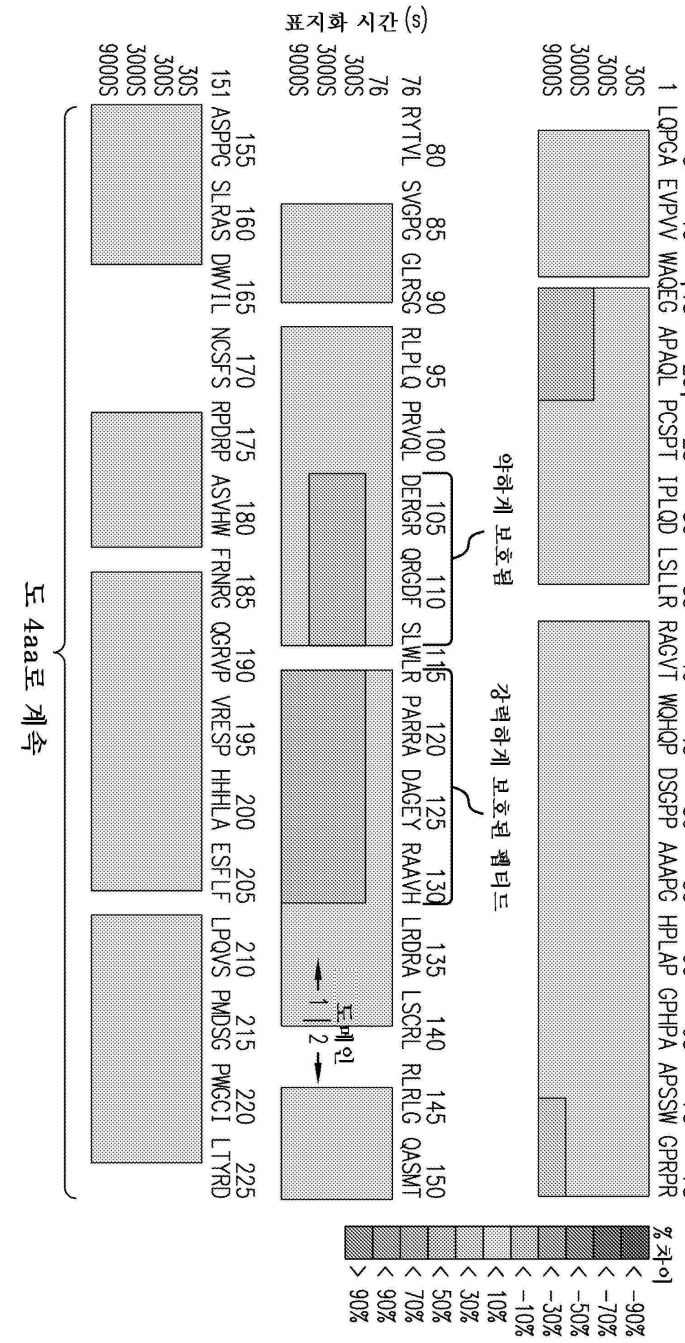

% Lag3+ 세포
0
10
20
30
40
50
60
70
80
CD4+
CD8+
CD3+
인간 PBMC
19E8
22D2
4A10
11C9


% Lag3+ 세포
0
10
20
30
40
50
CD3
CD3/CD4
CD3/CD8
시노 PBMC
19E8
22D2
4A10
11C9

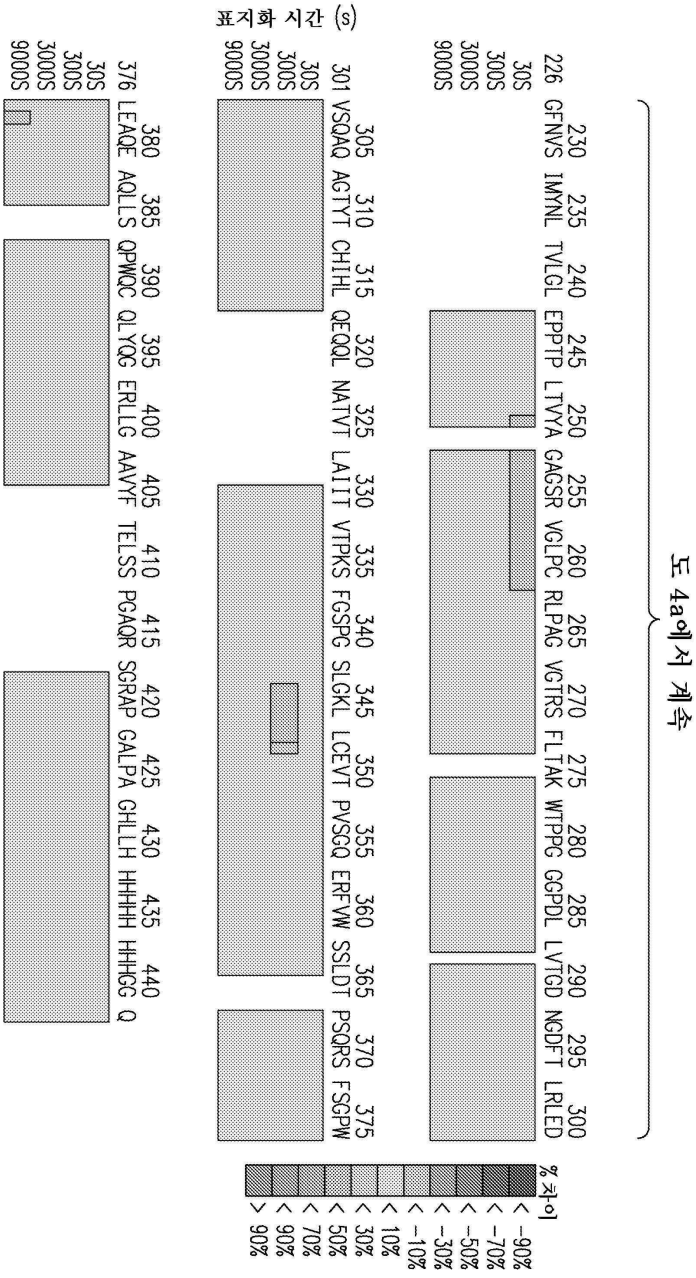
도면3



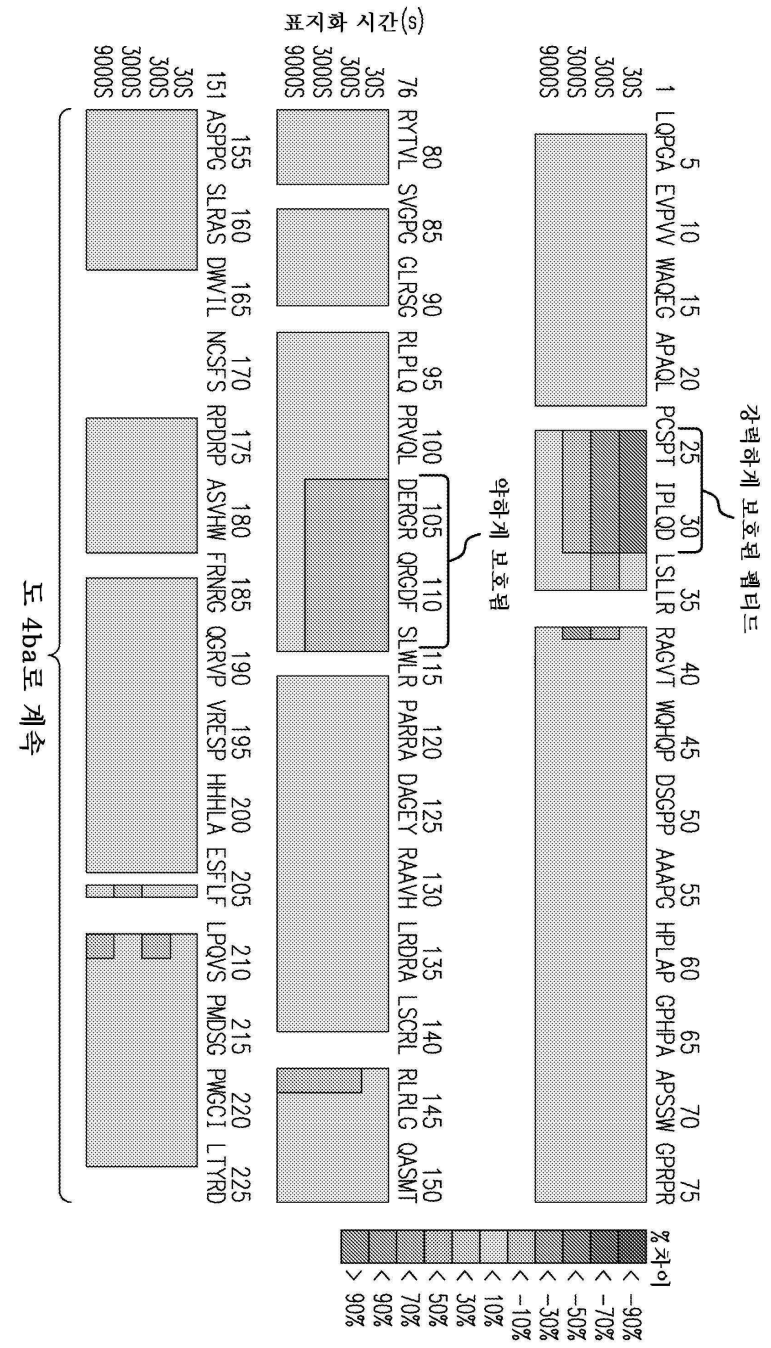
도면4a


강력하게 보호된 펩티드
약하게 보호됨
강력하게 보호된 펩티드
표지화 시간 (s)
% 차이
< -90%
< -70%
< -50%
< -30%
< -10%
< 10%
< 30%
< 50%
< 70%
< 90%
> 90%
도메인 1
도메인 2
도 4aa로 계속

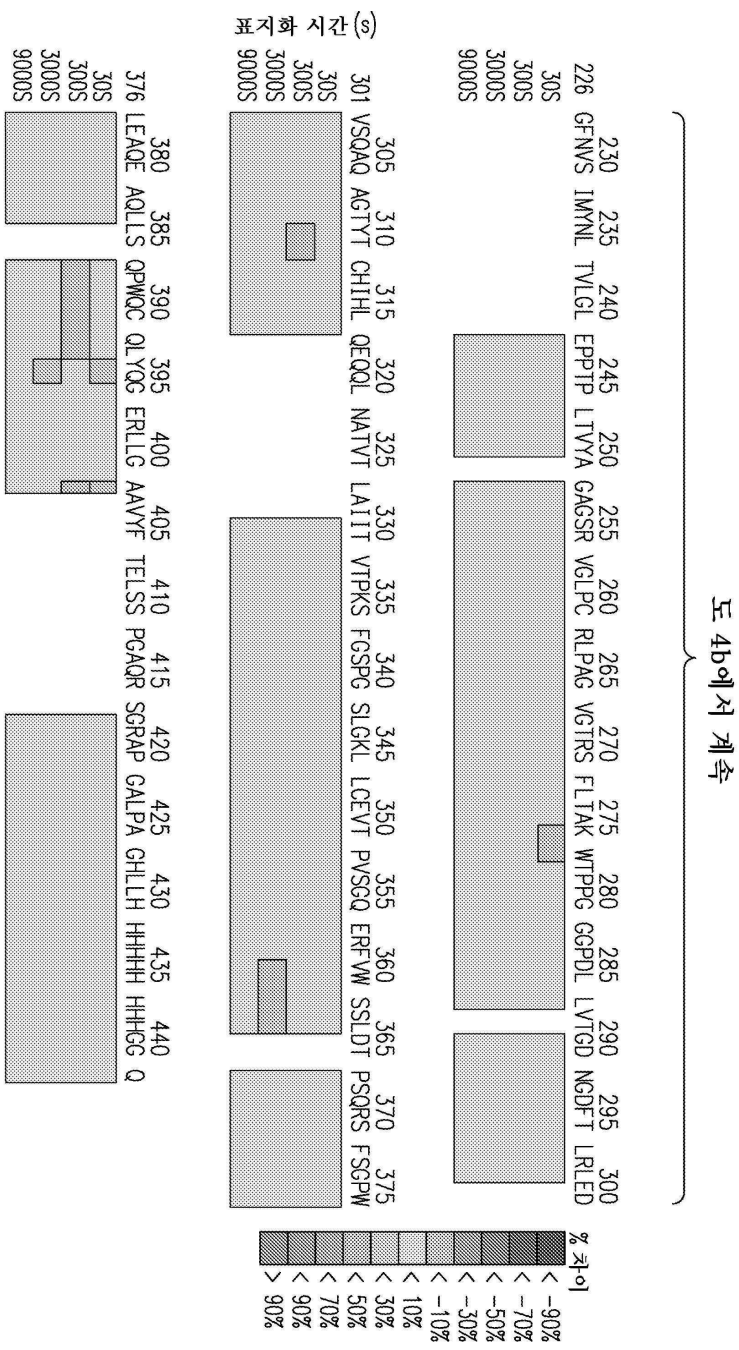
도면4aa


표지화 시간 (s)
도 4a에서 계속
% 차이
< -90%
< -70%
< -50%
< -30%
< -10%
< 10%
< 30%
< 50%
< 70%
< 90%
> 90%
226 GFNVS 230 IMYNL 235 TVLGL 240 EPPTP 245 LTVYA 250 GAGSR 255 VGLPC 260 RLPAG 265 VGTRS 270 FLTAK 275 WTPPG 280 GGPDL 285 LVTGD 290 NGDFT 295 LRLED 300
301 VSQAQ 305 AGTYT 310 CHIHL 315 QEQQL 320 NATVT 325 LAIIT 330 VTPKS 335 FGSPG 340 SLGKL 345 LCEVT 350 PVSGQ 355 ERFVW 360 SSLDT 365 PSQRS 370 FSGPW 375
376 LEAQE 380 AQLLS 385 QPWQC 390 QLYQG 395 ERLLG 400 AAVYF 405 TELSS 410 PGAQR 415 SGRAP 420 GALPA 425 GHLLH 430 HHHHH 435 HHHGG 440 Q
30S
300S
3000S
9000S

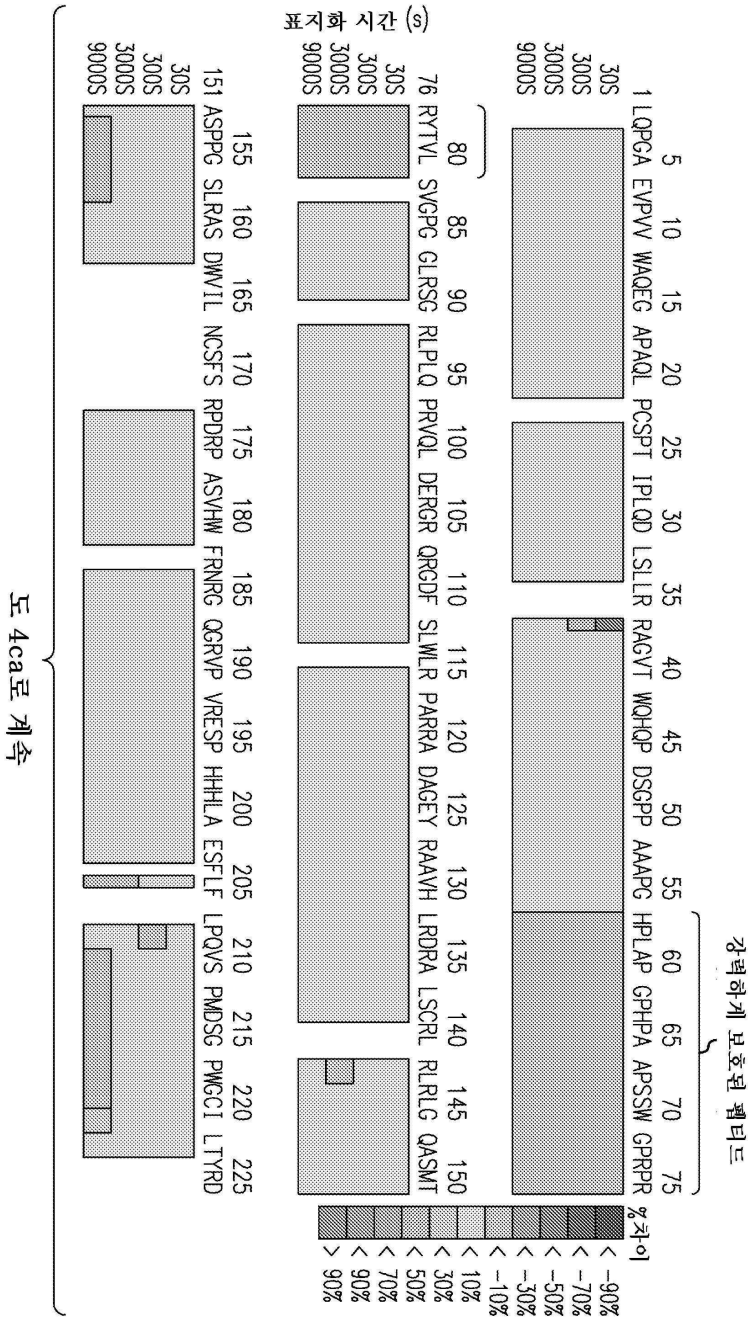
도면4b


강력하게 보호된 펩티드
약하게 보호됨
표지화 시간(s)
% 차이
< -90%
< -70%
< -50%
< -30%
< -10%
< 10%
< 30%
< 50%
< 70%
< 90%
> 90%
도 4ba로 계속

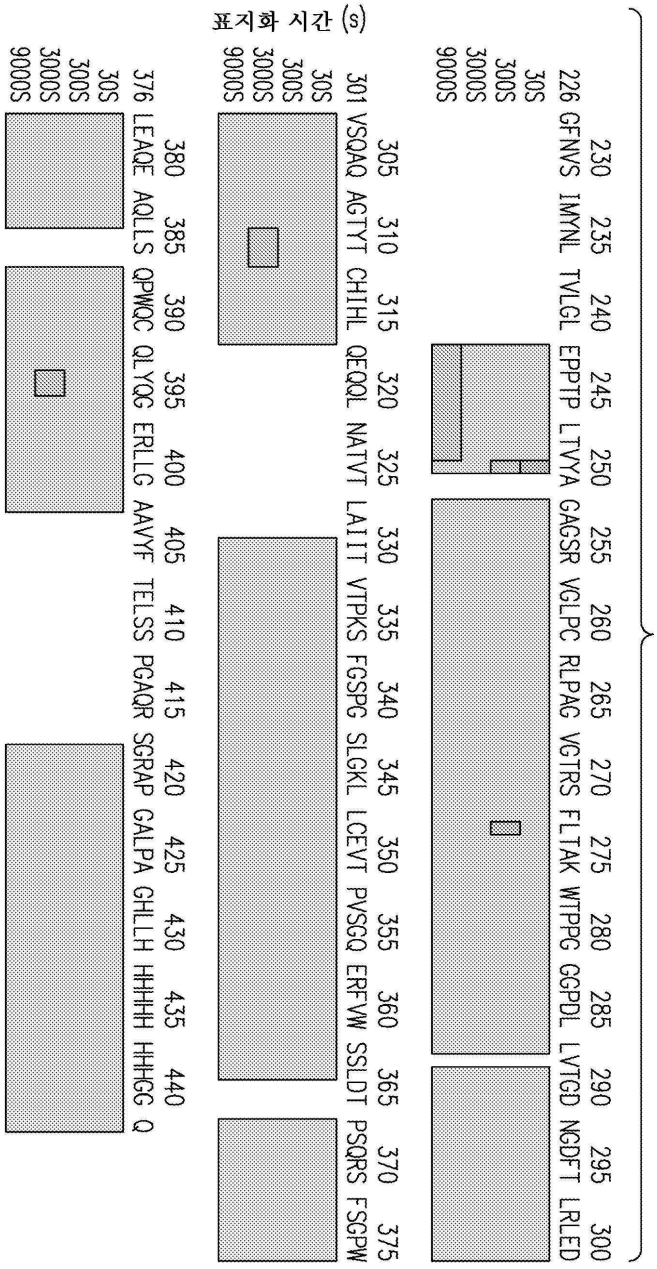
도면4ba


도 4b에서 계속
표지화 시간(s)
% 차이
< -90%
< -70%
< -50%
< -30%
< -10%
< 10%
< 30%
< 50%
< 70%
< 90%
> 90%
30S
300S
3000S
9000S
226 GFNVS 230 IMYNL 235 TVLGL 240 EPPTP 245 LTVYA 250 GAGSR 255 VGLPC 260 RLPAG 265 VGTRS 270 FLTAK 275 WTPPG 280 GGPDL 285 LVTGD 290 NGDFT 295 LRLED 300
301 VSQAQ 305 AGTYT 310 CHIHL 315 QEQQL 320 NATVT 325 LAIIT 330 VTPKS 335 FGSPG 340 SLGKL 345 LCEVT 350 PVSGQ 355 ERFVW 360 SSLDT 365 PSQRS 370 FSGPW 375
376 LEAQE 380 AQLLS 385 QPWQC 390 QLYQG 395 ERLLG 400 AAVYF 405 TELSS 410 PGAQR 415 SGRAP 420 GALPA 425 GHLLH 430 HHHHH 435 HHHGG 440 Q

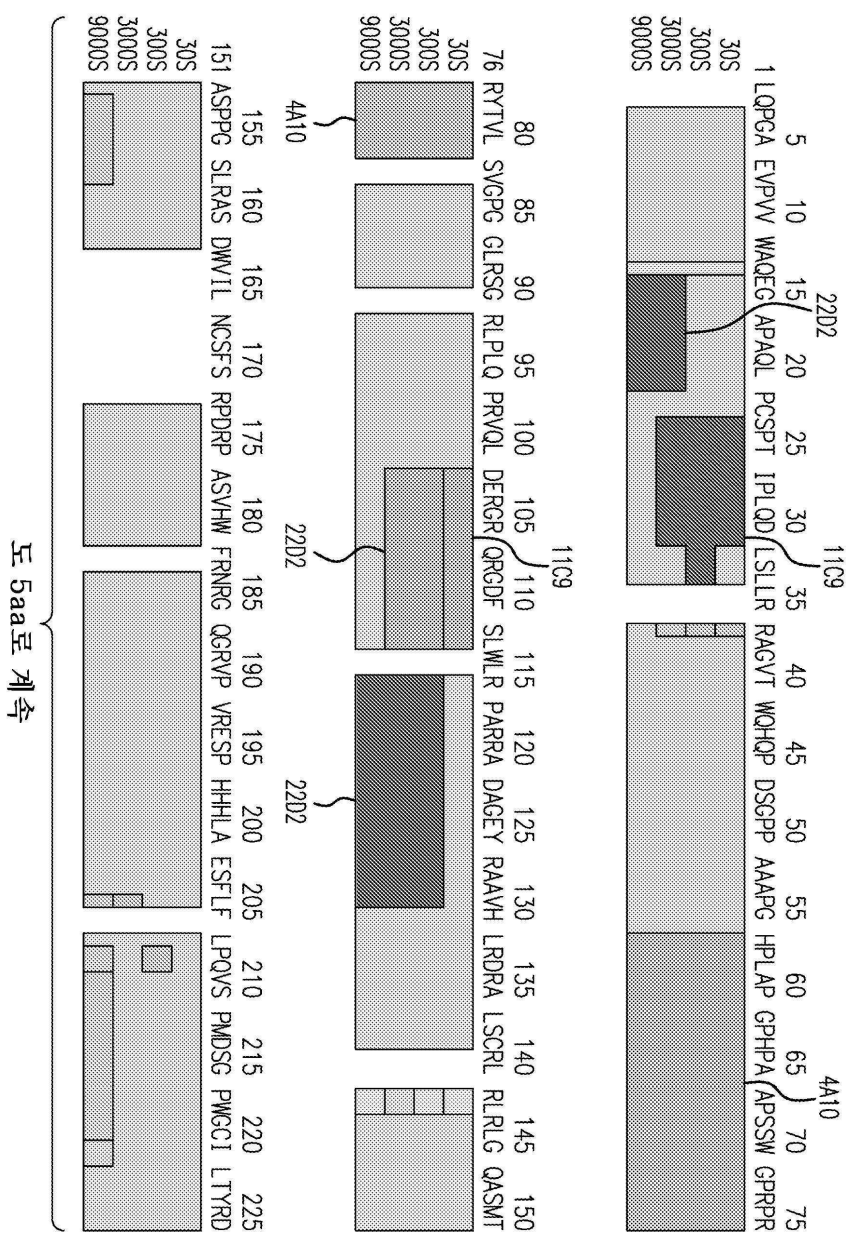
도면4c


강력하게 보호된 펩티드
%차이
< -90%
< -70%
< -50%
< -30%
< -10%
< 10%
< 30%
< 50%
< 70%
< 90%
> 90%
표지화 시간 (s)
30S
300S
3000S
9000S
1 LQPGA EVPVV WAQEG APAQL PCSPT IPLQD LSLLR RAGVT WQHQP DSGPP AAAPG HPLAP GPHPA APSSW GPRPR
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75
76 RYTVL SVGPG GLRSG RLPLQ PRVQL DERGR QRGDF SLWLR PARRA DAGEY RAAVH LRDRA LSCRL RLRLG QASMT
80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150
151 ASPPG SLRAS DWVIL NCSFS RPDRP ASVHW FRNRG QGRVP VRESP HHHLA ESFLF LPQVS PMDSG PWGCI LTYRD
155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225
도 4ca로 계속

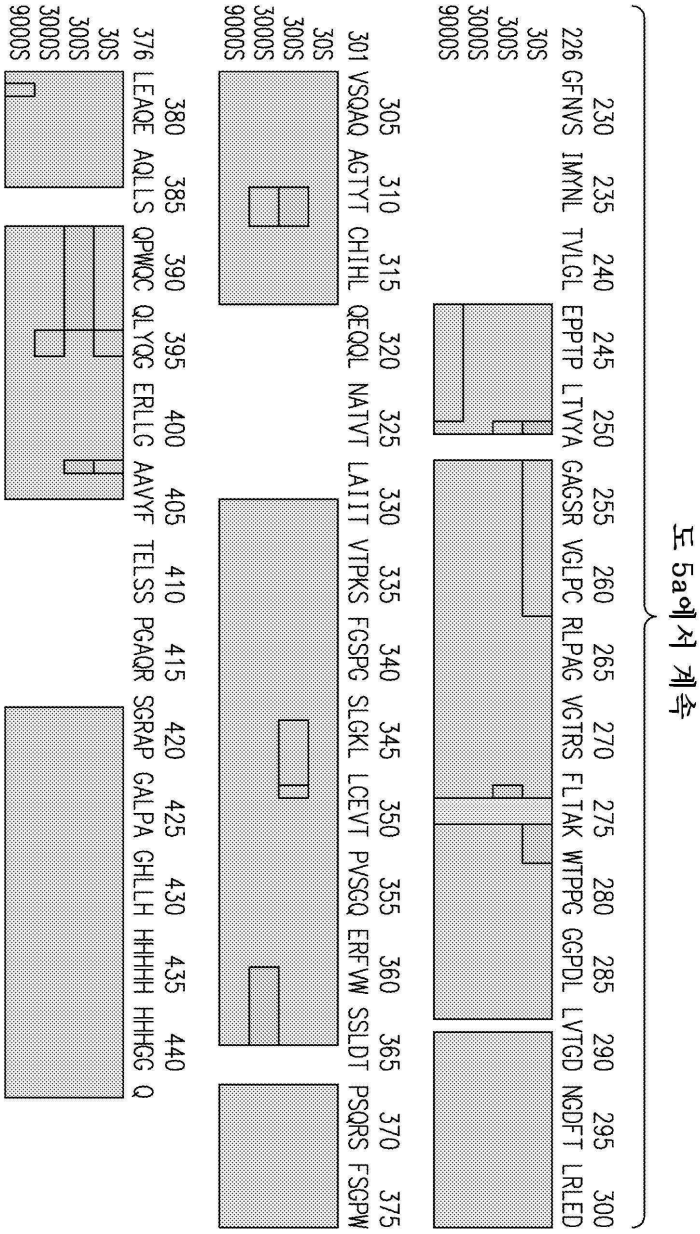
도면4ca


도 4c에서 계속
표지화 시간 (s)
226 GFNVS IMYNL TVLGL EPPTP LTVYA GAGSR VGLPC RLPAG VGTRS FLTAK WTPPG GGPDL LVTGD NGDFT LRLED
230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300
301 VSQAQ AGTYT CHIHL QEQQL NATVT LAIIT VTPKS FGSPG SLGKL LCEVT PVSGQ ERFVW SSLDT PSQRS FSGPW
305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375
376 LEAQE AQLLS QPWQC QLYQG ERLLG AAVYF TELSS PGAQR SGRAP GALPA GHLLH HHHHH HHHGG Q
380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440
30S
300S
3000S
9000S

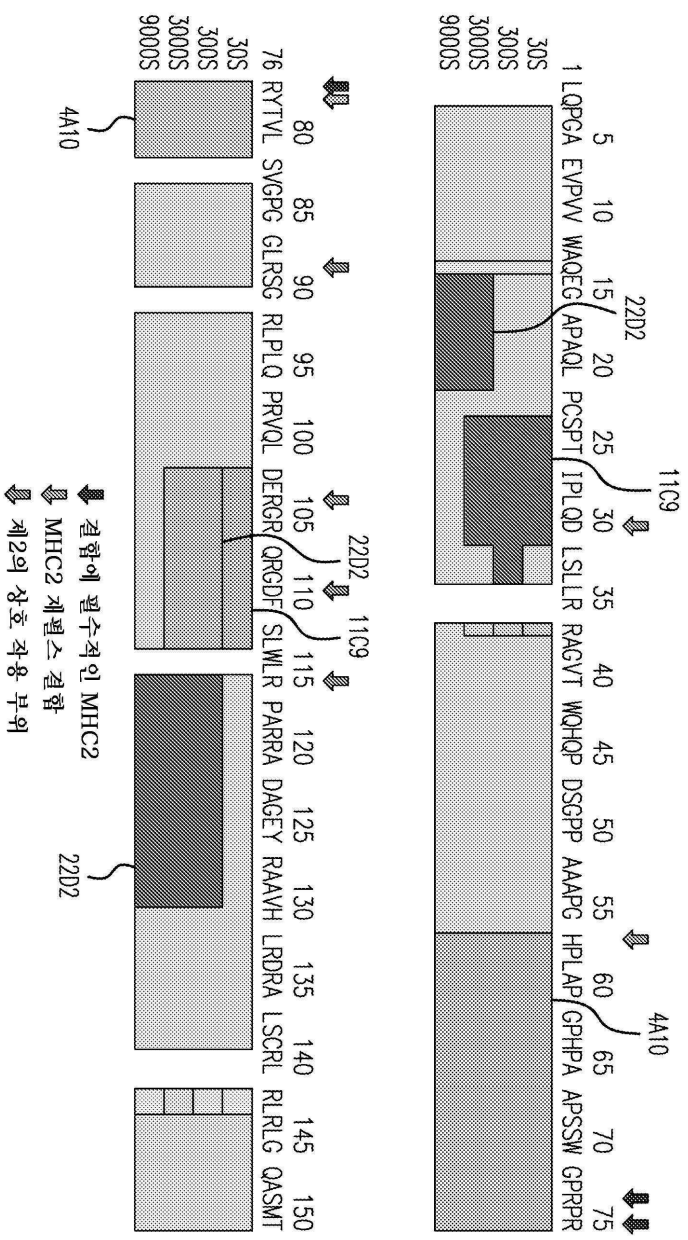
도면5a


30S
300S
3000S
9000S
1 LQPGA EVPVV WAQEG APAQL PCSPT IPLQD LSLLR RAGVT WQHQP DSGPP AAAPG HPLAP GPHPA APSSW GPRPR
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75
22D2
11C9
4A10
76 RYTVL SVGPG GLRSG RLPLQ PRVQL DERGR QRGDF SLWLR PARRA DAGEY RAAVH LRDRA LSCRL RLRLG QASMT
80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150
151 ASPPG SLRAS DWVIL NCSFS RPDRP ASVHW FRNRG QGRVP VRESP HHHLA ESFLF LPQVS PMDSG PWGCI LTYRD
155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225
도 5aa로 계속

