(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0154675
(43) 공개일자 2024년10월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *G01N 33/574* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2803 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2024-7034045
(22) 출원일자(국제) 2023년03월15일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년10월11일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/064478
(87) 국제공개번호 WO 2023/178208
국제공개일자 2023년09월21일
(30) 우선권주장
63/320,646 2022년03월16일 미국(US)

(71) 출원인
주식회사 에스티큐브앤컴퍼니
서울특별시 강남구 삼성로96길 12 ,7층(삼성동,정석빌딩)
(72) 발명자
유, 스테픈, 에스.
미국 버지니아 20120 센터빌 쥴 스타 드라이브 5233
(74) 대리인
특허법인 광장리앤고

전체 청구항 수 : 총 82 항

(54) 발명의 명칭 **BTN1A1 결합 단백질 및 이의 이용 방법**

(57) 요 약

BTN1A1에 면역 특이적으로 결합하는 항원 결합 단편을 갖는 분자, 예를 들어, 항-BTN1A1 항체가 본원에 제공된다. 이러한 분자는 BTN1A1에 면역 특이적으로 결합하는 항원 결합 단편을 갖는 분자를 포함한다. 또한, 환자의 체액 또는 조직과 같은 시료에서 BTN1A1의 존재를 검출하여 BTN1A1에 의한 질환 또는 병태를 진단하고 치료하는 데 사용하는 방법을 포함하는, 이들 분자를 제조하고 사용하는 방법이 제공된다.

대 표 도

(52) CPC특허분류
G01N 33/57484 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/24 (2013.01)
C07K 2317/34 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

(a) (i) 서열 번호 19의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역 및 서열 번호 20의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역;

(ii) 서열 번호 66의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역 및 서열 번호 68의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역; 또는

(iii) 서열 번호 67의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역 및 서열 번호 69의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역

을 포함하는 항체에 의해 인식되는 BTN1A1의 에피토프에 결합하거나;

(b) (i) 서열 번호 19의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역 및 서열 번호 20의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역;

(ii) 서열 번호 66의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역 및 서열 번호 68의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역; 또는

(iii) 서열 번호 67의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역 및 서열 번호 69의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역

을 포함하는, 항체와 BTN1A1에 대한 결합에 대해 경쟁하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 2

BTN1A1에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서, 항체 또는 이의 결합 단편이

(a) 표 1에 기재된 바와 같은 항체 STC43H11-1의 경쇄 가변 영역(VL) 상보성 결정 영역 1(CDR1), VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 VL; 및/또는 표 2에 기재된 바와 같은 항체 STC43H11-1의 중쇄 가변 영역(VH) 상보성 결정 영역 1(CDR1), VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 VH;

(b) 서열 번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL의 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3의 아미노산 서열을 각각 갖는 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 VL; 및/또는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 갖는 VH의 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3의 아미노산 서열을 각각 갖는 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 VH;

(c) 표 3에 기재된 바와 같은 항체 STC43G3-1의 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 VL; 및/또는 표 4에 기재된 바와 같은 항체 STC43G3-1의 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 VH;

(d) 서열 번호 66의 아미노산 서열을 갖는 VL의 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3의 아미노산 서열을 각각 갖는 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 VL; 및/또는 서열 번호 68의 아미노산 서열을 갖는 VH의 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3의 아미노산 서열을 각각 갖는 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 VH;

(e) 표 5에 기재된 바와 같은 항체 STC85F1-1의 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 VL; 및/또는 표 6에 기재된 바와 같은 항체 STC85F1-1의 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 VH; 또는

(f) 서열 번호 67의 아미노산 서열을 갖는 VL의 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3의 아미노산 서열을 각각 갖는 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 VL; 및/또는 서열 번호 69의 아미노산 서열을 갖는 VH의 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3의 아미노산 서열을 각각 갖는 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 VH

를 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 3

제2항에 있어서,

(a) VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3 아미노산 서열은 카밧(Kabat) 넘버링 시스템에

따르거나;

(b) VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3 아미노산 서열은 코티아(Chothia) 넘버링 시스템에 따르거나;

(c) VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3 아미노산 서열은 ABM 넘버링 시스템에 따르거나;

(d) VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3 아미노산 서열은 콘택트(Contact) 넘버링 시스템에 따르거나;

(e) VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3 아미노산 서열은 IMGT 넘버링 시스템에 따르는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 4

제2항에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편이

(a) 표 7에 기재된 바와 같은 항체 STC43H11-1 중 어느 하나의 VL 프레임워크 1(FR1), VL FR2, VL FR3 및 VL FR4를 추가로 포함하는 VL; 및/또는 표 8에 기재된 바와 같은 항체 STC43H11-1 중 어느 하나의 VH 프레임워크 1(FR1), VH FR2, VH FR3 및 VH FR4를 추가로 포함하는 VH;

(b) 표 7에 기재된 바와 같은 항체 STC43G3-1 중 어느 하나의 VL 프레임워크 1(FR1), VL FR2, VL FR3 및 VL FR4를 추가로 포함하는 VL; 및/또는 표 8에 기재된 바와 같은 항체 STC43G3-1 중 어느 하나의 VH 프레임워크 1(FR1), VH FR2, VH FR3 및 VH FR4를 추가로 포함하는 VH; 또는

(c) 표 7에 기재된 바와 같은 항체 STC85F1-1 중 어느 하나의 VL 프레임워크 1(FR1), VL FR2, VL FR3 및 VL FR4를 추가로 포함하는 VL; 및/또는 표 8에 기재된 바와 같은 항체 STC85F1-1 중 어느 하나의 VH 프레임워크 1(FR1), VH FR2, VH FR3 및 VH FR4를 추가로 포함하는 VH

를 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 5

제2항에 있어서,

(a) VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3은 각각 서열 번호 5, 6 및 7의 아미노산 서열을 포함하고, VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3은 각각 서열 번호 8, 9, 및 10의 아미노산 서열을 포함하거나;

(b) VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3은 각각 서열 번호 74, 75 및 76의 아미노산 서열을 포함하고, VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3은 각각 서열 번호 71, 72 및 73의 아미노산 서열을 포함하거나;

(c) VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3은 각각 서열 번호 80, 81 및 82의 아미노산 서열을 포함하고, VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3은 각각 서열 번호 77, 78 및 79의 아미노산 서열을 포함하거나;

(d) VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3은 각각 서열 번호 86, 87 및 88의 아미노산 서열을 포함하고, VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3은 각각 서열 번호 83, 84 및 85의 아미노산 서열을 각각 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 6

제2항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편이 서열 번호 19와 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 7

제2항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편이 서열 번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 8

제2항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편이 서열 번호 20과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 9

제2항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편이 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 10

제2항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편이 서열 번호 19와 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 및 서열 번호 20과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, VH를 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 11

제2항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편이

(a) 서열 번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 및

(b) 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 VH

를 포함하는, 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 12

제2항에 있어서,

(a) VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3은 각각 서열 번호 38, 39 및 40의 아미노산 서열을 포함하고, VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3은 각각 서열 번호 44, 45 및 46의 아미노산 서열을 포함하거나;

(b) VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3은 각각 서열 번호 94, 95 및 96의 아미노산 서열을 포함하고, VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3은 각각 서열 번호 91, 92 및 93의 아미노산 서열을 포함하거나;

(c) VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3은 각각 서열 번호 100, 101 및 102의 아미노산 서열을 포함하고, VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3은 각각 서열 번호 97, 98, 및 99의 아미노산 서열을 포함하거나;

(d) VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3은 각각 서열 번호 106, 107 및 108의 아미노산 서열을 포함하고, VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3은 각각 서열 번호 103, 104, 및 105의 아미노산 서열을 각각 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 13

제2항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편이 서열 번호 66과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 14

제2항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편이 서열 번호 66의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는, 항체 또는 이의 항

원 결합 단편.

청구항 15

제2항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편이 서열 번호 68과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, VH를 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 16

제2항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편이 서열 번호 68의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 17

제2항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편이 서열 번호 66과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 및 서열 번호 68과 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 18

제2항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편이

(a) 서열 번호 66의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 및

(b) 서열 번호 68의 아미노산 서열을 포함하는 VH

를 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 19

제2항에 있어서,

(a) VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3은 각각 서열 번호 41, 42 및 43의 아미노산 서열을 포함하고, VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3은 각각 서열 번호 47, 48 및 49의 아미노산 서열을 포함하거나;

(b) VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3은 각각 서열 번호 114, 115 및 116의 아미노산 서열을 포함하고, VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3은 각각 서열 번호 111, 112, 및 113의 아미노산 서열을 포함하거나;

(c) VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3은 각각 서열 번호 120, 121 및 122의 아미노산 서열을 포함하고, VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3은 각각 서열 번호 117, 118, 및 119의 아미노산 서열을 포함하거나;

(d) VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3은 각각 서열 번호 126, 127 및 128의 아미노산 서열을 포함하고, VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3은 각각 서열 번호 123, 124 및 125의 아미노산 서열을 각각 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 20

제2항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편이 서열 번호 67과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 21

제2항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편이 서열 번호 67의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 22

제2항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편이 서열 번호 69와 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 23

제2항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편이 서열 번호 69의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 24

제2항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편이 서열 번호 67과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 및 서열 번호 69와 적어도 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 25

제2항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편이

(a) 서열 번호 67의 아미노산 서열을 포함하는 VL;

(b) 서열 번호 69의 아미노산 서열을 포함하는 VH

를 포함하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편이 인간 BTN1A1에 결합하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 27

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편이 마우스 BTN1A1에 결합하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

BTN1A1에 결합될 때, 항체 또는 항원 결합 단편이 서열 번호 1의 아미노산 서열 내의 잔기 361 내지 375 중 적어도 하나에 결합하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 29

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

BTN1A1에 결합될 때, 항체 또는 항원 결합 단편이 서열 번호 1의 아미노산 서열 내의 잔기 365 내지 372 중 적어도 하나에 결합하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 30

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

BTN1A1에 결합될 때, 항체 또는 항원 결합 단편이 서열 번호 1의 아미노산 서열 내의 잔기 366 내지 372 중 적어도 하나에 결합하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 31

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

BTN1A1에 결합될 때, 항체 또는 항원 결합 단편이 서열 번호 1의 아미노산 서열 내의 G365, D366, T368, D369, W370, A371, I372 및 G373으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 잔기에 결합하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 32

제31항에 있어서,

BTN1A1에 결합될 때, 항체 또는 항원 결합 단편이 서열 번호 1의 아미노산 서열 내의 G365에 결합하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 33

제31항에 있어서,

BTN1A1에 결합될 때, 항체 또는 항원 결합 단편이 서열 번호 1의 아미노산 서열 내의 D366에 결합하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 34

제31항에 있어서,

BTN1A1에 결합될 때, 항체 또는 항원 결합 단편이 서열 번호 1의 아미노산 서열 내의 T368에 결합하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 35

제31항에 있어서,

BTN1A1에 결합될 때, 항체 또는 항원 결합 단편이 서열 번호 1의 아미노산 서열 내의 D369에 결합하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 36

제31항에 있어서,

BTN1A1에 결합될 때, 항체 또는 항원 결합 단편이 서열 번호 1의 아미노산 서열 내의 W370에 결합하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 37

제31항에 있어서,

BTN1A1에 결합될 때, 항체 또는 항원 결합 단편이 서열 번호 1의 아미노산 서열 내의 A371에 결합하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 38

제31항에 있어서,

BTN1A1에 결합될 때, 항체 또는 항원 결합 단편이 서열 번호 1의 아미노산 서열 내의 I372에 결합하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 39

제31항에 있어서,

BTN1A1에 결합될 때, 항체 또는 항원 결합 단편이 서열 번호 1의 아미노산 서열 내의 G373에 결합하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 40

제31항에 있어서,

BTN1A1에 결합될 때, 항체 또는 항원 결합 단편이 서열 번호 1의 아미노산 서열 내의 D366, D369 및 I372에 결합하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 41

제31항에 있어서,

BTN1A1에 결합될 때, 항체 또는 항원 결합 단편이 서열 번호 1의 아미노산 서열 내의 G365, T368, D369, A371 및 I372에 결합하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 42

제31항에 있어서,

BTN1A1에 결합될 때, 항체 또는 항원 결합 단편이 서열 번호 1의 아미노산 서열 내의 D366, T368, D369, W370, A371, I372 및 G373에 결합하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서,

항체가 단클론 항체인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서,

항체가 인간화, 인간 또는 키메라 항체인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 45

제44항에 있어서,

인간화 항체가 탈면역화된 항체 또는 복합 인간 항체인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편이 Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fv, scFv, dsFv, 디아바디(diabody), 트리아바디(triabody), 테트라바디(tetrabody), 또는 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체인, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서,

항체 또는 이의 항원 결합 단편이 작용제(agent)에 접합되는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 48

제47항에 있어서,

작용제가 방사성 동위원소, 금속 킬레이트제, 효소, 형광 화합물, 생물발광 화합물 및 화학발광 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항의 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물.

청구항 50

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항의 항체의 VH, VL, 또는 VH 및 VL 둘 모두를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드.

청구항 51

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항의 항체의 중쇄, 경쇄, 또는 중쇄 및 경쇄 둘 모두를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드.

청구항 52

제50항 또는 제51항에 있어서,

폴리뉴클레오티드가 프로모터에 작동 가능하게 연결되는, 폴리뉴클레오티드.

청구항 53

제50항 내지 제52항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터.

청구항 54

제50항 내지 제52항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 세포.

청구항 55

제53항의 벡터를 포함하는 세포.

청구항 56

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 생산하는 단리된 세포.

청구항 57

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 키트.

청구항 58

제54항 내지 제56항 중 어느 한 항의 세포를 배양하여 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 발현시키는 단계를 포함하는, BTN1A1의 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제조하는 방법.

청구항 59

제50항 내지 제52항 중 어느 한 항의 폴리뉴클레오티드를 발현시키는 단계를 포함하는, BTN1A1의 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제조하는 방법.

청구항 60

시료를 제1항 내지 제48항 중 어느 한 항의 항-BTN1A1 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 접촉시키는 단계, 및 시료에 결합된 항-BTN1A1 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 존재를 검출하는 단계를 포함하는, 시료에서 BTN1A1를 검출하는 방법으로서, 시료에 결합된 항-BTN1A1 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 양의 백그라운드 초과의 검출은 시료에 BTN1A1이 존재한다는 것을 나타내는, 방법.

청구항 61

제60항에 있어서,

방법이 시료 내에서 검출된 BTN1A1의 양을 정량화하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 62

제60항 또는 제61항에 있어서,

항-BTN1A1 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 신호를 생성하는 검출 가능한 작용제와 접합되고, 검출하는 단계는 시료로부터 신호를 검출하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 63

제60항 또는 제61항에 있어서,

항-BTN1A1 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 시료 내 항-BTN1A1 항체 또는 항원 결합 단편에 특이적으로 결합하는 2차 결합 분자와 접촉되고, 검출하는 단계는 시료로부터 2차 결합 분자를 검출하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 64

제60항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서,

시료가 세포 함유 시료인, 방법.

청구항 65

제64항에 있어서,

시료 내 세포가 항-BTN1A1 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 접촉되기 전에 제자리에 고정되는, 방법.

청구항 66

제64항 또는 제65항에 있어서,

시료가 포르말린 고정 파라핀 포매(FFPE) 조직 시료인, 방법.

청구항 67

제60항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서,

시료가 암 조직이고; 선택적으로 암은 피부암, 췌장암, 유방암, 식도암 및 자궁내막암으로부터 선택되는, 방법.

청구항 68

제60항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서,

시료는 체액 시료이고; 선택적으로 체액 시료는 혈액, 혈청 또는 혈장인, 방법.

청구항 69

제60항 내지 제68중 어느 한 항에 있어서,

시료는 대상체로부터 획득되고, 방법은, 시료 내 BTN1A1의 양의 임계값 초과의 검출 시, 대상체가 BTN1A1-매개 질환 또는 병태를 갖거나 발병할 위험이 있는지를 진단하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 70

제69항에 있어서,

BTN1A1-매개 질환 또는 병태가 암인, 방법.

청구항 71

제69항 또는 제70항에 있어서,

대상체가 포유동물인, 방법.

청구항 72

제69항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서,

대상체가 인간인, 방법.

청구항 73

제60항 내지 제72항 중 어느 한 항의 방법을 수행하기 위한 키트.

청구항 74

대상체의 시료에서 BTN1A1를 검출하는 단계를 포함하는, BTN1A1 표적화제로 대상체를 치료하는 방법.

청구항 75

제74항에 있어서,

시료에서 BTN1A1를 검출하는 단계가 제60항 내지 제72항 중 어느 한 항의 방법을 포함하는, 방법.

청구항 76

제74항 또는 제75항에 있어서,

표적화제가 BTN1A1에 결합하는 길항성(antagonistic) 폴리펩티드인, 방법.

청구항 77

제74항 또는 제75항에 있어서,

표적화제가 BTN1A1에 결합하는 효현성(agonistic) 폴리펩티드인, 방법.

청구항 78

제76항 또는 제77항에 있어서,

BTN1A1에 결합하는 폴리펩티드가 항체 또는 이의 항원 결합 단편인, 방법.

청구항 79

제74항 또는 제75항에 있어서,

표적화제가 BTN1A1를 억제하는 소분자 화합물인, 방법.

청구항 80

제74항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서,

대상체가 BTN1A1에 의해 매개되는 질환 또는 병태를 갖는, 방법.

청구항 81

제74항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서,

방법이 BTN1A1를 발현하는 질환에 걸린 세포 집단을 제거하는, 방법.

청구항 82

제74항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서,

대상체가 암을 갖는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2022년 3월 16일자로 출원된 미국 임시특허출원 번호 63/320,646의 우선권의 이익을 주장하며, 그 개시 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] **전자 제출된 서열 목록에 대한 참조**

[0004] 본 출원은 본 출원과 함께 XML 파일 형식으로 제출된 컴퓨터 판독 가능한 서열 목록을 포함하며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 본 출원은 2023년 3월 15일에 생성되고 크키가 156,059 바이트인 "13532-025-228_SEQLIST.xml"라는 서열 목록 XML 파일과 함께 제출된다.

[0005] **1. 기술분야**

[0006] 본 발명은 일반적으로 암 면역학 및 분자 생물학 분야에 관한 것이다. BTN1A1에 면역특이적으로 결합하는 항-BTN1A1 항체 또는 항원 결합 단편을 갖는 다른 분자, 및 이의 용도가 본원에 제공된다.

발명의 내용

[0007] **2. 발명의 요약**

[0008] 본 개시 내용은 BTN1A1에 결합하는 항체와 같은 결합 단백질을 포함하여 BTN1A1(예를 들어, 인간 BTN1A1, 서열 번호 1)에 결합하는 단백질을 제공한다. 항체를 포함한 이러한 결합 단백질은 BTN1A1 폴리펩티드, BTN1A1 단편 및/또는 BTN1A1 에피토프에 결합할 수 있다. 항체를 포함한 이러한 결합 단백질은 효현제agonist)(예를 들어, BTN1A1 리간드 유사 신호 전달을 유도함)일 수 있다. 일부 실시양태에서, 결합 단백질은 BTN1A1과의 상호작용에 대해 BTN1A1 리간드와 경쟁하지 않는다(예를 들어, 비차단 항체).

[0009] 또한, 이러한 항체를 인코딩하는 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드 및 벡터, 이러한 폴리뉴클레오티드 또는 벡터를 포함하는 세포(예를 들어, 숙주 세포), 및 이러한 항체를 포함하는 조성물, 시약 및 키트가 본원에 제공된다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 시료로부터 BTN1A1를 검출하는 방법, 치료에 대해 대상체를 평가하는 방법, 진단 방법 및 이러한 항-BTN1A1 항체의 기타 용도를 제공한다.

[0010] 일부 실시양태에서, 결합 단백질(예를 들어, 항-BTN1A1 항체)은 6개의 상보성 결정 영역(CDR) 또는 6개 미만의 CDR을 포함한다. 다른 실시양태에서, 결합 단백질(예를 들어, 항-BTN1A1 항체)은 중쇄 가변 영역(VH) CDR1, VH CDR2, VH CDR3, 경쇄 가변 영역(VL) CDR1, VL CDR2 및/또는 VL CDR3으로부터 선택된 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 CDR을 포함한다. 특정 실시양태에서, 결합 단백질(예를 들어, 항-BTN1A1 항체)은 본원에서 기재된 바와 같은 STC43H11-1로 지정된 단클론 항체 또는 이의 인간화 변이체의 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 및/또는 VL CDR3으로부터 선택된 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 CDR을 포함한다. 일부 실시양태에서, 결합 단백질(예를 들어, 항-BTN1A1 항체)은 인간 면역글로불린 아미노산 서열 또는 이의 변이체의 VH FR1, VH FR2, VH FR3, VH FR4, VL FR1, VL FR2, VL FR3 및/또는 VL FR4를 포함하는, 스캐폴드 영역 또는 프레임워크(FR) 영역을 추가로 포함한다.

[0011] 일 양태에서, (a) 서열 번호 19의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역 및 서열 번호 20의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함하는 항체에 의해 인식되는 BTN1A1의 에피토프에 결합하고; (b) 서열 번호 19의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역 및 서열 번호 20의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함하는 항체와 BTN1A1에 대한 결합에 대해 경쟁하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 본원에 제공된다.

[0012] 일 양태에서, (a) 서열 번호 66의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역 및 서열 번호 68의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함하는 항체에 의해 인식되는 BTN1A1의 에피토프에 결합하고; (b) 서열 번호 66의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역 및 서열 번호 68의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함하는 항체와 BTN1A1에 대한 결합에 대해 경쟁하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 본원에 제공된다.

[0013] 일 양태에서, (a) 서열 번호 67의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역 및 서열 번호 69의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함하는 항체에 의해 인식되는 BTN1A1의 에피토프에 결합하고; (b) 서열 번호 67의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역 및 서열 번호 69의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역을 포함하는 항체와 BTN1A1에 대한 결합에 대해 경쟁하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 본원에 제공된다.

[0014] 일 양태에서, BTN1A1에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 본원에 제공되고, 여기서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 (a) 표 1에 기재된 바와 같은 항체 STC43H11-1의 VL 상보성 결정 영역 1(CDR1), VL CDR2 및

VL CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL); 및/또는 표 2에 기재된 바와 같은 항체 STC43H11-1의 VH 상보성 결정 영역 1(CDR1), VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); (b) 서열 번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL의 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3의 아미노산 서열을 각각 갖는 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 VL; 및/또는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 갖는 VH의 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3의 아미노산 서열을 각각 갖는 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 VH를 포함한다.

[0015] 일 양태에서, BTN1A1에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 본원에 제공되고, 여기서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 (a) 표 3에 기재된 바와 같은 항체 STC43G3-1의 VL 상보성 결정 영역 1(CDR1), VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL); 및/또는 표 4에 기재된 바와 같은 항체 STC43G3-1의 VH 상보성 결정 영역 1(CDR1), VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); (b) 서열 번호 66의 아미노산 서열을 갖는 VL의 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3의 아미노산 서열을 각각 갖는 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 VL; 및/또는 서열 번호 68의 아미노산 서열을 갖는 VH의 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3의 아미노산 서열을 각각 갖는 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 VH를 포함한다.

[0016] 일 양태에서, BTN1A1에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 본원에 제공되고, 여기서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 (a) 표 5에 기재된 바와 같은 항체 STC85F1-1의 VL 상보성 결정 영역 1(CDR1), VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL); 및/또는 표 6에 기재된 바와 같은 항체 STC85F1-1의 VH 상보성 결정 영역 1(CDR1), VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); (b) 서열 번호 67의 아미노산 서열을 갖는 VL의 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3의 아미노산 서열을 각각 갖는 VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3을 포함하는 VL; 및/또는 서열 번호 69의 아미노산 서열을 갖는 VH의 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3의 아미노산 서열을 각각 갖는 VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3을 포함하는 VH를 포함한다.

[0017] 일부 실시양태에서, VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3 아미노산 서열은 카밧 넘버링 시스템에 따른다. 일부 실시양태에서, VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3 아미노산 서열은 코티아 넘버링 시스템에 따른다. 일부 실시양태에서, VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3 아미노산 서열은 ABM 넘버링 시스템에 따른다. 일부 실시양태에서, VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3 아미노산 서열은 콘택트 넘버링 시스템에 따른다. 일부 실시양태에서, VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3 아미노산 서열은 IMGT 번호 체계에 따른다.

[0018] 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 (a) 표 7에 기재된 바와 같은 항체 STC43H11-1 중 어느 하나의 VL 프레임워크 1(FR1), VL FR2, VL FR3 및 VL FR4를 추가로 포함하는 경쇄 가변 영역(VL); 및/또는 (b) 표 8에 기재된 바와 같은 항체 STC43H11-1 중 어느 하나의 VH 프레임워크 1(FR1), VH FR2, VH FR3 및 VH FR4를 추가로 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함한다.

[0019] 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 (a) 표 7에 기재된 바와 같은 항체 STC43G3-1 중 어느 하나의 VL 프레임워크 1(FR1), VL FR2, VL FR3 및 VL FR4를 추가로 포함하는 경쇄 가변 영역(VL); 및/또는 (b) 표 8에 기재된 바와 같은 항체 STC43G3-1 중 어느 하나의 VH 프레임워크 1(FR1), VH FR2, VH FR3 및 VH FR4를 추가로 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함한다.

[0020] 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 (a) 표 7에 기재된 바와 같은 항체 STC85F1-1 중 어느 하나의 VL 프레임워크 1(FR1), VL FR2, VL FR3 및 VL FR4를 추가로 포함하는 경쇄 가변 영역(VL); 및/또는 (b) 표 8에 기재된 바와 같은 항체 STC85F1-1 중 어느 하나의 VH 프레임 워크 1(FR1), VH FR2, VH FR3 및 VH FR4를 추가로 포함하는 중쇄 가변 영역(VH)을 포함한다.

[0021] 일부 실시양태에서, VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3은 각각 서열 번호 5, 6 및 7의 아미노산 서열을 포함하고, VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3은 각각 서열 번호 8, 9 및 10의 아미노산 서열을 포함한다.

[0022] 일부 실시양태에서, VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3은 각각 서열 번호 74, 75 및 76의 아미노산 서열을 포함하고, VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3은 각각 서열 번호 71, 72 및 73의 아미노산 서열을 포함한다.

[0023] 일부 실시양태에서, VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3은 각각 서열 번호 80, 81 및 82의 아미노산 서열을 포함하고, VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3은 각각 서열 번호 77, 78 및 79의 아미노산 서열을 포함한다.

[0024] 일부 실시양태에서, VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3은 각각 서열 번호 86, 87 및 88의 아미노산 서열을 포함하고, VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3은 각각 서열 번호 83, 84 및 85를 포함한다.

[0025] 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 19와 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산

서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0026] 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 20과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 19와 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 및 서열 번호 20과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다.

[0027] 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 및 (b) 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다.

[0028] 일부 실시양태에서, VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3은 각각 서열 번호 38, 39 및 40의 아미노산 서열을 포함하고, VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3은 각각 서열 번호 44, 45 및 46의 아미노산 서열을 포함한다.

[0029] 일부 실시양태에서, VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3은 각각 서열 번호 94, 95 및 96의 아미노산 서열을 포함하고, VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3은 각각 서열 번호 91, 92 및 93의 아미노산 서열을 포함한다.

[0030] 일부 실시양태에서, VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3은 각각 서열 번호 100, 101 및 102의 아미노산 서열을 포함하고, VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3은 각각 서열 번호 97, 98 및 99의 아미노산 서열을 포함한다.

[0031] 일부 실시양태에서, VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3은 각각 서열 번호 106, 107 및 108의 아미노산 서열을 포함하고, VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3은 각각 서열 번호 103, 104 및 105의 아미노산 서열을 포함한다.

[0032] 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 66과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 66의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0033] 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 68과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 68의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다.

[0034] 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 66과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 및 서열 번호 68과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호 66의 아미노산 서열을 포함하는 VL; 및 (b) 서열 번호 68의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다.

[0035] 일부 실시양태에서, VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3은 각각 서열 번호 41, 42 및 43의 아미노산 서열을 포함하고, VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3은 서열 번호 47, 48 및 49의 아미노산 서열을 포함한다.

[0036] 일부 실시양태에서, VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3은 각각 서열 번호 114, 115 및 116의 아미노산 서열을 포함하고, VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3은 각각 서열 번호 111, 112 및 113의 아미노산 서열을 포함한다.

[0037] 일부 실시양태에서, VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3은 각각 서열 번호 120, 121 및 122의 아미노산 서열을 포함하고, VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3은 서열 번호 117, 118 및 119의 아미노산 서열을 포함한다.

[0038] 일부 실시양태에서, VL CDR1, VL CDR2 및 VL CDR3은 각각 서열 번호 126, 127 및 128의 아미노산 서열을 포함하고, VH CDR1, VH CDR2 및 VH CDR3은 서열 번호 123, 124 및 125의 아미노산 서열을 포함한다.

[0039] 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 67과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 67의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0040] 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 69와 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 69의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다.

[0041] 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 67과 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 및 서열 번호 69와 적어도 95% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 (a) 서열 번호 67의 아미노산 서열을 포함하는 VL;

및 (b) 서열 번호 69의 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다.

[0042] 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간 BTN1A1에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 마우스 BTN1A1에 결합한다.

[0043] 일부 실시양태에서, BTN1A1에 결합될 때, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 1의 아미노산 서열 내의 잔기 361 내지 375 중 적어도 하나에 결합한다. 일부 실시양태에서, BTN1A1에 결합될 때, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 1의 아미노산 서열 내의 잔기 365 내지 372 중 적어도 하나에 결합한다. 일부 실시양태에서, BTN1A1에 결합될 때, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 1의 아미노산 서열 내의 잔기 366 내지 372 중 적어도 하나에 결합한다.

[0044] 일부 실시양태에서, BTN1A1에 결합될 때, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 1의 아미노산 서열 내의 G365, D366, T368, D369, W370, A371, I372 및 G373으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 잔기에 결합한다. 일부 실시양태에서, BTN1A1에 결합될 때, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 1의 아미노산 서열 내의 G365에 결합한다. 일부 실시양태에서, BTN1A1에 결합될 때, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 1의 아미노산 서열 내의 D366에 결합한다. 일부 실시양태에서, BTN1A1에 결합될 때, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 1의 아미노산 서열 내의 T368에 결합한다. 일부 실시양태에서, BTN1A1에 결합될 때, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 1의 아미노산 서열 내의 D369에 결합한다. 일부 실시양태에서, BTN1A1에 결합될 때, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 1의 아미노산 서열 내의 W370에 결합한다. 일부 실시양태에서, BTN1A1에 결합될 때, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 1의 아미노산 서열 내의 A371에 결합한다. 일부 실시양태에서, BTN1A1에 결합될 때, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 1의 아미노산 서열 내의 I372에 결합한다. 일부 실시양태에서, BTN1A1에 결합될 때, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 1의 아미노산 서열 내의 G373에 결합한다.

[0045] 일부 실시양태에서, BTN1A1에 결합될 때, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 1의 아미노산 서열 내의 D366, D369 및 I372에 결합한다. 일부 실시양태에서, BTN1A1에 결합될 때, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 1의 아미노산 서열 내의 G365, T368, D369, A371 및 I372에 결합한다. 일부 실시양태에서, BTN1A1에 결합될 때, 항체 또는 항원 결합 단편은 서열 번호 1의 아미노산 서열 내의 D366, T368, D369, W370, A371, I372 및 G373에 결합한다.

[0046] 일부 실시양태에서, 항체는 단클론 항체이다. 일부 실시양태에서, 항체는 인간화, 인간 또는 키메라 항체이다. 일부 실시양태에서, 인간화 항체는 탈면역화된 항체 또는 복합 인간 항체이다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 Fab, Fab', F(ab')2, Fv, scFv, dsFv, 디아바디(diabody), 트리아바디(triabody), 테트라바디(tetrabody), 또는 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체이다.

[0047] 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 작용제(agent)에 접합된다. 일부 실시양태에서, 작용제는 방사성 동위원소, 금속 킬레이트제, 효소, 형광 화합물, 생물발광 화합물 및 화학발광 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0048] 일 양태에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물이 본원에 제공된다.

[0049] 일 양태에서, 본원에 제공된 항체의 VH, VL, 또는 VH 및 VL 둘 모두를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드가 본원에 제공된다.

[0050] 일 양태에서, 본원에 제공된 항체의 중쇄, 경쇄, 또는 중쇄 및 경쇄 둘 모두를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드가 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 폴리뉴클레오티드는 프로모터에 작동 가능하게 연결된다.

[0051] 일 양태에서, 본원에 제공된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터가 본원에 제공된다.

[0052] 일 양태에서, 본원에 제공된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 세포가 본원에 제공된다. 일 양태에서, 본원에서 제공된 벡터를 포함하는 세포가 본원에 제공된다. 일 양태에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 생산하는 단리된 세포가 본원에 제공된다.

[0053] 일 양태에서, 본원에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 키트가 본원에 제공된다.

[0054] 일 양태에서, BTN1A1의 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제조하는 방법이 본

원에 제공되고, 이는 본원에 제공된 세포를 배양하여 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 발현시키는 단계를 포함한다.

[0055] 일 양태에서, 본원에 제공된 폴리뉴클레오티드를 발현시키는 단계를 포함하는, BTN1A1의 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제조하는 방법이 본원에 제공된다.

[0056] 일 양태에서, 시료를 본원에 제공된 항-BTN1A1 항체 또는 항원 결합 단편과 접촉시키는 단계, 및 시료에 결합된 항-BTN1A1 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 존재를 검출하는 단계를 포함하는, 시료에서 BTN1A1를 검출하는 방법이 본원에 제공되고, 여기서, 시료에 결합된 항-BTN1A1 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 양의 백그라운드 초과의 검출은 시료에 BTN1A1이 존재한다는 것을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 이 방법은 시료에서 검출된 BTN1A1의 양을 정량화하는 단계를 추가로 포함한다.

[0057] 일부 실시양태에서, 항-BTN1A1 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 신호를 생성하는 검출 가능한 작용제와 접합되고, 검출단계는 시료로부터 신호를 검출하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항-BTN1A1 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 시료 내 항-BTN1A1 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 특이적으로 결합하는 2차 결합 분자와 접촉되고, 검출단계는 시료로부터 2차 결합 분자를 검출하는 것을 포함한다.

[0058] 일부 실시양태에서, 시료는 세포 함유 시료이다. 일부 실시양태에서, 시료 내 세포는 항-BTN1A1 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 접촉되기 전에 제자리에 고정된다. 일부 실시양태에서, 시료는 포르말린 고정 파라핀 포매(FFPE) 조직 시료이다. 일부 실시양태에서, 시료는 암 조직이고; 선택적으로 암은 피부암, 췌장암, 유방암, 식도암 및 자궁내막암으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 시료는 체액 시료이고; 선택적으로 체액 시료는 혈액, 혈청 또는 혈장이다.

[0059] 일부 실시양태에서, 시료는 대상체로부터 얻어지며, 방법은 시료 내 BTN1A1 양의 임계값 초과의 검출 시 BTN1A1-매개 질환 또는 병태를 갖거나 발병할 위험이 있는 대상체를 진단하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, BTN1A1-매개 질환 또는 병태는 암이다.

[0060] 일부 실시양태에서, 대상체는 포유동물이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

[0061] 일 양태에서, 본원에 제공된 방법 중 어느 하나를 수행하기 위한 키트가 본원에 제공된다.

[0062] 일 양태에서, 대상체로부터의 시료에서 BTN1A1를 검출하는 단계를 포함하는, BTN1A1 표적화제로 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 시료에서 BTN1A1를 검출하는 단계는 본 명세서에 제공된 방법 중 어느 하나를 포함한다. 일부 실시양태에서, 표적화제는 BTN1A1에 결합하는 길항성 (antagonistic) 폴리펩티드이다. 일부 실시양태에서, 표적화제는 BTN1A1에 결합하는 효현성 폴리펩티드이다. 일부 실시양태에서, BTN1A1에 결합하는 폴리펩티드는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 일부 실시양태에서, 표적화제는 BTN1A1를 억제하는 소분자 화합물이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 BTN1A1에 의해 매개되는 질환 또는 병태를 갖는다. 일부 실시양태에서, 이 방법은 BTN1A1를 발현하는 질환에 걸린 세포 집단을 제거한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 암을 갖고 있다.

도면의 간단한 설명

[0063] **3. 도면의 간단한 설명**

도 1은 항-BTN1A1 항체를 생성하기 위한 일반적인 작업흐름을 나타낸다.

도 2는 BTN1A1 ICD에서 동물을 면역화하는 데 이용한 인간 BTN1A1(서열 번호 3), 마우스 BTN1A1(서열 번호 4) 및 펩티드(서열 번호 23의 펩티드 4)의 ICD 도메인 정렬을 나타낸다.

도 3a 내지 3c는 ELISA에 의한, BTN1A1 펩티드 4, hBTN1A1-ICD 및 변성 hBTN1A1-ICD 각각에 대한 면역화된 토끼로부터 채취한 희석된 혈청 시료의 결합을 나타낸다.

도 4a 내지 4c는 ELISA에 의한, 펩티드 4, hBTN1A1-ICD 및 변성 hBTN1A1-ICD 각각에 대해 상이한 하이브리도마 클론(hybridoma clone)에 의해 생성된 항체의 스크리닝을 나타낸다.

도 5a 및 5b는 ELISA에 의한, 펩티드 4 또는 hBTN1A1-ICD 각각에 대한 정제된 항체 STC43H11-1의 결합을 나타낸다.

도 6a 내지 6c는 STC43H11-1의 서열 분석 및 이소타이핑(isotyping) 특성 규명을 나타낸다.

도 7a 내지 7f는 (1 μg/ml의) 농도의 STC43H11-1을 이용한 웨스턴 블롯팅(Western blotting)에 의한, HEK293T 세포에 의해 발현된 BTN1A1 단백질의 검출을 나타낸다. 또한, 대조군으로서 세포에 의해 발현된 플래그 펩티드 및 β-액틴의 웨스턴 블롯팅 검출도 나타낸다.

도 8은 면역조직화학 검정을 통해 STC43H11-1 또는 대조군 IgG(상부 패널)에 의해 염색된 HEK293T 세포에 의해 발현된 BTN1A1 단백질의 검출을 나타낸다. BTN1A1를 발현하지 않는 HEK293T 세포는 음성 대조군(왼쪽 열)으로 포함되었다.

도 9a 내지 9c는 STC43H11-1 또는 항-PD-L1 항체를 이용한 다양한 조직 시료(조직학적으로 정상(HN), 방광, NSCLC, 난소, 결장, 췌장)의 면역염색을 나타낸다.

도 10a 내지 10e는 2 μg/mL(**도 10c**), 5 μg/mL(**도 10d**), 및 10 μg/mL(**도 10d**)의 농도에서 STC43H11-1을 이용한 조직 마이크로어레이("TMA")의 면역염색을 나타낸다. 2 μg/mL의 농도의 토끼 IgG 염색을 이용하는 음성 대조군이 포함되었다(**도 10a**).

도 11은 BTN1A1를 발현하는 포르말린 고정 파라핀 포매(FFPE) 세포에 대한 면역조직화학에 의한 BTN1A1 단백질의 검출을 나타낸다. STC43H11-1은 2 μg/mL의 농도로 면역염색에 이용되었다.

도 12는 조직 시료(LC-642b TMA)에 대한 면역조직화학 분석에서, IgG(음성 대조군), 토끼 다클론 항체 R4-17(대조군), STC43H11-1 및 E1L3N(PD-L1) 항체를 각각 이용한 조직 시료의 면역염색을 나타낸다. STC43H11-1은 2 μg/mL의 농도로 면역 염색에 이용되었다.

도 13은 조직 시료(LC-642b: 6F)에 대한 면역조직화학 분석에서, IgG(음성 대조군), 토끼 다클론 항체 R4-17(대조군), STC43H11-1 및 E1L3N 항체를 각각 이용한 조직 시료의 면역염색을 나타낸다. STC43H11-1은 2 μg/mL의 농도로 면역염색에 이용되었다.

도 14는 조직 시료(LC-642b: 6G)에 대한 면역조직화학 분석에서, IgG(음성 대조군), 토끼 다클론 항체 R4-17(대조군), STC43H11-1 및 E1L3N 항체를 각각 이용한 조직 시료의 면역염색을 나타낸다.

도 15는 조직 시료(HN TMA: E6)에 대한 면역조직화학 분석에서, IgG(음성 대조군), 토끼 다클론 항체 R4-17(대조군), STC43H11-1 및 E1L3N 항체를 각각 이용한 조직 시료의 면역염색을 나타낸다. STC43H11-1은 2 μg/mL의 농도로 면역염색에 이용되었다.

도 16은 조직 시료(HN TMA: B3)에 대한 면역조직화학 분석에서, IgG(음성 대조군), 토끼 다클론 항체 R4-17(대조군), STC43H11-1 및 E1L3N 항체를 각각 이용한 조직 시료의 면역염색을 나타낸다. STC43H11-1은 2 μg/mL의 농도로 면역염색에 이용되었다.

도 17은 면역조직화학 분석에서, STC43H11-1을 이용한 다발성 피부 종양 조직, 췌장암 조직 및 유방암 조직의 면역염색을 나타낸다. STC43H11-1은 2 μg/mL의 농도로 면역염색에 이용되었다.

도 18은 면역조직화학 분석에서, STC43H11-1을 이용한 식도암 조직 및 자궁내막암 조직의 면역염색을 나타낸다.

도 19a 내지 19d는 면역조직화학 분석에서, mBTN1A1를 발현하거나(하부 패널) 발현하지 않는(상부 패널) 마우스 4T1 유방암 세포의 면역염색을 나타낸다. STC43H11-1은 2 μg/mL(**도 19b**), 5 μg/mL(**도 19c**) 또는 10 μg/mL(**도 19d**)의 농도로 면역염색에 이용되였다. 토끼 IgG는 음성 대조군으로 10 μg/mL의 농도로 면역염색에 이용되었다(**도 19a**).

도 20은 급속 동결된 마우스 유방 지방 패드에 대한 면역조직화학에 의한 BTN1A1 단백질의 검출을 나타낸다. 마우스는 mBTN1A1(헤테로) 또는 BTN1A1 녹아웃(KO)에 대해 이종성이었다. STC43H11-1은 10 μg/mL의 농도로 면역염색에 이용되었다.

도 21은 표 14에 도시된 특정 위치에서 STC43H11-1과 돌연변이된 알라닌(또는 글리신) 잔기를 함유하는 펩티드 4의 변이체 사이의 상호작용 단계를 기술하는 센서그램을 나타낸다.

도 22는 STC43H11-1 및 알라닌 돌연변이를 함유하는 펩티드 4의 돌연변이체 사이의 상호작용을 기술하는 센서그램을 나타낸다. STC43H11-1은 펩티드 4, 및 펩티드 4의 펩티드 돌연변이체 #6 및 10에 결합하는 것으로 밝혀졌다.

도 23은 STC43H11-1과 펩티드 4 또는 펩티드 4의 다양한 돌연변이된 변이체 사이의 상호작용을 기술하는 센서그램을 나타낸다.

도 24는 STC43H11-1과 펩티드 4의 아미노산 서열과 상동성인 아미노산 서열을 함유하는 펩티드 사이의 상호작용을 기술하는 센서그램을 나타낸다.

도 25는 (1μg/ml의) 농도에서 STC43H11-1을 이용한 웨스턴 블롯(Western blot)에 의한, HEK293T 세포에 의해 발현된 펩티드 4의 돌연변이된 변이체의 검출을 나타낸다. 또한, 대조군으로서 세포에 의해 발현된 플래그 펩티드 및 β-액틴의 웨스턴 블롯팅 검출도 나타낸다.

도 26은 도 25에 도시된 웨스턴 블롯팅 검정에 의해 측정된 STC43H11-1과 펩티드 4의 돌연변이된 변이체 사이의 상대적 결합의 정량화된 백분율을 나타낸다.

도 27은 마우스 BTN1A1(서열 번호 131), 인간 BTN1A1(서열 번호 132) 및 토끼 BTN1A1(서열 번호 133)의 ECD 도메인 정렬을 나타낸다.

도 28은 STC43G3-1(서열 번호 134)과 STC85F1-1(서열 번호 136) 사이의 중쇄 정렬을 나타내며, 둘 모두 N-말단 신호 펩티드 METGLRWLLLVAVLKGVQC(서열 번호 129)를 갖는다.

도 29는 STC43G3-1(서열 번호 135)과 STC85F1-1(서열 번호 137) 사이의 경쇄 정렬을 나타내며, 둘 모두 N-말단 신호 펩티드 MDTRAPTQLLGLLLLWLPGAIC(서열 번호 130)를 갖는다.

도 30a 및 30b는 ELISA에 의한, ECD1 또는 hBTN1A1-His에 대한 다중 정제된 항체의 결합을 나타낸다.

도 31a 및 31b는 ELISA에 의한, 각각 단량체 형태(변성 hBTN1A1-His 및 hBTN1A1-His) 및 ECD1 펩티드에 대한 정제된 STC43G3-1 및 STC85F1-1이 BTN1A1의 결합을 나타낸다.

도 32a는 STC43G3-1 항체를 이용한 면역조직화학을 통해 HEK293T 세포 상에서 발현된 BTN1A1 단백질의 검출을 나타낸다. BTN1A1를 과발현하는 HEK293T 세포(하단 행)는 BTN1A1를 과발현하지 않는 HEK293T 세포(상단 행)와 비교된다.

도 32b는 도 32a의 확대 이미지를 나타낸다. STC43G3-1 항체는 HEK293T 세포막 상에서 BTN1A1의 강한 막 염색을 나타낸다.

도 33a는 STC85F1-1 항체를 이용한 면역조직화학을 통해 HEK293T 세포 상에서 발현된 BTN1A1 단백질의 검출을 나타낸다. BTN1A1를 과발현하는 HEK293T 세포(하단 행)와 BTN1A1을 과발현하지 않는 HEK293T 세포(상단 행)와 비교된다.

도 33b는 도 33a의 확대 이미지를 나타낸다. STC85F1-1 항체는 HEK293T 세포막 상에서 BTN1A1의 강한 막 염색을 나타낸다.

도 34는 인간 BTN1A1 아미노산 서열(서열 번호 1)의 지도를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0064] **4. 발명의 상세한 설명**

[0065] 공동 자극 분자의 B7 계열은 면역 세포의 활성화와 억제를 유도할 수 있다. 관련 분자 계열인 부티로필린도 B7 계열 구성원과 유사한 면역 조절 기능을 갖는다. 부티로필린, 서브패밀리 1, 구성원 A1(BTN1A1)은 I형 막 당단백질이며 유지방구막의 주요 성분이며, B7 계열과 구조적으로 유사성을 갖는다. BTN1A1은 우유에서 지방 방울 형성을 조절하는 주요 단백질로 알려져 있다. (문헌[Ogg *et al.* PNAS, 101(27):10084-10089 (2004)]). BTN1A1은 또한 T 세포를 포함하는 면역 세포에서 발현된다. 재조합 BTN1A1로 치료하면 T 세포 활성화를 억제하고 EAE 동물 모델을 보호하는 것으로 밝혀졌다. (문헌[Stefferl *et al., J. Immunol.* 165(5):2859-65 (2000)]).

[0066] BTN1A1은 또한 암세포 내에서 특이적이고 높게 발현된다. 암세포 내의 BTN1A1은 암 진단뿐만 아니라 암 치료의 효능 평가에 도움이 될 수 있다.

[0067] BTN1A1에 면역 특이적으로 결합할 수 있는 항-BTN1A1 항체 및 기타 분자, 및 암 진단을 제공거나, 암 치료를 평가하거나, 면역 세포 활동을 조절하고 암 치료에 이를 이용하는 방법이 본원에 제공된다.

[0068] **4.1 일반 기술**

[0069] 예를 들어, 문헌[Sambrook *et al.*, Molecular Cloning: A Laboratory Manual (3d ed. 2001); Current Protocols in Molecular Biology (Ausubel *et al.* eds., 2003); Therapeutic Monoclonal Antibodies: From

Bench to Clinic (An ed. 2009); Monoclonal Antibodies: Methods and Protocols (Albitar ed. 2010); 및 Antibody Engineering Vols 1 and 2 (Kontermann and Dübel, eds., 2d ed. 2010)]에 기술된 널리 활용되는 방법론과 같은, 본원에 기술되거나 참조되는 기술 및 절차는 통상적인 방법론을 이용하여 당업자에 의해 일반적으로 잘 이해되고/되거나 일반적으로 이용되는 기술 및 절차를 포함한다.

[0070] 4.2 용어

[0071] 달리 기술하지 않는 한, 본원에 이용된 모든 기술 및 과학 용어는 당업자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서를 해석할 목적으로, 용어에 대한 다음 기술이 적용될 것이며, 적절한 경우 단수로 이용된 용어는 복수도 포함할 것이며, 그 반대의 경우도 마찬가지이다. 모든 특허, 출원, 공개 출원 및 기타 간행물은 그 전체가 참조로 포함된다. 기술된 용어 기술이 본 명세서에 참조로 포함된 문서와 상충하는 경우 아래 기술된 용어 기술이 우선한다.

[0072] 본원에 이용 시, 그리고 달리 특정되지 않으면, 용어 "부티로필린, 서브패밀리 1, 구성원 A1" 또는 "BTN1A1"은 영장류(예를 들어, 인간, 필리핀 원숭이(cyno)), 개, 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 래트)와 같은 포유동물을 포함한 임의의 척추동물 공급원으로부터의 BTN1A1를 지칭한다. 달리 특정되지 않으면, BTN1A1은 또한 다양한 BTN1A1 이소타입, 이의 SNP 변이체를 포함한 관련 BTN1A1 폴리펩티드뿐만 아니라 인산화된 BTN1A1, 당화된 BTN1A1, 유비퀴틴화된 BTN1A1을 포함하지만 이에 제한되지 않는 BTN1A1의 다양한 변형 형태를 포함한다. 본원에서 이용될 때, 당화된 BTN1A1은 N55, N215, 및/또는 N499 당화를 가진 BTN1A1를 포함한다.

[0073] 인간 BTN1A1(BC096314.1 GI:64654887)의 예시적인 아미노산 서열이 하기에 제공된다:

[0074] MAVFPSSGLPRCLLTLILLQLPKLDSAPFDVIGPPEPILAVVGEDAKLPCRLSPNASAEHL
ELRWFRKKVSPAVLVHRDGREQEAEQMPEYRGRATLVQDGIAKGRVALRIRGVRVSD
DGEYTCFFREDGSYEEALVHLKVAALGSDPHISMQVQENGEICLECTSVGWYPEPQVQ
WRTSKGEKFPSTSESRNPDEEGLFTVAASVIIRDTSAKNVSCYIQNLLLGQEKKVEISIPAS
SLPRLTPWIVAVAVILMVLGLLTIGSIFFTWRLYNERPRERRNEFSSKERLLEELKWKKA
TLHAVDVTLDPDTAHPHLFLYEDSKSVRLEDSRQKLPEKTERFDSWPCVLGRETFTSGR
HYWEVEVGDRTDWAIGVCRENVMKKGFDPMTPENGFWAVELYGNGYWALTPLRTPL
PLAGPPRRVGIFLDYESGDISFYNMNDGSDIYTFSNVTFSGPLRPFFCLWSSGKKPLTICPI
ADGPERVTVIANAQDLSKEIPLSPMGEDSAPRDADTLHSKLIPTQPSQGAP (서열 번호 1)

[0075] 인간 BTN1A1(BC096314.1 GI:64654887)의 예시적인 인코딩 핵산 서열이 하기에 제공된다:

ATGGCAGTTTTCCCAAGCTCCGGTCTCCCCAGATGTCTGCTCACCCTCATTCTCCTCC
AGCTGCCCAAACTGGATTCAGCTCCCTTTGACGTGATTGGACCCCCGGAGCCCATCC
TGGCCGTTGTGGGTGAGGACGCCAAGCTGCCCTGTCGCCTGTCTCCGAACGCGAGCG
CCGAGCACTTGGAGCTACGCTGGTTCCGAAAGAAGGTTTCGCCGGCCGTGCTGGTGC
ATAGGGACGGGCGCGAGCAGGAAGCCGAGCAGATGCCCGAGTACCGCGGGCGGGC
GACGCTGGTCCAGGACGGCATCGCCAAGGGGCGCGTGGCCTTGAGGATCCGTGGCG
TCAGAGTCTCTGACGACGGGGAGTACACGTGCTTTTTCAGGGAGGATGGAAGCTAC
GAAGAAGCCCTGGTGCATCTGAAGGTGGCTGCTCTGGGCTCTGACCCTCACATCAGT
ATGCAAGTTCAAGAGAATGGAGAAATCTGTCTGGAGTGCACCTCAGTGGGATGGTA
CCCAGAGCCCCAGGTGCAGTGGAGAACTTCCAAGGGAGAGAAGTTTCCATCTACAT
CAGAGTCCAGGAATCCTGATGAAGAAGGTTTGTTCACTGTGGCTGCTTCAGTGATCA
TCAGAGACACTTCTGCGAAAAATGTGTCCTGCTACATCCAGAATCTCCTTCTTGGCC
AGGAGAAGAAAGTAGAAATATCCATACCAGCTTCCTCCCTCCCAAGGCTGACTCCCT
GGATAGTGGCTGTGGCTGTCATCCTGATGGTTCTAGGACTTCTCACCATTGGGTCCA
TATTTTTCACTTGGAGACTATACAACGAAAGACCCAGAGAGAGGAGGAATGAATTC
AGCTCTAAAGAGAGACTCCTGGAAGAACTCAAATGGAAAAAGGCTACCTTGCATGC
AGTTGATGTGACTCTGGACCCAGACACAGCTCATCCCCACCTCTTTCTTTATGAGGA
TTCAAAATCTGTTCGACTGGAAGATTCACGTCAGAAACTGCCTGAGAAAACAGAGA
GATTTGACTCCTGGCCCTGTGTGTTGGGCCGTGAGACCTTCACCTCAGGAAGGCATT
ACTGGGAGGTGGAGGTGGGAGACAGGACTGACTGGGCAATCGGCGTGTGTAGGGA
GAATGTGATGAAGAAAGGATTTGACCCCATGACTCCTGAGAATGGGTTCTGGGCTGT
AGAGTTGTATGGAAATGGGTACTGGGCCCTCACTCCTCTCCGGACCCCTCTCCCATT
GGCAGGGCCCCCACGCCGGGTTGGGATTTTCCTAGACTATGAATCAGGAGACATCTC
CTTCTACAACATGAATGATGGATCTGATATCTATACTTTCTCCAATGTCACTTTCTCT
GGCCCCCTCCGGCCCTTCTTTTGCCTATGGTCTAGCGGTAAAAAGCCCCTGACCATC
TGCCCAATTGCTGATGGGCCTGAGAGGGTCACAGTCATTGCTAATGCCCAGGACCTT
TCTAAGGAGATCCCATTGTCCCCCATGGGGGAGGACTCTGCCCCTAGGGATGCAGA
CACTCTCCATTCTAAGCTAATCCCTACCCAACCCAGCCAAGGGGCACCTTAA (서열
번호 2).

[0076]

[0077] 신호 펩티드는 살아있는 세포에서 단백질 분비 및 전위를 조절할 수 있는 짧은 아미노산 서열이다. 일부 실시양태에서, 신호 펩티드는 항체의 중쇄(예를 들어, VH) 또는 경쇄(예를 들어, VL)와 같은 항체 서열에 융합될 수 있다. 일부 실시양태에서, 신호 펩티드는 항체 서열의 N-말단에 융합된다. 일부 실시양태에서, 신호 펩티드는 본원에 기술된 항체 VH 서열의 N-말단에 융합된다. 일부 실시양태에서, 신호 펩티드는 본원에 기술된 항체 VL 서열의 N-말단에 융합된다. 일부 실시양태에서, 신호 펩티드는 항체 VH 영역의 N-말단에 융합된다. 특정 실시양태에서, 신호 펩티드는 METGLRWLLLVAVLKGVQC(서열 번호 129)의 서열을 가지며, 본원에 기술된 항체 VH 서열의 N-말단에 융합된다. 특정 실시양태에서, 신호 펩티드는 MDTRAPTQLLGLLLLWLPGAIC(서열 번호 130)의 서열을 가지며, 본원에 기술된 항체 VL 서열에 융합된다.

[0078] BTN1A1 폴리펩티드 "세포내 도메인" 또는 "ICD"는 본질적으로 막관통 도메인및 세포외 도메인이 없는 BTN1A1 폴리펩티드의 형태를 지칭한다. 예를 들어, BTN1A1 폴리펩티드 ICD는 이러한 막관통 및/또는 세포외 도메인을 1% 미만 가질 수 있고, 이러한 도메인을 0.5% 미만 가질 수 있다. 도 2는 각각 인간 및 마우스에서 유래한 BTN1A1 ICD 아미노산 서열의 두 가지 예의 정렬을 나타낸다. ICD 도메인에 EVEVGDRTDWAIGVC(서열 번호 23)의 서열을 갖는 펩티드(펩티드 4)를 STC43H11-1과 같은 항-BTN1A1 항체를 생성하기 위한 면역원으로 이용하였다.

[0079] BTN1A1 폴리펩티드 "세포외 도메인" 또는 "ECD"는 본질적으로 막관통 도메인 및 세포내 도메인이 없는 BTN1A1 폴리펩티드의 형태를 지칭한다. 예를 들어, BTN1A1 폴리펩티드 세포외 도메인은 이러한 막관통 및/또는 세포내 도메인을 1% 미만으로 가질 수 있고, 이러한 도메인을 0.5% 미만으로 가질 수 있다. BTN1A1 ECD 내 두 영역(때때로 본 명세서에서는 "ECD1" 및 "ECD2"라고도 함)이 동물 면역을 위해 선택되었다. **도 27**은 마우스, 인간 및 토끼 사이의 ECD 아미노산 서열 정렬을 나타낸다. ECD 도메인(ECD1)에 RKKVSPAVLVHRDGREQEAE(서열 번호 70)의 서열을 갖는 펩티드를 면역원으로 이용하여 STC43G3-1 및 STC85F1-1과 같은 항-BTN1A1 항체를 생산하였다.

[0080] "관련 BTN1A1 폴리펩티드"는 BTN1A1 활성을 유지할 수 있는 대립유전자 변이체(예를 들어, SNP 변이체), 스플라이스 변이체, 단편, 유도체, 치환, 결실 및 삽입 변이체, 융합 폴리펩티드 및 종간 상동체를 포함한다. 당업자가 이해하는 바와 같이, 본원에 제공된 항-BTN1A1 항체는 BTN1A1 폴리펩티드, BTN1A1 폴리펩티드 단편, BTN1A1 항원 및/또는 BTN1A1 에피토프에 결합할 수 있다. "에피토프"는 더 큰 BTN1A1 항원의 일부일 수 있고, 이는 더

큰 BTN1A1 폴리펩티드 단편의 일부일 수 있으며, 이는 다시 더 큰 BTN1A1 폴리펩티드의 일부일 수 있다. BTN1A1은 천연 형태 또는 변성 형태로 존재할 수 있다. 본원에 기술된 BTN1A1 폴리펩티드는 인간 조직 유형 또는 다른 공급원과 같은 다양한 공급원으로부터 단리되거나 재조합 또는 합성 방법에 의해 제조될 수 있다. BTN1A1 폴리펩티드에 대한 오솔로그(ortholog)도 당업계에 잘 알려져 있다.

[0081] 본 개시 내용의 BTN1A1에 결합하는 항체와 같은 결합 단백질에 적용되는 경우, 용어 "BTN1A1 활성", "BTN1A1 신호 전달" 및 "BTN1A1 리간드-유사 신호 전달"은 결합 단백질(예를 들어, 항체)이 BTN1A1 리간드의 결합에 의해 유도된 생물학적 효과를 모방하거나 조절하고, 그렇지 않으면, 예를 들어, 생체 내 또는 시험관 내에서 BTN1A1 리간드가 BTN1A1에 결합함으로써 발생하는 생물학적 반응을 유도함을 지칭한다. 항-BTN1A1 항체, 예를 들어, BTN1A1(예를 들어, 인간 BTN1A1)에 결합하는 항체 또는 이의 단편의 결합 특이성을 평가하는 데 있어서, 항체는 반응이 야생형 BTN1A1 리간드 표준 활성의 5% 이상, 예컨대, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 125%, 150%, 175% 또는 200% 이상이면 생물학적 반응을 유도하는 것으로 간주한다. 한 실시양태에서, 항-BTN1A1 항체 또는 BTN1A1 리간드는 고정화된다(예를 들어, 플라스틱 표면 또는 비드 상). 특정 실시양태에서, 항체는 다음과 같은 특성을 갖는다. 예를 들어, (1) 인간 또는 사이노몰거스 PBMC 검정(예를 들어, 실시예 4.2.1 및 4.2.2를 참조한다) 또는 (2) 인간 전혈 시료 분석(예를 들어, 실시예 4.2.1을 참조한다)에서 BTN1A1 리간드 표준의 5% 이상의 효능 수준을 나타내고, 이때 EC_{50}은 100 nm 이하, 예를 들어, 90 nm, 80 nm, 70 nm, 60 nm, 50 nm, 40 nm, 30 nm, 20 nm, 10 nm, 5 nm, 2 nm, 1 nm, 0.5 nm, 0.2 nm 또는 0.1 nm이다.

[0082] 용어 "결합 단백질"은 인간, 마우스 및/또는 사이노몰거스 BTN1A1를 포함하는 BTN1A1에 결합하는 부분(예를 들어, CDR과 같은 하나 이상의 결합 영역), 및 선택적으로, 결합 부분이 BTN1A1 폴리펩티드, 단편 또는 에피토프에 대한 결합 단백질의 결합을 촉진하는 형태를 채택하도록 하는 스캐폴드 또는 프레임 워크 부분(예를 들어, 하나 이상의 스캐폴드 또는 프레임 워크 영역)을 포함하는 단백질을 지칭한다. 이러한 결합 단백질의 예는 인간 항체, 인간화 항체, 키메라 항체, 재조합 항체, 단일 쇄 항체, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, Fab 단편, $F(ab')_2$ 단편, IgD 항체, IgE 항체, IgM 항체, IgG1 항체, IgG2 항체, IgG3 항체, 또는 IgG4 항체, 및 이들의 단편을 포함한다. 결합 단백질은, 예를 들어, 이식된 CDR 또는 CDR 유도체를 갖는 대체 단백질 스캐폴드 또는 인공 스캐폴드를 포함할 수 있다. 이러한 스캐폴드에는, 예를 들어, 결합 단백질의 3차원 구조를 안정화시키기 위해 도입된 돌연변이를 포함하는 항체 유래 스캐폴드뿐만 아니라, 예를 들어, 생체적합성 중합체를 포함하는 완전 합성 스캐폴드를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 예를 들어, 문헌[Korndorfer *et al.*, 2003, Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics 53(1):121-29; 및 Roque *et al.*, 2004, Biotechnol. Prog. 20:639-54]을 참조한다. 또한, 펩티드 항체 모방체("PAM")뿐만 아니라 피브로넥틴(fibronectin) 성분을 스캐폴드로 활용하는 항체 모방체 기반 스캐폴드도 이용될 수 있다. 본 개시 내용의 맥락에서, 결합 단백질은, 예를 들어, 해리 상수(K_D)가 10^{-7} M 이하인 경우, BTN1A1에 특이적으로 결합하거나 선택적으로 결합한다고 한다. 일부 실시양태에서, 결합 단백질(예를 들어, 항체)은 약 10^{-7} M 내지 약 10^{-12} M의 K_D로 BTN1A1에 특이적으로 결합할 수 있다. 특정 실시양태에서, 결합 단백질(예를 들어, 항체)은 K_D가 10^{-8} M 이하이거나 K_D가 10^{-9} 이하일 경우, 높은 친화성으로 BTN1A1에 특이적으로 결합할 수 있다.

[0083] 일 실시양태에서, 결합 단백질(예를 들어, 항체)은 Biacore®에 의해 측정 시 1 x 10^{-9} M 내지 10 x 10^{-9} M의 K_D로, 정제된 인간 BTN1A1에 특이적으로 결합할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 결합 단백질(예를 들어, 항체)은 KinExA™ (Sapidyne, Boise, ID)로 측정 시 0.1 x 10^{-9} M 내지 1 x 10^{-9} M의 K_D로, 정제된 인간 BTN1A1에 특이적으로 결합할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 결합 단백질(예를 들어, 항체)은 0.1 x 10^{-9} M 내지 10 x 10^{-9} M의 K_D로, 세포 상에 발현된 인간 BTN1A1에 특이적으로 결합한다. 특정 실시양태에서, 결합 단백질(예를 들어, 항체)은 0.1 x 10^{-9} M 내지 1 x 10^{-9} M의 K_D로, 세포 상에 발현된 인간 BTN1A1에 특이적으로 결합한다. 일부 실시양태에서, 결합 단백질(예를 들어, 항체)은 1 x 10^{-9} M 내지 10 x 10^{-9} M의 K_D로, 세포 상에 발현된 인간 BTN1A1에 특이적으로 결합한다. 특정 실시양태에서, 결합 단백질(예를 들어, 항체)은 약 0.1 x 10^{-9} M, 약 0.5 x 10^{-9} M, 약 1 x 10^{-9} M, 약 5 x 10^{-9} M, 약 10 x 10^{-9} M 또는 이의 임의의 범위 또는 간격의 K_D로, 세포 상에

발현되는 인간 BTN1A1에 특이적으로 결합한다. 또 다른 실시양태에서, 결합 단백질(예를 들어, 항체)은 0.1 x 10^{-9} M 내지 10 x 10^{-9} M의 K_D로, 세포 상에 발현된 사이노몰거스 BTN1A1에 특이적으로 결합할 수 있다. 특정 실시양태에서, 결합 단백질(예를 들어, 항체)은 0.1 x 10^{-9} M 내지 1 x 10^{-9} M의 K_D로, 세포 상에 발현된 사이노몰거스 BTN1A1에 특이적으로 결합한다. 일부 실시양태에서, 결합 단백질(예를 들어, 항체)은 1 x 10^{-9} M 내지 10 x 10^{-9} M의 K_D로, 세포 상에 발현된 사이노몰거스 BTN1A1에 특이적으로 결합한다. 특정 실시양태에서, 결합 단백질(예를 들어, 항체)은 약 0.1 x 10^{-9} M, 약 0.5 x 10^{-9} M, 약 1 x 10^{-9} M, 약 5 x 10^{-9} M, 약 10 x 10^{-9} M 또는 이의 임의의 범위 또는 간격의 K_D로, 세포 상에 발현된 사이노몰거스 BTN1A1에 특이적으로 결합한다. 또 다른 실시양태에서, 결합 단백질(예를 들어, 항체)은 0.1 x 10^{-9} M 내지 10 x 10^{-9} M의 K_D로, 세포 상에 발현된 마우스 BTN1A1에 특이적으로 결합할 수 있다. 특정 실시양태에서, 결합 단백질(예를 들어, 항체)은 0.1 x 10^{-9} M 내지 1 x 10^{-9} M의 K_D로, 세포 상에서 발현된 마우스 BTN1A1에 특이적으로 결합한다. 일부 실시양태에서, 결합 단백질(예를 들어, 항체)은 1 x 10^{-9} M 내지 10 x 10^{-9} M의 K_D로, 세포 상에 발현된 마우스 BTN1A1에 특이적으로 결합한다. 특정 실시양태에서, 결합 단백질(예를 들어, 항체)은 약 0.1 x 10^{-9} M, 약 0.5 x 10^{-9} M, 약 1 x 10^{-9} M, 약 5 x 10^{-9} M, 약 10 x 10^{-9} M 또는 이의 임의의 범위 또는 간격의 K_D로, 세포 상에 발현되는 마우스 BTN1A1에 특이적으로 결합한다.

