(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2007-0100317
(43) 공개일자 2007년10월10일

(51) Int. Cl.
C07K 16/00(2006.01) *A61K 39/395*(2006.01)
A61P 5/00(2006.01) *A61P 9/10*(2006.01)
(21) 출원번호 10-2007-7016840
(22) 출원일자 2007년07월20일
심사청구일자 없음
번역문제출일자 2007년07월20일
(86) 국제출원번호 PCT/US2005/046493
국제출원일자 2005년12월20일
(87) 국제공개번호 WO 2006/069202
국제공개일자 2006년06월29일
(30) 우선권주장
60/638,961 2004년12월22일 미국(US)

(71) 출원인
암젠 인코포레이션
미국, 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크, 원 암젠 센터 드라이브
(72) 발명자
칼존 프랭크 제이
미국 캘리포니아주 91361 웨스트레이크 빌리지 파인 크레스트서클 841
데쉬판데 라엔드라 브이
미국 캘리포니아주 91320 싸우전드 오크스 데이브레이크 서클 168
차이 메이-메이
미국 캘리포니아주 91360 싸우전드 오크스 이스트게인스보로우로드 91
(74) 대리인
장훈

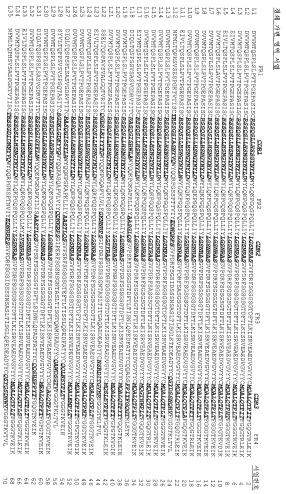
전체 청구항 수 : 총 64 항

(54) 항-I G F-1 수용체 항체를 포함하는 조성물 및 당해항체를 수득하는 방법

(57) 요 약

본 발명은 항-IGF-1R 항체에 관한 또는 그 항체 유래의 조성물 및 방법을 제공한다. 특정 양태에서, 본 발명은 사람 IGF-1R에 결합하는 완전 사람, 사람화된 또는 키메라 항-IGF-1R 항체, IGF-1R 결합 단편, 상기 항체의 유도체 및 상기 단편을 포함하는 IGF-1R 결합 폴리펩타이드를 제공한다. 다른 양태에서, 본 발명은 상기 항체, 항체 단편, 유도체, 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산, 이러한 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 세포, 상기 항체, 항체 단편, 유도체 및 폴리펩타이드의 제조방법, 상기 항체, 항체 단편, 유도체 및 폴리펩타이드의 사용방법, 예컨대 IGF-1R 관련 장애 또는 증상을 보유한 검체의 치료 또는 진단 방법을 제공한다.

대표도 - 도2a



특허청구의 범위

청구항 1

a. i. 도 6에 제시된 L1-L52의 경쇄 CDR3 서열로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 CDR3 서열과 총 2개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 경쇄 CDR3 서열;

ii. $MX_1X_2X_3X_4X_5PX_6X_7$;

iii. $QQX_8X_9X_{10}X_{11}PX_{12}T$; 및

iv. $QSYX_{13}X_{14}X_{15}NX_{16}X_{17}X_{18}$로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 서열을 포함하는 경쇄 CDR3;

b. i. 도 9에 제시된 H1-H52의 중쇄 CDR3 서열로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 CDR3 서열과 총 3개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR3 서열;

ii. $X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}X_{23}X_{24}X_{25}X_{26}X_{27}FDI$;

iii. $X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}X_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}MDV$; 및

iv. $DSSX_{39}$로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 서열을 포함하는 중쇄 CDR3; 또는

c. 상기 (a)의 경쇄 CDR3 서열 및 상기 (b)의 중쇄 CDR3 서열[이때,

X_1은 글루타민 잔기 또는 글루타메이트 잔기이고,

X_2는 알라닌 잔기, 글리신 잔기, 트레오닌 잔기 또는 세린 잔기이며,

X_3은 류신 잔기, 페닐알라닌 잔기 또는 트레오닌 잔기이고,

X_4는 글루타민 잔기, 글루타메이트 잔기 또는 히스티딘 잔기이고,

X_5는 트레오닌 잔기, 메티오닌 잔기, 트립토판 잔기 또는 발린 잔기이며,

X_6은 글리신 잔기, 알라닌 잔기, 발린 잔기, 류신 잔기, 이소류신 잔기, 프롤린 잔기, 페닐알라닌 잔기, 메티오닌 잔기, 트립토판 잔기 또는 시스테인 잔기이고,