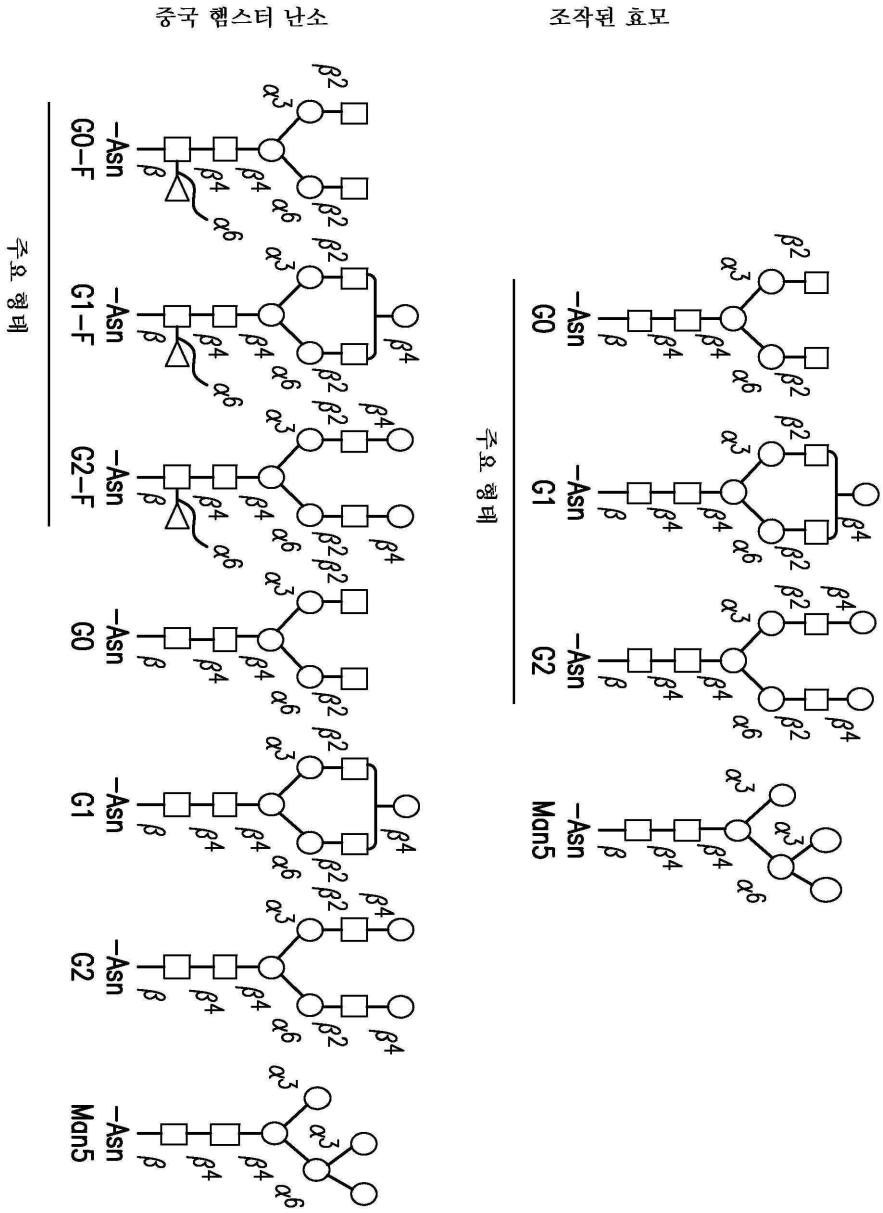
도면5aa


도 5a에서 계속
230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300
226 GFNVS IMYNL TVLGL EPPTP LTVYA GAGSR VGLPC RLPAG VGTRS FLTAK WTPPG GGPDL LVTGD NGDFT LRLED
30S
300S
3000S
9000S
305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375
301 VSQAQ AGTYT CHIHL QEQQL NATVT LAIIT VTPKS FGSPG SLGKL LCEVT PVSGQ ERFVW SSLDT PSQRS FSGPW
30S
300S
3000S
9000S
380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440
376 LEAQE AQLLS QPWQC QLYQG ERLLG AAVYF TELSS PGAQR SGRAP GALPA GHLLH HHHHH HHHGG Q
30S
300S
3000S
9000S

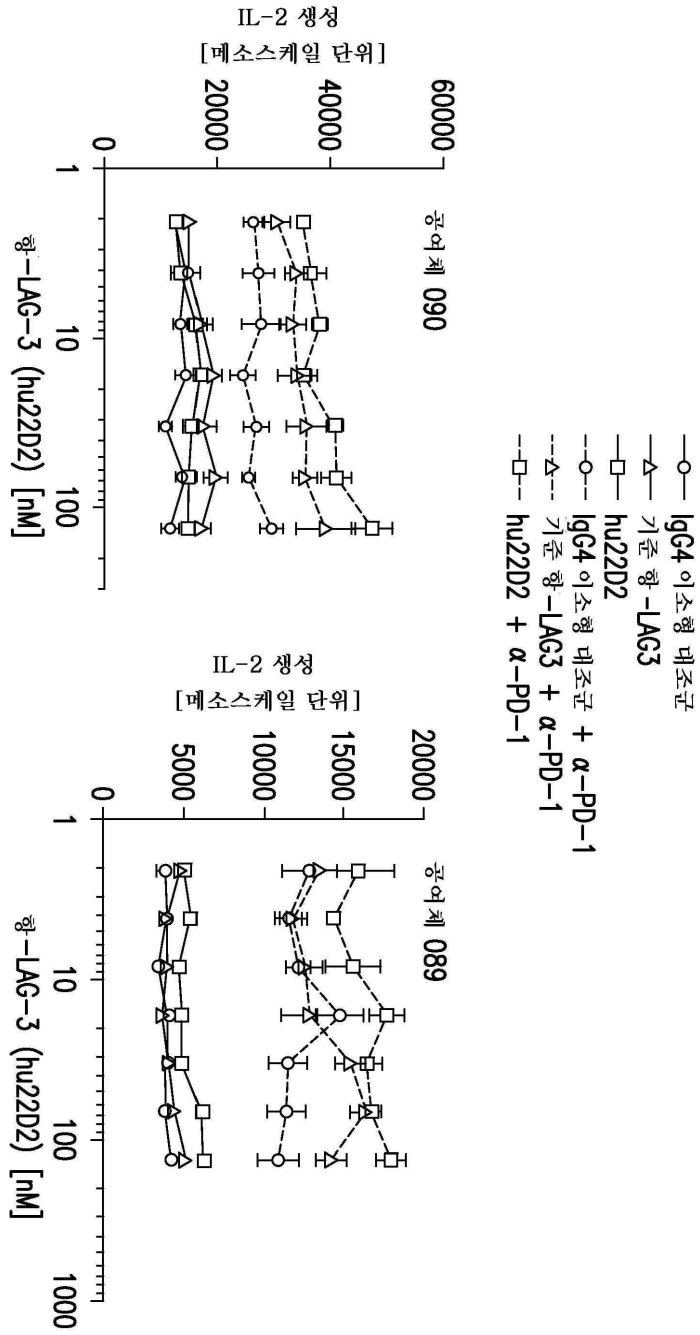
도면5b


1 LQPCA EVPVV WAQEG APAQL PCSPT IPLQD LSLLR RAGVT WQHQP DSGPP AAAPG HPLAP GPHPA APSSW GPRPR
5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75
30S
300S
3000S
9000S
22D2
11C9
4A10
76 RYTVL SVGPG GLRSG RLPLQ PRVQL DERGR QRGDF SLWLR PARRA DAGEY RAAVH LRDRA LSCRL RLRLG QASMT
80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150
22D2
11C9
4A10
22D2
결합에 필수적인 MHC2
MHC2 제펩스 결합
제2의 상호 작용 부위

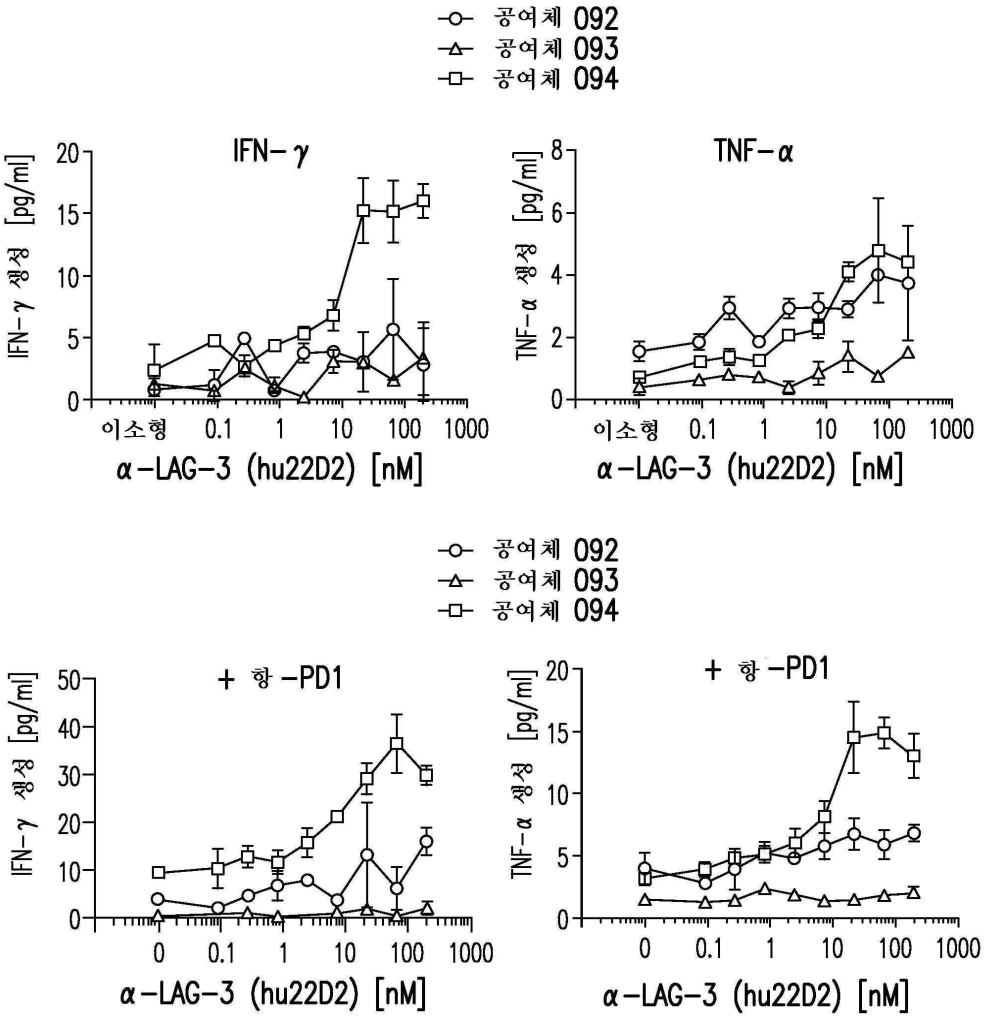
도면6


중국 햄스터 난소
조작된 효모
주요 형태
주요 형태
-Asn
G0-F
G1-F
G2-F
G0
G1
G2
Man5
-Asn
G0
G1
G2
Man5

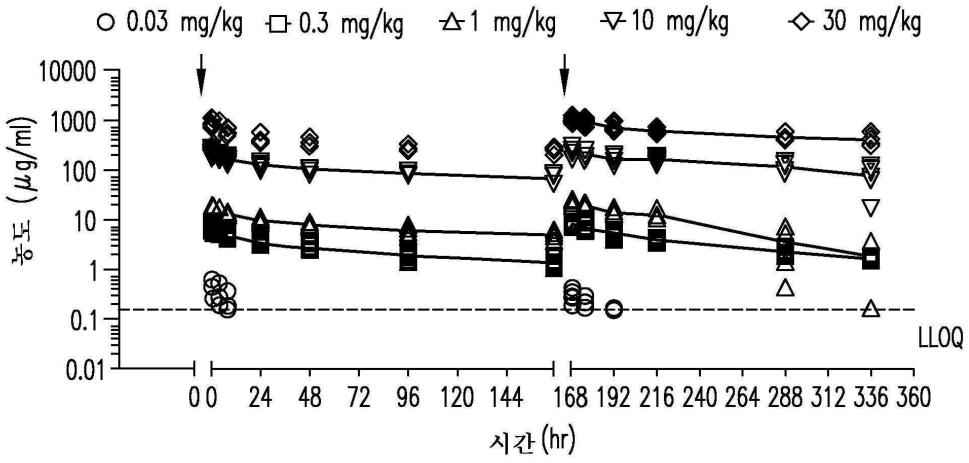
도면7


IgG4 이소형 대조군
기준 항-LAG3
hu22D2
IgG4 이소형 대조군 + α-PD-1
기준 항-LAG3 + α-PD-1
hu22D2 + α-PD-1
IL-2 생성
[메소스케일 단위]
60000
40000
20000
0
공여체 090
1
10
100
항-LAG-3 (hu22D2) [nM]
IL-2 생성
[메소스케일 단위]
20000
15000
10000
5000
0
공여체 089
1
10
100
1000
항-LAG-3 (hu22D2) [nM]

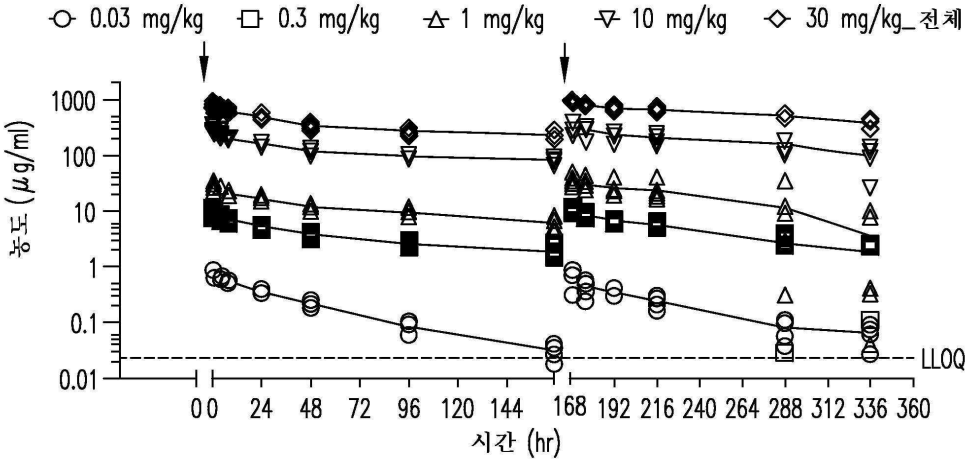
도면8


공여체 092
공여체 093
공여체 094
IFN-γ
TNF-α
IFN-γ 생성 [pg/ml]
TNF-α 생성 [pg/ml]
이소형
0.1
1
10
100
1000
α-LAG-3 (hu22D2) [nM]
+ 항-PD1

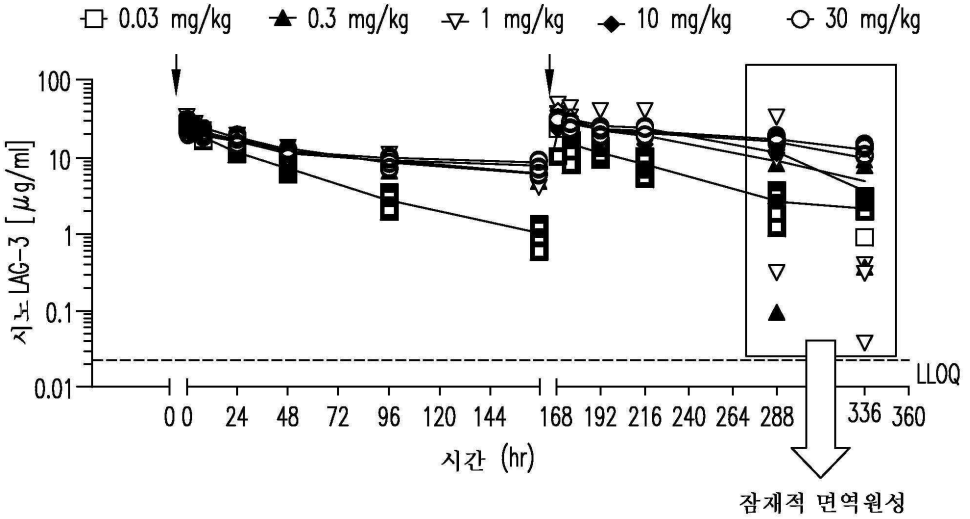
도면9


0.03 mg/kg
0.3 mg/kg
1 mg/kg
10 mg/kg
30 mg/kg
농도 (μg/ml)
LLOQ
0 0 24 48 72 96 120 144 168 192 216 240 264 288 312 336 360
시간 (hr)

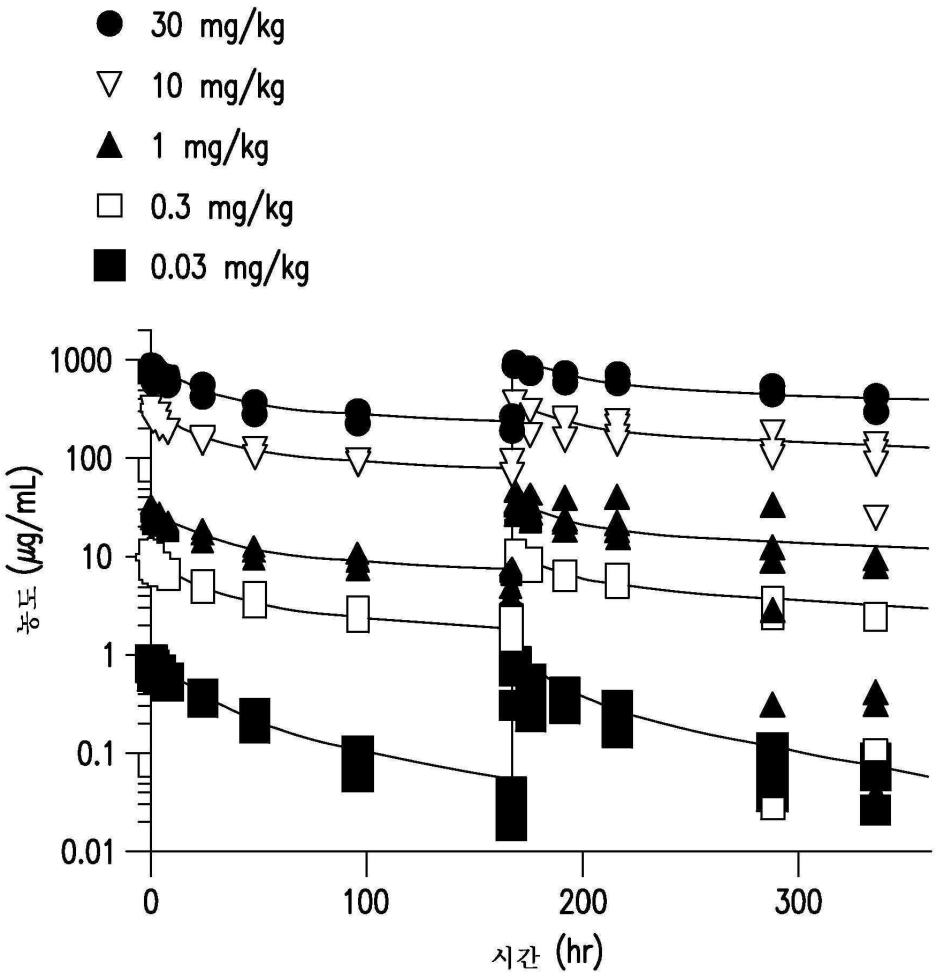
도면10


0.03 mg/kg
0.3 mg/kg
1 mg/kg
10 mg/kg
30 mg/kg_전체
농도 (μg/ml)
1000
100
10
1
0.1
0.01
LLOQ
0 0 24 48 72 96 120 144 168 192 216 240 264 288 312 336 360
시간 (hr)

도면11


0.03 mg/kg
0.3 mg/kg
1 mg/kg
10 mg/kg
30 mg/kg
시노 LAG-3 [μg/ml]
100
10
1
0.1
0.01
LLOQ
0 0 24 48 72 96 120 144 168 192 216 240 264 288 336 360
시간 (hr)
잠재적 면역원성

도면12



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> MERCK, SHARP & DOHME CORP.

<120> ANTI-LAG3 ANTIBODIES AND ANTIGEN-BINDING FRAGMENTS

<130> 23791

<140><141><150> 62/171,319

<151> 2015-06-05

<150> 62/039,081

<151> 2014-08-19

<160> 470

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 408

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 1

atgaaatgca gctgggtcat cttcttcctg atggcagtgg ttataggaat caattcagag 60

gttcagctgc tccagtctgg ggcagaactt gtgaggtcag gggcctcagt caagttgtcc 120

tgcacagcct ctggcttcaa cattgaagac tactatatgc actggatgaa acagaggcct 180

gaacagggcc tggagtggat tggatggatt gatcctgtga atggtgatac tgaatatgcc 240

ccgaagttcc agggcaaggc cactatgact gcagacacat cctccaacac agcctaccta 300

cacctcaaca gcctgacatc tgaggacact gccgtctatt actgtaattt ctatgatggt 360

tacctctttg ctttctgggg ccaagggacc ctggtcactg tctctgca 408

<210> 2

<211> 136

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 2

Met Lys Cys Ser Trp Val Ile Phe Phe Leu Met Ala Val Val Ile Gly
1 5 10 15

Ile Asn Ser Glu Val Gln Leu Leu Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg
20 25 30

Ser Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile
35 40 45

Glu Asp Tyr Tyr Met His Trp Met Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Trp Ile Asp Pro Val Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala
65 70 75 80

Pro Lys Phe Gln Gly Lys Ala Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn
85 90 95

Thr Ala Tyr Leu His Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val

100 105 110

Tyr Tyr Cys Asn Phe Tyr Asp Gly Tyr Leu Phe Ala Phe Trp Gly Gln

115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

130 135

<210> 3

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 3

Gly Phe Asn Ile Glu Asp Tyr Tyr Met His

1 5 10

<210> 4

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 4

Trp Ile Asp Pro Val Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Pro Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 5

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 5

Tyr Asp Gly Tyr Leu Phe Ala Phe

1 5

<210> 6

<211> 396

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 6

atgaggtgcc tagctgagtt cctggggctg cttgtgctct ggatccctgg agccattggg 60

gatattgtgc tgactcaggc tgcaccctct gtacctgtca ctcctggaga gtcagtgtcc 120

atctcctgca ggtctagtaa gagtctcctg catagtgatg gcaacactta tctgtattgg 180

ctcctgcaga ggccaggcca gtctcctcag ctcctgatat atcggatgtc caaccttgcc 240

tcaggggtcc cagacaggtt cagcggcagt gggtcaggaa ctgttttcac actgagaatc 300

agcagactgg aggctgagga tgtgggtatt tattactgta tgcaacatct agaatatcct 360

ttcacgtttg gaggggggac caagctggaa ataaaa 396

<210> 7

<211> 132

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 7

Met Arg Cys Leu Ala Glu Phe Leu Gly Leu Leu Val Leu Trp Ile Pro
1 5 10 15

Gly Ala Ile Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ala Ala Pro Ser Val Pro
20 25 30

Val Thr Pro Gly Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser
35 40 45

Leu Leu His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Leu Leu Gln Arg
50 55 60

Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala
65 70 75 80

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Val Phe
85 90 95
Thr Leu Arg Ile Ser Arg Leu Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr
100 105 110
Cys Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
115 120 125

Leu Glu Ile Lys
130

<210> 8
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 8
Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr
1 5 10 15

<210> 9
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 9
Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 10
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 10

Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 11

<211> 414

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 11

atgggatgga gctggatctt tcttttcctc ctgtcaggaa ctgcaggtgt ccgttgccag 60

atccgactgc agcagtctgg acctgagctg gtgaagcctg gggcttcagt gaagatatcc 120

tgcaaggctt ctgggtcctc cttcactgac tactatataa actgggtgaa gcagaagcct 180

ggacagggac ttgagtggat tggatggatt tatcctggaa gcggtaattc tatctacaat 240

gagaacttca aggccaaggc cacattgact gtagacacat cctccagcac agcctacatg 300

catctcagca gcctgacatc tgaggacact gctgtctatt tctgtgcaag agaggctgat 360

tacgacgatg ctttggacta ctggggtcaa ggaacctcgg tcaccgtctc ctca 414

<210> 12

<211> 138

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 12

Met Gly Trp Ser Trp Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly
1 5 10 15

Val Arg Cys Gln Ile Arg Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ser Ser Phe
35 40 45

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

Glu Trp Ile Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Ser Ile Tyr Asn

65 70 75 80

Glu Asn Phe Lys Ala Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser

85 90 95

Thr Ala Tyr Met His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val

100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Asp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp

115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

130 135

<210> 13

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 13

Gly Ser Ser Phe Thr Asp Tyr Tyr Ile Asn

1 5 10

<210> 14

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 14

Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Ser Ile Tyr Asn Glu Asn Phe Lys

1 5 10 15

Ala

<210> 15

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 15

Glu Ala Asp Tyr Asp Asp Ala Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 16

<211> 384

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 16

atggtatcca cacctcagtt ccttgtattt ttgcttttct ggattccagc ctccagaggt 60

cacatcttgc tgactcagtc tccagccatt ctgtctgtga gtccaggaga aagagtcagt 120

ttctcctgca gggccagtca gagcattggc acaagcatac actggtatca gcaaagaaca 180

aatggttctc caaggcttct cataaagtat gcttctgagt ctatctctgg gatcccttcc 240

aggtttagtg gcagtggatc agggacagat tttactctta gcatcaacag tgtggagtca 300

gaagatattg cagattatta ctgtcaacaa agtaatagct ggccaacgta cacgttcgga 360

gggggggacca agctggaaat aaaa 384

<210> 17

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 17

Met Val Ser Thr Pro Gln Phe Leu Val Phe Leu Leu Phe Trp Ile Pro
1 5 10 15

Ala Ser Arg Gly His Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser
20 25 30

Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
35 40 45

Ile Gly Thr Ser Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro

50 55 60

Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn
85 90 95

Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
100 105 110

Ser Trp Pro Thr Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

115 120 125

<210> 18

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 18

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Ser Ile His
1 5 10

<210> 19

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 19

Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser
1 5

<210> 20

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 20

Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Thr Tyr Thr
1 5 10

<210> 21

<211> 426

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 21

atgagatgga gctgtatcat cctcttcttg gtagcaacag ctacaggtgt caactcccag 60

gtccaactgc agcagcctgg ggctgagctt gtgatgcctg gggcttcagc gaagatgtcc 120

tgcaaggctt ctggctacac actcactgac tactggatgc actgggtgaa gcagaggcct 180

ggacaaggcc ttgagtggat cggagcgatt gatatttctg atagttattc tagctacaat 240

caaaagttca agggcaaggc cacattgact gtagacgaat cctccagcac agcctacatg 300

cagctcacca gcctgacatc tgaggactct gcggtctatt actgtgcaag atccccttтc 360

tacaatagta gagggggggaa ctactttgac tactggggcc aaggcaccac tctcacagtc 420

tcctca 426

<210> 22

<211> 142

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 22

Met Arg Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val Asn Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Met
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Ala Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu
35 40 45

Thr Asp Tyr Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu

50 55 60

Glu Trp Ile Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Ser Ser Tyr Asn

65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Glu Ser Ser Ser

85 90 95

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Thr Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val

100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asn Ser Arg Gly Gly Asn Tyr

115 120 125

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

130 135 140

<210> 23

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 23

Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr Trp Met His

1 5 10

<210> 24

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 24

Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 25

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 25

Ser Pro Phe Tyr Asn Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 26

<211> 384

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 26

atgatgtcct ctgctcagtt ccttggtctc ctgttgctct gttttcaagg taccagatgt 60

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 120

atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 180

gatggaactg ttaaactcct gatctactac acatcaagat tacactcagg agtcccatca 240

aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa 300

gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttcctccgtg gacgttcggt 360

ggaggcacca agctggaaat caaa 384

<210> 27

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 27

Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln

1 5 10 15

Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser

20 25 30

Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp

35 40 45

Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val

50 55 60

Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser

65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser

85 90 95

Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp

100 105 110

Thr Leu Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

115 120 125

<210> 28

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 28

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 29

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400

> 29

Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser

1 5

<210> 30

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 30

Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Pro Trp Thr
1 5 10

<210> 31

<211> 447

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 31

atgggatgga cctggatctt tctcttcttc ctgtcaggaa ctgcaggtgt cctctctgag 60

gtcctgctgc tacagtctgg acctgaactg gtgaagcctg ggacttcagt gaaaatcccc 120

tgcaaggctt ctggatacac attcactgac tacaacgtgg actgggtgaa gcagcgccat 180

ggaaagggcc ttgagtggat tggagatatt aatccaaaca atggtggtac tatctacagt 240

cagaaattca agggcaaggc cacattgact gttgacaagt cctccagcac agccttcatg 300

gagctccgca gcctgacatc tgaggacact gcagtctatt tctgtgcaag gaactatagg 360

tggtttggtg ctatggacca ctggggtcaa ggaacctcag tcaccgtctc ctcagccaaa 420

acaacagccc catcggtcta tccactg 447

<210> 32

<211> 138

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 32

Met Gly Trp Thr Trp Ile Phe Leu Phe Phe Leu Ser Gly Thr Ala Gly
1 5 10 15

Val Leu Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys

20 25 30

Pro Gly Thr Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe

35 40 45

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu

50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser

65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser

85 90 95

Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val

100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp

115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

130 135

<210> 33

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 33

Asp Tyr Asn Val Asp

1 5

<210> 34

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 34

Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 35

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 35

Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His

1 5 10

<210> 36

<211> 547

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 36

atggagacag acacaatcct gctatgggtg ctgctgctct gggttccagg ttccactggt 60

gacattgtgt tgacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctccagggca gagggccacc 120

atttcctgca aggccagtca aagtcttgat tatgaaggtg atagtgatat gaattggtac 180

caacagaaac caggacagcc acccagactc ctcatctctg gtgcatccaa tctagagtct 240

gggatcccag ccaggttcag tggcagtggg tctgggacag acttcactgt taacatccat 300

cctgtggagg aggaggatgc tgcaacctat tactgtcagc aaagtactga ggatcctcgg 360

acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 420

atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggaggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 480

aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa 540

aatggcg 547

<210> 37

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 37

Met Glu Thr Asp Thr Ile Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala
20 25 30

Val Ser Pro Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser
35 40 45

Leu Asp Tyr Glu Gly Asp Ser Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
50 55 60

Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Ser Gly Ala Ser Asn Leu Glu Ser
65 70 75 80

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
85 90 95

Val Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
100 105 110

Gln Gln Ser Thr Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
115 120 125

Glu Ile Lys
130

<210> 38

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 38

Lys Ala Ser Gln Ser Leu Asp Tyr Glu Gly Asp Ser Asp Met Asn
1 5 10 15

<210> 39

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 39

Gly Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 40

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 40

Gln Gln Ser Thr Glu Asp Pro Arg Thr

1 5

<210> 41

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 41

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

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

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

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

290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

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

340 345 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 42

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 42

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 Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser

20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45

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

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg

85 90 95

Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

165 170 175

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

180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 43

<211> 440

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 43

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

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

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

Lys Asp Thr 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
305 310 315 320
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 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
420 425 430

Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 44
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 44
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 Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 45

<211> 138

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 45

Met Glu Trp Ser Trp Ser Val Phe Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Gly

1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30
Pro Gly Thr Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45
Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu
50 55 60

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

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 46

<211> 420

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 46

atggagtgga gctggagcgt gttcctgttc ttcctggtga ccaccggcgt gcacagcgag 60

gtgctgctgc tgcagtccgg ccctgagctg gtgaagcccg gaaccagcgt gaagatccct 120

tgcaaggcca gcggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtgaa gcagaggcac 180

ggcaaaggcc tggagtggat cggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacagc 240

cagaagttca agggcaaggc caccctgaca gtggacaaga gcagcagcac cgccttcatg 300

gagctgagga gcctgaccag cgaggacacc gccgtgtact tctgcgccag gaactacagg 360

agctttggcg ccatggacca ctggggccag ggaaccagcg tgaccgtgag ctccgctagc 420

<210> 47

<211> 138

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 47

Met Glu Trp Ser Trp Ser Val Phe Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

Pro Gly Thr Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser
65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
85 90 95

Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Tyr Phe Gly Ala Met Asp His Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 48

<211> 420

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 48

atggagtgga gctggagcgt gttcctgttc ttcctggtga ccaccggcgt gcacagcgag 60

gtgctgctgc tgcagtccgg ccctgagctg gtgaagcccg gaaccagcgt gaagatccct 120

tgcaaggcca gcggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtgaa gcagaggcac 180

ggcaaaggcc tggagtggat cggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacagc 240

cagaagttca agggcaaggc caccctgaca gtggacaaga gcagcagcac cgccttcatg 300

gagctgagga gcctgaccag cgaggacacc gccgtgtact tctgcgccag gaactacagg 360

tattttggcg ccatggacca ctggggccag ggaaccagcg tgaccgtgag ctccgctagc 420

<210> 49

<211> 138

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 49

Met Glu Trp Ser Trp Ser Val Phe Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

Pro Gly Thr Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser
65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
85 90 95

Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Gln Phe Gly Ala Met Asp His Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 50

<211> 420

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 50

atggagtgga gctggagcgt gttcctgttc ttcctggtga ccaccggcgt gcacagcgag 60

gtgctgctgc tgcagtccgg ccctgagctg gtgaagcccg gaaccagcgt gaagatccct 120

tgcaaggcca gcggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtgaa gcagaggcac 180

ggcaaaggcc tggagtggat cggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacagc 240

cagaagttca agggcaaggc caccctgaca gtggacaaga gcagcagcac cgccttcatg 300

gagctgagga gcctgaccag cgaggacacc gccgtgtact tctgcgccag gaactacagg 360

caatttggcg ccatggacca ctggggccag ggaaccagcg tgaccgtgag ctccgctagc 420

<210> 51

<211> 138

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 51

Met Glu Trp Ser Trp Ser Val Phe Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

Pro Gly Thr Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu

50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Ser
65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
85 90 95

Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val

100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp

115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

130 135

<210> 52

<211> 420

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 52

atggagtgga gctggagcgt gttcctgttc ttcctggtga ccaccggcgt gcacagcgag 60

gtgctgctgc tgcagtccgg ccctgagctg gtgaagcccg gaaccagcgt gaagatccct 120

tgcaaggcca gcggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtgaa gcagaggcac 180

ggcaaaggcc tggagtggat cggcgacatc aaccccaaca gcggcggcac catctacagc 240

cagaagttca agggcaaggc caccctgaca gtggacaaga gcagcagcac cgccttcatg 300

gagctgagga gcctgaccag cgaggacacc gccgtgtact tctgcgccag gaactacagg 360

tggtttggcg ccatggacca ctggggccag ggaaccagcg tgaccgtgag ctccgctagc 420

<210> 53

<211> 138

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 53

Met Glu Trp Ser Trp Ser Val Phe Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Gly

1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys

20 25 30

Pro Gly Thr Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe

35 40 45

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu
50 55 60
Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asp Gly Gly Thr Ile Tyr Ser

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

<210> 54
<211> 420
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
<400> 54
atggagtgga gctggagcgt gttcctgttc ttcctggtga ccaccggcgt gcacagcgag 60
gtgctgctgc tgcagtccgg ccctgagctg gtgaagcccg gaaccagcgt gaagatccct 120
tgcaaggcca gcggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtgaa gcagaggcac 180
ggcaaaggcc tggagtggat cggcgacatc aaccccaacg atggcggcac catctacagc 240
cagaagttca agggcaaggc caccctgaca gtggacaaga gcagcagcac cgccttcatg 300

gagctgagga gcctgaccag cgaggacacc gccgtgtact tctgcgccag gaactacagg 360
tggtttggcg ccatggacca ctggggccag ggaaccagcg tgaccgtgag ctccgctagc 420
<210> 55
<211> 138
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 55

Met Glu Trp Ser Trp Ser Val Phe Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Gly
1 5 10 15
Val His Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

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

Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110
Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp
115 120 125
Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 56

<211> 420

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 56

atggagtgga gctggagcgt gttcctgttc ttcctggtga ccaccggcgt gcacagcgag 60

gtgctgctgc tgcagtccgg ccctgagctg gtgaagcccg gaaccagcgt gaagatccct 120
tgcaaggcca gcggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtgaa gcagaggcac 180
ggcaaaggcc tggagtggat cggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacagc 240
cagaagttca agggcaaggc caccctgaca gtggacaaga gcagcagcac cgccttcatg 300
gagctgagga gcctgaccag cgaggacacc gccgtgtact tctgcgccag gaactacagg 360

tggtttggcg ccatggacca ctggggccag ggaaccagcg tgaccgtgag ctccgctagc 420

<210> 57

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 57

Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr
1 5 10 15

Asp Ala Arg Cys Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala
20 25 30

Val Ser Pro Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser
35 40 45

Leu Asp Tyr Glu Gly Asp Ser Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
50 55 60

Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Ser Gly Ala Ser Asn Leu Glu Ser
65 70 75 80

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
85 90 95

Val Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
100 105 110

Gln Gln Ser Thr Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
115 120 125

Glu Ile Lys
130

<210> 58

<211> 399

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 58

atgagcgtgc ccacacaggt gctgggcctg ctgctgctgt ggctgaccga cgccaggtgc 60

gacatcgtgc tgacccagag ccctgctagc ctggctgtga gccctggcca gagagccacc 120

atcagctgca aggccagcca gtccctggac tacgagggcg acagcgacat gaactggtac 180

cagcagaagc ccggccagcc tcccagactg ctgatcagcg gcgcctccaa cctggagagc 240

ggcatccctg ccaggtttag cggcagcgga agcggcaccg acttcaccgt gaacatccac 300

cccgtggaag aggaggacgc cgccacctac tactgccagc agagcacaga ggaccccagg 360

accttcggcg gaggcaccaa gctggagatc aagcgtacg 399

<210> 59

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 59

Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr
1 5 10 15

Asp Ala Arg Cys Ile Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser
20 25 30

Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
35 40 45

Ile Gly Thr Ser Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro
50 55 60

Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn
85 90 95

Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser
100 105 110

Ser Tyr Pro Thr Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
115 120 125

<210> 60

<211> 390

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 60

atgagcgtgc ccacccaggt gctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccaggtgc 60

atcatcctgc tgacccagag ccccgccatt ctgagcgtga gccctggcga gagggtgagc 120

ttcagctgca gggccagcca gagcatcggc accagcatcc actggtacca gcagaggacc 180

aacggcagcc ccaggctgct gatcaagtac gccagcgaga gcatcagcgg catcccttcc 240

aggtttagcg gcagcggcag cggcaccgat ttcaccctga gcatcaacag cgtggagagc 300

gaggacatcg ccgactacta ctgccagcag agcagcagct accccaccta caccttcggc 360

ggcggcacca agctggagat caagcgtacg 390

<210> 61

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 61

Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr
1 5 10 15

Asp Ala Arg Cys Ile Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser
20 25 30

Val Ser Pro Gly Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
35 40 45

Ile Gly Thr Ser Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro
50 55 60

Arg Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn
85 90 95

Ser Val Glu Ser Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg
100 105 110

Ser Tyr Pro Thr Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
115 120 125

<210> 62

<211> 390

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 62

atgagcgtgc ccacccaggt gctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccaggtgc 60

atcatcctgc tgacccagag ccccgccatt ctgagcgtga gccctggcga gagggtgagc 120

ttcagctgca gggccagcca gagcatcggc accagcatcc actggtacca gcagaggacc 180

aacggcagcc ccaggctgct gatcaagtac gccagcgaga gcatcagcgg catcccttcc 240

aggtttagcg gcagcggcag cggcaccgat ttcaccctga gcatcaacag cgtggagagc 300

gaggacatcg ccgactacta ctgccagcag agcagaagct accccaccta caccttcggc 360

ggcggcacca agctggagat caagcgtacg 390

<210> 63

<211> 132

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 63

Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr

1 5 10 15

Asp Ala Arg Cys Asp Ile Val Leu Thr Gln Ala Ala Pro Ser Val Pro
20 25 30

Val Thr Pro Gly Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser
35 40 45

Leu Leu His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Leu Leu Gln Arg

50 55 60

Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Leu Ser Asn Leu Ala

65 70 75 80

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Val Phe

85 90 95

Thr Leu Arg Ile Ser Arg Leu Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr

100 105 110

Cys Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys

115 120 125

Leu Glu Ile Lys

130

<210> 64

<211> 402

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 64

atgagcgtgc ccacacaggt gctgggcctg ctgctgctgt ggctgacaga cgccaggtgc 60

gacattgtgc tgacacaggc cgctcccagc gtgcctgtga cacccggaga gagcgtgagc 120

atcagctgca ggtccagcaa gtccctgctg cacagcgacg gcaacaccta cctgtactgg 180

ctgctgcaga gacccggaca gagcccccag ctgctgatct acaggctgtc caacctggcc 240

agcggagtgc ccgacagatt tagcggcagc ggcagcggca ccgtgtttac cctgaggatc 300

agcaggctgg aggccgagga cgtgggcatc tactactgca tgcagcacct ggagtacccc 360

ttcaccttcg gcggcggcac caagctggaa atcaagcgta cg 402

<210> 65

<211> 132

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 65

Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Trp Leu Thr
1 5 10 15
Asp Ala Arg Cys Asp Ile Val Leu Thr Gln Ala Ala Pro Ser Val Pro
20 25 30

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

Thr Leu Arg Ile Ser Arg Leu Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr
100 105 110
Cys Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
115 120 125
Leu Glu Ile Lys
130

<210> 66
<211> 402
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
<400> 66
atgagcgtgc ccacacaggt gctgggcctg ctgctgctgt ggctgacaga cgccaggtgc 60

gacattgtgc tgacacaggc cgctcccagc gtgcctgtga cacccggaga gagcgtgagc 120
atcagctgca ggtccagcaa gtccctgctg cacagcgacg gcaacaccta cctgtactgg 180
ctgctgcaga gacccggaca gagcccccag ctgctgatct acaggtactc caacctggcc 240
agcggagtgc ccgacagatt tagcggcagc ggcagcggca ccgtgtttac cctgaggatc 300
agcaggctgg aggccgagga cgtgggcatc tactactgca tgcagcacct ggagtacccc 360
ttcaccttcg gcggcggcac caagctggaa atcaagcgta cg 402

<210> 67

<211> 142

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 67

Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Met
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Ala Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu
35 40 45

Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu

50 55 60

Glu Trp Ile Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Ser Ser Tyr Asn
65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Glu Ser Ser Ser
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Thr Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asn Asn Arg Gly Gly Asn Tyr

115 120 125

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
130 135 140

<210> 68

<211> 432

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 68

atggagtgga gctgggtgtt cctcttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcacagccag 60

gtgcagctgc agcagcccgg agccgaactg gtgatgcctg gcgccagcgc caagatgagc 120

tgcaaggcca gcggctacac cctgaccgac tactacatgc actgggtgaa gcagagacct 180

ggccagggcc tggagtggat tggcgccatc gacatctccg acagctacag cagctacaac 240

cagaagttca agggcaaggc caccctcacc gtggacgaga gcagcagcac cgcctacatg 300

cagctgacca gcctcaccag cgaggacagc gccgtgtact actgcgccag gtccccttc 360

tacaacaaca ggggcggcaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cctgaccgtg 420

agctccgcta gc 432

<210> 69

<211> 142

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 69

Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Met
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Ala Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu
35 40 45

Thr Asp Tyr Tyr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Ser Ser Tyr Asn
65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Glu Ser Ser Ser
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Thr Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asn Tyr Arg Gly Gly Asn Tyr
115 120 125

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

130 135 140

<210> 70

<211> 432

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 70

atggagtgga gctgggtgtt cctcttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcacagccag 60

gtgcagctgc agcagcccgg agccgaactg gtgatgcctg gcgccagcgc caagatgagc 120

tgcaaggcca gcggctacac cctgaccgac tactacatgc actgggtgaa gcagagacct 180

ggccagggcc tggagtggat tggcgccatc gacatctccg acagctacag cagctacaac 240

cagaagttca agggcaaggc caccctcacc gtggacgaga gcagcagcac cgcctacatg 300

cagctgacca gcctcaccag cgaggacagc gccgtgtact actgcgccag gtccccttc 360

tacaactaca ggggcggcaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cctgaccgtg 420

agctccgcta gc 432

<210> 71

<211> 138

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 71

Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly

1 5 10 15

Val His Ser Gln Ile Arg Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys

20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ser Ser Phe

35 40 45

Thr Asp Tyr Tyr Ile Asn Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu

50 55 60

Glu Trp Ile Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Leu Ile Tyr Asn

65 70 75 80

Glu Asn Phe Lys Ala Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser

85 90 95

Thr Ala Tyr Met His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val

100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Asp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp

115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

130 135

<210> 72

<211> 420

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 72

atggagtgga gctgggtgtt cctcttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcacagccag 60

atcaggctgc agcagagcgg ccccgaactg gtgaaacctg gcgccagcgt gaagatcagc 120

tgcaaggcct ccggcagcag cttcaccgac tactacatca actgggtgaa gcagaagccc 180

ggccagggcc tggagtggat tggctggatc taccccggca gcggcaacct gatctacaac 240

gagaacttca aggccaaggc caccctgacc gtggacacca gcagcagcac cgcctacatg 300

cacctgagca gcctgaccag cgaggacacc gccgtgtact tctgcgccag agaggccgac 360

tatgacgacg ccctggacta ctggggccag ggaaccagcg tgaccgtgag cagcgctagc 420

<210> 73

<211> 136

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 73

Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile

35 40 45

Glu Asp Tyr Tyr Met His Trp Met Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu

50 55 60

Glu Trp Ile Gly Trp Ile Asp Pro Val Asn Leu Asp Thr Glu Tyr Ala

65 70 75 80

Pro Lys Phe Gln Gly Lys Ala Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn

85 90 95

Thr Ala Tyr Leu His Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val

100 105 110

Tyr Tyr Cys Asn Phe Tyr Asp Gly Tyr Leu Phe Ala Phe Trp Gly Gln

115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

130 135

<210> 74

<211> 483

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 74

atggagtgga gctgggtgtt cctcttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcacagcgag 60

gtgcagctgc tgcagagcgg cgctgaactg gtgagaagcg gcgccagcgt gaagctgagc 120

tgcaccgcca gcggcttcaa catcgaggac tactacatgc actggatgaa gcagagaccc 180

gagcagggcc tggagtggat cggctggatc gaccccgtga acctggacac cgagtacgcc 240

cccaagttcc agggcaaggc caccatgacc gccgacacca gcagcaacac cgcctacctg 300

cacctgaaca gcctgaccag cgaggacacc gccgtgtact actgcaactt ctacgacggc 360

tacctgttcg ccttctgggg ccagggcaca ctggtgaccg tgagcgccgc tagcaacttc 420

tacgacggct acctgttcgc cttctggggc cagggcacac tggtgaccgt gagcgccgct 480

agc 483

<210> 75

<211> 136

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 75

Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Gln Leu Leu Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg
20 25 30

Ser Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile
35 40 45

Glu Asp Tyr Tyr Met His Trp Met Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Trp Ile Asp Pro Val Asn Val Asp Thr Glu Tyr Ala
65 70 75 80

Pro Lys Phe Gln Gly Lys Ala Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn
85 90 95

Thr Ala Tyr Leu His Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Asn Phe Tyr Asp Gly Tyr Leu Phe Ala Phe Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
130 135

<210> 76

<211> 414

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 76

atggagtgga gctgggtgtt cctcttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcacagcgag 60

gtgcagctgc tgcagagcgg cgctgaactg gtgagaagcg gcgccagcgt gaagctgagc 120

tgcaccgcca gcggcttcaa catcgaggac tactacatgc actggatgaa gcagagaccc 180

gagcagggcc tggagtggat cggctggatc gaccccgtga acgtcgacac cgagtacgcc 240

cccaagttcc agggcaaggc caccatgacc gccgacacca gcagcaacac cgcctacctg 300

cacctgaaca gcctgaccag cgaggacacc gccgtgtact actgcaactt ctacgacggc 360

tacctgttcg ccttctgggg ccagggcaca ctggtgaccg tgagcgccgc tagc 414

<210> 77

<211> 138

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 77

Met Glu Trp Ser Trp Ser Val Phe Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

Pro Gly Thr Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Ser
65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
85 90 95

Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Ser Phe Gly Ala Met Asp His Trp

115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 78
<211> 420
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
<400> 78

atggagtgga gctggagcgt gttcctgttc ttcctggtga ccaccggcgt gcacagcgag 60
gtgctgctgc tgcagagcgg ccctgaactg gtgaagcccg gcaccagcgt gaagatcccc 120
tgcaaggcca gcggctacac cttcaccgac tacaatgtgg actgggtgaa gcagaggcac 180
ggcaagggcc tggagtggat cggcgacatc aaccccaaca gcggcggcac catctactcc 240

cagaagttca agggcaaggc caccctgacc gtggacaaga gctccagcac cgccttcatg 300
gagctgagga gcctgaccag cgaggacacc gccgtgtact tctgcgccag gaactacagg 360
agcttcggcg ccatggatca ctggggacag ggcaccagcg tgaccgtgag cagcgctagc 420

<210> 79
<211> 138
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 79

Met Glu Trp Ser Trp Ser Val Phe Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30
Pro Gly Thr Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45
Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Ser
65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
85 90 95
Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110
Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Tyr Phe Gly Ala Met Asp His Trp
115 120 125
Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 80
<211> 420
<212> DNA

<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
<400> 80
atggagtgga gctggagcgt gttcctgttc ttcctggtga ccaccggcgt gcacagcgag 60
gtgctgctgc tgcagagcgg ccctgaactg gtgaagcccg gcaccagcgt gaagatcccc 120
tgcaaggcca gcggctacac cttcaccgac tacaatgtgg actgggtgaa gcagaggcac 180
ggcaagggcc tggagtggat cggcgacatc aaccccaaca gcggcggcac catctactcc 240
cagaagttca agggcaaggc caccctgacc gtggacaaga gctccagcac cgccttcatg 300
gagctgagga gcctgaccag cgaggacacc gccgtgtact tctgcgccag gaactacagg 360

tatttcggcg ccatggatca ctggggacag ggcaccagcg tgaccgtgag cagcgctagc 420
<210> 81
<211> 138
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 81
Met Glu Trp Ser Trp Ser Val Phe Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Gly

1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys

20 25 30

Pro Gly Thr Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe

35 40 45

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu

50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Ser

65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser

85 90 95

Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val

100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Gln Phe Gly Ala Met Asp His Trp

115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

130 135

<210> 82

<211> 420

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 82

atggagtgga gctggagcgt gttcctgttc ttcctggtga ccaccggcgt gcacagcgag 60

gtgctgctgc tgcagagcgg ccctgaactg gtgaagcccg gcaccagcgt gaagatcccc 120

tgcaaggcca gcggctacac cttcaccgac tacaatgtgg actgggtgaa gcagaggcac 180

ggcaagggcc tggagtggat cggcgacatc aaccccaaca gcggcggcac catctactcc 240

cagaagttca agggcaaggc caccctgacc gtggacaaga gctccagcac cgccttcatg 300

gagctgagga gcctgaccag cgaggacacc gccgtgtact tctgcgccag gaactacagg 360

caattcggcg ccatggatca ctggggacag ggcaccagcg tgaccgtgag cagcgctagc 420

<210> 83

<211> 138

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 83

Met Glu Trp Ser Trp Ser Val Phe Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

Pro Gly Thr Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu

50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asp Gly Gly Thr Ile Tyr Ser
65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
85 90 95

Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Ser Phe Gly Ala Met Asp His Trp

115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 84

<211> 420

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 84

atggagtgga gctggagcgt gttcctgttc ttcctggtga ccaccggcgt gcacagcgag 60

gtgctgctgc tgcagagcgg ccctgaactg gtgaagcccg gcaccagcgt gaagatcccc 120

tgcaaggcca gcggctacac cttcaccgac tacaatgtgg actgggtgaa gcagaggcac 180

ggcaagggcc tggagtggat cggcgacatc aaccccaacg atggcggcac catctactcc 240

cagaagttca agggcaaggc caccctgacc gtggacaaga gctccagcac cgccttcatg 300

gagctgagga gcctgaccag cgaggacacc gccgtgtact tctgcgccag gaactacagg 360

agcttcggcg ccatggatca ctggggacag ggcaccagcg tgaccgtgag cagcgctagc 420

<210> 85

<211> 138

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 85

Met Glu Trp Ser Trp Ser Val Phe Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Gly

1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys

20 25 30

Pro Gly Thr Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe

35 40 45

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu

50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asp Gly Gly Thr Ile Tyr Ser

65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser

85 90 95

Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val

100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Tyr Phe Gly Ala Met Asp His Trp

115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

130 135

<210> 86

<211> 420

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 86

atggagtgga gctggagcgt gttcctgttc ttcctggtga ccaccggcgt gcacagcgag 60

gtgctgctgc tgcagagcgg ccctgaactg gtgaagcccg gcaccagcgt gaagatcccc 120

tgcaaggcca gcggctacac cttcaccgac tacaatgtgg actgggtgaa gcagaggcac 180

ggcaagggcc tggagtggat cggcgacatc aaccccaacg atggcggcac catctactcc 240

cagaagttca agggcaaggc caccctgacc gtggacaaga gctccagcac cgccttcatg 300

gagctgagga gcctgaccag cgaggacacc gccgtgtact tctgcgccag gaactacagg 360

tatttcggcg ccatggatca ctggggacag ggcaccagcg tgaccgtgag cagcgctagc 420

<210> 87

<211> 138

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 87

Met Glu Trp Ser Trp Ser Val Phe Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

Pro Gly Thr Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asp Gly Gly Thr Ile Tyr Ser
65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser

85 90 95

Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110
Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Gln Phe Gly Ala Met Asp His Trp
115 120 125
Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 88
<211> 420
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
<400> 88
atggagtgga gctggagcgt gttcctgttc ttcctggtga ccaccggcgt gcacagcgag 60

gtgctgctgc tgcagagcgg ccctgaactg gtgaagcccg gcaccagcgt gaagatcccc 120
tgcaaggcca gcggctacac cttcaccgac tacaatgtgg actgggtgaa gcagaggcac 180
ggcaagggcc tggagtggat cggcgacatc aaccccaacg atggcggcac catctactcc 240
cagaagttca agggcaaggc caccctgacc gtggacaaga gctccagcac cgccttcatg 300
gagctgagga gcctgaccag cgaggacacc gccgtgtact tctgcgccag gaactacagg 360
caattcggcg ccatggatca ctggggacag ggcaccagcg tgaccgtgag cagcgctagc 420

<210> 89
<211> 138
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 89
Met Glu Trp Ser Trp Ser Val Phe Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Gly
1 5 10 15
Val His Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

Pro Gly Thr Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe

35 40 45

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu

50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Thr Gly Gly Thr Ile Tyr Ser

65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser

85 90 95

Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val

100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp

115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

130 135

<210> 90

<211> 420

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 90

atggagtggt cctggagcgt gttcctcttc ttcctggtca ccacaggcgt gcactccgag 60

gtgctgctgc tgcaatccgg acctgagctc gtgaagcctg gaaccagcgt gaagatcccc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtcg actgggtgaa acagaggcac 180

ggaaagggac tggagtggat tggagacatt aaccctaaca ccggcggcac catctactcc 240

cagaagttca agggcaaggc caccctgacc gtcgacaaga gcagcagcac cgcctttatg 300

gagctgagat ccctgacatc cgaggacacc gccgtctact tttgcgccag gaactacagg 360

tggtttggcg ccatggacca ctggggacag ggcacctccg tcaccgtgtc ctccgctagc 420

<210> 91

<211> 138

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 91

Met Glu Trp Ser Trp Ser Val Phe Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Gly

1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

Pro Gly Thr Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Val Gly Gly Thr Ile Tyr Ser

65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
85 90 95

Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 92

<211> 420

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 92

atggagtggt cctggagcgt gttcctcttc ttcctggtca ccacaggcgt gcactccgag 60

gtgctgctgc tgcaatccgg acctgagctc gtgaagcctg gaaccagcgt gaagatcccc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtcg actgggtgaa acagaggcac 180

ggaaagggac tggagtggat tggagacatt aaccctaacg tgggcggcac catctactcc 240

cagaagttca agggcaaggc caccctgacc gtcgacaaga gcagcagcac cgcctttatg 300

gagctgagat ccctgacatc cgaggacacc gccgtctact tttgcgccag gaactacagg 360

tggtttggcg ccatggacca ctggggacag ggcacctccg tcaccgtgtc ctccgctagc 420

<210> 93

<211> 138

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 93

Met Glu Trp Ser Trp Ser Val Phe Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

Pro Gly Thr Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser
65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
85 90 95

Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Phe Phe Gly Ala Met Asp His Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 94

<211> 420

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 94

atggagtggt cctggagcgt gttcctcttc ttcctggtca ccacaggcgt gcactccgag 60

gtgctgctgc tgcaatccgg acctgagctc gtgaagcctg gaaccagcgt gaagatcccc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtcg actgggtgaa acagaggcac 180

ggaaagggac tggagtggat tggagacatt aaccctaaca atggcggcac catctactcc 240

cagaagttca agggcaaggc caccctgacc gtcgacaaga gcagcagcac cgcctttatg 300

gagctgagat ccctgacatc cgaggacacc gccgtctact tttgcgccag gaactacagg 360

ttttttggcg ccatggacca ctggggacag ggcacctccg tcaccgtgtc ctccgctagc 420

<210> 95

<211> 138

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 95

Met Glu Trp Ser Trp Ser Val Phe Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

Pro Gly Thr Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu

50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser
65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
85 90 95

Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Ile Phe Gly Ala Met Asp His Trp

115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

130 135

<210> 96

<211> 420

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 96

atggagtggt cctggagcgt gttcctcttc ttcctggtca ccacaggcgt gcactccgag 60

gtgctgctgc tgcaatccgg acctgagctc gtgaagcctg gaaccagcgt gaagatcccc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtcg actgggtgaa acagaggcac 180

ggaaagggac tggagtggat tggagacatt aaccctaaca atggcggcac catctactcc 240

cagaagttca agggcaaggc caccctgacc gtcgacaaga gcagcagcac cgcctttatg 300

gagctgagat ccctgacatc cgaggacacc gccgtctact tttgcgccag gaactacagg 360

atctttggcg ccatggacca ctggggacag ggcacctccg tcaccgtgtc ctccgctagc 420

<210> 97

<211> 138

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 97

Met Glu Trp Ser Trp Ser Val Phe Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Gly

1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys

20 25 30

Pro Gly Thr Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe

35 40 45

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu

50 55 60

Glu Trp Ile Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser

65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser

85 90 95

Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val

100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Leu Phe Gly Ala Met Asp His Trp

115 120 125

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

130 135

<210> 98

<211> 420

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 98

atggagtggt cctggagcgt gttcctcttc ttcctggtca ccacaggcgt gcactccgag 60

gtgctgctgc tgcaatccgg acctgagctc gtgaagcctg gaaccagcgt gaagatcccc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtcg actgggtgaa acagaggcac 180

ggaaagggac tggagtggat tggagacatt aaccctaaca atggcggcac catctactcc 240

cagaagttca agggcaaggc caccctgacc gtcgacaaga gcagcagcac cgcctttatg 300

gagctgagat ccctgacatc cgaggacacc gccgtctact tttgcgccag gaactacagg 360

ctgtttggcg ccatggacca ctggggacag ggcacctccg tcaccgtgtc ctccgctagc 420

<210> 99

<211> 138

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 99

Met Glu Trp Ser Trp Ser Val Phe Leu Phe Phe Leu Val Thr Thr Gly
1 5 10 15
Val His Ser Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
20 25 30

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

Thr Ala Phe Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110
Tyr Phe Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Val Phe Gly Ala Met Asp His Trp
115 120 125
Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
130 135

<210> 100
<211> 417
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide
<400> 100
atggagtggt cctggagcgt gttcctcttc ttcctggtca ccacaggcgt gcactccgag 60

gtgctgctgc tgcaatccgg acctgagctc gtgaagcctg gaaccagcgt gaagatcccc 120
tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtcg actgggtgaa acagaggcac 180
ggaaagggac tggagtggat tggagacatt aaccctaaca atggcggcac catctactcc 240
cagaagttca agggcaaggc caccctgacc gtcgacaaga gcagcagcac cgcctttatg 300
gagctgagat ccctgacatc cgaggacacc gccgtctact tttgcgccag gaactacagg 360
gtgtttggcg ccatggacca ctggggacag ggcacctccg tcaccgtgtc ctccgct 417

<210> 101

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 101

Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr
1 5 10 15

Asp Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser
20 25 30

Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp
35 40 45

Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val

50 55 60

Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser
85 90 95

Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp
100 105 110

Thr Leu Pro Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

115 120 125

<210> 102

<211> 390

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 102

atgagcgtgc ccacccaggt gctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccaggtgc 60

gacatccaga tgacccagac cacaagcagc ctgagcgcct ccctgggcga cagagtgacc 120

atcagctgta gggccagcca ggacatcagc aactacctga actggtacca gcagaagccc 180

gacggcaccg tgaagctgct gatctactac accagcaggc tgcacagcgg cgtgcctagc 240

aggttcagcg gaagcggcag cggcaccgac tacagcctca ccatcagcaa cctggagcag 300

gaggacattg ccacctactt ctgccagcag ggcgacacac tgcctccttg gaccttcggc 360

ggcggcacca agctggagat caagcgtacg 390

<210> 103

<211> 142

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 103

Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Met
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Ala Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu
35 40 45

Thr Asp Tyr Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Ile Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Ser Ser Tyr Asn
65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Glu Ser Ser Ser
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Thr Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asn Ser Arg Gly Gly Asn Tyr
115 120 125