[0084] 용어 "항체", "면역글로불린" 또는 "Ig" 는 본원에서 상호 교환적으로 이용되고, 가장 넓은 의미로 이용되며, 구체적으로, 예를 들어, 하기 기술된 바와 같이 개별 항-BTN1A1 단클론 항체(효현제, 길항제, 중화 항체, 전장 또는 온전한 단클론 항체 포함), 다중 에피토픽 또는 단일 에피토픽 특이성을 갖는 항-BTN1A1 항체 조성물, 다클론 또는 1가 항체, 다가 항체, 적어도 2개의 온전한 항체로부터 형성된 다중특이적 항체(예를 들어, 원하는 생물학적 활성을 나타내는 이중특이적 항체), 단일 쇄 항-BTN1A1 항체 및 항-BTN1A1 항체의 단편을 포함한다. 항체는 인간, 인간화, 키메라 및/또는 친화성 성숙된 항체일 수 있을 뿐만 아니라 다른 종, 예를 들어, 마우스 및 토끼 등의 항체일 수 있다. 용어 "항체"는 특정 분자 항원에 결합할 수 있는 면역글로불린 계열의 폴리펩티드 중 B 세포의 폴리펩티드 생성물을 포함하도록 의도되고, 두 쌍의 동일한 폴리펩티드 쇄로 구성되고, 각 쌍은 하나의 중쇄(약 50 내지 70 kDa) 및 하나의 경쇄(약 25 kDa)로 가지며, 각 쇄의 각 아미노 말단부는 약 100 내지 약 130개 이상의 아미노산의 가변 영역을 포함하고, 각 쇄의 각 카르복시-말단부는 불변 영역을 포함한다. 예를 들어, 문헌[Antibody Engineering (Borrebaeck ed., 2d ed. 1995); 및 Kuby, Immunology (3d ed. 1997)]을 참조한다. 특정 실시양태에서, 특정 분자 항원은 BTN1A1 폴리펩티드, BTN1A1 단편 또는 BTN1A1 에피토프를 포함하는 본원에 제공된 항체에 의해 결합될 수 있다. 항체에는 또한 합성 항체, 재조합식으로 생산된 항체, 카멜화 항체, 인트라바디, 항-이디오타입(항-Id) 항체, 및 단편이 유래된 항체의 결합 활성의 일부 또는 전부를 보유하는 항체 중쇄 또는 경쇄 폴리펩티드의 일부를 지칭하는 상기 중 어느 하나의 기능적 단편(예를 들어, BTN1A1 결합 단편과 같은 항원 결합 단편)이 포함되지만, 이에 제한되지 않는다. 기능적 단편(예를 들어, BTN1A1 결합 단편과 같은 항원 결합 단편)의 비제한적인 예는 단일-쇄 Fv(scFv)(예를 들어, 단일특이적, 이중특이적 등 포함), Fab 단편, F(ab') 단편, $F(ab)_2$ 단편, $F(ab')_2$ 단편, 디설파이드 결합된 Fv(dsFv), Fd 단편, Fv 단편, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디 및 미니바디(minibody)를 포함한다. 특히, 본원에 제공된 항체에는 면역글로불린 분자 및 면역글로불린 분자의 면역학적 활성 부분, 예를 들어, BTN1A1 항원에 결합하는 항원 결합 부위(예를 들어, 항-BTN1A1 항체의 하나 이상의 CDR)를 함유하는 항원 결합 도메인 또는 분자를 포함한다. 이러한 항체 단편은, 예를 들어, 문헌[Harlow and Lane, Antibodies: A Laboratory Manual (1989); Mol. Biology and Biotechnology: A Comprehensive Desk Reference (Myers ed., 1995); Huston *et al.*, 1993, Cell Biophysics 22:189-224; Plückthun and Skerra, 1989, Meth. Enzymol. 178:497-515; 및 Day, Advanced Immunochemistry (2d ed. 1990)]에서 찾을 수 있다. 본원에 제공된 항체는 면역글로불린 분자의 임의의 클래스(예를 들어, IgG, IgE, IgM, IgD 및 IgA) 또는 임의의 하위 클래스(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2)일 수 있다. 항-BTN1A1 항체는 효현성 항체 또는 길항성 항체일 수 있다. BTN1A1 신호 전달을 유도하는 항체를 포함하는, BTN1A1에 대한 효현성 항체가 본원에 제공된다.

[0085] 본원에 이용된 용어 "단클론 항체"는 실질적으로 균질한 항체 집단으로부터 얻은 항체를 지칭하며, 예를 들어,

집단을 포함하는 개별 항체는 소량으로 존재할 수 있는 자연 발생 돌연변이를 제외하고는 동일하며 각각의 단클론 항체는 일반적으로 항원 상의 단일 에피토프를 인식할 것이다. 특정 실시양태에서, 본원에 이용된 "단클론 항체"는 단일 하이브리도마 또는 다른 세포에 의해 생산된 항체이며, 여기서 항체는, 예를 들어, ELISA 또는 당업계에 알려진 다른 항원 결합 또는 경쟁 결합 검정에 의해 결정된 BTN1A1 에피토프에만 결합한다. 용어 "단클론"은 항체를 제조하는 임의의 특정 방법으로 제한되지 않는다. 예를 들어, 본 개시 내용에 유용한 단클론 항체는 문헌[Kohler *et al.*, 1975, Nature 256:495]에 처음 기술된 하이브리도마 방법론에 의해 제조될 수 있거나, 박테리아 또는 진핵생물 동물 또는 식물 세포에서 재조합 DNA 방법을 이용하여 제조될 수 있다(예를 들어, 미국 특허 번호 4,816,567을 참조한다). "단클론 항체"는 또한, 예를 들어, 문헌[Clackson *et al.*, 1991, Nature 352:624-28 및 Marks *et al.*, 1991, J. Mol. Biol. 222:581-97]에 기술된 기술을 이용하여 파지 항체 라이브러리로부터 단리될 수 있다. 클론 세포주 및 이에 의해 발현된 단클론 항체를 제조하는 다른 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 문헌[Short Protocols in Molecular Biology (Ausubel *et al.* eds., 5th ed. 2002)]을 참조한다. 단클론 항체를 생산하는 예시적인 방법은 본원의 실시예에 제공된다.

[0086] 본원에 이용된 "다클론 항체"는 많은 에피토프를 갖는 단백질에 대한 면역원성 반응에서 생성된 항체 집단을 지칭하며, 따라서 단백질 내의 동일하거나 상이한 에피토프에 대한 다양한 상이한 항체를 포함한다. 다클론 항체를 생산하는 방법은 당업계에 알려져 있다(예를 들어, 문헌[Short Protocols in Molecular Biology (Ausubel *et al.* eds., 5th ed. 2002)]을 참조한다).

[0087] 펩티드 또는 폴리펩티드의 맥락에서, 본원에 이용된 용어 "단편"은 전장보다 짧은 아미노산 서열을 포함하는 펩티드 또는 폴리펩티드를 지칭한다. 이러한 단편은, 예를 들어, 아미노 말단에서의 절단, 카르복시 말단에서의 절단 및/또는 아미노산 서열로부터 잔기(들)의 내부 삭제로부터 발생할 수 있다. 단편은, 예를 들어, 대체 RNA 스플라이싱 또는 생체 내 프로테아제 활성으로 인해 발생할 수 있다. 특정 실시양태에서, BTN1A1 단편 또는 항-BTN1A1 항체 단편은 BTN1A1 폴리펩티드 또는 항-BTN1A1 항체의 아미노산 서열 중 적어도 5개의 연속(contiguous) 아미노산 잔기, 적어도 10개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 15개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 20개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 25개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 30개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 40개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 50개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 60개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 70개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 80개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 90개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 100개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 125개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 150개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 175개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 200개의 연속 아미노산 잔기, 적어도 250개, 적어도 300개, 적어도 350개, 적어도 400개, 적어도 450개, 적어도 500개, 적어도 550개, 적어도 600개, 적어도 650개, 적어도 700개, 적어도 750개, 적어도 800개, 적어도 850개, 적어도 900개 또는 적어도 950개의 연속 아미노산 잔기의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 특정 실시양태에서, BTN1A1 폴리펩티드 또는 항-BTN1A1 항체의 단편은 폴리펩티드 또는 항체의 적어도 1개, 적어도 2개, 또는 적어도 3개 이상의 기능을 유지한다.

[0088] "항원"은 항체가 선택적으로 결합할 수 있는 미리 결정된 항원이다. 표적 항원은 폴리펩티드, 탄수화물, 핵산, 지질, 합텐 또는 기타 자연 발생 또는 합성 화합물일 수 있다. 일부 실시양태에서, 표적 항원은 폴리펩티드이다.

[0089] "항원 결합 단편", "항원 결합 도메인", "항원 결합 영역" 및 이와 유사한 용어는, 항원과 상호작용하고 결합제에 항원에 대한 특이성 및 친화성을 부여하는 아미노산 잔기를 포함하는 항체의 해당 부분(예를 들어, CDR)을 지칭한다.

[0090] "에피토프"는 항원 분자 표면에서 단일 항체 분자가 결합하는 부위, 예를 들어, BTN1A1 폴리펩티드 또는 BTN1A1 폴리펩티드 단편과 같은 항원 표면 상의 국소 영역이며, 이는 항체의 하나 이상의 항원 결합 영역에 결합될 수 있고, 포유동물(예를 들어, 인간)과 같은 동물에서 항원성 또는 면역원성 활성을 갖고 면역 반응을 유발할 수 있는 부위이다. 면역원성 활성을 갖는 에피토프는 동물에서 항체 반응을 유도하는 폴리펩티드의 부분이다. 항원성 활성을 갖는 에피토프는, 예를 들어, 면역검정을 포함하여 당업계에 잘 알려진 모든 방법에 의해 결정된 항체가 결합하는 폴리펩티드의 부분이다. 항원성 에피토프는 반드시 면역원성일 필요는 없다. 에피토프는 종종 아미노산 또는 당 측쇄와 같은 분자의 화학적으로 활성인 표면 군으로 구성되며, 특정 3차원 구조적 특성뿐만 아니라 특정한 전하 특성을 갖는다. 항체 에피토프는 선형 에피토프 또는 형태적 에피토프일 수 있다. 선형 에피토프는 단백질 내 아미노산의 연속적 서열에 의해 형성된다. 형태적 에피토프는, 단백질 서열에서 불연속적이지만 단백질이 3차원 구조로 접힐 때 함께 결합하는 아미노산으로 형성된다. 유도된 에피토프는, 예컨대, 다른 단백질 또는 리간드의 활성화 또는 결합에 따라 단백질의 3차원 구조가 변경된 형태에 있을 때 형성된다. 특정 실시양태에서, BTN1A1 에피토프는 BTN1A1 폴리펩티드의 3차원 표면 특징이다. 다른 실시양태에서, BTN1A1 에피토

프는 BTN1A1 폴리펩티드의 선형 특징이다. 일반적으로 항원은 여러 개 또는 다수의 서로 다른 에피토프를 갖고 있으며 다양한 항체와 반응할 수 있다.

[0091] 두 항체가 3차원 공간에서 동일하거나 중첩되거나 인접한 에피토프를 인식하는 경우, 항체는 "에피토프", 참조 항체와 "본질적으로 동일한 에피토프" 또는 "동일한 에피토프"에 결합한다. 두 항체가 3차원 공간에서 동일하거나 중첩되거나 인접한 에피토프에 결합하는지 여부를 결정하는 가장 널리 이용되고 신속한 방법은 경쟁 검정으로, 이는, 예를 들어, 표지된 항원 또는 표지된 항체를 이용하는 많은 다양한 형식으로 구성될 수 있다. 일부 검정에서는 항원을 96-웰 플레이트(96-well plate) 상에 고정하거나 세포 표면 상에 발현시키고, 표지되지 않은 항체가 표지된 항체의 결합을 차단하는 능력을 방사성 표지, 형광 표지 또는 효소 표지를 이용하여 측정한다.

[0092] "에피토프 매핑(epitope mapping)"은 표적 항원 상의 항체의 결합 부위 또는 에피토프를 식별하는 과정이다. "에피토프 비닝(epitope binning)"은 항체가 인식하는 에피토프를 기준으로 항체를 군화하는 과정이다. 보다 구체적으로, 에피토프 비닝(epitope binning)은, 에피토프 인식 특성에 기초하여 항체를 클러스터링(clustering)하고 뚜렷한 결합 특이성을 갖는 항체를 식별하기 위한 컴퓨터 프로세스와 결합된 경쟁 분석을 이용하여 다양한 항체의 에피토프 인식 특성을 구별하기 위한 방법 및 시스템을 포함한다.

[0093] 용어 "결합하다" 또는 "결합하는"은, 예를 들어, 복합체 형성을 포함하는 분자들 간의 상호작용을 지칭한다. 상호작용은, 예를 들어, 수소 결합, 이온 결합, 소수성 상호작용 및/또는 반 데르 발스 상호작용을 포함하는 비공유 상호작용일 수 있다. 복합체는 또한 공유 또는 비공유 결합, 상호작용 또는 힘에 의해 함께 유지되는 두 개 이상의 분자의 결합을 포함할 수 있다. 항체 상의 단일 항원 결합 부위와 BTN1A1과 같은 표적 분자의 단일 에피토프 사이의 총 비공유 상호작용의 강도는 해당 에피토프에 대한 항체 또는 기능적 단편의 친화성이다. 일가 항원에 대한 항체의 결합 속도(k_{on})에 대한 해리 속도(k_{off})의 비율(k_{off}/k_{on})은 해리 상수 K_D 이며, 이는 친화성과 반비례한다. K_D 값이 낮을수록 항체의 친화성은 높아진다. K_D 값은 항체와 항원의 다양한 복합체에 따라 다르며, k_{on} 및 k_{off}에 따라 달라진다. 본원에 제공된 항체에 대한 해리 상수 K_D는 본원에 제공된 임의의 방법 또는 당업자에게 잘 알려진 임의의 다른 방법을 이용하여 결정될 수 있다. 한 결합 부위의 친화성이 항상 항체와 항원 사이의 실제 상호작용 강도를 반영하는 것은 아니다. 다가 BTN1A1과 같은 다중 반복 항원 결정기를 함유하는 복합 항원이 다중 결합 부위를 함유하는 항체와 접촉 시, 한 부위에서 항체와 항원의 상호작용은 두 번째 부위에서 반응 가능성을 증가시킬 것이다. 다가 항체와 항원 사이의 이러한 다중 상호작용의 강도를 결합력이라고 한다. 항체의 결합력은 이의 개별 결합 부위의 친화성보다 이의 결합 능력의 더 양호한 척도일 수 있다. 예를 들어, 높은 결합력은, IgG보다 낮은 친화성을 가질 수 있는 오량체 IgM 항체에서 때때로 발견되는 낮은 친화성을 보완할 수 있지만, 이의 다가성으로 인해 발생하는 IgM의 높은 결합력은 이를 항원에 효과적으로 결합시킬 수 있다.

[0094] 용어 "BTN1A1에 특이적으로 결합하는 항체", "BTN1A1 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체" 및 이와 유사한 용어도 본원에서 상호교환적으로 이용되며, BTN1A1 항원, 단편 또는 에피토프와 같은 BTN1A1 폴리펩티드(예를 들어, 인간 BTN1A1 폴리펩티드, 항원 또는 에피토프와 같은 인간 BTN1A1)에 특이적으로 결합하는 항체를 지칭한다. BTN1A1(예를 들어, 인간 BTN1A1)에 특이적으로 결합하는 항체는 세포외 도메인 또는 BTN1A1의 세포외 도메인으로부터 유래된 펩티드에 결합할 수 있다. BTN1A1 항원(예를 들어, 인간 BTN1A1)에 특이적으로 결합하는 항체는 관련 항원(예를 들어, 시노몰거스 BTN1A1)과 교차반응성일 수 있다. 특정 실시양태에서, BTN1A1 항원에 특이적으로 결합하는 항체는 다른 항원과 교차반응하지 않는다. BTN1A1 항원에 특이적으로 결합하는 항체는, 예를 들어, 면역분석, Biacore® 또는 당업자에게 알려진 다른 기술에 의해 식별될 수 있다. 항체는, 방사선면역분석(RIA) 및 효소결합면역흡착분석(ELISA)과 같은 실험 기술을 이용하여 결정 시, 임의의 교차 반응성 항원보다 더 높은 친화성으로 BTN1A1 항원에 결합 시, BTN1A1 항원에 특이적으로 결합한다. 일반적으로, 특이적이거나 선택적인 반응은 배경 신호 또는 잡음의 적어도 2배일 것이고, 배경의 10배 초과일 수도 있다. 예를 들어, 항체 특이성에 관한 논의는 문헌[Fundamental Immunology 332-36 (Paul ed., 2d ed. 1989)]을 참조한다. "관심 항원(예를 들어, BTN1A1과 같은 표적 항원)에 결합"하는 항체는, 항체가 항원을 발현하는 세포 또는 조직을 표적화하는 치료제로 유용하도록 충분한 친화성으로 항원에 결합하고, 다른 단백질과 유의하게 교차반응하지 않는 것이다. 이러한 실시양태에서, "비표적" 단백질에 대한 항체의 결합 정도는, 예를 들어, 형광 활성화 세포 분류(FACS) 분석 또는 RIA에 의해 결정되는 바와 같이, 이의 특정 표적 단백질에 대한 항체 결합의 약 10% 미만일 것이다. 표적 분자에 대한 항체의 결합과 관련하여, 용어 특정 폴리펩티드 또는 특정 폴리펩티드 표적 상의 에피토프에 대해 "특이적으로 결합하는", "특이적으로 결합하다" 또는 "특이적인"은 비특이적 상호작용과는 측정 가능한 차이가 있는 결합을 의미한다. 특이적 결합은, 예를 들어, 일반적으로 결합 활성을 갖지 않는 유사한 구조의 분자인 대조군 분자의 결합과 비교하여 분자의 결합을 결정함으로써 측정될 수 있다. 예를 들어, 특이적

결합은 표적과 유사한 대조군 분자, 예를 들어, 과량의 표지되지 않은 표적과의 경쟁에 의해 결정될 수 있다. 이 경우, 프로브에 대한 표지된 표적의 결합이 과잉의 표지되지 않은 표적에 의해 경쟁적으로 억제되는 경우, 특이적 결합을 나타낸다. 용어 "항-BTN1A1 항체" 또는 "BTN1A1에 결합하는 항체"는, 항체가, 예를 들어, BTN1A1를 표적화하는 진단제로서 유용하도록 충분한 친화성으로 BTN1A1에 결합할 수 있는 항체를 포함한다. 본원에서 이용되는 용어 특정 폴리펩티드 또는 특정 폴리펩티드 표적 상의 에피토프에 대해 "특이적으로 결합하는", "특이적으로 결합하다" 또는 "특이적인"은 분자가 임의의 다른 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 에피토프에 실질적으로 결합하지 않고 특정 폴리펩티드 또는 특정 폴리펩티드 상의 에피토프에 결합하는 결합을 지칭한다. 특정 실시양태에서, BTN1A1에 결합하는 항체는 10 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM, 1 nM, 0.9 nM, 0.8 nM, 0.7 nM, 0.6 nM, 0.5 nM, 0.4 nM, 0.3 nM, 0.2 nM 또는 0.1 nM 이하의 해리 상수(K_D)를 갖는다. 특정 실시양태에서, 항-BTN1A1 항체는 서로 다른 종의 BTN1A1 사이(예를 들어, 인간 BTN1A1과 사이노몰거스 BTN1A1 사이)에서 보존되는 BTN1A1의 에피토프에 결합한다.

[0095] 항-BTN1A1 항체(예를 들어, 효현성 항체, 및 BTN1A1에 결합하여 표적 상의 동일한 에피토프 또는 결합 부위에 대해 경쟁하는 결합 단백질)의 맥락에서 이용 시, 용어 "경쟁"은, 연구 중인 항체(또는 결합 단편)가 공동 항원(예를 들어, BTN1A1 또는 이의 단편)에 대한 참조 분자(예를 들어, 참조 항체와 같은 참조 리간드 또는 참조 항원 결합 단백질)의 특이적 결합을 방지하거나 억제하는 검정에 의해 결정된 경쟁을 지칭한다. 다양한 유형의 경쟁 결합 검정을 이용하여 테스트 항체가 BTN1A1(예를 들어, 인간 BTN1A1)에 대한 결합에 대해 참조 항체와 경쟁하는지 여부를 결정할 수 있다. 이용할 수 있는 검정의 예는 고상 직접 또는 간접 RIA, 고상 직접 또는 간접 효소 면역 분석법(EIA), 샌드위치 경쟁 분석법(예를 들어, 문헌[*Stahli et al.,* 1983, Methods in Enzymology 9:242-53]을 참조한다), 고상 직접 비오틴-아비딘 EIA(예를 들어, 문헌[Kirkland *et al.,* 1986, J. Immunol. 137:3614-19]를 참조한다), 고상 직접 표지 검정, 고상 직접 표지 샌드위치 검정(예를 들어, 문헌[Harlow and Lane, Antibodies, A Laboratory Manual (1988)]를 참조한다), I-125 표지를 이용한 고상 직접 표지 RIA(예를 들어, 문헌[Morel *et al.,* 1988, Mol. Immunol. 25:7-15]), 및 직접 표지 RIA(예를 들어, 문헌[(Moldenhauer *et al.,* 1990, Scand. J. Immunol. 32:77-82]를 참조한다)를 포함한다. 일반적으로 이러한 검정은 고체 표면에 결합된 정제된 항원(예를 들어, 인간 BTN1A1과 같은 BTN1A1), 또는 표지되지 않은 테스트 항원 결합 단백질(예를 들어, 테스트 항-BTN1A1 항체) 또는 표지된 참조 항원 결합 단백질(예를 들어, 참조 항-BTN1A1 항체)을 갖는 세포의 이용을 포함한다. 경쟁적 억제는 테스트 항원 결합 단백질의 존재 하에 고체 표면 또는 세포에 결합된 표지의 양을 결정함으로써 측정될 수 있다. 일반적으로 테스트 항원 결합 단백질은 과잉으로 존재한다. 경쟁 검정에 의해 식별된 항체(경쟁 항체)는 참조 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체 및/또는 발생한 항체의 입체 장애로 인해 참조 항체에 의해 결합된 에피토프에 충분히 가까운 인접 에피토프에 결합하는 항체를 포함한다. 경쟁적 결합을 결정하는 방법에 관한 추가적인 세부 사항은 본원에 기술되어 있다. 일반적으로, 경쟁 항체 단백질이 과도하게 존재하면, 참조 항체의 공통 항원에 대한 특이적 결합을 적어도 30%, 예를 들어, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70% 또는 75% 억제할 것이다. 어떤 경우에는 결합은 적어도 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 이상 억제된다.

[0096] "단리된" 항체는 세포 또는 조직 공급원으로부터의 세포 물질 또는 기타 오염성 단백질 성분이 실질적으로 없거나 화학적으로 합성 시, 화학적 전구체 또는 기타 화학 물질이 실질적으로 없다. 표현 "세포 물질이 실질적으로 없는"은 항체가 단리되거나 재조합적으로 생산되는 세포의 세포 성분으로부터 항체가 분리된 항체 제제를 포함한다. 따라서, 세포 물질이 실질적으로 없는 항체는 이종 단백질(이하 "오염성 단백질"이라고도 함)이 약 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5% 또는 1%(건조 중량 기준) 미만인 항체 제제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 항체가 재조합적으로 생산되는 경우, 항체에는 배양 배지가 실질적으로 없고, 예를 들어, 배양 배지는 단백질 제제 부피의 약 20%, 15%, 10%, 5% 또는 1% 미만을 나타낸다. 특정 실시양태에서, 항체가 화학적 합성에 의해 생산되는 경우, 항체에는 화학적 전구체 또는 기타 화학물질이 실질적으로 없고, 예를 들어, 단백질 합성에 관여하는 화학적 전구체 또는 기타 화학물질로부터 분리된다. 따라서, 이러한 항체 제제는 관심 항체 이외의 화학적 전구체 또는 화합물을 약 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5% 또는 1%(건조 중량 기준) 미만으로 가진다. 오염 성분은 또한 항체의 치료 용도를 방해하는 물질을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않고, 효소, 호르몬 및 기타 단백질성 또는 비단백질성 용질을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 항체는 (1) 로우리(Lowry)법(문헌[Lowry *et al., 1951,* J. Bio. Chem. 193: 265-75])에 의해 결정된 바와 같이 95 중량% 초과, 예를 들어, 96 중량%, 97 중량%, 98 중량% 또는 99 중량%의 항체로, (2) 스피닝 컵 시퀘네이터(spinning cup sequenator)를 이용하여 적어도 15개의 N-말단 또는 내부 아미노산 서열의 잔기를 얻기에 충분한 정도로, 또는 (3) 쿠마시 블루 또는 실버(Coomassie blue 또는 silver) 염색을 이용하여 환원 또는 비환원 조건 하에서 SDS-PAGE에 의해 균질하게 정제될 수 있다. 단리된 항체는 항체의 자연 환경의 적어도 하나의 성분이 존재하지 않을 것이기 때문에 재조합 세

포 내의 제자리에서의 항체가 포함된다. 그러나 일반적으로 단리된 항체는 적어도 하나의 정제 단계에 의해 제조될 것이다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 단리된다.

[0097] 4-쇄 항체 유닛은 두 개의 동일한 경쇄(L) 및 두 개의 동일한 중쇄(H)로 구성된 이종사량체 당단백질이다. IgG의 경우 4-쇄 유닛은 일반적으로 약 150,000 달톤이다. 각각의 L 쇄는 하나의 공유 디설파이드 결합에 의해 H 쇄에 연결되는 반면, 두 개의 H 쇄는 H 쇄 이소타입에 따라 하나 이상의 디설파이드 결합에 의해 서로 연결된다. 각 H 및 L 쇄에는 또한 규칙적으로 간격을 둔 쇄 내 디설파이드 가교가 있다. 각 H 쇄는 N-말단에서, 가변 도메인(VH)을 갖고, 이어서 α 및 γ 쇄 각각에 대한 3개의 불변 도메인(CH), μ 및 ε 이소타입에 대한 4개의 CH 도메인을 갖는다. 각 L 쇄는 N-말단에서, 가변 도메인(VL)을 갖고, 이어서 이의 다른 쪽 단부에는 불변 도메인(CL)을 갖는다. VL은 VH와 정렬되고, CL은 중쇄의 첫 번째 불변 도메인(CH1)과 정렬된다. 특정 아미노산 잔기는 경쇄 가변 도메인과 중쇄 가변 도메인 사이의 경계면을 형성하는 것으로 간주된다. VH 및 VL은 함께 쌍을 이루어 단일 항원 결합 부위를 형성한다. 다양한 클래스의 항체의 구조 및 특성에 대해서는, 예를 들어, 문헌[Basic and Clinical Immunology 71 (Stites *et al.* eds., 8th ed. 1994)]을 참조한다.

[0098] 항체와 관련하여 이용 시, 용어 "중쇄"는 약 50 내지 70 kDa의 폴리펩티드 쇄를 지칭하며, 여기서 아미노 말단부는 약 120 내지 130개 이상의 아미노산으로 이루어진 가변 영역을 포함하고, 카르복시 말단부는 불변 영역을 포함한다. 불변 영역은 중쇄 불변 영역의 아미노산 서열을 기초로 알파(α), 델타(δ), 엡실론(ε), 감마(γ) 및 뮤(μ)로 불리는 5가지 별개의 유형(예를 들어, 이소타입) 중 하나 일 수 있다. 별개의 중쇄는 크기가 상이하다: α, δ 및 γ는 약 450개의 아미노산을 함유하는 반면, μ 및 ε은 약 550개의 아미노산을 함유한다. 경쇄와 결합 시, 이러한 별개의 유형의 중쇄는, IgG의 네 가지 하위 클래스, 즉 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4를 포함하여, 잘 알려진 다섯 가지 항체 클래스(예를 들어, 이소타입)인 IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM을 각각 생성한다. 중쇄는 인간 중쇄일 수 있다.

[0099] 항체와 관련하여 이용 시, 용어 "경쇄"는 약 25 kDa의 폴리펩티드 쇄를 지칭하며, 여기서 아미노 말단부는 약 100개 내지 약 110개 이상의 아미노산의 가변 영역을 포함하고 카르복시 말단부는 불변 영역을 포함한다. 경쇄의 대략적인 길이는 211 내지 217개의 아미노산이다. 불변 도메인의 아미노산 서열을 기초로 카파(κ) 또는 람다(λ)라고 하는 두 가지 별개의 유형이 있다. 경쇄 아미노산 서열은 당업계에 잘 알려져 있다. 경쇄는 인간 경쇄일 수 있다.

[0100] 용어 "가변 영역", "가변 도메인", "V 영역" 또는 "V 도메인"은, 일반적으로, 경쇄 또는 중쇄의 아미노 말단에 위치하며 중쇄에서는 약 120 내지 130개의 아미노산의 길이를 갖고, 경쇄에서는 약 100 내지 110개의 아미노산의 길이를 갖는 항체의 경쇄 또는 중쇄 부분을 지칭하며, 각 특정 항체의 특정 항원에 대한 결합 및 특이성에서 이용된다. 중쇄의 가변 영역은 "VH"로 지칭될 수 있다. 경쇄의 가변 영역은 "VL"로 지칭될 수 있다. 용어 "가변"은 가변 영역의 특정 세그먼트가 항체들 사이에서 서열이 광범위하게 다르다는 사실을 지칭한다. V 영역은 항원 결합을 매개하고 특정 항원에 대한 특정 항체의 특이성을 정의한다. 그러나 가변성은 가변 영역의 110개 아미노산 범위에 걸쳐 고르게 분포되지 않는다. 대신, V 영역은 각각 약 9 내지 12개 아미노산 길이의 "초가변 영역"이라고 하는 더 큰 가변성(예를 들어, 극도의 가변성)의 짧은 영역에 의해 분리된, 약 15 내지 30개의 아미노산의 프레임워크(FR)로 지칭되는 덜 가변적인(예를 들어, 비교적 불변적인)의 스트레치로 구성된다. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역 각각은 4개의 FR을 포함하고, β 시트 구조를 연결하고, 어떤 경우에는, β 시트 구조의 일부를 형성하는 루프를 형성하는 3개의 초가변 영역에 의해 연결된 β 시트 구성을 대체로 채택한다. 각 쇄의 초가변 영역은 FR에 의해 매우 근접하여 함께 유지되고, 다른 쇄의 초가변 영역과 함께 항체의 항원 결합 부위 형성에 기여한다(예를 들어, 문헌[Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest (5th ed. 1991)]을 참조한다). 불변 영역은 항원에 대한 항체의 결합에 직접 관여하지 않지만, 항체 의존성 세포 독성(ADCC) 및 보체 의존성 세포 독성(CDC)에서의 항체의 관여와 같은 다양한 효과기 기능을 나타낸다. 가변 영역은 상이한 항체들간 서열이 크게 다르다. 특정 실시양태에서, 가변 영역은 인간 가변 영역이다.

[0101] 용어 "카밧에서와 같은 가변 영역 잔기 넘버링" 또는 "카밧에서와 같은 아미노산 위치 넘버링" 및 이의 변형은 상기 Kabat 등의 문헌에 있는 항체 편집의 중쇄 가변 영역 또는 경쇄 가변 영역에 이용되는 넘버링 시스템을 지칭한다. 이 넘버링 시스템을 이용하면, 실제 선형 아미노산 서열은 가변 도메인의 단축 또는 FR 또는 CDR 내로의 삽입에 해당하는 아미노산을 더 적게 또는 추가로 함유 할 수 있다. 예를 들어, 중쇄 가변 도메인은 잔기 52 다음에 단일 아미노산 삽입(카밧에 따른 잔기 52a)을 포함할 수 있고, 잔기 82 다음에 3개의 삽입된 잔기(예를 들어, 카밧에 따른 잔기 82a, 82b, 82c 등)를 포함할 수 있다. 잔기의 카밧 넘버링은 항체 서열의 상동성 영역에서 "표준" 카밧 넘버링 서열을 사용하여 정렬함으로써 주어진 항체에 대해 결정될 수 있다. 카밧 넘버링 시스템은 일반적으로 가변 도메인의 잔기(대략 경쇄의 잔기 1 내지 107 및 중쇄의 잔기 1 내지 113)를 지칭 시 이용

된다(예를 들어, 문헌[Kabat *et al.,* supra]). "EU 넘버링 시스템" 또는 "EU 인덱스"는 일반적으로 면역글로불린 중쇄 불변 영역(예를 들어, 문헌[Kabat *et al.,* supra]에서 보고된 EU 인덱스)의 잔기 지칭 시 이용된다. "카밧에서와 같은 EU 인덱스"는 인간 IgG 1 EU 항체의 잔기 넘버링을 지칭한다. 다른 넘버링 시스템, 예를 들어, AbM, 코티아, 콘택트, IMGT 및 AHon이 기술되었고, 본원에서 고려된다.

[0102] "CDR"은 면역글로불린(Ig 또는 항체) VH β-시트 프레임워크의 비프레임워크 영역 내의 세 개의 초가변 영역(H1, H2 또는 H3) 중 하나 또는 항체 VL β-시트 프레임워크의 비프레임워크 영역 내의 세 개의 초가변 영역(L1, L2 또는 L3) 중 하나를 지칭한다. 따라서, CDR은 프레임워크 영역 서열 내에 산재된 가변 영역 서열이다. CDR 영역은 당업자에게 잘 알려져 있으며, 예를 들어, 카밧에 의해 항체 가변(V) 도메인 내에서 가장 초가변성인 영역으로 정의되었다(문헌[Kabat *et al.,* 1997, J. Biol. Chem. 252:6609-16; 및 Kabat, 1978, Adv. Prot. Chem. 32:1-75]). CDR 영역 서열은 또한 코티아에 의해 보존된 β-시트 프레임워크의 일부가 아닌 잔기로 구조적으로 정의되었으며, 따라서 다양한 형태를 조정할 수 있다(문헌[Chothia and Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-17]). 두 용어 모두 당업계에 잘 인식되고 있다. CDR 영역 서열은 또한 AbM, 콘택트 및 IMGT에 의해 정의되었다. 표준 항체 가변 영역 내의 CDR의 위치는 수많은 구조를 비교하여 결정되었다(문헌[Al-Lazikani *et al.,* 1997, J. Mol. Biol. 273:927-48; 및 Morea *et al.*, 2000, Methods 20:267-79]). 초가변 영역 내의 잔기 수는 다양한 항체에서 다르기 때문에, 표준 위치에 대한 추가 잔기는 표준 가변 영역 넘버링 체계에서 잔기 번호 옆에 a, b, c 등으로 관례적으로 넘버링된다(문헌[Al-Lazikani *et al.,* supra]). 이러한 명명법은 당업자에게 마찬가지로 잘 알려져 있다.

[0103] 본원에서 이용 시, 용어 "초가변 영역", "HVR" 또는 "HV"는, 서열에서 초가변적이고/이거나 구조적으로 정의된 루프를 형성하는 항체 가변 영역의 영역을 지칭한다. 일반적으로 항체는 VH(H1, H2, H3)에 3개 및 VL(L1, L2, L3)에 3개의 총 6개의 초가변 영역을 포함한다. 다수의 초가변 영역 설계가 이용되고 있으며 본원에 포함된다. 카밧 상보성 결정 영역(CDR)은 서열 가변성을 기반으로 하며 가장 일반적으로 이용된다(예를 들어, 문헌[Kabat *et al.,* supra]을 참조한다). 코티아는 대신 구조적 루프의 위치를 지칭한다(예를 들어, 문헌[Chothia and Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-17]을 참조한다). 카밧 넘버링 규칙을 이용하여 넘버링시, 코티아 CDR-H1 루프의 단부는 루프 길이에 따라 H32 내지 H34 에서 다르다(이는 카밧 넘버링 체계가 삽입을 H35A 및 H35B에 배치하기 때문이고; 35A도 35B도 없으면 루프는 32에서 끝나고; 35A만 있으면 루프는 33에서 끝나고; 35A 및 35B가 둘 모두 있으면 루프는 34에서 끝난다). AbM 초가변 영역은 카밧 CDR과 코티아 구조 루프 사이의 절충안을 나타내며, Oxford Molecular의 AbM 항체 모델링 소프트웨어에서 이용된다(예를 들어, 문헌[Antibody Engineering Vol. 2 (Kontermann and Dübel eds., 2d ed. 2010)]을 참조한다). "콘택트" 초가변 영역은 이용 가능한 복합 결정 구조의 분석을 기반으로 한다. 이러한 초가변 영역 또는 CDR 각각의 잔기는 아래에 나와있다.

[0104] 최근에, 보편적인 넘버링 시스템인 이뮤노제네틱스정보시스템(ImMunoGeneTics(IMGT) Information System®)(문헌[Lafranc *et al.,* 2003, Dev. Comp. Immunol. 27(1):55-77])이 개발되어 널리 채택되었다. IMGT는 인간 및 다른 척추동물의 면역글로불린(IG), T 세포 수용체(TCR) 및 주요 조직 적합성 복합체(MHC)를 전문으로 하는 통합 정보 시스템이다. 여기에서, CDR은 아미노산 서열 및 경쇄 또는 중쇄 내의 위치 둘 모두의 측면에서 지칭된다. 면역글로불린 가변 도메인 구조 내의 CDR의 "위치"가 종들 간에 보존되고 루프라고 불리는 구조에 존재하므로, 구조적 특징에 따라 가변 도메인 서열을 정렬하는 넘버링 시스템을 이용함으로써, CDR 및 프레임워크 잔기를 쉽게 식별할 수 있다. 이 정보는 한 종의 면역글로불린으로부터의 CDR 잔기를 일반적으로 인간 항체로부터의 수용체 프레임워크 내로 이식하고 대체하는 데 이용할 수 있다. 추가 넘버링 시스템(AHon)은 문헌[Honegger and Plückthun, 2001, J. Mol. Biol. 309: 657-70]에 의해 개발되었다. 예를 들어, 카밧 넘버링 시스템 및 IMGT 고유 넘버링 시스템을 포함한 넘버링 시스템들 간의 관련성은 당업자에게 잘 알려져 있다(예를 들어, 문헌[Kabat, *supra*; Chothia and Lesk, *supra*; Martin, *supra*; 및 Lefranc *et al., supra*]을 참조한다). 일부 실시양태에서, CDR은 IMGT 넘버링 시스템에 의해 정의된 바와 같다. 다른 실시양태에서, CDR은 카밧 넘버링 시스템에 의해 정의된 바와 같다. 특정 실시양태에서, CDR은 AbM 넘버링 시스템에 의해 정의된 바와 같다. 다른 실시양태에서, CDR은 코티아 시스템에 의해 정의된 바와 같다. 또 다른 실시양태에서, CDR은 콘택트 넘버링 시스템에 의해 정의된 바와 같다.

	IMGT	카밧	AbM	코티아	콘택트
V_H CDR1	27-38	31-35	26-35	26-32	30-35
V_H CDR2	56-65	50-65	50-58	53-55	47-58
V_H CDR3	105-117	95-102	95-102	96-101	93-101
V_L CDR1	27-38	24-34	24-34	26-32	30-36
V_L CDR2	56-65	50-56	50-56	50-52	46-55
V_L CDR3	105-117	89-97	89-97	91-96	89-96

[0105]

[0106] 초가변 영역은 다음과 같이 "확장된 초가변 영역"을 포함할 수 있다: VL에서 24 내지 36 또는 24 내지 34(L1), 46 내지 56 또는 50 내지 56(L2), 89 내지 97 또는 89 내지 96(L3), VH에서 26 내지 35 또는 26 35A(H1), 50 내지 65 또는 49 내지 65(H2), 93 내지 102, 94 내지 102 또는 95 내지 102(H3). 본원에서 이용되는 용어 "HVR"과 "CDR"은 상호 교환적으로 이용된다.

[0107] 용어 "불변 영역" 또는 "불변 도메인"은, 항체가 항원에 결합하는 데 직접적으로 관여하지 않지만, Fc 수용체와의 상호작용과 같은 다양한 효과기 기능을 나타내는 경쇄 및 중쇄의 카르복시 말단부를 지칭한다. 이 용어는 항원 결합 부위를 함유하는 면역글로불린의 다른 부분인 가변 영역에 비해 더 보존된 아미노산 서열을 갖는 면역글로불린 분자의 부분을 지칭한다. 불변 영역은 중쇄의 CH1, CH2 및 CH3 영역 및 경쇄의 CL 영역을 함유할 수 있다.

[0108] 용어 "프레임워크" 또는 "FR"은 CDR 측면에 배치된 가변 영역 잔기를 지칭한다. FR 잔기는, 예를 들어, 키메라 항체, 인간화 항체, 인간 항체, 도메인 항체, 디아바디, 선형 항체 및 이중특이적 항체에 존재한다. FR 잔기는 초가변 영역 잔기 또는 CDR 잔기 이외의 가변 도메인의 것이다.

[0109] 본원에서 이용된 용어 "Fc 영역"은, 예를 들어, 천연 서열 Fc 영역, 재조합 Fc 영역 및 변이체 Fc 영역을 포함하는 면역글로불린 중쇄의 C-말단 영역을 정의하기 위해 이용된다. 면역글로불린 중쇄의 Fc 영역의 경계는 다를 수 있지만, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 종종 Cys226 위치의 아미노산 잔기 또는 Pro230에서 카르복실 말단까지 뻗어 있음으로 정의된다. Fc 영역의 C-말단 리신(EU 넘버링 시스템에 따른 잔기 447)은, 예를 들어, 항체의 생산 또는 정제 동안에, 또는 항체의 중쇄를 인코딩하는 핵산을 재조합적으로 조작함으로써 제거될 수 있다. 따라서, 온전한 항체의 조성물은 모든 K447 잔기가 제거된 항체 집단, K447 잔기가 제거되지 않은 항체 집단 및 K447 잔기가 있는 항체와 없는 항체의 혼합물을 갖는 항체 집단을 포함할 수 있다.

[0110] "기능적 Fc 영역"은 천연 서열 Fc 영역의 "효과기 기능"을 보유한다. 예시적 "효과기 기능"은 C1q 결합; CDC; Fc 수용체 결합; ADCC; 식세포작용; 세포 표면 수용체(예를 들어, B 세포 수용체)의 하향조절(downregulation) 등을 포함한다. 이러한 효과기 기능은 일반적으로 Fc 영역이 결합 영역 또는 결합 도메인(예를 들어, 항체 가변 영역 또는 도메인)과 결합되는 것을 필요로 하며, 개시된 바와 같이 다양한 검정을 이용하여 평가될 수 있다.

[0111] "천연 서열 Fc 영역"은 자연에서 발견되는 Fc 영역의 아미노산 서열과 동일한 아미노산 서열을 포함하고, 인간에 의해 조작되지 않고/않거나, 변형되지 않고/않거나 변경(예를 들어, 단리, 정제, 선택, 가변 영역 서열과 같은 다른 서열을 포함하거나 이와 조합)되지 않는다. 천연 서열 인간 IgG1 Fc 영역은 천연 서열 인간 IgG1 Fc 영역(비-A 및 A 알로타입); 천연 서열 인간 IgG2 Fc 영역; 천연 서열 인간 IgG3 Fc 영역; 천연 서열 인간 IgG4 Fc 영역; 및 이들의 자연적으로 발생하는 변이체를 포함한다.

[0112] "변이체 Fc 영역"은 적어도 하나의 아미노산 변형(예를 들어, 치환, 부가 또는 결실)으로 인해 천연 서열 Fc 영역과 다른 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시양태에서, 변이체 Fc 영역은 천연 서열 Fc 영역 또는 부모 폴리펩티드의 Fc 영역과 비교하여 적어도 하나의 아미노산 치환, 예를 들어, 천연 서열 Fc 영역 또는 부모 폴리펩티드의 Fc 영역에서 약 1개 내지 약 10개의 아미노산 치환 또는 약 1개 내지 약 5개의 아미노산 치환을 갖는다. 본원에서 변이체 Fc 영역은 천연 서열 Fc 영역 및/또는 부모 폴리펩티드의 Fc 영역과 적어도 약 80% 상동성, 또는 적어도 약 90% 상동성, 예를 들어, 적어도 약 95% 상동성을 가질 수 있다.

[0113] BTN1A1 또는 항-BTN1A1 항체와 관련하여 이용 시, 용어 "변이체"는 천연 또는 변형되지 않은 서열과 비교하여 하나 이상(예를 들어, 약 1 내지 약 25개, 약 1 내지 약 20개, 약 1 내지 약 15개, 약 1 내지 약 10개, 또는 약 1 내지 약 5개)의 아미노산 서열 치환, 결실 및/또는 부가를 포함하는 펩티드 또는 폴리펩티드를 지칭할 수 있다. 예를 들어, BTN1A1 변이체는 천연 BTN1A1의 아미노산 서열에 대한 하나 이상(예를 들어, 약 1 내지 약 25개, 약 1 내지 약 20개, 약 1 내지 약 15개, 약 1 내지 약 10개, 또는 약 1 내지 약 5개)의 변화로 인해 발생

할 수 있다. 또한 예를 들어, 항-BTN1A1 항체의 변이체는 천연 또는 이전에 변형되지 않은 항-BTN1A1 항체의 아미노산 서열에 대한 하나 이상(예를 들어, 약 1 내지 약 25개, 약 1 내지 약 20개, 약 1 내지 약 15개, 약 1 내지 약 10개, 또는 약 1 내지 약 5개)의 변화로 인해 발생할 수 있다. 변이체는 대립유전자 또는 스플라이스 변이체와 같이 자연적으로 발생할 수도 있고, 인공적으로 구축될 수도 있다. 폴리펩티드 변이체는 변이체를 인코딩하는 상응하는 핵산 분자로부터 제조될 수 있다. 특정 실시양태에서, BTN1A1 변이체 또는 항-BTN1A1 항체 변이체는 적어도 각각 BTN1A1 또는 항-BTN1A1 항체 기능적 활성을 유지한다. 특정 실시양태에서, 항-BTN1A1 항체 변이체는 BTN1A1에 결합하고/하거나 BTN1A1 활성에 길항성이다. 특정 실시양태에서, 항-BTN1A1 항체 변이체는 BTN1A1에 결합하고/하거나 BTN1A1 활성에 효현성이다. 특정 실시양태에서, 변이체는 BTN1A1 또는 항-BTN1A1 항체 VH 또는 VL 영역 또는 하위 영역, 예를 들어, 하나 이상의 CDR을 인코딩하는 핵산 분자의 단일 뉴클레오티드 다형성(SNP) 변이체에 의해 인코딩된다.

[0114] "온전한" 항체는 항원 결합 부위뿐만 아니라 CL 및 적어도 중쇄 불변 영역, CH1, CH2 및 CH3을 포함하는 항체이다. 불변 영역은 인간 불변 영역 또는 이의 아미노산 서열 변이체를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 온전한 항체는 하나 이상의 효과기 기능을 갖는다.

[0115] "항체 단편"은 온전한 항체의 일부, 예를 들어, 온전한 항체의 항원 결합 또는 가변 영역을 포함한다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', $F(ab')_2$ 및 Fv 단편; 디아바디 및 디-디아바디(예를 들어, 문헌[Holliger *et al.,* 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. 90:6444-48; Lu *et al.,* 2005, J. Biol. Chem. 280:19665-72; 및 Hudson *et al.,* 2003, Nat. Med. 9:129-34]; WO 93/11161; 및 미국 특허 번호 5,837,242 및 6,492,123을 참조한다); 단일 쇄 항체 분자(예를 들어, 미국 특허 번호 4,946,778; 5,260,203; 5,482,858; 및 5,476,786을 참조한다); 이중 가변 도메인 항체(예를 들어, 미국 특허 번호 7,612,181을 참조한다); 단일 가변 도메인 항체(sdAb)(예를 들어, 문헌[Woolven *et al.,* 1999, Immunogenetics 50: 98-101; 및 Streltsov *et al.,* 2004, Proc Natl Acad Sci USA. 101:12444-49]을 참조한다); 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0116] 진단용 항체의 "기능적 단편", "결합 단편" 또는 "항원 결합 단편"은 온전한 항체에 기인하는 생물학적 기능 중 적어도 하나, 아니면 일부 또는 전부를 나타낼 것이며, 이 기능은 적어도 표적 항원(예를 들어, BTN1A1 결합 단편 또는 BTN1A1에 결합하는 단편)에 대한 결합을 포함한다.

[0117] 본원에서 이용되는 용어 "융합 단백질"은 항체의 아미노산 서열, 및 이종 폴리펩티드 또는 단백질의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다(예를 들어, 일반적으로 항체의 일부가 아닌 폴리펩티드 또는 단백질(예를 들어, 비-항-BTN1A1 항원 결합 항체)). BTN1A1 또는 항-BTN1A1 항체와 관련하여 이용될 때, 용어 "융합"은 펩티드 또는 폴리펩티드, 또는 이의 단편, 변이체 및/또는 유도체를 이종 펩티드 또는 폴리펩티드와 결합시키는 것을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 융합 단백질은 BTN1A1 또는 항-BTN1A1 항체의 생물학적 활성을 유지한다. 특정 실시양태에서, 융합 단백질은 BTN1A1 항체 VH 영역, VL 영역, VH CDR(1, 2 또는 3개의 VH CDR) 및/또는 VL CDR(1, 2 또는 3개의 VL CDR)을 포함하며, 여기서 융합 단백질은 BTN1A1 에피토프, BTN1A1 단편 및/또는 BTN1A1 폴리펩티드에 결합한다.

[0118] 핵산 분자, 폴리펩티드, 숙주 세포 등과 같은 생물학적 물질과 관련하여 이용 시, 용어 "천연"은 인간에 의해 조작되지 않고/않거나, 변형되지 않고/않거나, 변경(예를 들어, 분리, 정제, 선택)되지 않고 자연에서 발견되는 물질을 지칭한다.

[0119] 본원에 제공된 항체는, 중쇄 및/또는 경쇄의 일부가 특정 종에서 유래하거나 특정 항체 클래스 또는 하위 클래스에 속하는 항체의 상응하는 서열과 동일하거나 상동인 반면에, 쇄의 나머지 부분이 다른 종에서 유래하거나 다른 항체 클래스 또는 하위 클래스에 속하는 항체의 상응하는 서열과 동일하거나 상동인 "키메라" 항체, 및 이러한 항체의 단편을 이들이 원하는 생물학적 활성을 나타내는 한 포함할 수 있다(미국 특허 번호 4,816,567; 및 문헌[Morrison *et al.,* 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-55]을 참조한다).

[0120] 비인간(예를 들어, 뮤린) 항체의 "인간화된" 형태는 인간 면역글로불린(예를 들어, 수용자 항체)을 포함하는 키메라 항체로, 여기서 천연 CDR 잔기는 원하는 특이성, 친화성 및 능력을 갖는 비인간 종(예를 들어, 공여자 항체), 예컨대, 마우스, 래트, 토끼 또는 비인간 영장류의 상응하는 CDR의 잔기로 대체된다. 어떤 경우에는 인간 면역글로불린의 하나 이상의 FR 영역 잔기가 상응하는 비인간 잔기로 대체된다. 나아가, 인간화된 항체는 수용자 항체 또는 공여자 항체에서 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 이러한 변형은 항체 성능을 더욱 개선하기 위해 이루어진다. 인간화된 항체 중쇄 또는 경쇄는 적어도 하나 이상의 가변 영역을 실질적으로 모두 포함할 수 있으며, 여기서 모든 또는 실질적으로 모든 CDR은 비인간 면역글로불린의 CDR에 상응하고 모든 또는 실질적

으로 모든 FR은 인간 면역글로불린 서열의 것이다. 특정 실시양태에서, 인간화 항체는 일반적으로 인간 면역글로불린의 면역글로불린 불변 영역(Fc)의 적어도 일부를 포함할 것이다. 더욱 자세한 내용은 문헌[Jones *et al.*, 1986, Nature 321:522-25; Riechmann *et al.*, 1988, Nature 332:323-29; Presta, 1992, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-96; 및 Carter *et al.*, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:4285-89]; 및 미국 특허 번호 6,800,738; 6,719,971; 6,639,055; 6,407,213; 및 6,054,297을 참조한다.

[0121] "인간 항체"는 인간이 생산한 항체에 상응하는 아미노산 서열을 보유하거나 본원에서 개시된 인간 항체를 만드는 임의의 기술을 이용하여 만들어진 항체이다. 인간 항체에 대한 이 정의는 비인간 항원 결합 잔기를 포함하는 인간화 항체를 구체적으로 배제한다. 인간 항체는 파지 디스플레이 라이브러리(문헌[Hoogenboom and Winter, 1991, J. Mol. Biol. 227:381; 및 Marks *et al.*, 1991, J. Mol. Biol. 222:581) 및 효모 디스플레이 라이브러리(문헌[Chao *et al.*, 2006, Nature Protocols 1: 755-68])를 포함하여 당업계에 알려진 다양한 기술을 이용하여 생산될 수 있다. 또한, 인간 단클론 항체의 제조를 위해 문헌[Cole *et al.*, Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy 77 (1985); Boerner *et al.*, 1991, J. Immunol. 147(1):86-95; 및 van Dijk and van de Winkel, 2001, Curr. Opin. Pharmacol. 5: 368-74]에 기술된 방법을 이용할 수 있다. 인간 항체는, 항원 공격에 대한 반응으로 이러한 항체를 생산하도록 변형되었지만 이의 내인성 유전자좌가 비활성화된 형질전환 동물(예를 들어, 마우스)에 항원을 투여하여 제조될 수 있다(예를 들어, 문헌[Jakobovits, 1995, Curr. Opin. Biotechnol. 6(5):561-66; 및 Brüggemann and Taussing, 1997, Curr. Opin. Biotechnol. 8(4):455-58]; 및 XENOMOUSE™ 기술에 관한 미국 특허 번호 6,075,181 및 6,150,584를 참조한다). 또한, 예를 들어, 인간 B-세포 하이브리도마 기술을 통해 생성된 인간 항체에 관한 문헌[Li *et al.*, 2006, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103:3557-62]을 참조 한다.

[0122] "친화성 성숙" 항체는 하나 이상의 HVR에 하나 이상의 변경(예를 들어, 변화, 부가 및/또는 결실 포함하는 아미노산 서열 변형)이 있는 항체로, 이러한 변경이 없는 부모 항체와 비교하여 항원에 대한 항체의 친화성이 향상된다. 친화성 성숙 항체는 표적 항원에 대해 나노몰 또는 심지어 피코몰의 친화성을 가질 수 있다. 친화성 성숙 항체는 당업계에 알려진 절차에 의해 생산된다. 검토를 위해 문헌[Hudson and Sriau, 2003, Nature Medicine 9:129-34; Hoogenboom, 2005, Nature Biotechnol. 23:1105-16; 및 Quiroz and Sinclair, 2010, Revista Ingeneria Biomedia 4:39-51]을 참조한다.

[0123] "차단" 항체 또는 "길항제" 항체는 결합하는 항원의 생물학적 활성을 억제하거나 감소시키는 항체이다. 예를 들어, 차단 항체 또는 길항제 항체는 항원의 생물학적 활동을 상당히 또는 완전히 억제할 수 있다.

[0124] "효현제" 항체는 반응을 유발하는 항체로, 예를 들어, 관심 폴리펩티드의 기능적 활성 중 적어도 하나를 모방하는 항체이다. 효현제 항체는 리간드 모방체인 항체를 포함하는데, 예를 들어, 여기서 리간드는 세포 표면 수용체에 결합하고, 그 결합이 세포 간 세포 신호 전달 경로를 통해 세포 신호 전달 또는 활성을 유도하고, 항체는 유사한 세포 신호 전달 또는 활성화를 유도한다. BTN1A1의 "효현제"는 BTN1A1를 발현하는 세포에서와 같이 BTN1A1의 하나 이상의 생물학적 활동을 활성화하거나 다른 방식으로 증가시킬 수 있는 분자를 지칭한다. 일부 일시양태에서, BTN1A1의 효현제(예를 들어, 본원에서 기술한 바와 같은 효현제 항체)는, 예를 들어, BTN1A1 단백질을 발현하는 세포의 활성화 및/또는 세포 신호 전달 경로를 활성화하거나 다른 방식으로 증가시킴으로써 작용할 수 있으며, 이로써 효현제가 없는 경우의 BTN1A1-매개 생물학적 활성에 비해 세포의 BTN1A1-매개 생물학적 활성을 증가시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 효현성 항-BTN1A1 항체이며, 여기에는 BTN1A1 신호 전달을 유도하는 항체가 포함된다.

[0125] "결합 친화성"은 일반적으로 분자의 단일 결합 부위(예를 들어, 항체와 같은 결합 단백질)와 결합 파트너(예를 들어, 항원)간의 비공유 상호작용의 통합의 강도를 지칭한다. 달리 명시되지 않는 한, 본원에서 이용되는 "결합 친화성"은 결합 쌍의 구성원(예를 들어, 항체 및 항원) 간의 1:1 상호작용을 반영하는 내재적 결합 친화성을 지칭한다. 결합 분자 X의 이의 결합 파트너 Y에 대한 친화성은 일반적으로 해리 상수(K_D)로 나타낼 수 있다. 친화성은 본원에 기술된 방법을 포함하여 당업계에 알려진 일반적인 방법으로 측정될 수 있다. 낮은 친화성 항체는 일반적으로 항원에 느리게 결합하고 쉽게 해리되는 경향이 있는 반면, 높은 친화성 항체는 일반적으로 항원에 더 빨리 결합하고 더 오랫동안 결합 상태를 유지하는 경향이 있다. 결합 친화성을 측정하는 다양한 방법이 당업계에 알려져 있으며, 이 중 어떤 방법이든 본 개시 내용의 목적을 위해 이용될 수 있다. 구체적인 예시적인 실시양태는 다음을 포함한다. 한 실시양태에서, "K_D" 또는 "K_D 값"은, 당업계에 알려진 검정, 예를 들어, 결합 검정에 의해 측정될 수 있다. K_D는, 예를 들어, 관심 항체의 Fab 버전과 이의 항원으로 수행되는 RIA에서 측정될

수 있다(문헌[Chen *et al.*, 1999, J. Mol Biol 293:865-81]). K_D 또는 K_D 값은 또한, 예를 들어, Biacore®TM-2000 또는 Biacore®TM-3000을 이용하는 Biacore®에 의한 표면 플라스몬 공명 분석법을 이용하여 측정될 수 있거나, 예를 들어, Octet®QK384 시스템을 이용하는 생물층 간섭계를 이용하여 측정될 수 있다. "온-레이트(on-rate)" 또는 "결합의 속도" 또는 "결합 속도" 또는 "k_{on}"은 또한, 예를 들어, Biacore®TM-2000 또는 Biacore®TM-3000 또는 Octet®QK384 시스템을 이용하여 위에서 기술한 동일한 표면 플라스몬 공명 또는 생물층 간섭계 기술을 이용하여 결정될 수 있다.

[0126] 본원에서 이용되는 용어 "억제" 또는 "억제하다"는 부분적(예컨대, 1%, 2%, 5%, 10%, 20%, 25%, 50%, 75%, 90%, 95%, 99%) 또는 완전한(즉, 100%) 억제를 지칭한다.

[0127] 본원에서 이용되는 용어 "약화시키다", "약화" 또는 "약화된"은 속성, 활성, 효과 또는 값의 부분적(예컨대, 1%, 2%, 5%, 10%, 20%, 25%, 50%, 75%, 90%, 95%, 99%) 또는 완전한(즉, 100%) 감소를 지칭한다.

[0128] "항체 효과기 기능"은 항체의 Fc 영역(예를 들어, 천연 서열 Fc 영역 또는 아미노산 서열 변이체 Fc 영역)에 기인하는 생물학적 활성을 지칭하며, 항체 이소타입에 따라 다르다. 항체 효과기 기능의 예는 C1q 결합; CDC; Fc 수용체 결합; ADCC; 식세포작용; 세포 표면 수용체(예를 들어, B 세포 수용체)의 하향 조절; 및 B 세포 활성화를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0129] "T 세포 효과기 기능"은 세포독성 T 세포, T 헬퍼 세포, 기억 T 세포를 포함하되, 이에 제한되지 않는 다양한 유형의 T 세포에 기인하는 생물학적 활성을 지칭한다. T 세포 효과기 기능의 예는 T 세포 증식 증가, 사이토카인 분비, 세포독소 방출, 막 결합 분자 발현, 표적 세포 사멸, 대식세포 활성화, 및 B 세포 활성화를 포함한다.

[0130] "항체 의존성 세포-매개 세포독성" 또는 "ADCC"는, 특정 세포독성 세포(예를 들어, 자연 살해(NK) 세포, 호중구 및 대식세포) 상에 존재하는 Fc 수용체(FcR)에 결합된 분비된 면역글로불린이 이러한 세포독성 효과기 세포가 항원을 갖는 표적 세포에 특이적으로 결합한 후 세포 독소로 표적 세포를 죽일 수 있도록 하는 세포독성의 한 형태를 지칭한다. 항체는 세포독성 세포를 "무장"시키고 이러한 살상에 절대적으로 필요하다. ADCC를 매개하는 주요 세포인 NK 세포는 FcγRIII만 발현하는 반면, 단핵구는 FcγRI, FcγRII 및 FcγRIII를 발현한다. 조혈 세포 상에서의 FcR 발현은 알려져 있다(예를 들어, 문헌[Ravetch and Kinet, 1991, Annu. Rev. Immunol. 9:457-92]을 참조한다). 관심 분자의 ADCC 활동을 평가하기 위해 시험관 내 ADCC 검정(예를 들어, 미국 특허 번호 5,500,362 및 5,821,337을 참조한다)을 수행할 수 있다. 이러한 분석에 유용한 효과기 세포는 말초 혈액 단핵 세포(PBMC) 및 자연 살해(NK) 세포를 포함한다. 대안적으로 또는 추가적으로, 관심 분자의 ADCC 활성은, 예를 들어, 동물 모델에서 생체 내에서 평가될 수 있다(예를 들어, 문헌[Clynes *et al.*, 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:652-56]을 참조한다). ADCC 활동이 거의 없거나 전혀 없는 항체를 선택하여 이용할 수 있다.

[0131] "항체 의존성 세포 식세포작용" 또는 "ADCP"는, 면역글로불린이 특정 식세포 작용 세포(예를 들어, 호중구, 단핵구 및 대식세포) 상에 존재하는 Fc 수용체(FcR)에 결합 시, 단핵구 또는 대식세포 매개 식세포작용을 통해 표적 세포를 파괴하는 것을 지칭하고, 이는 이러한 식세포 작용 세포가 항원을 지닌 표적 세포에 특이적으로 결합한 다음 표적 세포를 죽일 수 있도록 한다. 관심 분자의 ADCP 활성을 평가하기 위해 시험관 내 ADCP 분석(예를 들어, 문헌[Bracher *et al.*, 2007, J. Immunol. Methods 323:160-71]을 참조한다)을 수행할 수 있다. 이러한 분석에 유용한 식세포 작용 세포는 말초혈 단핵세포(PBMC), PBMC로부터 정제된 단핵구, 또는 단핵세포 유형으로 분화된 U937 세포를 포함한다. 대안적으로 또는 추가적으로, 관심 분자의 ADCP 활성을 생체 내에서, 예를 들어, 동물 모델에서 평가할 수 있다(예를 들어, 문헌[Wallace *et al.*, 2001, J. Immunol. Methods 248:167-82]을 참조한다). ADCP 활성이 거의 없거나 전혀 없는 항체를 선택하여 이용할 수 있다.

[0132] "Fc 수용체" 또는 "FcR"은 항체의 Fc 영역에 결합하는 수용체를 기술한다. 대표적인 FcR은 천연 서열 인간 FcR이다. 더욱이, 대표적인 FcR은 IgG 항체(예를 들어, 감마 수용체)에 결합하는 수용체이며, FcγRI, FcγRII 및 FcγRIII 하위 클래스의 수용체를, 이들 수용체의 대립유전자 변이체 및 대안적으로 스플라이스된 형태를 포함하여, 포함한다. FcγRII 수용체는 FcγRIIA("활성화 수용체") 및 FcγRIIB("억제 수용체")를 포함하며, 이는 주로 세포질 도메인에서 다른 유사한 아미노산 서열을 갖는다(예를 들어, 문헌[Daëron, 1997, Annu. Rev. Immunol. 15:203-34]을 참조한다). 다양한 FcR이 알려져 있다(예를 들어, 문헌[Ravetch and Kinet, 1991, Annu. Rev. Immunol. 9:457-92; Capel *et al*, 1994, Immunomethods 4:25-34; 및 de Haas *et al.*, 1995, J. Lab. Clin. Med. 126:330-41]을 참조한다). 미래에 식별될 것들을 포함한 다른 FcR은 본원에서 용어 "FcR"에

포함된다. 이 용어는 또한 모체의 IgG를 태아로 전달하는 역할을 하는 신생아 수용체인 FcRn도 포함한다(예를 들어, 문헌[Guyer *et al.,* 1976, J. Immunol. 117:587-93; 및 Kim *et al.,* 1994, Eu. J. Immunol. 24:2429-34]을 참고한다). FcR에 대한 결합이 개선되거나 감소된 항체 변이체가 기술되었다(예를 들어, WO 2000/42072; 미국 특허 번호 7,183,387; 7,332,581; 및 7,335,742; 및 문헌[Shields *et al.,* 2001, J. Biol. Chem. 9(2):6591-604]을 참조한다).

[0133] "보체 의존성 세포독성" 또는 "CDC"는 보체 존재 시, 표적 세포의 용해를 지칭한다. 전형적 보체 경로의 활성화는 보체 시스템의 첫 번째 성분(C1q)이 동족 항원에 결합된 항체(적절한 하위 클래스)에 결합함으로써 시작된다. 보체 활성화를 평가하기 위해 CDC 분석(예를 들어, 문헌[Gazzano-Santoro *et al.,* 1996, J. Immunol. Methods 202:163]을 참조한다)을 수행할 수 있다. 변경된 Fc 영역 아미노산 서열(변형된 Fc 영역을 갖는 폴리펩티드) 및 증가되거나 감소된 C1q결합 능력을 갖는 폴리펩티드 변이체가 기술되었다(예를 들어, 미국 특허 번호 6,194,551; WO 1999/51642; 및 문헌[Idusogie *et al.,* 2000, J. Immunol. 164: 4178-84]을 참조한다). CDC 활성이 거의 없거나 전혀 없는 항체를 선택하여 이용할 수 있다.

[0134] 용어 "동일성"은 서열을 정리하고 비교하여 결정된 두 개 이상의 폴리펩티드 분자 또는 두 개 이상의 핵산 분자의 서열 간의 관계를 지칭한다. 참조 폴리펩티드 서열과 관련된 "아미노산 서열 동일성 "퍼센트(%)"는 서열을 정렬하고 필요한 경우 갭을 도입하여 최대 서열 동일성 퍼센트를 달성하고 서열 동일성의 일부로서 임의의 보존적 치환을 고려하지 않는 참조 폴리펩티드 서열의 아미노산 잔기와 동일한 후보 서열의 아미노산 잔기의 백분율로 정의된다. 아미노산 서열 동일성 퍼센트를 결정하기 위한 정렬은, 예를 들어, BLAST, BLAST-2, ALIGN 또는 MEGALIGN(DNAStar, Inc.) 소프트웨어와 같은 공개적으로 이용 가능한 컴퓨터 소프트 웨어를 이용하며, 당업자의 기술 범위 내에 있는 다양한 방법으로 수행될 수 있다. 당업자는 비교되는 서열의 전장에 걸쳐 최대 정렬을 달성하는 데 필요한 모든 알고리즘을 포함하여 서열을 정렬하기 위한 적절한 매개변수를 결정할 수 있다.

[0135] 아미노산 잔기/위치의 "변형"은 시작 아미노산 서열과 비교시 1차 아미노산 서열의 변화를 지칭하며, 여기서 변화는 상기 아미노산 잔기/위치를 포함하는 서열 변경에서 비롯된다. 예를 들어, 일반적인 변형은 잔기를 다른 아미노산으로 치환(예를 들어, 보존적 또는 비보존적 치환), 상기 잔기/위치에 인접한 하나 이상(예를 들어, 일반적으로 5개, 4개 또는 3개 미만)의 아미노산 삽입 및/또는 상기 잔기/위치의 결실을 포함한다.

[0136] 폴리펩티드의 맥락에서, 본원에서 이용되는 용어 "유사체"는, 반드시 BTN1A1 폴리펩티드, BTN1A1 폴리펩티드의 단편 또는 항-BTN1A1 항체의 유사하거나 동일한 아미노산 서열을 포함하지 않은 것은 아니나, BTN1A1 폴리펩티드, BTN1A1 폴리펩티드의 단편 또는 항-BTN1A1 항체와 유사하거나 동일한 기능을 보유하거나, BTN1A1 폴리펩티드, BTN1A1 폴리펩티드의 단편 또는 항-BTN1A1 항체의 유사하거나 동일한 구조를 보유하는 폴리펩티드를 지칭한다. 유사한 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드는 다음 중 적어도 하나를 만족하는 폴리펩티드를 지칭한다: (a) 본원에서 제공되는 BTN1A1 폴리펩티드, BTN1A1 폴리펩티드의 단편 또는 항-BTN1A1 항체의 아미노산 서열과 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드; (b) 본원에 기술된 BTN1A1 폴리펩티드, BTN1A1 폴리펩티드의 단편 또는 항-BTN1A1 항체(또는 이의 VH 또는 VL 영역)를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열 적어도 5개 아미노산 잔기, 적어도 10개 아미노산 잔기, 적어도 15개 아미노산 잔기, 적어도 20개 아미노산 잔기, 적어도 25개 아미노산 잔기, 적어도 30개 아미노산 잔기, 적어도 40개 아미노산 잔기, 적어도 50개 아미노산 잔기, 적어도 60개 아미노산 잔기, 적어도 70개 아미노산 잔기, 적어도 80개 아미노산 잔기, 적어도 90개 아미노산 잔기, 적어도 100개 아미노산 잔기, 적어도 125개 아미노산 잔기 또는 적어도 150개 아미노산 잔기에 엄격한 조건 하에서 혼성화되는 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩된 폴리펩티드(예를 들어, 문헌[Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual (2001); 및 Maniatis et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual (1982)]을 참조한다); 또는 (c) 본원에 기술된 BTN1A1 폴리펩티드, BTN1A1 폴리펩티드의 단편 또는 항-BTN1A1 항체(또는 이의 VH 또는 VL 영역)를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열과 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 99% 동일한 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩된 폴리펩티드. 본원에 제공된 BTN1A1 폴리펩티드, BTN1A1 폴리펩티드의 단편 또는 항-BTN1A1 항체와 유사한 구조를 갖는 폴리펩티드는 본원에 제공된 BTN1A1 폴리펩티드, BTN1A1 폴리펩티드의 단편 또는 항-BTN1A1 항체의 유사한 2차, 3차 또는 4차 구조를 갖는 폴리펩티드를 지칭한다. 폴리펩티드의 구조는 X선 결정학, 핵자기 공명 및 결정학 전자 현미경을 포함하되 이에 국한되지 않는 당업자에게 알려진 방법에 의해 결정될 수 있다.