X_7은 트레오닌 잔기, 알라닌 잔기 또는 세린 잔기이고,

X_8은 아르기닌 잔기, 세린 잔기, 류신 잔기 또는 알라닌 잔기이며,

X_9는 아스파라긴 잔기, 세린 잔기 또는 히스티딘 잔기이고,

X_{10}은 아스파라긴 잔기 또는 세린 잔기이고,

X_{11}은 트립토판 잔기, 발린 잔기, 티로신 잔기, 프롤린 잔기 또는 페닐알라닌 잔기이고,

X_{12}는 류신 잔기, 티로신 잔기 또는 이소류신 잔기이며,

X_{13}은 아스파테이트 잔기 또는 글루타민 잔기이고,

X_{14}는 세린 잔기 또는 프롤린 잔기이고,

X_{15}는 세린 잔기, 티로신 잔기, 아스파테이트 잔기 또는 알라닌 잔기이며,

X_{16}은 글루타민 잔기, 아르기닌 잔기, 발린 잔기 또는 트립토판 잔기이고,

X_{17}은 아르기닌 잔기, 발린 잔기 또는 이소류신 잔기이거나, 결실되며,

X_{18}은 발린 잔기이거나, 결실되고,

X_{19}는 글루타메이트 잔기이거나 결실되며,

X_{20}은 티로신 잔기, 글리신 잔기 또는 세린 잔기이거나, 결실되고,

X_{21}은 세린 잔기, 아스파라긴 잔기, 트립토판 잔기, 글루타메이트 잔기 또는 아스파테이트 잔기이거나, 결실되며,

X_{22}는 세린 잔기, 아스파테이트 잔기, 트립토판 잔기, 알라닌 잔기, 아르기닌 잔기, 트레오닌 잔기, 글루타민 잔기, 류신 잔기 또는 글루타메이트 잔기이거나 결실되고,

X_{23}은 세린 잔기, 글리신 잔기, 아스파라긴 잔기, 트레오닌 잔기, 트립토판 잔기, 발린 잔기, 알라닌 잔기 또는 이소류신 잔기이고,

X_{24}는 아르기닌 잔기, 글루타민 잔기, 티로신 잔기, 발린 잔기, 알라닌 잔기, 글리신 잔기, 세린 잔기, 페닐알라닌 잔기 또는 트립토판 잔기이며,

X_{25}는 아스파라긴 잔기, 류신 잔기, 아스파테이트 잔기, 트레오닌 잔기, 트립토판 잔기, 티로신 잔기, 발린 잔기, 알라닌 잔기 또는 히스티딘 잔기이고,

X_{26}은 아스파테이트 잔기, 세린 잔기, 아스파라긴 잔기 또는 글루타민 잔기이며,

X_{27}은 알라닌 잔기 또는 프롤린 잔기이고,

X_{28}은 알라닌 잔기이거나 결실되고,

X_{29}는 글루타메이트 잔기, 티로신 잔기, 또는 글리신 잔기이거나 결실되며,

X_{30}은 아르기닌 잔기, 세린 잔기이거나 결실되고,

X_{31}은 글리신 잔기, 아스파테이트 잔기, 발린 잔기, 세린 잔기이거나 결실되고,

X_{32}는 세린 잔기, 아스파테이트 잔기, 글리신 잔기이거나 결실되고,

X_{33}은 페닐알라닌 잔기, 아스파테이트 잔기, 티로신 잔기, 글리신 잔기, 세린 잔기, 히스티딘 잔기, 트립토판 잔기이거나 결실되고,

X_{34}는 트립토판 잔기, 아스파르테이트 잔기, 티로신 잔기 또는 세린 잔기이거나 결실되고,

X_{35}는 아스파테이트 잔기, 글루타메이트 잔기, 아르기닌 잔기, 세린 잔기, 글리신 잔기, 티로신 잔기 또는 트립토판 잔기이고,

X_{36}은 티로신 잔기, 리신 잔기, 이소류신 잔기, 류신 잔기 또는 페닐알라닌 잔기이고,

X_{37}은 티로신 잔기, 세린 잔기, 페닐알라닌 잔기, 아스파테이트 잔기 또는 글리신 잔기이고,

X_{38}은 글리신 잔기, 아스파라긴 잔기 또는 티로신 잔기이고,

X_{39}는 발린 잔기, 글리신 잔기 또는 세린 잔기이다]을 포함하는, 사람 IGF-1R에 특이적으로 결합하는 분리된 항원 결합 단백질.

청구항 2

제1항에 있어서,

a. 도 4에 제시된 L1-L52의 CDR1 서열과 총 6개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 경쇄 CDR1 서열;

b. 도 5에 제시된 L1-L52의 CDR2 서열과 총 2개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 경쇄 CDR2 서열;

c. 도 6에 제시된 L1-L52의 CDR3 서열과 총 3개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 경쇄 CDR3 서열;

d. 도 7에 제시된 H1-H52의 CDR1 서열과 총 2개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR1 서열;

e. 도 8에 제시된 H1-H52의 CDR2 서열과 총 5개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR2 서열; 및

f. 도 9에 제시된 H1-H52의 CDR3 서열과 총 4개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR3 서열로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 분리된 항원 결합 단백질.

청구항 3

제2항에 있어서,

a. 도 4에 제시된 L1-L52의 CDR1 서열과 총 5개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 경쇄 CDR1 서열;

b. 도 5에 제시된 L1-L52의 CDR2 서열과 총 1개의 아미노산 첨가, 치환 또는 결실에 의해 차이가 나는 경쇄 CDR2 서열;

c. 도 6에 제시된 L1-L52의 CDR3 서열과 총 2개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 경쇄 CDR3 서열;

d. 도 7에 제시된 H1-H52의 CDR1 서열과 총 1개의 아미노산 첨가, 치환 또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR1 서열;

e. 도 8에 제시된 H1-H52의 CDR2 서열과 총 4개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR2 서열; 및

f. 도 9에 제시된 H1-H52의 CDR3 서열과 총 3개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR3 서열로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 분리된 항원 결합 단백질.