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
130 135 140

<210> 104

<211> 432

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 104

atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcatagccag 60

gtgcagctgc agcagcccgg agctgagctg gtgatgcctg gagccagcgc caagatgtcc 120

tgcaaggcca gcggctacac cctgaccgac tactggatgc actgggtgaa gcagaggcct 180

ggacagggcc tggagtggat cggcgccatc gatatctccg acagctacag cagctacaac 240

cagaagttca agggcaaggc caccctgacc gtggacgagt ccagcagcac cgcctacatg 300

cagctgacca gcctgacctc cgaggactcc gccgtgtact actgcgccag gagccccttc 360

tacaactcca ggggcggcaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cctgaccgtg 420

agcagcgcta gc 432

<210> 105

<211> 1407

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 105

atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

atgcagctgg tgcagtctgg ccccgaagtg aagaaacctg gcacctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggctaga 180

ggacagcggc tggaatggat cggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc aagagagagt gaccatcacc gtcgataagt ccacctccac cgcctacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc cagcgccagc 420

acaaagggcc ccagcgtgtt ccctctggcc cccagcagca agagcacatc tggcggaaca 480

gccgccctgg gctgcctcgt gaaggactac ttccccgagc ccgtgaccgt gtcttggaac 540

tctggcgccc tgaccagcgg cgtgcacacc tttccagccg tgctgcagag cagcggcctg 600

tacagcctgt cctctgtggt caccgtgcct agcagcagcc tgggcaccca gacctacatc 660

tgcaacgtga accacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agaaggtgga acccaagagc 720

tgcgacaaga cccacacctg tccccctgc cctgcccctg aactgctggg cggaccctcc 780

gtgttcctgt tccccccaaa gcccaaggac accctgatga tcagccggac ccccgaagtg 840

acctgcgtgg tggtggacgt gtcccacgag gaccctgaag tgaagttcaa ttggtacgtg 900

gacggcgtgg aagtgcacaa cgccaagacc aagcccagag aggaacagta caacagcacc 960

taccgggtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggact ggctgaacgg caaagagtac 1020

aagtgcaagg tgtccaacaa ggccctgcct gcccccatcg agaaaaccat cagcaaggcc 1080

aagggccagc cccgcgagcc ccaggtgtac acactgcccc ctagccggga cgagctgacc 1140

aagaaccagg tgtccctgac ctgtctggtc aagggcttct accccagcga tatcgccgtg 1200

gaatgggaga gcaacggcca gcccgagaac aactacaaga ccacccccc tgtgctggac 1260

agcgacggct cattcttcct gtacagcaag ctgaccgtgg acaagagccg gtggcagcag 1320

ggcaacgtgt tcagctgcag cgtgatgcac gaggccctgc acaaccacta cacccagaag 1380

tccctgagcc tgagccccgg caaatga 1407

<210> 106

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 106

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Glu Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400

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

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

Lys

<210> 107

<211> 1407

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 107

atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

atgcagctgg tgcagtctgg ccccgaagtg aagaaacctg gcacctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggctaga 180

ggacagcggc tggaatggat cggcgacatc aaccccaact ccggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc aagagagagt gaccatcacc gtcgataagt ccacctccac cgcctacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc cagcgccagc 420

acaaagggcc ccagcgtgtt ccctctggcc cccagcagca agagcacatc tggcggaaca 480

gccgccctgg gctgcctcgt gaaggactac ttccccgagc ccgtgaccgt gtcttggaac 540

tctggcgccc tgaccagcgg cgtgcacacc tttccagccg tgctgcagag cagcggcctg 600

tacagcctgt cctctgtggt caccgtgcct agcagcagcc tgggcaccca gacctacatc 660

tgcaacgtga accacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agaaggtgga acccaagagc 720

tgcgacaaga cccacacctg tccccctgc cctgcccctg aactgctggg cggaccctcc 780

gtgttcctgt tccccccaaa gcccaaggac accctgatga tcagccggac ccccgaagtg 840

acctgcgtgg tggtggacgt gtcccacgag gaccctgaag tgaagttcaa ttggtacgtg 900

gacggcgtgg aagtgcacaa cgccaagacc aagcccagag aggaacagta caacagcacc 960

taccgggtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggact ggctgaacgg caaagagtac 1020

aagtgcaagg tgtccaacaa ggccctgcct gcccccatcg agaaaaccat cagcaaggcc 1080

aagggccagc cccgcgagcc ccaggtgtac acactgcccc ctagccggga cgagctgacc 1140

aagaaccagg tgtccctgac ctgtctggtc aagggcttct accccagcga tatcgccgtg 1200

gaatgggaga gcaacggcca gcccgagaac aactacaaga ccacccccc tgtgctggac 1260

agcgacggct cattcttcct gtacagcaag ctgaccgtgg acaagagccg gtggcagcag 1320

ggcaacgtgt tcagctgcag cgtgatgcac gaggccctgc acaaccacta cacccagaag 1380

tccctgagcc tgagccccgg caaatga 1407

<210> 108

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 108

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Glu Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly

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

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

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

290 295 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400

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

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

Lys

<210> 109

<211> 1407

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 109

atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

atgcagctgg tgcagtctgg ccccgaagtg aagaaacctg gcacctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggctaga 180

ggacagcggc tggaatggat cggcgacatc aaccccaacg acggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc aagagagagt gaccatcacc gtcgataagt ccacctccac cgcctacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc cagcgccagc 420

acaaagggcc ccagcgtgtt ccctctggcc cccagcagca agagcacatc tggcggaaca 480

gccgccctgg gctgcctcgt gaaggactac ttccccgagc ccgtgaccgt gtcttggaac 540

tctggcgccc tgaccagcgg cgtgcacacc tttccagccg tgctgcagag cagcggcctg 600
tacagcctgt cctctgtggt caccgtgcct agcagcagcc tgggcaccca gacctacatc 660
tgcaacgtga accacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agaaggtgga acccaagagc 720
tgcgacaaga cccacacctg tcccccctgc cctgcccctg aactgctggg cggaccctcc 780
gtgttcctgt tcccccccaaa gcccaaggac accctgatga tcagccggac ccccgaagtg 840
acctgcgtgg tggtggacgt gtcccacgag gaccctgaag tgaagttcaa ttggtacgtg 900
gacggcgtgg aagtgcacaa cgccaagacc aagcccagag aggaacagta caacagcacc 960

taccgggtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggact ggctgaacgg caaagagtac 1020
aagtgcaagg tgtccaacaa ggccctgcct gcccccatcg agaaaaccat cagcaaggcc 1080
aagggccagc cccgcgagcc ccaggtgtac acactgcccc ctagccggga cgagctgacc 1140
aagaaccagg tgtccctgac ctgtctggtc aagggcttct accccagcga tatcgccgtg 1200
gaatgggaga gcaacggcca gcccgagaac aactacaaga ccacccccc tgtgctggac 1260
agcgacggct cattcttcct gtacagcaag ctgaccgtgg acaagagccg gtggcagcag 1320
ggcaacgtgt tcagctgcag cgtgatgcac gaggccctgc acaaccacta cacccagaag 1380

tccctgagcc tgagccccgg caaatga 1407

<210> 110
<211> 449
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 110

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

Gln Glu Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly

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

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

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

290 295 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400

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

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

Lys

<210> 111

<211> 1407

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 111

atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

atgcagctgg tgcagtctgg ccccgaagtg aagaaacctg gcacctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggctaga 180

ggacagcggc tggaatggat cggcgacatc aaccccaacc agggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc aagagagagt gaccatcacc gtcgataagt ccacctccac cgcctacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc cagcgccagc 420

acaaagggcc ccagcgtgtt ccctctggcc cccagcagca agagcacatc tggcggaaca 480

gccgccctgg gctgcctcgt gaaggactac ttccccgagc ccgtgaccgt gtcttggaac 540

tctggcgccc tgaccagcgg cgtgcacacc tttccagccg tgctgcagag cagcggcctg 600

tacagcctgt cctctgtggt caccgtgcct agcagcagcc tgggcaccca gacctacatc 660

tgcaacgtga accacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agaaggtgga acccaagagc 720

tgcgacaaga cccacacctg tccccctgc cctgcccctg aactgctggg cggaccctcc 780

gtgttcctgt tcccccccaaa gcccaaggac accctgatga tcagccggac ccccgaagtg 840

acctgcgtgg tggtggacgt gtcccacgag gaccctgaag tgaagttcaa ttggtacgtg 900

gacggcgtgg aagtgcacaa cgccaagacc aagcccagag aggaacagta caacagcacc 960

taccgggtgg tgtccgtgct gaccgtgctg caccaggact ggctgaacgg caaagagtac 1020

aagtgcaagg tgtccaacaa ggccctgcct gcccccatcg agaaaaccat cagcaaggcc 1080

aagggccagc cccgcgagcc ccaggtgtac acactgcccc ctagccggga cgagctgacc 1140

aagaaccagg tgtccctgac ctgtctggtc aagggcttct accccagcga tatcgccgtg 1200

gaatgggaga gcaacggcca gcccgagaac aactacaaga ccacccccc tgtgctggac 1260

agcgacggct cattcttcct gtacagcaag ctgaccgtgg acaagagccg gtggcagcag 1320

ggcaacgtgt tcagctgcag cgtgatgcac gaggccctgc acaaccacta cacccagaag 1380

tccctgagcc tgagccccgg caaatga 1407

<210> 112

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 112

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

```
Gly Asp Ile Asn Pro Asn Gln Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60
Gln Glu Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly

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

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

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

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400

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

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

Lys

<210> 113

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 113

atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

atgcagctgg tgcagtctgg ccccgaagtg aagaaacctg gcacctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggctaga 180

ggacagcggc tggaatggat cggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc aagagagagt gaccatcacc gtcgataagt ccacctccac cgcctacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc ctctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 114

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 114

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Thr

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Glu Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 115

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 115

atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt ccactcccag 60

atgcagctgg tgcagtccgg ccctgaagtg aagaaacccg gcacctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtgcg acaggccaga 180

ggccagagac tggaatggat cggcgacatc aaccccaacg acggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc aggaacgcgt caccatcacc gtggacaagt ccacctccac cgcctacatg 300

gaactgtcct ccctgagatc cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaattaccgg 360

tggttcggcg ccatggatca ttggggccag ggcaccacag tgaccgtgtc ctctgcttcc 420

accaagggcc cctcagtgtt ccctctggcc ccttgctcca gatccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ccgtgacagt gtcctggaac 540

tctggcgctc tgaccagtgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc tagcggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgcct tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gcccaccttg ccctgccct gaatttctgg gaggcccctc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccctgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccagga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagagta caagtgcaaa 1020

gtcagcaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caaggggcag 1080

ccccgcgagc ctcaggtgta cacactgcca cctagccagg aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gataagagcc ggtggcagga aggcaatgtc 1320

tttagctgca gcgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaaatga 1398

<210> 116

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 116

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Thr

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

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

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

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 117

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 117

atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

atgcagctgg tgcagtctgg ccccgaagtg aagaaacctg gcacctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggctaga 180

ggacagcggc tggaatggat cggcgacatc aaccccaact ccggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc aagagagagt gaccatcacc gtcgataagt ccacctccac cgcctacatg 300
gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360
tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420
accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480
gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540
tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600
tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720
ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780
ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840
gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900
gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960
gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020
gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140
gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200
tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260
tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320
ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380
ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 118
<211> 446
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 118

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Glu Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

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

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

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

435 440 445

<210> 119

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 119

atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

atgcagctgg tgcagtctgg ccccgaagtg aagaaacctg gcacctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggctaga 180

ggacagcggc tggaatggat cggcgacatc aaccccaacc agggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc aagagagagt gaccatcacc gtcgataagt ccacctccac cgcctacatg 300
gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360
tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420
accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480
gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540
tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600
tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720
ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780
ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840
gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900
gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960
gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020
gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140
gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200
tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260
tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320
ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380
ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 120
<211> 446
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 120

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Gln Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Glu Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

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

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

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

435 440 445

<210> 121

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 121

atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

atgcagctgg tgcagtctgg ccccgaagtg aagaaacctg gcacctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggctaga 180

ggacagcggc tggaatggat cggcgacatc aaccccaacg gcggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc aagagagagt gaccatcacc gtcgataagt ccacctccac cgcctacatg 300
gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360
tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420
accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480
gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540
tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600
tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720
ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780
ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840
gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900
gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960
gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020
gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140
gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200
tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260
tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320
ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380
ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 122
<211> 446
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 122

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Gly Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Glu Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

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

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

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

435 440 445

<210> 123
<211> 1398
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide
<400> 123
atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60
gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120
tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gacctccacc gtggacacct ccatctccac cgcctacatg 300
gaactgtccc ggctgcggag cgacgacacc gtggtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360
tccttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420
accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480
gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540
tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600
tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720
ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780
ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840
gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900
gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960
gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020
gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140
gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200
tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260
tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320
ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380
ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 124
<211> 446
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 124

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ser Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Ser Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

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

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

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

435 440 445

<210> 125
<211> 717
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide
<400> 125
atgtccgtgc ctacccaggt gctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccagatgc 60
gacatcgtca tgacccagac ccctctgtcc ctgtccgtga cacccggcca gcctgcttcc 120
atttcctgca aggcctccca gtccctggac tacgaaggcg actccgacat gaattggtat 180

ctgcagaagc ctggccagcc tcctcagctg ctgatctacg gcgcctccaa tctggagtct 240

ggcgtgcccg acagattctc cggatctggc agtggcaccg acttcaccct gaagatcagc 300

cgggtggaag ccgaggacgt gggcgtgtac tactgtcagc agtctaccga ggaccctcgg 360

acctttggcg gaggcaccaa ggtggaaatc aagcggacag tggctgcccc ttccgtgttt 420

atcttccctc catccgacga acagctgaag tccggcaccg cctctgtggt ctgcctgctg 480

aacaacttct acccacgcga ggccaaggtc cagtggaagg tggacaacgc cctgcagtcc 540

ggcaactccc aggaatccgt caccgagcag gactccaaag actccaccta cagcctgtcc 600

agcaccctga ccctgagcaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgcgaagtg 660

acccaccagg gcctgagcag ccccgtgacc aagtccttca accggggcga gtgctga 717

<210> 126

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 126

Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Thr
1 5 10 15

Asp Ala Arg Cys Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser
20 25 30

Val Thr Pro Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser
35 40 45

Leu Asp Tyr Glu Gly Asp Ser Asp Met Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro
50 55 60

Gly Gln Pro Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Glu Ser
65 70 75 80

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
85 90 95

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys
100 105 110

Gln Gln Ser Thr Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val

115 120 125

Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro

130 135 140

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu

145 150 155 160

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn

165 170 175

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser

180 185 190

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala

195 200 205

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly

210 215 220

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

225 230 235

<210> 127

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 127

atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatgacc gtggacacct ccacctccac cgtgtacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 128

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 128

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

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

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

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

305 310 315 320
Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 129

<211> 720

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 129

atgagcgtgc ccacacaggt gctgggcctg ctgctgctgt ggctgaccga cgccagatgc 60

gacgtggtga tgacccagag ccctctgtcc ctgcccgtga cactgggaca gcccgctagc 120

atcagctgca gaagcagcaa gagcctgctg cacagcgacg gcaacaccta cctgtactgg 180

ttccagcaga ggcccggaca gagccccagg agactgatct acaggatgag caacctggcc 240

tccggcgtgc ccgatagatt ctccggcagc ggctccggca ccgacttcac cctgaagatc 300

tccagagtgg aggccgagga cgtgggcgtg tactactgca tgcagcacct ggagtacccc 360

ttcaccttcg gcggcggcac aaaggtggag atcaagcgta cggtggctgc cccctccgtg 420

ttcatcttcc cccccagcga tgagcagctg aagagcggca cagccagcgt ggtgtgcctg 480

ctgaacaact tctaccccag ggaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgccctgcag 540

agcggcaaca gccaggagtc cgtgaccgag caggacagca aggacagcac ctacagcctg 600

agcagcacac tgaccctgag caaggccgac tacgagaagc acaaggtgta cgcctgcgag 660

gtgacccatc agggcctgag cagccccgtg accaagagct tcaacagggg cgagtgctga 720

<210> 130

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 130

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Arg 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 Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His
85 90 95

Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 131

<211> 708

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 131

atgagcgtgc ccacacaggt gctgggcctg ctgctgctgt ggctgaccga cgccaggtgc 60

gagatcgtga tgacccagag ccctgccaca ctgagcgtga gccctggcga gagagctacc 120

ctgagctgca gggcctccca gagcatcggc accagcatcc actggtacca gcagaagcct 180

ggacaggccc ccaggctgct gatctactac gccagcgaga gcatcagcgg catccctgcc 240

agatttagcg gcagcggcag cggcaccgag ttcacactga ccatcagcag cctgcagagc 300

gaggacttcg ccgtgtacta ctgccagcag agcaacagct ggcctaccta caccttcggc 360

ggcggcacca aggtggagat caagcgtacg gtggctgccc cctccgtgtt catcttcccc 420

cccagcgatg agcagctgaa gagcggcaca gccagcgtgg tgtgcctgct gaacaacttc 480

taccccaggg aggccaaggt gcagtggaag gtggacaacg ccctgcagag cggcaacagc 540

caggagtccg tgaccgagca ggacagcaag gacagcacct acagcctgag cagcacactg 600

accctgagca aggccgacta cgagaagcac aaggtgtacg cctgcgaggt gacccatcag 660

ggcctgagca gccccgtgac caagagcttc aacaggggcg agtgctga 708

<210> 132

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 132

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

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

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

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215
<210> 133
<211> 1398
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 133

atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagcggc tggaatggat gggcgacatc aaccccaact ccggcggcac catctactcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatcacc gtggacacct ccgcctccac cgcctacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 134

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 134

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

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

225 230 235 240

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

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

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

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 135

<211> 717

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 135

atgtccgtgc ccacccaggt gctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccagatgc 60

gacgtggtga tgacccagtc ccccctgtcc ctgcctgtga cactgggcca gcctgcctcc 120

atctcctgca aggcctccca gtccctggac tacgagggcg actccgacat gaactggttc 180

cagcagcggc ctggccagtc ccctcggaga ctgatctacg gcgcctccaa cctggaatcc 240

ggcgtgcccg acagattctc cggctccggc tctggcaccg acttcaccct gaagatcagc 300

cgggtggaag ccgaggacgt gggcgtgtac tactgccagc agtccaccga ggaccccccgg 360

acctttggcg gaggcaccaa ggtggaaatc aagcggaccg tggccgctcc ctccgtgttc 420

atcttcccac cctccgacga gcagctgaag tccggcaccg cctccgtggt ctgcctgctg 480

aacaacttct accctcgcga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagtcc 540

ggcaactccc aagaatccgt gaccgagcag gactccaagg acagcaccta ctccctgtcc 600

tccaccctga ccctgtccaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgcgaagtg 660

acccaccagg gcctgtccag ccccgtgacc aagtccttca accggggcga gtgctga 717

<210> 136

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 136

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Leu Asp Tyr Glu
20 25 30

Gly Asp Ser Asp Met Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro
35 40 45

Arg Arg Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
65 70 75 80

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Thr
85 90 95
Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

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

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

<210> 137
<211> 717
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 137
atgtccgtgc ccacccaggt gctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccagatgc 60
gacatcgtga tgacccagac ccccctgtcc ctgtccgtga cacctggcca gcctgcctcc 120
atctcctgca aggcctccca gtccctggac tacgagggcg actccgacat gaactggtat 180
ctgcagaagc ccggccagcc ccctcagctg ctgatctacg gcgcctccaa cctggaatcc 240
ggcgtgcccg acagattctc cggctccggc tctggcaccg acttcaccct gaagatcagc 300
cgggtggaag ccgaggacgt gggcgtgtac tactgccagc agtccaccga ggacccccgg 360

acctttggcg gaggcaccaa ggtggaaatc aagcggaccg tggccgctcc ctccgtgttc 420

atcttcccac cctccgacga gcagctgaag tccggcaccg cctccgtggt ctgcctgctg 480
aacaacttct accctcgcga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagtcc 540
ggcaactccc aagaatccgt gaccgagcag gactccaagg acagcaccta ctccctgtcc 600
tccaccctga ccctgtccaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgcgaagtg 660
acccaccagg gcctgtccag ccccgtgacc aagtccttca accggggcga gtgctga 717

<210> 138
<211> 218
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 138

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

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

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 139
<211> 1398
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
<400> 139

atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60
gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180
ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaacg acggcggcac catctacgcc 240
cagaaattcc agggcagagt gacctccacc gtggacacct ccatctccac cgcctacatg 300
gaactgtccc ggctgcggag cgacgacacc gtggtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360
tccttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420
accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480
gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600
tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660
tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720
ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780
ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840
gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 140

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 140

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asp Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ser Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Ser Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 141

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 141

atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaacg acggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gacctccacc gtggacacct ccatctccac cgcctacatg 300

gaactgtccc ggctgcggag cgacgacacc gtggtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tacttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 142

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 142

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asp Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ser Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Tyr Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 143

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 143

atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaacg acggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gacctccacc gtggacacct ccatctccac cgcctacatg 300

gaactgtccc ggctgcggag cgacgacacc gtggtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc tacccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 144

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 144

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asp Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ser Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 145

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 145

atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaact ccggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gacctccacc gtggacacct ccatctccac cgcctacatg 300

gaactgtccc ggctgcggag cgacgacacc gtggtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

cagttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc tacccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 146

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 146

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ser Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Gln Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 147

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 147

atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaact ccggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gacctccacc gtggacacct ccatctccac cgcctacatg 300

gaactgtccc ggctgcggag cgacgacacc gtggtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tccttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 148

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 148

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ser Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Ser Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 149

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 149

atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaact ccggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gacctccacc gtggacacct ccatctccac cgcctacatg 300

gaactgtccc ggctgcggag cgacgacacc gtggtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tacttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 150

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 150

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ser Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Tyr Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 151

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 151

atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaact ccggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gacctccacc gtggacacct ccatctccac cgcctacatg 300

gaactgtccc ggctgcggag cgacgacacc gtggtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 152

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 152

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ser Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 153

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 153

atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gacctccacc gtggacacct ccatctccac cgcctacatg 300

gaactgtccc ggctgcggag cgacgacacc gtggtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tccttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 154

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 154

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ser Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Ser Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 155

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 155

atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gacctccacc gtggacacct ccatctccac cgcctacatg 300

gaactgtccc ggctgcggag cgacgacacc gtggtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tacttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 156

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 156

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ser Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Tyr Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 157

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 157

atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gacctccacc gtggacacct ccatctccac cgcctacatg 300

gaactgtccc ggctgcggag cgacgacacc gtggtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 158

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 158

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ser Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 159

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 159

atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaacg acggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gacctccacc gtggacacct ccatctccac cgcctacatg 300

gaactgtccc ggctgcggag cgacgacacc gtggtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

cagttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 160

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 160

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asp Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ser Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Gln Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 161

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 161

atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaacg acggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatgacc gtggacacct ccacctccac cgtgtacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

cagttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 162

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 162

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asp Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Gln Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 163

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 163

atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaacg acggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatgacc gtggacacct ccacctccac cgtgtacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tccttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 164

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 164

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asp Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Ser Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 165

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 165

atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaacg acggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatgacc gtggacacct ccacctccac cgtgtacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tacttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 166

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 166

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asp Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Tyr Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 167

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 167

atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaacg acggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatgacc gtggacacct ccacctccac cgtgtacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 168

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 168

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asp Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 169

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 169

atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaact ccggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatgacc gtggacacct ccacctccac cgtgtacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

cagttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 170

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 170

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Gln Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 171

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 171

atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaact ccggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatgacc gtggacacct ccacctccac cgtgtacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tccttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 172

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 172

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Ser Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 173

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 173

atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaact ccggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatgacc gtggacacct ccacctccac cgtgtacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tacttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 174

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 174

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Tyr Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 175

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 175

atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaact ccggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatgacc gtggacacct ccacctccac cgtgtacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 176

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 176

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 177

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 177

atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatgacc gtggacacct ccacctccac cgtgtacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

cagttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 178

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 178

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Gln Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 179

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 179

atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatgacc gtggacacct ccacctccac cgtgtacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tccttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 180

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 180

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Ser Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 181

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 181

atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatgacc gtggacacct ccacctccac cgtgtacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tacttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 182

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 182

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Tyr Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 183

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 183

atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatgacc gtggacacct ccacctccac cgtgtacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 184

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 184

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 185

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 185

atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagcggc tggaatggat gggcgacatc aaccccaacg acggcggcac catctactcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatcacc gtggacacct ccgcctccac cgcctacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

cagttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 186

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 186

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asp Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Gln Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 187

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 187

atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagcggc tggaatggat gggcgacatc aaccccaacg acggcggcac catctactcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatcacc gtggacacct ccgcctccac cgcctacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tccttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 188

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 188

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asp Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Ser Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 189

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 189

atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagcggc tggaatggat gggcgacatc aaccccaacg acggcggcac catctactcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatcacc gtggacacct ccgcctccac cgcctacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tacttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttccccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 190

<211> 465

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 190

Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu

50 55 60

Glu Trp Met Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asp Gly Gly Thr Ile Tyr Ser
65 70 75 80

Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Ala Ser
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

```
Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Tyr Phe Gly Ala Met Asp His Trp

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

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

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

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

355 360 365

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

370 375 380

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

385 390 395 400

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

405 410 415

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys

420 425 430

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

435 440 445

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

450 455 460

Lys

465

<210> 191

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 191

atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagcggc tggaatggat gggcgacatc aaccccaacg acggcggcac catctactcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatcacc gtggacacct ccgcctccac cgcctacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 192

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 192

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asp Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly

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

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

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

290 295 300
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320
Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 193

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 193

atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagcggc tggaatggat gggcgacatc aaccccaact ccggcggcac catctactcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatcacc gtggacacct ccgcctccac cgcctacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

cagttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660
tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720
ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780
ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840
gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900
gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960
gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080
cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140
gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200
tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260
tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320
ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380
ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 194
<211> 446
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 194

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

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Gln Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350
Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

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

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 195

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 195

atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagcggc tggaatggat gggcgacatc aaccccaact ccggcggcac catctactcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatcacc gtggacacct ccgcctccac cgcctacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tccttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 196

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 196

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Ser Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

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

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

435 440 445

<210> 197

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 197

atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagcggc tggaatggat gggcgacatc aaccccaact ccggcggcac catctactcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatcacc gtggacacct ccgcctccac cgcctacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tacttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 198

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 198

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Tyr Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

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

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

435 440 445

<210> 199

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 199

atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagcggc tggaatggat gggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctactcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatcacc gtggacacct ccgcctccac cgcctacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

cagttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 200

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 200

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Gln Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

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

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

435 440 445

<210> 201

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 201

atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagcggc tggaatggat gggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctactcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatcacc gtggacacct ccgcctccac cgcctacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tccttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 202

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 202

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Ser Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

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

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

435 440 445

<210> 203

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 203

atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagcggc tggaatggat gggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctactcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatcacc gtggacacct ccgcctccac cgcctacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tacttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 204

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 204

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Tyr Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

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

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

435 440 445

<210> 205

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 205

atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagcggc tggaatggat gggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctactcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatcacc gtggacacct ccgcctccac cgcctacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 206

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 206

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

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

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

435 440 445

<210> 207

<211> 717

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 207

atgtccgtgc ccacccaggt gctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccagatgc 60

gacgtggtga tgacccagtc ccccctgtcc ctgcctgtga cactgggcca gcctgcctcc 120

atctcctgca aggcctccca gtccctggac tacgagggcg actccgacat gaactggttc 180

cagcagcggc ctggccagtc ccctcggaga ctgatctacg gcgcctccaa cctggaatcc 240

ggcgtgcccg acagattctc cggctccggc tctggcaccg acttcaccct gaagatcagc 300

cgggtggaag ccgaggacgt gggcgtgtac tactgccagc agtccaccga ggaccccggg 360

acctttggcg gaggcaccaa ggtggaaatc aagcggaccg tggccgctcc ctccgtgttc 420

atcttcccac cctccgacga gcagctgaag tccggcaccg cctccgtggt ctgcctgctg 480

aacaacttct accctcgcga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagtcc 540

ggcaactccc aagaatccgt gaccgagcag gactccaagg acagcaccta ctccctgtcc 600

tccaccctga ccctgtccaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgcgaagtg 660

acccaccagg gcctgtccag ccccgtgacc aagtccttca accggggcga gtgctga 717

<210> 208

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 208

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Leu Asp Tyr Glu
20 25 30

Gly Asp Ser Asp Met Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro
35 40 45

Arg Arg Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
65 70 75 80

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Thr
85 90 95

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

165 170 175

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

180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 209

<211> 717

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 209

atgtccgtgc ccacccaggt gctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccagatgc 60

gacatcgtga tgacccagac ccccctgtcc ctgtccgtga cacctggcca gcctgcctcc 120

atctcctgca aggcctccca gtccctggac tacgagggcg actccgacat gaactggtat 180

ctgcagaagc ccggccagcc ccctcagctg ctgatctacg gcgcctccaa cctggaatcc 240

ggcgtgcccg acagattctc cggctccggc tctggcaccg acttcaccct gaagatcagc 300

cgggtggaag ccgaggacgt gggcgtgtac tactgccagc agtccaccga ggaccccggg 360

acctttggcg gaggcaccaa ggtggaaatc aagcggaccg tggccgctcc ctccgtgttc 420

atcttcccac cctccgacga gcagctgaag tccggcaccg cctccgtggt ctgcctgctg 480

aacaacttct accctcgcga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagtcc 540

ggcaactccc aagaatccgt gaccgagcag gactccaagg acagcaccta ctccctgtcc 600

tccaccctga ccctgtccaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgcgaagtg 660

acccaccagg gcctgtccag ccccgtgacc aagtccttca accggggcga gtgctga 717

<210> 210

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 210

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Leu Asp Tyr Glu
20 25 30

Gly Asp Ser Asp Met Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
65 70 75 80

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Thr
85 90 95

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 211

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 211

atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactccgag 60

gtgctgctgc tgcagtctgg ccccgaactg gtgaaacctg gaacctccgt gaagatcccc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtcaa gcagcggcac 180

ggaaagggcc tggaatggat cggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctactcc 240

cagaaattca agggcaaggc caccctgacc gtggacaaga gttcctccac cgccttcatg 300

gaactgcggt ccctgaccag cgaggatacc gccgtgtact tctgcgcccg gaactaccgg 360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcacctccg tgacagtgtc ctctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 212

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 212

Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

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

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 213

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 213

atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gacctccacc gtggacacct ccatctccac cgcctacatg 300

gaactgtccc ggctgcggag cgacgacacc gtggtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 214

<211> 465

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 214

Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Asp Tyr Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Met Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ala
65 70 75 80

Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ser Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp
115 120 125

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
130 135 140

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
145 150 155 160

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
165 170 175

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
180 185 190

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
195 200 205

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp
210 215 220

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
225 230 235 240

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

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

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

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
435 440 445
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
450 455 460
Lys

465

<210> 215

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 215

atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagcggc tggaatggat gggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctactcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatcacc gtggacacct ccgcctccac cgcctacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 216

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 216

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

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

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320
Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 217

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 217

atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gcgcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

gggaagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatgacc gtggacacct ccaccgacac cgcctacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 218

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 218

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

```
Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
        195                 200                 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe

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

    290                 295                 300
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305                 310                 315                 320
Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
            340                 345                 350
Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

        355                 360                 365
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
    370                 375                 380
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385                 390                 395                 400
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
                405                 410                 415
Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

            420                 425                 430
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
```

435 440 445

<210> 219

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 219

atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagtctgg cgccgaagtg aagaaacctg gctcctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggcccca 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc agggcagagt gaccatcacc gtggacaagt ccacctccac cgcctacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 220