[0137] 폴리펩티드의 맥락에서, 본원에서 이용되는 용어 "유도체"는, 아미노산 잔기 치환, 결실 또는 부가의 도입에 의

해 변형된 BTN1A1 폴리펩티드, BTN1A1 폴리펩티드의 단편, 또는 BTN1A1 폴리펩티드에 결합하는 항체의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다. 본원에서 이용되는 용어 "유도체"는, 또한, 예를 들어, 폴리펩티드에 임의의 유형의 분자가 공유결합됨으로써 화학적으로 변형될 수 있는 BTN1A1 폴리펩티드, BTN1A1 폴리펩티드의 단편, 또는 BTN1A1 폴리펩티드에 결합하는 항체를 지칭한다. 예를 들어, BTN1A1 폴리펩티드, BTN1A1 폴리펩티드의 단편 또는 항-BTN1A1 항체는, 예를 들어, 당화, 아세틸화, 페길화, 인산화, 아미드화, 알려진 보호기/차단기에 의한 유도체화, 단백질 분해 절단, 화학적 절단, 세포 리간드 또는 다른 단백질과의 결합 등의 증가 또는 감소로 인해 화학적으로 변형될 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 유도체는 자연적으로 발생하거나 시작되는 펩티드나 폴리펩티드와 부착된 분자의 유형이나 위치에서 다른 방식으로 변형된다. 유도체는 펩티드나 폴리펩티드 상에 자연적으로 존재하는 하나 이상의 화학적 기의 결실을 포함한다. 또한, BTN1A1 폴리펩티드, BTN1A1 폴리펩티드의 단편 또는 항-BTN1A1 항체의 유도체는 하나 이상의 비전형적인 아미노산을 함유할 수 있다. 폴리펩티드 유도체는 본원에서 제공된 BTN1A1 폴리펩티드, BTN1A1 폴리펩티드의 단편 또는 항-BTN1A1 항체와 유사하거나 동일한 기능을 갖는다.

[0138] 본원에서 이용되는 용어 "숙주"는 포유류(예를 들어, 인간)와 같은 동물을 지칭한다.

[0139] 본원에서 이용되는 용어 "숙주 세포"는 핵산 분자로 형질감염될 수 있는 특정 대상체 세포와 그러한 세포의 자손 또는 잠재적 자손을 지칭한다. 그러한 세포의 자손은 후속 세대에서 발생할 수 있는 돌연변이 또는 환경적 영향, 또는 숙주 세포 게놈 내로의 핵산 분자의 통합으로 인해 핵산 분자로 형질감염된 모세포와 동일하지 않을 수 있다.

[0140] 용어 "벡터"는 숙주 세포 내로 핵산 서열을 도입하기 위해, 예를 들어, 본원에서 기술된 바와 같이 항-BTN1A1 항체를 인코딩하는 핵산 서열을 포함하는 핵산 서열을 운반하거나 포함하는 데 이용되는 물질을 지칭한다. 이용에 적용 가능한 벡터는, 예를 들어, 발현 벡터, 플라스미드, 파지 벡터, 바이러스 벡터, 에피솜 및 인공 염색체를 포함하며, 이는 숙주 세포의 염색체 내로 안정적으로 통합되도록 작동할 수 있는 선택 서열 또는 마커를 포함할 수 있다. 또한, 벡터는 하나 이상의 선택 가능한 마커 유전자 및 적절한 발현 제어 서열을 포함할 수 있다. 예를 들어, 포함될 수 있는 선택 가능한 마커 유전자는 항생제 또는 독소에 대한 내성을 제공하거나, 영양 요구 결핍을 보완하거나, 배양 배지에 없는 중요한 영양소를 공급한다. 발현 제어 서열은 형태적 및 유도적 프로모터, 전사 인핸서, 전사 종결자 등을 포함할 수 있으며, 이는 당업계에 잘 알려져 있다. 두 개 이상의 핵산 분자를 공동 발현시키려는 경우(예를 들어, 항체 중쇄 및 경쇄 둘 모두 또는 항체 VH 및 VL 둘 모두), 두 핵산 분자를, 예를 들어, 단일 발현 벡터 또는 별도의 발현 벡터 내로 삽입할 수 있다. 단일 벡터 발현의 경우, 인코딩 핵산을 하나의 공통 발현 제어 서열에 작동적으로 연결하거나, 하나의 유도성 프로모터와 하나의 형태적 프로모터와 같은 다른 발현 제어 서열에 연결될 수 있다. 숙주 세포 내로의 핵산 분자의 도입은 당업계에 잘 알려진 방법을 이용하여 확인될 수 있다. 이러한 방법은, 예를 들어, 노던 블롯(northern blot) 또는 mRNA의 중합효소 연쇄 반응(PCR) 증폭과 같은 핵산 분석, 유전자 생성물의 발현을 위한 면역 블로팅(immunoblotting) 또는 도입된 핵산 서열 또는 이의 상응하는 유전자 생성물의 발현을 테스트하기 위한 기타 적합한 분석 방법을 포함한다. 당업자라면 핵산 분자가 원하는 생성물(예를 들어, 본원에 기술된 항-BTN1A1 항체)을 생산하기에 충분한 양으로 발현된다는 사실을 알고 있으며, 또한 발현 수준은 당업계에 잘 알려진 방법을 이용하여 충분한 발현을 얻도록 최적화될 수 있다는 사실도 알고 있다.

[0141] "단리된 핵산"은, 예를 들어, RNA, DNA 또는 혼합 핵산과 같은 핵산으로, 천연적으로 천연 서열을 수반하는, 리보솜 및 중합효소와 같은 단백질 또는 복합체뿐만 아니라 다른 게놈 DNA 서열로부터 실질적으로 분리된 핵산이다. "단리된" 핵산 분자는 핵산 분자의 천연 공급원에 존재하는 다른 핵산 분자와 분리된 것이다. 또한, cDNA 분자와 같은 "단리된" 핵산 분자는 재조합 기술로 생산될 시 다른 세포 물질 또는 배양 배지가 실질적으로 없거나, 화학적으로 합성될 시, 화학적 전구체 또는 기타 화학 물질이 실질적으로 없을 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 기술된 항체를 인코딩하는 하나 이상의 핵산 분자는 단리되거나 정제된다. 이 용어는 자연적으로 발생하는 환경에서 제거된 핵산 서열을 포괄하며, 재조합 또는 복제된 DNA 단리물 및 화학적으로 합성된 유사체 또는 이종 시스템에 의해 생물학적으로 합성된 유사체를 포함한다. 실질적으로 순수한 분자는 분자의 단리된 형태를 포함할 수 있다.

[0142] 본원에서 상호 교환적으로 이용되는 "폴리뉴클레오티드" 또는 "핵산"은 임의의 길이의 뉴클레오티드 중합체를 지칭하며, DNA 및 RNA를 포함한다. 뉴클레오티드는 데옥시리보뉴클레오티드, 리보뉴클레오티드, 변형 뉴클레오티드 또는 염기 및/또는 이들의 유사체 또는 DNA 또는 RNA 중합효소 또는 합성 반응에 의해 중합체에 통합될 수 있는 임의의 물질일 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 메틸화된 뉴클레오티드 및 이들의 유사체와 같은 변형 뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 본원에서 이용되는 "올리고뉴클레오티드"는 일반적으로 길이가 약 200개 뉴클레오티

드 미만이나 반드시 그런것은 아닌 짧은 단일 가닥의 합성 폴리뉴클레오티드를 지칭한다. 용어 "올리고뉴클레오티드" 및 "폴리뉴클레오티드"는 상호 배타적이지 않다. 폴리뉴클레오티드에 대한 상기 기술은 올리고뉴클레오티드에도 동일하게 완전히 적용된다. 본 개시 내용의 항-BTN1A1 항체를 생산하는 세포는 모 하이브리도마 세포뿐만 아니라, 항체를 인코딩하는 핵산이 도입된 박테리아 및 진핵 숙주 세포를 포함할 수 있다. 적합한 숙주 세포는 아래에 개시되어 있다.

[0143] 달리 특정되지 않는 한, 본원에 개시된 임의의 단일 가닥 폴리뉴클레오티드 서열의 좌측 단부는 5' 단부이고; 이중 가닥 폴리뉴클레오티드 서열의 좌측 방향은 5' 방향으로 지칭된다. 신생 RNA 전사체의 5'에서 3'으로의 부가 방향을 전사 방향으로 지칭되고; 5'에서 5' 단부로의 RNA 전사체인 RNA 전사체와 동일한 서열을 갖는 DNA 가닥의 서열 영역은 "상류 서열"로 지칭되고; 3'에서 3' 단부로의 RNA 전사체인 RNA 전사체와 동일한 서열을 갖는 DNA 가닥의 서열 영역은 "하류 서열"로 지칭된다.

[0144] 핵산 분자를 지칭 시 이용되는 용어 "인코딩 핵산" 또는 그 문법적 동등어는 천연 상태의 핵산 분자 또는 당업자에게 잘 알려진 방법으로 조작되어, 그 후 폴리펩티드 및 또는 그 단편으로 번역되는 mRNA를 생산하도록 전사될 수 있는 핵산 분자를 지칭한다. 안티센스 가닥은 그러한 핵산 분자의 보체이며, 인코딩 서열은 그로부터 추론될 수 있다.

[0145] 용어 "재조합 항체"는 재조합 수단에 의해 제조되거나, 발현되거나, 생성되거나 단리된 항체를 지칭한다. 재조합 항체는 숙주 세포에 형질감염된 재조합 발현 벡터를 이용하여 발현된 항체, 재조합, 조합 항체 라이브러리로부터 단리된 항체, 인간 면역글로불린 유전자에 대해 형질전환 및/또는 트랜스크로모좀인 동물(예를 들어, 마우스 또는 소)로부터 단리된 항체(예를 들어, 문헌[Taylor *et al.*, 1992, Nucl. Acids Res. 20:6287-95]을 참조한다.) 또는 면역글로불린 유전자 서열을 다른 DNA 서열에 스플라이싱하는 것을 포함하는 임의의 다른 수단에 의해 제조되거나, 발현되거나, 생성되거나 단리된 항체일 수 있다. 이러한 재조합 항체는 인간 생식세포 면역글로불린 서열에서 유래된 것을 포함하는 가변 및 불변 영역을 가질 수 있다(문헌[Kabat *et al.*, supra]을 참조한다). 그러나 특정 실시양태에서, 이러한 재조합 항체는 시험관 내 돌연변이 유발(또는 인간 Ig 서열에 대한 동물 형질전환이 이용된 경우 생체 내 체세포 돌연변이 유발)을 거칠 수 있고, 따라서 재조합 항체의 VH 및 VL 영역의 아미노산 서열은 인간 생식 세포 VH 및 VL 서열에서 유래되고 이와 관련되지만 생체 내 인간 항체 생식 세포 레퍼토리내에 자연적으로 존재하지 않을 수 있는 서열이다.

[0146] 용어 "검출 가능한 프로브"는 검출 가능한 신호를 제공하는 조성물을 지칭한다. 이 용어는, 그 활성을 통해 검출 가능한 신호를 제공하는 임의의 형광체, 발색체, 방사성 표지, 효소, 항체 또는 항체 단편 등을 포함하되, 이에 제한되지 않는다.

[0147] 용어 "검출 가능한 작용제"는 시료 또는 대상체에서 본원에서 기술된 바와 같은 항-BTN1A1 항체와 같은 원하는 분자의 실재 또는 존재를 확인하는 데 이용될 수 있는 물질을 지칭한다. 검출 가능한 작용제는 시각화될 수 있는 물질 또는 다른 방식으로 결정되고/되거나 측정(예를 들어, 정량화에 의해)될 수 있는 물질일 수 있다.

[0148] 용어 "진단제"는 질환, 장애 또는 병태의 진단을 보조하는, 대상체에게 투여되는 물질을 지칭한다. 이러한 물질은 질병을 일으키는 과정의 국소화를 밝히고/밝히거나, 정확히 찾아내고/내거나 정의하는 데 이용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 진단제는 본원에서 기술된 바와 같이 항-BTN1A1 항체에 접합된 물질을 포함하며, 이는 대상체에게 투여되거나 대상체의 시료와 접촉 시, BTN1A1-매개 질병의 진단을 돕는다.

[0149] 용어 "조성물"은 선택적으로 지정된 양으로 지정된 성분(예를 들어, 본원에 제공된 항체)을 함유하는 제품을 포괄하도록 의도된다.

[0150] 본원에서 이용되는 "담체"는, 이용된 용량 및 농도에서 노출되는 세포 또는 포유류에 무독성인 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 안정제를 포함된다. 종종 생리학적으로 허용되는 담체는 수용성 pH 완충 용액이다. 생리학적으로 허용되는 담체의 예는 인산염, 구연산염 및 기타 유기산과 같은 완충액; 아스코르브산을 포함한 항산화제; 저분자량(예를 들어, 약 10개 미만의 아미노산 잔기) 폴리펩티드; 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린과 같은 단백질; 폴리비닐피롤리돈과 같은 친수성 중합체; 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 아르기닌 또는 리신과 같은 아미노산; 포도당, 만노스 또는 덱스트린을 포함한 단당류, 이당류 및 기타 탄수화물; EDTA와 같은 킬레이트제; 만니톨 또는 소르비톨과 같은 당 알코올; 나트륨과 같은 염 형성 반대 이온; 및/또는 TWEEN™, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 및 PLURONICS™과 같은 비이온성 계면활성제를 포함한다. 용어 "담체"는 희석제, 보조제(예를 들어, 프로인트 보조제(완전 또는 불완전)), 부형제 또는 비히클을 지칭할 수도 있다. 약학적 담체를 포함한 이러한 담체는 물 및 오일과 같은 멸균 액체일 수 있으며, 여기에는 땅콩 기름, 대두 기름, 미네랄 오일,

참기름 등과 같은 석유, 동물성, 식물성 또는 합성 유래의 기름이 포함된다. 물은 조성물(예를 들어, 약학적 조성물)이 정맥 내로 투여 시, 대표적인 담체이다. 식염수 용액, 수성 덱스트로스 및 글리세롤 용액도 특히 주사용 용액의 경우 액체 담체로 이용될 수 있다. 적합한 부형제(예를 들어, 약학적 부형제)는 전분, 포도당, 락토오스, 자당, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 초크, 실리카겔, 스테아르산나트륨, 글리세롤 모노스테아레이트, 활석, 염화나트륨, 탈지분유, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 물, 에탄올 등을 포함한다. 원하는 경우, 조성물은 또한 소량의 습윤제 또는 유화제 또는 pH 완충제를 함유할 수 있다. 조성물은 용액, 현탁액, 유화액, 정제, 알약, 캡슐, 분말, 지속 방출 제형 등의 형태를 취할 수 있다. 제형을 포함한 경구 조성물은 제약등급의 만니톨, 락토오스, 전분, 스테아르산 마그네슘, 사카린 나트륨, 셀룰로오스, 탄산 마그네슘 등과 같은 표준 담체를 포함할 수 있다. 적합한 제약 담체의 예는 문헌[Remington and Gennaro, Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed. 1990)]에 기술되어 있다. 약학적 화합물을 포함한 조성물은, 예를 들어, 단리되거나 정제된 형태의 항-BTN1A1 항체를 적합한 양의 담체와 함께 함유할 수 있다.

[0151] 본원에서 이용되는 "약리학적으로 허용되는"이라는 용어는 연방 또는 주 정부의 규제 기관에서 승인되었거나 동물, 특히 인간에게 이용하도록 미국 약전, 유럽 약전 또는 기타 일반적으로 인정된 약전에 나열되어 있음을 의미한다.

[0152] 용어 "부형제"는 희석제, 비히클, 방부제, 결합제 또는 안정제로 일반적으로 이용되는 불활성 물질을 지칭하며, 단백질(예를 들어, 혈청 알부민 등), 아미노산(예를 들어, 아스파르트산, 글루탐산, 리신, 아르기닌, 글리신, 히스티딘 등), 지방산 및 인지질(예를 들어, 알킬 설포네이트, 카프릴레이트 등), 계면활성제(예를 들어, SDS, 폴리소르베이트, 비이온 계면활성제 등), 당류(예를 들어, 자당, 말토오스, 트레할로오스 등) 및 폴리올(예를 들어, 만니톨, 소르비톨 등)을 포함하되, 이에 제한되지 않는다. 또한, 문헌[Remington and Gennaro, Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed. 1990)]을 참조한다. 이는 본원에 참조로 전체적으로 포함된다.

[0153] 용어 "대상체" 및 "환자"는 상호 교환적으로 이용될 수 있다. 본원에서 이용되는 바와 같이, 특정 실시양태에서 대상체는 포유류, 예를 들어, 비영장류(예를 들어, 소, 돼지, 말, 고양이, 개, 래트 등) 또는 영장류(예를 들어, 원숭이 및 인간)이다. 특정 실시양태에서 대상체는 인간이다.

[0154] "투여하다" 또는 "투여"는, 신체 외부에 존재하는 그대로의 물질(예를 들어, 본원에 기술된 바와 같은 항-BTN1A1 항체)을, 예컨대, 점막, 피내, 정맥 내, 근육 내 전달 및/또는 본원에 기술되어 있거나 당업계에 알려진 기타 물리적 전달 방법에 의해 환자에게 주입하거나 다른 방식으로 물리적으로 전달하는 행위를 지칭한다.

[0155] 본원에서 이용되는 용어 "유효량"은 원하는 결과를 얻기에 충분한 본원에 제공된 항체 또는 약학적 조성물의 양을 지칭한다.

[0156] 용어 "약" 및 "대략"은 주어진 값 또는 범위의 20% 이내, 15% 이내, 10% 이내, 9% 이내, 8% 이내, 7% 이내, 6% 이내, 5% 이내, 4% 이내, 3% 이내, 2% 이내, 또는 1% 이하 이내를 의미한다.

[0157] "실질적으로 모든"은 약 60% 이상, 약 65% 이상, 약 70% 이상, 약 75% 이상, 약 80% 이상, 약 85% 이상, 약 90% 이상, 약 95% 이상, 약 98% 이상, 약 99% 이상 또는 약 100%를 지칭한다.

[0158] 문구 "실질적으로 유사하다" 또는 "실질적으로 동일하다"는 두 개의 수치 값(예를 들어, 하나는 본 개시 내용의 항체와 연관되고 다른 하나는 참조 항체와 연관됨) 사이의 유사도가 충분히 높아서, 당업자가 두 값 간의 차이가 그 값(예를 들어, K_D 값)으로 측정된 생물학적 특성의 맥락 내에서 생물학적 및/또는 통계적 의미가 거의 또는 전혀 없는 것으로 간주할 수 있음을 나타낸다. 예를 들어, 두 값의 차이는 참조 항체에 대한 값의 함수로서 약 50% 미만, 약 40% 미만, 약 30% 미만, 약 20% 미만, 약 10% 미만 또는 약 5% 미만일 수 있다.

[0159] 본원에서 이용되는 문구 "실질적으로 증가하다", "실질적으로 감소하다" 또는 "실질적으로 다르다"는 두 수치 값(예를 들어, 하나는 본 개시 내용의 항체와 연관되고 다른 하나는 참조 항체와 연관됨) 사이에 충분히 높은 정도의 차이를 나타내며, 당업자가 두 값 사이의 차이가 값으로 측정된 생물학적 특성의 맥락 내에서 통계적으로 유의하다고 간주할 수 있음을 나타낸다. 예를 들어, 상기 두 값 사이의 차이는 참조 항체에 대한 값의 함수로서 약 10% 초과, 약 20% 초과, 약 30% 초과, 약 40% 초과 또는 약 50% 초과일 수 있다.

[0160] **4.3 조성물 및 이의 제조 방법**

[0161] 본원은 BTN1A1 폴리펩티드, BTN1A1 폴리펩티드 단편, BTN1A1 펩티드 또는 BTN1A1 에피토프에 결합하는 항체를 제공한다.

[0162] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 인간 및/또는 사이노몰거스 BTN1A1에 결합한다. 일 실시양태에서, BTN1A1 항체는 인간 BTN1A1에 결합한다. 일 실시양태에서, BTN1A1 항체는 사이노몰거스 BTN1A1에 결합한다. 일 실시양태에서, BTN1A1 항체는 인간 BTN1A1 및 사이노몰거스 BTN1A1 둘 모두에 결합한다. 다른 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 설치류 BTN1A1에 결합한다. 다른 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 인간 및 설치류 BTN1A1 둘 모두에 결합한다. 다른 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 인간, 사이노몰거스 및 설치류 BTN1A1에 결합한다.

[0163] 일부 실시양태에서, 항-BTN1A1 항체는 BTN1A1의 세포 내 도메인(ICD)에 결합한다.

[0164] 일부 실시양태에서, 항-BTN1A1 항체는 BTN1A1의 세포 외 도메인에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-BTN1A1 항체는 BTN1A1의 ECD1(아미노산 잔기 67 내지 86)로 식별된 세포 외 도메인 영역에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항-BTN1A1 항체는 BTN1A1의 ECD2(아미노산 잔기 179 내지 197)로 식별된 세포 외 도메인 영역에 결합한다.

[0165] 또한, 본원에서 제공된 항-BTN1A1 항체를 BTN1A1 폴리펩티드에 대한 결합에 대해 경쟁적으로 차단하는 항체도 제공된다.

[0166] 또한, 본원에서 제공된 항-BTN1A1 항체와 BTN1A1 폴리펩티드에 대한 결합에 대해 경쟁하는 항체도 제공된다.

[0167] 본원에서 제공된 항-BTN1A1 항체는, 예를 들어, 진단제 또는 검출 가능한 작용제에 접합되거나 재조합적으로 융합될 수도 있다. 또한, 항-BTN1A1 항체를 포함하는 조성물이 제공된다.

[0168] 또한, 본원은 BTN1A1 폴리펩티드, BTN1A1 폴리펩티드 단편, BTN1A1 펩티드 또는 BTN1A1 에피토프에 결합하는 항-BTN1A1 항체의 면역글로불린 중쇄, 경쇄, VH 영역, VL 영역, VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 및/또는 VL CDR3을 인코딩하는 단리된 핵산 분자를 제공한다.

[0169] 또한, BTN1A1 폴리펩티드, BTN1A1 폴리펩티드 단편, BTN1A1 펩티드 또는 BTN1A1 에피토프에 결합하는 항-BTN1A1 항체를 인코딩하는 핵산 분자를 포함하는 벡터 및 숙주 세포가 제공된다. 또한, BTN1A1 폴리펩티드, BTN1A1 폴리펩티드 단편, BTN1A1 펩티드 또는 BTN1A1 에피토프에 결합하는 항체를 제조하는 방법도 제공된다.

[0170] **4.3.1 항-BTN1A1 항체**

[0171] 일 실시양태에서, 본 개시 내용은 본원에서 진단제로서 이용될 수 있는 항-BTN1A1 항체를 제공한다. 대표적인 항체는 다클론 항체, 단클론 항체, 인간화 항체, 인간 항체, 이중특이적 항체 및 이종접합 항체뿐만 아니라, 향상된 친화성 또는 기타 특성을 갖는 이의 변이체도 포함한다.

[0172] 일부 실시양태에서, BTN1A1 폴리펩티드, BTN1A1 폴리펩티드 단편, BTN1A1 펩티드 또는 BTN1A1 에피토프를 포함하는, BTN1A1에 결합하는 항체가 본원에 제공된다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 인간 및/또는 사이노몰거스 BTN1A1에 결합한다. 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 설치류 BTN1A1(예를 들어, 마우스 BTN1A1)에 결합한다. 일 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 인간 BTN1A1에 결합한다. 또 다른 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 사이노몰거스 BTN1A1에 결합한다. 또 다른 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 인간 BTN1A1 및 사이노몰거스 BTN1A1에 결합한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 인간 BTN1A1과 설치류 BTN1A1(예를 들면, 마우스 BTN1A1) 둘 모두에 결합한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 사이노몰거스 BTN1A1과 설치류 BTN1A1(예를 들면, 마우스 BTN1A1) 둘 모두에 결합한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 인간 BTN1A1에 결합하고, 사이노몰거스 BTN1A1에 결합하고, 설치류 BTN1A1(예를 들면, 마우스 BTN1A1)에 결합한다. 다른 실시양태에서, 항-BTN1A1 항체는 BTN1A1 폴리펩티드, BTN1A1 폴리펩티드 단편, BTN1A1 펩티드 또는 BTN1A1 에피토프를 포함하는, BTN1A1에 결합하는 인간화 항체(예를 들면, 인간 불변 영역 포함)이다.

[0173] 특정 실시양태에서, 항-BTN1A1 항체는 **표 1** 내지 **6**에 개시된 아미노산 서열과 같은, 본원에서 제공된 뮤린 단클론 항체 중 어느 하나의 VH 영역, VL 영역, VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 및/또는 VL CDR3을 포함한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 단리된 항체 또는 이의 기능적 단편은 **표 1** 내지 **6**에 나타낸 바와 같이 항체 STC43H11-1, STC43G3-1 또는 STC85F1-1로부터의 1개, 2개 및/또는 3개의 중쇄 CDR 및/또는 1개, 2개 및/또는 3개의 경쇄 CDR을 포함한다.

표 1. 항-BTN1A1 항체 STC43H11-1의 VL CDR 서열

[0174]

	영역 정의	CDR1	CDR2	CDR3
카파 (Kappa) 경쇄	코티아	QASQSVYNNNRCS (서열 번호 74)	HTSTLDS (서열 번호 75)	LGNYDCSRADCAA (서열 번호 76)
	IMGT	QSVYNN (서열 번호 80)	HTS (서열 번호 81)	LGNYDCSRADCAA (서열 번호 82)
	카파	QASQSVYNNNRCS (서열 번호 5)	HTSTLDS (서열 번호 6)	LGNYDCSRADCAA (서열 번호 7)
	콘택트	YNNNRCSWF (서열 번호 86)	RLIYHTSTLD (서열 번호 87)	LGNYDCSRADCA (서열 번호 88)

표 2. 항-BTN1A1 항체 STC43H11-1의 VH CDR 서열

[0175]

	영역 정의	CDR1	CDR2	CDR3
중쇄	코티아	GIDLSSY (서열 번호 71)	GTGGG (서열 번호 72)	SNL (서열 번호 73)
	IMGT	GIDLSSYA (서열 번호 77)	SIGTGGGT (서열 번호 78)	ATSNL (서열 번호 79)
	카밧	SYAMG (서열 번호 8)	SIGTGGGTGYASWAKG (서열 번호 9)	SNL (서열 번호 10)
	콘택트	SSYAMG (서열 번호 83)	WIGSIGTGGGTG (서열 번호 84)	ATSN (서열 번호 85)

[0176] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 표 1 및 2에 식별된 6개의 CDR, 예를 들어, VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 및/또는 VL CDR3을 포함하거나 이로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 6개 미만의 CDR을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체는 표 1 및 2에 식별된 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 및/또는 VL CDR3으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 CDR을 포함되거나 이로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 항체는 본원에서 기술된 단클론의 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 및/또는 VL CDR3으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 CDR을 포함하거나 이로 이루어진다. 따라서, 일부 실시양태에서, 항체는 표 1 및 2에 식별된 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 및/또는 VL CDR3 중 어느 하나의 CDR 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개를 포함하거나 이로 이루어진다.

[0177] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 표 2에 나열된 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 VH CDR을 포함한다. 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 표 1에 나열된 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 VL CDR을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 표 2에 나열된 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 VH CDR 및 표 1에 나열된 하나 이상의 VL CDR을 포함한다.

[0178] 일부 실시양태에서, 항체는 카밧 넘버링 시스템에 따라 VH CDR1, VH CDR1, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3을 포함한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 8의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 9의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 10의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 표 2에 개시된 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3 아미노산 서열 중 어느 하나로부터 독립적으로 선택된 VH CDR1 및/또는 VH CDR2 및/또는 VH CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 5 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 서열 번호 6의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 7의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 표 1에 개시된 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3 아미노산 서열 중 어느 하나로부터 독립적으로 선택된 VL CDR1 및/또는 VL CDR2 및/또는 VL CDR3을 포함한다.

[0179] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 8의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 9의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 10의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 5의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 6의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 7의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0180] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 8의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 9의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 10의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역을 포함한다.

[0181] 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 (1) 서열 번호 5의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 6의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 7의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0182] 또한, 표 1 및 2에 나열된 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 VH CDR 및 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 VL CDR을 포함하는 항체가 본원에 제공된다. 특히, VH CDR1(서열 번호 8) 및 VL CDR1(서열 번호 5)을 포함하는 항체가 본원에 제공된다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 8) 및 VL CDR2(서열 번호 6)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열번호 8) 및 VL CDR3(서열 번호 7)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 9) 및 VL CDR1(서열 번호 5)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 9) 및 VL CDR2(서열 번호 6)를 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 9) 및 VL CDR3(서열 번호 7)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 10) 및 VL CDR1(서열 번호 5)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 10) 및 VL CDR2(서열 번호 6)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 10) 및 VL CDR3(서열 번호 7)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 8), VH CDR2(서열 번호 9) 및 VL CDR1(서열 번호 5)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 8), VH CDR2(서열 번호 9) 및 VL CDR2(서열 번호 6)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 8), VH CDR2(서열 번호 9) 및 VL CDR3(서열 번호 7)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 9), VH CDR3(서열 번호 10) 및 VL CDR1(서열 번호 5)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 9), VH CDR3(서열 번호 10) 및 VL CDR2(서열 번호 6)를 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 9), VH CDR3(서열 번호 10) 및 VL CDR3(서열 번호 7)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 8), VH CDR3(서열 번호 10) 및 VL CDR1(서열 번호 5)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 8), VH CDR3(서열 번호 10) 및 VL CDR2(서열 번호 6)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 8), VH CDR3(서열 번호 10) 및 VL CDR3(서열 번호 7)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 8), VL CDR1(서열 번호 5) 및 VL CDR2(서열 번호 6)를 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 8), VL CDR1(서열 번호 5) 및 VL CDR3(서열 번호 7)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 8), VL CDR2(서열 번호 6) 및 VL CDR3(서열 번호 7)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 9), VL CDR1(서열 번호 5) 및 VL CDR2(서열 번호 6)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 9), VL CDR1(서열 번호 5) 및 VL CDR3(서열 번호 7)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 9), VL CDR2(서열 번호 6) 및 VL CDR3(서열 번호 7)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 10), VL CDR1(서열 번호 5) 및 VL CDR2(서열 번호 6)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 10), VL CDR1(서열 번호 5) 및 VL CDR3(서열 번호 7)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 10), VL CDR2(서열 번호 6) 및 VL CDR3(서열 번호 7)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 8), VH CDR2(서열 번호 9), VH CDR3(서열 번호 10) 및 VL CDR1(서열 번호 5)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 8), VH CDR2(서열 번호 9), VH CDR3(서열 번호 10) 및 VL CDR2(서열 번호 6)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 8), VH CDR2(서열 번호 9), VH CDR3(서열 번호 10) 및 VL CDR3(서열 번호 7)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 8), VH CDR2(서열 번호 9), VL CDR1(서열 번호 5) 및 VL CDR2(서열 번호 6)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 8), VH CDR2(서열 번호 9), VL CDR1(서열 번호 5) 및 VL CDR3(서열 번호 7)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 8), VH CDR2(서열 번호 9), VL CDR2(서열 번호 6) 및 VL CDR3(서열 번호 7)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 8), VH CDR3(서열 번호 10), VL CDR1(서열 번호 5) 및 VL CDR2(서열 번호 6)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 8), VH CDR3(서열 번호 10), VL CDR1(서열 번호 5) 및 VL CDR3(서열 번호 7)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 8), VH CDR3(서열 번호 10), VL CDR2(서열 번호 6) 및 VL CDR3(서열 번호 7)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 9), VH CDR3(서열 번호 10), VL CDR1(서열 번호 5) 및 VL CDR2(서열 번호 6)를 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 9), VH CDR3(서열 번호 10), VL CDR1(서열 번호 5) 및 VL CDR3(서열 번호 7)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 9), VH CDR3(서열 번호 10), VL CDR2(서열 번호 6) 및 VL CDR3(서열 번호 7)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 8), VH CDR2(서열 번호 9), VH CDR3(서열 번호 10), VL CDR1(서열 번호 5) 및 VL CDR2(서열 번호 6)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 8), VH CDR2(서열 번호 9), VH CDR3(서열 번호 10), VL CDR1(서열 번호 5) 및 VL CDR3(서열 번호 7)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 8), VH CDR2(서열 번호 9), VH CDR3(서열 번호 10), VL CDR2(서열 번호 6) 및 VL CDR3(서열 번호 7)을 포함한다. 또

다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 8), VH CDR2(서열 번호 9), VL CDR1(서열 번호 5), VL CDR2(서열 번호 6) 및 VL CDR3(서열 번호 7)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 8), VH CDR3(서열 번호 10), VL CDR1(서열 번호 5), VL CDR2(서열 번호 6) 및 VL CDR3(서열 번호 7)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 9), VH CDR3(서열 번호 10), VL CDR1(서열 번호 5), VL CDR2(서열 번호 6) 및 VL CDR3(서열 번호 7)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 8), VL CDR1(서열 번호 5), VL CDR2(서열 번호 6) 및 VL CDR3(서열 번호 7)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 9), VL CDR1(서열 번호 5), VL CDR2(서열 번호 6) 및 VL CDR3(서열 번호 7)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 10), VL CDR1(서열 번호 5), VL CDR2(서열 번호 6) 및 VL CDR3(서열 번호 7)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 표 1 및 2에 나열된 VH CDR 및 VL CDR의 임의의 조합을 포함한다.

[0183] 일부 실시양태에서, 항체는 코티아 넘버링 시스템에 따라 VH CDR1, VH CDR1, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3을 포함한다. 따라서, 일부 실시양태에서 항체는 서열 번호 71의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 72의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 73의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 표 2에 개시된 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3 아미노산 서열 중 어느 하나로부터 독립적으로 선택된 VH CDR1 및/또는 VH CDR2 및/또는 VH CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 74 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 서열 번호 6의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 76의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 표 1에 개시된 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3 아미노산 서열 중 어느 하나로부터 독립적으로 선택된 VL CDR1 및/또는 VL CDR2 및/또는 VL CDR3을 포함한다.

[0184] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 71의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 72의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 73의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 74의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 6의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 76의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0185] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 71의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 72의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 73의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역을 포함한다.

[0186] 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 (1) 서열 번호 74의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 6의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 76의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0187] 또한, 표 1 및 2에 나열된 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 VH CDR 및 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 VL CDR을 포함하는 항체가 본원에 제공된다. 특히, VH CDR1(서열 번호 71) 및 VL CDR1(서열 번호 74)을 포함하는 항체가 본원에 제공된다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 71) 및 VL CDR2(서열 번호 6)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 71) 및 VL CDR3(서열 번호 76)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 72) 및 VL CDR1(서열 번호 74)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 72) 및 VL CDR2(서열 번호 6)를 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 72) 및 VL CDR3(서열 번호 76)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 73) 및 VL CDR1(서열 번호 74)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 73) 및 VL CDR2(서열 번호 6)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 73) 및 VL CDR3(서열 번호 76)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 71), VH CDR2(서열 번호 72) 및 VL CDR1(서열 번호 74)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 71), VH CDR2(서열 번호 72) 및 VL CDR2(서열 번호 6)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 71), VH CDR2(서열 번호 72) 및 VL CDR3(서열 번호 76)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 72), VH CDR3(서열 번호 73) 및 VL CDR1(서열 번호 74)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 72), VH CDR3(서열 번호 73) 및 VL CDR2(서열 번호 6)를 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 72), VH CDR3(서열 번호 73) 및 VL CDR3(서열 번호 76)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 71), VH CDR3(서열 번호 73) 및 VL CDR1(서열 번호 74)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 71), VH CDR3(서열 번호 73) 및 VL CDR2(서열 번호 6)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 71), VH CDR3(서열 번호 73) 및 VL CDR3(서열 번호 76)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 71), VL CDR1(서열 번호 74) 및 VL CDR2(서열 번호 6)를 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호

71), VL CDR1(서열 번호 74) 및 VL CDR3(서열 번호 76)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 71), VL CDR2(서열 번호 6) 및 VL CDR3(서열 번호 76)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 72), VL CDR1(서열 번호 74) 및 VL CDR2(서열 번호 6)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 72), VL CDR1(서열 번호 74) 및 VL CDR3(서열 번호 76)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 72), VL CDR2(서열 번호 6) 및 VL CDR3(서열 번호 76)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 73), VL CDR1(서열 번호 74) 및 VL CDR2(서열 번호 6)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 73), VL CDR1(서열 번호 74) 및 VL CDR3(서열 번호 76)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 73), VL CDR2(서열 번호 6) 및 VL CDR3(서열 번호 76)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 71), VH CDR2(서열 번호 72), VH CDR3(서열 번호 73) 및 VL CDR1(서열 번호 74)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 71), VH CDR2(서열 번호 72), VH CDR3(서열 번호 73) 및 VL CDR2(서열 번호 6)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 71), VH CDR2(서열 번호 72), VH CDR3(서열 번호 73) 및 VL CDR3(서열 번호 76)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 71), VH CDR2(서열 번호 72), VL CDR1(서열 번호 74) 및 VL CDR2(서열 번호 6)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 71), VH CDR2(서열 번호 72), VL CDR1(서열 번호 74) 및 VL CDR3(서열 번호 76)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 71), VH CDR2(서열 번호 72), VL CDR2(서열 번호 6) 및 VL CDR3(서열 번호 76)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 71), VH CDR3(서열 번호 73), VL CDR1(서열 번호 74) 및 VL CDR2(서열 번호 6)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 71), VH CDR3(서열 번호 73), VL CDR1(서열 번호 74) 및 VL CDR3(서열 번호 76)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 71), VH CDR3(서열 번호 73), VL CDR2(서열 번호 6) 및 VL CDR3(서열 번호 76)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 72), VH CDR3(서열 번호 73), VL CDR1(서열 번호 74) 및 VL CDR2(서열 번호 6)를 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 72), VH CDR3(서열 번호 73), VL CDR1(서열 번호 74) 및 VL CDR3(서열 번호 76)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 72), VH CDR3(서열 번호 73), VL CDR2(서열 번호 6) 및 VL CDR3(서열 번호 76)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 71), VH CDR2(서열 번호 72), VH CDR3(서열 번호 73), VL CDR1(서열 번호 74) 및 VL CDR2(서열 번호 6)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 71), VH CDR2(서열 번호 72), VH CDR3(서열 번호 73), VL CDR1(서열 번호 74) 및 VL CDR3(서열 번호 76)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 71), VH CDR2(서열 번호 72), VH CDR3(서열 번호 73), VL CDR2(서열 번호 6) 및 VL CDR3(서열 번호 76)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 71), VH CDR2(서열 번호 72), VL CDR1(서열 번호 74), VL CDR2(서열 번호 6) 및 VL CDR3(서열 번호 76)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 71), VH CDR3(서열 번호 73), VL CDR1(서열 번호 74), VL CDR2(서열 번호 6) 및 VL CDR3(서열 번호 76)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 72), VH CDR3(서열 번호 73), VL CDR1(서열 번호 74), VL CDR2(서열 번호 6) 및 VL CDR3(서열 번호 76)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 71), VL CDR1(서열 번호 74), VL CDR2(서열 번호 6) 및 VL CDR3(서열 번호 76)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 72), VL CDR1(서열 번호 74), VL CDR2(서열 번호 6) 및 VL CDR3(서열 번호 76)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 73), VL CDR1(서열 번호 74), VL CDR2(서열 번호 6) 및 VL CDR3(서열 번호 76)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 표 1 및 2에 나열된 VH CDR 및 VL CDR의 임의의 조합을 포함한다.

[0188] 일부 실시양태에서, 항체는 IMGT 넘버링 시스템에 따라 VH CDR1, VH CDR1, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 77의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 78의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 79의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 표 2에 개시된 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3 아미노산 서열 중 어느 하나로부터 독립적으로 선택된 VH CDR1 및/또는 VH CDR2 및/또는 VH CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 80 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 서열 번호 81의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 82의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 표 1에 개시된 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3 아미노산 서열 중 어느 하나로부터 독립적으로 선택된 VL CDR1 및/또는 VL CDR2 및/또는 VL CDR3을 포함한다.

[0189] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 77의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 78의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 79의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH

영역; 및 (1) 서열 번호 80의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 81의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 82의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0190] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 77의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 78의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 79의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역을 포함한다.

[0191] 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 (1) 서열 번호 80의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 81의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 82의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0192] 또한, 표 1 및 2에 나열된 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 VH CDR 및 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 VL CDR을 포함하는 항체가 본원에 제공된다. 특히, VH CDR1(서열 번호 77) 및 VL CDR1(서열 번호 80)을 포함하는 항체가 본원에 제공된다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 77) 및 VL CDR2(서열 번호 81)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 77) 및 VL CDR3(서열 번호 82)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 78) 및 VL CDR1(서열 번호 80)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 78) 및 VL CDR2(서열 번호 81)를 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 78) 및 VL CDR3(서열 번호 82)를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 79) 및 VL CDR1(서열 번호 80)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 79) 및 VL CDR2(서열 번호 81)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 79) 및 VL CDR3(서열 번호 82)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 77), VH CDR2(서열 번호 78) 및 VL CDR1(서열 번호 80)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 77), VH CDR2(서열 번호 78) 및 VL CDR2(서열 번호 81)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 77), VH CDR2(서열 번호 78) 및 VL CDR3(서열 번호 82)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 78), VH CDR3(서열 번호 79) 및 VL CDR1(서열 번호 80)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 78), VH CDR3(서열 번호 79) 및 VL CDR2(서열 번호 81)를 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 78), VH CDR3(서열 번호 79) 및 VL CDR3(서열 번호 82)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 77), VH CDR3(서열 번호 79) 및 VL CDR1(서열 번호 80)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 77), VH CDR3(서열 번호 79) 및 VL CDR2(서열 번호 81)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 77), VH CDR3(서열 번호 79) 및 VL CDR3(서열 번호 82)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 77), VL CDR1(서열 번호 80) 및 VL CDR2(서열 번호 81)를 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 77), VL CDR1(서열 번호 80) 및 VL CDR3(서열 번호 82)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 77), VL CDR2(서열 번호 81) 및 VL CDR3(서열 번호 82)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 78), VL CDR1(서열 번호 80) 및 VL CDR2(서열 번호 81)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 78), VL CDR1(서열 번호 80) 및 VL CDR3(서열 번호 82)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 78), VL CDR2(서열 번호 81) 및 VL CDR3(서열 번호 82)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 79), VL CDR1(서열 번호 80) 및 VL CDR2(서열 번호 81)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 79), VL CDR1(서열 번호 80) 및 VL CDR3(서열 번호 82)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 79), VL CDR2(서열 번호 81) 및 VL CDR3(서열 번호 82)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 77), VH CDR2(서열 번호 78), VH CDR3(서열 번호 79) 및 VL CDR1(서열 번호 80)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 77), VH CDR2(서열 번호 78), VH CDR3(서열 번호 79) 및 VL CDR2(서열 번호 81)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 77), VH CDR2(서열 번호 78), VH CDR3(서열 번호 79) 및 VL CDR3(서열 번호 82)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 77), VH CDR2(서열 번호 78), VL CDR1(서열 번호 80) 및 VL CDR2(서열 번호 81)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 77), VH CDR2(서열 번호 78), VL CDR1(서열 번호 80) 및 VL CDR3(서열 번호 82)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 77), VH CDR2(서열 번호 78), VL CDR2(서열 번호 81) 및 VL CDR3(서열 번호 82)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 77), VH CDR3(서열 번호 79), VL CDR1(서열 번호 80) 및 VL CDR2(서열 번호 81)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 77), VH CDR3(서열 번호 79), VL CDR1(서열 번호 80) 및 VL CDR3(서열 번호 82)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 77), VH CDR3(서열 번호 79), VL CDR2(서열 번호 81) 및 VL CDR3(서열 번호 82)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 78), VH CDR3(서열 번호 79), VL CDR1(서열 번호 80) 및 VL CDR2(서열 번호 81)를 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 78), VH CDR3(서열 번호 79), VL CDR1(서열 번호

80) 및 VL CDR3(서열 번호 82)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 78), VH CDR3(서열 번호 79), VL CDR2(서열 번호 81) 및 VL CDR3(서열 번호 82)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 77), VH CDR2(서열 번호 78), VH CDR3(서열 번호 79), VL CDR1(서열 번호 80) 및 VL CDR2(서열 번호 81)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 77), VH CDR2(서열 번호 78), VH CDR3(서열 번호 79), VL CDR1(서열 번호 80) 및 VL CDR3(서열 번호 82)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 77), VH CDR2(서열 번호 78), VH CDR3(서열 번호 79), VL CDR2(서열 번호 81) 및 VL CDR3(서열 번호 82)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 77), VH CDR2(서열 번호 78), VL CDR1(서열 번호 80), VL CDR2(서열 번호 81) 및 VL CDR3(서열 번호 82)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 77), VH CDR3(서열 번호 79), VL CDR1(서열 번호 80), VL CDR2(서열 번호 81) 및 VL CDR3(서열 번호 82)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 78), VH CDR3(서열 번호 79), VL CDR1(서열 번호 80), VL CDR2(서열 번호 81) 및 VL CDR3(서열 번호 82)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 77), VL CDR1(서열 번호 80), VL CDR2(서열 번호 81) 및 VL CDR3(서열 번호 82)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 78), VL CDR1(서열 번호 80), VL CDR2(서열 번호 81) 및 VL CDR3(서열 번호 82)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 79), VL CDR1(서열 번호 80), VL CDR2(서열 번호 81) 및 VL CDR3(서열 번호 82)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 표 1 및 2에 나열된 VH CDR 및 VL CDR의 임의의 조합을 포함한다.

[0193] 일부 실시양태에서, 항체는 콘택트 넘버링 시스템에 따른 VH CDR1, VH CDR1, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 콘택트 넘버링 시스템에 따른 VH CDR1, VH CDR1, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 83의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 84의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 85의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 표 2에 개시된 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3 아미노산 서열 중 어느 하나로부터 독립적으로 선택된 VH CDR1 및/또는 VH CDR2 및/또는 VH CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 86 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 서열 번호 87의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 88의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 표 1에 개시된 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3 아미노산 서열 중 어느 하나로부터 독립적으로 선택된 VL CDR1 및/또는 VL CDR2 및/또는 VL CDR3을 포함한다.

[0194] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 83의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 84의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 85의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 86의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 87의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 88의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0195] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 83의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 84의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 85의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역을 포함한다.

[0196] 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 (1) 서열 번호 86의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 87의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 88의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0197] 또한, 표 1 및 2에 나열된 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 VH CDR 및 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 VL CDR을 포함하는 항체가 본원에 제공된다. 특히, VH CDR1(서열 번호 83) 및 VL CDR1(서열 번호 86)을 포함하는 항체가 본원에 제공된다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 83) 및 VL CDR2(서열 번호 87)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 83) 및 VL CDR3(서열 번호 88)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 84) 및 VL CDR1(서열 번호 86)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 84) 및 VL CDR2(서열 번호 87)를 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 84) 및 VL CDR3(서열 번호 88)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 85) 및 VL CDR1(서열 번호 86)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 85) 및 VL CDR2(서열 번호 87)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 85) 및 VL CDR3(서열 번호 88)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 83), VH CDR2(서열 번호 84) 및 VL CDR1(서열 번호 86)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 83), VH CDR2(서열 번호 84) 및 VL CDR2(서열 번호 87)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 83), VH CDR2(서열 번호 84) 및 VL CDR3(서

열 번호 88)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 84), VH CDR3(서열 번호 85) 및 VL CDR1(서열 번호 86)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 84), VH CDR3(서열 번호 85) 및 VL CDR2(서열 번호 87)를 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 84), VH CDR3(서열 번호 85) 및 VL CDR3(서열 번호 88)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 83), VH CDR3(서열 번호 85) 및 VL CDR1(서열 번호 86)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 83), VH CDR3(서열 번호 85) 및 VL CDR2(서열 번호 87)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 83), VH CDR3(서열 번호 85) 및 VL CDR3(서열 번호 88)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 83), VL CDR1(서열 번호 86) 및 VL CDR2(서열 번호 87)를 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 83), VL CDR1(서열 번호 86) 및 VL CDR3(서열 번호 88)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 83), VL CDR2(서열 번호 87) 및 VL CDR3(서열 번호 88)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 84), VL CDR1(서열 번호 86) 및 VL CDR2(서열 번호 87)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 84), VL CDR1(서열 번호 86) 및 VL CDR3(서열 번호 88)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 84), VL CDR2(서열 번호 87) 및 VL CDR3(서열 번호 88)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 85), VL CDR1(서열 번호 86) 및 VL CDR2(서열 번호 87)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 85), VL CDR1(서열 번호 86) 및 VL CDR3(서열 번호 88)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 85), VL CDR2(서열 번호 87) 및 VL CDR3(서열 번호 88)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 83), VH CDR2(서열 번호 84), VH CDR3(서열 번호 85) 및 VL CDR1(서열 번호 86)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 83), VH CDR2(서열 번호 84), VH CDR3(서열 번호 85) 및 VL CDR2(서열 번호 87)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 83), VH CDR2(서열 번호 84), VH CDR3(서열 번호 85) 및 VL CDR3(서열 번호 88)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 83), VH CDR2(서열 번호 84), VL CDR1(서열 번호 86) 및 VL CDR2(서열 번호 87)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 83), VH CDR2(서열 번호 84), VL CDR1(서열 번호 86) 및 VL CDR3(서열 번호 88)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 83), VH CDR2(서열 번호 84), VL CDR2(서열 번호 87) 및 VL CDR3(서열 번호 88)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 83), VH CDR3(서열 번호 85), VL CDR1(서열 번호 86) 및 VL CDR2(서열 번호 87)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 83), VH CDR3(서열 번호 85), VL CDR1(서열 번호 86) 및 VL CDR3(서열 번호 88)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 83), VH CDR3(서열 번호 85), VL CDR2(서열 번호 87) 및 VL CDR3(서열 번호 88)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 84), VH CDR3(서열 번호 85), VL CDR1(서열 번호 86) 및 VL CDR2(서열 번호 87)를 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 84), VH CDR3(서열 번호 85), VL CDR1(서열 번호 86) 및 VL CDR3(서열 번호 88)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 84), VH CDR3(서열 번호 85), VL CDR2(서열 번호 87) 및 VL CDR3(서열 번호 88)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 83), VH CDR2(서열 번호 84), VH CDR3(서열 번호 85), VL CDR1(서열 번호 86) 및 VL CDR2(서열 번호 87)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 83), VH CDR2(서열 번호 84), VH CDR3(서열 번호 85), VL CDR1(서열 번호 86) 및 VL CDR3(서열 번호 88)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 83), VH CDR2(서열 번호 84), VH CDR3(서열 번호 85), VL CDR2(서열 번호 87) 및 VL CDR3(서열 번호 88)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 83), VH CDR2(서열 번호 84), VL CDR1(서열 번호 86), VL CDR2(서열 번호 87) 및 VL CDR3(서열 번호 88)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 83), VH CDR3(서열 번호 85), VL CDR1(서열 번호 86), VL CDR2(서열 번호 87) 및 VL CDR3(서열 번호 88)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 84), VH CDR3(서열 번호 85), VL CDR1(서열 번호 86), VL CDR2(서열 번호 87) 및 VL CDR3(서열 번호 88)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 83), VL CDR1(서열 번호 86), VL CDR2(서열 번호 87) 및 VL CDR3(서열 번호 88)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 84), VL CDR1(서열 번호 86), VL CDR2(서열 번호 87) 및 VL CDR3(서열 번호 88)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 85), VL CDR1(서열 번호 86), VL CDR2(서열 번호 87) 및 VL CDR3(서열 번호 88)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 표 1 및 2에 나열된 VH CDR 및 VL CDR의 임의의 조합을 포함한다.

표 3. 항-BTN1A1 항체 STC43G3-1의 VL CDR 서열

[0198]

	영역 정의	CDR1	CDR2	CDR3
카파 경쇄	코티아	QSSQSVYNNNNLS (서열 번호 94)	RASKLPS (서열 번호 95)	AGGYSGDINV (서열 번호 96)
	IMGT	QSVYNN (서열 번호 100)	RAS (서열 번호 101)	AGGYSGDINV (서열 번호 102)
	카밧	QSSQSVYNNNNLS (서열 번호 38)	RASKLPS (서열 번호 39)	AGGYSGDINV (서열 번호 40)
	콘택트	YNNNNLSWF (서열 번호 106)	LLIYRASKLP (서열 번호 107)	AGGYSGDIN (서열 번호 108)

표 4. 항-BTN1A1 항체 STC43G3-1의 VH CDR 서열

[0199]

	영역 정의	CDR1	CDR2	CDR3
중쇄	코티아	GIDLSRY (서열 번호 91)	GTTGN (서열 번호 92)	SVVSPSNSSF (서열 번호 93)
	IMGT	GIDLSRYG (서열 번호 97)	IGTTGNT (서열 번호 98)	ARSVVSPSNSSF (서열 번호 99)
	카밧	RYGVN (서열 번호 44)	YIGTTGNTYYASW VNG (서열 번호 45)	SVVSPSNSSF (서열 번호 46)
	콘택트	SRYGVN (서열 번호 103)	WIGYIGTTGNTY (서열 번호 104)	ARSVVSPSNSS (서열 번호 105)

[0200] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는, 표 3 및 4에 식별된 6개의 CDR, 예를 들어, VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 및/또는 VL CDR3을 포함하거나 이로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 6개 미만의 CDR을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체는 표 3 및 4에 식별된 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 및/또는 VL CDR3으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 CDR을 포함하거나 이로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 항체는 본원에서 기술된 단클론의 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 및/또는 VL CDR3으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 CDR을 포함하거나 이로 이루어진다. 따라서, 일부 실시양태에서 항체는 표 3 및 4에 식별된 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 및/또는 VL CDR3 중 어느 하나의 CDR 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개를 포함하거나 이로 이루어진다.

[0201] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 표 4에 나열된 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 VH CDR을 포함한다. 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 표 3에 나열된 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 VL CDR을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 표 4에 나열된 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 VH CDR 및 표 3에 나열된 하나 이상의 VL CDR을 포함한다.

[0202] 일부 실시양태에서, 항체는 콘택트 넘버링 시스템에 따른 VH CDR1, VH CDR1, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 카밧 넘버링 시스템에 따라 VH CDR1, VH CDR1, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3을 포함한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 44의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 45의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 46의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 표 4에 개시된 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3 아미노산 서열 중 어느 하나로부터 독립적으로 선택된 VH CDR1 및/또는 VH CDR2 및/또는 VH CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 38 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 서열 번호 39의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 40의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 표 3에 개시된 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3 아미노산 서열 중 어느 하나로부터 독립적으로 선택된 VL CDR1 및/또는 VL CDR2 및/또는 VL CDR3을 포함한다.

[0203] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 44의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 45의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 46의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 38의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 39의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 40의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0204] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 44의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 45의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 46의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역

을 포함한다.

[0205] 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 (1) 서열 번호 38의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 39의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 40의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0206] 또한, 표 3 및 4에 나열된 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 VH CDR 및 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 VL CDR을 포함하는 항체가 본원에 제공된다. 특히, VH CDR1(서열 번호 44) 및 VL CDR1(서열 번호 38)을 포함하는 항체가 본원에 제공된다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 44) 및 VL CDR2(서열 번호 39)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 44) 및 VL CDR3(서열 번호 40)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 45) 및 VL CDR1(서열 번호 38)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 45) 및 VL CDR2(서열 번호 39)를 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 45) 및 VL CDR3(서열 번호 40)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 46) 및 VL CDR1(서열 번호 38)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 46) 및 VL CDR2(서열 번호 39)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 46) 및 VL CDR3(서열 번호 40)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 44), VH CDR2(서열 번호 45) 및 VL CDR1(서열 번호 38)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 44), VH CDR2(서열 번호 45) 및 VL CDR2(서열 번호 39)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 44), VH CDR2(서열 번호 45) 및 VL CDR3(서열 번호 40)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 45), VH CDR3(서열 번호 46) 및 VL CDR1(서열 번호 38)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 45), VH CDR3(서열 번호 46) 및 VL CDR2(서열 번호 39)를 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 45), VH CDR3(서열 번호 46) 및 VL CDR3(서열 번호 40)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 44), VH CDR3(서열 번호 46) 및 VL CDR1(서열 번호 38)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 44), VH CDR3(서열 번호 46) 및 VL CDR2(서열 번호 39)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 44), VH CDR3(서열 번호 46) 및 VL CDR3(서열 번호 40)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 44), VL CDR1(서열 번호 38) 및 VL CDR2(서열 번호 39)를 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 44), VL CDR1(서열 번호 38) 및 VL CDR3(서열 번호 40)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 44), VL CDR2(서열 번호 39) 및 VL CDR3(서열 번호 40)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 45), VL CDR1(서열 번호 38) 및 VL CDR2(서열 번호 39)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 45), VL CDR1(서열 번호 38) 및 VL CDR3(서열 번호 40)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 45), VL CDR2(서열 번호 39) 및 VL CDR3(서열 번호 40)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 46), VL CDR1(서열 번호 38) 및 VL CDR2(서열 번호 39)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 46), VL CDR1(서열 번호 38) 및 VL CDR3(서열 번호 40)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 46), VL CDR2(서열 번호 39) 및 VL CDR3(서열 번호 40)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 44), VH CDR2(서열 번호 45), VH CDR3(서열 번호 46) 및 VL CDR1(서열 번호 38) 및 VL CDR2(서열 번호 39)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 44), VH CDR3(서열 번호 46), VL CDR1(서열 번호 38) 및 VL CDR3(서열 번호 40)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 44), VH CDR3(서열 번호 46), VL CDR2(서열 번호 39) 및 VL CDR3(서열 번호 40)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 45), VH CDR3(서열 번호 46), VL CDR1(서열 번호 38) 및 VL CDR2(서열 번호 39)를 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 45), VH CDR3(서열 번호 46), VL CDR1(서열 번호 38) 및 VL CDR3(서열 번호 40)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 45), VH CDR3(서열 번호 46), VL CDR2(서열 번호 39) 및 VL CDR3(서열 번호 40)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 44), VH CDR2(서열 번호 45), VH CDR3(서열 번호 46), VL CDR1(서열 번호 38) 및 VL CDR2(서열 번호 39)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 44), VH CDR2(서열 번호 45), VH CDR3(서

열 번호 46), VL CDR1(서열 번호 38) 및 VL CDR3(서열 번호 40)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 44), VH CDR2(서열 번호 45), VH CDR3(서열 번호 46), VL CDR2(서열 번호 39) 및 VL CDR3(서열 번호 40)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 44), VH CDR2(서열 번호 45), VL CDR1(서열 번호 38), VL CDR2(서열 번호 39) 및 VL CDR3(서열 번호 40)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 44), VH CDR3(서열 번호 46), VL CDR1(서열 번호 38), VL CDR2(서열 번호 39) 및 VL CDR3(서열 번호 40)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 45), VH CDR3(서열 번호 46), VL CDR1(서열 번호 38), VL CDR2(서열 번호 39) 및 VL CDR3(서열 번호 40)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 44), VL CDR1(서열 번호 38), VL CDR2(서열 번호 39) 및 VL CDR3(서열 번호 40)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 45), VL CDR1(서열 번호 38), VL CDR2(서열 번호 39) 및 VL CDR3(서열 번호 40)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 46), VL CDR1(서열 번호 38), VL CDR2(서열 번호 39) 및 VL CDR3(서열 번호 40)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 표 3 및 4에 나열된 VH CDR 및 VL CDR의 임의의 조합을 포함한다.

[0207] 일부 실시양태에서, 항체는 코티아 넘버링 시스템에 따라 VH CDR1, VH CDR1, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3을 포함한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 91의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 92의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 93의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 표 4에 개시된 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3 아미노산 서열 중 어느 하나로부터 독립적으로 선택된 VH CDR1 및/또는 VH CDR2 및/또는 VH CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 94 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 서열 번호 95의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 96의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 표 3에 개시된 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3 아미노산 서열 중 어느 하나로부터 독립적으로 선택된 VL CDR1 및/또는 VL CDR2 및/또는 VL CDR3을 포함한다.

[0208] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 91의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 92의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 93의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 94의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 95의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 96의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0209] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 91의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 92의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 93의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역을 포함한다.

[0210] 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 (1) 서열 번호 94의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 95의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 96의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0211] 또한, 표 3 및 4에 나열된 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 VH CDR 및 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 VL CDR을 포함하는 항체가 본원에 제공된다. 특히, VH CDR1(서열 번호 91) 및 VL CDR1(서열 번호 94)을 포함하는 항체가 본원에 제공된다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 91) 및 VL CDR2(서열 번호 95)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 91) 및 VL CDR3(서열 번호 96)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 92) 및 VL CDR1(서열 번호 94)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 92) 및 VL CDR2(서열 번호 95)를 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 92) 및 VL CDR3(서열 번호 96)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 93) 및 VL CDR1(서열 번호 94)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 93) 및 VL CDR2(서열 번호 95)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 93) 및 VL CDR3(서열 번호 96)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 91), VH CDR2(서열 번호 92) 및 VL CDR1(서열 번호 94)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 91), VH CDR2(서열 번호 92) 및 VL CDR2(서열 번호 95)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 91), VH CDR2(서열 번호 92) 및 VL CDR3(서열 번호 96)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 92), VH CDR3(서열 번호 93) 및 VL CDR1(서열 번호 94)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 92), VH CDR3(서열 번호 93) 및 VL CDR2(서열 번호 95)를 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 92), VH CDR3(서열 번호 93) 및 VL CDR3(서열 번호 96)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 91), VH CDR3(서열 번호 93) 및 VL CDR1(서열 번호 94)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 91), VH

CDR3(서열 번호 93) 및 VL CDR2(서열 번호 95)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 91), VH CDR3(서열 번호 93) 및 VL CDR3(서열 번호 96)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 91), VL CDR1(서열 번호 94) 및 VL CDR2(서열 번호 95)를 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 91), VL CDR1(서열 번호 94) 및 VL CDR3(서열 번호 96)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 91), VL CDR2(서열 번호 95) 및 VL CDR3(서열 번호 96)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 92), VL CDR1(서열 번호 94) 및 VL CDR2(서열 번호 95)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 92), VL CDR1(서열 번호 94) 및 VL CDR3(서열 번호 96)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 92), VL CDR2(서열 번호 95) 및 VL CDR3(서열 번호 96)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 93), VL CDR1(서열 번호 94) 및 VL CDR2(서열 번호 95)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 93), VL CDR1(서열 번호 94) 및 VL CDR3(서열 번호 96)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 93), VL CDR2(서열 번호 95) 및 VL CDR3(서열 번호 96)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 91), VH CDR2(서열 번호 92), VH CDR3(서열 번호 93) 및 VL CDR1(서열 번호 94)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 91), VH CDR2(서열 번호 92), VH CDR3(서열 번호 93) 및 VL CDR2(서열 번호 95)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 91), VH CDR2(서열 번호 92), VH CDR3(서열 번호 93) 및 VL CDR3(서열 번호 96)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 91), VH CDR2(서열 번호 92), VL CDR1(서열 번호 94) 및 VL CDR2(서열 번호 95)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 91), VH CDR2(서열 번호 92), VL CDR1(서열 번호 94) 및 VL CDR3(서열 번호 96)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 91), VH CDR2(서열 번호 92), VL CDR2(서열 번호 95) 및 VL CDR3(서열 번호 96)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 91), VH CDR3(서열 번호 93), VL CDR1(서열 번호 94) 및 VL CDR2(서열 번호 95)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 91), VH CDR3(서열 번호 93), VL CDR1(서열 번호 94) 및 VL CDR3(서열 번호 96)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 91), VH CDR3(서열 번호 93), VL CDR2(서열 번호 95) 및 VL CDR3(서열 번호 96)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 92), VH CDR3(서열 번호 93), VL CDR1(서열 번호 94) 및 VL CDR2(서열 번호 95)를 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 92), VH CDR3(서열 번호 93), VL CDR1(서열 번호 94) 및 VL CDR3(서열 번호 96)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 92), VH CDR3(서열 번호 93), VL CDR2(서열 번호 95) 및 VL CDR3(서열 번호 96)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 91), VH CDR2(서열 번호 92), VH CDR3(서열 번호 93), VL CDR1(서열 번호 94) 및 VL CDR2(서열 번호 95)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 91), VH CDR2(서열 번호 92), VH CDR3(서열 번호 93), VL CDR1(서열 번호 94) 및 VL CDR3(서열 번호 96)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 91), VH CDR2(서열 번호 92), VH CDR3(서열 번호 93), VL CDR2(서열 번호 95) 및 VL CDR3(서열 번호 96)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 91), VH CDR2(서열 번호 92), VL CDR1(서열 번호 94), VL CDR2(서열 번호 95) 및 VL CDR3(서열 번호 96)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 91), VH CDR3(서열 번호 93), VL CDR1(서열 번호 94), VL CDR2(서열 번호 95) 및 VL CDR3(서열 번호 96)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 92), VH CDR3(서열 번호 93), VL CDR1(서열 번호 94), VL CDR2(서열 번호 95) 및 VL CDR3(서열 번호 96)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 91), VL CDR1(서열 번호 94), VL CDR2(서열 번호 95) 및 VL CDR3(서열 번호 96)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 92), VL CDR1(서열 번호 94), VL CDR2(서열 번호 95) 및 VL CDR3(서열 번호 96)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 93), VL CDR1(서열 번호 94), VL CDR2(서열 번호 95) 및 VL CDR3(서열 번호 96)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 표 3 및 4에 나열된 VH CDR 및 VL CDR의 임의의 조합을 포함한다.

[0212] 일부 실시양태에서, 항체는 IMGT 넘버링 시스템에 따라 VH CDR1, VH CDR1, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3을 포함한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 97의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 98의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 99의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 표 4에 개시된 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3 아미노산 서열 중 어느 하나로부터 독립적으로 선택된 VH CDR1 및/또는 VH CDR2 및/또는 VH CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 100 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 서열 번호 101의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 102의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 표 3에 개시된 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3 아미노산 서열 중 어느 하나로부터 독립적으로 선택된 VL CDR1

및/또는 VL CDR2 및/또는 VL CDR3을 포함한다.

[0213] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 97의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 98의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 99의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 100의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 101의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 102의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0214] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 97의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 98의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 99의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역을 포함한다.