청구항 4

제3항에 있어서,

a. 도 4에 제시된 L1-L52의 CDR1 서열과 총 4개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 경쇄 CDR1 서열;

b. 도 5에 제시된 L1-L52의 경쇄 CDR2 서열;

c. 도 6에 제시된 L1-L52의 CDR3 서열과 총 1개의 아미노산 첨가, 치환 또는 결실에 의해 차이가 나는 경쇄 CDR3 서열;

d. 도 7에 제시된 H1-H52의 중쇄 CDR1 서열;

e. 도 8에 제시된 H1-H52의 CDR2 서열과 총 3개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR2 서열; 및

f. 도 9에 제시된 H1-H52의 CDR3 서열과 총 2개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR3 서열로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 분리된 항원 결합 단백질.

청구항 5

제4항에 있어서,

a. 도 4에 제시된 L1-L52의 CDR1 서열과 총 3개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 경쇄 CDR1 서열;

b. 도 6에 제시된 L1-L52의 경쇄 CDR3 서열;

c. 도 8에 제시된 H1-H52의 CDR2 서열과 총 2개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR2 서열; 및

d. 도 9에 제시된 H1-H52의 CDR3 서열과 총 1개의 아미노산 첨가, 치환 또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR3 서열로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 분리된 항원 결합 단백질.

청구항 6

제5항에 있어서,

a. 도 4에 제시된 L1-L52의 CDR1 서열과 총 2개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 경쇄 CDR1 서열;

b. 도 8에 제시된 H1-H52의 CDR2 서열과 총 1개의 아미노산 첨가, 치환 또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR2 서열; 및

c. 도 9에 제시된 H1-H52의 중쇄 CDR3 서열로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 분리된 항원 결합 단백질.

청구항 7

제6항에 있어서,

a. 도 4에 제시된 L1-L52의 CDR1 서열과 총 1개의 아미노산 첨가, 치환 또는 결실에 의해 차이가 나는 경쇄 CDR1 서열; 및

b. 도 8에 제시된 H1-H52의 중쇄 CDR2 서열로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 분리된 항원 결합 단백질.

청구항 8

제7항에 있어서, 도 4에 제시된 L1-L52의 CDR1 서열을 포함하는 분리된 항원 결합 단백질.

청구항 9

제1항에 있어서,

a. i. RSSQSLLHSNGYNYLD;

ii. RASQ(G/S)(I/V)(G/S)X(Y/F)L(A/N); 및

iii. RSSQS(L/I)XXXXX로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 경쇄 CDR1 서열;

b. i. LGSNRAS;

ii. AASTLQS; 및

iii. EDNXRPS로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 경쇄 CDR2 서열;

c. i. SSNWWS;

ii. XYYWS; 및

iii. SYAM(S/H)로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 중쇄 CDR1 서열;

및

d. i. (E/I)(I/V)(Y/N)(H/Y)SGST(N/Y)YNPSLKS; 및

ii. XIS(G/S)SG(G/S)STYYADSVKG로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 중쇄 CDR2 서열[이때, 괄호 안에 포함된 아미노산 잔기 기호는 서열 중의 동일 위치에 대한 대체 잔기를 나타내고, 각 X는 독립적으로 임의의 아미노산 잔기이고, 각 Z는 독립적으로 글리신 잔기, 알라닌 잔기, 발린 잔기, 류신 잔기, 이소류신 잔기, 프롤린 잔기, 페닐알라닌 잔기, 메티오닌 잔기, 트립토판 잔기 또는 시스테인 잔기이다]로 이루어진 그룹 중에서 선택

되는 서열을 포함하는 분리된 항원 결합 단백질.

청구항 10

제1항에 있어서, 도 9에 제시된 H1-H52의 CDR3 서열과 총 2개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR3 서열을 포함하는 분리된 항원 결합 단백질.

청구항 11

제10항에 있어서, 도 9에 제시된 H1-H52의 CDR3 서열과 총 1개의 아미노산 첨가, 치환 또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR3 서열을 포함하는 분리된 항원 결합 단백질.

청구항 12

제11항에 있어서, 도 9에 제시된 H1-H52의 중쇄 CDR3 서열을 포함하는 분리된 항원 결합 단백질.

청구항 13

제1항에 있어서,

a. 도 4에 제시된 L1-L52의 CDR1 서열과 총 6개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 경쇄 CDR1 서열;

b. 도 5에 제시된 L1-L52의 CDR2 서열과 총 2개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 경쇄 CDR2 서열;

c. 도 6에 제시된 L1-L52의 CDR3 서열과 총 3개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 경쇄 CDR3 서열;

d. 도 7에 제시된 H1-H52의 CDR1 서열과 총 2개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR1 서열;

e. 도 8에 제시된 H1-H52의 CDR2 서열과 총 5개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR2 서열; 및

f. 도 9에 제시된 H1-H52의 CDR3 서열과 총 4개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR3 서열로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 아미노산 서열 2개를 포함하는 분리된 항원 결합 단백질.

청구항 14

제13항에 있어서,

a. 도 4에 제시된 L1-L52의 CDR1 서열과 총 6개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 경쇄 CDR1 서열;

b. 도 5에 제시된 L1-L52의 CDR2 서열과 총 2개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 경쇄 CDR2 서열;

c. 도 6에 제시된 L1-L52의 CDR3 서열과 총 3개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 경쇄 CDR3 서열;

d. 도 7에 제시된 H1-H52의 CDR1 서열과 총 2개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR1 서열;

e. 도 8에 제시된 H1-H52의 CDR2 서열과 총 5개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR2 서열; 및

f. 도 9에 제시된 H1-H52의 CDR3 서열과 총 4개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR3 서열로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 아미노산 서열 3개를 포함하는 분리된 항원 결합 단백질.