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 220

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 221

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 221

atggaatggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

atgcagctgg tgcagtctgg ccccgaagtg aagaaacctg gcacctccgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcct ccggctacac cttcaccgac tacaacgtgg actgggtccg acaggctaga 180

ggacagcggc tggaatggat cggcgacatc aaccccaaca acggcggcac catctacgcc 240

cagaaattcc aagagagagt gaccatcacc gtcgataagt ccacctccac cgcctacatg 300

gaactgtcct ccctgcggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gaactaccgg 360

tggttcggcg ccatggatca ctggggccag ggcaccaccg tgaccgtgtc gtctgcctcc 420

accaagggcc cctccgtgtt ccctctggcc ccttgctccc ggtccacctc cgagtctacc 480

gccgctctgg gctgcctggt gaaagactac ttccccgagc ctgtgaccgt gtcctggaac 540

tctggcgccc tgacctctgg cgtgcacacc ttccctgccg tgctgcagtc ctccggcctg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgccc tcctccagcc tgggcaccaa gacctacacc 660

tgtaacgtgg accacaagcc ctccaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 720

ggccctccct gccccccctg ccctgcccca gaatttctgg gaggcccttc cgtgtttctg 780

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccgga cccccgaagt gacctgcgtg 840

gtggtggacg tgtcccaaga agatcccgag gtccagttca attggtacgt ggacggcgtg 900

gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaactccac ctaccgggtg 960

gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagaata caagtgcaaa 1020

gtctccaaca agggcctgcc ctccagcatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 1080

cctcgcgagc cccaggtgta caccctgccc cctagccaag aagagatgac caagaaccag 1140

gtgtccctga cctgtctggt gaaaggcttc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 1200

tccaacggcc agcccgagaa caactacaag accacccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1260

tccttcttcc tgtactctcg gctgaccgtg gacaagtccc ggtggcaaga aggcaacgtc 1320

ttctcctgct ctgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acacccagaa gtccctgtcc 1380

ctgagcctgg gcaagtga 1398

<210> 222

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 222

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Glu Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 223

<211> 717

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 223

atgtccgtgc ccacccaggt gctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccagatgc 60

gacatcgtgc tgacccagtc ccccgcctcc ctggctgtgt ctcctggcca gagagccacc 120

atcagctgca aggcctccca gtccctggac tacgagggcg actccgacat gaactggtat 180

cagcagaagc ccggccagcc tcctcggctg ctgatctctg gcgcctccaa cctggaatcc 240

ggcatccctg cccggttctc cggctctggc tctggcaccg acttcaccgt gaacatccac 300

cccgtggaag aagaggacgc cgccacctac tactgccagc agtccaccga ggaccccccgg 360

acctttggcg gaggcaccaa gctggaaatc aagcggaccg tggccgctcc ctccgtgttc 420

atcttcccac cctccgacga gcagctgaag tccggcaccg cctccgtggt ctgcctgctg 480

aacaacttct accctcgcga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagtcc 540

ggcaactccc aagaatccgt gaccgagcag gactccaagg acagcaccta ctccctgtcc 600

tccaccctga ccctgtccaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgcgaagtg 660

acccaccagg gcctgtccag ccccgtgacc aagtccttca accggggcga gtgctga 717

<210> 224

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 224

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

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Leu Asp Tyr Glu

20 25 30

Gly Asp Ser Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Val Asn Ile His

65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Thr

85 90 95

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

165 170 175

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

180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 225

<211> 717

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 225

atgtccgtgc ccacccaggt gctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccagatgc 60

gacgtggtga tgacccagtc ccccctgtcc ctgcctgtga cactgggcca gcctgcctcc 120

atctcctgca aggcctccca gtccctggac tacgagggcg actccgacat gaactggttc 180

cagcagcggc ctggccagtc ccctcggaga ctgatctacg gcgcctccaa cctggaatcc 240

ggcgtgcccg acagattctc cggctccggc tctggcaccg acttcaccct gaagatcagc 300

cgggtggaag ccgaggacgt gggcgtgtac tactgccagc agtccaccga ggacccccgg 360

acctttggcg gaggcaccaa ggtggaaatc aagcggaccg tggccgctcc ctccgtgttc 420

atcttcccac cctccgacga gcagctgaag tccggcaccg cctccgtggt ctgcctgctg 480

aacaacttct accctcgcga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagtcc 540

ggcaactccc aagaatccgt gaccgagcag gactccaagg acagcaccta ctccctgtcc 600

tccaccctga ccctgtccaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgcgaagtg 660

acccaccagg gcctgtccag ccccgtgacc aagtccttca accggggcga gtgctga 717

<210> 226

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 226

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Leu Asp Tyr Glu
20 25 30

Gly Asp Ser Asp Met Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro
35 40 45

Arg Arg Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
65 70 75 80

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Thr
85 90 95

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

165 170 175

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

180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 227

<211> 717

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 227

atgtccgtgc ccacccaggt gctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccagatgc 60

gacatcgtga tgacccagac ccccctgtcc tcccctgtga cactgggcca gcctgcctcc 120

atctcctgca aggcctccca gtccctggac tacgagggcg actccgacat gaactggctg 180

cagcagcggc ctggccagcc tcctcggctg ctgatctacg gcgcctccaa cctggaatcc 240

ggcgtgcccg acagattctc tggctccggc gctggcaccg acttcaccct gaagatcagc 300

cgggtggaag ccgaggacgt gggcgtgtac tactgccagc agtccaccga ggacccccgg 360

acctttggcg gaggcaccaa ggtggaaatc aagcggaccg tggccgctcc ctccgtgttc 420

atcttcccac cctccgacga gcagctgaag tccggcaccg cctccgtggt ctgcctgctg 480

aacaacttct accctcgcga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagtcc 540

ggcaactccc aagaatccgt gaccgagcag gactccaagg acagcaccta ctccctgtcc 600

tccaccctga ccctgtccaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgcgaagtg 660

acccaccagg gcctgtccag ccccgtgacc aagtccttca accggggcga gtgctga 717

<210> 228

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 228

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Leu Asp Tyr Glu
20 25 30

Gly Asp Ser Asp Met Asn Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
65 70 75 80

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Thr
85 90 95

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 229

<211> 717

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 229

atgtccgtgc ccacccaggt gctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccagatgc 60

gacatcgtga tgacccagtc ccccgactcc ctggccgtgt ctctgggcga gagagccacc 120

atcaactgca aggcctccca gtccctggac tacgagggcg actccgacat gaactggtat 180

cagcagaagc ccggccagcc ccccaagctg ctgatctacg gcgcctccaa cctggaatcc 240

ggcgtgcccg acagattctc cggctccggc tctggcaccg acttcaccct gaccatcagc 300

tccctgcagg ccgaggacgt ggccgtgtac tactgccagc agtccaccga ggaccccccgg 360

acctttggcg gaggcaccaa ggtggaaatc aagcggaccg tggccgctcc ctccgtgttc 420

atcttcccac cctccgacga gcagctgaag tccggcaccg cctccgtggt ctgcctgctg 480

aacaacttct accctcgcga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagtcc 540

ggcaactccc aagaatccgt gaccgagcag gactccaagg acagcaccta ctccctgtcc 600

tccaccctga ccctgtccaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgcgaagtg 660

acccaccagg gcctgtccag ccccgtgacc aagtccttca accggggcga gtgctga 717

<210> 230

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 230

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

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

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

165 170 175
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215
<210> 231
<211> 717
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 231

atgtccgtgc ccacccaggt gctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccagatgc 60

gacatcgtga tgacccagtc ccccctgtcc ctgcctgtga cacctggcga gcctgcctcc 120

atctcctgca aggcctccca gtccctggac tacgagggcg actccgacat gaactggtat 180

ctgcagaagc ccggccagtc ccctcagctg ctgatctacg gcgcctccaa cctggaatcc 240

ggcgtgcccg acagattctc cggctccggc tctggcaccg acttcaccct gaagatcagc 300

cgggtggaag ccgaggacgt gggcgtgtac tactgccagc agtccaccga ggacccccgg 360

acctttggcg gaggcaccaa ggtggaaatc aagcggaccg tggccgctcc ctccgtgttc 420

atcttcccac cctccgacga gcagctgaag tccggcaccg cctccgtggt ctgcctgctg 480

aacaacttct accctcgcga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagtcc 540

ggcaactccc aagaatccgt gaccgagcag gactccaagg acagcaccta ctccctgtcc 600

tccaccctga ccctgtccaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgcgaagtg 660

acccaccagg gcctgtccag ccccgtgacc aagtccttca accggggcga gtgctga 717

<210> 232

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 232

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Leu Asp Tyr Glu
20 25 30

Gly Asp Ser Asp Met Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro
35 40 45

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser

65 70 75 80

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Thr

85 90 95

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln

115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser

145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr

165 170 175

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

180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 233

<211> 1410

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 233

atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccacaggcgt gcacagccag 60

gtgcagctcg tgcagagcgg cgctgaagtg aagaagcccg gcgccagcgt gaaagtgagc 120

tgcaaggcca gcggctacac cctgaccgac tactggatgc attgggtgag acaggctcct 180

ggacagggcc tggagtggat gggcatcatc gacatcagcg acagctactc cagctacgcc 240

cagaagttcc agggcagggt gaccatgacc agggacacct ccacctccac cgtgtacatg 300

gagctgagca gcctgaggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgccag gagcccctttc 360

tacaacagca ggggcggcaa ctacttcgac tactggggac agggcaccac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcta gcaccaaagg cccctccgtg tttcctctgg ccccctgcag cagaagcacc 480

agcgagagca cagccgctct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga gcccgtgaca 540

gtgagctgga atagcggcgc cctgacatcc ggcgtgcata ccttccctgc cgtgctgcaa 600

agctccggcc tgtattccct gtcctccgtg gtgacagtgc ccagcagctc cctgggaacc 660

aagacctaca cctgcaacgt ggaccacaaa cccagcaaca ccaaggtgga caagagggtg 720

gaaagcaagt acggccctcc ttgccctcct tgtcctgctc ccgagttcct gggaggcccc 780

agcgtgttcc tgttcccccc taagcccaag gacaccctca tgatctccag gacccccgag 840

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgagccag gaagacccgg aggtgcagtt caactggtac 900

gtggacggcg tggaggtgca caacgccaag accaagccca gggaggagca gttcaacagc 960

acctacaggg tggtgtccgt cctgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag 1020

tacaagtgca aggtgagcaa caagggcctg cccagctcca tcgagaagac aatctccaag 1080

gccaagggcc agcccaggga acctcaggtg tataccctgc ctcccagcca ggaggagatg 1140

accaagaatc aggtgagcct gacctgcctg gtgaaaggat tctaccccag cgatatcgcc 1200

gtggagtggg agagcaatgg ccagcccgag aacaactaca agaccacacc ccccgtcctc 1260

gactccgatg gctccttttt cctgtattcc aggctcaccg tggacaagtc caggtggcag 1320

gaaggcaacg tgtttagctg cagcgtgatg cacgaggctc tgcacaacca ctatacacag 1380

aagagcctct ccctgtccct cggcaagtga 1410

<210> 234

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 234

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 235
<211> 469
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 235
Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
1 5 10 15
Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys

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

85 90 95
Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asn Ser Arg Gly Gly Asn Tyr

115 120 125

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

130 135 140

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr

145 150 155 160

Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro

165 170 175

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val

180 185 190

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser

195 200 205

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

210 215 220

Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val

225 230 235 240

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe

245 250 255

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

260 265 270

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

275 280 285

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

290 295 300

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

305 310 315 320

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

325 330 335

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser

340 345 350

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

355 360 365

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
370 375 380
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
385 390 395 400
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

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

<210
> 236
<211> 1419
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide
<400> 236
atggagtggt cctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcacagcgag 60
gtccagctgg tgcagagcgg cgccgaagtc aagaaacctg gcgagagcct gagaatttcc 120
tgcaagggca gcggctatac cctgaccgac tactggatgc actgggtgag acagctgccc 180
ggcaagggcc tggagtggat gggcgccatc gacattagcg actcctacac ctcctactcc 240
cccagcttcc agggccacgt gacaatctcc gtggataaga gcatcagcac cgcctatctc 300

cagtggtcca gcctgaaggc cagcgacacc gccatgtact actgcgccag aagccccttt 360
tacaactcca ggggcggcaa ctacttcgac tactggggcc aaggaaccac cgtcacagtg 420
tcttccgcca gcaccaaggg accctccgtc ttccccctgg ctcctagcag caagagcacc 480
tccggcggaa cagctgccct gggatgtctc gtgaaggatt actttcccga gcctgtcacc 540
gtgtcctgga acagcggagc cctgaccagc ggcgtgcata cattccccgc cgtgctgcag 600
agcagcggac tgtactccct gtcctccgtg gtgacagtgc cttcctccag cctgggcacc 660

cagacctata tttgcaacgt gaaccacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagaaggtg 720

gagcccaagt cctgcgacaa aacacacacc tgccctccct gtcctgctcc cgaactcctc 780
ggaggccctt ccgtgttcct gttcccccccc aagcccaagg acaccctgat gattagcaga 840
acccccgaag tgacctgtgt ggtggtcgat gtctcccatg aggaccccga ggtcaaattc 900
aactggtacg tggacggcgt ggaggtccac aatgccaaaa ccaagcccag ggaggagcag 960
tataacagca cctacagggt ggtgagcgtg ctgaccgtgc tgcaccagga ctggctgaac 1020
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaggccctgc ctgcccccat tgagaagacc 1080
atctccaagg ccaagggcca gcctagggag ccccaggtgt acaccctccc tccctccagg 1140

gacgagctga ccaagaacca ggtctccctg acctgcctgg tgaagggctt ttatcccagc 1200
gacatcgccg tggagtggga aagcaacggc cagcccgaga acaattacaa gaccaccccc 1260
cccgtgctgg acagcgatgg cagcttcttc ctgtacagca agctgacagt ggacaagtcc 1320
aggtggcaac agggcaatgt cttctcctgc agcgtgatgc acgaggccct gcacaaccac 1380
tatacccaga aatccctcag cctgtcccct ggaaagtga 1419

<210> 237

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 237

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

Gln Gly His Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asn Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val

195 200 205

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys

210 215 220

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

225 230 235 240

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser

290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

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

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 238
<211> 1410
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
<400> 238

atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcacagcgag 60
gtgcagctgg tccagagcgg agccgaggtg aagaagcccg gcgagagcct gagaatcagc 120
tgcaaaggca gcggctacac cctgaccgat tactggatgc actgggtgag gcagctgcct 180
ggcaagggcc tggagtggat gggcgccatc gacatcagcg acagctacac cagctacagc 240
cccagcttcc agggccacgt gaccatcagc gtggacaaga gcatcagcac cgcctacctg 300

cagtggagca gcctgaaggc cagcgacacc gccatgtact attgcgccag gagccccttc 360
tacaactcca ggggcggcaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420
tcgtccgcta gcaccaaagg cccctccgtg tttcctctgg ccccctgcag cagaagcacc 480
agcgagagca cagccgctct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga gcccgtgaca 540

gtgagctgga atagcggcgc cctgacatcc ggcgtgcata ccttccctgc cgtgctgcaa 600

agctccggcc tgtattccct gtcctccgtg gtgacagtgc ccagcagctc cctgggaacc 660

aagacctaca cctgcaacgt ggaccacaaa cccagcaaca ccaaggtgga caagagggtg 720

gaaagcaagt acggccctcc ttgccctcct tgtcctgctc ccgagttcct gggaggcccc 780

agcgtgttcc tgttcccccc taagcccaag gacaccctca tgatctccag gacccccgag 840

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgagccag gaagacccgg aggtgcagtt caactggtac 900

gtggacggcg tggaggtgca caacgccaag accaagccca gggaggagca gttcaacagc 960

acctacaggg tggtgtccgt cctgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag 1020

tacaagtgca aggtgagcaa caagggcctg cccagctcca tcgagaagac aatctccaag 1080

gccaagggcc agcccaggga acctcaggtg tataccctgc ctcccagcca ggaggagatg 1140

accaagaatc aggtgagcct gacctgcctg gtgaaaggat tctaccccag cgatatcgcc 1200

gtggagtggg agagcaatgg ccagcccgag aacaactaca agaccacacc ccccgtcctc 1260

gactccgatg gctccttttt cctgtattcc aggctcaccg tggacaagtc caggtggcag 1320

gaaggcaacg tgtttagctg cagcgtgatg cacgaggctc tgcacaacca ctatacacag 1380

aagagcctct ccctgtccct cggcaagtga 1410

<210> 239

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 239

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Leu Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly His Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asn Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val

195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys

210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

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

Gly Lys
450

<210> 240
<211> 708
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide
<400> 240
atgagcgtgc ccacccaagt gctgggcctg ctgctgctgt ggctgaccga cgccaggtgc 60
gacatccaga tgacccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc 120
atcacctgca gggccagcca ggacatcagc aactacctga actggtacca gcagaagccc 180
ggcaaggtgc ccaagctgct gatctactac accagcaggc tgcacagcgg agtgcccagc 240
agatttagcg gcagcggcag cggcacagac tacaccctga ccatcagctc cctgcagccc 300

gaggacgtgg ccacctacta ctgccagcag ggcgataccc tgcccccttg gacatttggc 360
ggcggcacca aggtggagat caagcgtacg gtggctgccc cctccgtgtt catcttcccc 420

cccagcgatg agcagctgaa gagcggcaca gccagcgtgg tgtgcctgct gaacaacttc 480

taccccaggg aggccaaggt gcagtggaag gtggacaacg ccctgcagag cggcaacagc 540

caggagtccg tgaccgagca ggacagcaag gacagcacct acagcctgag cagcacactg 600

accctgagca aggccgacta cgagaagcac aaggtgtacg cctgcgaggt gacccatcag 660

ggcctgagca gccccgtgac caagagcttc aacaggggcg agtgctga 708

<210> 241

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 241

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 242

<211> 1410

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 242

atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcatagccag 60

gtgcagctgg tgcagagcgg cgctgaggtg aaaaagcccg gcgccagcgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctacac cctgaccgac tactggatgc attgggtgag acaggccct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgccatc gacatcagcg actcctacac cagctacgcc 240

cagaagtttc agggcagggt gaccatgacc gtggacacca gcaccagcac cgtctacatg 300

gagctgagca gcctgaggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgccag gagcccctc 360

tacaacagca ggggcggcaa ctacttcgac tactggggcc agggcaccac agtgaccgtg 420

tcgtccgcta gcaccaaagg cccctccgtg tttcctctgg ccccctgcag cagaagcacc 480

agcgagagca cagccgctct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga gcccgtgaca 540

gtgagctgga atagcggcgc cctgacatcc ggcgtgcata ccttccctgc cgtgctgcaa 600

agctccggcc tgtattccct gtcctccgtg gtgacagtgc ccagcagctc cctgggaacc 660

aagacctaca cctgcaacgt ggaccacaaa cccagcaaca ccaaggtgga caagagggtg 720

gaaagcaagt acggccctcc ttgccctcct tgtcctgctc ccgagttcct gggaggcccc 780

agcgtgttcc tgttcccccc taagcccaag gacaccctca tgatctccag gacccccgag 840

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgagccag gaagacccgg aggtgcagtt caactggtac 900

gtggacggcg tggaggtgca caacgccaag accaagccca gggaggagca gttcaacagc 960

acctacaggg tggtgtccgt cctgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag 1020

tacaagtgca aggtgagcaa caagggcctg cccagctcca tcgagaagac aatctccaag 1080

gccaagggcc agcccaggga acctcaggtg tataccctgc ctcccagcca ggaggagatg 1140

accaagaatc aggtgagcct gacctgcctg gtgaaaggat tctaccccag cgatatcgcc 1200

gtggagtggg agagcaatgg ccagcccgag aacaactaca agaccacacc ccccgtcctc 1260

gactccgatg gctccttttt cctgtattcc aggctcaccg tggacaagtc caggtggcag 1320

gaaggcaacg tgtttagctg cagcgtgatg cacgaggctc tgcacaacca ctatacacag 1380

aagagcctct ccctgtccct cggcaagtga 1410

<210> 243

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 243

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asn Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val

195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys

210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Gly Lys
450

<210> 244
<211> 1410
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
<400> 244
atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcacagcgag 60

gtgcagctgg tccagagcgg agccgaggtg aagaagcccg gcgagagcct gaaaatcagc 120
tgcaaaggca gcggctacac cctgaccgat tactggatgc actgggtgag gcagctgcct 180
ggcaagggcc tggagtggat gggcgccatc gacatcagcg acagctacac cagctacagc 240
cccagcttcc agggccaagt gaccatcagc gtggacaaga gcatcagcac cgcctacctg 300
cagtggagca gcctgaaggc cagcgacacc gccatgtact attgcgccag gagccccttc 360
tacaactcca ggggcggcaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420
tcgtccgcta gcaccaaagg cccctccgtg tttcctctgg ccccctgcag cagaagcacc 480

agcgagagca cagccgctct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga gcccgtgaca 540
gtgagctgga atagcggcgc cctgacatcc ggcgtgcata ccttccctgc cgtgctgcaa 600
agctccggcc tgtattccct gtcctccgtg gtgacagtgc ccagcagctc cctgggaacc 660
aagacctaca cctgcaacgt ggaccacaaa cccagcaaca ccaaggtgga caagagggtg 720
gaaagcaagt acggccctcc ttgccctcct tgtcctgctc ccgagttcct gggaggcccc 780
agcgtgttcc tgttcccccc taagcccaag gacaccctca tgatctccag gacccccgag 840

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgagccag gaagacccgg aggtgcagtt caactggtac 900

gtggacggcg tggaggtgca caacgccaag accaagccca gggaggagca gttcaacagc 960
acctacaggg tggtgtccgt cctgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag 1020
tacaagtgca aggtgagcaa caagggcctg cccagctcca tcgagaagac aatctccaag 1080
gccaagggcc agcccaggga acctcaggtg tataccctgc ctcccagcca ggaggagatg 1140
accaagaatc aggtgagcct gacctgcctg gtgaaaggat tctaccccag cgatatcgcc 1200
gtggagtggg agagcaatgg ccagcccgag aacaactaca agaccacacc ccccgtcctc 1260
gactccgatg gctccttttt cctgtattcc aggctcaccg tggacaagtc caggtggcag 1320

gaaggcaacg tgtttagctg cagcgtgatg cacgaggctc tgcacaacca ctatacacag 1380
aagagcctct ccctgtccct cggcaagtga 1410

<210> 245

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 245

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asn Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 246

<211> 1410

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 246

atggagtggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcacagcgag 60

gtgcagctgg tggaatccgg aggcggactg gtgcagcctg gaggaagcct gagactgagc 120

tgcgctgcct ccggctacac cctgaccgac tactggatgc actgggtgag acaggcccct 180

ggcaagggac tggtgtgggt gtccgccatc gacatcagcg acagctacac cagctacgct 240

gacagcgtga agggcaggtt caccatctcc gtggacaacg ccaagaacac cctgtacctg 300

cagatgaaca gcctgagagc cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag aagccccttc 360

tacaacagca ggggcggcaa ctacttcgac tactggggac agggcaccac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcta gcaccaaagg cccctccgtg tttcctctgg ccccctgcag cagaagcacc 480

agcgagagca cagccgctct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga gcccgtgaca 540

gtgagctgga atagcggcgc cctgacatcc ggcgtgcata ccttccctgc cgtgctgcaa 600

agctccggcc tgtattccct gtcctccgtg gtgacagtgc ccagcagctc cctgggaacc 660

aagacctaca cctgcaacgt ggaccacaaa cccagcaaca ccaaggtgga caagagggtg 720

gaaagcaagt acggccctcc ttgccctcct tgtcctgctc ccgagttcct gggaggcccc 780

agcgtgttcc tgttcccccc taagcccaag gacaccctca tgatctccag gacccccgag 840

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgagccag gaagacccgg aggtgcagtt caactggtac 900

gtggacggcg tggaggtgca caacgccaag accaagccca gggaggagca gttcaacagc 960

acctacaggg tggtgtccgt cctgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag 1020

tacaagtgca aggtgagcaa caagggcctg cccagctcca tcgagaagac aatctccaag 1080

gccaagggcc agcccaggga acctcaggtg tataccctgc ctcccagcca ggaggagatg 1140

accaagaatc aggtgagcct gacctgcctg gtgaaaggat tctaccccag cgatatcgcc 1200

gtggagtggg agagcaatgg ccagcccgag aacaactaca agaccacacc ccccgtcctc 1260

gactccgatg gctccttttt cctgtattcc aggctcaccg tggacaagtc caggtggcag 1320

gaaggcaacg tgtttagctg cagcgtgatg cacgaggctc tgcacaacca ctatacacag 1380

aagagcctct ccctgtccct cggcaagtga 1410

<210> 247

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 247

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Val Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

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

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

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

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Gly Lys
450

<210> 248
<211> 1410
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
<400> 248
atggagtgga gctgggtctt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcacagccag 60

gtgcagctgg tggagagcgg aggaggcctg gtgaagcctg gaggcagcct gaggctgagc 120
tgtgctgcca gcggctacac cctgaccgac tactggatgc actggatcag gcaggccccc 180
ggaaagggcc tggagtgggt gagcgccatc gacatcagcg acagctacat cagctacgcc 240
gacagcgtga agggcaggtt caccatcagc gtggacaacg ccaagaacag cctgtacctg 300
cagatgaaca gcctcagggc cgaggatacc gccgtgtact actgcgccag gagccccttc 360
tacaacagca ggggcggcaa ctacttcgac tactggggcc agggaaccac agtgaccgtg 420
tcgagcgcta gcaccaaagg cccctccgtg tttcctctgg ccccctgcag cagaagcacc 480

agcgagagca cagccgctct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga gcccgtgaca 540

gtgagctgga atagcggcgc cctgacatcc ggcgtgcata ccttccctgc cgtgctgcaa 600

agctccggcc tgtattccct gtcctccgtg gtgacagtgc ccagcagctc cctgggaacc 660

aagacctaca cctgcaacgt ggaccacaaa cccagcaaca ccaaggtgga caagagggtg 720

gaaagcaagt acggccctcc ttgccctcct tgtcctgctc ccgagttcct gggaggcccc 780

agcgtgttcc tgttcccccc taagcccaag gacaccctca tgatctccag gacccccgag 840

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgagccag gaagacccgg aggtgcagtt caactggtac 900

gtggacggcg tggaggtgca caacgccaag accaagccca gggaggagca gttcaacagc 960

acctacaggg tggtgtccgt cctgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag 1020

tacaagtgca aggtgagcaa caagggcctg cccagctcca tcgagaagac aatctccaag 1080

gccaagggcc agcccaggga acctcaggtg tataccctgc ctcccagcca ggaggagatg 1140

accaagaatc aggtgagcct gacctgcctg gtgaaaggat tctaccccag cgatatcgcc 1200

gtggagtggg agagcaatgg ccagcccgag aacaactaca agaccacacc ccccgtcctc 1260

gactccgatg gctccttttt cctgtattcc aggctcaccg tggacaagtc caggtggcag 1320

gaaggcaacg tgtttagctg cagcgtgatg cacgaggctc tgcacaacca ctatacacag 1380

aagagcctct ccctgtccct cggcaagtga 1410

<210> 249

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 249

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Ile Ser Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Val Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

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

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

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

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 250

<211> 1431

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 250

atggagtggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcactccgag 60

gtgcagctgg tgcagagcgg cgctgaggtg aagaagcccg gcgagtccct gaagatcagc 120

tgcaagggca gcggcagcag cttcaccgac tactacatca actgggtgag gcagatgcct 180

ggcaagggcc tggagtggat gggctggatc taccccggca gcggcaacac catctactcc 240

cccagcttcc agggccaggt gaccatcagc gtggacaaga gcatcagcac cgcctacctg 300

cagtggagca gcctgaaggc cagcgacacc gccatgtact actgcgccag ggaggccgac 360

tacgatgacg ccctggacta ttggggccag ggcaccaccg tgacagtgtc gagctggggc 420

cagggaacca ccgtgaccgt gtcgagcgct agcaccaaag gcccctccgt gtttcctctg 480

gccccctgca gcagaagcac cagcgagagc acagccgctc tgggctgcct ggtcaaggac 540
tacttccccg agcccgtgac agtgagctgg aatagcggcg ccctgacatc cggcgtgcat 600
accttccctg ccgtgctgca aagctccggc ctgtattccc tgtcctccgt ggtgacagtg 660
cccagcagct ccctgggaac caagacctac acctgcaacg tggaccacaa acccagcaac 720
accaaggtgg acaagagggt ggaaagcaag tacggccctc cttgccctcc ttgtcctgct 780
cccgagttcc tgggaggccc cagcgtgttc ctgttccccc ctaagcccaa ggacaccctc 840
atgatctcca ggacccccga ggtgacctgc gtggtggtgg atgtgagcca ggaagacccg 900

gaggtgcagt tcaactggta cgtggacggc gtggaggtgc acaacgccaa gaccaagccc 960
agggaggagc agttcaacag cacctacagg gtggtgtccg tcctgaccgt gctgcaccag 1020
gactggctga acggcaaaga gtacaagtgc aaggtgagca acaagggcct gcccagctcc 1080
atcgagaaga caatctccaa ggccaagggc cagcccaggg aacctcaggt gtataccctg 1140
cctcccagcc aggaggagat gaccaagaat caggtgagcc tgacctgcct ggtgaaagga 1200
ttctacccca gcgatatcgc cgtggagtgg gagagcaatg gccagcccga gaacaactac 1260
aagaccacac cccccgtcct cgactccgat ggctcctttt tcctgtattc caggctcacc 1320

gtggacaagt ccaggtggca ggaaggcaac gtgtttagct gcagcgtgat gcacgaggct 1380
ctgcacaacc actatacaca gaagagcctc tccctgtccc tcggcaagtg a 1431

<210> 251

<211> 457

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 251

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Ser Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe

50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Asp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
115 120 125

Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys
130 135 140

Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
145 150 155 160

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
165 170 175

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

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
195 200 205

Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
210 215 220

Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro
225 230 235 240

Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
245 250 255

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
260 265 270

Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
275 280 285

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
290 295 300

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

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met
355 360 365
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
370 375 380
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
385 390 395 400
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
405 410 415

Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
420 425 430
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
435 440 445
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
450 455

<210> 252
<211> 1398
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
<400> 252
atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagagcgg agccgaggtg aagaagcctg gcgccagcgt gaaggtgtcc 120
tgcaaggcca gcggcagctc cttcaccgac tactacatca actgggtgag gcaggccct 180
ggacagggac tggagtggat gggctggatt taccccggca gcggcaacac catctacgcc 240
cagaagttcc agggcagggt gaccagcacc gtggacacca gcatcagcac cgcctacatg 300

gagctgagca ggctgaggag cgacgacacc gtggtgtact actgcgccag ggaggccgac 360

tacgacgatg ccctggacta ctggggccag ggcaccacag tgaccgtgtc gagcgctagc 420

accaaaggcc cctccgtgtt tcctctggcc ccctgcagca gaagcaccag cgagagcaca 480

gccgctctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgagc ccgtgacagt gagctggaat 540

agcggcgccc tgacatccgg cgtgcatacc ttccctgccg tgctgcaaag ctccggcctg 600

tattccctgt cctccgtggt gacagtgccc agcagctccc tgggaaccaa gacctacacc 660

tgcaacgtgg accacaaacc cagcaacacc aaggtggaca agagggtgga aagcaagtac 720

ggccctcctt gccctccttg tcctgctccc gagttcctgg gaggccccag cgtgttcctg 780

ttcccccta agcccaagga caccctcatg atctccagga cccccgaggt gacctgcgtg 840

gtggtggatg tgagccagga agacccggag gtgcagttca actggtacgt ggacggcgtg 900

gaggtgcaca acgccaagac caagcccagg gaggagcagt tcaacagcac ctacagggtg 960

gtgtccgtcc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagagta caagtgcaag 1020

gtgagcaaca agggcctgcc cagctccatc gagaagacaa tctccaaggc caagggccag 1080

cccagggaac ctcaggtgta taccctgcct cccagccagg aggagatgac caagaatcag 1140

gtgagcctga cctgcctggt gaaaggattc taccccagcg atatcgccgt ggagtgggag 1200

agcaatggcc agcccgagaa caactacaag accacacccc ccgtcctcga ctccgatggc 1260

tccttttcc tgtattccag gctcaccgtg gacaagtcca ggtggcagga aggcaacgtg 1320

tttagctgca gcgtgatgca cgaggctctg cacaaccact atacacagaa gagcctctcc 1380

ctgtccctcg gcaagtga 1398

<210> 253

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 253

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ser Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