[0215] 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 (1) 서열 번호 100의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 101의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 102의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0216] 또한, 표 3 및 4에 나열된 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 VH CDR 및 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 VL CDR을 포함하는 항체가 본원에 제공된다. 특히, VH CDR1(서열 번호 97) 및 VL CDR1(서열 번호 100)을 포함하는 항체가 본원에 제공된다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 97) 및 VL CDR2(서열 번호 101)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 97) 및 VL CDR3(서열 번호 102)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 98) 및 VL CDR1(서열 번호 100)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 98) 및 VL CDR2(서열 번호 101)를 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 98) 및 VL CDR3(서열 번호 102)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 99) 및 VL CDR1(서열 번호 100)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 99) 및 VL CDR2(서열 번호 101)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 99) 및 VL CDR3(서열 번호 102)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 97), VH CDR2(서열 번호 98) 및 VL CDR1(서열 번호 100)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 97), VH CDR2(서열 번호 98) 및 VL CDR2(서열 번호 101)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 97), VH CDR2(서열 번호 98) 및 VL CDR3(서열 번호 102)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 98), VH CDR3(서열 번호 99) 및 VL CDR1(서열 번호 100)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 98), VH CDR3(서열 번호 99) 및 VL CDR2(서열 번호 101)를 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 98), VH CDR3(서열 번호 99) 및 VL CDR3(서열 번호 102)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 97), VH CDR3(서열 번호 99) 및 VL CDR1(서열 번호 100)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 97), VH CDR3(서열 번호 99) 및 VL CDR2(서열 번호 101)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 97), VH CDR3(서열 번호 99) 및 VL CDR3(서열 번호 102)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 97), VL CDR1(서열 번호 100) 및 VL CDR2(서열 번호 101)를 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 97), VL CDR1(서열 번호 100) 및 VL CDR3(서열 번호 102)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 97), VL CDR2(서열 번호 101) 및 VL CDR3(서열 번호 102)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 98), VL CDR1(서열 번호 100) 및 VL CDR2(서열 번호 101)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 98), VL CDR1(서열 번호 100) 및 VL CDR3(서열 번호 102)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 98), VL CDR2(서열 번호 101) 및 VL CDR3(서열 번호 102)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 99), VL CDR1(서열 번호 100) 및 VL CDR2(서열 번호 101)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 99), VL CDR1(서열 번호 100) 및 VL CDR3(서열 번호 102)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 99), VL CDR2(서열 번호 101) 및 VL CDR3(서열 번호 102)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 97), VH CDR2(서열 번호 98), VH CDR3(서열 번호 99) 및 VL CDR1(서열 번호 100)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 97), VH CDR2(서열 번호 98), VH CDR3(서열 번호 99) 및 VL CDR2(서열 번호 101)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 97), VH CDR2(서열 번호 98), VH CDR3(서열 번호 99) 및 VL CDR3(서열 번호 102)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 97), VH CDR2(서열 번호 98), VL CDR1(서열 번호 100) 및 VL CDR2(서열 번호 101)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 97), VH CDR2(서열 번호 98), VL CDR1(서열 번호 100) 및 VL CDR3(서열 번호 102)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 97), VH CDR2(서열 번호 98), VL CDR2(서열 번호 101) 및 VL CDR3(서열 번호 102)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 97), VH CDR3(서열 번호 99), VL CDR1(서열 번호 100) 및 VL CDR2(서열 번호 101)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호

97), VH CDR3(서열 번호 99), VL CDR1(서열 번호 100) 및 VL CDR3(서열 번호 102)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 97), VH CDR3(서열 번호 99), VL CDR2(서열 번호 101) 및 VL CDR3(서열 번호 102)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 98), VH CDR3(서열 번호 99), VL CDR1(서열 번호 100) 및 VL CDR2(서열 번호 101)를 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 98), VH CDR3(서열 번호 99), VL CDR1(서열 번호 100) 및 VL CDR3(서열 번호 102)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 98), VH CDR3(서열 번호 99), VL CDR2(서열 번호 101) 및 VL CDR3(서열 번호 102)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 97), VH CDR2(서열 번호 98), VH CDR3(서열 번호 99), VL CDR1(서열 번호 100) 및 VL CDR2(서열 번호 101)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 97), VH CDR2(서열 번호 98), VH CDR3(서열 번호 99), VL CDR1(서열 번호 100) 및 VL CDR3(서열 번호 102)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 97), VH CDR2(서열 번호 98), VH CDR3(서열 번호 99), VL CDR2(서열 번호 101) 및 VL CDR3(서열 번호 102)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 97), VH CDR2(서열 번호 98), VL CDR1(서열 번호 100), VL CDR2(서열 번호 101) 및 VL CDR3(서열 번호 102)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 97), VH CDR3(서열 번호 99), VL CDR1(서열 번호 100), VL CDR2(서열 번호 101) 및 VL CDR3(서열 번호 102)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 98), VH CDR3(서열 번호 99), VL CDR1(서열 번호 100), VL CDR2(서열 번호 101) 및 VL CDR3(서열 번호 102)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 97), VL CDR1(서열 번호 100), VL CDR2(서열 번호 101) 및 VL CDR3(서열 번호 102)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 98), VL CDR1(서열 번호 100), VL CDR2(서열 번호 101) 및 VL CDR3(서열 번호 102)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 99), VL CDR1(서열 번호 100), VL CDR2(서열 번호 101) 및 VL CDR3(서열 번호 102)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 표 3 및 4에 나열된 VH CDR 및 VL CDR의 임의의 조합을 포함한다.

[0217] 일부 실시양태에서, 항체는 콘택트 넘버링 시스템에 따른 VH CDR1, VH CDR1, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3을 포함한다. 따라서, 일부 실시양태에서 항체는 서열 번호 103의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 104의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 105의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 표 4에 개시된 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3 아미노산 서열 중 어느 하나로부터 독립적으로 선택된 VH CDR1 및/또는 VH CDR2 및/또는 VH CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 106 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 서열 번호 107의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 108의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 표 3에 개시된 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3 아미노산 서열 중 어느 하나로부터 독립적으로 선택된 VL CDR1 및/또는 VL CDR2 및/또는 VL CDR3을 포함한다.

[0218] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 103의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 104의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 105의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 106의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 107의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 108의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 103의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 104의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 105의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역을 포함한다.

[0219] 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 (1) 서열 번호 106의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 107의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 108의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0220] 또한, 표 3 및 4에 나열된 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 VH CDR 및 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 VL CDR을 포함하는 항체가 본원에 제공된다. 특히, VH CDR1(서열 번호 103) 및 VL CDR1(서열 번호 106)을 포함하는 항체가 본원에 제공된다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 103) 및 VL CDR2(서열 번호 107)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 103) 및 VL CDR3(서열 번호 108)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 104) 및 VL CDR1(서열 번호 106)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 104) 및 VL CDR2(서열 번호 107)를 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 104) 및 VL CDR3(서열 번호 108)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 105) 및 VL CDR1(서열 번호 106)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 105) 및

VL CDR2(서열 번호 107)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 105) 및 VL CDR3(서열 번호 108)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 103), VH CDR2(서열 번호 104) 및 VL CDR1(서열 번호 106)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 103), VH CDR2(서열 번호 104) 및 VL CDR2(서열 번호 107)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 103), VH CDR2(서열 번호 104) 및 VL CDR3(서열 번호 108)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 104), VH CDR3(서열 번호 105) 및 VL CDR1(서열 번호 106)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 104), VH CDR3(서열 번호 105) 및 VL CDR2(서열 번호 107)를 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 104), VH CDR3(서열 번호 105) 및 VL CDR3(서열 번호 108)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 103), VH CDR3(서열 번호 105) 및 VL CDR1(서열 번호 106)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 103), VH CDR3(서열 번호 105) 및 VL CDR2(서열 번호 107)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 103), VH CDR3(서열 번호 105) 및 VL CDR3(서열 번호 108)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 103), VL CDR1(서열 번호 106) 및 VL CDR2(서열 번호 107)를 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 103), VL CDR1(서열 번호 106) 및 VL CDR3(서열 번호 108)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 103), VL CDR2(서열 번호 107) 및 VL CDR3(서열 번호 108)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 104), VL CDR1(서열 번호 106) 및 VL CDR2(서열 번호 107)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 104), VL CDR1(서열 번호 106) 및 VL CDR3(서열 번호 108)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 104), VL CDR2(서열 번호 107) 및 VL CDR3(서열 번호 108)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 105), VL CDR1(서열 번호 106) 및 VL CDR2(서열 번호 107)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 105), VL CDR1(서열 번호 106) 및 VL CDR3(서열 번호 108)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 105), VL CDR2(서열 번호 107) 및 VL CDR3(서열 번호 108)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 103), VH CDR2(서열 번호 104), VH CDR3(서열 번호 105) 및 VL CDR1(서열 번호 106)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 103), VH CDR2(서열 번호 104), VH CDR3(서열 번호 105) 및 VL CDR2(서열 번호 107)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 103), VH CDR2(서열 번호 104), VH CDR3(서열 번호 105) 및 VL CDR3(서열 번호 108)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 103), VH CDR2(서열 번호 104), VL CDR1(서열 번호 106) 및 VL CDR2(서열 번호 107)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 103), VH CDR2(서열 번호 104), VL CDR1(서열 번호 106) 및 VL CDR3(서열 번호 108)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 103), VH CDR2(서열 번호 104), VL CDR2(서열 번호 107) 및 VL CDR3(서열 번호 108)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 103), VH CDR3(서열 번호 105), VL CDR1(서열 번호 106) 및 VL CDR2(서열 번호 107)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 103), VH CDR3(서열 번호 105), VL CDR1(서열 번호 106) 및 VL CDR3(서열 번호 108)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 103), VH CDR3(서열 번호 105), VL CDR2(서열 번호 107) 및 VL CDR3(서열 번호 108)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 104), VH CDR3(서열 번호 105), VL CDR1(서열 번호 106) 및 VL CDR2(서열 번호 107)를 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 104), VH CDR3(서열 번호 105), VL CDR1(서열 번호 106) 및 VL CDR3(서열 번호 108)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 104), VH CDR3(서열 번호 105), VL CDR2(서열 번호 107) 및 VL CDR3(서열 번호 108)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 103), VH CDR2(서열 번호 104), VH CDR3(서열 번호 105), VL CDR1(서열 번호 106) 및 VL CDR2(서열 번호 107)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 103), VH CDR2(서열 번호 104), VH CDR3(서열 번호 105), VL CDR1(서열 번호 106) 및 VL CDR3(서열 번호 108)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 103), VH CDR2(서열 번호 104), VH CDR3(서열 번호 105), VL CDR2(서열 번호 107) 및 VL CDR3(서열 번호 108)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 103), VH CDR2(서열 번호 104), VL CDR1(서열 번호 106), VL CDR2(서열 번호 107) 및 VL CDR3(서열 번호 108)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 103), VH CDR3(서열 번호 105), VL CDR1(서열 번호 106), VL CDR2(서열 번호 107) 및 VL CDR3(서열 번호 108)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 104), VH CDR3(서열 번호 105), VL CDR1(서열 번호 106), VL CDR2(서열 번호 107) 및 VL CDR3(서열 번호 108)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 103), VL CDR1(서열 번호 106), VL CDR2(서열 번호 107) 및 VL CDR3(서열 번호 108)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 104), VL CDR1(서열 번호 106), VL CDR2(서열 번호 107) 및 VL CDR3(서열 번호 108)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 105), VL CDR1(서열 번호 106), VL CDR2(서열 번호 107) 및 VL CDR3(서열 번호 108)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 표 3 및 4에 나열된 VH CDR 및 VL CDR의 임의의 조합을 포함한다.

표 5. 항-BTN1A1 항체 STC85F1-1의 VL CDR 서열

	영역 정의	CDR1	CDR2	CDR3
카파 경쇄	코티아	QSSQSVYNNKNLS (서열 번호 114)	RASTLPS (서열 번호 115)	AGGYSGDINV (서열 번호 116)
	IMGT	QSVYNNKN (서열 번호 120)	RSA (서열 번호 121)	AGGYSGDINV (서열 번호 122)
	카밧	QSSQSVYNNKNL (서열 번호 41)	RASTLPS (서열 번호 42)	AGGYSGDINV (서열 번호 43)
	콘택트	YNNKNLSWF (서열 번호 126)	LLIYRASTLP (서열 번호 127)	AGGYSGDIN (서열 번호 128)

[0221]

표 6. 항-BTN1A1 항체 STC85F1-1의 VH CDR 서열

	영역 정의	CDR1	CDR2	CDR3
중쇄	코티아	GIDLSRY (서열 번호 111)	GTTSN (서열 번호 112)	SVVSPSNSSF (서열 번호 113)
	IMGT	GIDLSRYG (서열 번호 117)	IGTTSNT (서열 번호 118)	ARSVVSPSNSSF (서열 번호 119)
	카밧	RYGVN (서열 번호 47)	YIGTTSNTYYASWAKG (서열 번호 48)	SVVSPSNSSF (서열 번호 49)
	콘택트	SRYGVN (서열 번호 123)	WIGYIGTTSNTY (서열 번호 124)	ARSVVSPSNSS (서열 번호 125)

[0222]

[0223] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 표 5 및 6에 식별된 6개의 CDR, 예를 들어, VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 및/또는 VL CDR3을 포함하거나 이로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 6개 미만의 CDR을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체는 표 5 및 6에 식별된 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 및/또는 VL CDR3으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 CDR을 포함하거나 이로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 항체는 본원에서 기술된 단클론의 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 및/또는 VL CDR3으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 CDR을 포함하거나 이로 이루어진다. 따라서, 일부 실시양태에서 항체는 표 5 및 6에 식별된 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 및/또는 VL CDR3 중 어느 하나의 CDR 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개를 포함하거나 이로 이루어진다.

[0224] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 표 6에 나열된 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 VH CDR을 포함한다. 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 표 5에 나열된 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 VL CDR을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 표 6에 나열된 하나 이상(예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 VH CDR 및 표 5에 나열된 하나 이상의 VL CDR을 포함한다.

[0225] 일부 실시양태에서, 항체는 카밧 넘버링 시스템에 따라 VH CDR1, VH CDR1, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3을 포함한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 47의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 48의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 49의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 표 6에 개시된 바와 같이 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3 아미노산 서열 중 어느 하나로부터 독립적으로 선택된 VH CDR1 및/또는 VH CDR2 및/또는 VH CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 41 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 서열 번호 42의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 43의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 표 5에 개시된 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3 아미노산 서열 중 어느 하나로부터 독립적으로 선택된 VL CDR1 및/또는 VL CDR2 및/또는 VL CDR3을 포함한다.

[0226] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 47의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 48의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 49의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 41의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 42의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 43의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0227] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 47의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 48의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 49의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역

을 포함한다.

[0228] 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 (1) 서열 번호 41의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 42의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 43의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0229] 또한, 표 5 및 6에 나열된 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 VH CDR 및 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 VL CDR을 포함하는 항체가 본원에 제공된다. 특히, VH CDR1(서열 번호 47) 및 VL CDR1(서열 번호 41)을 포함하는 항체가 본원에 제공된다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 47) 및 VL CDR2(서열 번호 42)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 47) 및 VL CDR3(서열 번호 43)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 48) 및 VL CDR1(서열 번호 41)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 48) 및 VL CDR2(서열 번호 42)를 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 48) 및 VL CDR3(서열 번호 43)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 49) 및 VL CDR1(서열 번호 41)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 49) 및 VL CDR2(서열 번호 42)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 49) 및 VL CDR3(서열 번호 43)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 47), VH CDR2(서열 번호 48) 및 VL CDR1(서열 번호 41)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 47), VH CDR2(서열 번호 48) 및 VL CDR2(서열 번호 42)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 47), VH CDR2(서열 번호 48) 및 VL CDR3(서열 번호 43)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 48), VH CDR3(서열 번호 49) 및 VL CDR1(서열 번호 41)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 48), VH CDR3(서열 번호 49) 및 VL CDR2(서열 번호 42)를 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 48), VH CDR3(서열 번호 49) 및 VL CDR3(서열 번호 43)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 47), VH CDR3(서열 번호 49) 및 VL CDR1(서열 번호 41)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 47), VH CDR3(서열 번호 49) 및 VL CDR2(서열 번호 42)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 47), VH CDR3(서열 번호 49) 및 VL CDR3(서열 번호 43)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 48), VL CDR1(서열 번호 41) 및 VL CDR2(서열 번호 42)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 48), VL CDR1(서열 번호 41) 및 VL CDR3(서열 번호 43)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 48), VL CDR2(서열 번호 42) 및 VL CDR3(서열 번호 43)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 49), VL CDR1(서열 번호 41) 및 VL CDR2(서열 번호 42)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 49), VL CDR1(서열 번호 41) 및 VL CDR3(서열 번호 43)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 49), VL CDR2(서열 번호 42) 및 VL CDR3(서열 번호 43)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 47), VH CDR2(서열 번호 48), VH CDR3(서열 번호 49) 및 VL CDR1(서열 번호 41)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 47), VH CDR2(서열 번호 48), VH CDR3(서열 번호 49) 및 VL CDR2(서열 번호 42)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 47), VH CDR2(서열 번호 48), VH CDR3(서열 번호 49) 및 VL CDR3(서열 번호 43)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 47), VH CDR2(서열 번호 48), VL CDR1(서열 번호 41) 및 VL CDR2(서열 번호 42)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 47), VH CDR2(서열 번호 48), VL CDR1(서열 번호 41) 및 VL CDR3(서열 번호 43)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 47), VH CDR2(서열 번호 48), VL CDR2(서열 번호 42) 및 VL CDR3(서열 번호 43)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 47), VH CDR3(서열 번호 49), VL CDR1(서열 번호 41) 및 VL CDR2(서열 번호 42)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 47), VH CDR3(서열 번호 49), VL CDR1(서열 번호 41) 및 VL CDR3(서열 번호 43)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 47), VH CDR3(서열 번호 49), VL CDR2(서열 번호 42) 및 VL CDR3(서열 번호 43)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 48), VH CDR3(서열 번호 49), VL CDR1(서열 번호 41) 및 VL CDR2(서열 번호 42)를 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 48), VH CDR3(서열 번호 49), VL CDR1(서열 번호 41) 및 VL CDR3(서열 번호 43)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 48), VH CDR3(서열 번호 49), VL CDR2(서열 번호 42) 및 VL CDR3(서열 번호 43)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 47), VH CDR2(서열 번호 48), VH CDR3(서열 번호 49), VL CDR1(서열 번호 41) 및 VL CDR2(서열 번호 42)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 47), VH CDR2(서열 번호 48), VH CDR3(서

열 번호 49), VL CDR1(서열 번호 41) 및 VL CDR3(서열 번호 43)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 47), VH CDR2(서열 번호 48), VH CDR3(서열 번호 49), VL CDR2(서열 번호 42) 및 VL CDR3(서열 번호 43)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 47), VH CDR2(서열 번호 48), VL CDR1(서열 번호 41), VL CDR2(서열 번호 42) 및 VL CDR3(서열 번호 43)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 47), VH CDR3(서열 번호 49), VL CDR1(서열 번호 41), VL CDR2(서열 번호 42) 및 VL CDR3(서열 번호 43)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 48), VH CDR3(서열 번호 49), VL CDR1(서열 번호 41), VL CDR2(서열 번호 42) 및 VL CDR3(서열 번호 43)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 47), VL CDR1(서열 번호 41), VL CDR2(서열 번호 42) 및 VL CDR3(서열 번호 43)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 48), VL CDR1(서열 번호 41), VL CDR2(서열 번호 42) 및 VL CDR3(서열 번호 43)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 49), VL CDR1(서열 번호 41), VL CDR2(서열 번호 42) 및 VL CDR3(서열 번호 43)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 표 5 및 6에 나열된 VH CDR 및 VL CDR의 임의의 조합을 포함한다.

[0230] 일부 실시양태에서, 항체는 코티아 넘버링 시스템에 따라 VH CDR1, VH CDR1, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3을 포함한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 111의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 112의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 113의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 표 6에 개시된 바와 같은 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3 아미노산 서열 중 어느 하나로부터 독립적으로 선택된 VH CDR1 및/또는 VH CDR2 및/또는 VH CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 114 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 서열 번호 115의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 116의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 표 5에 개시된 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3 아미노산 서열 중 어느 하나로부터 독립적으로 선택된 VL CDR1 및/또는 VL CDR2 및/또는 VL CDR3을 포함한다.

[0231] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 111의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 112의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 113의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 114의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 115의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 116의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0232] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 111의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 112의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 113의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역을 포함한다.

[0233] 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 (1) 서열 번호 114의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 115의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 116의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0234] 또한, 표 5 및 6에 나열된 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 VH CDR 및 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 VL CDR을 포함하는 항체가 본원에 제공된다. 특히, VH CDR1(서열 번호 111) 및 VL CDR1(서열 번호 114)을 포함하는 항체가 본원에 제공된다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 111) 및 VL CDR2(서열 번호 115)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 111) 및 VL CDR3(서열 번호 116)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 112) 및 VL CDR1(서열 번호 114)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 112) 및 VL CDR2(서열 번호 115)를 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 112) 및 VL CDR3(서열 번호 116)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 113) 및 VL CDR1(서열 번호 114)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 113) 및 VL CDR2(서열 번호 115)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 113) 및 VL CDR3(서열 번호 116)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 111), VH CDR2(서열 번호 112) 및 VL CDR1(서열 번호 114)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 111), VH CDR2(서열 번호 112) 및 VL CDR2(서열 번호 115)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 111), VH CDR2(서열 번호 112) 및 VL CDR3(서열 번호 116)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 112), VH CDR3(서열 번호 113) 및 VL CDR1(서열 번호 114)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 112), VH CDR3(서열 번호 113) 및 VL CDR2(서열 번호 115)를 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 112), VH CDR3(서열 번호 113) 및 VL CDR3(서열 번호 116)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 111), VH CDR3(서열 번호 113) 및 VL CDR1(서열 번호 114)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항

체는 VH CDR1(서열 번호 111), VH CDR3(서열 번호 113) 및 VL CDR2(서열 번호 115)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 111), VH CDR3(서열 번호 113) 및 VL CDR3(서열 번호 116)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 111), VL CDR1(서열 번호 114) 및 VL CDR2(서열 번호 115)를 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 111), VL CDR1(서열 번호 114) 및 VL CDR3(서열 번호 116)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 111), VL CDR2(서열 번호 115) 및 VL CDR3(서열 번호 116)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 112), VL CDR1(서열 번호 114) 및 VL CDR2(서열 번호 115)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 112), VL CDR1(서열 번호 114) 및 VL CDR3(서열 번호 116)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 112), VL CDR2(서열 번호 115) 및 VL CDR3(서열 번호 116)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 113), VL CDR1(서열 번호 114) 및 VL CDR2(서열 번호 115)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 113), VL CDR1(서열 번호 114) 및 VL CDR3(서열 번호 116)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 113), VL CDR2(서열 번호 115) 및 VL CDR3(서열 번호 116)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 111), VH CDR2(서열 번호 112), VH CDR3(서열 번호 113) 및 VL CDR1(서열 번호 114)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 111), VH CDR2(서열 번호 112), VH CDR3(서열 번호 113) 및 VL CDR2(서열 번호 115)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 111), VH CDR2(서열 번호 112), VH CDR3(서열 번호 113) 및 VL CDR3(서열 번호 116)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 111), VH CDR2(서열 번호 112), VL CDR1(서열 번호 114) 및 VL CDR2(서열 번호 115)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 111), VH CDR2(서열 번호 112), VL CDR1(서열 번호 114) 및 VL CDR3(서열 번호 116)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 111), VH CDR2(서열 번호 112), VL CDR2(서열 번호 115) 및 VL CDR3(서열 번호 116)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 111), VH CDR3(서열 번호 113), VL CDR1(서열 번호 114) 및 VL CDR2(서열 번호 115)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 111), VH CDR3(서열 번호 113), VL CDR1(서열 번호 114) 및 VL CDR3(서열 번호 116)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 111), VH CDR3(서열 번호 113), VL CDR2(서열 번호 115) 및 VL CDR3(서열 번호 116)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 112), VH CDR3(서열 번호 113), VL CDR1(서열 번호 114) 및 VL CDR2(서열 번호 115)를 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 112), VH CDR3(서열 번호 113), VL CDR1(서열 번호 114) 및 VL CDR3(서열 번호 116)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 112), VH CDR3(서열 번호 113), VL CDR2(서열 번호 115) 및 VL CDR3(서열 번호 116)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 111), VH CDR2(서열 번호 112), VH CDR3(서열 번호 113), VL CDR1(서열 번호 114) 및 VL CDR2(서열 번호 115)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 111), VH CDR2(서열 번호 112), VH CDR3(서열 번호 113), VL CDR1(서열 번호 114) 및 VL CDR3(서열 번호 116)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 111), VH CDR2(서열 번호 112), VH CDR3(서열 번호 113), VL CDR2(서열 번호 115) 및 VL CDR3(서열 번호 116)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 111), VH CDR2(서열 번호 112), VL CDR1(서열 번호 114), VL CDR2(서열 번호 115) 및 VL CDR3(서열 번호 116)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 111), VH CDR3(서열 번호 113), VL CDR1(서열 번호 114), VL CDR2(서열 번호 115) 및 VL CDR3(서열 번호 116)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 112), VH CDR3(서열 번호 113), VL CDR1(서열 번호 114), VL CDR2(서열 번호 115) 및 VL CDR3(서열 번호 116)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 111), VL CDR1(서열 번호 114), VL CDR2(서열 번호 115) 및 VL CDR3(서열 번호 116)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 112), VL CDR1(서열 번호 114), VL CDR2(서열 번호 115) 및 VL CDR3(서열 번호 116)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 113), VL CDR1(서열 번호 114), VL CDR2(서열 번호 115) 및 VL CDR3(서열 번호 116)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 표 5 및 6에 나열된 VH CDR 및 VL CDR의 임의의 조합을 포함한다.

[0235] 일부 실시양태에서, 항체는 IMGT 넘버링 시스템에 따라 VH CDR1, VH CDR1, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3을 포함한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 117의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 118의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 119의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 표 6에 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3 아미노산 서열 중 어느 하나로부터 독립적으로 선택된 VH CDR1 및/또는 VH CDR2 및/또는 VH CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 120 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 서열 번호 121의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 122의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함한다. 일부 실시양태

에서, 항체는 표 5에 개시된 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3 아미노산 서열 중 어느 하나로부터 독립적으로 선택된 VL CDR1 및/또는 VL CDR2 및/또는 VL CDR3을 포함한다.

[0236] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 117의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 118의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 119의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 120의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 121의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 122의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0237] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 117의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 118의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 119의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역을 포함한다.

[0238] 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 (1) 서열 번호 120의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 121의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 122의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0239] 또한, 표 5 및 6에 나열된 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 VH CDR 및 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 VL CDR을 포함하는 항체가 본원에 제공된다. 특히, VH CDR1(서열 번호 117) 및 VL CDR1(서열 번호 120)을 포함하는 항체가 본원에 제공된다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 117) 및 VL CDR2(서열 번호 121)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 117) 및 VL CDR3(서열 번호 122)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 118) 및 VL CDR1(서열 번호 120)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 118) 및 VL CDR2(서열 번호 121)를 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 118) 및 VL CDR3(서열 번호 122)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 119) 및 VL CDR1(서열 번호 120)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 119) 및 VL CDR2(서열 번호 121)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 119) 및 VL CDR3(서열 번호 122)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 117), VH CDR2(서열 번호 118) 및 VL CDR1(서열 번호 120)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 117), VH CDR2(서열 번호 118) 및 VL CDR2(서열 번호 121)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 117), VH CDR2(서열 번호 118) 및 VL CDR3(서열 번호 122)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 118), VH CDR3(서열 번호 119) 및 VL CDR1(서열 번호 120)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 118), VH CDR3(서열 번호 119) 및 VL CDR2(서열 번호 121)를 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 118), VH CDR3(서열 번호 119) 및 VL CDR3(서열 번호 122)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 117), VH CDR3(서열 번호 119) 및 VL CDR1(서열 번호 120)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 117), VH CDR3(서열 번호 119) 및 VL CDR2(서열 번호 121)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 117), VH CDR3(서열 번호 119) 및 VL CDR3(서열 번호 122)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 117), VL CDR1(서열 번호 120) 및 VL CDR2(서열 번호 121)를 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 117), VL CDR1(서열 번호 120) 및 VL CDR3(서열 번호 122)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 117), VL CDR2(서열 번호 121) 및 VL CDR3(서열 번호 122)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 118), VL CDR1(서열 번호 120) 및 VL CDR2(서열 번호 121)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 118), VL CDR1(서열 번호 120) 및 VL CDR3(서열 번호 122)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 118), VL CDR2(서열 번호 121) 및 VL CDR3(서열 번호 122)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 119), VL CDR1(서열 번호 120) 및 VL CDR2(서열 번호 121)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 119), VL CDR1(서열 번호 120) 및 VL CDR3(서열 번호 122)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 119), VL CDR2(서열 번호 121) 및 VL CDR3(서열 번호 122)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 117), VH CDR2(서열 번호 118), VH CDR3(서열 번호 119) 및 VL CDR1(서열 번호 120)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 117), VH CDR2(서열 번호 118), VH CDR3(서열 번호 119) 및 VL CDR2(서열 번호 121)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 117), VH CDR2(서열 번호 118), VH CDR3(서열 번호 119) 및 VL CDR3(서열 번호 122)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 117), VH CDR2(서열 번호 118), VL CDR1(서열 번호 120) 및 VL CDR2(서열 번호 121)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 117), VH CDR2(서열 번호 118), VL CDR1(서열 번호 120) 및 VL CDR3(서열 번호 122)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 117), VH CDR2(서열 번호 118), VL CDR2(서열 번호 121) 및 VL CDR3(서열 번호 122)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH

CDR1(서열 번호 117), VH CDR3(서열 번호 119), VL CDR1(서열 번호 120) 및 VL CDR2(서열 번호 121)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 117), VH CDR3(서열 번호 119), VL CDR1(서열 번호 120) 및 VL CDR3(서열 번호 122)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 117), VH CDR3(서열 번호 119), VL CDR2(서열 번호 121) 및 VL CDR3(서열 번호 122)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 118), VH CDR3(서열 번호 119), VL CDR1(서열 번호 120) 및 VL CDR2(서열 번호 121)를 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 118), VH CDR3(서열 번호 119), VL CDR1(서열 번호 120) 및 VL CDR3(서열 번호 122)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 118), VH CDR3(서열 번호 119), VL CDR2(서열 번호 121) 및 VL CDR3(서열 번호 122)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 117), VH CDR2(서열 번호 118), VH CDR3(서열 번호 119), VL CDR1(서열 번호 120) 및 VL CDR2(서열 번호 121)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 117), VH CDR2(서열 번호 118), VH CDR3(서열 번호 119), VL CDR1(서열 번호 120) 및 VL CDR3(서열 번호 122)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 117), VH CDR2(서열 번호 118), VH CDR3(서열 번호 119), VL CDR2(서열 번호 121) 및 VL CDR3(서열 번호 122)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 117), VH CDR2(서열 번호 118), VH CDR3(서열 번호 119), VL CDR1(서열 번호 120), VL CDR2(서열 번호 121) 및 VL CDR3(서열 번호 122)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 117), VH CDR3(서열 번호 119), VL CDR1(서열 번호 120), VL CDR2(서열 번호 121) 및 VL CDR3(서열 번호 122)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 118), VH CDR3(서열 번호 119), VL CDR1(서열 번호 120), VL CDR2(서열 번호 121) 및 VL CDR3(서열 번호 122)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 117), VL CDR1(서열 번호 120), VL CDR2(서열 번호 121) 및 VL CDR3(서열 번호 122)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 118), VL CDR1(서열 번호 120), VL CDR2(서열 번호 121) 및 VL CDR3(서열 번호 122)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 119), VL CDR1(서열 번호 120), VL CDR2(서열 번호 121) 및 VL CDR3(서열 번호 122)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 표 5 및 6에 나열된 VH CDR 및 VL CDR의 임의의 조합을 포함한다.

[0240] 일부 실시양태에서, 항체는 콘택트 넘버링 시스템에 따른 VH CDR1, VH CDR1, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3을 포함한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 123의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 124의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 125의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 표 6에 개시된 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3 아미노산 서열 중 어느 하나로부터 독립적으로 선택된 VH CDR1 및/또는 VH CDR2 및/또는 VH CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 126 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 서열 번호 127의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2를 포함한다.일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 128의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 표 5에 개시된 VL CDR1, VL CDR2, VL CDR3 아미노산 서열 중 어느 하나로부터 독립적으로 선택된 VL CDR1 및/또는 VL CDR2 및/또는 VL CDR3을 포함한다.

[0241] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 123의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 124의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 125의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 126의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 127의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 128의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0242] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 123의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 124의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 125의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역을 포함한다.

[0243] 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 (1) 서열 번호 126의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 127의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 128의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0244] 또한, 표 5 및 6에 나열된 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 VH CDR 및 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 VL CDR을 포함하는 항체가 본원에 제공된다. 특히, VH CDR1(서열 번호 123) 및 VL CDR1(서열 번호 126)을 포함하는 항체가 본원에 제공된다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 123) 및 VL CDR2(서열 번호 127)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 123) 및 VL CDR3(서열 번호 128)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 124) 및 VL CDR1(서열 번호 126)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 124) 및 VL CDR2(서열 번호 127)를 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 124) 및 VL CDR3(서열 번호 128)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서

열 번호 125) 및 VL CDR1(서열 번호 126)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 125) 및 VL CDR2(서열 번호 127)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 125) 및 VL CDR3(서열 번호 128)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 123), VH CDR2(서열 번호 124) 및 VL CDR1(서열 번호 126)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 123), VH CDR2(서열 번호 124) 및 VL CDR2(서열 번호 127)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 123), VH CDR2(서열 번호 124) 및 VL CDR3(서열 번호 128)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 124), VH CDR3(서열 번호 125) 및 VL CDR1(서열 번호 126)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 124), VH CDR3(서열 번호 125) 및 VL CDR2(서열 번호 127)를 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 124), VH CDR3(서열 번호 125) 및 VL CDR3(서열 번호 128)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 123), VH CDR3(서열 번호 125) 및 VL CDR1(서열 번호 126)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 123), VH CDR3(서열 번호 125) 및 VL CDR2(서열 번호 127)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 123), VH CDR3(서열 번호 125) 및 VL CDR3(서열 번호 128)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 123), VL CDR1(서열 번호 126) 및 VL CDR2(서열 번호 127)를 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 123), VL CDR1(서열 번호 126) 및 VL CDR3(서열 번호 128)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 123), VL CDR2(서열 번호 127) 및 VL CDR3(서열 번호 128)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 124), VL CDR1(서열 번호 126) 및 VL CDR2(서열 번호 127)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 124), VL CDR1(서열 번호 126) 및 VL CDR3(서열 번호 128)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 124), VL CDR2(서열 번호 127) 및 VL CDR3(서열 번호 128)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 125), VL CDR1(서열 번호 126) 및 VL CDR2(서열 번호 127)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 125), VL CDR1(서열 번호 126) 및 VL CDR3(서열 번호 128)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 125), VL CDR2(서열 번호 127) 및 VL CDR3(서열 번호 128)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 123), VH CDR2(서열 번호 124), VH CDR3(서열 번호 125) 및 VL CDR1(서열 번호 126)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 123), VH CDR2(서열 번호 124), VH CDR3(서열 번호 125) 및 VL CDR2(서열 번호 127)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 123), VH CDR2(서열 번호 124), VH CDR3(서열 번호 125) 및 VL CDR3(서열 번호 128)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 123), VH CDR2(서열 번호 124), VL CDR1(서열 번호 126) 및 VL CDR2(서열 번호 127)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 123), VH CDR2(서열 번호 124), VL CDR1(서열 번호 126) 및 VL CDR3(서열 번호 128)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 123), VH CDR2(서열 번호 124), VL CDR2(서열 번호 127) 및 VL CDR3(서열 번호 128)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 123), VH CDR3(서열 번호 125), VL CDR1(서열 번호 126) 및 VL CDR2(서열 번호 127)를 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 123), VH CDR3(서열 번호 125), VL CDR1(서열 번호 126) 및 VL CDR3(서열 번호 128)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 123), VH CDR3(서열 번호 125), VL CDR2(서열 번호 127) 및 VL CDR3(서열 번호 128)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 124), VH CDR3(서열 번호 125), VL CDR1(서열 번호 126) 및 VL CDR2(서열 번호 127)를 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 124), VH CDR3(서열 번호 125), VL CDR1(서열 번호 126) 및 VL CDR3(서열 번호 128)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 124), VH CDR3(서열 번호 125), VL CDR2(서열 번호 127) 및 VL CDR3(서열 번호 128)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 123), VH CDR2(서열 번호 124), VH CDR3(서열 번호 125), VL CDR1(서열 번호 126) 및 VL CDR2(서열 번호 127)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 123), VH CDR2(서열 번호 124), VH CDR3(서열 번호 125), VL CDR1(서열 번호 126) 및 VL CDR3(서열 번호 128)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 123), VH CDR2(서열 번호 124), VH CDR3(서열 번호 125), VL CDR2(서열 번호 127) 및 VL CDR3(서열 번호 128)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 123), VH CDR2(서열 번호 124), VL CDR1(서열 번호 126), VL CDR2(서열 번호 127) 및 VL CDR3(서열 번호 128)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 123), VH CDR3(서열 번호 125), VL CDR1(서열 번호 126), VL CDR2(서열 번호 127) 및 VL CDR3(서열 번호 128)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 124), VH CDR3(서열 번호 125), VL CDR1(서열 번호 126), VL CDR2(서열 번호 127) 및 VL CDR3(서열 번호 128)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR1(서열 번호 123), VL CDR1(서열 번호 126), VL CDR2(서열 번호 127) 및 VL CDR3(서열 번호 128)을 포함한다. 일 실시양태에서, 항체는 VH CDR2(서열 번호 124), VL CDR1(서열 번호 126), VL CDR2(서열 번호 127) 및 VL CDR3(서열 번호 128)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 VH CDR3(서열 번호 125), VL CDR1(서열 번호 126), VL CDR2(서열 번호 127) 및 VL CDR3(서열 번호 128)을 포함한다. 또

다른 실시양태에서, 항체는 표 5 및 6에 나열된 VH CDR 및 VL CDR의 임의의 조합을 포함한다.

[0245] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 표 1 내지 6에 식별된 6개의 CDR, 예를 들어, VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 및/또는 VL CDR3을 포함하거나 이로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 6개 미만의 CDR을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체는 표 1 내지 6에 식별된 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 및/또는 VL CDR3으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 CDR을 포함하거나 이로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 항체는 본원에서 기술된 단클론의 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 및/또는 VL CDR3으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 CDR을 포함하거나 이로 이루어진다. 따라서, 일부 실시양태에서, 항체는 표 1 내지 6에 식별된 VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 및/또는 VL CDR3 중 어느 하나의 CDR 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개를 포함하거나 이로 이루어진다.

[0246] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 표 2, 4 및 6에 나열된 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 VH CDR을 포함한다. 다른 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 표 1, 3 및 5에 나열된 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 VL CDR을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 표 2에 나열된 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 VH CDR 및 표 1에 나열된 하나 이상의 VL CDR을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 표 4에 나열된 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개)의 VH CDR 및 표 3에 나열된 하나 이상의 VL CDR을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 표 6에 나열된 하나 이상(예를 들어, 1, 2 또는 3개)의 VH CDR 및 표 5에 나열된 하나 이상의 VL CDR을 포함한다.

[0247] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 단리된 항체 또는 이의 기능적 단편은, 표 7 및 8에 나타낸 바와 같은, 항체 STC43H11-1, STC43G3-1 또는 STC85F1-1로부터의 1개, 2개, 3개 및/또는 4개의 중쇄 FR 및/또는 1개, 2개, 3개 및/또는 4개의 경쇄 FR을 추가로 포함한다.

표 7. VL FR 아미노산 서열

항체	**VL FR1** (서열 번호)	**VL FR2** (서열 번호)	**VL FR3** (서열 번호)	**VL FR4** (서열 번호)
STC43H11-1	QVLTQTASP VSAAVGGTV TINC(SEQ ID (서열 번호 11)	WFQQKPGQPPK RLIY(SEQ ID (서열 번호 12)	GVPSRFKGSGSGT QFTLTISDVQCDD AATYYC (SEQ ID (서열 번호 13)	FGGGTEVVVK (서열 번호 14)
STC43G3-1	DPVMTQTPS STSAAVGGT VTINC (서열 번호 50)	WFQQKPGQPPK LLIY (서열 번호 51)	GVPPRFSGSGSGT QFTLTISSVQCDD AATYFC (서열 번호 52)	FGGGTEVVVK (서열 번호 53)
STC85F1-1	DPVMTQTPS STSAAVGGT VTINC (서열 번호 54)	WFQQKPGQPPK LLIY (서열 번호 55)	GVPSRFKGSGSGT QFTLTISDLECDD AATYYC (서열 번호 56)	FGGGTEVVVK (서열 번호 57)

[0248]

표 8. VH FR 아미노산 서열

항체	VH FR1 (서열 번호)	VH FR2 (서열 번호)	VH FR3 (서열 번호)	VH FR4 (서열 번호)
STC43H11-1	QSLEESGGRL VTPGGSLTLT CTVSGIDLS (서열 번호 15)	WVRQAPGEGLE WIG (서열 번호 16)	RFTISKTSTTVDL KMTSLTASDTAT YFCAT (서열 번호 17)	WGPGTLVTVSS (서열 번호 18)
STC43G3-1	QSLEESGGRL VTPGTPLTLT CTVSGIDLS (서열 번호 58)	WVRQAPGKGLE WIG (서열 번호 59)	RFTISKTSTTVEL KMTSLTAADTAT YFCAR (서열 번호 60)	WGQGTLVTVSS (서열 번호 61)
STC85F1-1	QSLEESGGRL VTPGGSLTLT CTVSGIDLS (서열 번호 62)	WVRQAPGKGLE WIG (서열 번호 63)	RFTISKTSSTTVDL KMTSLTTEDTAT YFCAR (서열 번호 64)	WGQGTLVTVSS (서열 번호 65)

[0249]

[0250] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 단리된 항체 또는 그 기능적 단편은, 표 8에 나타낸 바와 같은 STC43H11-1, STC43G3-1 또는 STC85F1-1의 1개, 2개, 3개 및/또는 4개의 중쇄 FR을 더 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 중쇄 FR(들)은 항체 STC43H11-1, STC43G3-1 또는 STC85F1-1에서 유래된다.

[0251] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 단리된 항체 또는 그 기능적 단편은, 표 7에 나타낸 바와 같은, 항체 STC43H11-1, STC43G3-1 또는 STC85F1-1의 1개, 2개, 3개 및/또는 4개의 경쇄 FR을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 경쇄 FR은 항체 STC43H11-1, STC43G3-1 또는 STC85F1-1에서 유래된다.

[0252] 특정 실시양태에서, 본원에 기술된 항체 또는 이의 단편은 (1) 서열 번호 15의 아미노산 서열을 갖는 VH FR1; (2) 서열 번호 16의 아미노산 서열을 갖는 VH FR2; (3) 서열 번호 17의 아미노산 서열을 갖는 VH FR3 및/또는 (4) 서열 번호 18의 아미노산 서열을 갖는 VH FR4를 포함하는 VH 영역을 포함한다.

[0253] 따라서, 일 실시양태에서, 인간화 항체는 서열 번호 15의 아미노산 서열을 갖는 VH FR1을 포함하는 VH 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 인간화 항체는 서열 번호 16의 아미노산 서열을 갖는 VH FR2를 포함하는 VH 영역을 포함한다. 일 실시양태에서, 인간화 항체는 서열 번호 17의 아미노산 서열을 갖는 VH FR3을 포함하는 VH 영역을 포함한다. 일 실시양태에서, 인간화 항체는 서열 번호 18의 아미노산 서열을 갖는 VH FR3을 포함하는 VH 영역을 포함한다.

[0254] 특정 실시양태에서, 본원에 기술된 항체 또는 이의 단편은 (1) 서열 번호 11의 아미노산 서열을 갖는 VL FR1; (2) 서열 번호 12의 아미노산 서열을 갖는 VL FR2; (3) 서열 번호 13의 아미노산 서열을 갖는 VL FR3; 및/또는 (4) 서열 번호 14의 아미노산 서열을 갖는 VL FR4를 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0255] 따라서, 일부 실시양태에서 인간화 항체는 서열 번호 11의 아미노산 서열을 갖는 VL FR1을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 인간화 항체는 서열 번호 12의 아미노산 서열을 갖는 VL FR2를 포함하는 VL 영역을 포함한다. 일 실시양태에서, 인간화 항체는 서열 번호 13의 아미노산 서열을 갖는 VL FR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 다른 실시양태에서, 인간화 항체는 서열 번호 14의 아미노산 서열을 갖는 VL FR4를 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0256] 특정 실시양태에서, 본원에 기술된 항체 또는 이의 단편은 VH 영역 및 VL 영역을 포함하고, 여기서 VH 영역은 (1) 서열 번호 15의 아미노산 서열을 갖는 VH FR1; (2) 서열 번호 16의 아미노산 서열을 갖는 VH FR2; (3) 서열 번호 17의 아미노산 서열을 갖는 VH FR3; 및/또는 (4) 서열 번호 18의 아미노산 서열을 갖는 VH FR4를 포함하고; 여기서 VL 영역은 (1) 서열 번호 11의 아미노산 서열을 갖는 VL FR1; (2) 서열 번호 12의 아미노산 서열을 갖는 VL FR2; (3) 서열 번호 13의 아미노산 서열을 갖는 VL FR3; 및/또는 (4) 서열 번호 14의 아미노산 서열을 갖는 VL FR4를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 위에 참조된 VH FR1, VH FR2, VH FR3 및 VH FR4 넷 모두를 포함하는 VH 영역을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 위에 참조된 VL FR1, VL FR2, VL FR3 및 VL FR4 넷 모두를 포함하는 VL 영역을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 위에 참조된 VH FR1, VH FR2, VH FR3 및 VH FR4 넷 모두를 포함하는 VH 영역, 및 위에 참조된 VL FR1, VL FR2, VL FR3 및 VL FR4 넷 모두를

포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0257] 일부 실시양태에서, 기술된 항체 또는 이의 단편은 (1) 서열 번호 58의 아미노산 서열을 갖는 VH FR1; (2) 서열 번호 59의 아미노산 서열을 갖는 VH FR2; (3) 서열 번호 60의 아미노산 서열을 갖는 VH FR3; 및/또는 (4) 서열 번호 61의 아미노산 서열을 갖는 VH FR4를 포함하는 VH 영역을 포함한다.

[0258] 일부 실시양태에서, 인간화 항체는 서열 번호 58의 아미노산 서열을 갖는 VH FR1을 포함하는 VH 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 인간화 항체는 서열 번호 59의 아미노산 서열을 갖는 VH FR1을 포함하는 VH 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 인간화 항체는 서열 번호 60의 아미노산 서열을 갖는 VH FR1을 포함하는 VH 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 인간화 항체는 서열 번호 61의 아미노산 서열을 갖는 VH FR1을 포함하는 VH 영역을 포함한다.

[0259] 특정 실시양태에서, 본원에 기술된 항체 또는 이의 단편은 (1) 서열 번호 50의 아미노산 서열을 갖는 VL FR1; (2) 서열 번호 51의 아미노산 서열을 갖는 VL FR2; (3) 서열 번호 52의 아미노산 서열을 갖는 VL FR3; 및/또는 (4) 서열 번호 53의 아미노산 서열을 갖는 VL FR4를 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0260] 특정 실시양태에서, 인간화 항체는 서열 번호 50의 아미노산 서열을 갖는 VL FR1을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 인간화 항체는 서열 번호 51의 아미노산 서열을 갖는 VL FR1을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 인간화 항체는 서열 번호 52의 아미노산 서열을 갖는 VL FR1을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 인간화 항체는 서열 번호 53의 아미노산 서열을 갖는 VL FR1을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0261] 특정 실시양태에서, 본원에 기술된 항체 또는 이의 단편은 VH 영역 및 VL 영역을 포함하고, 여기서 VH 영역은 (1) 서열 번호 58의 아미노산 서열을 갖는 VH FR1; (2) 서열 번호 59의 아미노산 서열을 갖는 VH FR2; (3) 서열 번호 60의 아미노산 서열을 갖는 VH FR3; 및/또는 (4) 서열 번호 61의 아미노산 서열을 갖는 VH FR4를 포함하고; 여기서 VL 영역은 (1) 서열 번호 50의 아미노산 서열을 갖는 VL FR1; (2) 서열 번호 51의 아미노산 서열을 갖는 VL FR2; (3) 서열 번호 52의 아미노산 서열을 갖는 VL FR3; 및/또는 (4) 서열 번호 53의 아미노산 서열을 갖는 VL FR4를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 위에 참조된 VH FR1, VH FR2, VH FR3 및 VH FR4 넷 모두를 포함하는 VH 영역을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 위에 참조된 VL FR1, VL FR2, VL FR3 및 VL FR4 넷 모두를 포함하는 VL 영역을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 위에 참조된 VH FR1, VH FR2, VH FR3 및 VH FR4 넷 모두를 포함하는 VH 영역, 및 위에 참조된 VL FR1, VL FR2, VL FR3 및 VL FR4 넷 모두를 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0262] 일부 실시양태에서, 기술된 항체 또는 이의 단편은 (1) 서열 번호 62의 아미노산 서열을 갖는 VH FR1; (2) 서열 번호 63의 아미노산 서열을 갖는 VH FR2; (3) 서열 번호 64의 아미노산 서열을 갖는 VH FR3 및/또는 (4) 서열 번호 65의 아미노산 서열을 갖는 VH FR4를 포함하는 VH 영역을 포함한다.

[0263] 일부 실시양태에서, 인간화 항체는 서열 번호 62의 아미노산 서열을 갖는 VH FR1을 포함하는 VH 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 인간화 항체는 서열 번호 63의 아미노산 서열을 갖는 VH FR1을 포함하는 VH 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 인간화 항체는 서열 번호 64의 아미노산 서열을 갖는 VH FR1을 포함하는 VH 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 인간화 항체는 서열 번호 65의 아미노산 서열을 갖는 VH FR1을 포함하는 VH 영역을 포함한다.

[0264] 특정 실시양태에서, 본원에 기술된 항체 또는 이의 단편은 (1) 서열 번호 54의 아미노산 서열을 갖는 VL FR1; (2) 서열 번호 55의 아미노산 서열을 갖는 VL FR2; (3) 서열 번호 56의 아미노산 서열을 갖는 VL FR3; 및/또는 (4) 서열 번호 57의 아미노산 서열을 갖는 VL FR4를 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0265] 특정 실시양태에서, 인간화 항체는 서열 번호 54의 아미노산 서열을 갖는 VL FR1을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 인간화 항체는 서열 번호 55의 아미노산 서열을 갖는 VL FR1을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 인간화 항체는 서열 번호 56의 아미노산 서열을 갖는 VL FR1을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 인간화 항체는 서열 번호 57의 아미노산 서열을 갖는 VL FR1을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0266] 특정 실시양태에서, 본원에 기술된 항체 또는 이의 단편은 VH 영역 및 VL 영역을 포함하고, 여기서 VH 영역은 (1) 서열 번호 62의 아미노산 서열을 갖는 VH FR1; (2) 서열 번호 63의 아미노산 서열을 갖는 VH FR2; (3) 서열 번호 64의 아미노산 서열을 갖는 VH FR3; 및/또는 (4) 서열 번호 65의 아미노산 서열을 갖는 VH FR4를 포함하고; 여기서 VL 영역은 (1) 서열 번호 54의 아미노산 서열을 갖는 VL FR1; (2) 서열 번호 55의 아미노산

서열을 갖는 VL FR2; (3) 서열 번호 56의 아미노산 서열을 갖는 VL FR3; 및/또는 (4) 서열 번호 57의 아미노산 서열을 갖는 VL FR4를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 위에 참조된 VH FR1, VH FR2, VH FR3 및 VH FR4 넷 모두를 포함하는 VH 영역을 포함한다. 다른 실시양태에서, 항체는 위에 참조된 VL FR1, VL FR2, VL FR3 및 VL FR4 넷 모두를 포함하는 VL 영역을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 항체는 위에 참조된 VH FR1, VH FR2, VH FR3 및 VH FR4 넷 모두를 포함하는 VH 영역, 및 위에 참조된 VL FR1, VL FR2, VL FR3 및 VL FR4 넷 모두를 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0267] 일부 실시양태에서, 항체는 표 7 및 8에 나열된 VH FR(서열 번호 15 내지 18 및 58 내지 65)과 VL FR(서열 번호 11 내지 14 및 50 내지 57)의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 표 8에 나열된 VH FR(서열 번호 15 내지 18)과 표 7에 나열된 VL FR(서열 번호 11 내지 14)의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 표 8에 나열된 VH FR(서열 번호 58 내지 61)과 표 7에 나열된 VL FR(서열 번호 50 내지 53)의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 표 8에 나열된 VH FR(서열 번호 62 내지 65)과 표 7에 나열된 VL FR(서열 번호 54 내지 57)의 임의의 조합을 포함한다.

[0268] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 VH 영역 또는 VH 도메인을 포함한다. 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 VL 영역 또는 VL 도메인을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (i) VH 도메인 또는 VH 영역; 및/또는 (ii) VL 도메인 또는 VL 영역의 조합을 갖는다. BTN1A1 항체 STCH11-1, STC43G3-1 및 STC85F1-1의 VL 영역 및 VH 영역에 대한 대표적인 아미노산 서열은 표 9 및 10에 나타난다.

표 9. VL 도메인 아미노산 및 코딩 핵산 서열

[0269]

항체	VL (서열 번호)
STC43H11-1 VL	QVLTQTASPVSAAVGGTVTINCQASQSVYNNNRCSWFQQKPGQPPKRLIYHTSTLDSGVPSRFKGSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCLGNYDCSRADCAAFGGGTEVVVK (서열 번호 19)
신호 펩티드가 없는 STC43G3-1 VL	DPVMTQTPSSTSAAVGGTVTINCQSSQSVYNNNNLSWFQQKPGQPPKLLIYRASKLPSGVPPRFSGSGSGTQFTLTISSVQCDDAATYFCAGGYSGDINVFGGGTEVVVK (서열 번호 66)
신호 펩티드가 있는 STC43G3-1 VL	MDTRAPTQLLGLLLLWLPGAICDPVMTQTPSSTSAAVGGTVTINCQSSQSVYNNNNLSWFQQKPGQPPKLLIYRASKLPSGVPPRFSGSGSGTQFTLTISSVQCDDAATYFCAGGYSGDINVFGGGTEVVVK (서열 번호 135)
신호 펩티드가 없는 STC85F1-1 VL	DPVMTQTPSSTSAAVGGTVTINCQSSQSVYNNKNLSWFQQKPGQPPKLLIYRASTLPSGVPSRFKGSGSGTQFTLTISDLECDDAATYYCAGGYSGDINVFGGGTEVVVK (서열 번호 67)
신호 펩티드가 있는 STC85F1-1 VL	MDTRAPTQLLGLLLLWLPGAICDPVMTQTPSSTSAAVGGTVTINCQSSQSVYNNKNLSWFQQKPGQPPKLLIYRASTLPSGVPSRFKGSGSGTQFTLTISDLECDDAATYYCAGGYSGDINVFGGGTEVVVK (서열 번호 137)

표 10. VH 도메인 아미노산 서열

항체	VH (서열 번호)
STC43H11-1 VH	QSLEESGGRLVTPGGSLTLTCTVSGIDLSSYAMGWVRQAPGEGLEWIGSI GTGGGTGYASWAKGRFTISKTSTTVDLKMTSLTASDTATYFCATSNLW GPGTLVTVSS (서열 번호 20)
신호 펩티드가 없는 STC43G3-1 VH	QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSRYGVNWVRQAPGKGLEWIGYI GTTGNTYYASWVNGRFTISKTSTTVELKMTSLTAADTATYFCARSVVSP SNSSFWGQGTLVTVSS (서열 번호 68)
신호 펩티드가 있는 STC43G3-1 VH	METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSR YGVNWVRQAPGKGLEWIGYIGTTGNTYYASWVNGRFTISKTSTTVELK MTSLTAADTATYFCARSVVSPSNSSFWGQGTLVTVSS (서열 번호 134)
신호 펩티드가 없는 STC85F1-1 VH	QSLEESGGRLVTPGGSLTLTCTVSGIDLSRYGVNWVRQAPGKGLEWIGY IGTTSNTYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCARSVVS PSNSSFWGQGTLVTVSS (서열 번호 69)
신호 펩티드가 있는 STC85F1-1 VH	METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGRLVTPGGSLTLTCTVSGIDLSR YGVNWVRQAPGKGLEWIGYIGTTSNTYYASWAKGRFTISKTSSTTVDL KMTSLTTEDTATYFCARSVVSPSNSSFWGQGTLVTVSS (서열 번호 136)

[0270]

[0271] 또 다른 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (i) 표 10에 제시된 바와 같이 서열 번호 20, 68, 134, 69 및 136으로 이루어진 군으로부터 선택된 VH 도메인 또는 VH 영역; 및/또는 (ii) 표 9에 제시된 바와 같은 서열 번호 19, 66, 135, 67 및 137로 이루어진 군으로부터 선택된 VL 도메인 또는 VL 영역의 조합을 갖는다.

[0272] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 19와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 66과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 135와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 67과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 137과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 20과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 68과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 134와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 69와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 136과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역을 포함한다.

[0273] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 8의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 9의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 10의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 표 9에 제시된 VL 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 71의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 72의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 73의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 표 9에 제시된 VL 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서

제공된 항체는 (1) 서열 번호 77의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 78의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 79의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 표 9에 제시된 VL 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 83의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 84의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 85의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 표 9에 제시된 VL 영역을 포함한다.

[0274] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 8의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 9의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 10의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 19와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 8의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 9의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 10의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0275] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 8의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 9의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 10의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 66과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 8의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 9의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 10의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 66의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0276] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 8의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 9의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 10의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 135와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 8의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 9의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 10의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 135의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0277] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 8의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 9의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 10의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 67과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 8의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 9의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 10의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 67의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0278] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 8의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 9의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 10의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 137과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 8의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 9의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 10의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 137의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0279] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 71의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 72의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 73의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 19와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 71의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 72의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 73의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0280] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 71의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호

72의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 73의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 66과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 71의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 72의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 73의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 66의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0281] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 71의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 72의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 73의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 135와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 71의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 72의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 73의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 135의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0282] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 71의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 72의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 73의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 67과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 71의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 72의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 73의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 67의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0283] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 71의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 72의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 73의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 137과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 71의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 72의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 73의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 137의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0284] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 77의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 78의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 79의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 19와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 77의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 78의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 79의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0285] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 77의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 78의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 79의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 66과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 77의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 78의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 79의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 66의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0286] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 77의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 78의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 79의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 135와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 77의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 78의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 79의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 135의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0287] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 77의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 78의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 79의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 67과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 77의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 78의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 79의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 67의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0288] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 77의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 78의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 79의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 137과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 77의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 78의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 79의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 137의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0289] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 83의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 84의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 85의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 19와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 83의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 84의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 85의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0290] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 83의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 84의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 85의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 66과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 83의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 84의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2를 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 66의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함하는 VH 영역을 포함한다.

[0291] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 83의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 84의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 85의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 135와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 83의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 84의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 85의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 135의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0292] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 83의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 84의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 85의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 67과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 83의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 84의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 85의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 67의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0293] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 83의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 84의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; (3) 서열 번호 85의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 137과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 83의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 84의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 85의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 137

의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0294] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 44의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 45의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 46의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 표 9에 제시된 VL 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 91의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 92의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 93의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 표 9에 제시된 VL 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 97의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 98의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 99의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 표 9에 제시된 VL 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 103의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 104의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 105의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 표 9에 제시된 VL 영역을 포함한다.

[0295] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 44의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 45의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 46의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 19와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 44의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 45의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 46의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0296] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 44의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 45의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 46의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 66과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 44의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 45의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 46의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 66의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0297] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 44의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 45의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 46의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 135와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 44의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 45의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 46의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 135의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0298] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 44의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 45의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 46의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 67과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 44의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 45의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 46의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 67의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0299] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 44의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 45의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; (3) 서열 번호 46의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 137과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 44의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 45의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 46의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 137의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0300] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 91의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 92의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 93의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH

영역; 및 서열 번호 19와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 91의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 92의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 93의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0301] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 91의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 92의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 93의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 66과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 91의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 92의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 93의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 66의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0302] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 91의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 92의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 93의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 135와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 91의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 92의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 93의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 135의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0303] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 91의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 92의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 93의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 67과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 91의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 92의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 93의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 67의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0304] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 91의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 92의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 93의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 137과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 91의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 92의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 93의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 137의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0305] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 97의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 98의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 99의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 19와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 97의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 98의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 99의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0306] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 97의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 98의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 99의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 66과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 97의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 98의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 99의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 66의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0307] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 97의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호

98의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 99의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 135와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 97의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 98의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 99의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 135의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0308] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 97의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 98의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 99의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 67과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 97의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 98의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 99의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 67의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0309] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 97의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 98의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 99의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 137과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 97의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 98의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 99의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 137의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0310] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 103의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 104의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 105의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 19와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 103의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 104의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 105의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0311] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 103의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 104의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 105의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 66과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 103의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 104의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 105의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 66의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0312] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 103의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 104의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 105의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 135와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 103의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 104의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 105의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 135의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0313] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 103의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 104의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 105의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 67과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 103의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 104의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 105의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 67의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0314] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 103의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 104의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 105의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 137과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 103의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 104의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 105의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 137의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0315] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 47의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 48의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 49의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 표 9에 제시된 VL 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 111의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 112의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 113의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 표 9에 제시된 VL 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 117의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 118의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 119의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 표 9에 제시된 VL 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 123의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 124의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 125의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 표 9에 제시된 VL 영역을 포함한다.

[0316] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 47의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 48의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 49의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 19와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 47의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 48의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 49의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0317] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 47의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 48의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 49의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 66과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 47의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 48의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 49의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 66의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0318] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 47의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 48의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 49의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 135와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 47의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 48의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 49의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 135의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0319] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 47의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 48의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 49의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 67과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 47의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 48의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 49의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 67의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0320] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 47의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 48의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 49의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 137과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어

도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 47의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 48의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 49의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 137의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0321] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 111의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 112의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 113의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 19와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 111의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 112의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 113의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0322] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 111의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 112의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 113의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 66과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 111의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 112의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 113의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 66의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0323] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 111의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 112의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 113의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 135와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 111의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 112의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 113의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 135의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0324] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 111의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 112의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 113의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 67과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 111의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 112의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 113의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 67의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0325] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 111의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 112의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 113의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 137과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 111의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 112의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 113의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 137의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0326] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 117의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 118의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 119의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 19와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 117의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 118의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 119의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0327] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 117의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; 및 (2) 서열 번호 118의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; (3) 서열 번호 119의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH

영역; 및 서열 번호 66과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 117의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 118의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 119의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 66의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0328] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 117의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 118의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 119의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 135와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 117의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 118의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 119의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 135의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0329] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 117의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 118의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 119의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 67과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 117의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 118의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 119의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 67의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0330] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 117의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 118의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 119의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 137과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 117의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 118의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 119의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 137의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0331] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 123의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 124의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 125의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 19와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 123의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 124의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 125의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 19의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0332] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 123의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 124의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 125의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 66과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 123의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 124의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 125의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 66의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0333] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 123의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 124의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 125의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 135와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 123의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 124의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 125의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 135의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0334] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 123의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번

호 124의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 125의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 67과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 123의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 124의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; 및 (3) 서열 번호 125의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 67의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0335] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 123의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 124의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; (3) 서열 번호 125의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 137과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 (1) 서열 번호 123의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR1; (2) 서열 번호 124의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2; (3) 서열 번호 125의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3을 포함하는 VH 영역; 및 서열 번호 137의 아미노산 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.

[0336] 다른 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 표 10에 제시된 바와 같은 VH; 및 (1) 서열 번호 5로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 6의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 7의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 표 10에 제시된 바와 같이 이루어진 VH; 및 (1) 서열 번호 74로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 75의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 76의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 표 10에 제시된 바와 같은 VH; 및 (1) 서열 번호 80으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 81의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 82의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 표 10에 제시된 바와 같은 VH; 및 (1) 서열 번호 86으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 87의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 88의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0337] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 20과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 5로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 6의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 7의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 5로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 6의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 7의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0338] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 68과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 5로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 6의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 7의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 서열 번호 68의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 5로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 6의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 7의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0339] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 134와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 5로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 6의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 7의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 134의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 5로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 6의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 7의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0340] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 69와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 5로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 6의

아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 7의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 서열 번호 69의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 5로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 6의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 7의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0341] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 136과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 5로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 6의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 7의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 서열 번호 136의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 5로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 6의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 7의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0342] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 20과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; (1) 서열 번호 74로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 75의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 76의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; (1) 서열 번호 74로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 75의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 76의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0343] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 68과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; (1) 서열 번호 74로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 75의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 76의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 서열 번호 68의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; (1) 서열 번호 74로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 75의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 76의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0344] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 134와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; (1) 서열 번호 74로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 75의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 76의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 134의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; (1) 서열 번호 74로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 75의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 76의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0345] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 69와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; (1) 서열 번호 74로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 75의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 76의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 서열 번호 69의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; (1) 서열 번호 74로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 75의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 76의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0346] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 136과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; (1) 서열 번호 74로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 75의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 76의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 서열 번호 136의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 74로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 75의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 76의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0347] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 20과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는

VH 영역; 및 (1) 서열 번호 80으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 81의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 82의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 80으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 81의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 82의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0348] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 68과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 80으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 81의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 82의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 서열 번호 68의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 80으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 81의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 82의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0349] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 134와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 80으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 81의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 82의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 134의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 80으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 81의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 82의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0350] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 69와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 80으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 81의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 82의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 서열 번호 69의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 80으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 81의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 82의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0351] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 136과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 80으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 81의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 82의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 서열 번호 136의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 80으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 81의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 82의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0352] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 20과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 86으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 87의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 88의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 86으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 87의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 88의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0353] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 68과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 86으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 87의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 88의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역

을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 서열 번호 68의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 86으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 87의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 88의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0354] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 134와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 86으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 87의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 88의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 134의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 86으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 87의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 88의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0355] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 69와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 86으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 87의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 88의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 서열 번호 69의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 86으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 87의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 88의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0356] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 136과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 86으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 87의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 88의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 서열 번호 136의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 86으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 87의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 88의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0357] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 20과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 86으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 87의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 88의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 86으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 87의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 88의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0358] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 68과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 86으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 87의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 88의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 서열 번호 68의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 86으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 87의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 88의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0359] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 134와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 86으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 87의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 88의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 134의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 86으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 87의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 88의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을

포함한다.

[0360] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 69와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 86으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 87의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 88의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 서열 번호 69의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 86으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 87의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 88의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0361] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 136과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 86으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 87의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 88의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 서열 번호 136의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 86으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 87의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 88의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0362] 다른 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 표 10에 제시된 바와 같은 VH; 및 (1) 서열 번호 38로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 39의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 40의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 표 10에 제시된 바와 같이 이루어진 VH; 및 (1) 서열 번호 94로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 95의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 96의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 표 10에 제시된 바와 같은 VH; 및 (1) 서열 번호 100으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 101의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 102의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 표 10에 제시된 바와 같은 VH; 및 (1) 서열 번호 106으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 107의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 108의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0363] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 20과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 38로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 39의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 40의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 38로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 39의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 40의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0364] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 68과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 38로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 39의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 40의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 서열 번호 68의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 38로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 39의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 40의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0365] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 134와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 38로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 39의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 40의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 134의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 38로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 39의 아미노산 서열

을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 40의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0366] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 69와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 38로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 39의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 40의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 서열 번호 69의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 38로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 39의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 40의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0367] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 136과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 38로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 39의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 40의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 서열 번호 136의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 38로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 39의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 40의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0368] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 20과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 94로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 95의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 96의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 94로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 95의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 96의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0369] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 68과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 94로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 95의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 96의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 서열 번호 68의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 94로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 95의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 96의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0370] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 134와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 94로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 95의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 96의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 134의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 94로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 95의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 96의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0371] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 69와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 94로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 95의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 96의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 서열 번호 69의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 94로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 95의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 96의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0372] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 136과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 94로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 95의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 96의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 서열 번호 136의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및

(1) 서열 번호 94로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 95의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 96의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0373] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 20과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 100으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 101의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 102의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 100으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 101의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 102의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0374] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 68과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 100으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 101의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 102의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 서열 번호 68의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 100으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 101의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 102의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0375] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 134와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 100으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 101의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 102의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 134의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 100으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 101의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 102의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0376] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 69와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 100으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 101의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 102의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 서열 번호 69의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 100으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 101의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 102의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0377] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 136과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 100으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 101의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 102의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 서열 번호 136의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 100으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 101의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 102의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0378] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 20과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 106으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 107의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 108의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 106으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 107의 아미

노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 108의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0379] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 68과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 106으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 107의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 108의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 서열 번호 68의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 106으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 107의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 108의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0380] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 134와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 106으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 107의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 108의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 134의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 106으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 107의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 108의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0381] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 69와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 106으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 107의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 108의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 서열 번호 69의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 106으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 107의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 108의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0382] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 136과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 106으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 107의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 108의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 서열 번호 136의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 106으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 107의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 108의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0383] 다른 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 표 10에 제시된 바와 같은 VH; 및 (1) 서열 번호 41로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 42의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 43의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 표 10에 제시된 바와 같이 이루어진 VH; 및 (1) 서열 번호 114로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 115의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 116의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 표 10에 제시된 바와 같은 VH; 및 (1) 서열 번호 120으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 121의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 122의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 표 10에 제시된 바와 같은 VH; 및 (1) 서열 번호 126으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 127의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 128의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0384] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 20과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는

VH 영역; 및 (1) 서열 번호 41로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 42의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 43의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 41로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 42의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 43의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0385] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 68과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 41로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 42의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 43의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 서열 번호 68의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 41로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 42의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 43의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0386] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 134와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 41로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 42의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 43의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 134의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 41로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 42의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 43의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0387] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 69와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 41로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 42의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 43의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 69의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 41로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 42의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 43의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0388] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 136과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 41로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 42의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 43의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 서열 번호 136의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 41로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 42의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 43의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0389] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 20과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 114로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 115의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 116의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 114로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 115의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 116의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0390] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 68과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 114로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 115의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 116의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 서열 번호 68의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 114로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 115의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 116의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한

다.