청구항 15

제14항에 있어서,

a. 도 4에 제시된 L1-L52의 CDR1 서열과 총 6개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 경쇄 CDR1 서열;

b. 도 5에 제시된 L1-L52의 CDR2 서열과 총 2개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 경쇄 CDR2 서열;

c. 도 6에 제시된 L1-L52의 CDR3 서열과 총 3개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 경쇄 CDR3 서열;

d. 도 7에 제시된 H1-H52의 CDR1 서열과 총 2개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR1 서열;

e. 도 8에 제시된 H1-H52의 CDR2 서열과 총 5개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR2 서열; 및

f. 도 9에 제시된 H1-H52의 CDR3 서열과 총 4개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR3 서열로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 아미노산 서열 4개를 포함하는 분리된 항원 결합 단백질.

청구항 16

제15항에 있어서,

a. 도 4에 제시된 L1-L52의 CDR1 서열과 총 6개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 경쇄 CDR1 서열;

b. 도 5에 제시된 L1-L52의 CDR2 서열과 총 2개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 경쇄 CDR2 서열;

c. 도 6에 제시된 L1-L52의 CDR3 서열과 총 3개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 경쇄 CDR3 서열;

d. 도 7에 제시된 H1-H52의 CDR1 서열과 총 2개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR1 서열;

e. 도 8에 제시된 H1-H52의 CDR2 서열과 총 5개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR2 서열; 및

f. 도 9에 제시된 H1-H52의 CDR3 서열과 총 4개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR3 서열로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 아미노산 서열 5개를 포함하는 분리된 항원 결합 단백질.

청구항 17

제16항에 있어서,

a. 도 4에 제시된 L1-L52의 CDR1 서열과 총 6개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 경쇄 CDR1 서열;

b. 도 5에 제시된 L1-L52의 CDR2 서열과 총 2개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 경쇄 CDR2 서열;

c. 도 6에 제시된 L1-L52의 CDR3 서열과 총 3개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 경쇄 CDR3 서열;

d. 도 7에 제시된 H1-H52의 CDR1 서열과 총 2개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR1 서열;

e. 도 8에 제시된 H1-H52의 CDR2 서열과 총 5개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR2 서열; 및

f. 도 9에 제시된 H1-H52의 CDR3 서열과 총 4개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR3 서열을 포함하는 분리된 항원 결합 단백질.

청구항 18

제1항에 있어서,

a. i. 도 4에 제시된 경쇄 CDR1 서열;

ii. 도 5에 제시된 경쇄 CDR2 서열; 및

iii. 도 6에 제시된 경쇄 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인;

b. i. 도 7에 제시된 중쇄 CDR1 서열;

ii. 도 8에 제시된 중쇄 CDR2 서열; 및

iii. 도 9에 제시된 중쇄 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인;

또는

c. 상기 (a)의 경쇄 가변 도메인과 상기 (b)의 중쇄 가변 도메인을 포함하는 분리된 항원 결합 단백질.

청구항 19

제18항에 있어서,

a. L1-L52로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 동일한 경쇄 가변 도메인 서열의 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열과 각각 동일한 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열;

b. H1-H52로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 동일한 중쇄 가변 도메인 서열의 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열과 각각 동일한 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열; 또는

c. 상기 (a)의 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 및 상기 (b)의 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 분리된 항원 결합 단백질.

청구항 20

a. i. 도 2에 제시된 L1-L52의 경쇄 가변 도메인 서열과 80% 이상 동일한 아미노산 서열;

ii. 도 2에 제시된 L1-L52의 경쇄 가변 도메인 서열의 15개 이상의 연속 아미노산 잔기를 포함하는 아미노산 서열;

iii. 도 1에 제시된 L1-L52의 경쇄 가변 도메인 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열과 80% 이상 동일한 폴리뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화된 아미노산 서열; 및

iv. 중간 엄중 조건 하에서 도 1에 제시된 L1-L52의 경쇄 가변 도메인 서열로 이루어진 폴리뉴클레오타이드의 상보체에 하이브리드화하는 폴리뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화된 아미노산 서열로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 경쇄 가변 도메인 서열;

b. i. 도 2에 제시된 H1-H52의 중쇄 가변 도메인 서열과 80% 이상 동일한 아미노산 서열;

ii. 도 2에 제시된 H1-H52의 중쇄 가변 도메인 서열의 15개 이상의 연속 아미노산 잔기를 포함하는 아미노산 서열;

iii. 도 1에 제시된 H1-H52의 중쇄 가변 도메인 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열과 80% 이상 동일한 폴리뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화된 아미노산 서열; 및

iv. 중간 엄중 조건 하에서 도 1에 제시된 H1-H52의 중쇄 가변 도메인 서열로 이루어진 폴리뉴클레오타이드의 상보체에 하이브리드화하는 폴리뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화된 아미노산 서열로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 중쇄 가변 도메인 서열; 또는

c. 상기 (a)의 경쇄 가변 도메인 및 상기 (b)의 중쇄 가변 도메인을 포함하는, 사람 IGF-1R에 결합하는 분리된 항원 결합 단백질.