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

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

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

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

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 254

<211> 1410

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 254

atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcacagccag 60

gtgcagctgg tgcagagcgg agccgaggtg aagaagcccg gcgcgagcgt gaaggtgagc 120

tgcaaggtga gcggctacac cctgaccgac tactggatgc actgggtgag acaggccccc 180

ggaaagggcc tggaatggat gggcgccatc gacatcagcg acagctacac aagctacgcc 240

cagaagttcc agggcagggt gaccatgacc gtggacacca gcaccgacac cgcctacatg 300

gagctgagca gcctgaggag cgaggacaca gccgtctact actgcgccac agccccttc 360

tacaacagca ggggcggcaa ctacttcgac tactggggcc agggcaccac agtgaccgtg 420

tcgtccgcta gcaccaaagg cccctccgtg tttcctctgg ccccctgcag cagaagcacc 480

agcgagagca cagccgctct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga gcccgtgaca 540

gtgagctgga atagcggcgc cctgacatcc ggcgtgcata ccttccctgc cgtgctgcaa 600

agctccggcc tgtattccct gtcctccgtg gtgacagtgc ccagcagctc cctgggaacc 660

aagacctaca cctgcaacgt ggaccacaaa cccagcaaca ccaaggtgga caagagggtg 720

gaaagcaagt acggccctcc ttgccctcct tgtcctgctc ccgagttcct gggaggcccc 780

agcgtgttcc tgttcccccc taagcccaag gacaccctca tgatctccag gacccccgag 840

gtgacctgcg tggtggtgga tgtgagccag gaagacccgg aggtgcagtt caactggtac 900

gtggacggcg tggaggtgca caacgccaag accaagccca gggaggagca gttcaacagc 960

acctacaggg tggtgtccgt cctgaccgtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag 1020

tacaagtgca aggtgagcaa caagggcctg cccagctcca tcgagaagac aatctccaag 1080

gccaagggcc agcccaggga acctcaggtg tataccctgc ctcccagcca ggaggagatg 1140

accaagaatc aggtgagcct gacctgcctg gtgaaaggat tctaccccag cgatatcgcc 1200

gtggagtggg agagcaatgg ccagcccgag aacaactaca agaccacacc ccccgtcctc 1260

gactccgatg gctccttttt cctgtattcc aggctcaccg tggacaagtc caggtggcag 1320

gaaggcaacg tgtttagctg cagcgtgatg cacgaggctc tgcacaacca ctatacacag 1380

aagagcctct ccctgtccct cggcaagtga 1410

<210> 255

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 255

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

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

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

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

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

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

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

355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Gly Lys
450

<210> 256
<211> 708
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide
<400> 256
atgagcgtgc ccacccaagt gctgggcctg ctgctgctgt ggctgaccga cgccaggtgc 60
gacatccaga tgacccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc 120

atcacctgca gggccagcca ggacatcagc aactacctga actggtacca gcagaagccc 180

ggcaaggccc ccaagctgct gatctactac accagcaggc tgcacagcgg agtgcccagc 240

agatttagcg gcagcggcag cggcacagac tacaccttca ccatcagctc cctgcagccc 300

gaggacatcg ccacctacta ctgccagcag ggcgataccc tgccccccttg gacatttggc 360

ggcggcacca aggtggagat caagcgtacg gtggctgccc cctccgtgtt catcttcccc 420

cccagcgatg agcagctgaa gagcggcaca gccagcgtgg tgtgcctgct gaacaacttc 480

taccccaggg aggccaaggt gcagtggaag gtggacaacg ccctgcagag cggcaacagc 540

caggagtccg tgaccgagca ggacagcaag gacagcacct acagcctgag cagcacactg 600

accctgagca aggccgacta cgagaagcac aaggtgtacg cctgcgaggt gacccatcag 660

ggcctgagca gccccgtgac caagagcttc aacaggggcg agtgctga 708

<210> 257

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 257

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu

130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 258

<211> 708

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 258

atgagcgtgc ccacccaagt gctgggcctg ctgctgctgt ggctgaccga cgccaggtgc 60

gacatccaga tgacccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc 120

atcacctgca gggccagcca ggacatcagc aactacctga actggtacca gcagaagccc 180

ggcaaggccc ccaagctgct gatctactac accagcaggc tgcacagcgg agtgcccagc 240

agatttagcg gcagcggcag cggcacagac tacaccctga ccatcagctc cctgcagccc 300

gaggactttg ccacctacta ctgccagcag ggcgataccc tgccccccttg gacatttggc 360

ggcggcacca aggtggagat caagcgtacg gtggctgccc cctccgtgtt catcttcccc 420

cccagcgatg agcagctgaa gagcggcaca gccagcgtgg tgtgcctgct gaacaacttc 480

taccccaggg aggccaaggt gcagtggaag gtggacaacg ccctgcagag cggcaacagc 540

caggagtccg tgaccgagca ggacagcaag gacagcacct acagcctgag cagcacactg 600

accctgagca aggccgacta cgagaagcac aaggtgtacg cctgcgaggt gacccatcag 660

ggcctgagca gccccgtgac caagagcttc aacaggggcg agtgctga 708

<210> 259

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 259

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 260

<211> 708

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 260

atgagcgtgc ccacccaagt gctgggcctg ctgctgctgt ggctgaccga cgccaggtgc 60

gacatccaga tgacccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc 120

atcacctgca gggccagcca ggacatcagc aactacctga actggtttca gcagaagccc 180

ggcaaggccc ccaagagcct gatctactac accagcaggc tgcacagcgg agtgcccagc 240

agatttagcg gcagcggcag cggcacagac tacaccctga ccatcagctc cctgcagccc 300

gaggactttg ccacctacta ctgccagcag ggcgataccc tgccccccttg gacatttggc 360

ggcggcacca aggtggagat caagcgtacg gtggctgccc cctccgtgtt catcttcccc 420

cccagcgatg agcagctgaa gagcggcaca gccagcgtgg tgtgcctgct gaacaacttc 480

taccccaggg aggccaaggt gcagtggaag gtggacaacg ccctgcagag cggcaacagc 540

caggagtccg tgaccgagca ggacagcaag gacagcacct acagcctgag cagcacactg 600

accctgagca aggccgacta cgagaagcac aaggtgtacg cctgcgaggt gacccatcag 660

ggcctgagca gccccgtgac caagagcttc aacaggggcg agtgctga 708

<210> 261

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 261

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215
<210> 262
<211> 708
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 262

atgagcgtgc ccacccaagt gctgggcctg ctgctgctgt ggctgaccga cgccaggtgc 60

gacatccaga tgacccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc 120

atcacctgca gggccagcca ggacatcagc aactacctga actggtacca gcagaagccc 180

ggcaaggtgc ccaagctgct gatctactac accagcaggc tgcacagcgg agtgcccagc 240

agatttagcg gcagcggcag cggcacagac tacaccctga ccatcagctc cctgcagccc 300

gaggacgtgg ccacctacta ctgccagcag ggcgataccc tgcccccttg gacatttggc 360

ggcggcacca aggtggagat caagcgtacg gtggctgccc cctccgtgtt catcttcccc 420

cccagcgatg agcagctgaa gagcggcaca gccagcgtgg tgtgcctgct gaacaacttc 480

taccccaggg aggccaaggt gcagtggaag gtggacaacg ccctgcagag cggcaacagc 540

caggagtccg tgaccgagca ggacagcaag gacagcacct acagcctgag cagcacactg 600

accctgagca aggccgacta cgagaagcac aaggtgtacg cctgcgaggt gacccatcag 660

ggcctgagca gccccgtgac caagagcttc aacaggggcg agtgctga 708

<210> 263

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 263

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Pro

85 90 95

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

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

<210> 264
<211> 1410
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 264
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60
gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120
tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tactatatgc actgggtgcg gcaggctcct 180
ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240
cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300
gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tacaacagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 265

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 265

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asn Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val

195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys

210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 266

<211> 1410

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 266

atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac taccagatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tacaacagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 267

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 267

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Gln Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

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

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

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 268

<211> 1410

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 268

atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacttcatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360
tacaacagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420
tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480
tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540
gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600
agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660
aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780
tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840
gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900
gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960
acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020
tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080
gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200
gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260
gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320
gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380
aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 269

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 269

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

```
Phe Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
```

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 270

<211> 1410

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 270

atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacctgatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tacaacagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 271

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 271

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30
Leu Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 272

<211> 1410

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 272

atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacatcatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tacaacagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 273

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 273

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

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

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

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

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

Gly Lys
450

<210> 274
<211> 1410
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 274

atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacgtgatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tacaacagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 275

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 275

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

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

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

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 276

<211> 1410

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 276

atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tactggatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tacgatagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 277

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 277

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

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

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

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
```

210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 278

<211> 1410

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 278

atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tactggatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tactccagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 279

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 279

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

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

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

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val

195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys

210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 280

<211> 1410

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 280

atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tactggatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tactttagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 281

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 281

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Phe Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 282

<211> 1410

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 282

atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tactggatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tacgaaagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 283

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 283

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Glu Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val

195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys

210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 284

<211> 1410

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 284

atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tactggatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

taccaaagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200
gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260
gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320
gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380
aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 285
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 285

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

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 286

<211> 1410

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 286

atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tactggatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tacaggagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 287

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 287

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Arg Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

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

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

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

370 375 380

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

Gly Lys
450

<210> 288
<211> 1410
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
<400> 288

atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60
gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120
tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tactatatgc actgggtgcg gcaggctcct 180
ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240
cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360
tacgatagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420
tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480
tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540
gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600
agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660
aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 289

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 289

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asp Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

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

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 290

<211> 1410

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 290

atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tactatatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tactccagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780
tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840
gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900
gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960
acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020
tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080
gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200
gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260
gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320
gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380
aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 291

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 291

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Ser Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val

195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys

210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 292

<211> 1410

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 292

atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tactatatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagcccttc 360

tactttagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 293

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 293

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Phe Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val

195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys

210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

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

Gly Lys
450

<210> 294
<211> 1410
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
<400> 294
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60
gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120
tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tactatatgc actgggtgcg gcaggctcct 180
ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240
cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360
tacgaaagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 295

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 295

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

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

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

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

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

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

Gly Lys
450

<210> 296
<211> 1410
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide
<400> 296
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60
gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120
tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tactatatgc actgggtgcg gcaggctcct 180
ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360
taccaaagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420
tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480
tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540
gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600
agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660
aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780
tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840
gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900
gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960
acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020
tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080
gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200
gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260
gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320
gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380
aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 297

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 297

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

```
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
```

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 298

<211> 1410

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 298

atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tactatatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tacaggagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tctagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 299

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 299

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 300

<211> 1410

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 300

atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac taccagatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tacgatagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 301

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 301

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

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

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

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
```

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

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

Gly Lys
450

<210> 302
<211> 1410
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 302

atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac taccagatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tactccagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 303

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 303

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

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

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

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 304

<211> 1410

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 304

atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac taccagatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tacgaaagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 305

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 305

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

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

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

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys

210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 306

<211> 1410

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 306

atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac taccagatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

taccaaagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 307

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 307

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

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

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

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val

195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys

210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 308

<211> 1410

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 308

atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac taccagatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tacaggagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 309

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 309

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Gln Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Arg Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 310

<211> 1410

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 310

atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacttcatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tacgatagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 311

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 311

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Phe Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asp Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val

195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys

210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 312
<211> 1410
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
<400> 312

atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60
gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120
tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacttcatgc actgggtgcg gcaggctcct 180
ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240
cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360
tactccagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420
tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480
tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540
gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600
agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660
aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780
tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840
gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900
gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960
acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020
tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200
gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260
gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320
gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380
aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 313
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 313

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

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 314

<211> 1410

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 314

atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacttcatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tactttagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 315

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 315

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Phe Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Phe Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

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

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

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

370 375 380

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

Gly Lys
450

<210> 316
<211> 1410
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
<400> 316

atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60
gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120
tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacttcatgc actgggtgcg gcaggctcct 180
ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240
cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360
tacgaaagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420
tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480
tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540
gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600
agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660
aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 317

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 317

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Phe Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Glu Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

```
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125

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

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
```

355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 318

<211> 1410

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 318

atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacttcatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

taccaaagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780
tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840
gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900
gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960
acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020
tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080
gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200
gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260
gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320
gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380
aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 319

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 319

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Gln Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val

195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys

210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 320
<211> 1410
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
<400> 320

atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60
gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120
tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacttcatgc actgggtgcg gcaggctcct 180
ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240
cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagcccttc 360
tacaggagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420
tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480
tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 321

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 321

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Phe Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Arg Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val

195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys

210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

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

Gly Lys
450

<210> 322
<211> 1410
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide
<400> 322
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60
gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120
tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacctgatgc actgggtgcg gcaggctcct 180
ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240
cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360
tacgatagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 323

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 323

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Leu Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

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

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

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

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

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

Gly Lys
450

<210> 324
<211> 1410
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide
<400> 324
atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60
gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120
tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacctgatgc actgggtgcg gcaggctcct 180
ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360
tactccagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420
tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480
tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540
gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600
agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660
aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780
tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840
gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900
gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960
acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020
tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080
gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200
gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260
gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320
gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380
aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 325

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 325

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

```
Leu Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

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

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

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
```

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 326

<211> 1410

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 326

atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacctgatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tactttagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tctagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 327

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 327

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30
Leu Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 328

<211> 1410

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 328

atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacctgatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tacgaaagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 329

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 329

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

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

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

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
        195                 200                 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
    210                 215                 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
```

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

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

Gly Lys
450

<210> 330
<211> 1410
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 330

atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacctgatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

taccaaagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 331

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 331

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

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

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

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 332

<211> 1410

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 332

atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacctgatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tacaggagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 333

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 333

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

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

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

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys

210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 334

<211> 1410

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 334

atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacatcatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tacgatagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tctagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 335

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 335

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

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

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

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val

195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys

210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 336

<211> 1410

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 336

atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacatcatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tactccagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 337

<211> 469

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 337

Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20 25 30

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

Thr Asp Tyr Ile Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Met Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala
65 70 75 80

Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser
85 90 95

Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Ser Ser Arg Gly Gly Asn Tyr
115 120 125

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
130 135 140

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr
145 150 155 160

Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
165 170 175

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val

180 185 190

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
195 200 205

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr
210 215 220

Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
225 230 235 240

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
245 250 255

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
260 265 270

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
275 280 285

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
290 295 300

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
305 310 315 320

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
325 330 335

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
340 345 350

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
355 360 365

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
370 375 380

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
385 390 395 400

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
405 410 415

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
420 425 430

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
435 440 445

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
450 455 460

Leu Ser Leu Gly Lys
465

<210> 338

<211> 1410

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 338

atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacgtgatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tacgaaagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 339

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 339

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Glu Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val

195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys

210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 340

<211> 1410

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 340

atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacgtgatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

taccaaagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080
gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140
accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200
gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260
gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320
gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380
aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 341
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 341

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30
Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

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

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

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

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

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
```

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 342

<211> 1410

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 342

atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacgtgatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tacaggagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 343

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 343

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Arg Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

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

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Gly Lys
450

<210> 344
<211> 1410
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
<400> 344

atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60
gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120
tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacgctatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240
cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300
gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360
tacaacagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420
tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480
tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540
gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 345

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 345

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asn Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

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

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

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

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

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Gly Lys

450

<210> 346

<211> 1410

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 346

atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tactccatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240

cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300

gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360

tacaacagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660
aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720
gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780
tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840
gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900
gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960
acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080
gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140
accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200
gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260
gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320
gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380
aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 347
<211> 450
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 347
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30
Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Pro Phe Tyr Asn Ser Arg Gly Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val

195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys

210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

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

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Gly Lys
450

<210> 348
<211> 1410
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
<400> 348

atggagtgga gctgggtgtt cctgtttttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcactcccag 60
gtgcaactgg tgcagtccgg cgccgaagtg aagaagcctg gcgcctccgt gaaggtgagc 120
tgcaaggcca gcggctatac cctgaccgac tacgacatgc actgggtgcg gcaggctcct 180

ggacagggcc tggaatggat gggcgctatt gacatcagcg atagctacac cagctacgcc 240
cagaagttcc agggaagggt gacaatgacc gtggatacca gcacctccac cgtgtacatg 300
gagctgtcct ccctgcggag cgaggatacc gccgtgtact actgtgccag gagccccttc 360
tacaacagca ggggcggaaa ctacttcgac tactggggcc agggcacaac cgtgaccgtg 420

tcgagcgcct ccaccaaggg accttccgtg ttccccctgg ctccctgctc caggagcaca 480

tccgagagca cagctgccct gggctgtctg gtgaaggatt atttccctga gcccgtgacc 540

gtgtcctgga acagcggcgc cctcacctcc ggagtgcaca cctttcctgc cgtgctgcag 600

agctccggcc tgtacagcct gtcctccgtg gtgacagtgc ctagcagcag cctcggaacc 660

aagacctaca catgcaacgt cgaccataag cccagcaaca ccaaggtgga caagcgggtg 720

gagagcaaat acggcccccc ttgtcccccc tgtcctgccc ctgagttcct gggaggaccc 780

tccgtgttcc tgttcccccc caagcctaag gatacactga tgatctcccg gacccccgag 840

gtgacatgcg tggtggtcga tgtgtcccag gaggaccccg aggtgcagtt taactggtat 900

gtggacggcg tggaagtgca caatgctaag acaaagcctc gggaggagca gttcaacagc 960

acataccggg tggtgagcgt gctcacagtg ctgcaccagg actggctcaa cggcaaggag 1020

tataagtgca aggtctccaa caagggcctc cccagcagca tcgagaagac catcagcaag 1080

gccaagggcc aacccaggga gcctcaggtg tacaccctcc ctcctagcca ggaggagatg 1140

accaagaacc aagtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tttaccccag cgacatcgcc 1200

gtcgaatggg aatccaacgg acagcccgag aacaactaca aaaccacccc tcccgtgctc 1260

gatagcgacg gcagcttttt cctgtattcc aggctgaccg tggacaagtc ccggtggcaa 1320

gaaggcaacg tgttcagctg tagcgtgatg cacgaggccc tgcataacca ctacacccaa 1380

aagagcctct ccctgtccct gggcaagtga 1410

<210> 349

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 349

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ala Ile Asp Ile Ser Asp Ser Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe

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

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

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

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

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

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

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445
Gly Lys
450

<210> 350
<211> 708
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
<400> 350

atgtccgtgc ccacccaagt gctgggcctg ctgctgctgt ggctgaccga cgccaggtgc 60
gacatccaga tgacccagag ccctagcagc ctgagcgcca gcgtgggaga cagggtgacc 120
atcacctgta gggccagcca ggacatcagc aactacctga actggtacca gcagaagccc 180

ggcaaggccc ccaagctgct gatctactac accagcaggc tgcacagcgg cgtgcccagc 240
agattcagcg gaagcggcag cggcaccgac ttcaccttca ccatctccag cctgcagccc 300

gaggacatcg ccacctacta ctgtcagcag ggcgacaccc tgccccctg gacattcgga 360

ggcggcacca aggtggagat caagcgtacg gtggctgccc cctccgtgtt catcttcccc 420

cccagcgatg agcagctgaa gagcggcaca gccagcgtgg tgtgcctgct gaacaacttc 480

taccccaggg aggccaaggt gcagtggaag gtggacaacg ccctgcagag cggcaacagc 540

caggagtccg tgaccgagca ggacagcaag gacagcacct acagcctgag cagcacactg 600

accctgagca aggccgacta cgagaagcac aaggtgtacg cctgcgaggt gacccatcag 660

ggcctgagca gccccgtgac caagagcttc aacaggggcg agtgctga 708

<210> 351

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 351

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

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

<210> 352

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 352

atggagtggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagagcgg agccgaggtg aagaagcctg gcgccagcgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcca gcggcagctc cttcaccgac tactacatcc actgggtgag acaggcccct 180

ggccagggac tggagtggat gggcaggatt taccccggca gcggcaatag caactacgcc 240

cagaagttcc agggcagggt gaccagcacc agggacacca gcatcagcac cgcctacatg 300

gagctgagca ggctgaggag cgacgacacc gtcgtgtact actgcgccag ggaggccgac 360

tacgacgatg ccctggacta ctggggacag ggaaccaccg tgaccgtgtc gagcgctagc 420

accaaaggcc cctccgtgtt tcctctggcc ccctgcagca gaagcaccag cgagagcaca 480

gccgctctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgagc ccgtgacagt gagctggaat 540

agcggcgccc tgacatccgg cgtgcatacc ttccctgccg tgctgcaaag ctccggcctg 600

tattccctgt cctccgtggt gacagtgccc agcagctccc tgggaaccaa gacctacacc 660

tgcaacgtgg accacaaacc cagcaacacc aaggtggaca agagggtgga aagcaagtac 720

ggccctcctt gccctccttg tcctgctccc gagttcctgg gaggccccag cgtgttcctg 780

ttccccccta agcccaagga caccctcatg atctccagga cccccgaggt gacctgcgtg 840

gtggtggatg tgagccagga agacccggag gtgcagttca actggtacgt ggacggcgtg 900

gaggtgcaca acgccaagac caagcccagg gaggagcagt tcaacagcac ctacagggtg 960

gtgtccgtcc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagagta caagtgcaag 1020

gtgagcaaca agggcctgcc cagctccatc gagaagacaa tctccaaggc caagggccag 1080

cccagggaac ctcaggtgta taccctgcct cccagccagg aggagatgac caagaatcag 1140

gtgagcctga cctgcctggt gaaaggattc taccccagcg atatcgccgt ggagtgggag 1200

agcaatggcc agcccgagaa caactacaag accacacccc ccgtcctcga ctccgatggc 1260

tccttttcc tgtattccag gctcaccgtg gacaagtcca ggtggcagga aggcaacgtg 1320

tttagctgca gcgtgatgca cgaggctctg cacaaccact atacacagaa gagcctctcc 1380

ctgtccctcg gcaagtga 1398

<210> 353

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 353

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ser Ser Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Ser Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ser Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Asp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 354

<211> 1407

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 354

atggagtgga gctgggtgtt cctcttcttc ctgagcgtca ccaccggcgt ccactccgaa 60

gtgcagctgg tgcagagcgg cgccgaggtg aagaagcctg gcgagagcct gaaaatcagc 120

tgcaagggaa gcggctccag cttcaccgac tactacatca actgggtgag gcagatgcct 180

ggcaagggcc tcgagtggat gggctggatc taccccggca gcggcaatac aatctacagc 240

cccagcttcc agggccaagt gacaatcagc gtggataagt ccatctccac cgcctacctg 300

caatggagct ccctcaaggc cagcgacacc gccatgtatt attgcgctag ggaggccgac 360

tacgacgatg ccctggacta ctggggccaa ggaaccaccg tcacagtgtc gtccgccagc 420

accaagggac cctccgtctt ccccctggct cctagcagca agagcacctc cggcggaaca 480

gctgccctgg gatgtctcgt gaaggattac tttcccgagc ctgtcaccgt gtcctggaac 540

agcggagccc tgaccagcgg cgtgcataca ttccccgccg tgctgcagag cagcggactg 600

tactccctgt cctccgtggt gacagtgcct tcctccagcc tgggcaccca gacctatatt 660

tgcaacgtga accacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agaaggtgga gcccaagtcc 720

tgcgacaaaa cacacacctg ccctccctgt cctgctcccg aactcctcgg aggcccttcc 780

gtgttcctgt tcccccccaa gcccaaggac accctgatga ttagcagaac ccccgaagtg 840

acctgtgtgg tggtcgatgt ctcccatgag gaccccgagg tcaaattcaa ctggtacgtg 900

gacggcgtgg aggtccacaa tgccaaaacc aagcccaggg aggagcagta taacagcacc 960

tacagggtgg tgagcgtgct gaccgtgctg caccaggact ggctgaacgg caaggagtac 1020

aagtgcaagg tgtccaacaa ggccctgcct gcccccattg agaagaccat ctccaaggcc 1080

aagggccagc ctagggagcc ccaggtgtac accctccctc cctccaggga cgagctgacc 1140

aagaaccagg tctccctgac ctgcctggtg aagggctttt atcccagcga catcgccgtg 1200

gagtgggaaa gcaacggcca gcccgagaac aattacaaga ccacccccct cgtgctggac 1260

agcgatggca gcttcttcct gtacagcaag ctgacagtgg acaagtccag gtggcaacag 1320

ggcaatgtct tctcctgcag cgtgatgcac gaggccctgc acaaccacta tacccagaaa 1380

tccctcagcc tgtcccctgg aaagtga 1407

<210> 355

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 355

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Ser Ser Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe

50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Asp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro

225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

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

<210> 356
<211> 1431
<212> DNA

<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
<400> 356
atggagtggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcactccgag 60
gtgcagctgg tgcagagcgg cgctgaggtg aagaagcccg gcgagtccct gaagatcagc 120
tgcaagggca gcggcagcag cttcaccgac tactacatca actgggtgag gcagatgcct 180
ggcaagggcc tggagtggat gggctggatc taccccggca gcggcaacac catctactcc 240
cccagcttcc agggccaggt gaccatcagc gtggacaaga gcatcagcac cgcctacctg 300
cagtggagca gcctgaaggc cagcgacacc gccatgtact actgcgccag ggaggccgac 360

tacgatgacg ccctggacta ttggggccag ggcaccaccg tgacagtgtc gagctggggc 420
cagggaacca ccgtgaccgt gtcgagcgct agcaccaaag gcccctccgt gtttcctctg 480
gcccccctgca gcagaagcac cagcgagagc acagccgctc tgggctgcct ggtcaaggac 540
tacttccccg agcccgtgac agtgagctgg aatagcggcg ccctgacatc cggcgtgcat 600
accttccctg ccgtgctgca aagctccggc ctgtattccc tgtcctccgt ggtgacagtg 660
cccagcagct ccctgggaac caagacctac acctgcaacg tggaccacaa acccagcaac 720

accaaggtgg acaagagggt ggaaagcaag tacggccctc cttgccctcc ttgtcctgct 780

cccgagttcc tgggaggccc cagcgtgttc ctgttccccc ctaagcccaa ggacaccctc 840

atgatctcca ggaccccccga ggtgacctgc gtggtggtgg atgtgagcca ggaagacccg 900

gaggtgcagt tcaactggta cgtggacggc gtggaggtgc acaacgccaa gaccaagccc 960

agggaggagc agttcaacag cacctacagg gtggtgtccg tcctgaccgt gctgcaccag 1020

gactggctga acggcaaaga gtacaagtgc aaggtgagca acaagggcct gcccagctcc 1080

atcgagaaga caatctccaa ggccaagggc cagcccaggg aacctcaggt gtataccctg 1140

cctcccagcc aggaggagat gaccaagaat caggtgagcc tgacctgcct ggtgaaagga 1200

ttctacccca gcgatatcgc cgtggagtgg gagagcaatg gccagcccga gaacaactac 1260

aagaccacac cccccgtcct cgactccgat ggctcctttt tcctgtattc caggctcacc 1320

gtggacaagt ccaggtggca ggaaggcaac gtgtttagct gcagcgtgat gcacgaggct 1380

ctgcacaacc actatacaca gaagagcctc tccctgtccc tcggcaagtg a 1431

<210> 357

<211> 457

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 357

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Ser Ser Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Ile Tyr Ser Pro Ser Phe

50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Asp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
115 120 125
Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys

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

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

260 265 270
Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr
275 280 285
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
290 295 300
Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
305 310 315 320
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

325 330 335
Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

340 345 350

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met

355 360 365

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

370 375 380

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

385 390 395 400

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

405 410 415

Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val

420 425 430

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

435 440 445

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

450 455

<210> 358

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 358

atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagagcgg agccgaggtg aagaagcctg gcgccagcgt gaaggtgtcc 120

tgcaaggcca gcggcagctc cttcaccgac tactacatca actgggtgag gcaggccct 180

ggacagggac tggagtggat gggctggatt taccccggca gcggcaacac catctacgcc 240

cagaagttcc agggcagggt gaccagcacc gtggacacca gcatcagcac cgcctacatg 300

gagctgagca ggctgaggag cgacgacacc gtggtgtact actgcgccag ggaggccgac 360

tacgacgatg ccctggacta ctggggccag ggcaccacag tgaccgtgtc gagcgctagc 420

accaaaggcc cctccgtgtt tcctctggcc ccctgcagca gaagcaccag cgagagcaca 480

gccgctctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgagc ccgtgacagt gagctggaat 540

agcggcgccc tgacatccgg cgtgcatacc ttccctgccg tgctgcaaag ctccggcctg 600

tattccctgt cctccgtggt gacagtgccc agcagctccc tgggaaccaa gacctacacc 660

tgcaacgtgg accacaaacc cagcaacacc aaggtggaca agagggtgga aagcaagtac 720

ggccctcctt gccctccttg tcctgctccc gagttcctgg gaggccccag cgtgttcctg 780

ttccccccta agcccaagga caccctcatg atctccagga cccccgaggt gacctgcgtg 840

gtggtggatg tgagccagga agacccggag gtgcagttca actggtacgt ggacggcgtg 900

gaggtgcaca acgccaagac caagcccagg gaggagcagt tcaacagcac ctacagggtg 960

gtgtccgtcc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagagta caagtgcaag 1020

gtgagcaaca agggcctgcc cagctccatc gagaagacaa tctccaaggc caagggccag 1080

cccagggaac ctcaggtgta taccctgcct cccagccagg aggagatgac caagaatcag 1140

gtgagcctga cctgcctggt gaaaggattc taccccagcg atatcgccgt ggagtgggag 1200

agcaatggcc agcccgagaa caactacaag accacacccc ccgtcctcga ctccgatggc 1260

tccttttcc tgtattccag gctcaccgtg gacaagtcca ggtggcagga aggcaacgtg 1320

tttagctgca gcgtgatgca cgaggctctg cacaaccact atacacagaa gagcctctcc 1380

ctgtccctcg gcaagtga 1398

<210> 359

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 359

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ser Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ser Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Asp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

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

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

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 360

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 360

atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcaactgg tgcagagcgg cgccgaggtg aagaaacccg gagccagcgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggcagcag cttcaccgac tactacatca actgggtgag acaggccct 180

ggacagggcc tggagtggat gggctggatc taccccggca gcggcaacac catctacgcc 240

cagaagtttc agggcagggt gaccatgacc gtggacacca gcaccagcac cgtgtacatg 300

gagctgagca gcctgagaag cgaggacacc gccgtgtact actgcgccag agaggccgat 360

tacgacgacg ccctggacta ctggggccag ggaaccaccg tgaccgtgtc gagcgctagc 420

accaaaggcc cctccgtgtt tcctctggcc ccctgcagca gaagcaccag cgagagcaca 480

gccgctctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgagc ccgtgacagt gagctggaat 540

agcggcgccc tgacatccgg cgtgcatacc ttccctgccg tgctgcaaag ctccggcctg 600

tattccctgt cctccgtggt gacagtgccc agcagctccc tgggaaccaa gacctacacc 660

tgcaacgtgg accacaaacc cagcaacacc aaggtggaca agagggtgga aagcaagtac 720

ggccctcctt gccctccttg tcctgctccc gagttcctgg gaggccccag cgtgttcctg 780

ttccccccta agcccaagga caccctcatg atctccagga cccccgaggt gacctgcgtg 840

gtggtggatg tgagccagga agacccggag gtgcagttca actggtacgt ggacggcgtg 900

gaggtgcaca acgccaagac caagcccagg gaggagcagt tcaacagcac ctacagggtg 960

gtgtccgtcc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagagta caagtgcaag 1020

gtgagcaaca agggcctgcc cagctccatc gagaagacaa tctccaaggc caagggccag 1080

cccagggaac ctcaggtgta taccctgcct cccagccagg aggagatgac caagaatcag 1140

gtgagcctga cctgcctggt gaaaggattc taccccagcg atatcgccgt ggagtgggag 1200

agcaatggcc agcccgagaa caactacaag accacacccc ccgtcctcga ctccgatggc 1260

tccttttcc tgtattccag gctcaccgtg gacaagtcca ggtggcagga aggcaacgtg 1320

tttagctgca gcgtgatgca cgaggctctg cacaaccact atacacagaa gagcctctcc 1380

ctgtccctcg gcaagtga 1398

<210> 361

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 361

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ser Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Asp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