[0391] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 134와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 114로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 115의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 116의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 134의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 114로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 115의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 116의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0392] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 69와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 114로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 115의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 116의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 서열 번호 69의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 114로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 115의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 116의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0393] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 136과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 114로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 115의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 116의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 서열 번호 136의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 114로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 115의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 116의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0394] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 20과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 120으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 121의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 122의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 120으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 121의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 122의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0395] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 68과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 120으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 121의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 122의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 서열 번호 68의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 120으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 121의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 122의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0396] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 134와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 120으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 121의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 122의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 134의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 120으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 121의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 122의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포

함한다.

[0397] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 69와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 120으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 121의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 122의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 서열 번호 69의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 120으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 121의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 122의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0398] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 136과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 120으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 121의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 122의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 서열 번호 136의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 120으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 121의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 122의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0399] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 20과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 126으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 127의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 128의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 20의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 126으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 127의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 128의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0400] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 68과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 126으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 127의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 128의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 서열 번호 68의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 126으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 127의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 128의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0401] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 134와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 126으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 127의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 128의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 134의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 126으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 127의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 128의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0402] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 69와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 126으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 127의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 128의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 서열 번호 69의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 126으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 127의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 128의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함

한다.

[0403] 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 136과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 126으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 127의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 128의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 서열 번호 136의 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 (1) 서열 번호 126으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1; (2) 서열 번호 127의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2; 및 (3) 서열 번호 128의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0404] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 19와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역; 및 서열 번호 20과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 19와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역; 및 서열 번호 68과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 19와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역; 및 서열 번호 134와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 19와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역; 및 서열 번호 69와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 19와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역; 및 서열 번호 136과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역을 포함한다.

[0405] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 66과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역; 및 서열 번호 20과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 66과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역; 및 서열 번호 68과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 66과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역; 및 서열 번호 134와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 66과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역; 및 서열 번호 69와 적어도 약 75% 이상, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 66과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역; 및 서열 번호 136과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역을 포함한다.

[0406] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 135와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역; 및 서열 번호 20과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 135와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역; 및 서열 번호 68과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 135와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역; 및 서열 번호 134와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 135와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역; 및 서열 번호 69와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 135와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역; 및 서열 번호 136과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역을 포함한다.

[0407] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 67과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역; 및 서열 번호 20과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 67과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역; 및 서열 번호 68과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 67과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역; 및 서열 번호 134와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 67과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역; 및 서열 번호 69와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 67과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역; 서열 번호 136과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역을 포함한다.

[0408] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 137과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역; 및 서열 번호 20과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 137과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역; 및 서열 번호 68과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 137과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역;

및 서열 번호 134와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 137과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역; 및 서열 번호 69와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 137과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역; 및 서열 번호 136과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역을 포함한다.

[0409] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 19와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역; 및 표 10에 제시된 VH를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 66과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역; 및 표 10에 제시된 VH를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 135와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역; 및 표 10에 제시된 VH를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 66과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역; 및 표 10에 제시된 VH를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 67과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역; 및 표 10에 제시된 VH를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 137과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역; 및 표 10에 제시된 VH를 포함한다.

[0410] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 20과 약 적어도 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 표 9에 제시된 VL을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 68과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 표 9에 제시된 VL을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 134와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 표 9에 제시된 VL을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 69와 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 적어도 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 표 9에 제시된 VL을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 20과 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97% 또는 약 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역; 및 표 9에 제시된 VL을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 19와 적어도 약 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역, 및 서열 번호 136과 적어도 약 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 BTN1A1의 VL 및 VH 아미노산 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 19의 VL 아미노산 서열 및 서열 번호 20의 VH 아미노산 서열을 포함한다.

[0411] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 66과 적어도 약 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역, 및 서열 번호 68과 적어도 약 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 BTN1A1의 VL 및 VH 아미노산 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 66의 VH 아미노산 서열 및 서열 번호 68의 VL 아미노산 서열을 포함한다.

[0412] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 135와 적어도 약 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역, 및 서열 번호 134와 적어도 약 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 BTN1A1의 VL 및 VH 아미노산 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 135의 VH 아미노산 서열 및 서열 번호 134의 VL 아미노산 서열을 포함한다.

[0413] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 67과 적어도 약 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역 및 서열 번호 69와 적어도 약 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 BTN1A1의 VL 및 VH 아미노산 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 67의 VH 아미노산 서열 및 서열 번호 69의 VL 아미노산 서열을 포함한다.

[0414] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 서열 번호 137과 적어도 약 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL 영역, 및 서열 번호 136과 적어도 약 95%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 BTN1A1의 VL 및 VH 아미노산 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 137의 VH 아미노산 서열 및 서열 번호 136의 VL 아미노산 서열을 포함한다.

[0415] 또한, BTN1A1 폴리펩티드, BTN1A1 폴리펩티드 단편, BTN1A1 펩티드 또는 BTN1A1 에피토프에 결합하는 항-BTN1A1 항체의 면역글로불린 중쇄, 경쇄, VH 영역, VL 영역, VH CDR1, VH CDR2, VH CDR3, VL CDR1, VL CDR2 및/또는 VL CDR3을 인코딩하는 단리된 핵산 분자가 본원에 제공된다. BTN1A1 항체 STCH11-1, STC43G3-1 및 STC85F1-1의 VL 영역 및 VH 영역에 대한 대표적인 핵산 서열이 표 11 및 12에 나타난다.

표 11. VL 코딩 핵산 서열

항체	뉴클레오티드 서열
STC43H11-1 VL	CAAGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTGCGGCTGTTGGAG GCACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATAATAA CAACCGCTGTTCCTGGTTTCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAG CGCCTGATCTATCATACATCGACTCTAGATTCTGGGGTCCCATCGCG GTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGC GACGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCAATT ATGATTGTAGTCGTGCTGATTGTGCTGCTTTCGGCGGAGGGACCGA GGTGGTGGTCAAA (서열 번호 21)
신호 펩티드가 없는 STC43G3-1 VL	GACCCTGTGATGACCCAGACTCCATCTTCCACGTCTGCGGCTGTGG GAGGCACAGTCACCATCAACTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAA TAATAACAACTTATCCTGGTTTCAGCAGAAACCAGGTCAGCCTCCC AAGCTCCTGATCTACAGGGCATCCAAACTGCCATCTGGGGTCCCAC CGCGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCAT CAGCAGCGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTTCTGTGCCGGC GGTTATAGTGGTGATATTAATGTTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGG TGGTCAAA (서열 번호 90)

[0416]

[0417]

항체	뉴클레오티드 서열
신호 펩티드가 있는 STC43G3-1 VL	ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAGGTGCCATATGTGACCCTGTGATGACCCAGACTCCATCTTCCACGTCTGCGGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAACTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAATAATAACAACTTATCCTGGTTTCAGCAGAAACCAGGTCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTACAGGGCATCCAAACTGCCATCTGGGGTCCCACCGCGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTTCTGTGCCGGCGGTTATAGTGGTGATATTAATGTTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAA (서열 번호 138)
신호 펩티드가 없는 STC85F1-1 VL	GACCCTGTGATGACCCAGACTCCATCTTCCACGTCTGCGGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAACTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAATAACAAAAACTTATCCTGGTTTCAGCAGAAACCAGGTCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTACAGGGCATCCACTCTGCCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGTGACCTGGAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTGCCGGCGGTTATAGTGGTGATATTAATGTTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAA (서열 번호 110)
신호 펩티드가 있는 STC85F1-1 VL	ATGGACACGAGGGCCCCCACTCAGCTGCTGGGGCTCCTGCTGCTCTGGCTCCCAGGTGCCATATGTGACCCTGTGATGACCCAGACTCCATCTTCCACGTCTGCGGCTGTGGGAGGCACAGTCACCATCAACTGCCAGTCCAGTCAGAGTGTTTATAATAACAAAAACTTATCCTGGTTTCAGCAGAAACCAGGTCAGCCTCCCAAGCTCCTGATCTACAGGGCATCCACTCTGCCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGTGACCTGGAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTGCCGGCGGTTATAGTGGTGATATTAATGTTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAA (서열 번호 139)

표 12. VH 코딩 핵산 서열

항체	뉴클레오티드 서열
STC43H11-1 VH	CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTAACGCCTGGAGGAT CCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCGACCTCAGTAGCTAT GCAATGGGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGGAGGGGCTGGAATGGA TCGGAAGCATTGGTACTGGTGGTGGCACAGGCTACGCGAGCTGGGC AAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGATCTG AAAATGACCAGTCTGACAGCTTCAGACACGGCCACCTATTTCTGTGC CACCAGTAACTTGTGGGGCCCAGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA (서열 번호 22)
STC43G3-1 신호 펩티드가 없는 VH	CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACAC CCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCGACCTCAGTAGATAT GGAGTGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGA TCGGATATATTGGTACTACTGGTAATACATACTACGCGAGCTGGGTG AATGGTCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGGTGGAGCTGAA AATGACCAGTCTGACAGCCGCGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCA GAAGTGTTGTTAGTCCTAGTAATAGTAGTTTCTGGGGCCAAGGCACC CTGGTCACCGTCTCCTCA (서열 번호 89)
신호 펩티드가 있는 STC43G3-1 VH	ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG TGTCCAGTGTCAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGC CTGGGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCGACCTC AGTAGATATGGAGTGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGGAATGGATCGGATATATTGGTACTACTGGTAATACATACTACGCG AGCTGGGTGAATGGTCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGACCACGGT GGAGCTGAAAATGACCAGTCTGACAGCCGCGGACACGGCCACCTAT TTCTGTGCCAGAAGTGTTGTTAGTCCTAGTAATAGTAGTTTCTGGGG CCAAGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA (서열 번호 140)
신호 펩티드가 없는 STC85F1-1 VH	CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGAGGAT CCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCGACCTCAGTAGATAT GGAGTGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGA TCGGATATATTGGTACTACTTCTAACACATACTACGCGAGCTGGGCG AAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGGATCT GAAAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGT GCCAGAAGTGTTGTTAGTCCTAGTAATAGTAGTTTCTGGGGCCAAGG CACCCTGGTCACCGTCTCCTCA (서열 번호 109)

[0418]

항체	뉴클레오티드 서열
신호 펩티드가 있는 STC85F1-1 VH	ATGGAGACTGGGCTGCGCTGGCTTCTCCTGGTCGCTGTGCTCAAAGG TGTCCAGTGTCAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGC CTGGAGGATCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCGACCTC AGTAGATATGGAGTGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGGAATGGATCGGATATATTGGTACTACTTCTAACACATACTACGCG AGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCA CGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCAC CTATTTCTGTGCCAGAAGTGTTGTTAGTCCTAGTAATAGTAGTTTCTG GGGCCAAGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCA (서열 번호 141)

[0419]

[0420] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 BTN1A1의 VH 및 VL 아미노산 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 20의 VH 아미노산 서열 및 서열 번호 19의 VL 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 68의 VH 아미노산 서열 및 서열 번호 66의 VL 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 134의 VH 아미노산 서열 및 서열 번호 135의 VL 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 서열 번호 69의 VH 아미노산 서열 및 서열 번호 67의 VL 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태

에서, 항체는 서열 번호 136의 VH 아미노산 서열 및 서열 번호 137의 VL 아미노산 서열을 포함한다.

[0421] 또 다른 양태에서는, BTN1A1에 대한 결합에 대해 예시된 항체 또는 기능적 단편 중 하나와 경쟁하는 항체가 제공된다. 이러한 항체는 본원에 예시된 항체 중 하나와 동일한 에피토프, 또는 중복되는 에피토프에 결합할 수도 있다. 예시된 항체와 동일한 에피토프와 경쟁하거나 이와 결합하는 항체 및 단편은 유사한 기능적 특성을 보일 것으로 예상된다. 예시된 항원 결합 단백질 및 단편은 표 1 내지 6, 9 및 10에 포함하는 본원에 제공된 VH 및 VL 영역, 및 CDR을 갖는 항원 결합 단백질 및 단편을 포함한다. 따라서, 구체적인 예로서, 제공된 항체는 (a) 표 1 내지 6에 나열된 항체에 대해 나열된 CDR 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개 모두; (b) 표 8 및 9에 나열된 항체에 대해 나열된 VH 및 VL 영역으로부터 선택된 VH 및 VL; 또는 (c) 표 8 및 9에 나열된 항체에 대해 지정된 대로 VH 및 VL을 포함하는 2개의 경쇄 및 2개의 중쇄를 포함하는 항체와 경쟁하는 항체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체는 STC43H11-1, STC43G3-1 또는 STC85F1-1이다.

[0422] 또 다른 양태에서, 본원에서 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간 BTN1A1, 사이노몰거스 또는 마우스 BTN1A1의 에피토프를 포함하는 영역에 결합된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 인간 BTN1A1의 아미노산 잔기 361 내지 375를 포함하는 인간 BTN1A1(서열 번호 1)의 영역에 결합한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 인간 BTN1A1의 아미노산 잔기 67 내지 86을 포함하는 인간 BTN1A1(서열 번호 1)의 영역에 결합한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 항체는 인간 BTN1A1의 아미노산 잔기 179 내지 197을 포함하는 인간 BTN1A1(서열 번호 1)의 영역에 결합한다.

[0423] 또 다른 양태에서, 본원에서 제공된 항체는 인간 BTN1A1의 특정 에피토프에 결합한다.

[0424] 특정 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 BTN1A1에 결합될 때 서열 번호 1의 아미노산 서열 내 잔기 361 내지 375(서열 번호 23) 중 하나 이상에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 BTN1A1에 결합될 때 서열 번호 1의 아미노산 서열 내 잔기 365 내지 372(서열 번호 33) 중 하나 이상에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 BTN1A1에 결합될 때 서열 번호 1의 아미노산 서열 내 잔기 366 내지 372(서열 번호 34) 중 하나 이상에 결합한다.

[0425] 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 BTN1A1에 결합될 때 서열 번호 1의 아미노산 서열 내 잔기 67 내지 86(서열 번호 70) 중 하나 이상에 결합한다.

[0426] 특정 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 BTN1A1에 결합될 때 서열 번호 1의 아미노산 서열 내의 G365, D366, T368, D369, W370, A371 및 I372로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 잔기와 결합한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 BTN1A1에 결합될 때 서열 번호 1의 아미노산 서열 내의 D366, D369 및 I372로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 잔기에 결합한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 BTN1A1에 결합될 때 서열 번호 1의 아미노산 서열 내의 G365, T368, D369, A371 및 I372로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 잔기와 결합한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 BTN1A1에 결합될 때 서열 번호 1의 아미노산 서열 내 D366, T368, D369, W370, A371, I372 및 G373으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 잔기와 결합한다.

[0427] 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 BTN1A1에 결합될 때 서열 번호 1의 아미노산 서열 내의 G365, D366, T368, D369, W370, A371 및 I372로 이루어진 군으로부터 선택된 두 개 이상의 잔기와 결합한다.

[0428] 다른 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 BTN1A1에 결합될 때 서열 번호 1의 아미노산 서열 내의 G365, D366, T368, D369, W370, A371 및 I372로 이루어진 군으로부터 선택된 3개 이상의 잔기와 결합한다.

[0429] 특정 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 BTN1A1에 결합될 때 서열 번호 1의 아미노산 서열 내의 G365, D366, T368, D369, W370, A371 및 I372로 이루어진 군으로부터 선택된 4개 이상의 잔기와 결합한다.

[0430] 일 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 BTN1A1에 결합될 때 서열 번호 1의 아미노산 서열 내 G365, D366, T368, D369, W370, A371 및 I372로 이루어진 군으로부터 선택된 5개 이상의 잔기와 결합한다.

[0431] 다른 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 BTN1A1에 결합될 때 서열 번호 1의 아미노산 서열 내의 G365, D366, T368, D369, W370, A371 및 I372로 이루어진 군으로부터 선택된 6개 이상의 잔기에 결합한다.

[0432] 또 다른 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 BTN1A1에 결합될 때 서열 번호 1의 아미노산 서열 내의 G365, D366, T368, D369, W370, A371 및 I372로 이루어진 군으로부터 선택된 7개 모두의 잔기에 결합한다.

[0433] 다른 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 BTN1A1에 결합될 때 서열 번호 1의 아미노산 서열 내의

G365에 결합한다. 다른 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 BTN1A1에 결합될 때 서열 번호 1의 아미노산 서열 내의 D366에 결합한다. 특정 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 BTN1A1에 결합될 때 서열 번호 1의 아미노산 서열 내의 T368에 결합한다. 일 특정 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 BTN1A1에 결합될 때 서열 번호 1의 아미노산 서열 내의 D369에 결합한다. 일부 일시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 BTN1A1에 결합될 때 서열 번호 1의 아미노산 서열 내의 W370에 결합한다. 다른 일시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 BTN1A1에 결합될 때 서열 번호 1의 아미노산 서열 내의 A371에 결합한다. 또 다른 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 BTN1A1에 결합될 때, 서열 번호 1의 아미노산 서열 내의 I372에 결합한다. 위에 참조된 아미노산 BTN1A1 결합 부위 중 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 또는 7개 또는 이 이상의 임의의 조합도 고려된다.

[0434] **4.3.1.1. 다클론 항체**

[0435] 본 개시 내용의 항체는 다클론 항체를 포함할 수 있다. 다클론 항체의 제조 방법은 당업자에게 알려져 있다. 예를 들어, 포유 동물에서 면역제, 및 원하는 경우, 보조제를 한 번 이상 주사하여 다클론 항체를 생산할 수 있다. 일반적으로, 면역제 및/또는 보조제는 포유 동물에 여러 차례 피하 또는 복강내 주사로 주사될 것이다. 면역제는 BTN1A1 폴리펩티드 또는 이의 융합 단백질을 포함할 수 있다. 면역제를 면역되는 포유 동물에서 면역원성이 있는 것으로 알려진 단백질에 접합시키거나, 포유 동물을 단백질 및 하나 이상의 보조제로 면역화하는 것이 유용할 수 있다. 이러한 면역원성 단백질의 예는 구멍삿갓조개 헤모시아닌, 혈청 알부민, 소 티로글로불린, 대두 트립신 억제제를 포함하되, 이에 제한되지 않는다. 사용될 수 있는 보조제의 예는 Ribi, CpG, Poly 1C, 프로인트(Freund) 완전 보조제 및 MPL-TDM 보조제(모노포스포릴 지질 A, 합성 트레할로스 디코리노미콜레이트)를 포함한다. 면역화 프로토콜은 과도한 실험 없이 당업자에 의해 선택될 수 있다. 그 다음, 포유 동물을 채혈하고 혈청을 BTN1A1 항체 역가에 대해 검정할 수 있다. 원하는 경우, 항체 역가가 증가하거나 안정화될 때까지 포유 동물은 부스트될 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 아래에 기술된 바와 같은 하이브리도마로부터 단클론 항체를 융합하고 제조하기 위해 면역화된 동물로부터 림프구를 얻을 수 있다.

[0436] **4.3.1.2 단클론 항체**

[0437] 본 개시 내용의 항체는 대안적으로 단클론 항체일 수 있다. 단클론 항체는 문헌[Kohler *et al.*, 1975, Nature 256:495-97]에 의해 처음 기술된 하이브리도마 방법을 사용하여 제조될 수 있거나 재조합 DNA 방법(예를 들어, 미국 특허 번호 4,816,567 를 참조한다)에 의해 제조될 수 있다.

[0438] 하이브리도마 방법은 마우스, 또는 햄스터와 같은 다른 적합한 숙주 동물을 위에서 기술한 바와 같이 면역시켜 면역에 사용된 단백질에 특이적으로 결합할 항체를 생산하거나 생산할 수 있는 림프구를 유도한다. 대안적으로, 림프구는 시험관 내에서 면역될 수 있다. 면역 후 림프구를 단리한 다음 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적합한 융합제를 사용하여 골수종 세포주와 융합하여 하이브리도마 세포를 형성한다(문헌[Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice 59-103 (1986)]).

[0439] 이렇게 제조된 하이브리도마 세포는, 특정 실시양태에서, 융합되지 않은 모체 골수종 세포(융합 파트너라고도 지칭됨)의 성장 또는 생존을 억제하는 하나 이상의 물질을 함유하는 적합한 배양 배지에 접종되어 성장한다. 예를 들어, 모체 골수종 세포에 효소 히포잔틴 구아닌 포스포리보실 전이효소(HGPRT 또는 HPRT)가 결핍된 경우, 하이브리도마를 위한 선택적 배양 배지는 일반적으로 HGPRT 결핍 세포의 성장을 방지하는 히포잔틴, 아미노프테린, 및 티미딘(HAT 배지)을 포함할 수 있다.

[0440] 대표적인 융합 파트너인 골수종 세포는, 효율적으로 융합되고, 선택된 항체 생산 세포에 의한 안정적인 고수준 항체 생산을 지원하며, 융합되지 않은 모체 세포를 선별하는 선택적 배지에 민감한 세포이다. 대표적인 골수종 세포주는, 예를 들어, American Type Culture Collection(Manassas, VA)에서 구할 수 있는 X63-Ag8-653 세포와 같은 SP-2 및 유도체 및 Salk Institute Cell Distribution Center(San Diego, CA)에서 구할 수 있는 MOPC-21 및 MPC-11 마우스 종양에서 유래한 세포와 같은 뮤린 골수종 세포주이다. 인간 골수종 및 마우스-인간 이종 골수종 세포주도 인간 단클론 항체 생산에 대해 기술되었다(문헌[Kozbor, 1984, Immunol. 133:3001-05; 및 Brodeur *et al.*, Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications 51-63 (1987)).

[0441] 하이브리도마 세포가 성장하고 있는 배양 배지는 항원에 대한 단클론 항체의 생산에 대해 검정된다. 하이브리도마 세포에 의해 생산된 단클론 항체의 결합 특이성은 면역침전, 또는 RIA 또는 ELISA와 같은 시험관 내 결합 검정에 의해 결정된다. 예를 들어, 단클론 항체의 결합 친화성은 문헌 [Munson *et al.*, 1980, Anal. Biochem. 107:220-39]에 기술된 스캐차드(Scatchard) 검정에 의해 결정될 수 있다.

[0442] 원하는 특이성, 친화성 및/또는 활성의 항체를 생산하는 하이브리도마 세포가 식별되면, 클론은 한계 희석 절차를 제한함으로써 서브클로닝되고 표준 방법(상기 Goding의 문헌)에 따라 성장될 수 있다. 이러한 목적에 적합한 배양 배지는, 예를 들어, DMEM 또는 RPMI-1640 배지를 포함한다. 또한, 하이브리도마 세포는, 예를 들어, 마우스에 세포를 정맥 주사하여 동물에서 복수 종양으로 생체 내에서 성장될 수 있다.

[0443] 서브클론에 의해 분비된 단클론 항체는, 예를 들어, 친화성 크로마토그래피(예를 들어, 단백질 A 또는 단백질 G-세파로스 사용) 또는 이온 교환 크로마토그래피, 하이드록실아파타이트 크로마토그래피, 겔 전기영동, 투석 등과 같은 기존 항체 정제 절차에 의해 배양 배지, 복수액 또는 혈청으로부터 적절히 분리된다.

[0444] 단클론 항체를 인코딩하는 DNA는 기존 절차(예를 들어, 뮤린 항체의 중쇄 및 경쇄를 인코딩하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오티드 프로브 사용)를 사용하여 쉽게 단리되고 서열분석된다. 하이브리도마 세포는 이러한 DNA의 공급원 역할을 할 수 있다. 일단 단리되면, DNA를 발현 벡터에 넣은 다음, 이를 대장균 세포, 시미언(simian) COS 세포, 중국 햄스터 난소(CHO) 세포 또는 항체 단백질을 생산하지 않는 골수종 세포와 같은 숙주 세포에 형질 감염시켜 재조합 숙주 세포에서 단클론 항체의 합성을 수득한다. 항체를 인코딩하는 DNA의 박테리아에서의 재조합 발현에 대한 리뷰 논문은 문헌[Skerra *et al.*, 1993, Curr. Opinion in Immunol. 5:256-62 및 Plückthun, 1992, Immunol. Revs. 130:151-88]을 포함한다.

[0445] 일부 실시양태에서, BTN1A1 에피토프에 결합하는 항체는 (1) 엄격한 조건(예를 들어, 약 45℃에서 6X 염화나트륨/구연산나트륨(SSC)에서 필터 결합 DNA에 혼성화한 후 약 50 내지 65℃에서 0.2X SSC/0.1% SDS에서 1회 이상 세척), 매우 엄격한 조건(예를 들어, 약 45℃에서 6X SSC에서 필터 결합 핵산에 혼성화한 후 약 68℃에서 0.1X SSC/0.2% SDS에서 1회 이상 세척) 또는 당업자에게 알려진 다른 엄격한 혼성화 조건에서 본원에 기술된 VH 및/또는 VL 도메인 중 어느 하나를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열의 보체에 혼성화되는 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩되는 VH 도메인의 아미노산 서열 및/또는 VL 도메인의 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 문헌[Current Protocols in Molecular Biology Vol. I, 6.3.1-6.3.6 and 2.10.3 (Ausubel *et al.* eds., 1989)]을 참조한다.

[0446] 일부 실시양태에서, BTN1A1 에피토프에 결합하는 항체는 엄격한 조건(예를 들어, 약 45℃에서 6X SSC에서 필터 결합 DNA에 혼성화한 후 약 50 내지 65℃에서 0.2X SSC/0.1% SDS에서 1회 이상 세척), 매우 엄격한 조건(예를 들어, 약 45℃에서 6X SSC에서 필터 결합 핵산에 혼성화한 후 약 68℃에서 0.1X SSC/0.2% SDS에서 1회 이상 세척) 또는 당업자에게 알려진 다른 엄격한 혼성화 조건(예를 들어, 상기 Ausubel 등의 문헌을 참조한다)에서 **표 1** 내지 **6**에 기술된 VH CDR 및/또는 VL CDR 중 어느 하나를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열의 보체에 혼성화되는 뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩되는 VH CDR의 아미노산 서열 및/또는 VL CDR의 아미노산 서열을 포함한다.

[0447] 추가 실시양태에서, 단클론 항체 또는 항체 단편은, 예를 들어, 문헌[Antibody Phage Display: Methods and Protocols (O'Brien and Aitken eds., 2002)]에 기술된 기법을 사용하여 생산된 항체 파지 라이브러리에서 단리될 수 있다. 원칙적으로, 합성 항체 클론은 파지 코트 단백질에 융합된 항체 가변 영역(Fv)의 다양한 단편을 디스플레이하는 파지를 포함하는 파지 라이브러리를 스크리닝하여 선택된다. 이러한 파지 라이브러리는 원하는 항원에 대해 스크리닝된다. 원하는 항원에 결합할 수 있는 Fv 단편을 발현하는 클론은 항원에 흡착되어 라이브러리에서 비결합 클론과 분리된다. 결합 클론은 항원으로부터 용출된 후 항원 흡착/용출의 추가 사이클에 의해 더욱 풍부해질 수 있다.

[0448] 가변 도메인은 짧고 유연한 펩티드를 통해 VH 및 VL이 공유 결합된 단일쇄 Fv(scFv) 단편, 또는, 예를 들어, 문헌[Winter *et al.*, 1994, Ann. Rev. Immunol. 12:433-55]에 기술된 바와 같이 각각이 불변 도메인에 융합되어 비공유 결합적으로 상호 작용하는 Fab 단편으로 파지에서 기능적으로 디스플레이될 수 있다.

[0449] VH 및 VL 유전자 레퍼토리는 PCR에 의해 개별적으로 클로닝되고 파지 라이브러리에서 무작위로 재조합된 후 상기 Winter 등의 문헌에서 기술한 바와 같이 항원 결합 클론에 대해 탐색될 수 있다. 면역화된 공급원으로부터 라이브러리는 하이브리도마를 구축할 필요없이 면역원에 대한 높은 친화성을 갖는 항체를 제공한다. 대안적으로, 나이브한 레퍼토리가 클로닝되어 문헌[Griffiths *et al.*, 1993, EMBO J 12:725-34]에서 기술한 바와 같이 어떠한 면역도 없이 광범위한 비자기 및 자기 항원에 대한 인간 항체의 단일 공급원을 제공할 수 있다. 마지막으로, 예를 들어, 문헌[Hoogenboom and Winter, 1992, J. Mol. Biol. 227:381-88]에 기술된 바와 같이, 줄기 세포로부터의 재배열되지 않은 V-유전자 세그먼트를 클로닝하고 무작위 서열을 포함하는 PCR 프라이머를 사용하여 합성적으로 나이브 라이브러리를 제조하여, 매우 가변적인 CDR3 영역을 인코딩하고, 시험관 내에서 재배열을 달성할 수 있다.

[0450] 라이브러리의 스크리닝은 당업계에 알려진 다양한 기법에 의해 달성될 수 있다. 예를 들어, BTN1A1(예를 들어, BTN1A1 폴리펩티드, 단편 또는 에피토프)은 흡착 플레이트의 웰을 코팅하는 데 사용되거나, 흡착 플레이트에 부착된 숙주 세포에서 발현되거나, 세포 선별에 사용되거나, 스트렙타비딘 코팅 비드로 포획하기 위해 바이오틴과 접합되거나, 디스플레이 라이브러리를 패닝(panning)하는 임의의 다른 방법에 사용될 수 있다. 느린 해리 속도(예를 들어, 양호한 결합 친화성)를 갖는 항체를 선택하는 것은 문헌 [Bass *et al.*, 1990, Proteins 8:309-14] 및 WO 92/09690에 기술된 바와 같은 장시간 세척 및 일가 파지 디스플레이의 사용 또는 문헌 [Marks *et al.*, 1992, Biotechnol. 10:779-83]에 기술된 바와 같은 항원의 낮은 코팅 밀도의 사용에 의해 촉진될 수 있다.

[0451] 항-BTN1A1 항체는, 관심 있는 파지 클론에 대한 선택에 대해 적합한 항원 스크리닝 절차를 설계한 다음, 상기 Kabat 등의 문헌에 기술된 바와 같은 관심 있는 파지 클론의 VH 및/또는 VL 서열(예를 들어, Fv 서열) 또는 VH 및 VL 서열의 다양한 CDR 서열 및 적합한 불변 영역(예를 들어, Fc) 서열을 사용하여 전장의 항-BTN1A1 항체 클론을 구축함으로써 얻을 수 있다.

[0452] 또 다른 실시양태에서, 항-BTN1A1 항체는, 문헌[Bowers *et al.*, 2011, Proc Natl Acad Sci USA. 108:20455-60]에 기술된 방법, 예를 들어, SHM-XHL™ 플랫폼(AnaptysBio, San Diego, CA)의 사용에 의해 생산된다. 간단히 말해, 이 접근 방식에서 포유 동물 세포주(예를 들어, HEK293)를 시작 라이브러리로 사용하여 완전한 인간 IgG 라이브러리를 구축한다. 표적 펩티드 또는 에피토프에 결합하는 면역글로불린을 디스플레이하는 포유 동물 세포가 선택된 다음(예를 들어, FACS 선별에 의해), 활성화 유도 시티딘 탈아미노효소(AID)-유발된 체세포 과돌연변이가 시험관 내에서 재현되어 처음 선택된 항체 풀의 다양성이 확장된다. 포유 동물 세포 표면 디스플레이 시험관 내 체세포 과돌연변이를 커플링하여 여러 차례의 친화성 성숙을 거친 후, 높은 친화성, 높은 특이성을 갖는 항-BTN1A1 항체가 생산된다. 항체 라이브러리 및/또는 항체 친화성 성숙을 생성하는 데 사용할 수 있는 추가 방법은, 예를 들어, 미국 특허 번호 8,685,897 및 8,603,930, 및 미국 특허출원 공개 번호 2014/0170705, 2014/0094392, 2012/0028301, 2011/0183855 및 2009/0075378에 개시되어 있으며, 각각은 본원에 참조로 포함된다.

[0453] **4.3.1.3. 항체 단편**

[0454] 본 개시 내용은 BTN1A1에 결합하는 항체 및 항체 단편을 제공한다. 특정 상황에서는 전체 항체 대신 항체 단편을 사용하는 것이 유리하다. 단편의 크기가 작을수록 빠른 제거가 가능하며, 세포, 조직 또는 장기에 대한 접근성이 향상될 수 있다. 특정 항체 단편에 대한 검토는 문헌[Hudson *et al.*, 2003, Nature Med.9:129-34]을 참조한다.

[0455] 항체 단편의 생산에 대한 다양한 기법이 개발되었다. 일반적으로, 이러한 단편은 온전한 항체의 단백질 가수분해 소화를 통해 유래되었다(예를 들어, 문헌[Morimoto *et al.*, 1992, J. Biochem. Biophys. Methods 24:107-17; 및 Brennan *et al.*, 1985, Science 229:81-83]을 참조한다). 그러나, 이러한 단편은 재조합 숙주 세포에 의해 직접 생산될 수 있다. Fab, Fv, 및 scFv 항체 단편은 전부 대장균 또는 효모 세포에서 발현되고 분비될 수 있으므로 이러한 단편을 대량으로 쉽게 생산할 수 있다. 항체 단편은 위에 논의한 항체 파지 라이브러리에서 단리될 수 있다. 대안적으로, Fab'-SH 단편은 대장균에서 직접 회수되어 화학적으로 커플링되어 $F(ab')_2$ 단편을 형성할 수 있다(문헌[Carter *et al.*, 1992, Bio/Technology 10:163-67]). 또 다른 접근 방식에 따르면, $F(ab')_2$ 단편은 재조합 숙주 세포 배양에서 직접 단리될 수 있다. 예를 들어, 회수 수용체 결합 에피토프 잔기를 포함하는 생체 내 반감기가 증가된 Fab 및 $F(ab')_2$ 단편은 미국 특허 번호 5,869,046에 기술되어 있다. 당업자는 항체 단편의 생산에 대한 다른 기법을 알게 될 것이다. 특정 실시양태에서, 항체는 단일쇄 Fv 단편(scFv)이다(예를 들어, WO 93/16185; 및 미국 특허 번호 5,571,894 및 5,587,458 참조한다). Fv 및 scFv는 불변 영역이 없는 온전한 결합 부위를 갖고; 따라서 생체 내 사용 중에 감소된 비특이적 결합에 대해 적합할 수 있다. scFv 융합 단백질은, scFv의 아미노 말단 또는 카르복시 말단에 구성되어 효과기 단백질의 융합을 산출하도록 구축될 수 있다(예를 들어, 상기 Borrebaeck 등의 문헌을 참조한다). 항체 단편은 또한, 예를 들어, 위에 인용된 참고 문헌에 기술된 바와 같이 "선형 항체"일 수 있다. 이러한 선형 항체는 단일특이적이거나, 다중특이적, 예컨대 이중특이적일 수 있다.

[0456] 더 작은 항체 유래 결합 구조는 개별 가변 도메인(V 도메인)으로 단일 가변 도메인 항체(sdAb)라고도 지칭한다. 특정 유형의 유기체, 카멜과 동물, 및 연골어류는 면역 체계의 일부로 Fc 등가 도메인 구조에 결합된 높은 친화성을 갖는 단일 V-유사 도메인을 포함한다(문헌[Woolven *et al.*, 1999, Immunogenetics 50: 98-101; 및 Streltsov *et al.*, 2004, Proc Natl Acad Sci USA. 101:12444-49]). V-유사 도메인(카멜과 동물에서는 VhH라고

하고 상어에서는 V-NAR이라고 함)은 일반적으로 표적 항원의 구멍으로 침투할 수 있는 긴 표면 루프를 나타낸다. 또한, 소수성 표면 패치를 가려서 단리된 VH 도메인을 안정화한다.

[0457] 이러한 VhH 및 V-NAR 도메인은 sdAb를 조작하는 데 사용되어왔다. 인간 V 도메인 변이체는 안정적이고 높은 결합력을 갖는 VL 및 VH 유래도메인을 초래하는 파지 라이브러리 및 다른 접근 방식으로부터의 선택을 사용하여 설계되어왔다.

[0458] 본원에 제공된 항체는 면역글로불린 분자 및 면역글로불린 분자의 면역학적으로 활성인 부분, 예를 들어 BTN1A1 에피토프에 결합하는 항원 결합 부위를 포함하는 분자를 포함하되, 이에 제한되지 않는다. 본원에 제공된 면역글로불린 분자는 면역글로불린 분자의 임의의 클래스(예를 들어, IgG, IgE, IgM, IgD 및 IgA) 또는 임의의 하위클래스(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2)의 것일 수 있다.

[0459] 항체의 변이체 및 유도체는 BTN1A1 에피토프에 결합하는 능력을 유지하는 항체 기능적 단편을 포함한다. 대표적인 기능적 단편은 Fab 단편(예를 들어, 항원 결합 도메인을 포함하고 디설파이드 결합에 의해 가교된 경쇄 및 중쇄의 일부를 포함하는 항체 단편); Fab'(예를 들어, 힌지 영역을 통한 Fab 및 중쇄의 추가 부분을 포함하는 단일 항원 결합 도메인을 포함하는 항체 단편); $F(ab')_2$(예를 들어, 중쇄의 힌지 영역에서 쇄 사이 디설파이드 결합에 의해 연결된 두 개의 Fab' 분자; Fab' 분자는 동일하거나 다른 에피토프를 향해 향할 수 있음); 이중특이적 Fab(예를 들어, 각각 다른 에피토프로 향할 수 있는 두 개의 항원 결합 도메인을 갖는 Fab 분자); scFv라고도 알려진 가변 영역(예를 들어, 10 내지 25개의 아미노산의 쇄에 의해 연결된 항체의 단일 경쇄 및 단일 중쇄의 가변 항원 결합 결정 영역)을 포함하는 단일쇄; 디설파이드-결합 Fv 또는 dsFv(예를 들어, 디설파이드 결합에 의해 연결된 항체의 단일 경쇄 및 단일 중쇄의 가변적 항원-결합 결정 영역); 카멜화된 VH(예를 들어, VH 계면의 일부 아미노산이 천연적으로 발생하는 카멜 항체의 중쇄에서 발견되는 것인, 항체의 단일 중쇄의 가변적 항원-결합 결정 영역); 이중특이적 scFv(예를 들어, 각각 다른 에피토프로 향할 수 있는 두 개의 항원-결합 도메인을 갖는 scFv 또는 dsFv 분자); 디아바디(예를 들어, 첫 번째 scFv의 VH 도메인이 두 번째 scFv의 VL 도메인과 조립되고 첫 번째 scFv의 VL 도메인이 두 번째 scFv의 VH 도메인과 조립될 때 형성되는 이량체화된 scFv; 디아바디의 두 개의 항원-결합 영역은 동일하거나 다른 에피토프를 향할 수 있음); 및 트리아바디(예를 들어, 디아바디와 유사한 방식으로 형성되지만, 단일 복합체에 세 개의 항원-결합 도메인이 생성되는 삼량체화된 scFv; 세 개의 항원 결합 도메인은 동일하거나 다른 에피토프를 향할 수 있음)

[0460] **4.3.1.4 인간화 항체**

[0461] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는 인간 및/또는 시노몰거스 BTN1A1을 포함하는, BTN1A1에 결합하는 인간화 항체일 수 있다. 예를 들어, 본 개시 내용의 인간화 항체는 **표 1** 내지 **6**에 나타난 하나 이상의 CDR을 포함할 수 있다. 비인간 항체를 인간화하는 다양한 방법이 당업계에 알려졌다. 예를 들어, 인간화 항체는 비인간인 공급원으로부터 하나 이상의 아미노산 잔기가 도입될 수 있다. 이러한 비인간 아미노산 잔기는 일반적으로 "유입(import)" 가변 도메인으로부터 온 "유입" 잔기라고 종종 지칭된다. 인간화는, 예를 들어, 문헌[Jones *et al.*, 1986, Nature 321:522-25; Riechmann *et al.*, 1988, Nature 332:323-27; Verhoeyen *et al.*, 1988, Science 239:1534-36]의 방법에 따라 인간 항체의 상응하는 서열을 초가변 영역 서열로 대체하여 수행될 수 있다.

[0462] 일부 경우에, 인간화 항체는 모체 비인간 항체(예를 들어, 설치류)의 6개의 CDR의 아미노산 서열을 인간 항체 프레임워크에 접목하는 CDR 접목에 의해 구성된다. 예를 들어, Padlan 등은 CDR의 잔기 중 약 1/3만이 실제로 항원과 접촉한다는 것을 확인하고 이를 "특이성 결정 잔기" 또는 SDR이라고 지칭했다(문헌[Padlan *et al.*, 1995, FASEB J. 9:133-39]). SDR 접목 기법에서, SDR 잔기 단독으로 인간 항체 프레임워크에 접목된다(예를 들어, 문헌[Kashmiri *et al.*, 2005, Methods 36:25-34]을 참조한다).

[0463] 인간화 항체를 제조하는 데 사용될 인간 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 둘 모두를 선택하는 것은 항원성을 감소시키는 데 중요할 수 있다. 예를 들어, 소위 "최적 적합" 방법에 따르면, 비인간(예를 들어, 설치류) 항체의 가변 도메인의 서열은 알려진 인간 가변 도메인 서열의 전체 라이브러리에 대해 스크리닝된다. 설치류의 서열과 가장 가까운 인간의 서열은 인간화 항체의 인간 프레임워크로 선택될 수 있다(문헌[Sims *et al.*, 1993, J. Immunol.151:2296-308; 및 Chothia *et al.*, 1987, J. Mol.Biol.196:901-17]). 또 다른 방법은 경쇄 또는 중쇄의 특정 하위 군의 모든 인간 항체의 공통 서열에서 유래된 특정한 프레임워크를 사용한다. 동일한 프레임워크는 여러 다른 인간화 항체에 사용될 수 있다(문헌 [Carter *et al.*, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:4285-89; 및 Presta *et al.*, 1993, J. Immunol. 151:2623-32]). 일부 경우에는, 프레임워크가 가장 풍부한

인간 하위 클래스인 V_L6 하위 군 I(V_L6I) 및 V_H 하위 군 III (V_HIII)의 공통 서열에서 유래된다. 또 다른 방법은, 인간 생식 세포 유전자를 프레임워크 영역의 공급원으로 사용한다.

[0464] 초인간화라 하는 CDR 비교를 기반으로 하는 대체 패러다임에서, FR 상동성은 중요하지 않다. 이 방법은 비인간 서열과 기능적 인간 생식 세포 유전자 레퍼토리의 비교로 이루어진다. 그 다음, 뮤린 서열과 동일하거나 밀접하게 관련된 표준 구조를 인코딩하는 유전자가 선택된다. 다음으로, 비인간 항체와 표준 구조를 공유하는 유전자 내에서, CDR 내에서 가장 높은 상동성을 갖는 유전자가 FR 공여체로 선택된다. 마지막으로, 비인간 CDR이 이러한 FR에 접목된다(예를 들어, 문헌[Tan *et al.*, 2002, J. Immunol.169:1119-25]을 참조한다).

[0465] 항체는 항원에 대한 친화성 및 다른 유리한 생물학적 특성을 유지하면서 인간화되는 것이 일반적으로 더 바람직하다. 이러한 목표를 달성하기 위한 한 가지 방법에 따르면, 모체 서열 및 인간화 서열의 3차원 모델을 사용하여 모 서열 및 다양한 개념적 인간화 생산물을 분석하는 과정에 의해 인간화 항체가 제조된다. 3차원 면역글로불린 모델이 일반적으로 사용 가능하며 당업자에게 친숙하다. 선택된 후보 면역글로불린 서열의 가능한 3차원 입체 구조를 기술하고 표시하는 컴퓨터 프로그램을 이용할 수 있다. 예를 들어, 이는 WAM(문헌 [Whitelegg and Rees, 2000, Protein Eng. 13:819-24]), Modeller(문헌 [Sali and Blundell, 1993, J. Mol. Biol. 234:779-815]), 및 Swiss PDB Viewer(문헌 [Guex and Peitsch, 1997, Electrophoresis 18:2714-23]) 을 포함한다. 이러한 표시를 검사하면, 후보 면역글로불린 서열의 기능에서 잔기의 역할 가능성 분석, 예를 들면, 후보 면역글로불린의 항원 결합 능력에 영향을 미치는 잔기 분석을 할 수 있다. 이런 식으로, FR 잔기를 수용체 및 유입 서열에서 선택하고 결합하여 표적 항원(들)에 대한 친화성 증가와 같은 원하는 항체 특성을 달성할 수 있다. 일반적으로, 초가변 영역 잔기가 항원 결합에 직접적이고 가장 실질적으로 영향을 미치는데 관여한다.

[0466] 항체 인간화를 위한 또 다른 방법은 인간 스트링 함량(Human String Content (HSC))이라는 항체 인간성 척도를 기반으로 한다. 이 방법은 마우스 서열을 인간 생식 세포 유전자 레퍼토리와 비교하고, 그 차이를 HSC로 평가한다. 그 다음, 표적 서열은 종합적인 동일성 측정을 사용하는 대신 이의 HSC를 최대화하여 인간화되어 다수의 다양한 인간화 변이체를 생산한다([문헌]Lazar *et al.*, 2007, Mol. Immunol. 44:1986-98]).

[0467] 위에 기술한 방법 외에도 경험적 방법은 인간화 항체를 생산하고 선택하는데 사용될 수 있다. 이러한 방법은 인간화된 변이체의 대규모 라이브러리의 생산, 및 농축 기법 또는 고처리량 선별 기법을 사용한 최상의 클론의 선택을 기반으로 하는 방법을 포함한다. 항체 변이체는 파지, 리보솜 및 효모 디스플레이 라이브러리에서뿐만 아니라 박테리아 콜로니 스크리닝에 의해 단리될 수 있다(예를 들어, 문헌[Hoogenboom, 2005, Nat. Biotechnol. 23:1105-16; Dufner *et al.*, 2006, Trends Biotechnol. 24:523-29; Feldhaus *et al.*, 2003, Nat. Biotechnol. 21:163-70; 및 Schlapschy *et al.*, 2004, Protein Eng. Des. Sel. 17:847-60]을 참조한다).

[0468] FR 라이브러리 방식에는, 잔기 변이체 컬렉션을 FR의 특정 위치에 도입한 다음 라이브러리를 스크리닝하여 접목된 CDR을 가장 잘 지원하는 FR을 선택한다. 대체될 잔기는 CDR 구조에 잠재적으로 기여하는 것으로 식별된 "비니어(Vernier)" 잔기 중 일부 또는 전부를 포함할 수 있거나(예를 들어, 문헌[Foote and Winter, 1992, J. Mol. Biol. 224:487-99]을 참조한다), 문헌[Baca *et al.* (1997, J. Biol. Chem. 272:10678-84]에서 식별된 더 제한된 표적 잔기 집합에서 포함될 수 있다.

[0469] FR 셔플링(shuffling)에서는, 선택된 잔기 변이체의 조합 라이브러리를 생산하는 대신 전체 FR이 비인간 CDR과 결합된다(예를 들어, 문헌[Dall'Acqua *et al.*, 2005, Methods 36:43-60]을 참조한다). 라이브러리는, 먼저 VL을 인간화한 다음 VH를 인간화하는 2-단계 과정에서 결합에 대해 스크리닝될 수 있다. 대안적으로, 1-단계 FR 셔플링 과정이 사용될 수도 있다. 이러한 과정은 생산된 항체가 향상된 발현, 증가된 친화성, 열 안정성을 포함한 향상된 생화학적 및 물리화학적 특성을 나타내므로 2-단계 스크리닝보다 더 효율적인 것으로 나타났다(문헌[Damschroder *et al.*, 2007, Mol. Immunol. 44:3049-60]을 참조한다).

[0470] "휴머니어링(humaneering)" 방법은 필수적인 최소 특이성 결정인자(MSD)의 실험적 식별에 기반하고 비인간 단편을 인간 FR 라이브러리로 순차적으로 대체하고 결합을 평가하는 데 기반한다. 비인간 VH 쇄 및 VL 쇄의 CDR3 영역에서 시작하여 점진적으로, VH 및 VL 둘 모두의 CDR1 및 CDR2를 포함하는 비인간 항체의 다른 영역을 인간 FR로 대체한다. 이 방법론은 일반적으로 별개의 인간 V-세그먼트 CDR을 갖는 여러 하위 클래스에서 에피토프 보유 및 항체 식별을 가능하게 한다. 휴머니어링을 통해 인간 생식 세포 유전자 항체와 91 내지 96% 동일한 항체를 단리할 수 있다(예를 들어, 문헌[Alfenito, Cambridge Healthtech Institute's Third Annual PEGS, The Protein Engineering Summit, 2007]을 참조한다).

[0471] "인간 공학" 방법은 원래 비인간 항체의 바람직한 결합 특성을 유지하면서 인간의 면역원성이 감소된 변형된 항

체를 생산하도록 항체의 아미노산 서열을 구체적으로 변형함으로써, 마우스 또는 키메라 항체 또는 항체 단편과 같은 비인간 항체 또는 항체 단편을 변경하는 것을 포함한다. 일반적으로, 이 기법은 비인간(예를 들면, 마우스) 항체의 아미노산 잔기를 "낮은 위험", "중간 위험" 또는 "높은 위험" 잔기로서 분류하는 것을 포함한다. 분류는 특정 치환(예를 들면, 인간의 면역원성)을 제조할 때 예상되는 이점과 치환이 생산된 항체의 접힘에 영향을 미칠 위험을 비교하여 평가하는 종합 위험/보상 계산을 사용하여 수행된다. 비인간(예를 들면, 마우스) 항체 서열의 주어진 위치(예를 들면, 낮음 또는 중간 위험)에서 치환되는 특정 인간 아미노산 잔기는 비인간 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 특정 또는 공통 인간 항체 서열의 상응하는 영역과 정렬하여 선택될 수 있다. 비인간 서열에서 낮음 또는 중간 위험 위치의 아미노산 잔기는 정렬에 따른 인간 항체 서열의 상응하는 잔기로 대체될 수 있다. 인간 조작된 단백질을 제조하는 기법은 문헌[Studnicka *et al.*, 1994, Protein Engineering 7:805-14]; 미국 특허 번호 5, 766, 886; 5, 770, 196; 5, 821, 123; 및 5, 869, 619; 및 PCT 공개 WO 93/11794에 더 자세히 기술되어 있다.

[0472] **4.3.1.5 인간 항체**

[0473] 인간 항-BTN1A1 항체는 인간-유래 파지 디스플레이 라이브러리로부터 선택된 Fv 클론 가변 도메인 서열(들)을 알려진 인간 불변 도메인 서열(들)과 결합하여 구축될 수 있다. 대안적으로, 본 개시 내용의 인간 단클론 항-BTN1A1항체는 하이브리도마 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 인간 단클론 항체의 생산에 대한 인간 골수종 및 마우스-인간 이종 골수종 세포주는 문헌 [Kozbor, 1984, J. Immunol. 133:3001-05; Brodeur *et al.*, Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications 51-63 (1987); 및 Boerner *et al.*, 1991, J. Immunol. 147:86-95]에 기술되어 있다.

[0474] 또한, 내인성 면역글로불린 생산의 부재에서 면역 시, 인간 항체의 전체 레퍼토리를 생산할 수 있는 형질전환 동물(예를 들어, 마우스)을 생산하는 것도 가능하다. 인간 항체 레퍼토리를 발현하는 형질전환 마우스는 광범위한 잠재적 약물 표적에 대한 높은 친화성을 갖는 인간 서열 단클론 항체를 생산하는 데 사용되어왔다(예를 들어, 문헌 [Jakobovits, A., 1995, Curr. Opin. Biotechnol. 6(5):561-66; 및 Brüggemann and Taussing, 1997, Curr. Opin. Biotechnol. 8(4):455-58]; 미국 특허 번호 6,075,181 및 6,150,584; 및 문헌[Lonberg *et al.*, 2005, Nature Biotechnol. 23:1117-25]을 참조한다).

[0475] 대안적으로, 인간 항체는 표적 항원에 대한 항체를 생산하는 인간 B 림프구(예를 들어, 이러한 B 림프구는 개인으로부터 회수되거나 시험관 내에서 면역화되었을 수 있음)의 불멸화를 통해 제조될 수 있다(예를 들어, 문헌 [Cole *et al.*, Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy(1985)]; 및 Boerner *et al.*, 1991, J. Immunol. 147(1):86-95]; 및 미국 특허 번호 5,750,373 을 참조한다).

[0476] 유전자 셔플링은 또한 비인간 항체, 예를 들어, 설치류 항체로부터 인간 항체를 유도하는 데 사용될 수 있고, 인간 항체는 시작 비인간 항체와 유사한 친화성 및 특이성을 갖는다. "에피토프 임프린팅(epitope imprinting)" 또는 "가이드 선택"이라는 이 방법에 따르면, 본원에서 기술한 바와 같은 파지 디스플레이 기법에 의해 얻은 비인간 항체 단편의 중쇄 또는 경쇄 가변 영역을 인간 V 도메인 유전자 레퍼토리로 대체하여 비인간 쇄/인간 쇄 scFv 또는 Fab 키메라 집단을 생산한다. 항원을 사용한 선택은 비인간 쇄/인간 쇄 키메라 scFv 또는 Fab의 단리를 초래하며, 여기서 인간 쇄는 1차 파지 디스플레이 클론에서 상응하는 비인간 쇄를 제거하면 파괴되는 항원 결합 부위를 복원한다(예를 들어, 에피토프는 인간 쇄 파트너의 선택을 가이드(임프린트)한다). 남은 비인간 쇄를 대체하기 위해 이 과정을 반복하면, 인간 항체를 얻는다(예를 들어, PCT WO 93/06213; 및 문헌[Osbourn *et al.*, 2005, Methods 36:61-68]을 참조한다). CDR 접합에 의한 비인간 항체의 일반적인 인간화와 달리, 이 기술은 비인간 유래의 FR 또는 CDR 잔기가 없는 완전한 인간 항체를 제공한다. 세포 표면 항원에 대한 마우스 항체를 인간화하기 위한 가이드 선택의 예는 난소암 세포에 존재하는 엽산-결합 단백질(예를 들어, 문헌[Figini *et al.*, 1998, Cancer Res. 58:991-96]을 참조한다) 및 간세포암에서 높게 발현되는 CD147(예를 들어, 문헌[Bao *et al.*, 2005, Cancer Biol. Ther. 4:1374-80]을 참조한다)을 포함한다.

[0477] 가이드 선택 접근법의 잠재적인 단점은 다른 항체 쇄를 일정하게 유지하면서 한 항체 쇄를 섞으면 에피토프 드리프트가 발생할 수 있다는 점이다. 비인간 항체에 의해 인식되는 에피토프를 유지하기 위해 CDR 유지가 적용될 수 있다.(예를 들어, 문헌 [Klimka et al., 2000, Br. J. Cancer. 83:252-60; 및 Beiboer et al., 2000, J. Mol. Biol. 296:833-49]을 참조한다). 이 방법에서, 이 CDR이 항원 결합 부위의 중심에 있을 수 있고 항원 인식을 위한 항체의 가장 중요한 영역일 수 있기 때문에, 비인간 VH CDR3은 일반적으로 유지된다. 그러나 일부 경우에는, 비인간 항체의 VH CDR3 및 VL CDR3뿐만 아니라 VH CDR2, VL CDR2, 및 VL CDR1이 유지될 수 있다.

[0478] 4.3.1.6 이중특이적 항체

[0479] 이중특이적 항체는 적어도 두 개의 서로 다른 항원에 대한 결합 특이성을 갖는 단클론 항체이다. 특정 실시양태에서, 이중특적 항체는 인간 또는 인간화 항체이다. 특정 실시양태에서, 결합 특이성 중 하나는 BTN1A1에 대한 것이고 다른 하나는 임의의 다른 항원에 대한 것이다. 일부 실시양태에서, 결합 특이성 중 하나는 BTN1A1에 대한 것이고, 다른 하나는 BTN1A1을 발현하는 세포에 발현되는 또 다른 표면 항원에 대한 것이다. 특정 실시양태에서, 이중특이적 항체는 BTN1A1의 두 개의 서로 다른 에피토프에 결합할 수 있다. 이중특이적 항체는 전장 항체 또는 항체 단편(예를 들면, $F(ab')_2$ 이중특이적 항체)으로 제조될 수 있다.

[0480] 예컨대 두 개의 면역글로불린 중쇄-경쇄 쌍을 공동 발현시키는 것에 의한 이중특이적 항체의 제조 방법은 당업계에 알려져 있으며, 여기서 두 개의 중쇄는 서로 다른 특이성을 갖는다(예를 들어, 문헌[Milstein and Cuello, 1983, Nature 305:537-40을 참조한다). 이중특이적 항체 생산에 대한 자세한 내용은, 예를 들어, 문헌[Bispecific Antibodie (Kontermann ed., 2011)]을 참조한다.

[0481] 4.3.1.7 다가항체

[0482] 다가항체는 항체가 결합하는 항원을 발현하는 세포에 의해 2가 항체보다 더 빠르게 내재화(및/또는 이화)될 수 있다. 본 개시 내용의 항체는 항체의 폴리펩티드 쇄를 인코딩하는 핵산의 재조합 발현에 의해 쉽게 생산될 수 있는 3개 이상의 항원 결합 부위를 갖는 다가항체(IgM 클래스가 아닌)(예를 들어, 4가 항체)일 수 있다. 다가항체는 이량체화 도메인 및 3개 이상의 항원 결합 부위를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 이량체화 도메인은 Fc 영역 또는 힌지 영역을 포함한다(또는 이로 이루어진다). 이 시나리오에서, 항체는 Fc 영역, 및 Fc 영역에 대한 3개 이상의 항원 결합 부위 아미노 말단을 포함할 것이다. 특정 실시양태에서, 다가항체는 3개에서 약 8개의 항원 결합 부위를 포함한다(또는 이로 이루어진다). 이러한 실시양태 중 하나에서, 다가항체는 4개의 항원 결합 부위를 포함(또는 이로 이루어진다)한다. 다가항체는 적어도 하나의 폴리펩티드 쇄(들)(예를 들면, 두 개의 폴리펩티드 쇄)를 포함하며, 폴리펩티드 쇄(들)는 두 개 이상의 가변 도메인을 포함한다. 예를 들어, 폴리펩티드 쇄(들)는 $VD1-(X1)_n-VD2-(X2)_n-Fc$ 를 포함할 수 있으며, VD1은 첫 번째 가변 도메인이고, VD2는 두 번째 가변 도메인이고, Fc는 Fc 영역의 하나의 폴리펩티드 쇄이고, X1 및 X2는 아미노산 또는 폴리펩티드를 나타내고, n은 0 또는 1이다. 예를 들어, 폴리펩티드 쇄(들)는 VH-CH1-유연한 링커-VH-CH1-Fc 영역 쇄; 또는 VH-CH1-VH-CH1-Fc 영역 쇄를 포함할 수 있다. 본원의 다가항체는 적어도 2개(예를 들어, 4개)의 경쇄 가변 도메인 폴리펩티드를 더 포함할 수 있다. 본원의 다가항체는, 예를 들어, 약 2개 내지 약 8개의 경쇄 가변 도메인 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 본원에서 고려되는 경쇄 가변 도메인 폴리펩티드는 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 선택적으로 CL 도메인을 더 포함한다.

[0483] 4.3.1.8 Fc 엔지니어링

[0484] Fc 엔지니어링에 의해 본원에서 제공된 항-BTN1A1 항체를 변형하는 것이 바람직할 수 있다. 특정 실시양태에서, 항체의 Fc 영역에 대한 변형은 항체의 효과기 기능의 감소 또는 제거를 초래한다. 특정 실시양태에서, 효과기 기능은 ADCC, ADCP 및/또는 CDC이다. 일부 실시양태에서, 효과기 기능은 ADCC이다. 다른 실시양태에서, 효과기 기능은 ADCP이다. 다른 실시양태에서, 효과기 기능은 CDC이다. 일 실시양태에서, 효과기 기능은 ADCC 및 ADCP이다. 일 실시양태에서, 효과기 기능은 ADCC 및 CDC이다. 일 실시양태에서, 효과기 기능은 ADCP 및 CDC이다. 일 실시양태에서, 효과기 기능은 ADCC, ADCP 및 CDC이다. 이는 항체의 Fc 영역에 하나 이상의 아미노산 치환을 도입함으로써 달성될 수 있다. 예를 들어, 233 내지 236번 위치에 IgG2 잔기를 사용하고 327, 330 및 331번 위치에 IgG4 잔기를 사용하여 인간 IgG1로의 치환은 ADCC 및 CDC를 크게 감소시키는 것으로 나타났다(예를 들어 문헌 [Armour *et al.*, 1999, Eur. J. Immunol. 29(8):2613-24; 및 Shields *et al.*, 2001, J. Biol. Chem. 276(9): 6591-604]을 참조한다). 다른 Fc 변이체는 본원의 다른 곳에 제공된다.

[0485] 항체의 혈청 반감기를 증가시키기 위해, 예를 들어, 미국 특허 5,739,277에 기술된 바와 같은 항체(특히, 항체 단편)에 회수 수용체 결합 에피토프를 통합할 수 있다. 용어 "회수 수용체 결합 에피토프"는 IgG 분자의 생체내 혈청 반감기를 증가시키는 역할을 하는 IgG 분자(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4)의 Fc 영역의 에피토프를 지칭한다.

[0486] 4.3.1.9 대체 결합제

[0487] 본 개시 내용은 본원에 공개된 항-BTN1A1 항체와 동일한 에피토프에 특이적으로 결합하는 비면역글로불린 결합제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 비면역글로불린 결합제는 경쟁적 결합 검정에서 본 개시 내용의 항-BTN1A1

항체를 대체하거나 이에 의해 대체되는 제제로 식별된다. 이러한 대체 결합제는, 예를 들어, 당업계에 알려진 임의의 조작된 단백질 스캐폴드를 포함할 수 있다. 이러한 스캐폴드는 **표 1** 내지 **6**에 나타난 하나 이상의 CDR을 포함할 수 있다. 이러한 스캐폴드는, 예를 들어, 리간드 결합 부위를 형성하는 4개의 초가변 루프를 지지하는 단단한 베타-배럴을 특징으로 하는 단백질 구조인 리포칼린 스캐폴드를 기반으로 하는 안티칼린을 포함한다. 새로운 결합 특이성은 기능적 디스플레이 및 가이드 선택과 결합하여, 루프 영역에서 표적 무작위 돌연변이 유발에 의해 조작될 수 있다(예를 들면, 문헌[Skerra, 2008, FEBS J. 275:2677-83]을 참조한다). 다른 적합한 스캐폴드는, 예를 들어, 인간 피브로넥틴(fibronectin) III의 10번째 세포외 도메인을 기반으로 하는 아드넥틴(adnectins) 또는 모노바디(monobodies)(예를 들어, 문헌[Koide and Koide, 2007, Methods Mol. Biol. 352: 95-109]을 참조한다); 포도상구균 단백질 A의 Z 도메인을 기반으로 하는 어피바디(affibodies)(예를 들어, 문헌[Nygren et al., 2008, FEBS J. 275:2668-76]을 참조한다); 안키린(ankyrin) 반복 단백질을 기반으로 하는 DARPin(예를 들어, 문헌[Stumpp *et al.*, 2008, Drug. Discov. Today 13:695-701]을 참조한다); 인간 Fyn 단백질 키나제(kinase)의 SH3 도메인을 기반으로 하는 피노머스(fynomer)(예를 들어, 문헌 [Grabulovski *et al.*, 2007, J. Biol. Chem. 282:3196-204]을 참조한다); 술폴로부스 아시돌라리우스(*Sulfolobus acidolarius*)의 Sac7d를 기반으로 하는 아피틴(affitin)(예를 들어, 문헌[Krehenbrink *et al.*, 2008, J. Mol. Biol. 383:105868]을 참조한다); 인간 γ-B-crystallin을 기반으로 하는 아필린(affilin)(예를 들어, 문헌[Ebersbach *et al.*, 2007, J. Mol. Biol. 372:172-85]을 참조한다); 막 수용체 단백질의 A 도메인을 기반으로 하는 아비머(avimer)(예를 들어, 문헌[Silverman *et al.*, 2005, Biotechnol. 23:1556-61]을 참조한다); 시스테인이 풍부한 노틴(knottin) 펩티드(예를 들어, 문헌[Kolmar, 2008, FEBS J. 275:2684-90]을 참조한다); 및 조작된 쿠니츠(Kunitz)-유형 억제제(예를 들어, 문헌[Nixon and Wood, 2006, Curr. Opin. Drug. Discov. Dev. 9:261-68]을 참조한다)을 포함할 수 있다. 검토를 위해, 예를 들어, 문헌[Gebauer and Skerra, 2009, Curr. Opin. Chem. Biol. 13:245-55]을 참조한다.

[0488] **4.3.2 항체 변이체**

[0489] 일부 실시양태에서, BTN1A1에 결합하거나 본원에 기술된 항체의 아미노산 서열 변형(들)이 고려된다. 예를 들어, 항체의 결합 친화성, 및/또는 특이성, 열안정성, 발현 수준, 효과기 기능, 글리코실화, 면역원성 감소 또는 용해를 포함하되, 이에 제한되지 않는 다른 생물학적 특성을 개선하는 것이 바람직할 수 있다. 따라서, 본원에 제공된 항-BTN1A1 항체 외에도 항-BTN1A1 항체 변이체도 제조될 수 있다고 고려된다. 예를 들어, 항-BTN1A1 항체 변이체는 인코딩 DNA에 적합한 뉴클레오티드 변형을 도입하고/하거나 원하는 항체 또는 폴리펩티드를 합성하여 제조될 수 있다. 아미노산 변형이 글리코실화 부위의 수 또는 위치를 변경하거나 막 고정 특성을 변경하는 것과 같은 항-BTN1A1 항체의 번역 후 과정을 변형할 수 있다는 사실을 당업자라면 누구나 알 수 있다.

[0490] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는, 예를 들어, 항체와 임의의 유형의 분자에 대한 공유 결합에 의해 화학적으로 변형된다. 항체 변이체는, 예를 들어, 글리코실화, 아세틸화, 페길화, 인산화, 아미드화, 알려진 보호기/차단기에 의한 유도체화, 화학적 절단, 단백질 분해 절단, 세포 리간드 또는 다른 단백질과의 결합 등의 증가 또는 감소에 의해 화학적으로 변형된 항체를 포함할 수 있다. 추가적으로, 항체는 비전형적인 아미노산을 하나 이상 포함할 수 있다.

[0491] 변이체는 천연 서열의 항체 또는 폴리펩티드와 비교했을 때 아미노산 서열의 변형을 초래하는 항체 또는 폴리펩티드를 인코딩하는 하나 이상의 코돈의 치환, 결실 또는 삽입일 수 있다. 아미노산 치환은, 류신을 세린으로 교체하는 것과 같은 하나의 아미노산을 유사한 구조적 및/또는 화학적 특성을 갖는 다른 아미노산으로 교체하는 것, 예를 들어, 보존적 아미노산 치환의 결과일 수 있다. 삽입 또는 결실은 선택적으로 약 1 내지 5 개의 아미노산 범위 내에서 이루어 질 수 있다. 특정 실시양태에서, 치환, 결실, 또는 삽입은 원래 분자에 비해 25개 미만의 아미노산 치환, 20개 미만의 아미노산 치환, 15개 미만의 아미노산 치환, 10개 미만의 아미노산 치환, 5개 미만의 아미노산 치환, 4개 미만의 아미노산 치환, 3개 미만의 아미노산 치환 또는 2개 미만의 아미노산 치환을 포함한다. 특정 실시양태에서, 치환은 하나 이상의 예상되는 비필수 아미노산 잔기에서 이루어지는 보존적 아미노산 치환이다. 허용되는 변형은, 서열에서 아미노산의 삽입, 결실 또는 치환을 체계적으로 수행하고 전장 또는 성숙한 네이티브 서열에 의해 나타나는 활성에 대해 생성된 변형을 테스트하여 결정될 수 있다.

[0492] 아미노산 서열 삽입은 1개의 잔기에서 100개 이상의 잔기를 포함하는 폴리펩티드에 이르는 길이의 아미노- 및/또는 카르복실-말단 융합뿐만 아니라 단일 또는 다중 아미노산 잔기의 서열 내 삽입을 포함한다. 말단 삽입의 예는 N-말단 메티오닐 잔기를 갖는 항체를 포함한다. 항체 분자의 다른 삽입 변이체는 항체의 N-또는 C- 말단 및 효소(예를 들어, 항체를 대상으로 하는 효소 전구약물 치료의 경우) 또는 항체의 혈청 반감기를 증가시키는

폴리펩티드와의 융합을 포함한다.

[0493] 항체의 생물학적 특성에 대한 실질적인 변형은 (a) 치환 부위의 폴리펩티드 백본 구조, 예를 들어, 시트 또는 나선형 형태, (b) 표적 부위의 분자의 전하 또는 소수성, 또는 (c) 측쇄의 크기를 유지하는 효과에 있어서 상당히 다른 치환을 선택함으로써 달성된다. 대안적으로, 보존적인(예를 들어, 유사한 특성 및/또는 측쇄를 갖는 아미노산 기 내에서) 치환을 수행하여 특성을 유지하거나 상당히 변화시키지 않도록 할 수 있다. 아미노산은 측쇄의 특성의 유사성에 따라 군화될 수 있다(예를 들어, 문헌[Lehninger, Biochemistry 73-75 (2d ed. 1975)]을 참조한다.): (1) 비극성: Ala(A), Val(V), Leu(L), Ile(I), Pro(P), Phe(F), Trp(W), Met(M); (2) 대전되지 않는 극성: Gly(G), Ser(S), Thr(T), Cys(C), Tyr(Y), Asn(N), Gln(Q); (3) 산성: Asp(D), Glu(E); 및 (4) 염기성: Lys(K), Arg(R), His(H).