청구항 21

제20항에 있어서,

a. i. 도 2에 제시된 L1-L52의 경쇄 가변 도메인 서열과 85% 이상 동일한 아미노산 서열;

ii. 도 2에 제시된 L1-L52의 경쇄 가변 도메인 서열의 25개 이상의 연속 아미노산 잔기를 포함하는 아미노산 서열;

iii. 도 1에 제시된 L1-L52의 경쇄 가변 도메인 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열과 85% 이상 동일한 폴리뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화된 아미노산 서열; 및

iv. 높은 엄중 조건 하에서 도 1에 제시된 L1-L52의 경쇄 가변 도메인 서열로 이루어진 폴리뉴클레오타이드의 상보체에 하이브리드화하는 폴리뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화된 아미노산 서열로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 경쇄 가변 도메인 서열;

b. i. 도 2에 제시된 H1-H52의 중쇄 가변 도메인 서열과 85% 이상 동일한 아미노산 서열;

ii. 도 2에 제시된 H1-H52의 중쇄 가변 도메인 서열의 25개 이상의 연속 아미노산 잔기를 포함하는 아미노산 서열;

iii. 도 1에 제시된 H1-H52의 중쇄 가변 도메인 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열과 85% 이상 동일한 폴리뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화된 아미노산 서열; 및

iv. 높은 엄중 조건 하에서 도 1에 제시된 H1-H52의 중쇄 가변 도메인 서열로 이루어진 폴리뉴클레오타이드의 상보체에 하이브리드화하는 폴리뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화된 아미노산 서열로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 중쇄 가변 도메인 서열; 또는

c. 상기 (a)의 경쇄 가변 도메인 및 상기 (b)의 중쇄 가변 도메인을 포함하는 분리된 항원 결합 단백질.

청구항 22

제21항에 있어서,

a. i. 도 2에 제시된 L1-L52의 경쇄 가변 도메인 서열과 90% 이상 동일한 아미노산 서열;

ii. 도 2에 제시된 L1-L52의 경쇄 가변 도메인 서열의 35개 이상의 연속 아미노산 잔기를 포함하는 아미노산 서열; 및

iii. 도 1에 제시된 L1-L52의 경쇄 가변 도메인 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열과 90% 이상 동일한 폴리뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화된 아미노산 서열로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 경쇄 가변 도메인 서열;

b. i. 도 2에 제시된 H1-H52의 중쇄 가변 도메인 서열과 90% 이상 동일한 아미노산 서열;

ii. 도 2에 제시된 H1-H52의 중쇄 가변 도메인 서열의 35개 이상의 연속 아미노산 잔기를 포함하는 아미노산 서열; 및

iii. 도 1에 제시된 H1-H52의 중쇄 가변 도메인 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열과 90% 이상 동일한 폴리뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화된 아미노산 서열로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 중쇄 가변 도메인 서열;

또는

c. 상기 (a)의 경쇄 가변 도메인 및 상기 (b)의 중쇄 가변 도메인을 포함하는 분리된 항원 결합 단백질.

청구항 23

제22항에 있어서,

a. i. 도 2에 제시된 L1-L52의 경쇄 가변 도메인 서열과 95% 이상 동일한 아미노산 서열;

ii. 도 2에 제시된 L1-L52의 경쇄 가변 도메인 서열의 50개 이상의 연속 아미노산 잔기를 포함하는 아미노산 서열; 및

iii. 도 1에 제시된 L1-L52의 경쇄 가변 도메인 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열과 95% 이

상 동일한 폴리뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화된 아미노산 서열로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 경쇄 가변 도메인 서열;

b. i. 도 2에 제시된 H1-H52의 중쇄 가변 도메인 서열과 95% 이상 동일한 아미노산 서열;

ii. 도 2에 제시된 H1-H52의 중쇄 가변 도메인 서열의 50개 이상의 연속 아미노산 잔기를 포함하는 아미노산 서열; 및

iii. 도 1에 제시된 H1-H52의 중쇄 가변 도메인 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열과 95% 이상 동일한 폴리뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화된 아미노산 서열로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 중쇄 가변 도메인 서열;

또는

c. 상기 (a)의 경쇄 가변 도메인 및 상기 (b)의 중쇄 가변 도메인을 포함하는 분리된 항원 결합 단백질.

청구항 24

제23항에 있어서,

a. i. 도 2에 제시된 L1-L52의 경쇄 가변 도메인 서열과 97% 이상 동일한 아미노산 서열;

ii. 도 2에 제시된 L1-L52의 경쇄 가변 도메인 서열의 75개 이상의 연속 아미노산 잔기를 포함하는 아미노산 서열; 및

iii. 도 1에 제시된 L1-L52의 경쇄 가변 도메인 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열과 97% 이상 동일한 폴리뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화된 아미노산 서열로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 경쇄 가변 도메인 서열;

b. i. 도 2에 제시된 H1-H52의 중쇄 가변 도메인 서열과 97% 이상 동일한 아미노산 서열;

ii. 도 2에 제시된 H1-H52의 중쇄 가변 도메인 서열의 75개 이상의 연속 아미노산 잔기를 포함하는 아미노산 서열; 및

iii. 도 1에 제시된 H1-H52의 중쇄 가변 도메인 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열과 97% 이상 동일한 폴리뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화된 아미노산 서열로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 중쇄 가변 도메인 서열;

또는

c. 상기 (a)의 경쇄 가변 도메인 및 상기 (b)의 중쇄 가변 도메인을 포함하는 분리된 항원 결합 단백질.