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

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

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 362

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 362

atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctcagcgtga ccaccggcgt gcacagccag 60

gtgcagctgg tgcagagcgg cgccgaagtg aaaaagcccg gcgccagcgt caaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggcagcag cttcaccgac tactacatca actgggtgag gcaggccacc 180

ggacagggac tggagtggat gggctggatc taccccggca gcggcaacac catctacgcc 240

cagaagttcc agggcagggt gaccatgacc gtggacacca gcatcagcac cgcctacatg 300

gagctgagca gcctgaggtc cgaggacacc gccgtgtact actgcgccag ggaagccgac 360

tacgacgacg ccctggacta ctggggacag ggcaccaccg tgaccgtgtc gagcgctagc 420

accaaaggcc cctccgtgtt tcctctggcc ccctgcagca gaagcaccag cgagagcaca 480

gccgctctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgagc ccgtgacagt gagctggaat 540

agcggcgccc tgacatccgg cgtgcatacc ttccctgccg tgctgcaaag ctccggcctg 600

tattccctgt cctccgtggt gacagtgccc agcagctccc tgggaaccaa gacctacacc 660

tgcaacgtgg accacaaacc cagcaacacc aaggtggaca agagggtgga aagcaagtac 720

ggccctcctt gccctccttg tcctgctccc gagttcctgg gaggccccag cgtgttcctg 780

ttccccccta agcccaagga caccctcatg atctccagga cccccgaggt gacctgcgtg 840

gtggtggatg tgagccagga agacccggag gtgcagttca actggtacgt ggacggcgtg 900

gaggtgcaca acgccaagac caagcccagg gaggagcagt tcaacagcac ctacagggtg 960

gtgtccgtcc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagagta caagtgcaag 1020

gtgagcaaca agggcctgcc cagctccatc gagaagacaa tctccaaggc caagggccag 1080

cccagggaac ctcaggtgta taccctgcct cccagccagg aggagatgac caagaatcag 1140

gtgagcctga cctgcctggt gaaaggattc taccccagcg atatcgccgt ggagtgggag 1200

agcaatggcc agcccgagaa caactacaag accacacccc ccgtcctcga ctccgatggc 1260

tccttttcc tgtattccag gctcaccgtg gacaagtcca ggtggcagga aggcaacgtg 1320

tttagctgca gcgtgatgca cgaggctctg cacaaccact atacacagaa gagcctctcc 1380

ctgtccctcg gcaagtga 1398

<210> 363

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 363

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ser Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Asp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

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

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

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 364

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 364

atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccacaggcgt gcacagccag 60

gtgcagctgg tgcaaagcgg cgccgaggtg aagaaacctg gcgccagcgt gaaagtgagc 120

tgcaaggcct ccggctcctc cttcaccgac tactacatca actgggtgag gcaggcccct 180

ggccagagac tcgagtggat gggctggatc taccccggca gcggcaacac catctactcc 240

cagaagttcc agggaagggt gaccatcacc gtggacacca gcgccagcac cgcctacatg 300

gagctgagca gcctgagaag cgaggatacc gccgtgtact actgcgccag ggaggccgac 360

tatgacgacg ccctggacta ctggggacag ggcaccaccg tgaccgtgtc gagcgctagc 420

accaaaggcc cctccgtgtt tcctctggcc ccctgcagca gaagcaccag cgagagcaca 480

gccgctctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgagc ccgtgacagt gagctggaat 540

agcggcgccc tgacatccgg cgtgcatacc ttccctgccg tgctgcaaag ctccggcctg 600

tattccctgt cctccgtggt gacagtgccc agcagctccc tgggaaccaa gacctacacc 660

tgcaacgtgg accacaaacc cagcaacacc aaggtggaca agagggtgga aagcaagtac 720

ggccctcctt gccctccttg tcctgctccc gagttcctgg gaggccccag cgtgttcctg 780

ttccccccta agcccaagga caccctcatg atctccagga cccccgaggt gacctgcgtg 840

gtggtggatg tgagccagga agacccggag gtgcagttca actggtacgt ggacggcgtg 900

gaggtgcaca acgccaagac caagcccagg gaggagcagt tcaacagcac ctacagggtg 960

gtgtccgtcc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagagta caagtgcaag 1020

gtgagcaaca agggcctgcc agctccatc gagaagacaa tctccaaggc caagggccag 1080

cccagggaac ctcaggtgta taccctgcct cccagccagg aggagatgac caagaatcag 1140

gtgagcctga cctgcctggt gaaaggattc taccccagcg atatcgccgt ggagtgggag 1200

agcaatggcc agcccgagaa caactacaag accacacccc ccgtcctcga ctccgatggc 1260

tccttttcc tgtattccag gctcaccgtg gacaagtcca ggtggcagga aggcaacgtg 1320

tttagctgca gcgtgatgca cgaggctctg cacaaccact atacacagaa gagcctctcc 1380

ctgtccctcg gcaagtga 1398

<210> 365

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 365

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ser Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Asp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

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

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

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 366

<211> 1398

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 366

atggagtggt cctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcacagccag 60

atgcagctgg tgcagagcgg cgccgaggtg aagaagaccg gcagctccgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggcagcag cttcaccgac tactacatca actgggtgag acaggccct 180

ggacaggccc tggagtggat gggctggatc taccccggca gcggcaacac catctacgcc 240

cagaagttcc aggacagggt gaccattacc gtggacagga gcagctccac cgcctacatg 300

gagctgagca gcctgaggag cgaggacacc gccatgtact actgcgccag ggaggccgac 360

tacgacgacg ctctggacta ctggggccag ggcacaaccg tgaccgtgtc gagcgctagc 420

accaaaggcc cctccgtgtt tcctctggcc ccctgcagca gaagcaccag cgagagcaca 480

gccgctctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgagc ccgtgacagt gagctggaat 540

agcggcgccc tgacatccgg cgtgcatacc ttccctgccg tgctgcaaag ctccggcctg 600

tattccctgt cctccgtggt gacagtgccc agcagctccc tgggaaccaa gacctacacc 660

tgcaacgtgg accacaaacc cagcaacacc aaggtggaca agagggtgga aagcaagtac 720

ggccctcctt gccctccttg tcctgctccc gagttcctgg gaggccccag cgtgttcctg 780

ttccccccta agcccaagga caccctcatg atctccagga cccccgaggt gacctgcgtg 840

gtggtggatg tgagccagga agacccggag gtgcagttca actggtacgt ggacggcgtg 900

gaggtgcaca acgccaagac caagcccagg gaggagcagt tcaacagcac ctacagggtg 960

gtgtccgtcc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagagta caagtgcaag 1020

gtgagcaaca agggcctgcc cagctccatc gagaagacaa tctccaaggc caagggccag 1080

cccagggaac ctcaggtgta taccctgcct cccagccagg aggagatgac caagaatcag 1140

gtgagcctga cctgcctggt gaaaggattc taccccagcg atatcgccgt ggagtgggag 1200

agcaatggcc agcccgagaa caactacaag accacacccc ccgtcctcga ctccgatggc 1260

tccttttcc tgtattccag gctcaccgtg gacaagtcca ggtggcagga aggcaacgtg 1320

tttagctgca gcgtgatgca cgaggctctg cacaaccact atacacagaa gagcctctcc 1380

ctgtccctcg gcaagtga 1398

<210> 367

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 367

Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Thr Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Ser Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Ala Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Ala Asp Tyr Asp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

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

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

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 368

<211> 720

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 368

atgagcgtgc ccacccaggt gctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccaggtgc 60

gacatcgtga tgacccagac acccctgagc ctgagcgtga cacctggcca gcctgccagc 120

atcagctgca ggagcagcaa gagcctgctg cacagcgacg gcaacaccta cctgtactgg 180

tacctgcaga agcccggcca gcctcctcag ctgctgatct acaggatgag caacctggcc 240

tccggcgtgc ctgacaggtt cagcggaagc ggcagcggca ccgacttcac cctgaagatc 300

agcagagtgg aggccgagga cgtcggcgtg tactactgca tgcagcacct ggagtacccc 360

ttcaccttcg gcggcggcac caaggtggag atcaagcgta cggtggctgc cccctccgtg 420

ttcatcttcc cccccagcga tgagcagctg aagagcggca cagccagcgt ggtgtgcctg 480

ctgaacaact tctaccccag ggaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgccctgcag 540

agcggcaaca gccaggagtc cgtgaccgag caggacagca aggacagcac ctacagcctg 600

agcagcacac tgaccctgag caaggccgac tacgagaagc acaaggtgta cgcctgcgag 660

gtgacccatc agggcctgag cagccccgtg accaagagct tcaacagggg cgagtgctga 720

<210> 369

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 369

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg 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 Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His
85 90 95

Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 370

<211> 708

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 370

atgtccgtgc ccacccaggt gctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccaggtgc 60

gacatccaga tgacccagag ccctagcagc ctgagcgcta gcgtgggcga cagggtgacc 120

atcacctgta gggccagcca gagcatcggc acctccatcc actggtacca gcagaagccc 180

ggcaaggccc ccaagctgct gatctactac gcctccgaga gcatcagcgg cgtgcctagc 240

agatttagcg gcagcggcag cggcaccgac tttaccctga ccatctccag cctgcagccc 300

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agcaacagct ggcccaccta caccttcggc 360

ggcggaacca aggtggagat taagcgtacg gtggctgccc cctccgtgtt catcttcccc 420

cccagcgatg agcagctgaa gagcggcaca gccagcgtgg tgtgcctgct gaacaacttc 480

taccccaggg aggccaaggt gcagtggaag gtggacaacg ccctgcagag cggcaacagc 540

caggagtccg tgaccgagca ggacagcaag gacagcacct acagcctgag cagcacactg 600

accctgagca aggccgacta cgagaagcac aaggtgtacg cctgcgaggt gacccatcag 660

ggcctgagca gccccgtgac caagagcttc aacaggggcg agtgctga 708

<210> 371

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 371

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

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

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

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215
<210> 372
<211> 702
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 372

atgtccgtgc ccacccaggt gctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccaggtgc 60

gacatccaga tgacccagag ccctagcagc gtcagcgtgg gcgacagggt gaccatcacc 120

tgtagggcca gccagagcat cggcacctcc atccactggt accagcagaa gcccggcaag 180

gcccccaagc tgctgatcta ctacgcctcc gagagcatca gcggcgtgcc tagcagattt 240

agcggcagcg gcagcggcac cgactttacc ctgaccatct ccagcctgca gcccgaggac 300

ttcgccacct actactgcca gcagagcaac agctggccca cctacacctt cggcggcgga 360

accaaggtgg agattaagcg tacggtggct gccccctccg tgttcatctt cccccccagc 420

gatgagcagc tgaagagcgg cacagccagc gtggtgtgcc tgctgaacaa cttctacccc 480

agggaggcca aggtgcagtg gaaggtggac aacgccctgc agagcggcaa cagccaggag 540

tccgtgaccg agcaggacag caaggacagc acctacagcc tgagcagcac actgaccctg 600

agcaaggccg actacgagaa gcacaaggtg tacgcctgcg aggtgaccca tcagggcctg 660

agcagccccg tgaccaagag cttcaacagg ggcgagtgct ga 702

<210> 373

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 373

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Ser
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Thr
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 374

<211> 708

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 374

atgtccgtgc ccacccaggt gctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccaggtgc 60

gacatccagc tgacccagag ccctagcttt ctgagcgcta gcgtgggcga cagggtgacc 120

atcacctgta gggccagcca gagcatcggc acctccatcc actggtacca gcagaagccc 180

ggcaaggccc ccaagctgct gatctactac gcctccgaga gcatcagcgg cgtgcctagc 240

agatttagcg gcagcggcag cggcaccgaa tttaccctga ccatctccag cctgcagccc 300

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag agcaacagct ggcccaccta caccttcggc 360

ggcggaacca aggtggagat taagcgtacg gtggctgccc cctccgtgtt catcttcccc 420

cccagcgatg agcagctgaa gagcggcaca gccagcgtgg tgtgcctgct gaacaacttc 480

taccccaggg aggccaaggt gcagtggaag gtggacaacg ccctgcagag cggcaacagc 540

caggagtccg tgaccgagca ggacagcaag gacagcacct acagcctgag cagcacactg 600

accctgagca aggccgacta cgagaagcac aaggtgtacg cctgcgaggt gacccatcag 660

ggcctgagca gccccgtgac caagagcttc aacaggggcg agtgctga 708

<210> 375

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 375

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Ser
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Thr
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 376

<211> 1401

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 376

atggagtggt cctgggtgtt tctcttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcacagccaa 60

gtgcagctgg tccagagcgg cgctgaggtg aagaagcccg gagccagcgt caaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggctttaa catcgaggac tactacatgc actgggtgag acaggctcct 180

ggccagggcc tggagtggat gggctggatc gaccccgtga acggcgacac agaatacgct 240

cagaagttcc agggcagggt gaccatgacc gccgatacca gcaccagcac cgtctacatg 300

gagctgagct ccctcagatc cgaggacacc gccgtgtact actgcaactt ctatgacgga 360

tacctctttg ccttttgggg ccagggaacc ctggtcaccg tgagctccgc cagcaccaag 420

ggaccctccg tcttcccccc ggctcctagc agcaagagca cctccggcgg aacagctgcc 480

ctgggatgtc tcgtgaagga ttactttccc gagcctgtca ccgtgtcctg gaacagcgga 540

gccctgacca gcggcgtgca tacattcccc gccgtgctgc agagcagcgg actgtactcc 600

ctgtcctccg tggtgacagt gccttcctcc agcctgggca cccagaccta tatttgcaac 660

gtgaaccaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagaagg tggagcccaa gtcctgcgac 720

aaaacacaca cctgccctcc ctgtcctgct cccgaactcc tcggaggccc ttccgtgttc 780

ctgttccccc ccaagcccaa ggacaccctg atgattagca gaacccccga agtgacctgt 840

gtggtggtcg atgtctccca tgaggacccc gaggtcaaat tcaactggta cgtggacggc 900

gtggaggtcc acaatgccaa aaccaagccc agggaggagc agtataacag cacctacagg 960

gtggtgagcg tgctgaccgt gctgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 1020

aaggtgtcca acaaggccct gcctgccccc attgagaaga ccatctccaa ggccaagggc 1080

cagcctaggg agccccaggt gtacaccctc cctccctcca gggacgagct gaccaagaac 1140

caggtctccc tgacctgcct ggtgaagggc ttttatccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1200

gaaagcaacg gccagcccga gaacaattac aagaccaccc cccccgtgct ggacagcgat 1260

ggcagcttct tcctgtacag caagctgaca gtggacaagt ccaggtggca acagggcaat 1320

gtcttctcct gcagcgtgat gcacgaggcc ctgcacaacc actataccca gaaatccctc 1380

agcctgtccc ctggaaagtg a 1401

<210> 377

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 377

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Glu Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Val Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Asn Phe Tyr Asp Gly Tyr Leu Phe Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His

210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

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

340 345 350

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser

385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440 445

<210> 378

<211> 1392

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 378

atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgtccgtga ccaccggcgt gcacagccag 60

gtgcagctgg tgcagagcgg cgctgaggtg aagaaacccg gcgccagcgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggcttcaa catcgaggac tactacatgc actgggtgag gcaggcccct 180

ggacagggac tggagtggat gggctggatc gaccccgtga acggcgacac cgagtacgcc 240

cagaagttcc agggcagggt gaccatgacc gccgacacca gcaccagcac cgtgtacatg 300

gagctgagca gcctgaggag cgaggacacc gccgtgtact actgcaactt ctacgacggc 360

tacctgttcg ccttctgggg ccagggcacc ctggtgacag tgagcagcgc tagcaccaaa 420

ggcccctccg tgtttcctct ggccccctgc agcagaagca ccagcgagag cacagccgct 480

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gagcccgtga cagtgagctg gaatagcggc 540

gccctgacat ccggcgtgca taccttccct gccgtgctgc aaagctccgg cctgtattcc 600

ctgtcctccg tggtgacagt gcccagcagc tccctgggaa ccaagaccta cacctgcaac 660

gtggaccaca aacccagcaa caccaaggtg gacaagaggg tggaaagcaa gtacggccct 720

ccttgccctc cttgtcctgc tcccgagttc ctgggaggcc ccagcgtgtt cctgttcccc 780

cctaagccca aggacaccct catgatctcc aggacccccg aggtgacctg cgtggtggtg 840

gatgtgagcc aggaagaccc ggaggtgcag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 900

cacaacgcca agaccaagcc cagggaggag cagttcaaca gcacctacag ggtggtgtcc 960

gtcctgaccg tgctgcacca ggactggctg aacggcaaag agtacaagtg caaggtgagc 1020

aacaagggcc tgcccagctc catcgagaag acaatctcca aggccaaggg ccagcccagg 1080

gaacctcagg tgtataccct gcctcccagc caggaggaga tgaccaagaa tcaggtgagc 1140

ctgacctgcc tggtgaaagg attctacccc agcgatatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1200

ggccagcccg agaacaacta caagaccaca ccccccgtcc tcgactccga tggctccttt 1260

ttcctgtatt ccaggctcac cgtggacaag tccaggtggc aggaaggcaa cgtgtttagc 1320

tgcagcgtga tgcacgaggc tctgcacaac cactatacac agaagagcct ctccctgtcc 1380

ctcggcaagt ga 1392

<210> 379

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 379

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Glu Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Val Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ser Thr Ala Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Asp Gly Tyr Leu Phe Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

115 120 125

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

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe

260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln

340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 380

<211> 1392

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 380

atggagtggt cctgggtgtt cctgttcttt ctgagcgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagagcgg agctgaggtg aagaagcccg gcgccagcgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggcttcaa catcgaggac tactacatgc actgggtgag acaggctcct 180

ggccagggac tggagtggat gggctggatc gaccccgtga acggcgacac cgagtacgcc 240

cagaagtttc agggcagggt gaccagcacc gccgatacca gcatcagcac cgcctacatg 300

gagctgagca ggctgaggag cgatgacacc gtggtgtact actgcgctcg ttacgacggc 360

tacctgttcg ccttctgggg ccagggcaca ctggtgaccg tgagcagcgc tagcaccaaa 420

ggcccctccg tgtttcctct ggcccccctgc agcagaagca ccagcgagag cacagccgct 480

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gagcccgtga cagtgagctg gaatagcggc 540

gccctgacat ccggcgtgca taccttccct gccgtgctgc aaagctccgg cctgtattcc 600

ctgtcctccg tggtgacagt gcccagcagc tccctgggaa ccaagaccta cacctgcaac 660

gtggaccaca aacccagcaa caccaaggtg gacaagaggg tggaaagcaa gtacggccct 720

ccttgccctc cttgtcctgc tcccgagttc ctgggaggcc ccagcgtgtt cctgttcccc 780

cctaagccca aggacaccct catgatctcc aggacccccg aggtgacctg cgtggtggtg 840

gatgtgagcc aggaagaccc ggaggtgcag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 900

cacaacgcca agaccaagcc cagggaggag cagttcaaca gcacctacag ggtggtgtcc 960

gtcctgaccg tgctgcacca ggactggctg aacggcaaag agtacaagtg caaggtgagc 1020

aacaagggcc tgcccagctc catcgagaag acaatctcca aggccaaggg ccagcccagg 1080

gaacctcagg tgtataccct gcctcccagc caggaggaga tgaccaagaa tcaggtgagc 1140

ctgacctgcc tggtgaaagg attctacccc agcgatatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1200

ggccagcccg agaacaacta caagaccaca ccccccgtcc tcgactccga tggctccttt 1260

ttcctgtatt ccaggctcac cgtggacaag tccaggtggc aggaaggcaa cgtgtttagc 1320

tgcagcgtga tgcacgaggc tctgcacaac cactatacac agaagagcct ctccctgtcc 1380

ctcggcaagt ga 1392

<210> 381

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 381

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Glu Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Val Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ser Thr Ala Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Asp Gly Tyr Leu Phe Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

115 120 125

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

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe

260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln

340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

370 375 380

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

385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu

405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440

<210> 382

<211> 1392

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 382

atggagtggt cctgggtgtt cctgttcttt ctgagcgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcagagcgg agctgaggtg aagaagcccg gcgccagcgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggcttcaa catcgaggac tactacatgc actgggtgag acaggctcct 180

ggccagggac tggagtggat gggctggatc gaccccgtga acggcgacac cgagtacgcc 240

cagaagtttc agggcagggt gaccagcacc gccgatacca gcatcagcac cgcctacatg 300

gagctgagca ggctgaggag cgatgacacc gtggtgtact actgcaactt ctacgacggc 360

tacctgttcg ccttctgggg ccagggcaca ctggtgaccg tgagcagcgc tagcaccaaa 420

ggcccctccg tgtttcctct ggccccctgc agcagaagca ccagcgagag cacagccgct 480

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gagcccgtga cagtgagctg gaatagcggc 540

gccctgacat ccggcgtgca taccttccct gccgtgctgc aaagctccgg cctgtattcc 600

ctgtcctccg tggtgacagt gcccagcagc tccctgggaa ccaagaccta cacctgcaac 660

gtggaccaca aacccagcaa caccaaggtg gacaagaggg tggaaagcaa gtacggccct 720

ccttgccctc cttgtcctgc tcccgagttc ctgggaggcc ccagcgtgtt cctgttcccc 780

cctaagccca aggacaccct catgatctcc aggacccccg aggtgacctg cgtggtggtg 840

gatgtgagcc aggaagaccc ggaggtgcag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 900

cacaacgcca agaccaagcc cagggaggag cagttcaaca gcacctacag ggtggtgtcc 960

gtcctgaccg tgctgcacca ggactggctg aacggcaaag agtacaagtg caaggtgagc 1020

aacaagggcc tgcccagctc catcgagaag acaatctcca aggccaaggg ccagcccagg 1080

gaacctcagg tgtataccct gcctcccagc caggaggaga tgaccaagaa tcaggtgagc 1140

ctgacctgcc tggtgaaagg attctacccc agcgatatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1200

ggccagcccg agaacaacta caagaccaca cccccgtcc tcgactccga tggctccttt 1260

ttcctgtatt ccaggctcac cgtggacaag tccaggtggc aggaaggcaa cgtgtttagc 1320

tgcagcgtga tgcacgaggc tctgcacaac cactatacac agaagagcct ctccctgtcc 1380

ctcggcaagt ga 1392

<210> 383

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 383

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Glu Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Val Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ser Thr Ala Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Asn Phe Tyr Asp Gly Tyr Leu Phe Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

115 120 125

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

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe

260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln

340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

370 375 380

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

385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu

405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440

<210> 384

<211> 1392

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 384

atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcacagccag 60

gtgcagctgg tgcagagcgg agccgaggtg aagaagcctg gcgccagcgt gaaggtgagc 120

tgcaaggtga gcggcttcaa catcgaggac tactacatgc actgggtgag gcaggctcct 180

ggcaagggcc tggagtggat gggctggatc gaccccgtga acggcgacac cgagtacgcc 240

cagaagttcc agggcagggt gaccatgacc gccgacacca gcaccgacac cgcctacatg 300

gagctgagct ccctgaggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgctac ctacgacggc 360

tacctgttcg ccttctgggg ccagggcacc ctggtgacag tgtccagcgc tagcaccaaa 420

ggcccctccg tgtttcctct ggccccctgc agcagaagca ccagcgagag cacagccgct 480

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gagcccgtga cagtgagctg gaatagcggc 540

gccctgacat ccggcgtgca taccttccct gccgtgctgc aaagctccgg cctgtattcc 600

ctgtcctccg tggtgacagt gcccagcagc tccctgggaa ccaagaccta cacctgcaac 660

gtggaccaca aacccagcaa caccaaggtg gacaagaggg tggaaagcaa gtacggccct 720

ccttgccctc cttgtcctgc tcccgagttc ctgggaggcc ccagcgtgtt cctgttcccc 780

cctaagccca aggacaccct catgatctcc aggacccccg aggtgacctg cgtggtggtg 840

gatgtgagcc aggaagaccc ggaggtgcag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 900

cacaacgcca agaccaagcc cagggaggag cagttcaaca gcacctacag ggtggtgtcc 960

gtcctgaccg tgctgcacca ggactggctg aacggcaaag agtacaagtg caaggtgagc 1020

aacaagggcc tgcccagctc catcgagaag acaatctcca aggccaaggg ccagcccagg 1080

gaacctcagg tgtataccct gcctcccagc caggaggaga tgaccaagaa tcaggtgagc 1140

ctgacctgcc tggtgaaagg attctacccc agcgatatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1200

ggccagcccg agaacaacta caagaccaca ccccccgtcc tcgactccga tggctccttt 1260

ttcctgtatt ccaggctcac cgtggacaag tccaggtggc aggaaggcaa cgtgtttagc 1320

tgcagcgtga tgcacgaggc tctgcacaac cactatacac agaagagcct ctccctgtcc 1380

ctcggcaagt ga 1392

<210> 385

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 385

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Asn Ile Glu Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Val Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Tyr Asp Gly Tyr Leu Phe Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

115 120 125

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

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe

260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln

340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

370 375 380

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

385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu

405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440

<210> 386

<211> 1392

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 386

atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcacagccag 60

gtgcagctgg tgcagagcgg agccgaggtg aagaagcctg gcgccagcgt gaaggtgagc 120

tgcaaggtga gcggcttcaa catcgaggac tactacatgc actgggtgag gcaggctcct 180

ggcaagggcc tggagtggat gggctggatc gaccccgtga acggcgacac cgagtacgcc 240

cagaagttcc agggcagggt gaccatgacc gccgacacca gcaccgacac cgcctacatg 300

gagctgagct ccctgaggag cgaggacacc gccgtgtact actgcaactt ctacgacggc 360

tacctgttcg ccttctgggg ccagggcacc ctggtgacag tgtccagcgc tagcaccaaa 420

ggcccctccg tgtttcctct ggccccctgc agcagaagca ccagcgagag cacagccgct 480

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gagcccgtga cagtgagctg gaatagcggc 540

gccctgacat ccggcgtgca taccttccct gccgtgctgc aaagctccgg cctgtattcc 600

ctgtcctccg tggtgacagt gcccagcagc tccctgggaa ccaagaccta cacctgcaac 660

gtggaccaca aacccagcaa caccaaggtg gacaagaggg tggaaagcaa gtacggccct 720

ccttgccctc cttgtcctgc tcccgagttc ctgggaggcc ccagcgtgtt cctgttcccc 780

cctaagccca aggacaccct catgatctcc aggacccccg aggtgacctg cgtggtggtg 840

gatgtgagcc aggaagaccc ggaggtgcag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 900

cacaacgcca agaccaagcc cagggaggag cagttcaaca gcacctacag ggtggtgtcc 960

gtcctgaccg tgctgcacca ggactggctg aacggcaaag agtacaagtg caaggtgagc 1020

aacaagggcc tgcccagctc catcgagaag acaatctcca aggccaaggg ccagcccagg 1080

gaacctcagg tgtataccct gcctcccagc caggaggaga tgaccaagaa tcaggtgagc 1140

ctgacctgcc tggtgaaagg attctacccc agcgatatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1200

ggccagcccg agaacaacta caagaccaca ccccccgtcc tcgactccga tggctccttt 1260

ttcctgtatt ccaggctcac cgtggacaag tccaggtggc aggaaggcaa cgtgtttagc 1320

tgcagcgtga tgcacgaggc tctgcacaac cactatacac agaagagcct ctccctgtcc 1380

ctcggcaagt ga 1392

<210> 387

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 387

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Asn Ile Glu Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Val Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Asn Phe Tyr Asp Gly Tyr Leu Phe Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

115 120 125

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

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe

260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln

340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

370 375 380

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

385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu

405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440

<210> 388

<211> 1386

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 388

atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcacagccag 60

gtgcagctgg tgcagagcgg cgctgaggtg aagaaacccg gcgccagcgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggcttcaa catcgaggac tactacatgc actgggtcag acaggcccct 180

ggccagagac tggagtggat gggctggatc gaccctgtga atggcgacac cgagtacagc 240

cagaagttcc agggcagggt gaccatcaca gccgacacca gcgccagcac cgcctacatg 300

gagctgagca gcctgaggag cgaggacacc gccgtgtact actgtgctcg ttacgacggc 360

tacctgttcg ccttctgggg ccagggcacc ctggtgacag tgagcagcac caaaggcccc 420

tccgtgtttc ctctggcccc ctgcagcaga agcaccagcg agagcacagc cgctctgggc 480

tgcctggtca aggactactt ccccgagccc gtgacagtga gctggaatag cggcgccctg 540

acatccggcg tgcatacctt ccctgccgtg ctgcaaagct ccggcctgta ttccctgtcc 600

tccgtggtga cagtgcccag cagctccctg ggaaccaaga cctacacctg caacgtggac 660

cacaaaccca gcaacaccaa ggtggacaag agggtggaaa gcaagtacgg ccctccttgc 720

cctccttgtc ctgctcccga gttcctggga ggccccagcg tgttcctgtt ccccccctaag 780

cccaaggaca ccctcatgat ctccaggacc cccgaggtga cctgcgtggt ggtggatgtg 840

agccaggaag acccggaggt gcagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaac 900

gccaagacca agcccaggga ggagcagttc aacagcacct acagggtggt gtccgtcctg 960

accgtgctgc accaggactg gctgaacggc aaagagtaca agtgcaaggt gagcaacaag 1020

ggcctgccca gctccatcga gaagacaatc tccaaggcca agggccagcc cagggaacct 1080

caggtgtata ccctgcctcc cagccaggag gagatgacca agaatcaggt gagcctgacc 1140

tgcctggtga aaggattcta ccccagcgat atcgccgtgg agtgggagag caatggccag 1200

cccgagaaca actacaagac cacaccccc gtcctcgact ccgatggctc ctttttcctg 1260

tattccaggc tcaccgtgga caagtccagg tggcaggaag gcaacgtgtt tagctgcagc 1320

gtgatgcacg aggctctgca caaccactat acacagaaga gcctctccct gtccctcggc 1380

aagtga 1386

<210> 389

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 389

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Glu Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Val Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Asp Gly Tyr Leu Phe Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