[0494] 대안적으로, 천연적으로 발생하는 잔기는 공통적인 측쇄 특성을 기준으로 다음과 같은 군으로 분류될 수 있다(문헌[Lehninger, Biochemistry 73-75 (2d ed. 1975)]을 참조한다): (1) 소수성: 노르류신, Met, Ala, Val, Leu, Ile; (2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln; (3) 산성: Asp, Glu; (4) 염기성: His, Lys, Arg; (5) 사슬 배향에 영향을 미치는 잔기: Gly, Pro; (6) 방향족: Trp, Tyr, Phe.

[0495] 비보존적 치환은 이들 클래스 중 하나의 멤버에 대해 다른 클래스로의 교환을 수반한다. 이러한 치환된 잔기는 보존적 치환 부위, 또는 남아 있는 (비보존적) 부위에 도입될 수도 있다. 따라서, 일 실시형태에서, BTN1A1 에피토프에 결합하는 항체 또는 이의 단편은 본원에서 제공하는 뮤린 단클론 항체의 아미노산 서열과 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 일 실시양태에서, BTN1A1 에피토프에 결합하는 항체 또는 이의 단편은 **표 1** 내지 **10**에 기술된 아미노산 서열과 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, BTN1A1 에피토프에 결합하는 항체 또는 이의 단편은 **표 2, 4** 및 **6**에 기술된 VH CDR 아미노산 서열 및/또는 **표 1, 3** 및 **5**에 기술된 VL CDR 아미노산 서열과 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 99% 동일한 VH CDR 및/또는 VL CDR 아미노산 서열을 포함한다. 변이는 올리고뉴클레오티드-매개(부위-지정) 돌연변이 유발, 알라닌 스캐닝, 및 PCR 돌연변이 유발과 같은 당업계에 알려진 방법을 사용하여 이루어질 수 있다. 부위-지향성 돌연변이 유발(예를 들어, 문헌[Carter, 1986, Biochem J. 237:1-7; 및 Zoller et al., 1982, Nucl. Acids Res. 10:6487500]을 참조한다), 카세트(cassette) 돌연변이 유발(예를 들어, 문헌[Wells et al., 1985, Gene 34:315-23]을 참조한다) 또는 기타 알려진 기법을 클로닝된 DNA에 수행하여 항-BTN1A1 항체 변이체 DNA를 생산할 수 있다.

[0496] 적합한 항-BTN1A1 항체의 형태를 유지하는 데 관여하지 않는 임의의 시스테인 잔기도, 예를 들어, 알라닌 또는 세린과 같은 다른 아미노산으로 치환하여 분자의 산화 안정성을 개선하고 비정상적인 가교 결합을 방지할 수 있다. 반대로, 시스테인 결합(들)을 항-BTN1A1 항체에 추가하여 안정성을 향상시킬 수 있다(예를 들어, 항체가 Fv 단편과 같은 항체 단편인 경우).

[0497] 일부 실시양태에서, 본 개시 내용의 항-BTN1A1 항체 분자는 "탈-면역된" 항체이다. "탈-면역된" 항-BTN1A1 항체는 이의 아미노산 서열에서 하나 이상의 변경이 있어 탈-면역되지 않은 각각의 원래 항체에 비해 항체의 면역원성이 감소하는, 인간화 항체 또는 키메라 항체에서 파생된 항체이다. 이러한 항체 돌연변이체를 생산하는 절차 중 하나는 항체 분자의 T 세포 에피토프의 식별 및 제거를 포함한다. 첫 번째 단계에서, 항체 분자의 면역원성은, 예를 들어, T 세포 에피토프의 시험관 내 결정 또는 이러한 에피토프의 인실리코(in silico) 예측과 같이 당업계에 알려진 여러가지 방법에 의해 결정될 수 있다. T 세포 에피토프 기능에 대해 중요한 잔기가 식별되면, 돌연변이가 일어나 면역원성을 제거하고 항체 활성을 유지할 수 있다. 검토를 위해, 예를 들어, 문헌[Jones et al., 2009, Methods in Molecular Biology 525:405-23]을 참조한다.

[0498] **4.3.2.1 시험관 내 친화성 성숙**

[0499] 일부 실시양태에서, 모 항체에 비해 친화성, 안정성 또는 발현 수준과 같은 향상된 특성을 갖는 항체 변이체는 시험관 내 친화성 성숙에 의해 제조될 수 있다. 천연적 원형과 마찬가지로, 시험관 내 친화성 성숙은 돌연변이 및 선택의 원리에 기반한다. 항체 라이브러리는 유기체(예를 들어, 파지, 박테리아, 효모 또는 포유 동물 세포)의 표면 상에, 또는 이의 인코딩 mRNA 또는 DNA와 결합(예를 들어, 공유 결합 또는 비공유 결합)되어 Fab, scFv 또는 V 도메인 단편으로 디스플레이된다. 디스플레이된 항체의 친화성 선택을 통해 항체를 인코딩하는 유

전 정보를 지닌 유기체 또는 복합체를 단리할 수 있다. 파지 디스플레이와 같은 디스플레이 방법을 사용하여 두 차례 또는 세 차례의 돌연변이 및 선택을 수행하면, 일반적으로 낮은 나노몰(nanomolar) 범위의 친화성을 갖는 항체 단편이 생산된다. 친화성이 성숙한 항체는 표적 항원에 대해 나노몰 또는 심지어 피코몰(picomolar) 수준의 친화성을 가질 수 있다.

[0500] 파지 디스플레이는 항체의 디스플레이 및 선택을 위한 널리 사용되는 방법이다. 항체는 박테리오파지 코트 단백질과 융합되어 Fd 또는 M13 박테리오파지의 표면에 디스플레이된다. 선택은, 항원에 노출시켜 파지-디스플레이된 항체가 이의 표적에 결합할 수 있도록 하는 "패닝"이라는 과정을 포함한다. 항원에 결합된 파지가 회수되고 사용되어 박테리아를 감염시켜 추가 회차의 선택에 대한 파지를 생산한다. 검토를 위해, 예를 들어, 문헌[Hoogenboom, 2002, Methods. Mol. Biol. 178:1-37; 및 Bradbury and Marks, 2004, J. Immunol. Methods 290:29-49]을 참조한다.

[0501] 효모 디스플레이 시스템(예를 들어, 문헌[Boder *et al.*, 1997, Nat. Biotech. 15:553-57; 및 Chao *et al.*, 2006, Nat. Protocols 1:755-68]을 참조한다.)에서, 항체는 중쇄 및 경쇄가 유연한 링커에 의해 연결된 단일-쇄 가변 융합체(scFv)로 디스플레이될 수 있다. scFv는 Aga1p와의 디설파이드 결합을 통해 효모 세포벽에 부착된, 효모 응집소 단백질 Aga2p의 접착 서브 유닛에 융합된다. Aga2p를 통한 단백질의 디스플레이는 단백질를 세포 표면으로부터 멀리 돌출시켜 효모 세포벽에 있는 다른 분자와의 잠재적인 상호 작용이 최소화된다. 자기 분리 및 유세포 분석은, 라이브러리를 스크리닝하여 향상된 친화성 또는 안정성을 갖는 항체를 선택하는 데 사용된다. 관심 있는 가용성 항원에 대한 결합은 바이오틴화된 항원, 및 형광체에 접합된 스트렙타비딘(streptavidin)과 같은 2차 시약으로 효모를 표지함으로써 결정된다. 항체 표면 발현의 변화는 scFv를 둘러싼 헤마글루티닌(hemagglutinin) 또는 c-Myc 에피토프 태그의 면역 형광 표지를 통해 측정될 수 있다. 발현은 디스플레이된 단백질의 안정성과 상관관계가 있는 것으로 나타났으며, 따라서 안정성뿐만 아니라 친화성 향상을 위한 항체를 선택할 수 있다(예를 들어, 문헌[Shusta *et al.*, 1999, J. Mol. Biol. 292:949-56]을 참조한다). 효모 디스플레이의 또 다른 장점은 디스플레이된 단백질이 진핵 효모 세포의 내질망에서 접혀서 내질망 샤페론(chaperones) 및 품질-관리 장비를 활용하는 것이다. 성숙이 완료되면, 항체 친화성을, 효모 표면에 디스플레이하는 동안 편리하게 "적정"할 수 있으므로 각 클론의 발현 및 정제가 필요 없다. 효모 표면 디스플레이의 이론적 한계는 다른 디스플레이 방법보다 잠재적으로 더 작은 기능적 라이브러리 크기이고; 그러나, 최근 접근법은 효모 세포의 교배 시스템을 사용하여 크기가 10^{14}로 추정되는 조합적 다양성을 생성한다(예를 들어, 미국 특허 공개 2003/0186374; 및 문헌[Blaise *et al.*, 2004, Gene 342:211-18]을 참조 한다).

[0502] 리보솜 표시에서, 항체-리보솜-mRNA(ARM) 복합체는 무세포 시스템에서 선택을 위해 생산된다. 특정 항체 라이브러리를 코딩하는 DNA 라이브러리는 종결 코돈이 없는 스페이서 시퀀스와 유전적으로 융합된다. 이러한 스페이서 서열은 번역될 때에도 여전히 펩티딜 tRNA에 붙어 리보솜 터널을 차지하며, 이에 따라 관심 단백질이 리보솜 밖으로 돌출되어 접힐 수 있게 된다. mRNA, 리보솜, 및 단백질로 이루어진 생성된 복합체는 표면-결합 리간드에 결합할 수 있으며, 리간드와의 친화성 포획을 통해 항체 및 이의 인코딩 mRNA를 동시에 단리할 수 있다. 리보솜-결합 mRNA는 역전사 과정을 거쳐 cDNA로 다시 변환되고, 이후 돌연변이 유발을 거쳐 다음 단계의 선택에 사용될 수 있다(예를 들어, 문헌[Fukuda *et al.*, 2006, Nucleic Acids Res. 34:e127]을 참조한다). mRNA 디스플레이에서, 항체 및 mRNA 사이의 공유 결합은 퓨로마이신(puromycin)을 어댑터 분자로 사용하여 형성된다(문헌[Wilson *et al.*, 2001, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98:3750-55]).

[0503] 이러한 방법은 전적으로 시험관 내에서 수행되므로, 다른 선택 기법에 비해 두 가지 주요 장점을 제공한다. 첫째, 라이브러리의 다양성은 박테리아 세포의 형질전환 효율에 의해 제한되지 않되, 단, 시험관 내에 존재하는 리보솜 및 다양한 mRNA 분자의 수에 의해서만 제한된다. 둘째, 임의의 다양화 단계 이후에 라이브러리를 변형할 필요가 없기 때문에, 예를 들어, 비교정 중합효소에 의해 각 선택 라운드 후에 무작위 돌연변이가 쉽게 도입될 수 있다.

[0504] 포유 동물 세포 디스플레이 시스템(예를 들어, 문헌[Bowers et al., 2011, Proc Natl Acad Sci USA. 108:20455-60]을 참조한다)에서, IgG 의 완전한 인간 라이브러리는 생식 세포 서열 V-유전자 세그먼트와 사전 재조합된 D(J) 영역의 결합에 대한 기반으로 이루어 진다. 중쇄 및 경쇄에 대한 전장 V 영역은 인간 중쇄 및 경쇄 불변 영역과 조립되어 포유 동물 세포주(예를 들어, HEK293)에 형질감염된다. 형질감염된 라이브러리는 확장되어 스트렙타비딘(SA)-커플링된 자기 비드에 대한 여러 차례의 음성 선택을 거친 후, 바이오틴화된 표적 단백질, 펩티드 단편 또는 에피토프로 코팅된 SA-결합된 자기 비드에 대한 양성 선택을 거친다. 양성적으로 선택된 세포는 확장된 후 일련의 FACS에 의해 선별되어 표적 단백질, 펩티드 단편 또는 에피토프에 특이적으로 결합하

는 항체를 표시하는 단일 세포 클론을 단리한다. 이러한 단일 세포 클론의 중쇄 및 경쇄 쌍은 추가 성숙을 위해 AID로 재형질감염된다. AID-유발된 체세포 과돌연변와 커플링된, 여러 차례의 포유 동물 세포 디스플레이는 높은 특이성, 높은 친화성을 갖는 항체를 생산한다.

[0505] 다양성은 표적화된 방식 또는 무작위 도입을 통해 항체 라이브러리의 CDR 또는 전체 V 유전자에 도입될 수도 있다. 전자의 접근 방식은 높거나 낮은 수준의 돌연변이 유발을 통해 항체의 모든 CDR을 순차적으로 표적으로 삼거나 체세포 과돌연변이의 단리된 핫스팟을 표적으로 삼거나(예를 들어, 문헌[Ho et al., 2005, J. Biol. Chem. 280:607-17]을 참조한다) 실험적 근거 또는 구조적 이유로 친화성에 영향을 미칠 것으로 의심되는 잔기를 표적으로 삼는 것이 포함된다. 특정 실시양태에서, 체세포 과돌연변이는, 예를 들어, SHM-XEL™ 플랫폼(AnaptysBio, 샌디에이고, 캘리포니아주)을 사용하여 AID-유발된 체세포 과돌연변이에 의해 수행된다. 대장균 돌연변이체 균주, DNA 중합효소를 사용한 오류가 발생하기 쉬운 복제(예를 들어, 문헌[Hawkins et al., 1992, J. Mol. Biol. 226:889-96]을 참고한다), 또는 RNA 복제효소를 사용하여 V 유전자 전체에 무작위 돌연변이를 도입할 수 있다. 다양성은 또한, DNA 셔플링 또는 유사한 기법을 통해 천연적으로 다양한 영역의 대체에 의해 도입될 수도 있다(예를 들어, 문헌[Lu *et al.*, 2003, J. Biol. Chem. 278:43496-507]; 미국 특허 번호 5,565,332 및 6,989,250을 참조한다). 대체 기법은 프레임워크-영역 잔기로 확장되는 초가변 루프를 표적으로 삼고(예를 들어, 문헌[Bond *et al.*, 2005, J. Mol. Biol. 348:699-709]을 참조한다), CDR에서 루프 결손 및 삽입을 사용하거나 혼성화-기반 다양화를 사용한다(예를 들어, 미국 특허 공개 번호 2004/0005709 를 참조한다). 예를 들어, CDR에서 다양성을 생산하는 추가 방법은 미국 특허 7,985,840에 개시되어 있다. 항체 라이브러리 및/또는 항체 친화성 성숙을 생성하는 데 사용할 수 있는 추가 방법은, 예를 들어, 미국 특허 번호 8,685,897 및 8,603,930, 및 미국 공개 번호 2014/0170705, 2014/0094392, 2012/0028301, 2011/0183855 및 2009/0075378에 개시되어 있으며, 각각은 본원에 참조로 포함된다.

[0506] 라이브러리의 스크리닝은 당업계에 알려진 다양한 기법에 의해 달성될 수 있다. 예를 들어, BTN1A1은 고체 지지체, 컬럼, 핀 또는 셀룰로스/폴리(비닐리덴 플루오라이드) 막/기타 필터에 고정되거나, 흡착 판에 부착된 숙주 세포에 발현되거나, 세포 선별에 사용되거나, 스트렙타비딘-코팅된 비드로 포획하기 위한 바이오틴과 접합되거나, 디스플레이 라이브러리를 패닝하는 임의의 다른 방법에 사용될 수 있다.

[0507] 시험관 내 친화성 성숙 방법에 대한 검토는, 예를 들어, 문헌[Hoogenboom, 2005, Nature Biotechnology 23:1105-16; Quiroz and Sinclair, 2010, Revista Ingeneria Biomedia 4:3951]; 및 그 참고 문헌을 참조한다.

[0508] 4.3.2.2 항-BTN1A1 항체의 변형

[0509] 항-BTN1A1 항체의 공유 결합 변형은 본 개시 내용의 범위에 포함된다. 공유 결합 변형은 항-BTN1A1 항체의 표적화된 아미노산 잔기와 항-BTN1A1 항체의 선택된 측쇄 또는 N- 또는 C-말단 잔기와 반응할 수 있는 유기 유도체화제와의 반응을 포함한다. 다른 변형은 글루타미닐 및 아스파라기닐 잔기의 각각 상응하는 글루타밀 및 아스파르틸 잔기로의 탈아미드화, 프롤린 및 리신의 수산화, 세릴 또는 트레오닐 잔기의 히드록실기의 인산화, 리신, 아르기닌 및 히스티딘 측쇄의 α-아미노기의 메틸화(예를 들어, 문헌[Creighton, Proteins: Structure and Molecular Properties 79-86 (1983)]을 참조한다), N-말단 아민의 아세틸화 및 임의의 C-말단 카르복실기의 아미드화를 포함한다.

[0510] 본 개시 내용의 범위 내에 포함되는 항-BTN1A1 항체의 다른 유형의 공유 결합 변형은 항체 또는 폴리펩티드의 천연 글리코실화 패턴을 변형하는 것(예를 들어, 문헌[Beck *et al.*, 2008, Curr. Pharm. Biotechnol. 9:482-501; 및 Walsh, 2010, Drug Discov. Today 15:773-80]을 참조한다) 및, 예를 들어, 미국 특허 번호 4,640,835; 4,496,689; 4,301,144; 4,670,417; 4,791,192; 또는 4,179,337에 제시된 방식으로, 항체를 다양한 비단백질성 중합체 중 하나, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리프로필렌 글리콜 또는 폴리옥시알킬렌에 연결하는 것을 포함한다.

[0511] 본 개시 내용의 항-BTN1A1 항체는, 또한 변형되어 다른 이종 폴리펩티드 또는 아미노산 서열, 예를 들어 에피토프 태그(예를 들어, 문헌[Terpe, 2003, Appl. Microbiol. Biotechnol. 60:523-33]을 참조한다) 또는 IgG 분자의 Fc 영역(예를 들어, 문헌[Aruffo, Antibody Fusion Proteins 221-42 (Chamow and Ashkenazi eds., 1999)]을 참조한다)에 융합된 항-BTN1A1 항체를 포함하는 키메라 분자를 형성한다.

[0512] 또한, BTN1A1 항원 및 이종 폴리펩티드에 결합하는 본원에 제공된 항체를 포함하는 융합 단백질이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 항체가 융합된 이종 폴리펩티드는 세포 표면-발현된 BTN1A1을 갖는 세포에 항체를 표적으로 삼는 데 유용하다.

[0513] 또한, BTN1A1 항원에 결합하는 항체 패널이 본원에 제공된다. 구체적인 실시양태에서, 항체 패널은 서로 다른 결합 속도, 서로 다른 해리 속도, BTN1A1 항원에 대한 서로 다른 친화성 및/또는 BTN1A1 항원에 대한 서로 다른 특이성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 패널은 약 10개, 약 25개, 약 50개, 약 75개, 약 100개, 약 125개, 약 150개, 약 175개, 약 200개, 약 250개, 약 300개, 약 350개, 약 400개, 약 450개, 약 500개, 약 550개, 약 600개, 약 650개, 약 700개, 약 750개, 약 800개, 약 850개, 약 900개, 약 950개 또는 약 1000개 이상의 항체를 포함하거나 이로 이루어 진다. 예를 들어, 항체 패널은 ELISA와 같은 검정에 대해 96-웰 또는 384-웰 플레이트에서 사용될 수 있다.

[0514] **4.3.3. 항-BTN1A1 항체의 제조**

[0515] 항-BTN1A1 항체는 항-BTN1A1 항체-인코딩 핵산을 포함하는 벡터로 형질전환 또는 형질감염된 세포를 배양하여 생산될 수 있다. 본 개시 내용의 항체의 폴리펩티드 성분을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열은 표준 재조합 기법을 사용하여 얻을 수 있다. 원하는 폴리뉴클레오티드 서열은 하이브리도마 세포와 같은 항체를 생산하는 세포로부터 단리되어 시퀀싱될 수 있다. 대안적으로, 폴리뉴클레오티드는 뉴클레오티드 합성기 또는 PCR 기법을 사용하여 합성될 수 있다. 일단 얻어진 폴리펩티드를 인코딩하는 서열은 숙주 세포에서 이종 폴리뉴클레오티드를 복제하고 발현할 수 있는 재조합 벡터에 삽입된다. 본 개시 내용의 목적을 위해 당업계에서 이용 가능하고 알려진 많은 벡터가 사용될 수 있다. 적합한 벡터의 선택은 주로 벡터에 삽입되는 핵산의 크기 및 벡터로 형질전환되는 특정 숙주 세포에 따라 달라질 것이다. 본 개시 내용의 항체를 발현하는 데 적합한 숙주 세포는 그람-음성 또는 그람-양성 유기체를 포함한 고세균 및 진정세균과 같은 원핵생물, 사상균 또는 효모와 같은 진핵 미생물, 곤충과 같은 무척추동물 세포 또는 식물 세포, 및 포유 동물 숙주 세포주와 같은 척추동물 세포를 포함함다. 숙주 세포는 위에 기술된 발현 벡터로 형질전환되고, 프로모터 유도, 형질전환체 선택 또는 원하는 서열을 인코딩하는 유전자 증폭에 적합하도록 변형된 기존 영양 배지에서 배양된다. 숙주 세포에 의해 생산된 항체는 답업계에 알려진 표준 단백질 정제 방법을 사용하여 정제된다.

[0516] 벡터 구축, 발현 및 정제를 포함한 항체 생산 방법은 문헌[Plückthun *et al.*, Antibody Engineering: Producing antibodies in Escherichia coli: From PCR to fermentation 203-52 (McCafferty *et al.* eds., 1996); Kwong and Rader, *E. coli Expression and Purification of Fab Antibody Fragments*, *in* Current Protocols in Protein Science (2009); Tachibana and Takekoshi, *Production of Antibody Fab Fragments in Escherischia coli*, *in* Antibody Expression and Production (Al-Rubeai ed., 2011); 및 Therapeutic Monoclonal Antibodies: From Bench to Clinic (An ed., 2009)]에 더 자세히 기술되어 있다.

[0517] 물론, 당업계에 잘 알려진 대체 방법이 사용되어 항-BTN1A1 항체를 제조하는 것도 고려된다. 예를 들어, 적합한 아미노산 서열 또는 이의 부분은 고체상 기법을 사용하는 직접 펩티드 합성에 의해 생산될 수 있다(예를 들어, 문헌[Stewart *et al.*, Solid-Phase Peptide Synthesis (1969); 및 Merrifield, 1963, J. Am. Chem. Soc. 85:2149-54]을 참조한다). 시험관 내 단백질 합성은 기법의 사용 또는 자동화에 의해 수행될 수 있다. 항-BTN1A1 항체의 다양한 부분은 개별적으로 화학적으로 합성되고, 화학적 또는 효소적 방법을 사용하여 결합되어 원하는 항-BTN1A1 항체를 생산할 수 있다. 대안적으로, 항체는 예를 들어, 미국 특허 번호 5,545,807 및 5,827,690에 개시된 바와 같은 항체를 발현하도록 조작된 형질전환 동물의 세포 또는 우유와 같은 체액에서 정제될 수 있다.

[0518] **4.3.4 면역접합체**

[0519] 본 개시 내용는, 또한 하나 이상의 비-항체 작용제에 합성 링커에 의해 공유 결합된 본 개시 내용의 항-BTN1A1 항체 중 어느 하나를 포함하는 접합체를 제공한다.

[0520] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 항체는, 예를 들어, 진단용 또는 검출 가능한 분자에 접합되거나 재조합적으로 융합된다. 접합되거나 재조합적으로 융합된 항체는, 예를 들어, BTN1A1-매개 질환의 발현, 발병, 진행 및/또는 중증도를 모니터링하거나 예후하는 데 유용할 수 있다.

[0521] 이러한 진단 및 검출은, 예를 들어, 항체를 호스래디시 퍼옥시다제, 알칼리성 인산가수분해효소, 베타-갈락토시다제 또는 아세틸콜린에스테라제와 같으나, 이에 제한되지 않는 다양한 효소; 스트렙타비딘/비오틴 또는 아비딘/비오틴과 같으나, 이에 제한되지 않는 보결분자단; 엄벨리페론, 플루오레세인, 플루오레세인 이소티오시아네이트, 로다민, 디클로로트리아지닐아민 플루오레세인, 단실 클로라이드 또는 피코에리트린과 같으나, 이에 제한되지 않는 형광 물질; 루미놀과 같으나, 이에 제한되지 않는 발광 물질; 루시페라제, 루시페린 또는 에쿼린과 같으나, 이에 제한되지 않는 생물 발광 물질; 아크리디늄 기반 화합물 또는 HALOTAG와 같으나, 이에 제한되지 않

는 화학 발광 물질; 요오드(^{131}I, ^{125}I, ^{123}I, 및 ^{121}I), 탄소(^{14}C), 황(^{35}S), 삼중수소(^{3}H), 인듐(^{115}In, ^{113}In, ^{112}In, 및 ^{111}In), 테크네튬(^{99}Tc), 탈륨(^{201}Ti), 갈륨(^{68}Ga 및 ^{67}Ga), 팔라듐(^{103}Pd), 몰리브덴(^{99}Mo), 크세논(^{133}Xe), 불소(^{18}F), ^{53}Sm, ^{177}Lu, ^{159}Gd, ^{149}Pm, ^{140}La, ^{175}Yb, ^{166}Ho, ^{90}Y, ^{47}Sc, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{142}Pr, ^{105}Rh, ^{97}Ru, ^{68}Ge, ^{57}Co, ^{65}Zn, ^{85}Sr, ^{32}P, ^{153}Gd, ^{169}Yb, ^{51}Cr, ^{54}Mn, ^{75}Se, ^{113}Sn, 또는 ^{117}Sn과 같으나, 이에 제한되지 않는 방사성 물질; 다양한 양전자 방출 단층촬영법을 이용한 양전자 방출 금속; 및 비방사성 상자성 금속 이온을 포함하되, 이에 제한되지 않는 검출 가능한 물질에 커플링함으로써 달성될 수 있다.

[0522] 또한, 이종 단백질 또는 폴리펩티드(또는 이의 단편, 예를 들어, 약 10개, 약 20개, 약 30개, 약 40개, 약 50개, 약 60개, 약 70개, 약 80개, 약 90개 또는 약 100개의 아미노산으로 이루어진 폴리펩티드)에 재조합적으로 융합되거나 화학적으로 접합(공유 또는 비-공유 접합)되어 융합 단백질을 생산하는 항체뿐만 아니라, 이의 용도가 본원에 제공된다. 특히, 본원에서 제공된 항체의 항원-결합 단편(예를 들어, Fab 단편, Fc 단편, Fv 단편, $F(ab)_2$ 단편, VH 도메인, VH CDR, VL 도메인 또는 VL CDR) 및 이종 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드를 포함하는 융합 단백질이 본원에 제공된다. 일 실시양태에서, 항체가 융합된 이종 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드는 BTN1A1을 발현하는 세포와 같은 특정 세포 유형에 대한 항체를 표적으로 삼는 데 유용하다. 예를 들어, 특정 세포 유형에 의해 발현되는 세포 표면 수용체에 결합하는 항체는 본원에 제공된 변형된 항체에 융합되거나 접합될 수 있다.

[0523] 또한, 본원에 제공된 항체는 펩티드와 같은 마커 또는 "태그" 서열에 융합될 수 있어 정제를 용이하게 한다. 구체적인 실시양태에서, 마커 또는 태그 아미노산 서열은 pQE 벡터(예를 들어, QIAGEN, Inc.를 참조한다)에서 제공되는 태그와 같은, 이중 상당수가 상업적으로 이용 가능한 헥사히스티딘(hexa-histidine)펩티드이다.

[0524] 예를 들어, 문헌[Gentz *et al.*, 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:821-24]에 기술된 바와 같은 헥사히스티딘은 융합 단백질의 편리한 정제를 제공한다. 정제에 유용한 다른 펩티드 태그에는 인플루엔자 헤마글루티닌(hemagglutinin) 단백질에서 유래된 에피토프에 해당하는 헤마글루티닌("HA") 태그(문헌[Wilson *et al.*, 1984, Cell 37:767-78]) 및 "FLAG" 태그가 포함되지만, 이에 제한되지 않는다.

[0525] 항체에 모이어티(moiety)(폴리펩티드 포함)를 융합하거나 접합하는 방법이 알려져 있다(예를 들어, 문헌[Arnon *et al.*, *Monoclonal Antibodies for Immunotargeting of Drugs in Cancer Therapy*, *in* Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy 243-56 (Reisfeld *et al.* eds., 1985); Hellstrom *et al.*, *Antibodies for Drug Delivery*, *in* Controlled Drug Delivery 623-53 (Robinson *et al.* eds., 2d ed. 1987); Thorpe, *Antibody Carriers of Cytotoxic Agents in Cancer Therapy: A Review*, *in* Monoclonal Antibodies: Biological and Clinical Applications 475-506 (Pinchera *et al.* eds., 1985); *Analysis, Results, and Future Prospective of the Therapeutic Use of Radiolabeled Antibody in Cancer Therapy*, *in* Monoclonal Antibodies for Cancer Detection and Therapy 303-16 (Baldwin *et al.* eds., 1985); Thorpe *et al.*, 1982, Immunol. Rev. 62:119-58]; 미국 특허 번호 5,336,603; 5,622,929; 5,359,046; 5,349,053; 5,447,851; 5,723,125; 5,783,181; 5,908,626; 5,844,095; 및 5,112,946; EP 307,434; EP 367,166; EP 394,827; PCT 공개 WO 91/06570, WO 96/04388, WO 96/22024, WO 97/34631, 및 WO 99/04813; 문헌 [Ashkenazi *et al.*, 1991, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88: 10535-39; Traunecker *et al.*, 1988, Nature, 331:84-86; Zheng *et al.*, 1995, J. Immunol. 154:5590-600; 및 Vil *et al.*, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:11337-41]을 참고한다).

[0526] 예를 들어, 융합 단백질은 유전자 셔플링, 모티프-셔플링, 엑손-셔플링 및/또는 코돈-셔플링(총칭하여 "DNA 셔플링"이라 지칭함) 기법을 통해 생산될 수 있다. DNA 셔플링은, 예를 들어, 더 높은 친화성 및 더 낮은 해리 속도를 갖는 항체를 포함하여, 본원에 제공된 바와 같은 항-BTN1A1 항체의 활성을 변경하는 데 사용될 수 있다(예를 들어, 미국 특허 번호 5,605,793; 5,811,238; 5,830,721; 5,834,252; 및 5,837,458; 문헌[Patten *et al.*, 1997, Curr. Opinion Biotechnol. 8:724-33; Harayama, 1998, Trends Biotechnol. 16(2):76-82; Hansson et al., 1999, J. Mol. Biol. 287:265-76; 및 Lorenzo and Blasco, 1998, Biotechniques 24(2):308-13]을 참조한다). 항체 또는 인코딩된 항체는 재조합 이전에, 오류가 발생하기 쉬운 PCR, 무작위 뉴클레오티드 삽입 또는 다른 방법에 의한 무작위 돌연변이를 거쳐 변경될 수 있다. 본원에 제공된 항체를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 하나 이상의 이종 분자의 하나 이상의 성분, 모티프, 섹션, 부분, 도메인, 단편 등과 재조합될 수 있다.

[0527] 본원에 제공된 항체는, 또한 2차 항체와 접합될 수 있어, 예를 들어, 미국 특허 4,676,980에 기술된 바와 같은 항체 이종접합체를 형성한다.

[0528] 본원에 제공된 바와 같은 BTN1A1에 결합하는 항체는 특히, 면역 검정 또는 표적 항원의 정제에 유용한 고체 지지체에 부착될 수도 있다. 이러한 고체 지지체에는 유리, 셀룰로스, 폴리아크릴아미드, 나일론, 폴리스티렌, 폴리염화비닐 또는 폴리프로필렌이 포함되지만 이에 제한되지 않는다.

[0529] 링커는 세포 내에서 접합된 작용제의 방출을 용이하게 하는 "절단 가능한 링커"일 수 있지만, 비-절단 가능한 링커도 본원에서 고려된다. 본 개시 내용의 접합체에서 사용하기 위한 링커는 제한 없이 산 불안정 링커(예를 들어, 히드라존 링커), 디설파이드-함유 링커, 펩티다아제-민감성 링커(예를 들어, 아미노산, 예를 들어, 시트룰린-발린 또는 페닐알라닌-라이신과 같은 발린 및/또는 시트룰린을 포함하는 펩티드 링커), 광불안정 링커, 디메틸 링커(예를 들어, 문헌[Chari *et al.*, 1992, Cancer Res. 52:127-31]; 및 미국 특허 번호 5,208,020을 참조한다), 티오에테르 링커 또는 다중 약물 수송체 매개 내성을 회피하도록 설계된 친수성 링커(예를 들어, 문헌[Kovtun *et al.*, 2010, Cancer Res. 70:2528-37]을 참조한다)를 포함한다.

[0530] 항체 및 작용제의 접합체는 BMPS, EMCS, GMBS, HBVS, LC-SMCC, MBS, MPBH, SBAP, SIA, SIAB, SMCC, SMPB, SMPH, 설포-EMCS, 설포-GMBS, 설포-KMUS, 설포-MBS, 설포-SIAB, 설포-SMCC, 설포-SMPB 및 SVSB(숙신이미딜-(4-비닐설폰)벤조에이트)와 같은 다양한 이중기능성 단백질 커플링제를 사용하여 제조될 수 있다. 본 개시 내용에서 항체 및 작용제의 접합체가 당업계에 개시된 임의의 적합한 방법을 사용하여 제조될 수 있다는 점이 추가로 고려된다(예를 들어, 문헌[Bioconjugate Techniques (Hermanson ed., 2d ed. 2008)]을 참조한다).

[0531] 항체 및 작용제에 대한 기존 접합 전략은 Lys 잔기의 ε-아미노기 또는 Cys 잔기의 티올기를 포함하는 무작위 접합 화학에 기반을 두어왔으며, 그 결과 이질성 접합체를 생산한다. 최근 개발된 기법을 사용하면 항체에 대한 부위-특이적 접합이 가능해져 균질한 로딩이 가능하고 항원-결합 또는 약동학이 변경된 접합체 하위 집단을 피할 수 있다. 이는 반응성 티올기를 제공하고 면역글로불린 접힘 및 조립을 방해하거나 항원 결합을 변경하지 않는 중쇄 및 경쇄의 위치에서 시스테인 치환을 포함하는 '티오맙'의 조작을 포함한다. (예를 들어, 문헌[Junutula *et al.*, 2008, J. Immunol. Meth. 332: 41-52; 및 Junutula *et al.*, 2008, Nature Biotechnol. 26:925-32]을 참조한다). 또 다른 방법으로, 셀레노시스테인은 종결 코돈 UGA를 말단에서 셀레노시스테인 삽입으로 재코딩하여 항체 서열에 공통번역으로 삽입되어 다른 천연 아미노산의 존재 하에 셀레노시스테인의 친핵성 셀레놀기에서 부위 특이적 공유 결합을 허용한다(예를 들어, 문헌[Hofer *et al.*, 2008, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 105:12451-56; 및 Hofer *et al.*, 2009, Biochemistry 48(50):12047-57]을 참조한다).

[0532] **4.4 항체 및 조성물 이용 방법**

[0533] **4.4.1 BTN1A1을 검출하기 위한 IHC 방법**

[0534] 포르말린 고정 파라핀 포매(FFPE) 조직에서의 면역조직화학(IHC)은 관심 대상 단백질을 발현하는 세포를 식별하고 잠재적인 독성을 예측함으로써 R&D 치료적 연구 캠페인의 중요한 단계이다. 견고한 IHC 검정은 최적의 특이성 및 민감도로 표적을 안정적으로 인식하는 적합한 1차 항체에 달려 있다. FFPE 조직은 종종 변경된 형태로 과고정된 단백질이 존재하므로, 비-IHC 검정에서 검증된 항체의 용도의 변경이 매우 불확실해진다. 조직 제조 및 보존 과정에서, 포르말린과 같은 가교제를 사용하는 경우, 포르말린 고정이 에피토프를 가려 면역 반응성이 감소할 수 있다(문헌[Arnold *et al.*, Biotech Histochem 71:224-230(1996)]을 참조한다). 포르말린 고정은 증가된 고정시간이 포름알데히드기가 평형점까지 단백질에 계속 결합되는 시간-의존적 과정이다(문헌[Fox *et al.*, J Histochem Cytochem 33:845-853(1985)]을 참조한다). 연구에 따르면 포르말린 고정은 특히 장기간 지속될 경우 항원성이 감소하는 결과를 초래하여(문헌[Battifora and Kopinski, J Histochem Cytochem 34:1095-1100(1986)]을 참조한다) 진단용 IHC에 포르말린 고정 조직의 사용이 제한된다(문헌[Ramos-Vara, Vet Pathol 42:405-426(2005), Webster *et al.*, J Histochem Cytochem. 57(8): 753-761(2009)]을 참조한다). 적합한 시약을 상업적으로 구입할 수 없을 때, 새로운 IHC 항체 생산은 관련 대조군에 대한 많은 후보물질의 스크리닝을 필요로한다.

[0535] 일 양태에서, 포르말린 고정 파라핀 포매("FFPE") 시료에서 BTN1A1을 검출하는 방법이 본원에 제공된다.

[0536] 일부 실시양태에서, 본 개시 내용의 방법에 의해 검출된 BTN1A1은 세포에 의해 천연적으로 발현되거나 폴리펩티드를 인코딩하는 유전자 또는 cDNA로 형질감염된 세포에서 발현될 수 있는 임의의 BTN1A1 변이체, 이소폼 및 종 동족체를 포함한다. 특별히 언급이 없는 한, BTN1A1은 인간 BTN1A1인 것이 바람직하다.

[0537] 일부 실시양태에서, 본 개시 내용의 방법에 사용되는 시료는 체액 또는 조직으로부터 수집된 세포를 포함한다. 일부 실시양태에서, 시료는 유기체에서 발견되는 임의의 조직을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 유기체는 척추동물 또는 비척추동물 유기체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 척추동물은 인간 또는 비인간 영장류를 포함

한다. 일부 실시양태에서, 원숭이는 사이노몰거스 원숭이(*Macaca Faniscularis*), 붉은털원숭이(*Macaca mulatta*), 마모셋(*Callithrix jacchus*), 침팬지(*Pan troglodytes*), 보노보(*Pan paniscus*), 보르네오오랑우탄(*Pongo pygmaeus*), 수마트라오랑우탄(*Pongo abelii*), 타파눌리오랑우탄(*Pongo tapanuliensis*) 또는 임의의 다른 알려진 영장류 종을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조직은 종양 조직을 포함한다. 일부 실시양태에서, 종양 조직은 양성 종양을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 종양 조직은 전암성 종양을 포함한다. 다른 실시양태에서, 종양 조직은 악성 종양을 포함한다. 본 개시 내용에서 고려되는 대표적인 종양 조직의 비철저한 목록은 육종, 암, 선암, 림프종, 유방 종양, 유선 종양, 전립선 종양, 두경부 종양, 뇌 종양, 뇌하수체 종양, 신경교종, 수질모세포종, 비정형 기형/횡문모양 종양, 방광 종양, 췌장 종양, 췌도 종양, 간 종양, 난소 종양, 대장직장 종양, 폐 종양, 기관지 종양, 기관지 종양, 피부 종양, 림프 종양 및 위장관 종양이 포함한다.

[0538] 추가 실시양태에서, 조직은 뇌 조직을 포함할 수 있다. 뇌 조직은 뇌의 꼬리핵 영역, 시상 영역, 중뇌 영역 또는 연수 영역을 더 포함할 수 있다.

[0539] 일부 실시양태에서, 본 개시 내용의 방법에 사용된 시료는 대상체부터 얻어진다. 일부 실시양태에서, 대상체는 포유 동물이다. 일부 실시양태에서 포유 동물은 인간 또는 비-영장류 인간이다. 다른 실시양태에서, 포유 동물은 사이노몰거스 원숭이이다. 시료는 당업계에 알려진 임의의 방법에 의해 수집될 수 있다. 당업자라면 수집 절차는 시료 유형 및 의도된 분석에 따라 달라질 것이라는 점을 이해할 것이다. 예를 들어, 진공관 시스템을 사용하여 정맥에 의해 혈액 시료가 수집될 수 있다. 뇌 조직은 두피를 절개한 다음 두개골에 구멍을 뚫고 바늘을 뇌에 삽입하여 채취될 수 있다.

[0540] 본 개시 내용의 일부 실시양태에서, 조직 또는 세포 시료가 고정되거나 내장될 수 있다. 예를 들어, 세포 및 조직을 재현 가능하고 살아있는 것과 같은 방식으로 보존하려면 고정제가 필요할 수 있다. 고정제는 또한 세포 및 조직을 안정화시켜 엄격한 처리 및 염색 기법로부터 세포 및 조직을 보호할 수 있다. 예를 들어, 조직 블록, 절편 또는 도말 표본을 포함하는 시료는 고정액에 담그거나 도말 표본의 경우 건조될 수 있다.

[0541] 조직 표본을 고정하고 포매하는 방법은, 예를 들어, 포르말린 고정 및 이에 따른 파라핀 포매(FFPE)가 알려져 있다. 임의의 적합한 고정제를 사용할 수 있다. 예는 에탄올, 아세트산, 피크르산, 2-프로판올, 3,3'-디아미노벤지딘 테트라하이드로클로라이드 2수화물, 아세토인(단량체 혼합물) 및 2량체, 아크롤레인, 크로토날데히드(시스+트랜스), 포름알데히드, 글루타르알데히드, 글리옥살, 중크롬산칼륨, 과망간산칼륨, 사산화오스뮴, 파라포름알데히드, 염화수은, 톨릴렌-2,4-디이소시아네이트, 트리클로로아세트산, 텅스텐산을 포함한다. 다른 예는 포르말린(수용성 포름알데히드) 및 중성 완충 포르말린, 글루타르알데히드, 카르보디이미드, 이미데이트, 벤조에퀴논, 오스믹산 및 사산화오스뮴을 포함한다. 신선한 생검 검체, 세포학적 준비물(촉각 준비물 및 혈액 도말 포함), 냉동 절편 및 IHC 분석을 위한 조직은 에탄올, 아세트산, 메탄올 및/또는 아세톤 검체를 포함하는 유기 용매에 고정될 수 있다.

[0542] 본 개시 내용의 일부 실시양태에서, 방법은 전-처리 단계를 포함하여 비특이적 상호작용을 줄이는 동시에 시료 내 표적 분자의 반응성 또는 접근성을 높인다. 이 과정은 표적 회수, 에피토프 회수, 표적 언마스킹 또는 항원 언마스킹이라고 알려진 항원 회수라고 지칭된다. 예를 들어, 문헌[Shi *et al.*, J Histochem Cytochem, 45(3): 327 (1997)]을 참조한다.

[0543] **4.4.2 치료 방법**

[0544] 일 양태에서, 대상체의 시료에서 BTN1A1을 검출하는 단계를 포함하는, BTN1A1 표적화제를 이용하여 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, BTN1A1 표적화제를 이용하여 대상체를 치료하는 방법은 먼저 BTN1A1을 검출하는 단계를 포함한다. 본원에 개시된 임의의 방법이 BTN1A1을 검출하는 방법에 사용될 수 있다.

[0545] 일부 실시양태에서, BTN1A1 표적제는 당업계에 알려진 임의의 BTN1A1 표적화제를 포함한다. 본원에서 사용되는 "표적화제"는 관심 대상의 표적과 상호작용할 수 있는 임의의 분자를 지칭한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 표적화제는 키메라 항원 수용체(CAR) T-세포 또는 T 세포 재지정 항체를 포함한다. 다른 실시양태에서, 표적화제는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항-BTN1A1 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함할 수 있다. 추가 실시양태에서, 항체는 이중특이적 또는 다중특이적 항체를 포함할 수 있다. 이중특이적 또는 다중특이적 항체는 항-BTN1A1이중특이적 또는 다중특이적 항체를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 표적화제는 BTN1A1에 결합할 수 있는 소분자를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 표적화제는 BTN1A1폴리펩티드를 포함할 수 있다.

[0546] 일부 실시양태에서, 관심 표적은 가용성 폴리펩티드이다. 다른 실시양태에서, 관심 표적은 수용체를 포함한 막-결합 폴리펩티드이다. 일부 실시양태에서, 수용체는 BTN1A1을 포함한다.

[0547] 일부 실시양태에서, 본 치료 방법의 대상체는 질환, 장애, 병태 또는 증후군을 갖는다. 일부 실시양태에서, 질환, 장애, 병태 또는 증후군은 당업계에 알려진 임의의 인간 질병, 장애, 병태 또는 증후군일 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 표적화제는, 또한 BTN1A1에 의해 매개되는 질환을 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시 내용의 표적화제는, 또한 BTN1A1을 발현하는 병든 세포를 제거할 수 있다.

[0548] 일부 실시양태에서, 본 치료 방법의 대상체는 암 또는 종양을 갖는다. 다른 실시양태에서, 암은 항문암, 담관암, 방광암, 뼈암, 유방암, 자궁경부암, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 골수증식성 신생물, 대장암, 대장직장암, 자궁내막암, 식도암, 나팔관암, 담낭암, 위(복부)암, 두경부암, 간암, 간세포암, 호지킨 림프종, 후두암, 백혈병, 폐암, 비소세포 폐암, 난소암, 췌장암, 흑색종, 메르켈 세포 암(피부암), 중피종, 악성, 부비동 및 비강암(두경부암), 부갑상선암, 음경암, 인두암(두경부암), 전립선암, 직장암, 신세포암, 피부암, 소장암, 위암, 고환암 암, 갑상선암, 요도암, 자궁암, 질암, 외음암을 포함할 수 있다.

[0549] 추가 실시양태에서, 유방암의 예는 침습성 유관암, 침습성 소엽암, 유관 상피내암 및 소엽 상피내암을 포함하되, 이에 제한되지 않는다. 호흡기 암의 예는 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 기관지 선종, 흉막폐 모세포종을 포함하되, 이에 제한되지는 않는다. 뇌암의 예는 뇌간 및 시상하부 신경교종, 소뇌 및 대뇌 성상세포종, 수모세포종, 상의세포종, 신경외배엽 및 송과체 종양을 포함하되, 이에 제한되지 않는다. 남성 생식기 신생물은 전립선암 및 고환암을 포함하되, 이에 제한되지는 않는다. 여성 생식기 신생물은 자궁 내막암, 자궁경부암, 난소암, 질암, 외음암 및 자궁종을 포함하되, 이에 제한되지는 않는다. 위장관 종양은 항문암, 대장암, 대장직장암, 식도암, 담낭암, 위암, 췌장암, 직장암, 소장암 및 침샘암을 포함하되, 이에 제한되지는 않는다. 요도 종양은 방광암, 음경암, 신장암, 신우암, 요관암 및 요도암을 포함하되, 이에 제한되지는 않는다. 눈 암은 안구 내 흑색종 및 망막모세포종을 포함하되, 이에 제한되지는 않는다. 간암의 예는 간세포암(섬유층 변이가 있거나 없는 간세포암), 담관암(간내 담관암) 및 복합 간세포-담관암을 포함하되, 이에 제한되지 않는다. 피부암은 편평세포암, 카포시 육종, 악성 흑색종, 메르켈 세포 암종 및 비흑색종 피부암을 포함하되, 이에 제한되지 않는다. 두경부암에는 후두/하인두/비인두/구인두 암종 및 입술암, 구강암 등이 포함되, 이에 제한되지는 않는다. 림프종은 AIDS 관련 림프종, 비호지킨 림프종, 피부 T세포 림프종, 호지킨병 및 중추신경계 림프종을 포함하되, 이에 제한되지 않는다. 육종은 연부조직 육종, 골육종, 악성 섬유 조직구종, 림프육종 및 횡문근육종을 포함하되, 이에 제한되지 않는다.

[0550] 일부 실시양태에서, 암은 혈액암을 포함할 수 있다. 혈액암은 혈액 또는 골수의 암이다. 일부 실시양태에서, 본 개시 내용의 혈액학적(또는 혈액생산) 암은 백혈병(급성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 골수모세포성 백혈병, 전골수구성 백혈병, 골수단핵구성 백혈병, 단핵구 백혈병 및 적백혈병), 만성 백혈병(만성 골수구성 백혈병, 만성 과립구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병 및 만성 림프구성 백혈병), 진성적 적혈구증, 림프종, 호지킨병, 비호지킨 림프종(무증상 및 고등급 형태), 다발성 골수종, 발덴스트롬 거대 글로불린혈증, 중쇄 질환, 골수이형성증후군, 털세포 백혈병 B세포 림프종, 형질세포 백혈병, 골수이형성증, 이차성 백혈병; 골수증식증후군(MPS) 또는 버킷 림프종(풍토성 버킷 림프종 또는 산발성 버킷 림프종), 악성 형질 세포 신생물, BCMA+고등급 림프종, 칼러병 및 골수종증, 형질 세포 백혈병; 형질세포종, B 세포 전림프구성 백혈병, 유모세포 백혈병, 모낭성 림프종(모낭성 비호지킨 림프종 유형 포함), 변연부 림프종(점막 관련 림프 조직: MALT 1 MALToma, 단구형 B 세포 림프종, 융모 림프구를 동반한 비장 림프종), 맨틀 세포 림프종; 대세포 림프종(확산성 대세포, 확산성 혼합 세포, 면역모세포 림프종, 원발성 종격동 B 세포 림프종, 혈관중심성 림프종 폐 B 세포), 소림프구성 림프종(SLL), 전구체 B 림프모세포 림프종; 아급성 골수성 백혈병, 골수육종, 녹색종, 과립구 육종, 급성 전골수성 백혈병, 급성 골수구 단핵구 백혈병) 또는 기타 B세포 백혈병 또는 림프종을 포함할 수 있다.

[0551] 일부 실시양태에서, 본 개시 내용의 대상체는 중-쇄 질환, 원발성 또는 면역세포 관련 아밀로이드증, 및 의미불명단콜론감마병증(MGUS)과 같은 형질 세포 질환을 갖는다.

[0552] 일부 실시양태에서, 본 치료 방법의 대상체는 질환 또는 장애를 갖는다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 장애는 후천성 면역 결핍 증후군(AIDS), 뇌 질환, 급성 이완성 척수염(AFM), 근위축성 측색 경화증(ALS), 알츠하이머병, 근위축성 측색 경화증, 관절염, 뼈 질환, 염증성 질환, 골관절염(OA), 류마티스 관절염(RA), 천식, 혈액 장애, 뇌 질환, 치매, 당뇨병, 장 질환, 간 질환, 신장 장애, 폐 질환, 피부 질환, 위장 질환, 궤양성 대장염, 염증성 장 질환, 고혈압 또는 심혈관 질환을 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 질환 또는 병태는 유

방, 호흡 기관, 뇌, 생식 기관, 소화관, 요도, 눈, 간, 피부, 머리 및 목, 갑상선 및 부갑상선의 질병 또는 장애를 포함할 수 있다.

[0553] 일부 실시양태에서, 본 치료 방법의 대상체는 면역 장애, 및 특히 자가면역 장애를 갖는다. 일부 실시양태에서, 자가면역 장애는 전신성 홍반 루푸스, 중증 근무력증, 자가면역성 용혈성 빈혈, 특발성 혈소판 감소성 자반증, 항인지질항체 증후군, 샤가스병, 그레이브스병, 다발혈관염육아종증, 결절성 다발동맥염, 급속 진행성 사구체신염, 류마티스 관절염, 전신성 홍반성 루푸스 E(SLE), 1형 당뇨병, 천식, 아토피성 피부염, 알레르기성 비염, 혈소판 감소성 자반증, 다발성 경화증, 건선, 쇼그렌 증후군, 하시모토 갑상선염, 그레이브스병, 원발성 즙성 간경변증, 다발혈관염육아종증, 결핵, 및 이식편대숙주병, 면역성 혈소판감소증, 용혈성 빈혈, 수포성유사천포창, 중증 근무력증, 그레이브스병, 에디슨병, 낙엽천포창, 건선, 건선성 관절염, 강직성 척추염을 포함하되, 이에 제한되지 않는다.

[0554] 일부 실시양태에서, 본 치료 방법의 대상체는 염증성 질환을 갖는다. 일부 실시양태에서, 염증성 질환은 류마티스 관절염, 건선, 알레르기, 천식, 크론병, IBD, 섬유근육통, 비만세포증, 셀리악병과 같은 자가면역 질환 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또한, 본 방법은 당뇨병, 특히 1형 당뇨병을 치료하는 데 유용할 수 있다.

[0555] **4.5 약학적 조성물**

[0556] 일 양태에서, 본 개시 내용은, 또한 본 개시 내용의 항-BTN1A1 항체를 적어도 하나를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 1) 항-BTN1A1 항체 및 2) 약학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 BTN1A1에 의해 매개되는 질환 또는 병태의 생체 내 진단을 위해 대상체에 투여된다.

[0557] 항체를 포함하는 약학적 조성물은 원하는 순도의 항체를 생리학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 안정제와 혼합하여(예를 들어, 문헌[Remington, Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed. 1980)]을 참조한다) 수용액 또는 동결 건조 형태 또는 기타 건조 형태로의 보관을 위해 제조된다.

[0558] 본 개시 내용의 항체는 적 세포/조직에 전달하기 위한 임의의 적합한 형태, 예를 들어, 마이크로캡슐 또는 마크로에멀젼(문헌[Remington, *supra*; Park *et al.*, 2005, Molecules 10:146-61; Malik *et al.*, 2007, Curr. Drug. Deliv. 4:141-51]), 지속 방출 제형(문헌[Putney and Burke, 1998, Nature Biotechnol. 16:153-57]) 또는 리포좀(문헌[Maclean *et al.*, 1997, Int. J. Oncol. 11:325-32; Kontermann, 2006, Curr. Opin. Mol. Ther. 8:39-45])으로 제형화될 수 있다.

[0559] 본원에 제공된 항체는, 또한, 예를 들어, 콜로이드 약물 전달 시스템(예를 들어, 리포좀, 알부민 미세구형, 미세유화액, 나노-입자 및 나노캡슐) 또는 거대유화액에서, 코아세르베이션 기법 또는 계면 중합에 의해 제조된 미세캡슐, 예를 들어, 하이드록시메틸셀룰로오스 또는 젤라틴 미세캡슐 및 폴리-(메틸메타크릴레이트) 미세캡슐에 각각 포집될 수 있다. 이러한 기법은, 예를 들어, 문헌[Remington, *supra*.]에 개시되어 있다.

[0560] 다양한 조성물 및 전달 시스템이 알려져 있으며, 리포솜, 미세입자, 미세캡슐, 항체를 발현할 수 있는 재조합 세포, 수용체 매개 세포작용(예를 들어, 문헌[Wu and Wu, 1987, J. Biol. Chem. 262:4429-32]을 참조한다), 레트로바이러스 또는 다른 벡터의 일부인 핵산 구성 등을 포함하되 이에 제한되지 않는, 본원에 기술된 바와 같은 BTN1A1에 결합하는 항체와 함께 사용될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 조성물은 제어된 방출 또는 지속 방출 시스템으로 제공될 수 있다. 일 실시양태에서, 펌프는 제어된 또는 지속적인 방출을 달성하기 위해 사용될 수 있다(예를 들어, 문헌[Langer, *supra*; Sefton, 1987, Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201-40; Buchwald et al., 1980, Surgery 88:50716; 및 Saudek *et al.*, 1989, N. Engl. J. Med. 321:569-74]을 참조한다). 다른 실시양태에서, 중합체 물질은 예방제 또는 치료제(예를 들어, 본원에서 기술된 바와 같은 BTN1A1에 결합하는 항체) 또는 본 발명의 조성물의 제어된 또는 지속적인 방출을 달성하는 데 사용될 수 있다(예를 들어, 문헌[Medical Applications of Controlled Release (Langer and Wise eds., 1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance (Smolen and Ball eds., 1984); Ranger and Peppas, 1983, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61-126; Levy *et al.*, 1985, Science 228:190-92; During *et al.*, 1989, Ann. Neurol. 25:351-56; Howard *et al.*, 1989, J. Neurosurg. 71:105-12]; 미국 특허 번호 5,679,377; 5,916,597; 5,912,015; 5,989,463; 및 5,128,326; PCT 공개 번호 WO 99/15154 및 WO 99/20253). 지속 방출 제형에 사용되는 폴리머의 예는 폴리(2-하이드록시에틸 메타크릴레이트), 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(아크릴산), 폴리(에틸렌-코-비닐 아세테이트), 폴리(메타크릴산), 폴리글리콜리드(PLG), 폴리무수물, 폴리(N-비닐 피롤리돈),

폴리(비닐 알코올), 폴리아크릴아미드, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리락티드(PLA), 폴리(락티드-코-글리콜리드)(PLGA) 및 폴리오르토에스테르를 포함하되, 이에 제한되지 않는다. 일 실시양태에서, 지속 방출 제형에 사용되는 폴리머는 불활성이고, 용출 가능한 불순물이 없으며, 보관 시 안정적이고, 멸균되었으며, 생분해성이 있다.

[0561] 또 다른 실시양태에서, 제어 또는 지속 방출 시스템은, 예를 들어, 비강 또는 폐와 같은 특정 표적 조직 근처에 배치될 수 있으며, 따라서 전신 복용량의 일부만을 필요로 한다(예를 들어, 문헌[Goodson, Medical Applications of Controlled Release Vol. 2, 115-38 (1984)]을 참조한다). 예를 들어, 제어 방출 시스템에 대해서는 문헌[Langer, 1990, Science 249:1527-33]에서 논의된다. 당업자에게 알려진 임의의 기법은 본원에 기술된 바와 같은 BTN1A1에 결합하는 하나 이상의 항체를 포함하는 지속 방출 제형을 생산하는 데 사용될 수 있다(예를 들어, 미국 특허 번호 4,526,938, PCT 공개 번호 WO 91/05548 및 WO 96/20698, 문헌[Ning *et al.*, 1996, Radiotherapy & Oncology 39:179-89; Song *et al.*, 1995, PDA J. of Pharma. Sci. & Tech. 50:372-97; Cleek *et al.*, 1997, Pro. Int'l. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 24:853-54; 및 Lam *et al.*, 1997, Proc. Int'l. Symp. Control Rel. Bioact. Mater. 24:759-60]을 참조한다.

[0562] **4.6 키트**

[0563] 또한, 적합한 포장재에 포장되는, 본원에서 제공되는 항체(예를 들어, 항-BTN1A1 항체) 또는 이의 조성물(예를 들어, 약학적 조성물)을 포함하는 키트가 본원에 제공된다. 키트는 선택적으로 성분에 대한 상세 설명 또는 그 성분의 시험관 내, 생체 내, 또는 생체 외 사용에 대한 지침을 포함하는 표지 또는 포장 삽입물을 포함한다.

[0564] 용어 "포장재"는 키트의 구성품을 수용하는 물리적 구조를 지칭한다. 포장재는 구성품을 멸균 상태로 유지할 수 있으며, 이러한 목적에 일반적으로 사용되는 재료(예를 들어, 종이, 골판지, 유리, 플라스틱, 호일, 앰플, 바이알, 튜브 등)로 제조될 수 있다.

[0565] 본원에 제공된 키트에는 표지 또는 삽입물이 포함될 수 있다. 표지 또는 삽입물은, 예를 들어, 종이 또는 판지와 같은 "인쇄물"이 포함되며, 구성품, 키트 또는 포장재(예를 들어, 상자)에 분리되거나 부착되거나, 예를 들어, 키트 구성품이 들어 있는 앰플, 튜브 또는 바이알에 부착되어 있다. 표지 또는 삽입물은 디스크(예를 들어, 하드 디스크, 카드, 메모리 디스크), CD 또는 DVD-ROM/RAM, DVD, MP3, 자기 테이프와 같은 광 디스크 또는 RAM 및 ROM과 같은 전기 저장 매체, 또는 자기/광학 저장 매체, 플래시 매체 또는 메모리 유형 카드의 하이브리드와 같은 컴퓨터 판독 가능 매체를 포함한다. 표지 또는 삽입물은 제조사 정보, 로트 번호, 제조사 위치, 및 날짜를 식별하는 정보를 포함할 수 있다.

[0566] 본원에 제공된 키트는 다른 구성품이 추가로 포함될 수 있다. 키트의 각 구성품은 개별 용기 내에 넣을 수 있으며, 다양한 용기는 모두 하나의 패키지 내 에 넣을 수 있다. 키트는 냉장 보관용으로 설계될 수 있다. 키트는, 또한 본원에 제공된 항체 또는 본원에 제공된 항체를 인코딩하는 핵산을 포함하는 세포를 포함하도록 설계될 수 있다. 키트의 세포는 사용할 준비가 될 때까지 적합한 보관 조건하에서 보관될 수 있다.

[0567] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기법 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 당업계의 통상적인 당업자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기술된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 재료를 발명의 실시 또는 시험에 사용할 수 있지만, 적합한 방법 및 재료가 본원에 기술되어 있다.

[0568] 본원에 인용된 모든 출원, 간행물, 특허 및 기타 참조, GenBank 인용 및 ATCC 인용은 전체적으로 참조로 포함된다. 상충되는 경우, 정의를 포함한 사양이 우선할 것이다.

[0569] 본원에 사용된 단수 형태 "a", "and" 및 "the"는 문맥상 명확히 달리 표시되지 않는 한, 복수 참조 대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "펩티드 서열"에 대한 참조는 이러한 서열의 복수 등을 포함한다.

[0570] 본원에서 사용된 수치 값은 종종 이 문서 전체에서 범위 형식으로 표시된다. 범위 형식의 사용은 단지 편의성 및 간결성을 위한 것일 뿐, 문맥상 명확히 달리 명시되어 있지 않는 한, 발명의 범위에 대한 융통성 없는 제한으로 해석되어서는 안 된다. 따라서, 범위의 사용은 문맥상 명확히 달리 명시되어 있지 않는 한, 가능한 모든 하위 범위, 해당 범위 내의 모든 개별 수치 값, 및 이러한 범위 내의 정수 및 범위 내의 값 또는 정수의 분수를 포함한 모든 수치 값 또는 수치 범위를 명시적으로 포함한다. 이러한 해석은 본 특허 문서 전체에 걸쳐 모든 맥락에서 범위의 폭에 관계없이 적용된다. 따라서, 예를 들어, 90 내지 100% 범위에 대한 참조는 91 내지 99%, 92 내지 98%, 93 내지 95%, 91 내지 98%, 91 내지 97%, 91 내지 96%, 91 내지 95%, 91 내지 94%, 91 내지 93% 등을 포함한다. 90 내지 100% 범위에 대한 참조는 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 95%, 97% 등뿐만 아니라, 91.1%,

91.2%, 91.3%, 91.4%, 91.5% 등, 92.1%, 92.2%, 92.3%, 92.4%, 92.5% 등도 포함한다.

[0571] 또한, 1 내지 3, 3 내지 5, 5 내지 10, 10 내지 20, 20 내지 30, 30 내지 40, 40 내지 50, 50 내지 60, 60 내지 70, 70 내지 80, 80 내지 90, 90 내지 100, 100 내지 110, 110 내지 120, 120 내지 130, 130 내지 140, 140 내지 150, 150 내지 160, 160 내지 170, 170 내지 180, 180 내지 190, 190 내지 200, 200 내지 225, 225 내지 250의 범위에 대한 참조는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 등을 포함한다. 추가 예는, 25 내지 250, 250 내지 500, 500 내지 1,000, 1,000 내지 2,500, 2,500 내지 5,000, 5,000 내지 25,000, 25,000 내지 50,000의 범위에 대한 참조는, 예를 들어, 25, 26, 27, 28, 29…251, 252, 253, 254…500, 501, 502, 503, 504…등 같은 이러한 값 내에 있거나 이를 포함하는 임의의 수치 값 또는 범위를 포함한다.

[0572] 또한, 본원에 사용된 바와 같이, 일련의 범위가 본 문서 전체에 걸쳐 개시되어 있다. 일련의 범위에 대한 사용은 상위 및 하위 범위의 조합을 포함하여 다른 범위를 제공한다. 이러한 해석은 본 특허 문서 전체에 걸쳐 모든 맥락에서, 그리고 범위의 폭에 관계없이 적용된다. 따라서, 예를 들어, 5 내지 10, 10 내지 20, 20 내지 30, 30 내지 40, 40 내지 50, 50 내지 75, 75 내지 100, 100 내지 150과 같은 일련의 범위를 참조하는 경우 5 내지 20, 5 내지 30, 5 내지 40, 5 내지 50, 5 내지 75, 5 내지 100, 5 내지 150, 10 내지 30, 10 내지 40, 10 내지 50, 10 내지 75, 10 내지 100, 10 내지 150, 20 내지 40, 20 내지 50, 20 내지 75, 20 내지 100, 20 내지 150 등과 같은 범위가 포함된다.

[0573] 간결하게 기술하기 위해, 본원에서는 특정 약어를 사용한다. 한 가지 예는 아미노산 잔기를 나타내는 단일 문자 약어이다. 아미노산 및 이의 상응하는 세 글자 약어 및 한 글자 약어는 다음과 같다.

[0574]

알라닌	Ala	(A)
아르기닌	Arg	(R)
아스파라긴	Asn	(N)
아스파르트산	Asp	(D)
시스테인	Cys	(C)

[0575]

글루탐산	Glu	(E)
글루타민	Gln	(Q)
글리신	Gly	(G)
히스티딘	His	(H)
이소류신	Ile	(I)
류신	Leu	(L)
라이신	Lys	(K)
메티오닌	Met	(M)
페닐알라닌	Phe	(F)
프롤린	Pro	(P)
세린	Ser	(S)
트레오닌	Thr	(T)
트립토판	Trp	(W)
티로신	Tyr	(Y)
발린	Val	(V)

[0576]

[0577] 본 발명은 일반적으로 다양한 실시양태를 기술하기 위해 단정적인 언어를 사용하여 개시된다. 본 발명은 특정 대상 객체, 예를 들어, 물체 또는 물질, 방법, 단계 및 조건, 프로토콜, 절차, 검정 또는 분석이 전체적 또는 부분적으로 제외된 실시양태를 구체적으로 포함한다. 따라서, 본 발명은 일반적으로 본원에서 발명에 포함하지 않는 내용을 표현하지 않지만, 본원에서 본 발명에 명시적으로 포함되지 않은 양태는 그럼에도 불구하고 개시된

다.

[0578] 본 발명의 여러 실시양태가 기술되어있다. 그럼에도 불구하고, 본 발명의 의미 및 범위를 벗어나지 않고 다양한 수정이 이루어질 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 따라서, 다음의 실시예는 청구항에 기술된 발명의 범위를 예시하기 위한 것이지, 이를 제한하기 위한 것은 아니다.

[0579] **5. 실시예**

[0580] 이 섹션(즉, 섹션 5)의 실시예는 예시로서 제공된 것이며, 제한하는 것이 아니다.

[0581] **5.1 실시예 1: 항-BTN1A1 항체 생산**

[0582] **5.1.1 항-BTN1A1 항체 생산**

[0583] BTN1A1 mAb는 표준 기법을 사용하여 BTN1A1 폴리펩티드에 대해 생산되었다(예를 들어, 래트에 면역원으로 BTN1A1 에피토프를 포함하는 폴리펩티드를 주사(문헌 [Aurrand-Lions et al., Immunity, 5(5):391-405(1996)])). 분원에 기술된 바와 같은 항-BTN1A1 항체를 생산하는 절차는 **도 1**에 나타난 일반적인 작업 흐름 및 **표 13A 내지 13E**에 요약된 프로토콜에 따른다.