청구항 25

제24항에 있어서,

a. i. 도 2에 제시된 L1-L52의 경쇄 가변 도메인 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열;

ii. 도 2에 제시된 L1-L52의 경쇄 가변 도메인 서열의 90개 이상의 연속 아미노산 잔기를 포함하는 아미노산 서열; 및

iii. 도 1에 제시된 L1-L52의 경쇄 가변 도메인 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열과 99% 이상 동일한 폴리뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화된 아미노산 서열로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 경쇄 가변 도메인 서열;

b. i. 도 2에 제시된 H1-H52의 중쇄 가변 도메인 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열;

ii. 도 2에 제시된 H1-H52의 중쇄 가변 도메인 서열의 90개 이상의 연속 아미노산 잔기를 포함하는 아미노산 서열; 및

iii. 도 1에 제시된 H1-H52의 중쇄 가변 도메인 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열과 99% 이상 동일한 폴리뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화된 아미노산 서열로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 중쇄 가변 도메인 서열;

또는

c. 상기 (a)의 경쇄 가변 도메인 및 상기 (b)의 중쇄 가변 도메인을 포함하는 분리된 항원 결합 단백질.

청구항 26

제25항에 있어서,

a. 도 2에 제시된 L1-L52로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 경쇄 가변 도메인 서열;

b. 도 3에 제시된 H1-H52로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 중쇄 가변 도메인 서열; 또는

c. (a)의 경쇄 가변 도메인과 (b)의 중쇄 가변 도메인을 포함하는 분리된 항원 결합 단백질.

청구항 27

제26항에 있어서, L1H1, L2H2, L3H3, L4H4, L5H5, L6H6, L7H7, L8H8, L9H9, L10H10, L11H11, L12H12, L13H13, L14H14, L15H15, L16H16, L17H17, L18H18, L19H19, L20H20, L21H21, L22H22, L23H23, L24H24, L25H25, L26H26, L27H27, L28H28, L29H29, L30H30, L31H31, L32H32, L33H33, L34H34, L35H35, L36H36, L37H37, L38H38, L39H39, L40H40, L41H41, L42H42, L43H43, L44H44, L45H45, L46H46, L47H47, L48H48, L49H49, L50H50, L51H51 및 L52H52로 이루어진 조합의 그룹 중에서 선택되는 경쇄 가변 도메인과 중쇄 가변 도메인의 조합을 포함하는, 분리된 항원 결합 단백질.

청구항 28

제27항에 있어서,

a. 도 13의 카파 경쇄 불변 서열,

b. 도 13의 IgG1 중쇄 불변 서열, 또는

c. 도 13의 카파 경쇄 불변 서열 및 도 13의 IgG1 중쇄 불변 서열을 추가로 포함하는 분리된 항원 결합 단백질.

청구항 29

제1항 또는 제20항에 있어서, IGF-1R에 결합하면,

a. IGF-1R을 억제하거나;

b. IGF-1R을 활성화시키거나;

c. IGF-1R에 결합하기 위해 참조 항체와 교차 경쟁하거나;

d. 상기 참조 항체와 동일한 IGF-1R의 에피토프에 결합하거나;

e. 상기 참조 항체와 거의 동일한 Kd로 IGF-1R에 결합하거나; 또는

f. L1H1, L2H2, L3H3, L4H4, L5H5, L6H6, L7H7, L8H8, L9H9, L10H10, L11H11, L12H12, L13H13, L14H14, L15H15, L16H16, L17H17, L18H18, L19H19, L20H20, L21H21, L22H22, L23H23, L24H24, L25H25, L26H26, L27H27, L28H28, L29H29, L30H30, L31H31, L32H32, L33H33, L34H34, L35H35, L36H36, L37H37, L38H38, L39H39, L40H40, L41H41, L42H42, L43H43, L44H44, L45H45, L46H46, L47H47, L48H48, L49H49, L50H50, L51H51, 및 L52H52로 이루어진 조합의 그룹 중에서 선택되는 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 서열의 조합을 포함하는 표준 항체와 거의 동일한 속도 상수(off rate)로 IGF-1R에 결합하는 분리된 항원 결합 단백질.

청구항 30

제1항 또는 제20항에 있어서, 사람 IGF-1R에 결합하면, IGF-1 및/또는 IGF-2가 상기 사람 IGF-1R에 결합하는 것을 억제하는 분리된 항원 결합 단백질.

청구항 31

제1항 또는 제20항에 있어서, 혈청, IGF-1 및 IGF-2로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 성장 자극제의 존재 하에서 암세포의 성장을 약 80% 초과로 억제하는 분리된 항원 결합 단백질.

청구항 32

제31항에 있어서, 암세포가 MCF-7 사람 유방암 세포인 분리된 항원 결합 단백질.

청구항 33

제1항 또는 제20항에 있어서, 사람 인슐린 수용체에 대한 선택성보다 적어도 50배 초과의 선택성으로 사람 IGF-1R에 결합하는 분리된 항원 결합 단백질.

청구항 34

제1항 또는 제20항에 있어서, 생체내에서 종양 성장을 억제하는 분리된 항원 결합 단백질.

청구항 35

제1항 또는 제20항에 있어서, IGF-1R 매개의 티로신 인산화를 억제하는 분리된 항원 결합 단백질.

청구항 36

제1항 또는 제20항에 있어서, 사람을 제외한 영장류, 사이노몰로거스 원숭이(cynomologous monkey), 침팬지, 영장류를 제외한 포유동물, 설치류, 마우스, 래트, 햄스터, 기니아피그, 고양이 또는 개의 IGF-1R에 특이적으로 결합하는, 분리된 항원 결합 단백질.