115 120 125

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

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe

260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln

340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

370 375 380

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

385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu

405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440

<210> 390

<211> 1392

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 390

atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcacagccag 60

gtgcagctgg tgcagagcgg cgctgaggtg aagaaacccg gcgccagcgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcca gcggcttcaa catcgaggac tactacatgc actgggtcag acaggcccct 180

ggccagagac tggagtggat gggctggatc gaccctgtga atggcgacac cgagtacagc 240

cagaagttcc agggcagggt gaccatcaca gccgacacca gcgccagcac cgcctacatg 300

gagctgagca gcctgaggag cgaggacacc gccgtgtact actgtaactt ctacgacggc 360

tacctgttcg ccttctgggg ccagggcacc ctggtgacag tgagcagcgc tagcaccaaa 420

ggcccctccg tgtttcctct ggccccctgc agcagaagca ccagcgagag cacagccgct 480

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gagcccgtga cagtgagctg gaatagcggc 540

gccctgacat ccggcgtgca taccttccct gccgtgctgc aaagctccgg cctgtattcc 600

ctgtcctccg tggtgacagt gcccagcagc tccctgggaa ccaagaccta cacctgcaac 660

gtggaccaca aacccagcaa caccaaggtg gacaagaggg tggaaagcaa gtacggccct 720

ccttgccctc cttgtcctgc tcccgagttc ctgggaggcc ccagcgtgtt cctgttcccc 780

cctaagccca aggacaccct catgatctcc aggacccccg aggtgacctg cgtggtggtg 840

gatgtgagcc aggaagaccc ggaggtgcag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 900

cacaacgcca agaccaagcc cagggaggag cagttcaaca gcacctacag ggtggtgtcc 960

gtcctgaccg tgctgcacca ggactggctg aacggcaaag agtacaagtg caaggtgagc 1020

aacaagggcc tgcccagctc catcgagaag acaatctcca aggccaaggg ccagcccagg 1080

gaacctcagg tgtataccct gcctcccagc caggaggaga tgaccaagaa tcaggtgagc 1140

ctgacctgcc tggtgaaagg attctacccc agcgatatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1200

ggccagcccg agaacaacta caagaccaca ccccccgtcc tcgactccga tggctccttt 1260

ttcctgtatt ccaggctcac cgtggacaag tccaggtggc aggaaggcaa cgtgtttagc 1320

tgcagcgtga tgcacgaggc tctgcacaac cactatacac agaagagcct ctccctgtcc 1380

ctcggcaagt ga 1392

<210> 391

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 391

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Glu Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Val Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Asn Phe Tyr Asp Gly Tyr Leu Phe Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

115 120 125

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

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe

260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln

340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

370 375 380

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

385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu

405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440

<210> 392

<211> 1392

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 392

atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcacagcgag 60

gtgcagctgg tggagagcgg aggagtggtg gtgcagcctg gcggaagcct gaggctgagc 120

tgtgccgcga gcggcttcaa catcgaggac tactacatgc actgggtgag acaggccccc 180

ggcaaaggac tggagtgggt gagctggatc gaccccgtga atggcgacac agagtacgcc 240

gacagcgtga agggcaggtt caccatcagc gccgacaaca gcaagaacag cctgtacctg 300

cagatgaaca gcctgaggac cgaggatacc gccctgtact actgcgctaa gtacgacggc 360

tacctgttcg ccttctgggg acagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgc tagcaccaaa 420

ggcccctccg tgtttcctct ggccccctgc agcagaagca ccagcgagag cacagccgct 480

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gagcccgtga cagtgagctg gaatagcggc 540

gccctgacat ccggcgtgca taccttccct gccgtgctgc aaagctccgg cctgtattcc 600

ctgtcctccg tggtgacagt gcccagcagc tccctgggaa ccaagaccta cacctgcaac 660

gtggaccaca aacccagcaa caccaaggtg gacaagaggg tggaaagcaa gtacggccct 720

ccttgccctc cttgtcctgc tcccgagttc ctgggaggcc ccagcgtgtt cctgttcccc 780

cctaagccca aggacaccct catgatctcc aggacccccg aggtgacctg cgtggtggtg 840

gatgtgagcc aggaagaccc ggaggtgcag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 900

cacaacgcca agaccaagcc cagggaggag cagttcaaca gcacctacag ggtggtgtcc 960

gtcctgaccg tgctgcacca ggactggctg aacggcaaag agtacaagtg caaggtgagc 1020

aacaagggcc tgcccagctc catcgagaag acaatctcca aggccaaggg ccagcccagg 1080

gaacctcagg tgtataccct gcctcccagc caggaggaga tgaccaagaa tcaggtgagc 1140

ctgacctgcc tggtgaaagg attctacccc agcgatatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1200

ggccagcccg agaacaacta caagaccaca ccccccgtcc tcgactccga tggctccttt 1260

ttcctgtatt ccaggctcac cgtggacaag tccaggtggc aggaaggcaa cgtgtttagc 1320

tgcagcgtga tgcacgaggc tctgcacaac cactatacac agaagagcct ctccctgtcc 1380

ctcggcaagt ga 1392

<210> 393

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 393

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Glu Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Trp Ile Asp Pro Val Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Asn Ser Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Tyr Asp Gly Tyr Leu Phe Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

115 120 125

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

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe

260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln

340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

370 375 380

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

385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu

405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440

<210> 394

<211> 1392

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 394

atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcacagcgag 60

gtgcagctgg tggagagcgg aggagtggtg gtgcagcctg gcggaagcct gaggctgagc 120

tgtgccgcga gcggcttcaa catcgaggac tactacatgc actgggtgag acaggccccc 180

ggcaaaggac tggagtgggt gagctggatc gaccccgtga atggcgacac agagtacgcc 240

gacagcgtga agggcaggtt caccatcagc gccgacaaca gcaagaacag cctgtacctg 300

cagatgaaca gcctgaggac cgaggatacc gccctgtact actgcaactt ctacgacggc 360

tacctgttcg ccttctgggg acagggcacc ctggtgaccg tgagcagcgc tagcaccaaa 420

ggcccctccg tgtttcctct ggccccctgc agcagaagca ccagcgagag cacagccgct 480

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gagcccgtga cagtgagctg gaatagcggc 540

gccctgacat ccggcgtgca taccttccct gccgtgctgc aaagctccgg cctgtattcc 600

ctgtcctccg tggtgacagt gcccagcagc tccctgggaa ccaagaccta cacctgcaac 660

gtggaccaca aacccagcaa caccaaggtg gacaagaggg tggaaagcaa gtacggccct 720

ccttgccctc cttgtcctgc tcccgagttc ctgggaggcc ccagcgtgtt cctgttcccc 780

cctaagccca aggacaccct catgatctcc aggacccccg aggtgacctg cgtggtggtg 840

gatgtgagcc aggaagaccc ggaggtgcag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 900

cacaacgcca agaccaagcc cagggaggag cagttcaaca gcacctacag ggtggtgtcc 960

gtcctgaccg tgctgcacca ggactggctg aacggcaaag agtacaagtg caaggtgagc 1020

aacaagggcc tgcccagctc catcgagaag acaatctcca aggccaaggg ccagcccagg 1080

gaacctcagg tgtataccct gcctcccagc caggaggaga tgaccaagaa tcaggtgagc 1140

ctgacctgcc tggtgaaagg attctacccc agcgatatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1200

ggccagcccg agaacaacta caagaccaca ccccccgtcc tcgactccga tggctccttt 1260

ttcctgtatt ccaggctcac cgtggacaag tccaggtggc aggaaggcaa cgtgtttagc 1320

tgcagcgtga tgcacgaggc tctgcacaac cactatacac agaagagcct ctccctgtcc 1380

ctcggcaagt ga 1392

<210> 395

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 395

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Glu Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Trp Ile Asp Pro Val Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Asn Ser Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Asn Phe Tyr Asp Gly Tyr Leu Phe Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

115 120 125

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

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe

260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln

340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

370 375 380

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

385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu

405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440

<210> 396

<211> 1392

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 396

atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcaaagcgg cgccgaggtg aagaaacccg gagccagcgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcga gcggcttcaa catcgaggac tactacatgc actgggtgag acaggccacc 180

ggccaaggcc tggagtggat gggctggatc gaccccgtga acggcgacac cgagtacgcc 240

cagaagttcc agggcagggt gaccatgacc gccaacacca gcatcagcac cgcctacatg 300

gagctgagca gcctgaggag cgaggacacc gccgtgtact actgcgctcg ttacgacggc 360

tacctgtttg ccttctgggg ccagggcacc ctggtgacag tgagctccgc tagcaccaaa 420

ggcccctccg tgtttcctct ggccccctgc agcagaagca ccagcgagag cacagccgct 480

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gagcccgtga cagtgagctg gaatagcggc 540

gccctgacat ccggcgtgca taccttccct gccgtgctgc aaagctccgg cctgtattcc 600

ctgtcctccg tggtgacagt gcccagcagc tccctgggaa ccaagaccta cacctgcaac 660

gtggaccaca aacccagcaa caccaaggtg gacaagaggg tggaaagcaa gtacggccct 720

ccttgccctc cttgtcctgc tcccgagttc ctgggaggcc ccagcgtgtt cctgttcccc 780

cctaagccca aggacaccct catgatctcc aggacccccg aggtgacctg cgtggtggtg 840

gatgtgagcc aggaagaccc ggaggtgcag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 900

cacaacgcca agaccaagcc cagggaggag cagttcaaca gcacctacag ggtggtgtcc 960

gtcctgaccg tgctgcacca ggactggctg aacggcaaag agtacaagtg caaggtgagc 1020

aacaagggcc tgcccagctc catcgagaag acaatctcca aggccaaggg ccagcccagg 1080

gaacctcagg tgtataccct gcctcccagc caggaggaga tgaccaagaa tcaggtgagc 1140

ctgacctgcc tggtgaaagg attctacccc agcgatatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1200

ggccagcccg agaacaacta caagaccaca ccccccgtcc tcgactccga tggctccttt 1260

ttcctgtatt ccaggctcac cgtggacaag tccaggtggc aggaaggcaa cgtgtttagc 1320

tgcagcgtga tgcacgaggc tctgcacaac cactatacac agaagagcct ctccctgtcc 1380

ctcggcaagt ga 1392

<210> 397

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 397

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Glu Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Val Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asn Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Asp Gly Tyr Leu Phe Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

115 120 125

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

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe

260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln

340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

370 375 380

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

385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu

405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440

<210> 398

<211> 1392

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 398

atggagtgga gctgggtgtt cctgttcttc ctgagcgtga ccaccggcgt gcactcccag 60

gtgcagctgg tgcaaagcgg cgccgaggtg aagaaacccg gagccagcgt gaaggtgagc 120

tgcaaggcga gcggcttcaa catcgaggac tactacatgc actgggtgag acaggccacc 180

ggccaaggcc tggagtggat gggctggatc gaccccgtga acggcgacac cgagtacgcc 240

cagaagttcc agggcagggt gaccatgacc gccaacacca gcatcagcac cgcctacatg 300

gagctgagca gcctgaggag cgaggacacc gccgtgtact actgcaactt ctacgacggc 360

tacctgtttg ccttctgggg ccagggcacc ctggtgacag tgagctccgc tagcaccaaa 420

ggcccctccg tgtttcctct ggccccctgc agcagaagca ccagcgagag cacagccgct 480

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gagcccgtga cagtgagctg gaatagcggc 540

gccctgacat ccggcgtgca taccttccct gccgtgctgc aaagctccgg cctgtattcc 600

ctgtcctccg tggtgacagt gcccagcagc tccctgggaa ccaagaccta cacctgcaac 660

gtggaccaca aacccagcaa caccaaggtg gacaagaggg tggaaagcaa gtacggccct 720

ccttgccctc cttgtcctgc tcccgagttc ctgggaggcc ccagcgtgtt cctgttcccc 780

cctaagccca aggacaccct catgatctcc aggacccccg aggtgacctg cgtggtggtg 840

gatgtgagcc aggaagaccc ggaggtgcag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 900

cacaacgcca agaccaagcc cagggaggag cagttcaaca gcacctacag ggtggtgtcc 960

gtcctgaccg tgctgcacca ggactggctg aacggcaaag agtacaagtg caaggtgagc 1020

aacaagggcc tgcccagctc catcgagaag acaatctcca aggccaaggg ccagcccagg 1080

gaacctcagg tgtataccct gcctcccagc caggaggaga tgaccaagaa tcaggtgagc 1140

ctgacctgcc tggtgaaagg attctacccc agcgatatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1200

ggccagcccg agaacaacta caagaccaca ccccccgtcc tcgactccga tggctccttt 1260

ttcctgtatt ccaggctcac cgtggacaag tccaggtggc aggaaggcaa cgtgtttagc 1320

tgcagcgtga tgcacgaggc tctgcacaac cactatacac agaagagcct ctccctgtcc 1380

ctcggcaagt ga 1392

<210> 399

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 399

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Glu Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Val Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asn Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Asn Phe Tyr Asp Gly Tyr Leu Phe Ala Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu

115 120 125

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

130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro

210 215 220

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

225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe

260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln

340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

370 375 380

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

385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu

405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440

<210> 400

<211> 720

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 400

atgagcgtgc ccacccaggt gctgggactg ctgctgctgt ggctgaccga cgccaggtgc 60

gacatcgtga tgacccagac acccctgagc ctgagcgtga cacctggcca gcctgccagc 120

atcagctgca ggagcagcaa gagcctgctg cacagcgacg gcaacaccta cctgtactgg 180

tacctgcaga agcccggcca gcctcctcag ctgctgatct acaggatgag caacctggcc 240

tccggcgtgc ctgacaggtt cagcggaagc ggcagcggca ccgacttcac cctgaagatc 300

agcagagtgg aggccgagga cgtcggcgtg tactactgca tgcagcacct ggagtacccc 360

ttcaccttcg gcggcggcac caaggtggag atcaagcgta cggtggctgc cccctccgtg 420

ttcatcttcc cccccagcga tgagcagctg aagagcggca cagccagcgt ggtgtgcctg 480

ctgaacaact tctaccccag ggaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgccctgcag 540

agcggcaaca gccaggagtc cgtgaccgag caggacagca aggacagcac ctacagcctg 600

agcagcacac tgaccctgag caaggccgac tacgagaagc acaaggtgta cgcctgcgag 660

gtgacccatc agggcctgag cagccccgtg accaagagct tcaacagggg cgagtgctga 720

<210> 401

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 401

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg 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 Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His
85 90 95

Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 402

<211> 720

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 402

atgagcgtgc ctacccaggt gctgggcctg ctgctgctgt ggctgaccga cgccaggtgc 60

gacatcgtga tgacccagac ccccctgagc tcccctgtga cactgggcca gcccgctagc 120

atctcctgca ggagcagcaa gagcctgctg cacagcgacg gcaacaccta cctgtactgg 180

ctgcagcaga gacctggcca gcctcccagg ctgctgatct acaggatgag caacctggcc 240

agcggcgtgc ccgatagatt cagcggcagc ggagccggca ccgacttcac cctgaagatc 300

agcagagtgg aggccgagga cgtgggcgtg tactactgca tgcagcacct ggagtacccc 360

ttcaccttcg gcggcggcac caaggtggag atcaagcgta cggtggctgc cccctccgtg 420

ttcatcttcc cccccagcga tgagcagctg aagagcggca cagccagcgt ggtgtgcctg 480

ctgaacaact tctaccccag ggaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgccctgcag 540

agcggcaaca gccaggagtc cgtgaccgag caggacagca aggacagcac ctacagcctg 600

agcagcacac tgaccctgag caaggccgac tacgagaagc acaaggtgta cgcctgcgag 660

gtgacccatc agggcctgag cagccccgtg accaagagct tcaacagggg cgagtgctga 720

<210> 403

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 403

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

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

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215
<210> 404
<211> 720
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide
<400> 404
atgtccgtgc ctacccaggt gctgggcctg ctgctgctgt ggctgaccga cgctaggtgc 60

gagatcgtga tgacccagac ccccctgagc ctgagcatca cccctggcga acaggccagc 120

atcagctgca ggagcagcaa gagcctgctg cacagcgacg gcaacaccta cctgtactgg 180
ttcctgcaga aggccaggcc cgtgtccacc ctgctgatct acaggatgtc caacctggcc 240
agcggcgtgc ccgatagatt cagcggctcc ggcagcggca cagacttcac cctgaagatc 300
agcagggtgg aggccgagga cttcggcgtg tactactgca tgcagcacct ggagtaccct 360
ttcaccttcg gcggcggcac caaggtggag atcaagcgta cggtggctgc cccctccgtg 420
ttcatcttcc cccccagcga tgagcagctg aagagcggca cagccagcgt ggtgtgcctg 480
ctgaacaact tctaccccag ggaggccaag gtgcagtgga aggtggacaa cgccctgcag 540

agcggcaaca gccaggagtc cgtgaccgag caggacagca aggacagcac ctacagcctg 600
agcagcacac tgaccctgag caaggccgac tacgagaagc acaaggtgta cgcctgcgag 660
gtgacccatc agggcctgag cagccccgtg accaagagct tcaacagggg cgagtgctga 720

<210> 405
<211> 219
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 405

Glu Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Ile Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Lys Ala Arg Pro Val
35 40 45
Ser Thr Leu Leu Ile Tyr Arg 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 Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Phe Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His
85 90 95
Leu Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln

145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

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

180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 406

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 406

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 407

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 407

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 408

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 408

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 409

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 409

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 410

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 410

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 411

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 411

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

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

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 412

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 412

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

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
100 105

<210>
413
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 413
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 414

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 414

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 415

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 415

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 416

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 416

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 417
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 417
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Met Glu Leu Arg Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 418

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 418

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 419

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 419

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 420

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 420

Gly Phe Ile Ile Lys Ala Thr Tyr Met His

1 5 10

<210> 421

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 421

Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Glu Thr Lys Tyr Asp Pro Lys Phe Gln

1 5 10 15

Val

<210> 422

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 422

Tyr Ala Trp Tyr Phe Asp Val

1 5

<210> 423

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 423

Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Phe Leu Ala

1 5 10

<210> 424

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 424

His Ala Lys Thr Leu Ala Glu

1 5

<210> 425

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 425

Gln His Tyr Tyr Gly Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 426

<211> 103

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 426

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gly Gly
85 90 95

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100

<210> 427

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 427

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Thr
85 90 95
Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 428
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 428
Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr Ala Met His
1 5 10

<210> 429
<211> 16

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 429
Thr Phe Ile Pro Leu Leu Asp Thr Ser Asp Tyr Asn Gln Asn Phe Lys
1 5 10 15

<210> 430

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 430

Met Gly Val Thr His Ser Tyr Val Met Asp Ala

1 5 10

<210> 431

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 431

Arg Ala Ser Gln Pro Ile Ser Ile Ser Val His

1 5 10

<210> 432

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 432

Phe Ala Ser Gln Ser Ile Ser

1 5

<210> 433

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 433

Gln Gln Thr Phe Ser Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 434

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 434

Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Glu Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

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

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 435

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 435

Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15
Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

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

85 90 95
Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 436
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 436
Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Asp Ile Asn Pro Asn Leu Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Phe

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 437
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 437
Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr

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

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

<210> 438
<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 438

Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Asn Val Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

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

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 439

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 439

Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe

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

<210> 440
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 440
Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15
Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 441
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 441

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

<210> 442
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 442

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

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

Ala Arg Asn Tyr Arg Val Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 443

<211> 525

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 443

Met Trp Glu Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Phe Leu Gln Pro Leu Trp
1 5 10 15
Val Ala Pro Val Lys Pro Leu Gln Pro Gly Ala Glu Val Pro Val Val
20 25 30

Trp Ala Gln Glu Gly Ala Pro Ala Gln Leu Pro Cys Ser Pro Thr Ile
35 40 45
Pro Leu Gln Asp Leu Ser Leu Leu Arg Arg Ala Gly Val Thr Trp Gln
50 55 60
His Gln Pro Asp Ser Gly Pro Pro Ala Ala Ala Pro Gly His Pro Leu
65 70 75 80

Ala Pro Gly Pro His Pro Ala Ala Pro Ser Ser Trp Gly Pro Arg Pro
85 90 95

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

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

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

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

325 330 335

Leu Gln Glu Gln Gln Leu Asn Ala Thr Val Thr Leu Ala Ile Ile Thr

340 345 350

Val Thr Pro Lys Ser Phe Gly Ser Pro Gly Ser Leu Gly Lys Leu Leu

355 360 365

Cys Glu Val Thr Pro Val Ser Gly Gln Glu Arg Phe Val Trp Ser Ser

370 375 380

Leu Asp Thr Pro Ser Gln Arg Ser Phe Ser Gly Pro Trp Leu Glu Ala

385 390 395 400

Gln Glu Ala Gln Leu Leu Ser Gln Pro Trp Gln Cys Gln Leu Tyr Gln

405 410 415

Gly Glu Arg Leu Leu Gly Ala Ala Val Tyr Phe Thr Glu Leu Ser Ser

420 425 430

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

435 440 445

His Leu Leu Leu Phe Leu Ile Leu Gly Val Leu Ser Leu Leu Leu Leu

450 455 460

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

465 470 475 480

Arg Arg Phe Ser Ala Leu Glu Gln Gly Ile His Pro Pro Gln Ala Gln

485 490 495

Ser Lys Ile Glu Glu Leu Glu Gln Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro

500 505 510

Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Gln Leu

515 520 525

<210> 444

<211> 521

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 444

Met Arg Glu Asp Leu Leu Leu Gly Phe Leu Leu Leu Gly Leu Leu Trp

1 5 10 15

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

His Gln Gly Met Pro Ser Pro Arg Gln Pro Ala Pro Gly Arg Tyr Thr
85 90 95
Val Leu Ser Val Ala Pro Gly Gly Leu Arg Ser Gly Arg Gln Pro Leu
100 105 110
His Pro His Val Gln Leu Glu Glu Arg Gly Leu Gln Arg Gly Asp Phe
115 120 125
Ser Leu Trp Leu Arg Pro Ala Leu Arg Thr Asp Ala Gly Glu Tyr His
130 135 140

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

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

Glu Pro Val Ala Pro Leu Thr Val Tyr Ala Ala Glu Gly Ser Arg Val
260 265 270

Glu Leu Pro Cys His Leu Pro Pro Gly Val Gly Thr Pro Ser Leu Leu
275 280 285
Ile Ala Lys Trp Thr Pro Pro Gly Gly Gly Pro Glu Leu Pro Val Ala
290 295 300
Gly Lys Ser Gly Asn Phe Thr Leu His Leu Glu Ala Val Gly Leu Ala
305 310 315 320
Gln Ala Gly Thr Tyr Thr Cys Ser Ile His Leu Gln Gly Gln Gln Leu
325 330 335

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

Glu Arg Trp Gln Cys Gln Leu Tyr Glu Gly Gln Arg Leu Leu Gly Ala
405 410 415
Thr Val Tyr Ala Ala Glu Ser Ser Ser Gly Ala His Ser Ala Arg Arg
420 425 430
Ile Ser Gly Asp Leu Lys Gly Gly His Leu Val Leu Val Leu Ile Leu
435 440 445
Gly Ala Leu Ser Leu Phe Leu Leu Val Ala Gly Ala Phe Gly Phe His
450 455 460

Trp Trp Arg Lys Gln Leu Leu Leu Arg Arg Phe Ser Ala Leu Glu His
465 470 475 480
Gly Ile Gln Pro Phe Pro Ala Gln Arg Lys Ile Glu Glu Leu Glu Arg
485 490 495
Glu Leu Glu Thr Glu Met Gly Gln Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro

500 505 510

Gln Leu Glu Pro Glu Pro Arg Gln Leu

515 520

<210> 445

<211> 533

<212> PRT

<213

> Macaca fascicularis

<220><221> MOD_RES

<222> (74)..(74)

<223> Any amino acid

<400> 445

Met Trp Glu Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Phe Leu Gln Pro Leu Trp

1 5 10 15

Val Ala Pro Val Lys Pro Pro Gln Pro Gly Ala Glu Ile Ser Val Val

20 25 30

Trp Ala Gln Glu Gly Ala Pro Ala Gln Leu Pro Cys Ser Pro Thr Ile

35 40 45

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

50 55 60

His Gln Pro Asp Ser Gly Pro Pro Ala Xaa Ala Pro Gly His Pro Pro

65 70 75 80

Val Pro Gly His Arg Pro Ala Ala Pro Tyr Ser Trp Gly Pro Arg Pro

85 90 95

Arg Arg Tyr Thr Val Leu Ser Val Gly Pro Gly Gly Leu Arg Ser Gly

100 105 110

Arg Leu Pro Leu Gln Pro Arg Val Gln Leu Asp Glu Arg Gly Arg Gln

115 120 125

Arg Gly Asp Phe Ser Leu Trp Leu Arg Pro Ala Arg Arg Ala Asp Ala

130 135 140

Gly Glu Tyr Arg Ala Thr Val His Leu Arg Asp Arg Ala Leu Ser Cys

145 150 155 160

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

165 170 175

Gly Ser Leu Arg Thr Ser Asp Trp Val Ile Leu Asn Cys Ser Phe Ser

180 185 190

Arg Pro Asp Arg Pro Ala Ser Val His Trp Phe Arg Ser Arg Gly Gln

195 200 205

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

210 215 220

Phe Leu Phe Leu Pro His Val Gly Pro Met Asp Ser Gly Leu Trp Gly

225 230 235 240

Cys Ile Leu Thr Tyr Arg Asp Gly Phe Asn Val Ser Ile Met Tyr Asn

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Gly Thr Gln Ser Phe Leu Thr Ala Lys Trp Ala Pro Pro Gly Gly Gly

290 295 300

Pro Asp Leu Leu Val Ala Gly Asp Asn Gly Asp Phe Thr Leu Arg Leu

305 310 315 320

Glu Asp Val Ser Gln Ala Gln Ala Gly Thr Tyr Ile Cys His Ile Arg

325 330 335

Leu Gln Gly Gln Gln Leu Asn Ala Thr Val Thr Leu Ala Ile Ile Thr

340 345 350

Val Thr Pro Lys Ser Phe Gly Ser Pro Gly Ser Leu Gly Lys Leu Leu

355 360 365

Cys Glu Val Thr Pro Ala Ser Gly Gln Glu His Phe Val Trp Ser Pro

370 375 380

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

385 390 395 400

Gln Glu Ala Gln Leu Leu Ser Gln Pro Trp Gln Cys Gln Leu His Gln

405 410 415

Gly Glu Arg Leu Leu Gly Ala Ala Val Tyr Phe Thr Glu Leu Ser Ser

420 425 430

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

435 440 445

His Leu Pro Leu Phe Leu Ile Leu Gly Val Leu Phe Leu Leu Leu Leu

450 455 460

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

465 470 475 480

Arg Arg Phe Ser Ala Leu Glu Gln Gly Ile His Pro Pro Gln Ala Gln

485 490 495

Ser Lys Ile Glu Glu Leu Glu Gln Glu Pro Glu Leu Glu Pro Glu Pro

500 505 510

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

515 520 525

Glu Pro Glu Gln Leu

530

<210> 446

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Asp, Asn, Ser or Gln

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> Ala or Ser

<220

><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> Gln or Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Glu or Gly

<400> 446

Asp Ile Asn Pro Asn Xaa Gly Gly Thr Ile Tyr Xaa Gln Lys Phe Xaa
1 5 10 15

Xaa

<210> 447

<211> 441

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 447

Leu Gln Pro Gly Ala Glu Val Pro Val Val Trp Ala Gln Glu Gly Ala
1 5 10 15

Pro Ala Gln Leu Pro Cys Ser Pro Thr Ile Pro Leu Gln Asp Leu Ser
20 25 30

Leu Leu Arg Arg Ala Gly Val Thr Trp Gln His Gln Pro Asp Ser Gly
35 40 45

Pro Pro Ala Ala Ala Pro Gly His Pro Leu Ala Pro Gly Pro His Pro
50 55 60

Ala Ala Pro Ser Ser Trp Gly Pro Arg Pro Arg Arg Tyr Thr Val Leu
65 70 75 80

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

Arg Val Gln Leu Asp Glu Arg Gly Arg Gln Arg Gly Asp Phe Ser Leu
100 105 110

Trp Leu Arg Pro Ala Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Tyr Arg Ala Ala
115 120 125

Val His Leu Arg Asp Arg Ala Leu Ser Cys Arg Leu Arg Leu Arg Leu
130 135 140

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

Val Ser Pro Met Asp Ser Gly Pro Trp Gly Cys Ile Leu Thr Tyr Arg
210 215 220
Asp Gly Phe Asn Val Ser Ile Met Tyr Asn Leu Thr Val Leu Gly Leu
225 230 235 240
Glu Pro Pro Thr Pro Leu Thr Val Tyr Ala Gly Ala Gly Ser Arg Val
245 250 255
Gly Leu Pro Cys Arg Leu Pro Ala Gly Val Gly Thr Arg Ser Phe Leu
260 265 270

Thr Ala Lys Trp Thr Pro Pro Gly Gly Gly Pro Asp Leu Leu Val Thr
275 280 285
Gly Asp Asn Gly Asp Phe Thr Leu Arg Leu Glu Asp Val Ser Gln Ala
290 295 300
Gln Ala Gly Thr Tyr Thr Cys His Ile His Leu Gln Glu Gln Gln Leu
305 310 315 320
Asn Ala Thr Val Thr Leu Ala Ile Ile Thr Val Thr Pro Lys Ser Phe
325 330 335

Gly Ser Pro Gly Ser Leu Gly Lys Leu Leu Cys Glu Val Thr Pro Val
340 345 350
Ser Gly Gln Glu Arg Phe Val Trp Ser Ser Leu Asp Thr Pro Ser Gln
355 360 365
Arg Ser Phe Ser Gly Pro Trp Leu Glu Ala Gln Glu Ala Gln Leu Leu
370 375 380
Ser Gln Pro Trp Gln Cys Gln Leu Tyr Gln Gly Glu Arg Leu Leu Gly

385 390 395 400

Ala Ala Val Tyr Phe Thr Glu Leu Ser Ser Pro Gly Ala Gln Arg Ser
405 410 415
Gly Arg Ala Pro Gly Ala Leu Pro Ala Gly His Leu Leu His His His
420 425 430
His His His His His His Gly Gly Gln
435 440

<210> 448
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 448
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

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

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

<210> 449
<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 449

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
100 105

<210> 450

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 450

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

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
65 70 75 80
Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Thr
85 90 95
Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 451
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 451
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Leu Asp Tyr Glu
20 25 30
Gly Asp Ser Asp Met Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45
Gln Leu Leu Ile Ser Gly Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
65 70 75 80
Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Thr
85 90 95
Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 452
<211> 111
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 452

Asp Ile Val Leu Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Leu Asp Tyr Glu
20 25 30

Gly Asp Ser Asp Met Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Gln Leu Leu Ile Ser Gly Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
65 70 75 80

Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Thr
85 90 95

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 453

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 453

Asp Ile Val Leu Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Leu Asp Tyr Glu
20 25 30

Gly Asp Ser Asp Met Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

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

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser
65 70 75 80
Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Thr
85 90 95
Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 454
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 454
Asp Ile Asn Pro Asn Gly Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Glu

<210> 455
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 455
Asp Ile Asn Pro Asn Gln Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Glu

<210> 456
<211> 17
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 456

Asp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Glu

<210> 457

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 457

Asp Ile Asn Pro Asn Asp Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Glu

<210> 458

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 458

Asp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Glu

<210> 459

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 459

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Ser Leu Asp Tyr Glu

20 25 30

Gly Asp Ser Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Thr

85 90 95

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 460

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 460

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Ser Leu Asp Tyr Glu

20 25 30

Gly Asp Ser Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Thr

85 90 95

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 461

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 461

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ala Ser Gln Ser Leu Asp Tyr Glu

20 25 30

Gly Asp Ser Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Ser Gly Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Asp

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Thr

85 90 95

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 462

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 462

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

<210> 463

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 463

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

Ile Asn Pro Asn Gly Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Glu
50 55 60

Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
65 70 75 80
Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
85 90 95
Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 464
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 464
Glu Val Leu Leu Leu Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15
Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Asn Val Asp Trp Val Lys Gln Arg His Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Asp Ile Asn Pro Asn Gln Gly Gly Thr Ile Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Phe
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Arg Asn Tyr Arg Trp Phe Gly Ala Met Asp His Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 465

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 465

Lys Thr Ser Gln Asn Ile Phe Glu Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 466

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 466

Asn Ala Ser Pro Leu Gln Ala

1 5

<210> 467

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 467

His Gln Tyr Tyr Ser Gly Tyr Thr

1 5

<210> 468

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 468

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr His Met Ala

1 5 10

<210> 469

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 469

Ser Ile Thr Leu Asp Ala Thr Tyr Thr Tyr Tyr Arg Asp Ser Val Arg

1 5 10 15

Gly

<210> 470

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 470

His Arg Gly Phe Ser Val Trp Leu Asp Tyr

1 5 10