표 13A. 면원역 제조

[0584]

단계	가격 ($)	TAT (주)	전달물	QC 표준
1상: 면역원 제조 (SC2032-PF)				
펩티드 합성 EVEVGDRTDWAIGVC (펩티드 4) (서열 번호 23)	250	3-4	2mg 유리 펩티드	MS&HPLC
담체 단백질과 접합	161	1	/	/
펩티드 합성 RKKVSPAVLVHRDGREQEAE (ECD1 펩티드) (서열 번호 70)				

표 13B. 동물 면역

2상: 동물 면역(SC2033-PF)				
선택 1: 피닉스 프로토콜을 이용한 동물 면역 (토끼 4마리/펩티드 4회 주사) (인증되지 않은 시설*)	3750	4	4차 면역 후 항혈청 보고	간접 ELISA
선택 2: 기존 프로토콜을 이용한 동물 면역 (토끼 2마리/펩티드 3회 주사, 총 토끼 6마리) (인증되지 않은 시설*)	3168	4-6	3차 면역 후 항혈청 보고	간접 ELISA
*AAALAC 및 OLAW 인증 시설에 대한 가격은 V. 프로젝트 절차의 2상에서 확인한다.				
3차 면역 후 테스트 시료(기존 프로토콜에만 해당)				
선택 1: 토끼4 마리에 대한 항원 펩티드를 이용한 소규모 항원 친화성 정제 (음성 대조군으로서 총 0.1mg의 토끼 IgG) (SC2039-PF)	964	2	3차 면역 후 0.1mg 정제된 항체/토끼	간접 ELISA
선택 2: 토끼 6마리에 대한 항혈청에 황산암모늄 침전 (음성 대조군으로서 총 0.1mg의 토끼 IgG) (SC2033-PF)	486	1	3차 면역 후 1mg AS-침전된 총 단백질/토끼	간접 ELISA

[0585]

표 13C. B 세포 클로닝 및 스크리닝

3상: B 세포 클로닝 및 스크리닝(SC2034-PF)				
선택 1: B세포 클로닝 1회 및 보고만 수행	13000	2-3	보고만 수행	간접 ELISA
선택 2: B세포 클로닝 1회 및 상층액	16000	4-5	1ml 상층액/클론, 최대 클론 20개	간접 ELISA
1 회의 클로닝에 대해 한 가지 추가 물질을 이용하여 스크리닝 (선택 사항)	804/물질	/	/	/

[0586]

표 13D. 항체 시퀀싱 및 소규모 형질감염

4상: 항체 시퀀싱 및 소규모 형질감염				
항체 시퀀싱 (SC2040-PF)	4800	1-2	최대 5개의 양성 클론에 대한 시퀀싱 보고	시퀀싱 및 정렬 보고
소규모 재조합 상층액 제조 (SC2038-PF)	1100	2	5ml 상층액/최대 5개 클론으로부터의 클론	간접 ELISA
소규모 재조합 항체 정제 (SC2039-PF) (선택 사항)	1200	2	0.1mg 재조합 항체/최대 5개 클론으로부터의 클론	간접 ELISA
추가 전달물				
선택 1: 추가 항체 서열 및 상층액 전달 (>10개 클론) (SC2040-PF+ SC2038-PF)	1125/클론	3-4	한 클론에 대한 시퀀싱 보고 5ml 상층액/최대 5개 클론으로부터의 클론	간접 ELISA
선택 2: 추가 항체 서열 및 소규모 정제된 항체 전달(>10개 클론) (SC2040-PF+ SC2038-PF+SC2039-PF)	1366/클론	6	한 클론에 대한 시퀀싱 보고 0.1mg 재조합 항체/클론	간접 ELISA

[0587]

표 13E. 재조합 항체 생산 및 대규모 다클론 항체 정제

5상: 재조합 항체 생산 (SC2038-PF+SC2039-PF) (선택사항)				
rAb 생산	1670/클론	4-6	3~5 mg rAb/클론	간접 ELISA
6상: 대규모 다클론 항체 정제(SC2038-PF+SC2039-PF)(선택사항)				
다클론 항체 정제(토끼 4마리)	321/토끼	3-4	정제된 다클론 항체	간접 ELISA

[0588]

[0589] 특히, BTN1A1 펩티드(서열 번호 23의 펩티드 4)는 BTN1A1 ICD(**도 2**를 참조한다)로부터 선택되어 제조되었다. 펩티드 4는 KLH 담체 단백질(열쇠구멍삿갓조개 헤모시아닌, 피어스(Pierce))과 커플링되어 뉴질랜드 토끼를 면역시키는 데 사용되었다. 면역 후 혈액 시료는 각각 4차, 5차, 6차 및 7차 면역 접종 후에 토끼로부터 채취되었다(#R06820, #R6821, #R06822, #R06823). 혈청 시료를 연속 희석(1:1,000 내지 1:512,000)하여 ELISA에 의해 BTN1A1 펩티드 4, BTN1A1 ICD 또는 변성 BTN1A1 ICD와의 결합에 대해 스크리닝되었다. 정량화된 결과는 **도 3a** 내지 **3c**에 표시되었다.

[0590] 또한, 인간 BTN1A1 서열(서열 번호 1)로부터 BTN1A1 펩티드(서열 번호 70의 ECD1 펩티드)가 선택되고 제조되었

다. ECD1 펩티드는 KLH 담체 단백질(열쇠구멍삿갓조개 헤모시아닌, 피어스)과 커플링되어 뉴질랜드 토끼를 면역시키는 데 사용되었다. 면역 후 혈액 시료는 각각 4차, 5차, 6차, 및 7차 면역 접종 후에 토끼에서 채취되었다(#R10608, #R10609, #R10610 및 #R10611). 혈청 시료를 연속 희석(1:1,000 내지 1:512,000)하여 BTN1A1 ECD1 또는 변성 BTN1A1 ECD와의 결합에 대해 스크리닝되었다.

[0591] 항-BTN1A1 항체를 생산하는 하이브리도마 클론은 당업계에 알려진 방법을 사용하여 생산되었다. 클론은 ELISA에 의해 BTN1A1 펩티드 4, hBTN1A1 ICD 및 변성 hBTN1A1 ICD와의 결합에 대해 스크리닝되었다. 정량화된 결과는 **표 14**에 요약되어 있으며 도 **4a** 내지 **4c**에 표시되어 있다. 클론 43H11이 선택되었다.

표. 14 ELISA를 통한 BTN1A1 항체 클론 선택

	펩티드 4		ICD		변성 ICD	
	GenScript	STCube	GenScript	STCube	GenScript	STCube
10A4	0.449	0.098	0.139	0.077	0.613	0.042
17G2	0.979	0.588	0.093	0.198	0.848	0.042
19B10	0.472	0.687	0.813	0.969	1.861	0.053
25A11	1.466	1.023	0.386	0.926	1.728	0.054
30C5	0.654	0.665	0.759	0.801	1.783	1.368
31D4	0.154	0.084	0.116	0.074	0.466	0.043
39D11	0.195	0.299	0.17	0.245	0.8	0.043
43H11	0.609	0.945	1.601	1.98	2.267	0.111
50D2	0.696	0.645	0.775	0.579	1.752	0.047
65D6	0.328	0.306	0.124	0.278	0.696	0.042
73D4	1.161	0.601	0.852	0.706	1.591	0.061
83G8	0.85	0.412	0.292	0.382	1.024	0.047
86D4	0.466	0.253	0.85	0.989	1.64	0.068
86F3	0.418	0.152	0.17	0.127	0.621	0.043
86H2	0.684	0.418	0.269	0.419	1.122	0.048
87A8	0.363	0.236	0.833	0.744	1.607	0.058
88F8	0.484	0.268	0.306	0.218	0.938	0.042
89G12	0.204	0.143	0.336	0.207	0.892	0.045
90D10	1.399	0.678	1.325	1.54	2.186	0.081
92A7	1.362	0.729	0.313	1.886	1.336	0.064
97H1	2.104	0.449	0.179	1.263	1.257	0.044
99G11	0.992	0.231	0.388	0.429	1.507	0.041
음성	0.074	0.048	0.063	0.04	0.062	0.041
양성	2.39	3.314	0.821	3.245	2.439	0.253

[0592]

[0593] 항-BTN1A1 항체를 생산하는 추가 하이브리도마 클론은 당업계에서 알려진 유사한 방법을 사용하여 생산되었다. 클론은 ELISA에 의해 BTN1A1 ECD1, hBTN1A1-His 및 KLH와의 단독 결합에 대해 스크리닝되었다. 정량화된 결과는 **도 30a 및 30b**에 요약되어 있다. 클론 43G3-1 및 85F1-1이 선택되었다.

[0594] **5.1.2 항체 STC43H11-1의 특성화**

[0595] 클론 #43H11(STC43H11-1)에 의해 생산된 항체가 정제되고 추가 특성화를 거쳤다. 먼저, ELISA를 통해 펩티드 4, hBTN1A1 ICD 및 변성 hBTN1A1 ICD를 사용하여 STC43H11-1에 대한 BTN1A1의 특이적 결합에 대해 평가되었다. 정량화된 결과는 **표 15 및 16**에 요약되어 있으며, **도 6a 내지 6b**에 표시되었다.

표. 15 펩티드 4, hBTN1A1 ICD 또는 변성된 hBTN1A1 ICD 와 STC43H11-1 간의 상호작용

클론 번호	BTN1A1 펩티드		hBTN1A1 ICD		변성 hBTN1A1 ICD	
	저장 용액	10배 희석	저장 용액	10배 희석	저장 용액	10배 희석
STC43H11-1	2.875	2.834	2.927	2.959	2.866	2.897

[0596]

표. 16 펩티드 4 또는 hBTN1A1 ICD 와 정제된 STC43H11-1 간의 상호작용

항체 (ug/mL)	펩타이드 4에 대한			hBTN1A1-ICD에 대한		
1	2.169	2.18	2.165	2.159	2.14	2.151
0.5	2.196	2.177	2.154	2.078	2.069	2.117
0.25	2.13	2.11	2.124	2.004	2.009	2.029
0.125	2.013	1.98	1.959	1.903	1.915	1.938
0.063	1.752	1.724	1.726	1.762	1.725	1.789
0.031	1.408	1.401	1.405	1.479	1.487	1.491
0.016	0.994	1.017	0.996	1.15	1.124	1.149
0.008	0.672	0.684	0.683	0.823	0.789	0.808
0.004	0.424	0.428	0.416	0.543	0.519	0.54
0	0.042	0.042	0.043	0.041	0.043	0.046

[0597]

[0598] 다음으로, STC43H11-1 항체에 대한 시퀀싱 및 이소타이핑분석이 수행되었다. 특히, 총 RNA가 RNA-easy 단리 시약 키트(Vazyme, Cat. No. R701-01-AA)를 사용하여 B 세포에서 단리되었다. 그 다음 총 RNA가 PrimeScript™ 1st Strand cDNA Synthesis 키트의 기법 메뉴얼에 따라 이소타입-특이적 안티센스 프라이머 또는 범용 프라이머를 사용하여 cDNA로 역전사되었다. 중쇄 및 경쇄 항체 단편이 GenScript의 표준 운영 절차(SOP)에 따라 특정 프라이머를 사용하여 증폭되었다. 증폭된 항체 단편은 표준 클로닝 벡터에 별도로 클로닝되었다. 콜로니 PCR을 수행하여 적합한 크기의 삽입물을 갖는 클론이 스크리닝되었다. 공통 서열을 얻었다. 항체 분자는 IgG 중쇄 및 카파 경쇄를 갖는다(**도 6a 내지 6c**를 참조한다).

[0599] **5.1.3 항체 STC43G3-1 및 STC85F1-1의 특성화**

[0600] 클론 #43G3-1(STC43G3-1) 및 #85F1-1(STC85F1-1)에 의해 생산된 항체가 정제되어 추가 특성화가 수행되었다. 먼저, ELISA를 통해 변성 인간 BTN1A1-His, 인간 BTN1A1-His 및 ECD1 펩티드를 사용하여 BTN1A1에 대한 STC43G3-1 및 STC85F1-1 특이적 결합에 대해 평가했다. 정량화된 결과는 **도 31a 내지 31b**에 표시되었다.

[0601] 다음으로, STC43G3-1 및 STC85F1-1 항체에 대한 시퀀싱 및 이소타이핑 분석이 수행되었다. 특히, 총 RNA가 RNA-easy 단리 시약 키트(Vazyme, Cat. No. R701-01-AA)를 사용하여 B세포에서 단리되었다. 그 다음 총 RNA가 PrimeScript™ 1st Strand cDNA Synthesis 키트의 기법 메뉴얼에 따라 이소타입-특이적 안티센스 프라이머 또는 범용 프라이머를 사용하여 cDNA로 역전사되었다. 중쇄 및 경쇄 항체 단편이 GenScript의 표준 운영 절차(SOP)에 따라 특정 프라이머를 사용하여 증폭되었다. 증폭된 항체 단편이 표준 클로닝 벡터에 별도로 클로닝되었다. 콜로니 PCR을 수행하여 적합한 크기의 삽입물을 갖는 클론이 스크리닝되었다. 공통 서열을 얻었다. 항체 분자는 IgG 중쇄 및 카파 경쇄를 갖는다(**도 28 및 29**를 참조한다).

[0602] **5.1.4 BTN1A1을 검출하기 위한 면역조직화학 방법**

[0603] IHC 프로토콜은 다음 단계를 포함하였다: 1) 슬라이드 워머에서 60℃에서 상기 슬라이드를 60분 동안 구워서 슬라이드를 제조한다(슬라이드는 본원에 기술된 바와 같은 조직을 포함한다); 2) 낮은 pH 회수 완충액을 사용하여 Dako 시스템을 사용하여 항원 회수를 수행한다; 3) 슬라이드를 Vector Labs Bloxall 퍼로시다제 차단 용액에서 10분간 배양한 다음 1x Dako 완충액에서 5분간 세척한다; 4) 슬라이드를 2.5% 말 혈청에서 20분간 항온처리한다; 5) 1차 항체를 2.5% 말 혈청에서 원하는 농도(예를 들어, 토끼 IgG - 5μg/mL, STC43H11-1, STC43G3-1 또는 STC85F1-1 - 5μg/mL, GenScript 배양 보충제 50μL)로 희석한 다음 희석된 1차 항체에서 60분간 슬라이드를 항온처리한다; 1x Dako 완충액에서 5분간 슬라이드를 세척한다; 5) 슬라이드를 Vector Labs Amplifier 항체에서 15분간 항온처리한 다음 1x Dako 완충액에서 5분간 슬라이드를 세척한다; 6) 슬라이드를 Vector Labs 항-염소 IgG HRP-접합 2차 항체에 30분 동안 항온처리한 다음 1x Dako 완충액으로 두 번 세척한다; 7) Vector Labs 키트에서 동일한 부분을 합하여 크로모젠(Chromogen) 용액을 제조한 다음 슬라이드를 크로모젠 용액에 6분 동안 항온처리하고 원하는 색상이 나타나면 멈춘다; 슬라이드를 1x Dako 완충액에서 두 번 세척한다; 8) 슬라이드를 탈이온수로 헹구고, 헤마톡실린(hematoxylin)에 2분 동안 항온처리한 다음, 물에 5분 동안 두 번 헹구고, 슬라이드를 1x Dako 완충액에 30초 동안 담근 다음, 물에 헹군다; 그리고 9) 슬라이드를 에탄올 농도 구배를 통해 크실렌으로 옮긴다; 슬라이드를 장착하고 밤새 말린다. 항체 STC43H11-1, STC43G3-1 및 STC85F1-1은 다양한 면역조직화학 또는 면역세포화학 검정에서 면역염색에 사용되었으며, 그 결과는 **도 8** 내지 **도 20** 및 **도 32** 및 **33**에 나타난다. 다양한 면역조직화학 또는 면역세포화학 검정에서 면역염색을 수행하기 위한 프로토콜이 본원에 기술되었다.

[0604] **도 8은** 면역조직화학 검정을 통해 STC43H11-1 또는 대조 IgG(상부 패널)에 의해 염색된 HEK293T 세포에 의해 발현된 BTN1A1 단백질을 검출한 결과를 나타낸다. BTN1A1을 발현하지 않는 HEK293T 세포는 음성 대조군(왼쪽 열)으로 포함되었다.

[0605] **도 9a 내지 9c는** STC43H11-1 또는 항-PD-L1 항체를 사용한 다양한 조직 시료(조직학적으로 정상(HN), 방광, 비소세포폐암, 난소, 대장, 췌장)의 면역염색을 나타낸다.

[0606] **도 10a 내지 10e**는 2 μg/mL(**도 10c**), 5 μg/mL(**도 10d**) 및 10 μg/mL(**도 10d**) 농도의 STC43H11-1을 사용한 조직 마이크로어레이("TMA")의 면역염색을 나타낸다. 2 μg/mL 농도의 토끼 IgG에 의한 염색을 사용한 음성 대조군이 포함되었다(**도 10a**).

[0607] **도 11은** BTN1A1을 발현하는 포르말린 고정 파라핀 포매(FFPE) 세포에서 면역조직화학법에 의한 BTN1A1 단백질의 검출을 나타낸다. STC43H11-1은 2 μg/mL의 농도로 면역염색에 사용되었다.

[0608] **도 12는** 조직 시료(LC-642b TMA)에 대한 면역조직화학 검정에서 IgG(음성 대조군), 토끼 다클론 항체 R4-17(대조군), STC43H11-1 및 E1L3N(PD-L1) 항체를 각각 사용한 조직 시료의 면역염색을 나타낸다. STC43H11-1은 2 μg/mL의 농도에서 면역염색에 사용되었다.

[0609] **도 13은** 조직 시료(LC-642b: 6F)에 대한 면역조직화학 검정에서 IgG(음성 대조군), 토끼 다클론 항체 R4-17(대조군), STC43H11-1 및 E1L3N 항체를 각각 사용한 조직 시료의 면역염색을 나타낸다. STC43H11-1은 2 μg/mL의 농도로 면역염색에 사용되었다.

[0610] **도 14는** 조직 시료(LC-642b: 6G)에 대한 면역조직화학 검정에서 IgG(음성 대조군), 토끼 다클론 항체 R4-17(대조군), STC43H11-1 및 E1L3N 항체를 각각 사용한 조직 시료의 면역염색을 나타낸다.

[0611] **도 15는** 조직 시료(HN TMA: E6)에 대한 면역조직화학 검정에서 IgG(음성 대조군), 토끼 다클론 항체 R4-17(대조군), STC43H11-1 및 E1L3N 항체를 각각 사용한 조직 시료의 면역염색을 나타낸다. STC43H11-1은 2 μg/mL의 농도로 면역염색에 사용되었다.

[0612] **도 16은** 조직 시료(HN TMA: B3)에 대한 면역조직화학 검정에서 IgG(음성 대조군), 토끼 다클론 항체 R4-17(대조군), STC43H11-1 및 E1L3N 항체를 각각 사용한 조직 시료의 면역염색을 나타낸다. STC43H11-1은 2 μg/mL의 농도로 면역염색에 사용되었다.

[0613] **도 17은** 면역조직화학 검정에서 STC43H11-1을 사용한 여러 피부 종양 조직, 췌장암 조직 및 유방암 조직의 면역염색을 나타낸다. STC43H11-1은 2 μg/mL의 농도로 면역염색에 사용되었다.

[0614] **도 18은** 면역조직화학 검정에서 STC43H11-1을 사용한 식도암 조직 및 자궁내막암 조직의 면역염색을 나타낸다.

[0615] **도 19a 내지 19d는** 면역조직화학 검정에서 mBTN1A1을 발현하거나(하부 패널) 발현하지 않는(상부 패널) 마우스 4T1 유방암 세포의 면역염색을 나타낸다. STC43H11-1은 2 μg/mL(**도 19b**), 5 μg/mL(**도 19c**) 또는 10 μg/mL(**도 19d**)의 농도에서 면역 염색에 사용되었다. 토끼 IgG는 음성 대조군으로 10 μg/mL의 농도에서 면역 염색에 사용되었다(**도 19a**).

[0616] **도 20**은 급속 동결된 마우스 유방 지방 패드에 대한 면역조직화학에 의한 BTN1A1 단백질의 검출을 나타낸다. 마우스는 mBTN1A1(이종)에 대해 이종이거나 BTN1A1 녹아웃(KO)이었다. STC43H11-1은 10 μg/mL의 농도로 면역염색에 사용되었다.

[0617] **도 32a 및 32b**는 면역조직화학 검정에서 BTN1A1을 발현(하부 패널)하거나 발현하지 않는(상부 패널) 293T 세포의 면역염색을 나타낸다. STC43G3-1은 # g/mL의 농도로 면역 염색에 사용되었다. 토끼 IgG는 음성 대조군으로 10 μg/mL의 농도로 면역 염색에 사용되었다. 이 데이터는 STC43G3-1이 BTN1A1에 결합함을 나타낸다.

[0618] **도 33a 및 33b**는 면역조직화학 검정에서 BTN1A1을 발현하거나(하부 패널) 발현하지 않는(상부 패널) 293T 세포의 면역염색을 나타낸다. STC85F1-1은 # g/mL의 농도로 면역염색에 사용되었다. 토끼 IgG는 음성 대조군으로 10 μg/mL의 농도로 면역 염색에 사용되었다. 이 데이터는 STC85F1-1이 BTN1A1에 결합함을 나타낸다.

[0619] **5.1.5 에피토프 매핑**

[0620] STC43H11-1에 의해 인식되는 BTN1A1 에피토프는 펩티드 4에 알라닌 돌연변이를 도입하여 결정되었다. **표 17**은 검정 조건을 요약한 것이고, **표 18**은 펩티드 4에 도입된 알라닌(또는 글리신) 돌연변이의 위치를 요약한 것이다.

표. 17 에피토프 매핑 검정 조건

조건	
검정 완충액	PBS + 1 mg/ml BSA
바이오센서	단백질 A 바이오센서
Ab 단백질 포획	Ab 단백질(STC43H11-1) 3 ug/ml
결합	BTN1A1-Pep4 ala 돌연변이 단백질(100 nM)
분석 조건	1. 기준점 60초 2. 로딩 1: 700초 (Ab 단백질) 3. 세척: 300초 4. 결합: 300초 5. 해리: 900초 흔들기 속도: 800 rpm

[0621]

표. 18 펩티드 4 내의 알라닌 돌연변이 위치

알라닌 돌연변이	상응하는 서열	
BTN1A1 펩티드 4 (굵은 밑줄: 에피토프)	EVEVGDR**TD**W**AI**GVC	서열 번호 23
돌연변이체 5 (G365A)	EVEV**A**DRTDWAIGVC	서열 번호 24
돌연변이체 6 (D366A)	EVEVG**A**RTDWAIGVC	서열 번호 25
돌연변이체 7 (R367A)	EVEVGD**A**TDWAIGVC	서열 번호 26
돌연변이체 8 (T368A)	EVEVGDR**A**DWAIGVC	서열 번호 27
돌연변이체 9 (D369A)	EVEVGDRT**A**WAIGVC	서열 번호 28
돌연변이체 10 (W370A)	EVEVGDRTD**A**AIGVC	서열 번호 29
돌연변이체 11 (A371G)	EVEVGDRTDW**G**IGVC	서열 번호 30
돌연변이체 12 (I372A)	EVEVGDRTDWA**A**GVC	서열 번호 31
TRIM11 펩티드	EVEVGDRT**S**WA**L**GVC	서열 번호 32

[0622] 도 **21**은 STC43H11-1:펩티드 4 돌연변이체 결합 검정의 결과를 나타내고, STC43H11-1은 돌연변이체를 포획하고 결합 및 해리가 측정되었다. **도 22 및 23**은 STC43H11-1이 펩티드 4 및 변형 펩티드 6 및 10에 결합하였음을 나타낸다. 나타난 바와 같은 G365, T368, D369, A371 및 I372(펩티드 4 돌연변이체 # 5, 8, 9, 11, 12) 각각의 돌연변이는 펩티드 4 변이체의 STC43H11-1에 대한 결합을 상당히 감소시켜, 에피토프가 펩티드 4에서 G_{365} - - $T_{368}D_{369}$ - $A_{371}I_{372}$를 포함하는 것을 나타낸다.

[0623] 별도의 분석에서 D366, D369, W370 및 I372 위치의 돌연변이(Pep 4 돌연변이체 #6, 9, 10, 12)는 펩티드 4 변이체와 STC43H11-1의 결합을 크게 감소시켜 펩티드 4의 에피토프에 D366 - - D369W370 - I372가 포함되어 있음을 나타낸다.

표 19

펩티드	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	배수 변화
BTN1A1-pep4- WT	1.92E+05	1.62E-05	8.44E-11	1
BTN1A1-pep4- 돌연변이체 5	8.48E+04	1.46E-04	1.72E-09	20
BTN1A1-pep4- 돌연변이체 6	6.09E+04	8.20E-04	1.35E-08	**160**
BTN1A1-pep4- 돌연변이체 7	4.53E+05	1.53E-04	3.39E-10	4
BTN1A1-pep4- 돌연변이체 8	4.64E+05	8.22E-04	1.77E-09	21
BTN1A1-pep4-돌연변이체 9	2.58E+05	1.01E-02	3.91E-08	**463**
BTN1A1-pep4-돌연변이체 10	2.15E+05	1.06E-03	4.95E-09	**59**
BTN1A1-pep4-돌연변이체 11	3.06E+05	4.25E-04	1.39E-09	16
BTN1A1-pep4-돌연변이체 12	7.36E+04	7.78E-04	1.06E-08	**126**
TRIM11 pep	1.62E+05	1.00E-01	6.21E-07	**7,358**

[0624]

[0625] 별도의 분석에서, HEK293T 세포에 의해 발현된 돌연변이된 펩티드 4 변이체에 대한 STC43H11-1의 결합은 웨스턴 블롯을 사용하여 평가되었다. **도 25**에 나타난 바와 같은 D366, T368, D369, W370, A371, I372 및 G373에서의 돌연변이는 각각 펩티드 4 변이체의 STC43H11-1에 대한 결합을 상당히 감소시켰다. 웨스턴 블롯 결과는 다음과 같이 상대적 결합(%)을 계산하여 정량화되었으며, 이는 **표 20**에 요약되어 있고 **도 26**에 표시되어 있다.

$$상대적\ 결합\ (\%) = \frac{STC43H11-1\ 의\ 조정된\ 부피\ (Int)}{항-플래그의\ 조정된\ 부피\ (Int)}\ x\ 100$$

[0626]

[0627] 이러한 결과는 STC43H11-1의 에피토프가 펩티드 4에서 D_{366} - $T_{368}D_{369}W_{370}A_{371}I_{372}G_{373}$을 포함하는 것을 나타낸다.

표 20

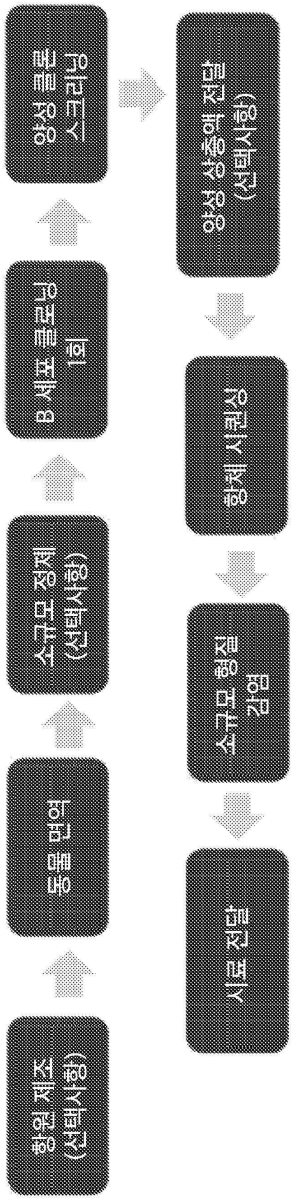
돌연변이체	플래그	**STC43H11-1**	정규화된	% 결합
	Adj. Vol. (Int)	Adj. Vol. (Int)	배수	Rel. Quant.
WT	8,417,612.78	4,021,571.00	0.477756711	100
E361A	5,845,971.63	1,347,687.00	0.230532593	48.253136
V362A	5,946,538.07	7,027,958.80	1.181857195	247.37637
E363A	8,095,168.76	2,614,950.00	0.323026002	67.613075
V364A	3,740,534.25	479,549.60	0.128203505	26.834475
G365A	5,461,070.90	2,263,576.80	0.414493209	86.758218
D366A	5,577,699.72	-227,887.00	-0.04085681	-8.551802
R367A	6,174,076.55	1,478,171.20	0.239415755	50.112484
T368A	7,549,447.82	374,347.40	0.049586064	10.378936
D369A	6,409,927.52	5,466.20	0.000852771	0.1784948
W370A	5,607,022.91	220,896.40	0.039396379	8.2461174
A371G	3,472,263.19	156,127.00	0.044964045	9.4114943
I372A	6,599,785.74	4,009.60	0.000607535	0.1271641
G373A	1,849,754.42	19,865.00	0.010739263	2.2478519
V374A	2,834,780.89	672,000.40	0.2370555	49.618455
C375A	3,629,511.99	4,798,028.60	1.321948685	276.69913
TRIM	7,497,998.53	-7,614.40	-0.00101552	-0.212561

[0628]

[0629] 다음으로, 펩티드 4와 상동 서열을 포함하는 펩티드를 STC43H11-1과의 결합 검정에 사용하여 세린/트레오닌-단백질 키나제 ICK(CILK) 이소폼 2 NP_001362326.1의 AQPVHGRTDWASKYA(서열 번호 35), l-락테이트 탈수소효소 B 쇄(LDHB) 이소폼 X1 XP_006719137의 VIKLKGYTNWAIGLS(서열 번호 36), MAM 및 LDL-수용체 클래스 A 도메인 함유 단백질 1(MALRD1) 이소폼 X1 XP_011517755.1의 TQDSEDDLDWAIGSR(서열 번호 37)을 포함하는 STC43H11-1의 BTN1A1 결합 특이성을 입증하였다. **도 24**에 나타난 바와 같이, STC43H11-1은 펩티드 4에만 특이적으로 결합하였지만 CILK1, MALRD1 또는 LDHB를 포함하여 테스트된 다른 단백질에는 결합하지 않았다.

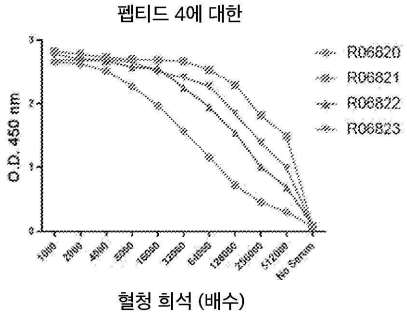
도면

도면1

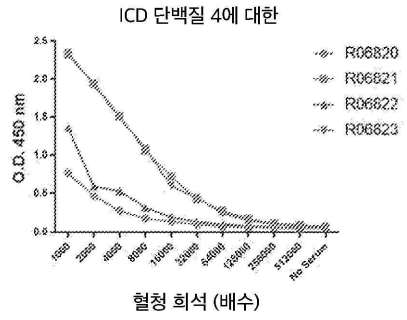

(송신단) 펄스 발생장치 생성
상관기 계산
평균 연산 수행
결과 표시
(송신단) 전체 관측
창문 통과
(송신단) 펄스 반사수 계산
B 세트 결과 표시
라디오 맵 생성

도면2

도면3

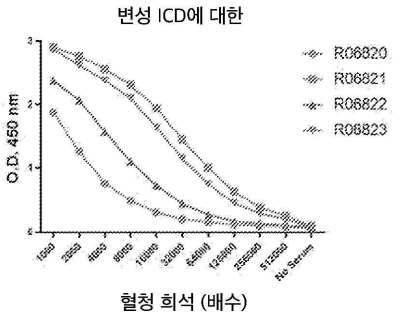


도 3a



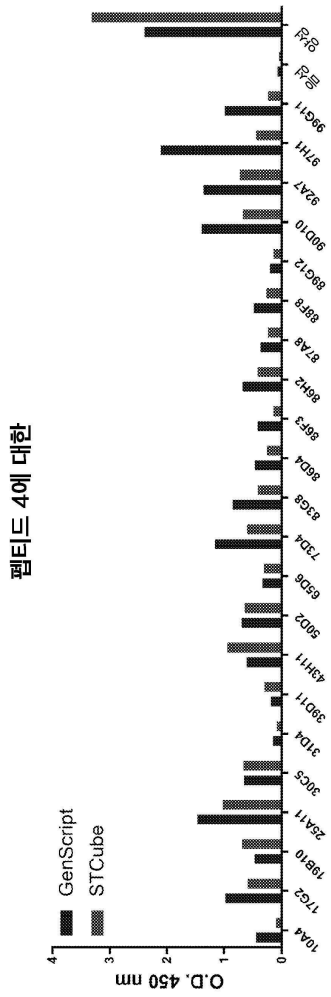
도 3b

결정 게이트
희석이 > 1:64000일 때, OD 값은 > 1.0이어야 함

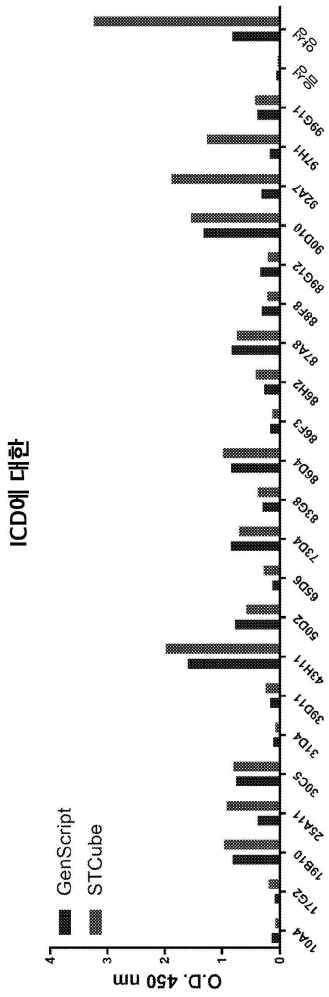


도 3c

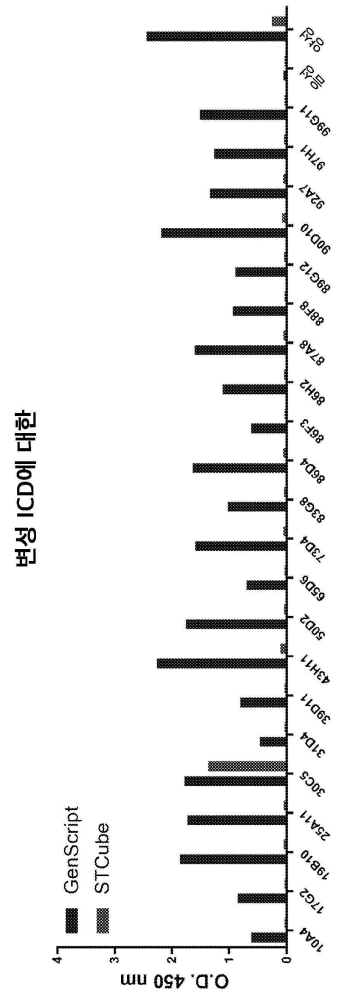
도면4a


펩티드 4에 대한
O.D. 450 nm
0
1
2
3
4
GenScript
STCube
10A4
17G2
19B10
25A11
30C5
31D4
39D11
49H11
50D2
65D6
73D4
83G8
86D4
86F3
86H2
87A8
88F8
89G12
90D10
92A7
97H1
99G11
B5
B6

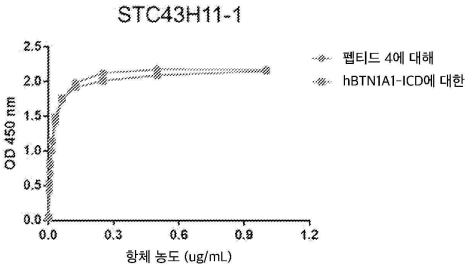
도면4b


ICD에 대한
O.D. 450 nm
0
1
2
3
4
GenScript
STCube
10A4
17G2
19B10
25A11
30C5
31D4
39D11
45H11
50D2
65D6
73D4
83G8
86D4
86F3
86H2
87A8
88F8
89G12
90D10
92A7
97H1
99G11
BSA
PBS
PA6

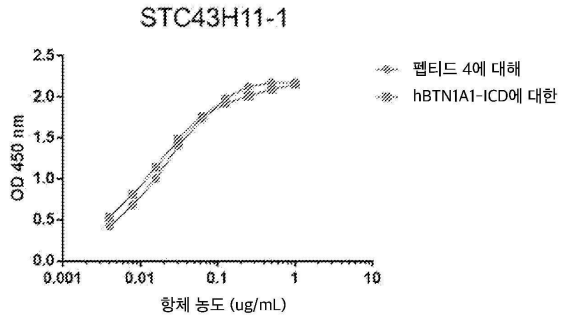
도면4c


변성 ICD에 대한
GenScript
STCube
O.D. 450 nm
0
1
2
3
4
10A4
17G2
19B10
25A11
30C5
31D4
39D11
43H11
50D2
65D6
73D4
83G8
86D4
86F3
86H2
87A8
88F8
89G12
90D10
92A7
97H1
99G11
Rat
Rbt

도면5a


STC43H11-1
OD 450 nm
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
2.5
0.0
0.3
0.6
0.9
1.2
항체 농도 (ug/mL)
펩티드 4에 대해
hBTN1A1-ICD에 대한

도면5b



도면6a

프로젝트 설명서

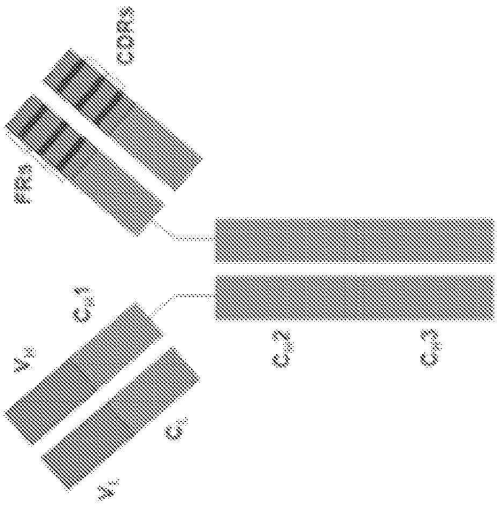
샘플	중쇄 타입	형광 강도를 정량하기 위한 99% 분위수	형광 강도를 정량하기 위한 샘플 수
V_H	IgG	1	1
V_L	카파	1	1

도면6b

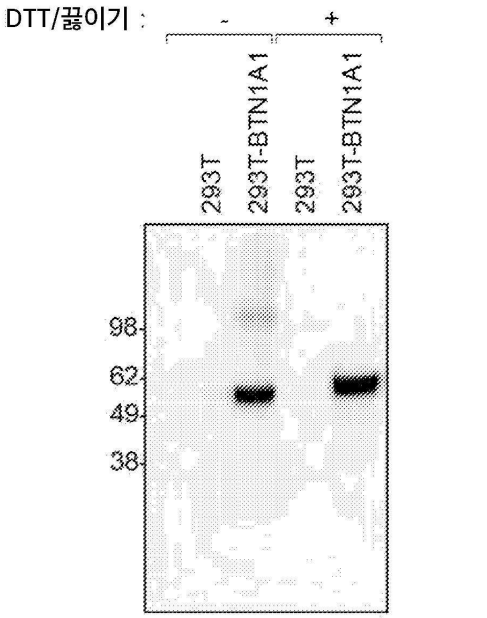
V(D)J 접합부의 IMGT 분석

서열	V-유전자 및 대립유전자	기능	V-영역 동일성 % (nt)	J-유전자 및 대립유전자	D-유전자 및 대립유전자	AA 접합부	접합부 프레임
V_H	Orycun IGHV1S44*01	생산적인	92.9% (261/281 nt)	Orycun IGHJ4*01	Orycun IGHD5-1*01	CATSNL W	프레임 내
V_L	Orycun IGKV1S46*01	생산적인	90.6% (269/297 nt)	Orycun IGKJ1-2*01	-	CLGNYD CSRADC AAF	프레임 내