청구항 37

제1항 또는 제20항에 있어서,

a. 사람 항체;

b. 사람화된 항체;

c. 키메라 항체;

d. 모노클로날 항체;

e. 폴리클로날 항체;

f. 재조합 항체;

g. 항원 결합 항체 단편;

h. 단일쇄 항체;

i. 이중항체(diabody);

j. 삼중항체(triabody);

k. 사중항체(tetrabody);

l. Fab 단편;

m. $F(ab')_2$ 단편;

n. 도메인 항체;

o. IgD 항체;

p. IgE 항체;

q. IgM 항체;

r. IgG1 항체;

s. IgG2 항체;

t. IgG3 항체;

u. IgG4 항체; 또는

v. H 쇄내 이황화 결합을 형성하는 경향을 경감시키는 힌지(hinge) 영역 중에 하나 이상의 돌연변이를 보유한 IgG4 항체를 포함하는, 분리된 항원 결합 단백질.

청구항 38

제1항 또는 제20항에 따른 항원 결합 단백질의 경쇄, 중쇄 또는 둘다를 암호화하는 서열을 포함하는 분리된 폴리뉴클레오타이드.

청구항 39

제38항에 있어서, 도 1의 경쇄 가변 도메인 핵산 서열 및/또는 도 1의 중쇄 가변 도메인 핵산 서열을 포함하는, 분리된 폴리뉴클레오타이드.

청구항 40

제38항에 따른 분리된 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 플라스미드.

청구항 41

제40항에 있어서, 발현 벡터인 플라스미드.

청구항 42

제38항에 따른 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 분리된 세포.

청구항 43

제42항에 있어서, 세포의 염색체가 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 분리된 세포.

청구항 44

제42항에 있어서, 하이브리도마인 분리된 세포.

청구항 45

제42항에 있어서, 발현 벡터가 상기 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 분리된 세포.

청구항 46

제42항에 있어서, CHO 세포인 분리된 세포.

청구항 47

제42항에 따른 분리된 세포를, 사람 IGF-1R에 결합하는 항원 결합 단백질을 발현시키는 조건 하에서 배양하는 것을 포함하는, 사람 IGF-1R에 결합하는 항원 결합 단백질의 제조방법.

청구항 48

제1항 또는 제20항에 따른 항원 결합 단백질을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 49

제48항에 따른 약제학적 조성물을 검체에게 투여하는 것을 포함하는, 이 검체의 IGF-1R의 활성을 저하시켜 치료할 수 있는 검체의 증상을 치료하는 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 검체가 사람인 방법.

청구항 51

제49항에 있어서, 증상이 다발골수종, 액체 종양, 간암, 흉선 장애, T 세포 매개 자가면역 질환, 내분비계 장애, 허혈 또는 신경퇴행성 장애인 방법.

청구항 52

제51항에 있어서, 액체 종양이 급성 림프구성 백혈병(ALL) 및 만성 골수백혈병(CML)으로 이루어진 그룹 중에서 선택되거나; 간암이 간세포암(hepatoma); 간세포 암종, 쓸개관암종, 맥관육종, 혈관육종, 간모세포종으로 이루어진 그룹 중에서 선택되며; 흉선 장애가 흉선종 및 갑상선염으로 이루어진 그룹 중에서 선택되거나; T 세포 매개 자가면역질환이 다발성경화증, 류마티스성 관절염, 전신홍반루푸스(SLE), 그레이브씨병, 하시모토씨 갑상선염, 중증근육무력증, 자가면역 갑상선염, 베체트씨병으로 이루어진 그룹 중에서 선택되거나; 내분비계 장애가 타입 II 당뇨병, 갑상선항진증, 갑상선저하증, 갑상선염, 부신피질항진증 및 부신피질저하증으로 이루어진 그룹 중에서 선택되거나; 허혈이 심장경색후 허혈이거나; 또는 신경퇴행성 장애가 알쯔하이머병인 방법.

청구항 53

제49항에 있어서, 증상이 말단비대증, 방광암, 윌름즈종양, 난소암, 췌장암, 양성전립선비대증, 유방암, 전립선암, 골암, 폐암, 결장직장암, 경부암, 윤활막육종, 전이유암종 관련 설사, 혈관작용 장 펩타이드 분비 종양, 거인증, 건선, 죽상경화증, 혈관의 평활근 재협착, 부적절한 미세혈관 증식, 아교모세포종, 속질모세포종, 두경부 편평세포암, 구강암, 구강백색판증, 전립선 상피내 종양, 항문암, 식도암, 위암, 골암, 전이암, 적색 진성적혈구 증가증, 산화 스트레스 관련 양성 이상, 미숙아 망막병증, 급성 호흡곤란증후군, 아세트아미노펜 남용, 기관지폐형성이상, 낭성 섬유증, 폐 섬유증 및 당뇨 망막병증으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 방법.

청구항 54

제49항에 있어서, 제2 치료를 검체에게 실시함을 포함하는 방법.

청구항 55

제54항에 있어서, 제2 치료가 약제학적 조성물을 검체에게 투여하기 전 및/또는 동시 및/또는 후에 검체에게 실시되는 방법.

청구항 56

제54항에 있어서, 제2 치료가 방사선 치료, 수술 또는 제2 약제학적 조성물을 포함하는 방법.