도면6c

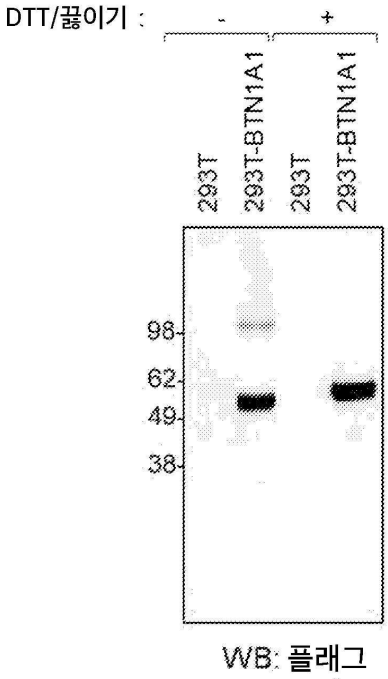


도면7a

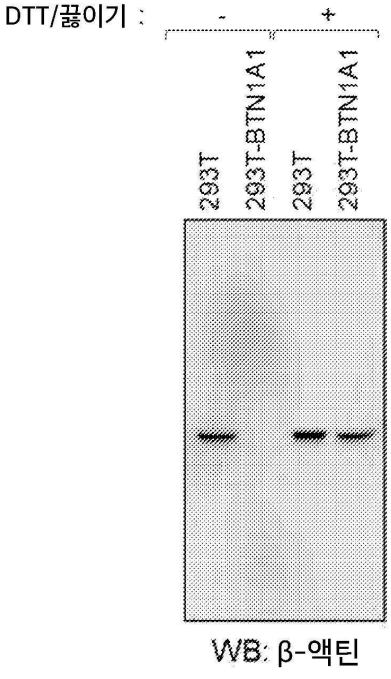


WB: STC43H11-1 (1 μg/ml)
노출: 10초

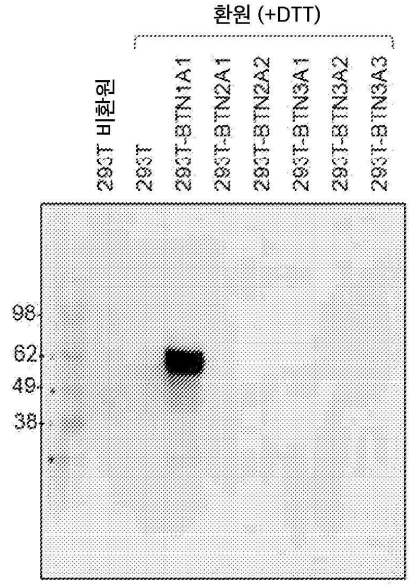
도면7b


DTT/끓이기 :
-
+
293T
293T-BTN1A1
293T
293T-BTN1A1
98
62
49
38
WB: 플래그

도면7c

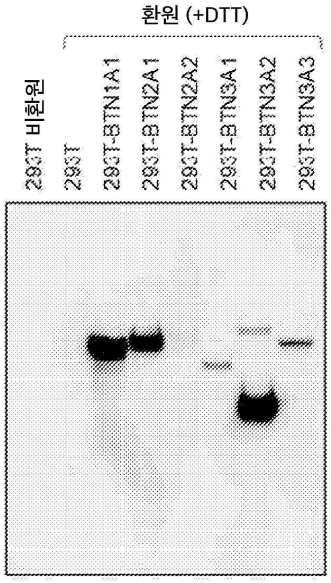

DTT/끓이기 :
-
+
293T
293T-BTN1A1
293T
293T-BTN1A1
WB: β-액틴

도면7d



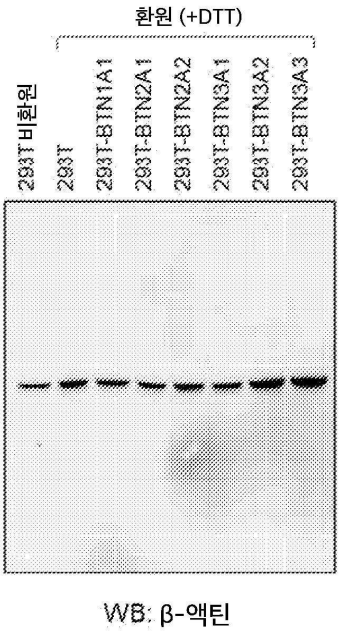
WB: STC43H11-1 (1 μg/ml)
노출: 10초

도면7e

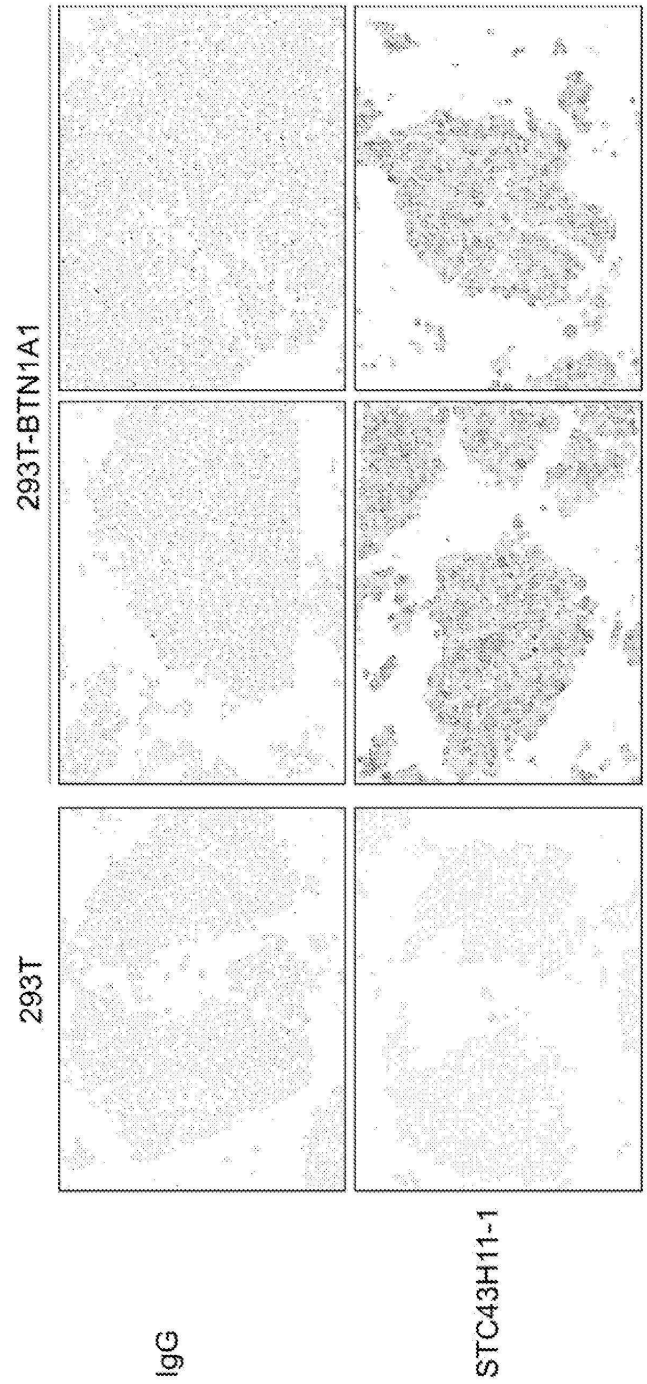


WB: 플래그

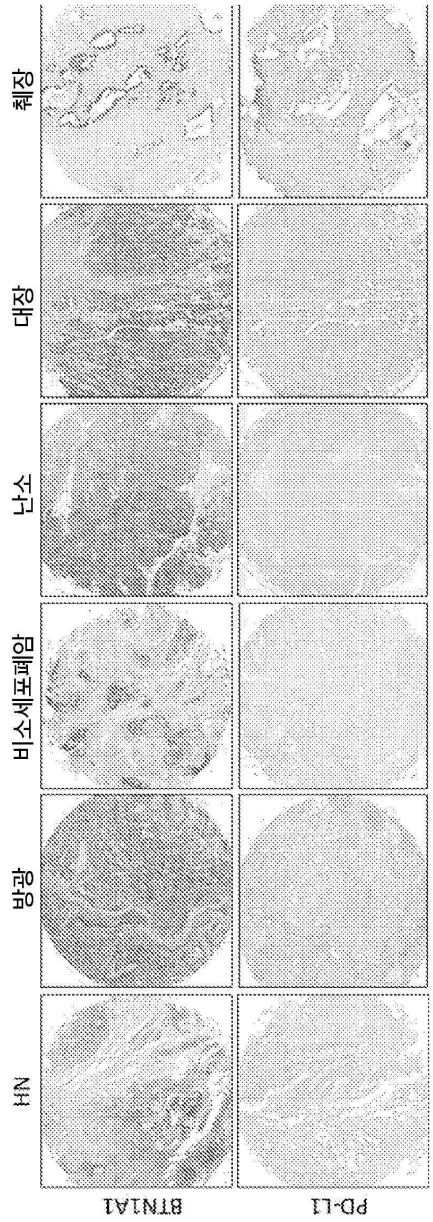
도면7f


환원 (+DTT)
293T 비환원
293T
293T-BTN1A1
293T-BTN2A1
293T-BTN2A2
293T-BTN3A1
293T-BTN3A2
293T-BTN3A3
WB: β-액틴

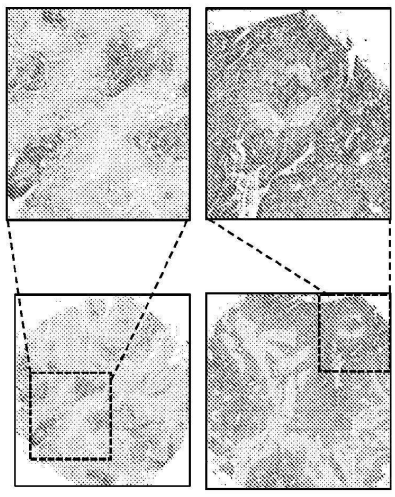
도면8



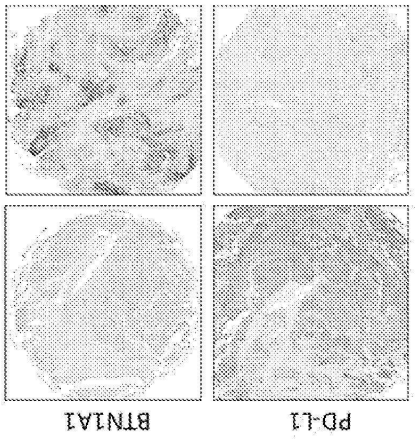
도면9a



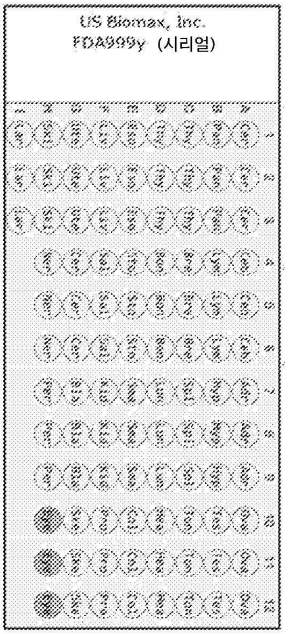
도면9b



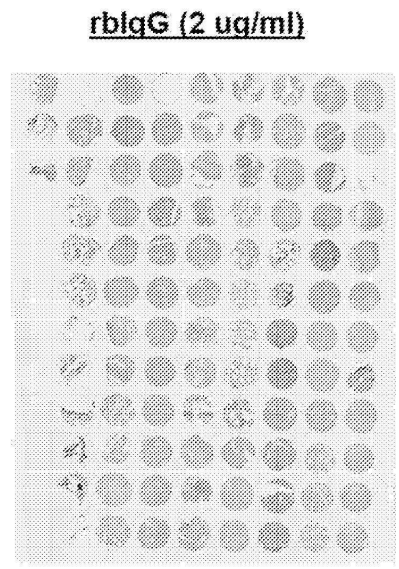
도면9c



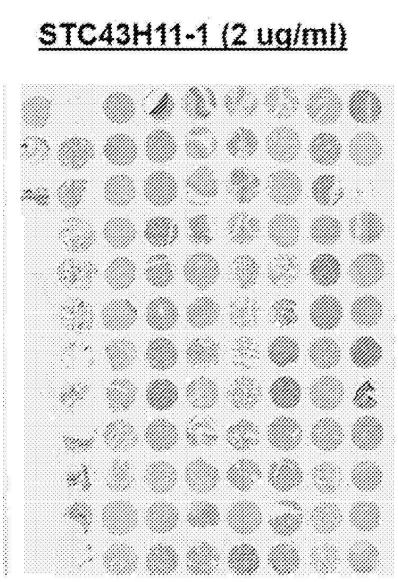
도면10a



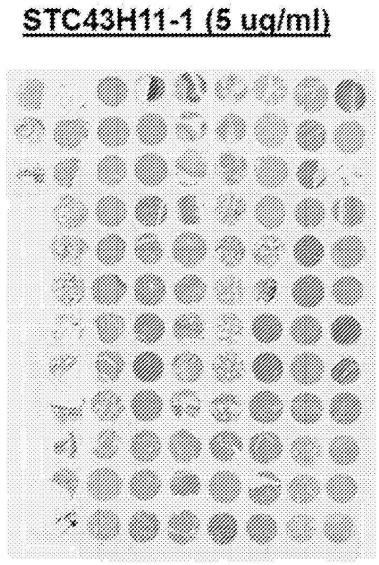
도면10b



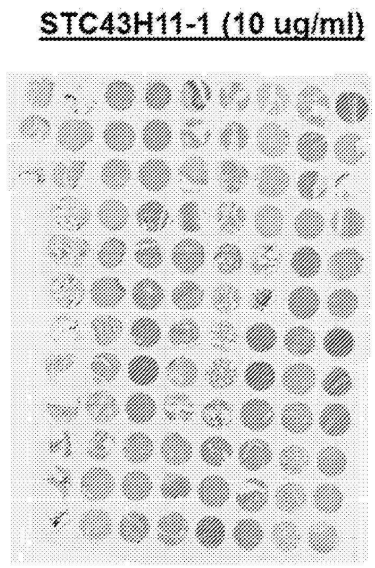
도면10c



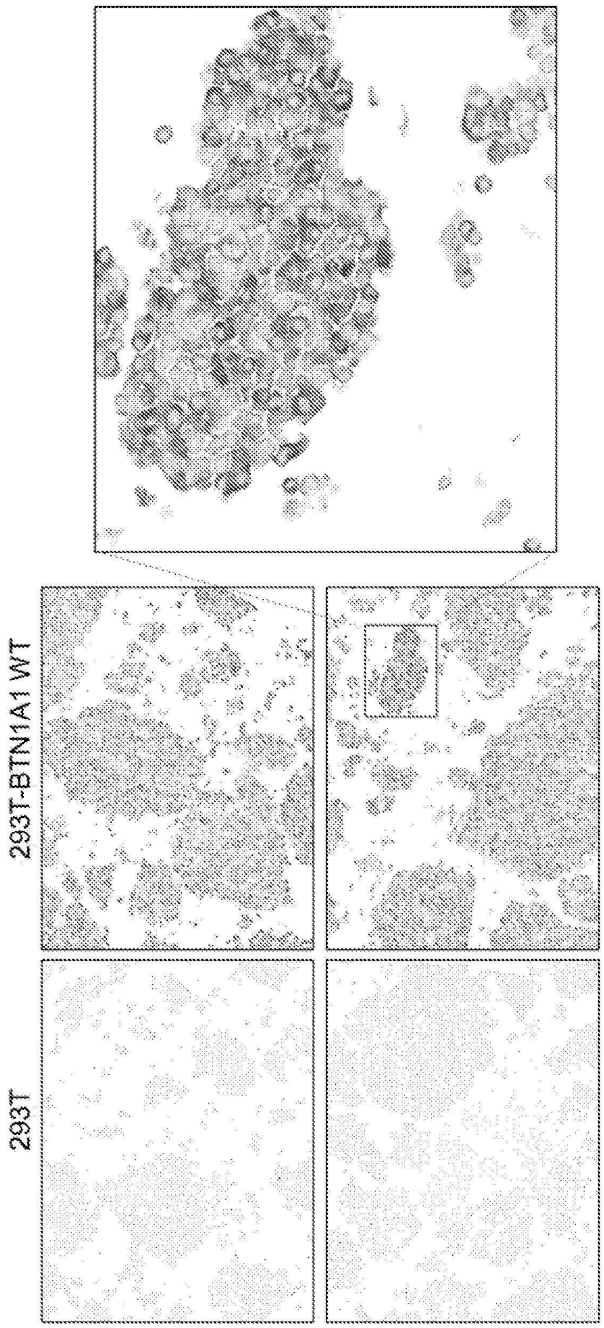
도면10d



도면10e



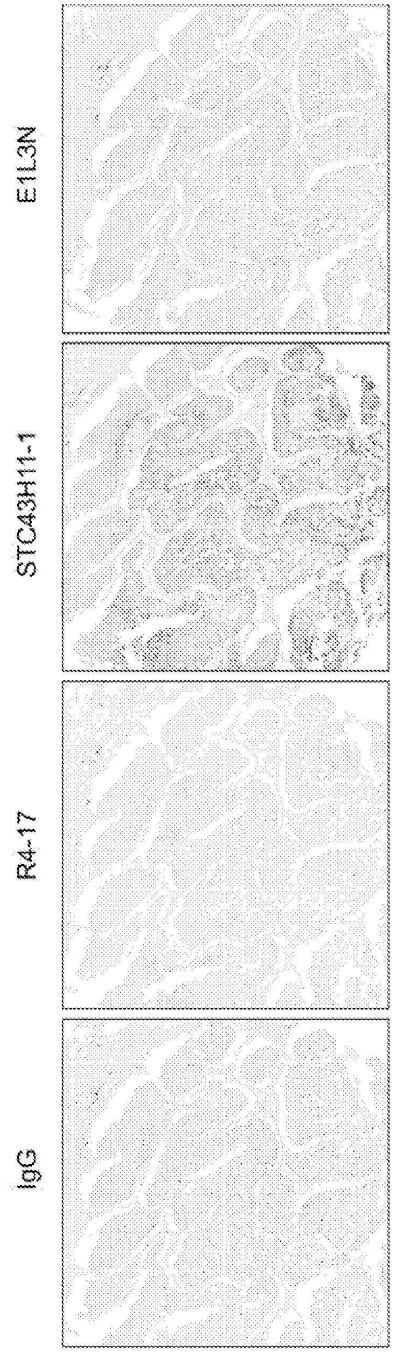
도면11



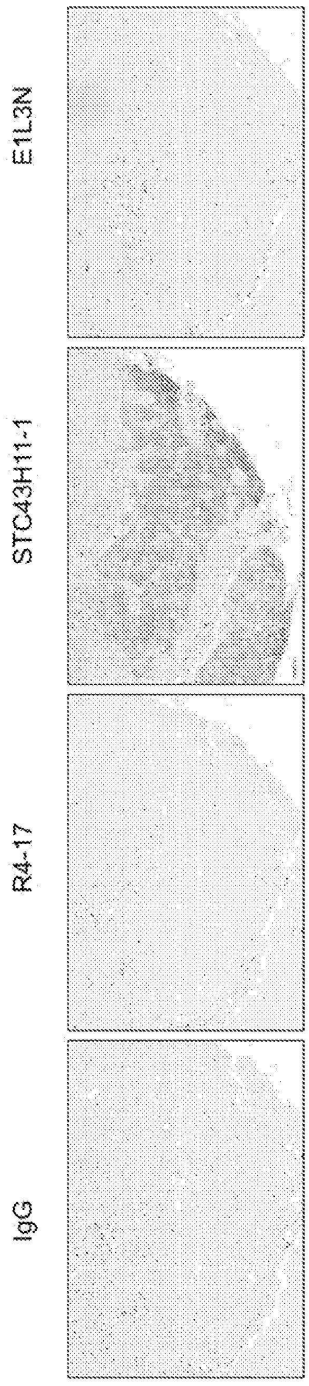
도면12

도면13

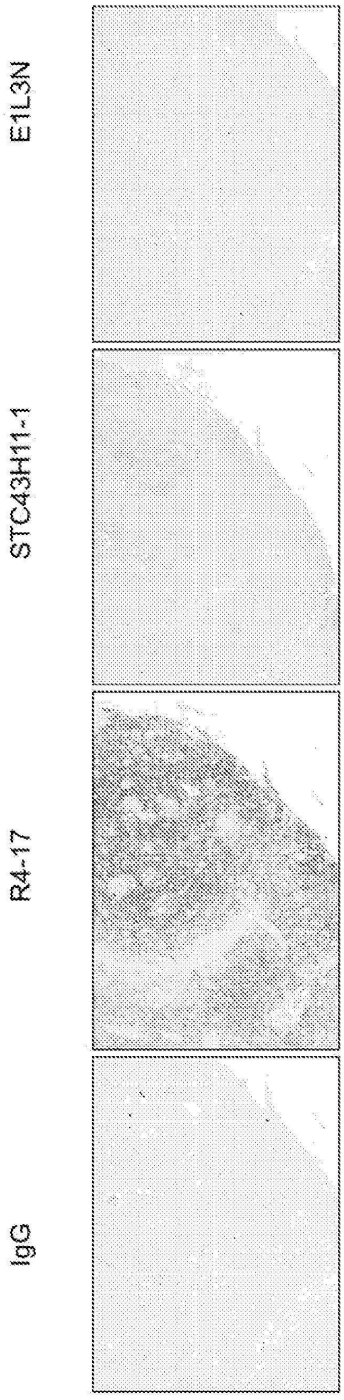
도면14



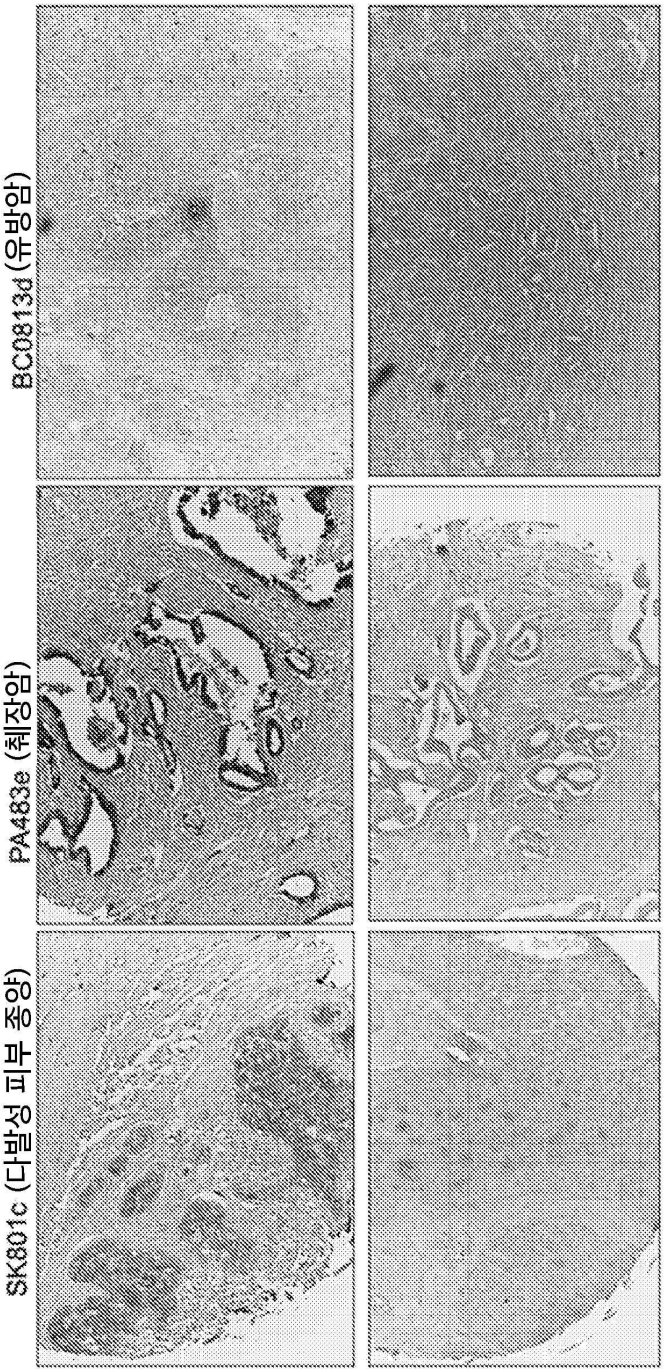
도면15



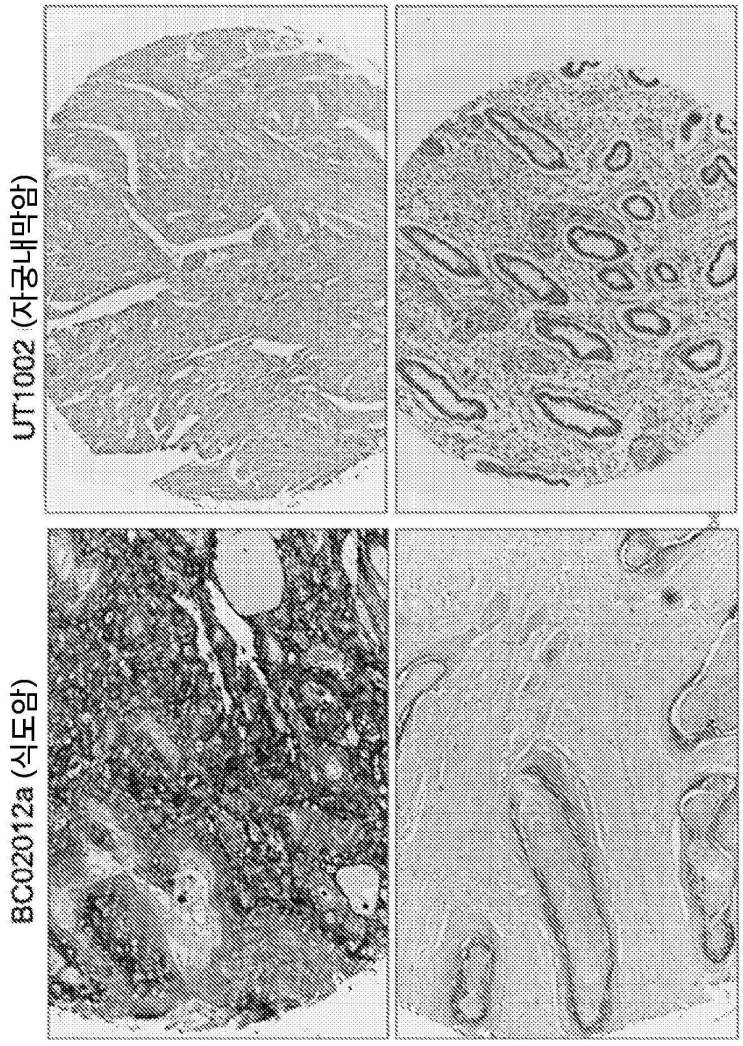
도면16



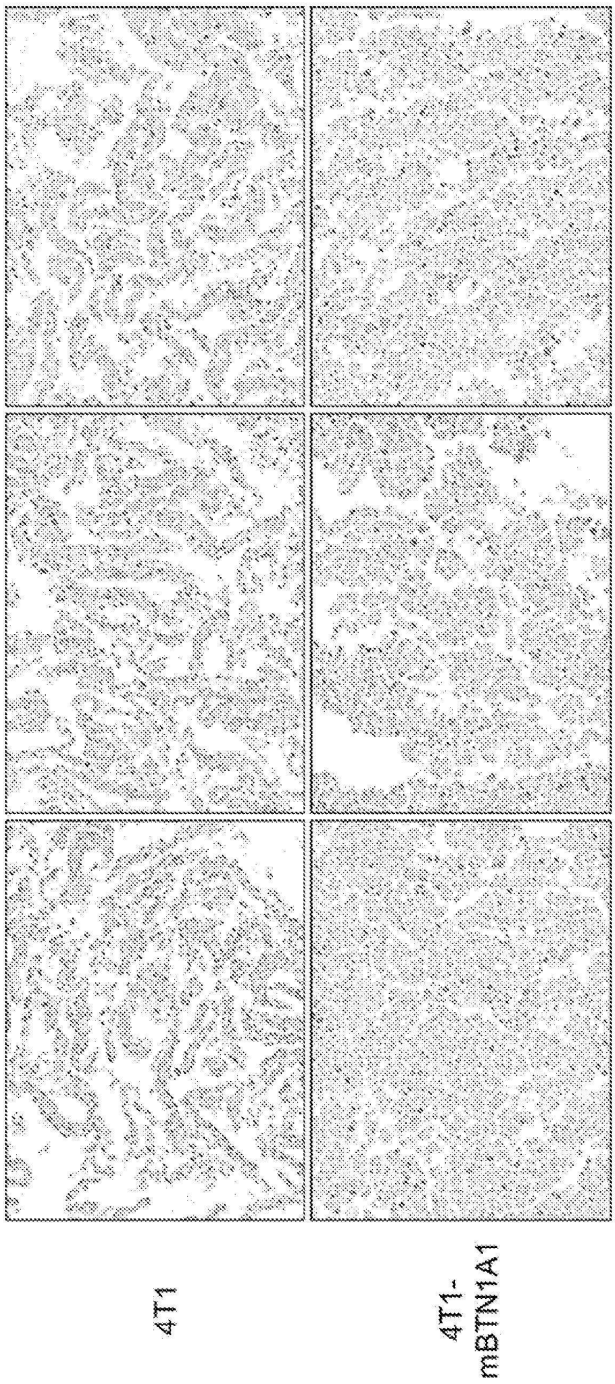
도면17



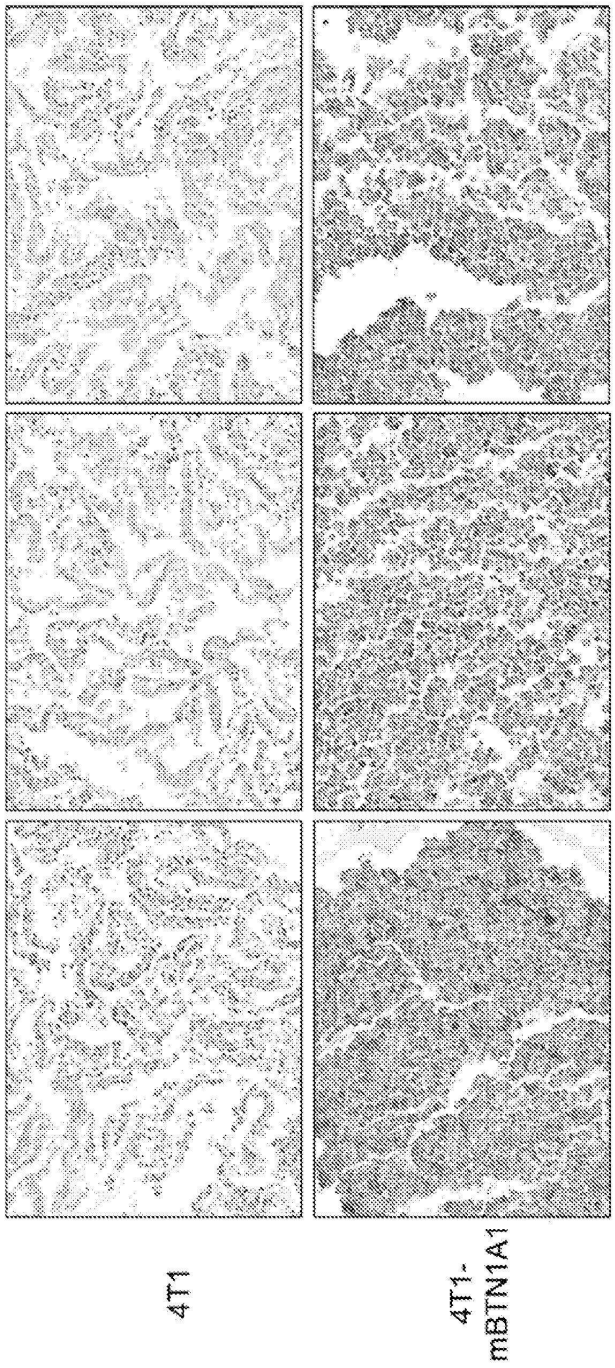
도면18



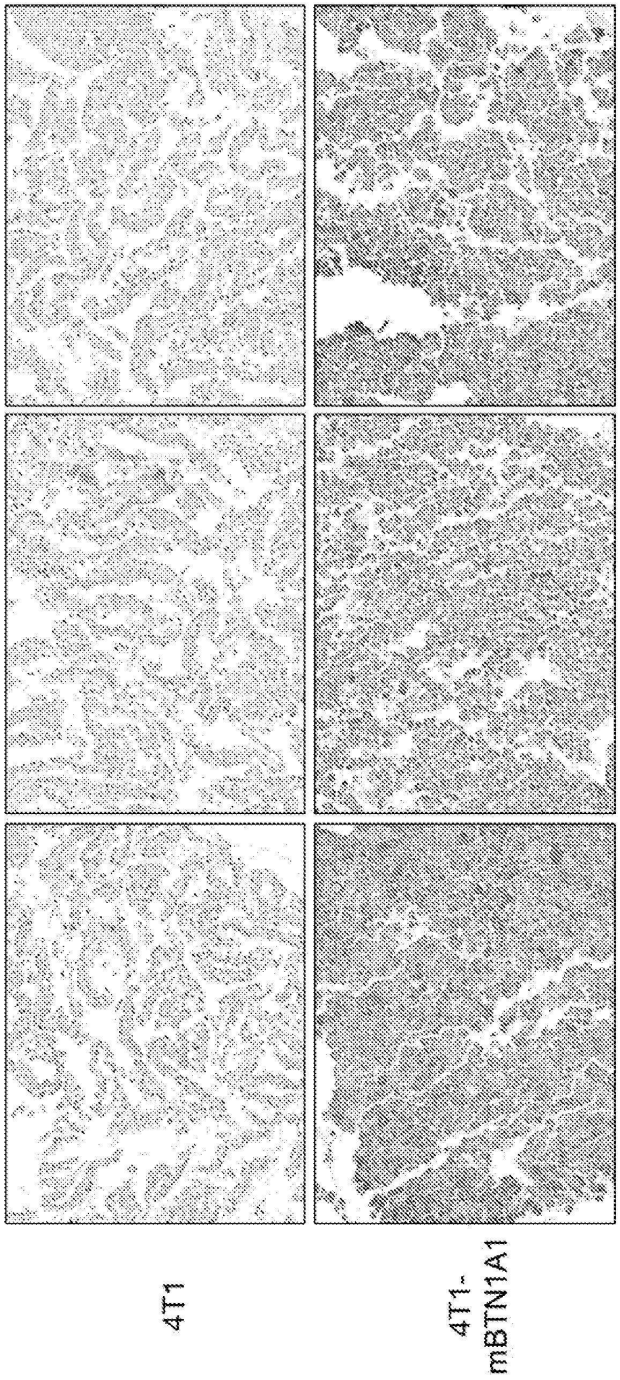
도면19a



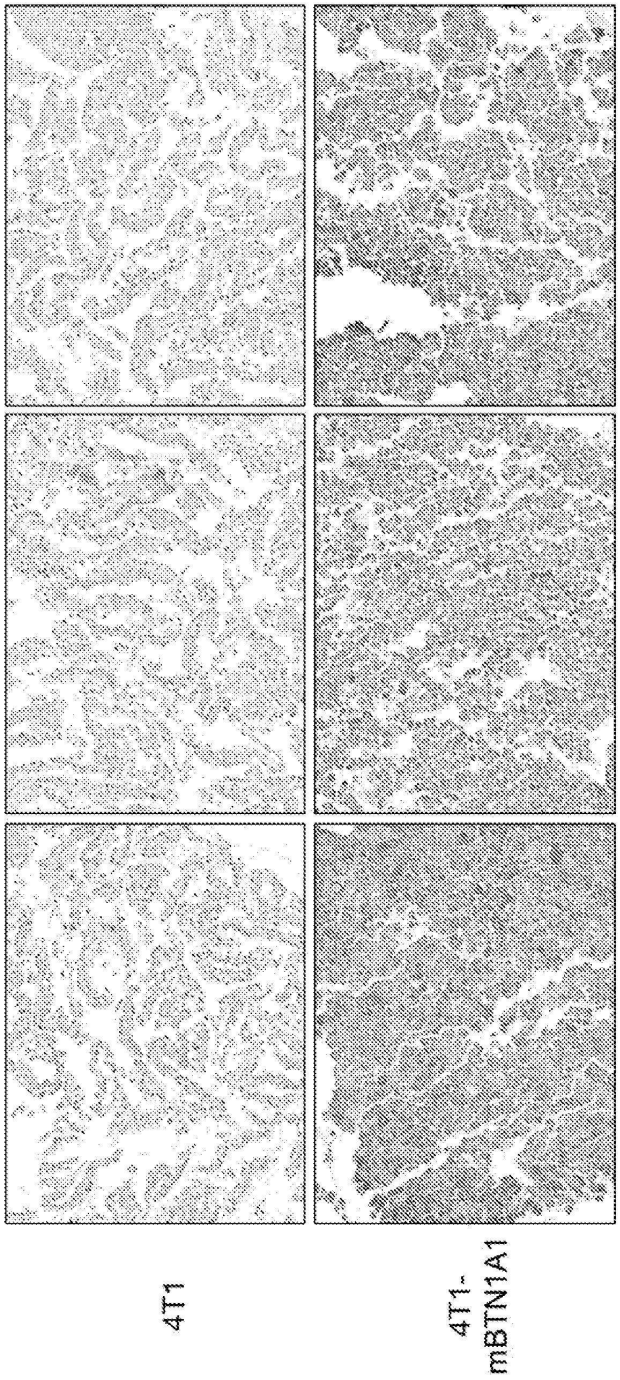
도면19b



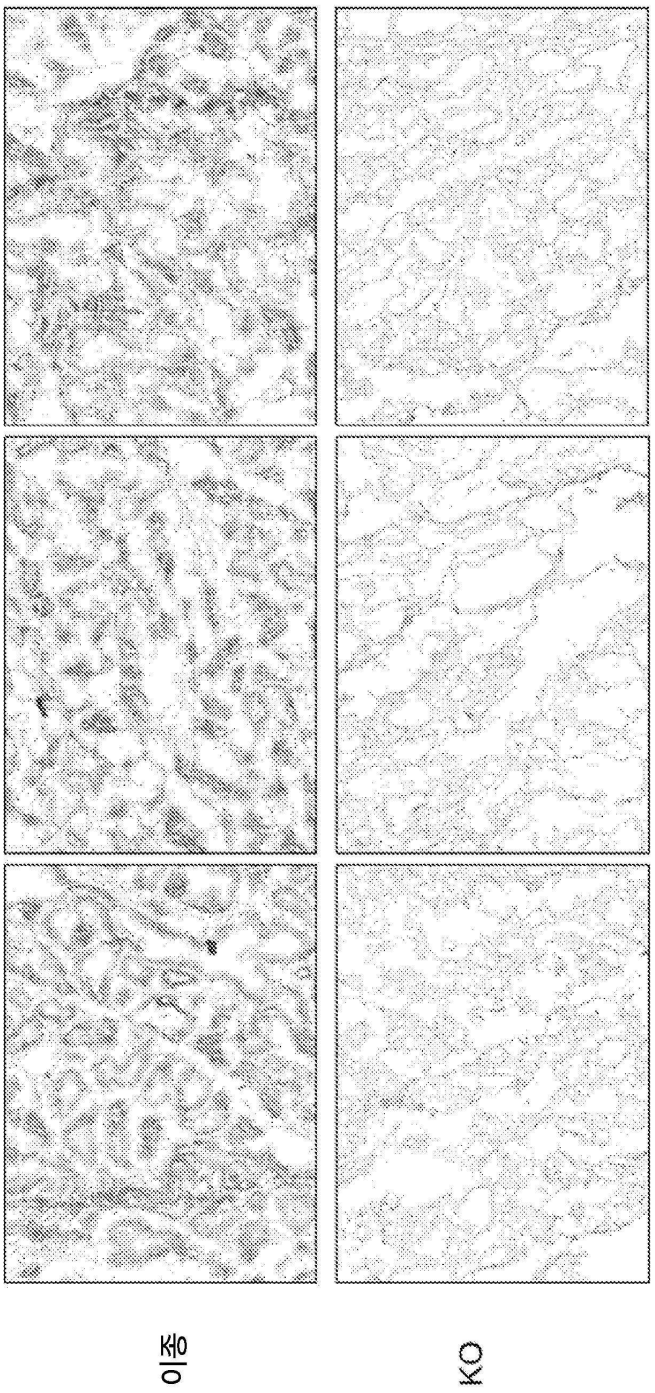
도면19c



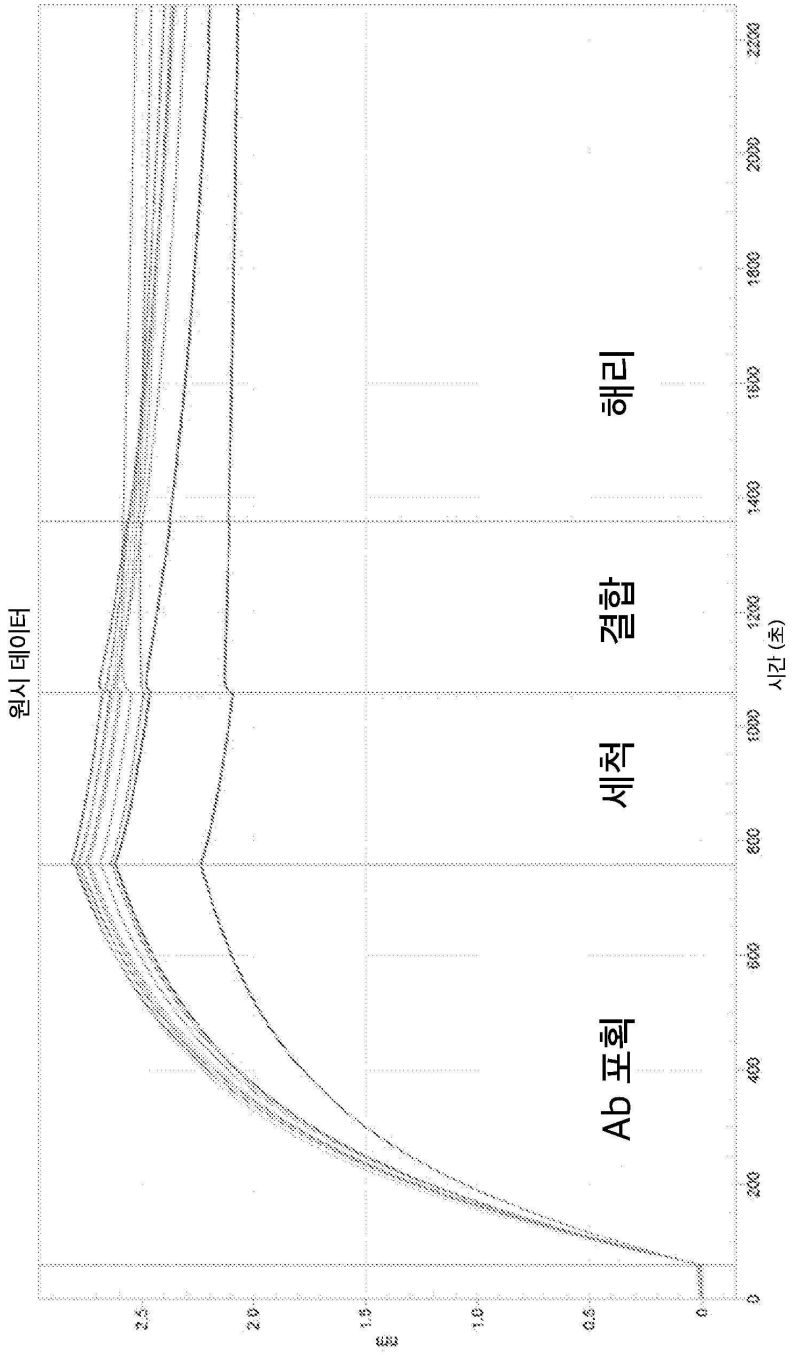
도면19d



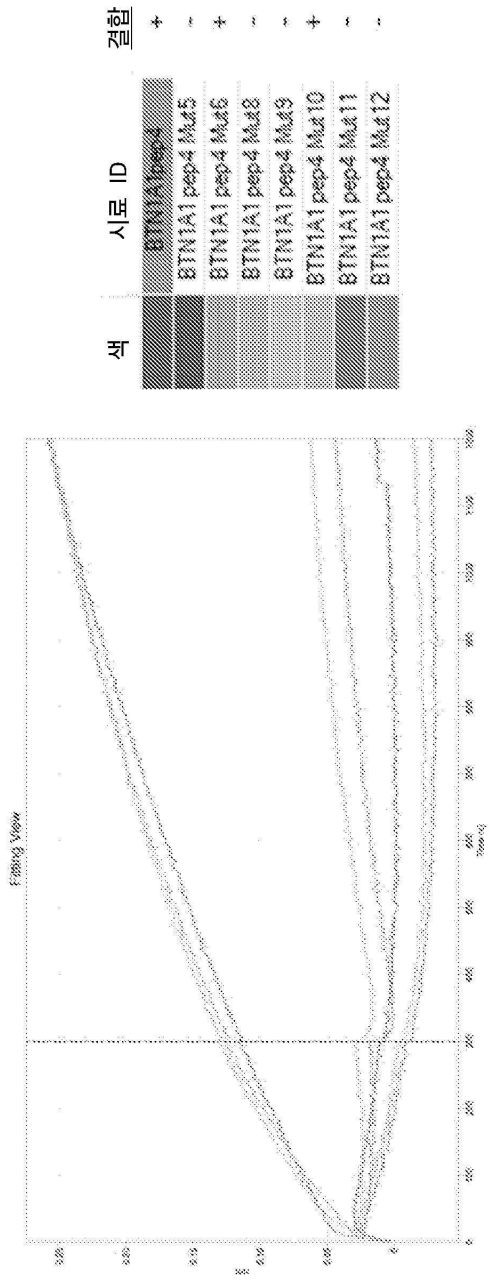
도면20



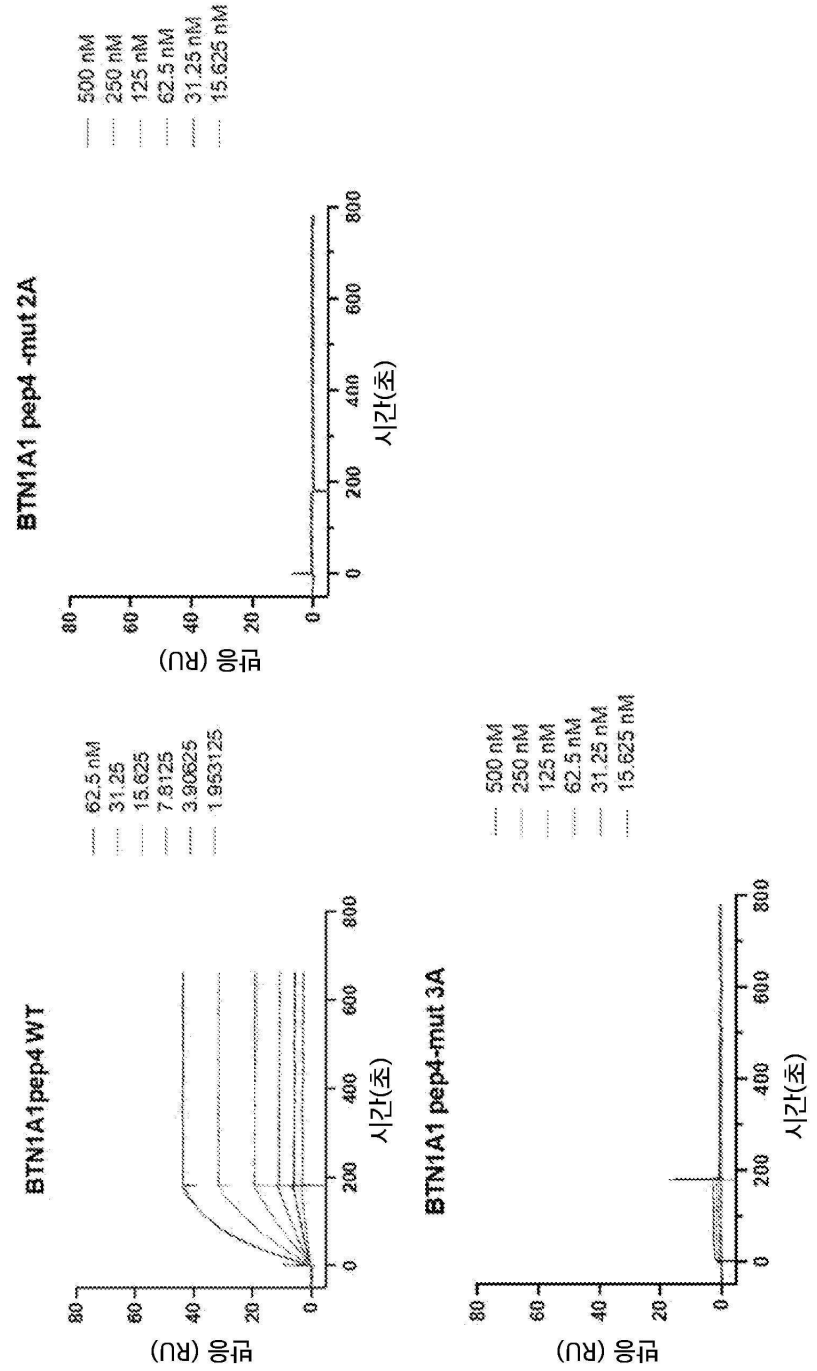
도면21



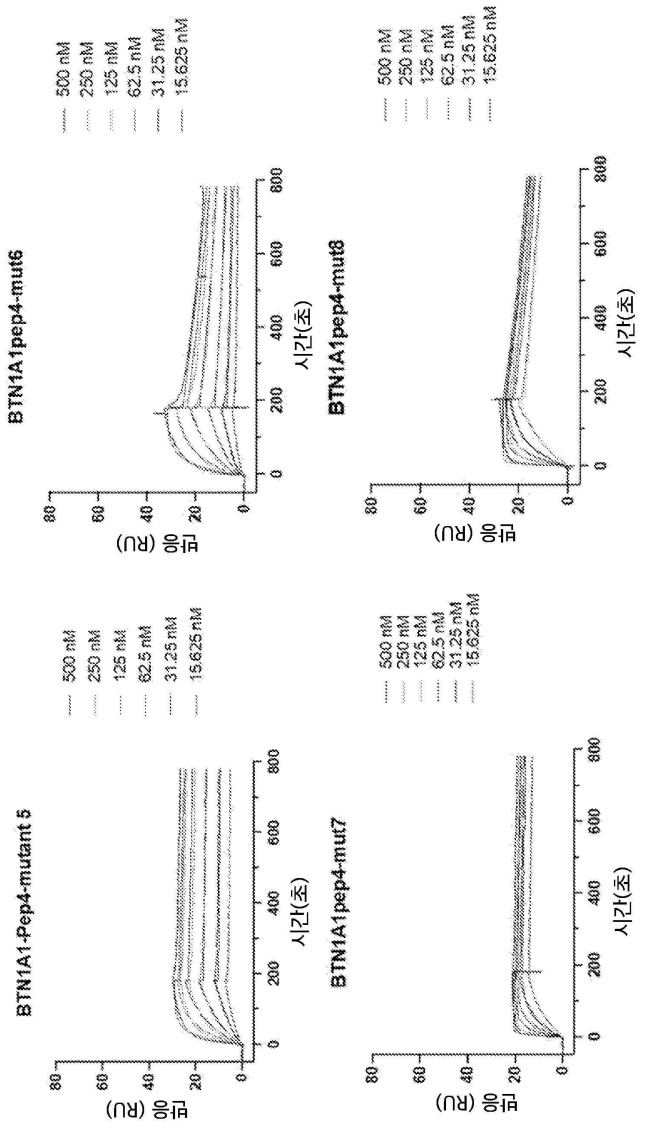
도면22


색
시료 ID
결합
BTN1A1 pep4
BTN1A1 pep4 Mut5
BTN1A1 pep4 Mut6
BTN1A1 pep4 Mut8
BTN1A1 pep4 Mut9
BTN1A1 pep4 Mut10
BTN1A1 pep4 Mut11
BTN1A1 pep4 Mut12

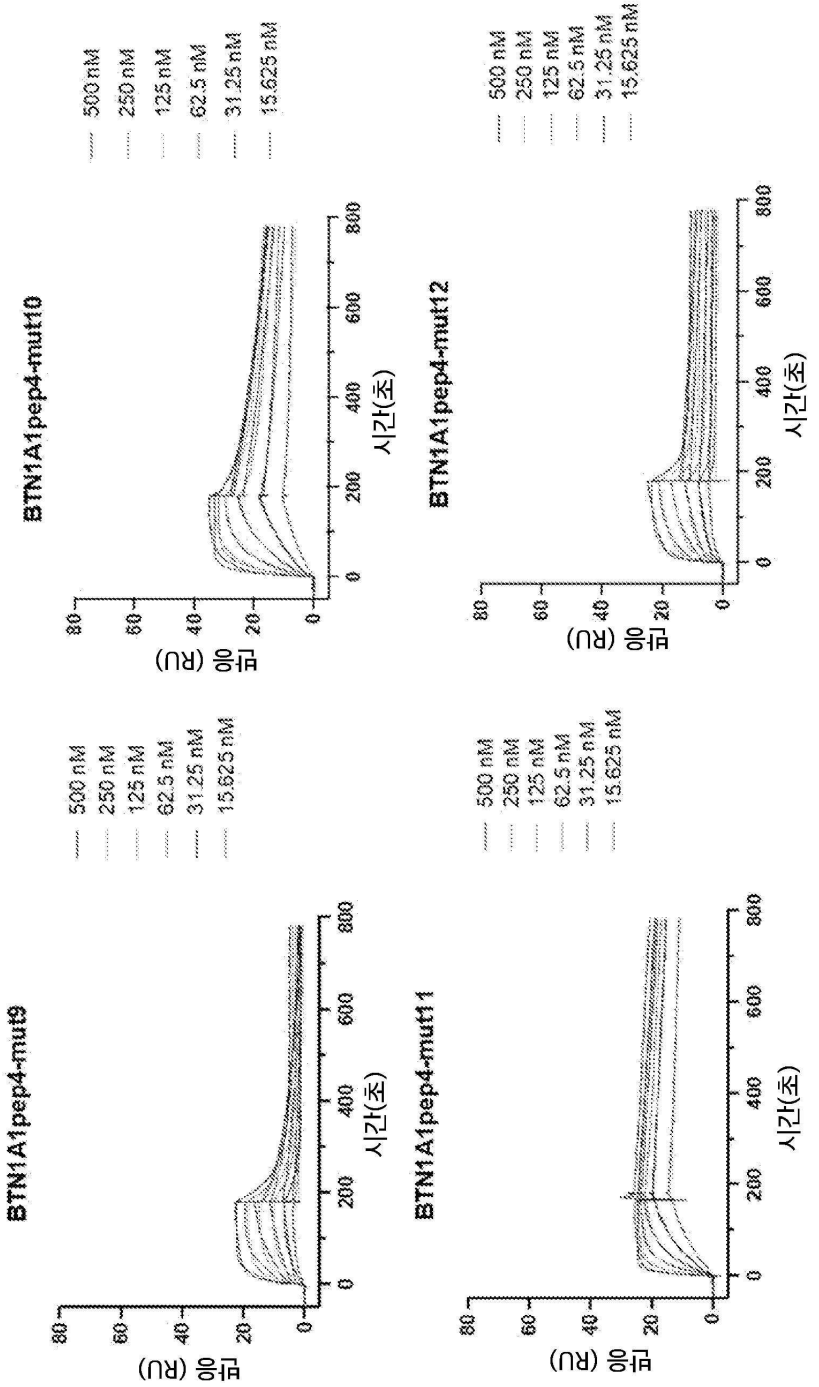
도면23a


BTN1A1 pep4 -mut 2A
500 nM
250 nM
125 nM
62.5 nM
31.25 nM
15.625 nM
반응 (RU)
시간(초)
BTN1A1pep4 WT
62.5 nM
31.25
15.625
7.8125
3.90625
1.953125
반응 (RU)
시간(초)
BTN1A1 pep4-mut 3A
500 nM
250 nM
125 nM
62.5 nM
31.25 nM
15.625 nM
반응 (RU)
시간(초)

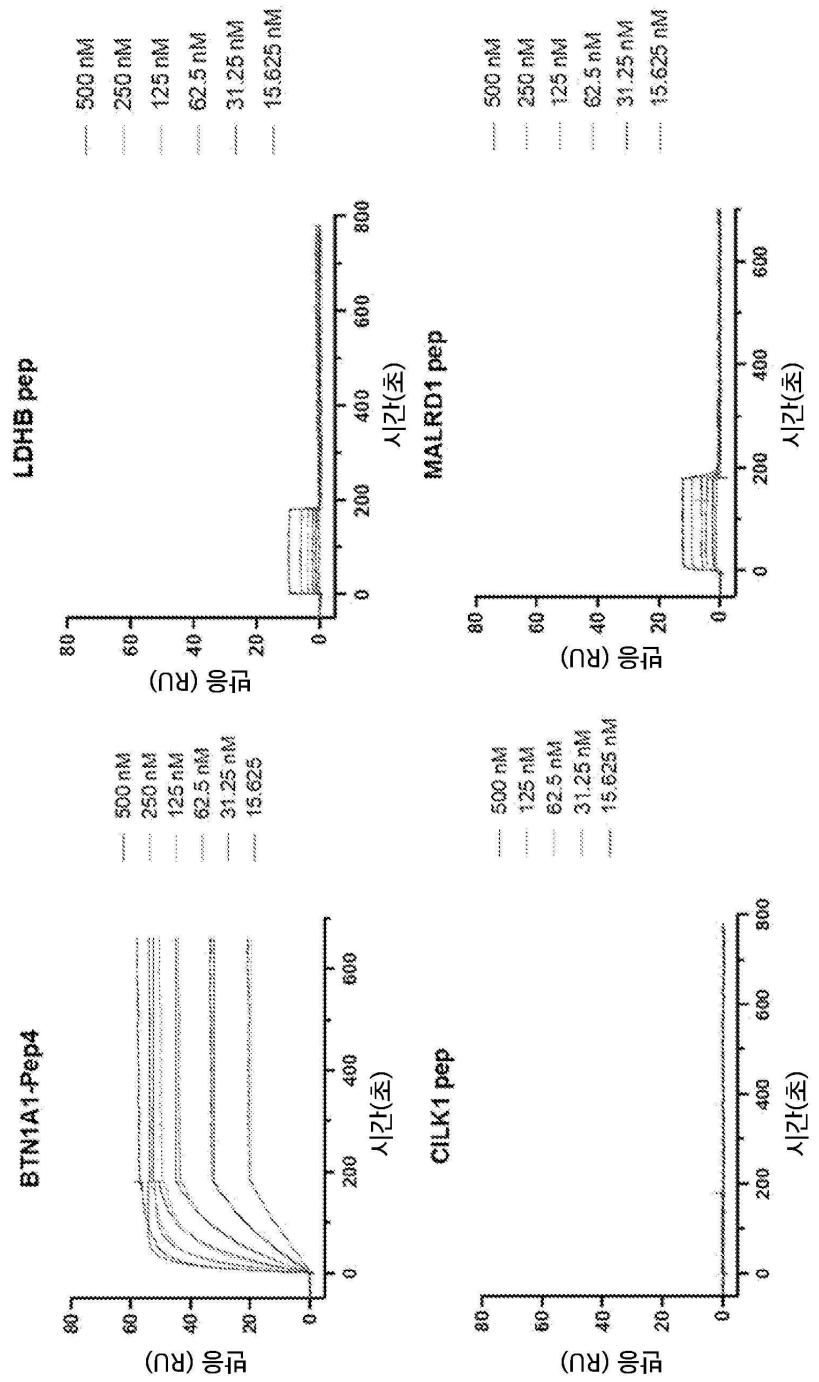
도면23b


BTN1A1pep4-mut6
BTN1A1pep4-mut8
BTN1A1-Pep4-mutant 5
BTN1A1pep4-mut7
500 nM
250 nM
125 nM
62.5 nM
31.25 nM
15.625 nM
반응 (RU)
시간(초)
0
20
40
60
80
0
200
400
600
800

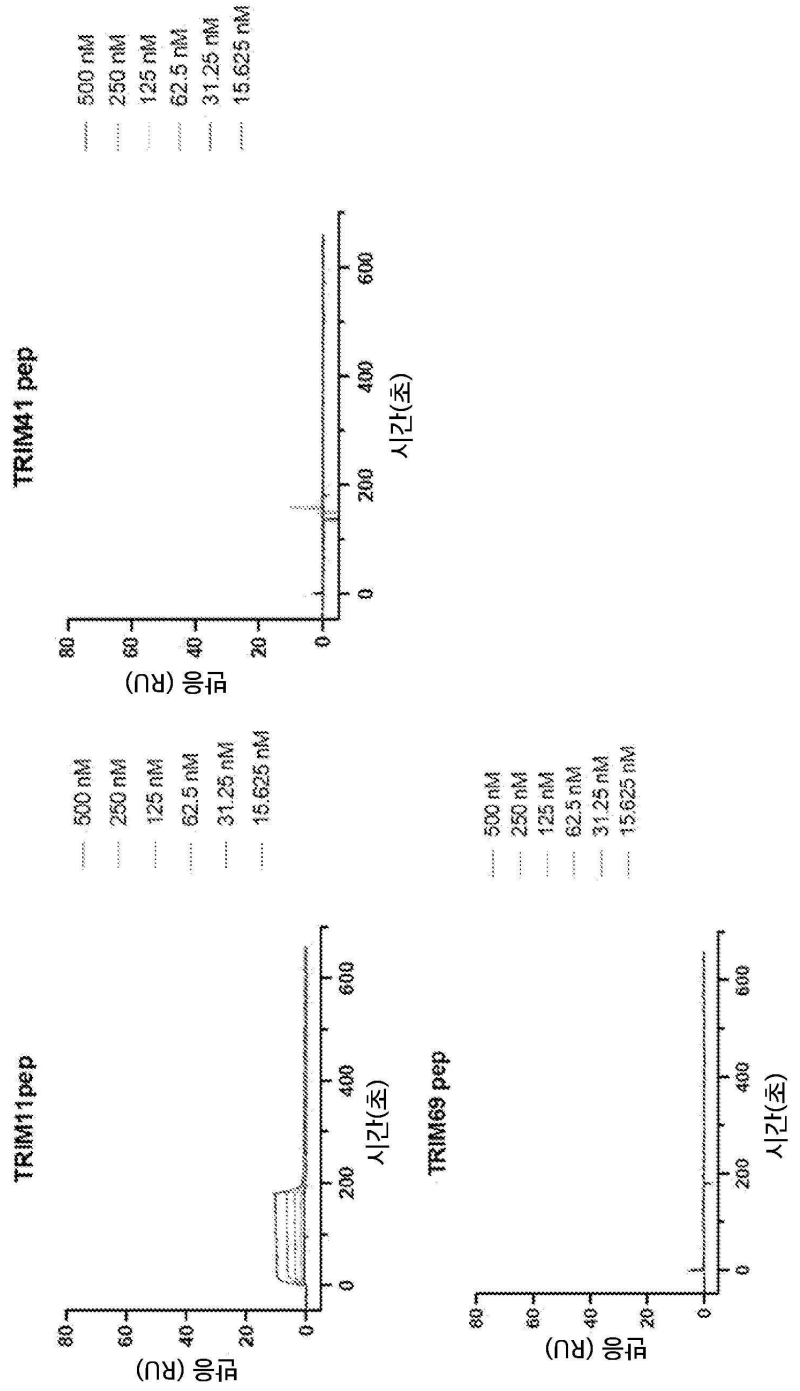
도면23c


BTN1A1pep4-mut9
BTN1A1pep4-mut10
BTN1A1pep4-mut11
BTN1A1pep4-mut12
500 nM
250 nM
125 nM
62.5 nM
31.25 nM
15.625 nM
반응 (RU)
시간(초)
0
20
40
60
80
0
200
400
600
800

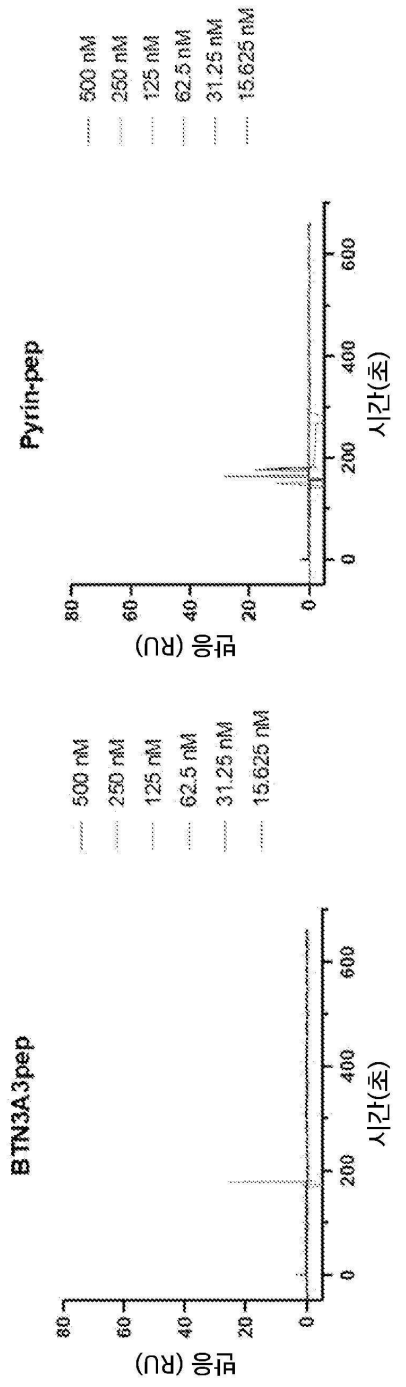
도면24a


LDHB pep
MALRD1 pep
BTN1A1-Pep4
CILK1 pep
500 nM
250 nM
125 nM
62.5 nM
31.25 nM
15.625 nM
15.625
반응 (RU)
시간(초)
0
20
40
60
80
200
400
600
800

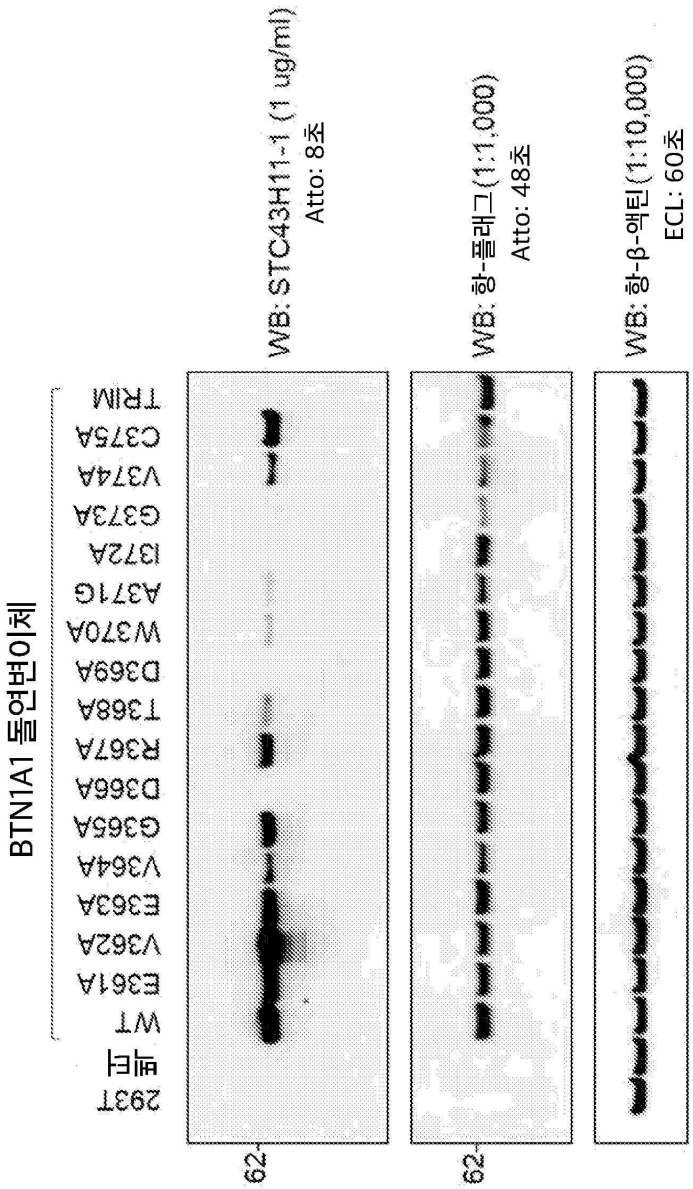
도면24b


TRIM41 pep
500 nM
250 nM
125 nM
62.5 nM
31.25 nM
15.625 nM
반응 (RU)
시간(초)
TRIM11pep
TRIM69 pep

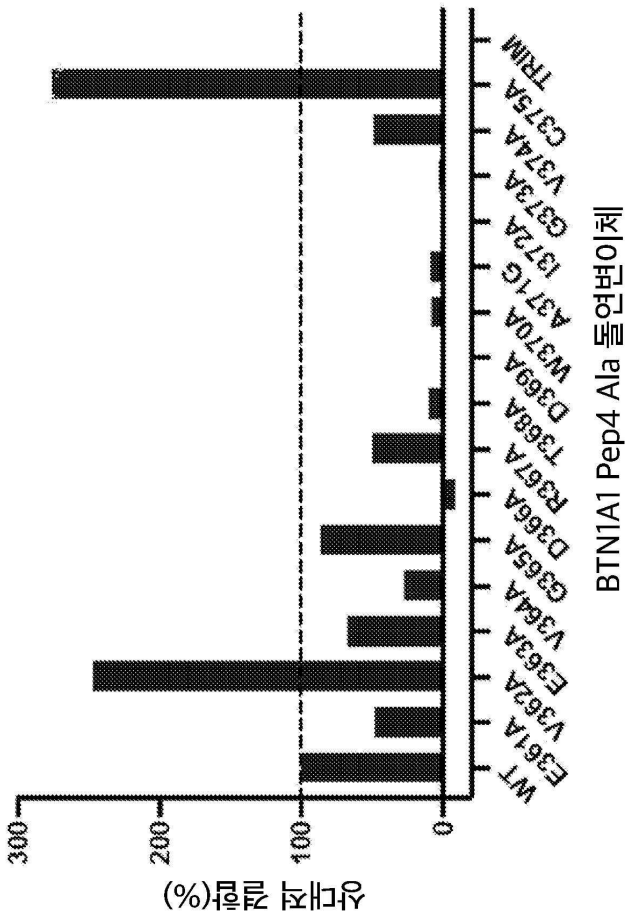
도면24c


Pyrin-pep
500 nM
250 nM
125 nM
62.5 nM
31.25 nM
15.625 nM
반응 (RU)
시간(초)
BTN3A3pep
500 nM
250 nM
125 nM
62.5 nM
31.25 nM
15.625 nM
반응 (RU)
시간(초)

도면25


WB: STC43H11-1 (1 ug/ml)
Atto: 8초
WB: 항-플래그(1:1,000)
Atto: 48초
WB: 항-β-액틴(1:10,000)
ECL: 60초
62
62
BTN1A1 돌연변이체
293T
벡터
WT
E361A
V362A
E363A
V364A
G365A
D366A
R367A
T368A
D369A
W370A
A371G
I372A
G373A
V374A
C375A
TRIM

도면26


상대적 결합(%)
300
200
100
0
WT
E361A
V362A
E363A
V364A
G365A
D366A
R367A
T368A
D369A
W370A
A371G
I372A
G373A
V374A
C375A
TRIM
BTN1A1 Pep4 Ala 돌연변이체

도면27

마우스
인간
토끼
AAPFDVTAPQEPVLALVGSDAELTCGFSPNASSEYMELLWFRQTRSTAVLLYRDGQEQEG 60
-APFDVIGPPEPILAVVGEDAELPCRLSPNASAEHLELRWFRKKVSPAVLVHRDGREQEA 59
---PFEVLRPPEPILAVVGGDAELPCHLPVNASAQRTELRWFRHTFSPAVLVLLAGREQED 58
마우스
인간
토끼
QQMTEYRGRATLATAGLLDGRATLLIRDVRVSDQGEYRCLFKDMDDFEEAAVYLKVAAVG 120
EQMPEYRGRATLVQDGIAKGRVALRIRGVRVSDDGEYTCFFREDGSYEEALVHLKVAALG 119
EQMPEYRGRASLVPAVLAGGRAALRIRAVRASDDGEYRCIFRKDSSYQEAAVSLKVAALG 118
마우스
인간
토끼
SDPQISMTVQEKGEMELECTSSGWYPEPQVQWRTGNREMLPSTSESKNHMEEGLFTVAVS 180
SDPHISMQVQEKGEICLECTSVGWYPEPQVQWRTSKGEKFPSTSESRMPDEEGLFTVAAS 179
SDPHIHMEVQEKGEIRLECTSVGWYPEPRVQWRTSRGEKLASTSESRSADEEGLFTVATS 178
마우스
인간
토끼
MMIRDSSIKMMSCCIQWILLGQGKEVEISLPAPFVPRLTP 220
VIIRDTSAKMWSCYIQWLLLGQEKKVEISIPASSLPR--- 216
VVIRDTSLGMMSCCIQMPLLGQEKEAGVSIPAPFFPRLPP 218

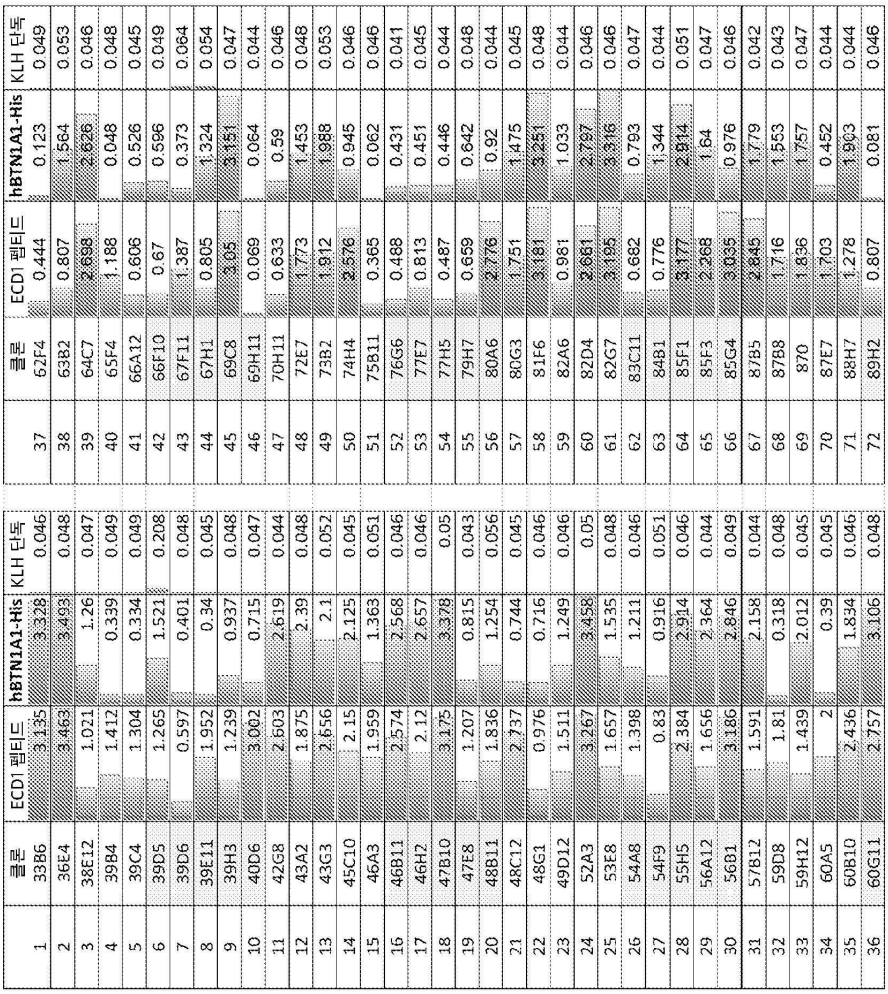
도면28

CDR1
CDR2
CDR3
STC43G1-1 METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIDLSRYGVMWVRQAPG 60
STC85F1-1 METGLRWLLLVAVLKGVQCQSLEESGGRLVTPGGSLTLTCTVSGIDLSRYGVMWVRQAPG 60
STC43G1-1 KGLEWIGYIGTTGNTYYASWVNGRFTISKTS-TTVELKMTSLTAADTATYFCARSWSPS 119
STC85F1-1 KGLEWIGYIGTTSNTYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCARSWSPS 120
STC43G1-1 NSSFWGQGTLVTVSS 134
STC85F1-1 NSSFWGQGTLVTVSS 135

도면29

STC43G3-1 MDTRAPTQLLGLLLLWLPGAICDPVMTQTPSSTSAAVGGTVTIWCQSSQSVYNNNWLSWF 60
STC85F1-1 MDTRAPTQLLGLLLLWLPGAICDPVMTQTPSSTSAAVGGTVTINCQSSQSVYNNKNLSWF 60
STC43G3-1 QQKPGQPPKLLIYRASKLPSGVPPRFSGSGSGTQFTLTISSVQCDDAATYFCAGGYSGDI 120
STC85F1-1 QQKPGQPPKLLIYRASTLPSGVPSRFKGSGSGTQFTLTISDLECDDAATYYCAGGYSGDI 120
STC43G3-1 MFGGGTEVVVK 132
STC85F1-1 MFGGGTEVVVK 132

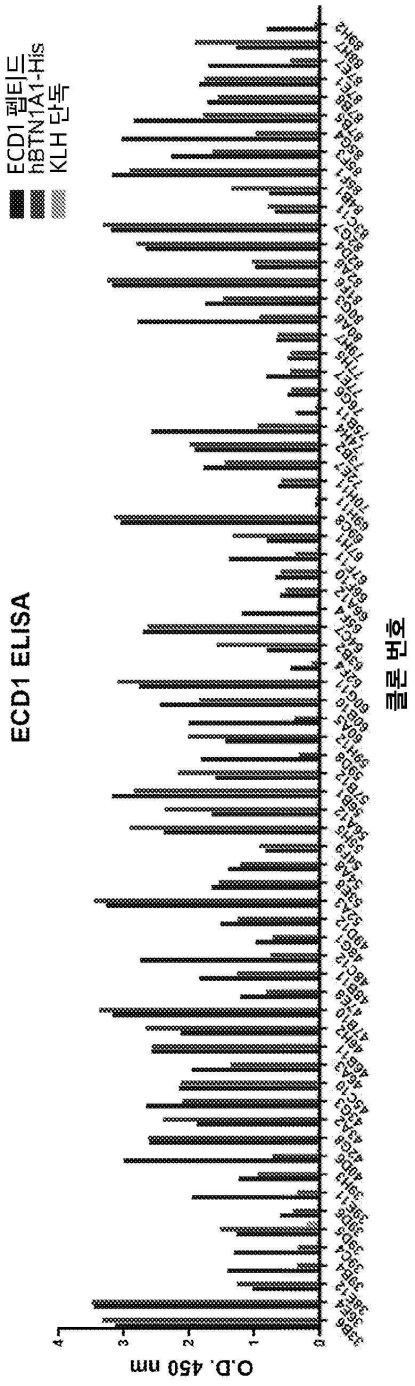
도면30a



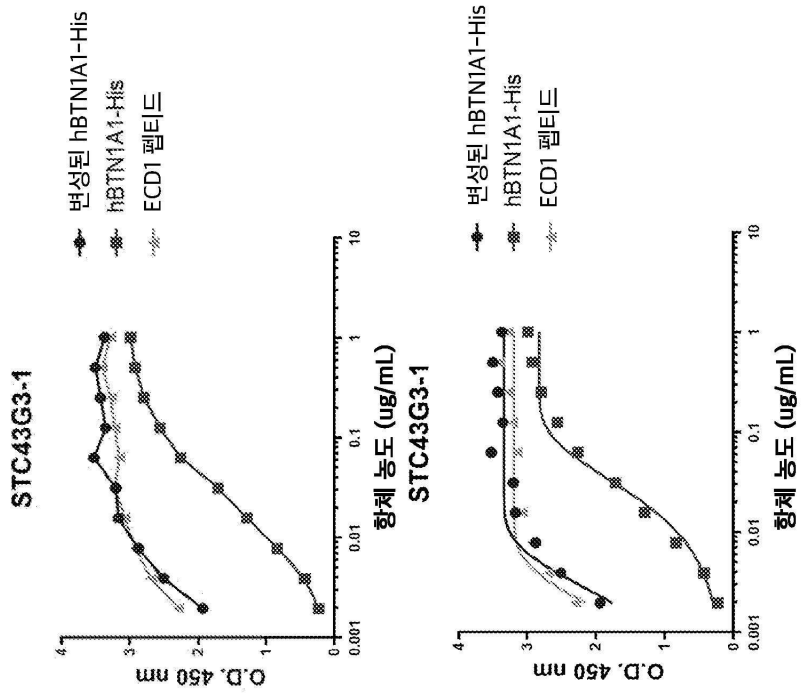
	클론	ECD1 펩티드	hBTN1A1-His	KLH 단독
1	33B6	3.135	3.328	0.046
2	36E4	3.463	3.493	0.048
3	38E12	1.021	1.26	0.047
4	39B4	1.412	0.339	0.049
5	39C4	1.304	0.334	0.049
6	39D5	1.265	1.521	0.208
7	39D6	0.597	0.401	0.048
8	39E11	1.952	0.34	0.045
9	39H3	1.239	0.937	0.048
10	40D6	3.002	0.715	0.047
11	42G8	2.603	2.619	0.044
12	43A2	1.875	2.39	0.048
13	43G3	2.656	2.1	0.052
14	45C10	2.15	2.125	0.045
15	46A3	1.959	1.363	0.051
16	46B11	2.574	2.568	0.046
17	46H2	2.12	2.657	0.046
18	47B10	3.175	3.378	0.05
19	47E8	1.207	0.815	0.043
20	48B11	1.836	1.254	0.056
21	48C12	2.737	0.744	0.045
22	48G1	0.976	0.716	0.046
23	49D12	1.511	1.249	0.046
24	52A3	3.267	3.458	0.05
25	53E8	1.657	1.535	0.048
26	54A8	1.398	1.211	0.046
27	54F9	0.83	0.916	0.051
28	55H5	2.384	2.914	0.046
29	56A12	1.656	2.364	0.044
30	56B1	3.186	2.846	0.049
31	57B12	1.591	2.158	0.044
32	59D8	1.81	0.318	0.048
33	59H12	1.439	2.012	0.045
34	60A5	2	0.39	0.045
35	60B10	2.436	1.834	0.046
36	60G11	2.757	3.106	0.048

	클론	ECD1 펩티드	hBTN1A1-His	KLH 단독
37	62F4	0.444	0.123	0.049
38	63B2	0.807	1.564	0.053
39	64C7	2.698	2.626	0.046
40	65F4	1.188	0.048	0.048
41	66A12	0.606	0.526	0.045
42	66F10	0.67	0.596	0.049
43	67F11	1.387	0.373	0.064
44	67H1	0.805	1.324	0.054
45	69C8	3.05	3.151	0.047
46	69H11	0.069	0.064	0.044
47	70H11	0.633	0.59	0.046
48	72E7	1.773	1.453	0.048
49	73B2	1.912	1.988	0.053
50	74H4	2.576	0.945	0.046
51	75B11	0.365	0.062	0.046
52	76G6	0.488	0.431	0.041
53	77E7	0.813	0.451	0.045
54	77H5	0.487	0.446	0.044
55	79H7	0.659	0.642	0.048
56	80A6	2.776	0.92	0.044
57	80G3	1.751	1.475	0.045
58	81F6	3.181	3.251	0.048
59	82A6	0.981	1.033	0.044
60	82D4	2.661	2.797	0.046
61	82G7	3.195	3.316	0.046
62	83C11	0.682	0.793	0.047
63	84B1	0.776	1.344	0.044
64	85F1	3.177	2.914	0.051
65	85F3	2.268	1.64	0.047
66	85G4	3.035	0.976	0.046
67	87B5	2.845	1.779	0.042
68	87B8	1.716	1.553	0.043
69	870	1.836	1.757	0.047
70	87E7	1.703	0.452	0.044
71	88H7	1.278	1.903	0.044
72	89H2	0.807	0.081	0.046

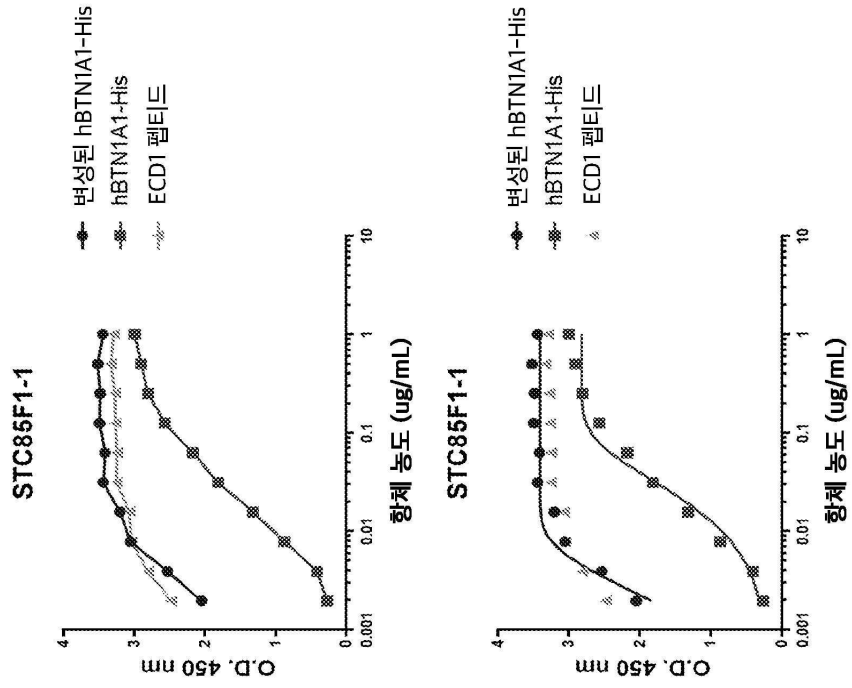
도면30b



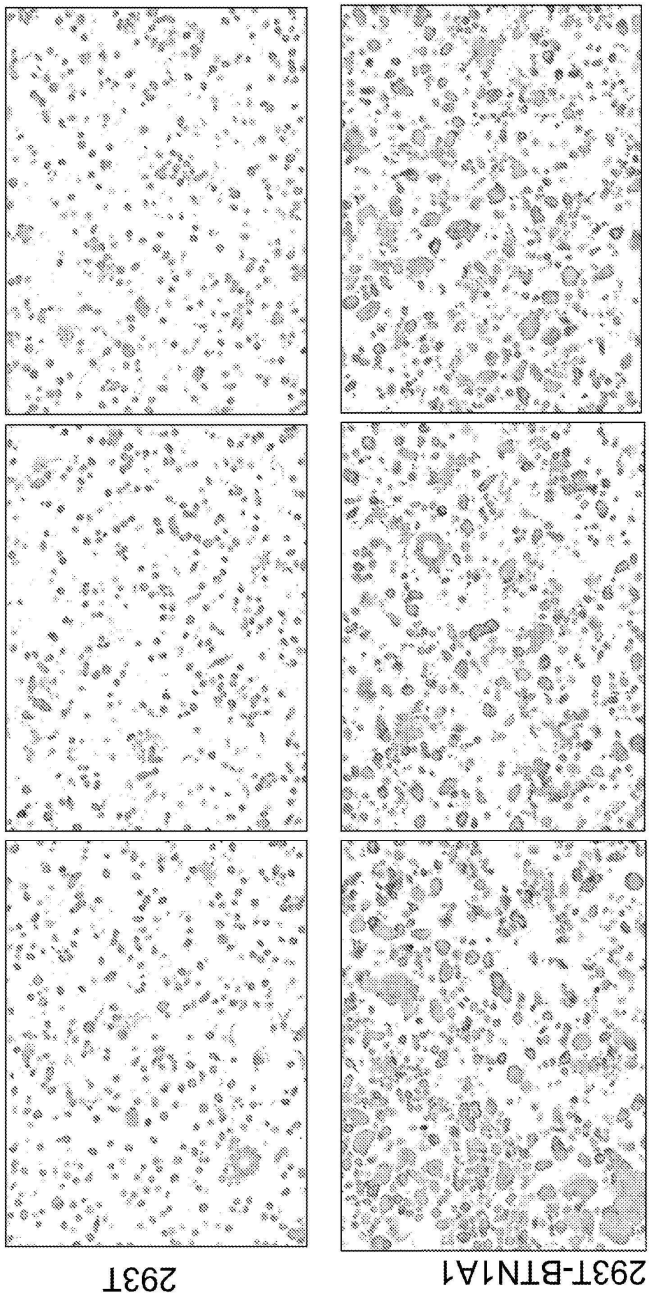
도면31a


STC43G3-1
변성된 hBTN1A1-His
hBTN1A1-His
ECD1 펩티드
O.D. 450 nm
항체 농도 (ug/mL)
STC43G3-1
변성된 hBTN1A1-His
hBTN1A1-His
ECD1 펩티드
O.D. 450 nm
항체 농도 (ug/mL)

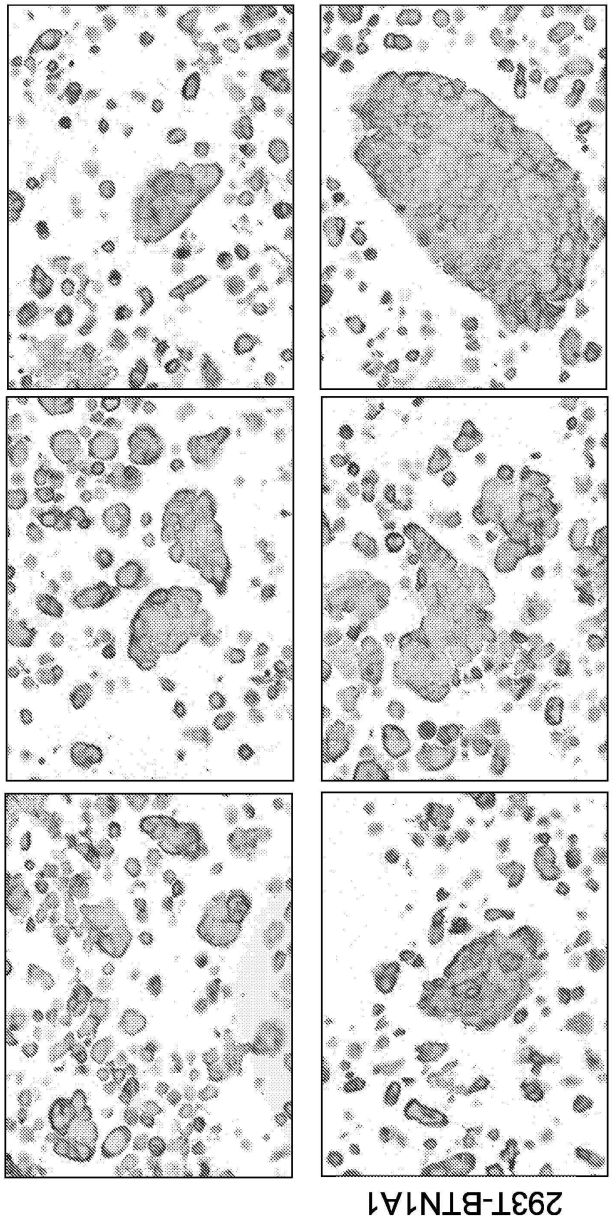
도면31b


STC85F1-1
변성된 hBTN1A1-His
hBTN1A1-His
ECD1 펩티드
O.D. 450 nm
항체 농도 (ug/mL)
STC85F1-1
변성된 hBTN1A1-His
hBTN1A1-His
ECD1 펩티드
O.D. 450 nm
항체 농도 (ug/mL)

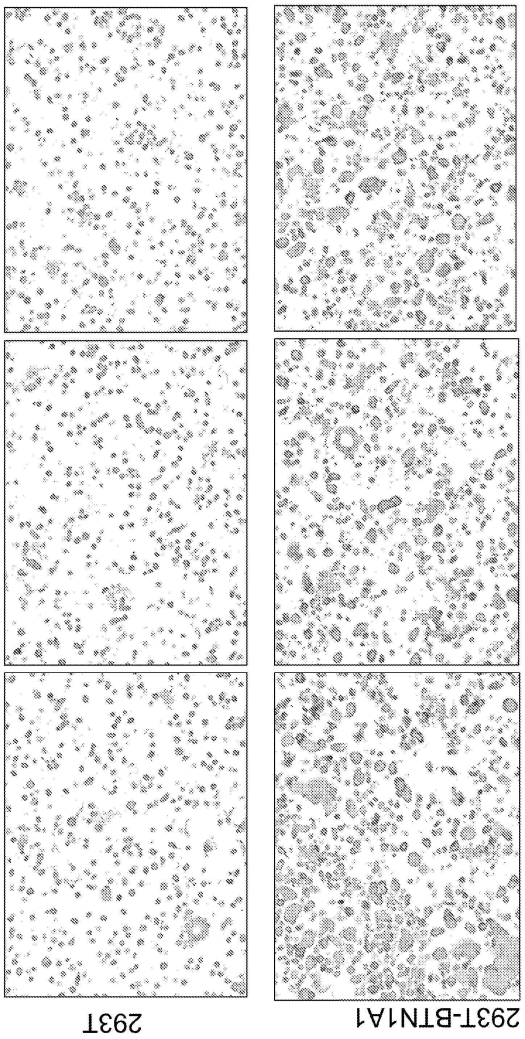
도면32a



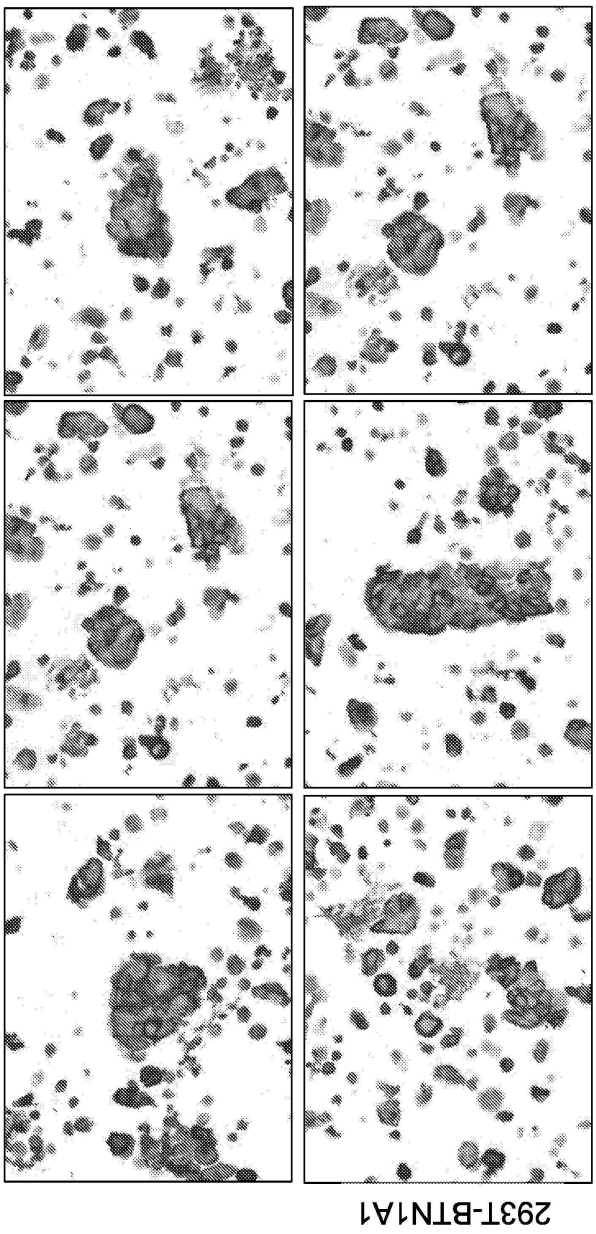
도면32b



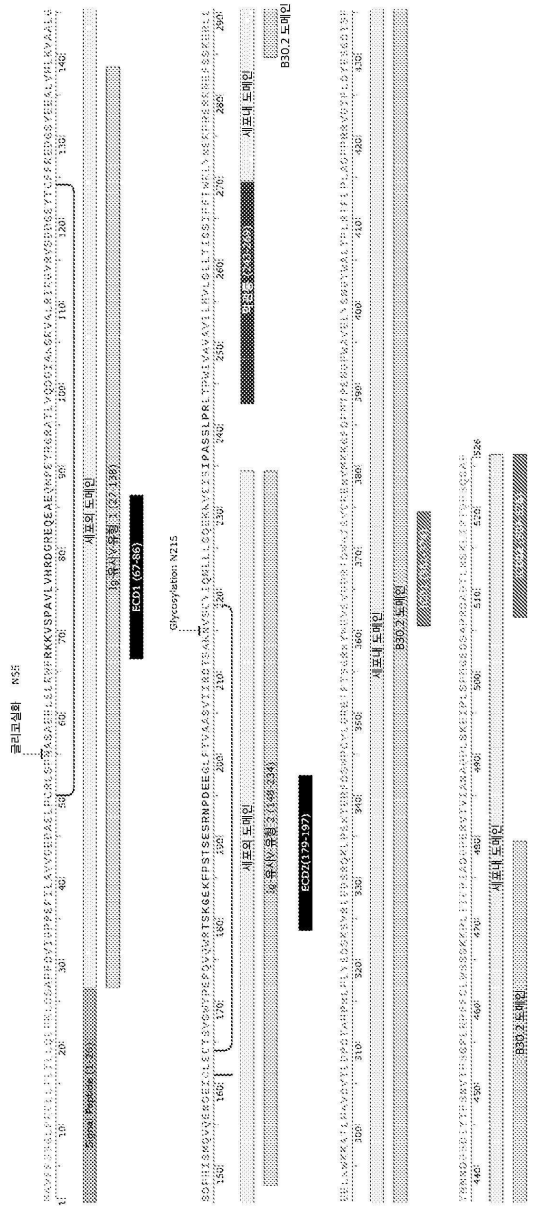
도면33a



도면33b



도면34


클리코실화
N55
ECD1 (67-86)
시포의 도메인
Glycosylation N215
세포내 도메인
B30.2 도메인
ECD2(179-197)
세포외 도메인
세포내 도메인
B30.2 도메인
세포내 도메인
B30.2 도메인

서 열 목 록 (첨부)

아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.