청구항 57

제56항에 있어서, 제2 약제학적 조성물이 코르티코스테로이드, 항구토제, 온단세트론 염산염, 그라니세트론 염산염, 메트로클로프라미드, 돔페리돈, 할로페리돌, 사이클리진, 로라제팜, 프로클로르페라진, 덱사메타손, 레보메프로마진, 트로피세트론, 암 백신, GM-CSF 억제제, GM-CSF DNA 백신, 세포계 백신, 수지상세포 백신, 재조합 바이러스 백신, 열쇼크 단백질(HSP) 백신, 동종이형 종양 백신, 자가종양 백신, 진통제, 이부프로펜, 나프록센, 콜린 마그네슘 트리살리실레이트, 옥시코돈 염산염, 혈관형성억제제, 항혈관형성제, 베바시주마브(bevacizumab), 항VEGF 항체, 항VEGF 수용체 항체, 가용성 VEGF 수용체 단편, 항TWEAK 항체, 항TWEAK 수용체 항체, 가용성 TWEAK 수용체 단편, AMG706, AMG386, 항증식제, 파네실 단백질 트란스퍼라제 억제제, αvβ3 억제제, αvβ5 억제제, p53 억제제, Kit 수용체 억제제, ret 수용체 억제제, PDGFR 억제제, 성장 호르몬 분비 억제제, 안지오포이에틴 억제제, 종양 침윤성 대식세포 억제제, c-fms 억제제, 항-c-fms 항체, CSF-1 억제제, 항-CSF-1 항체, 가용성 c-fms 단편, 페그비소만트, 젬시타빈(gemcitabine), 파니투무마브(panitumumab), 이리노테칸 및 SN-38로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 제제를 포함하는 방법.

청구항 58

제54항에 있어서, 검체에게 제3 치료를 실시함을 추가로 포함하는 방법.

청구항 59

제58항에 있어서, 증상이 암이고, 제2 치료가 파니투무마브의 투여를 포함하며, 제3 치료가 젬시타빈의 투여를 포함하는 방법.

청구항 60

제49항에 있어서, 증상이 말단비대증, 방광암, 윌름즈종양, 난소암, 췌장암, 양성전립선비대증, 유방암, 전립선암, 골암, 폐암, 결장직장암, 경부암, 윤활막육종, 전이유암종 관련 설사, 혈관작용 장 펩타이드 분비 종양, 거인증, 건선, 죽상경화증, 혈관의 평활근 재협착, 부적절한 미세혈관 증식, 아교모세포종, 속질모세포종, 두경부 편평세포암, 구강암, 구강백색판증, 전립선 상피내 종양, 항문암, 식도암, 위암, 골암, 전이암, 적색 진성적혈구 증가증, 산화 스트레스 관련 양성 이상, 미숙아 망막병증, 급성 호흡곤란증후군, 아세트아미노펜 남용, 기관지폐형성이상, 낭성 섬유증, 폐 섬유증 및 당뇨 망막병증으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 방법.

청구항 61

제48항에 기재된 약제학적 조성물을 검체에게 투여함을 포함하는, 검체의 수명 연장방법.

청구항 62

제48항에 따른 약제학적 조성물을 검체에게 투여함을 포함하는, 치료를 요하는 검체의 IGF-1R 활성을 저하시키는 방법.

청구항 63

제48항에 따른 약제학적 조성물을 검체에게 투여함을 포함하는, 치료를 요하는 검체의 IGF-1R의 시그날 전달을 저하시키는 방법.

청구항 64

제48항에 따른 약제학적 조성물을 검체에게 투여함을 포함하는, 치료를 요하는 검체 중에서 IGF-1 및/또는 IGF-2의 IGF-1R로의 결합을 억제하는 방법.

명 세 서

<1> **관련 출원에 대한 설명**

<2> 본 출원은 2004년 12월 22일자로 출원되고 본 발명에 참고인용된 미국 가출원 일련번호 60/638,961의 우선권을 주장한다.

기 술 분 야

<3> 본 발명은 항-IGF-1 수용체 항체에 관한 조성물 및 방법을 제공한다.

배 경 기 술

<4> 인슐린 유사 성장인자 1 및 2(각각, IGF-1 및 IGF-2)는 매우 다양한 포유동물 세포 종류의 분화 및 증식을 촉진한다.

<5> IGF-1 및 IGF-2는 둘 다 혈장에서 전신에 걸쳐 널리 순환한다. 이들은 IGF-1 수용체(IGF-1R)에 결합하여 활성화되어 세포에 영향을 미친다. IGF-1R은 티로신 키나제 성장인자 수용체 패밀리의 일원이다. 이의 아미노산 서열은 인슐린 수용체의 서열과 약 70% 동일하다.

<6> 비정상적인 IGF-1, IGF-2 및/또는 IGF-1R 활성은 다양한 의학적 이상, 예컨대 각종 암, 성장 결함(예, 말단비대증, 거인증 및 왜소증), 건선, 죽상경화증, 혈관성형 후 혈관 평활근 재협착증, 당뇨병, 미세혈관 증식, 신경병증, 근육 질량 손실 및 골다공증 등과 관련이 있다.

<7>

발명의 상세한 설명

<34> 본 발명은 인슐린 유사 성장인자 수용체("IGF-IR")에 결합하는 분자, 예컨대 IGF-1R에 작동작용하거나 길항작용하는 분자, 예를 들어, 항IGF-1R 항체, 항체 단편 및 항체 유도체, 예컨대 길항작용성 항IGF-IR 항체, 항체 단편 또는 항체 유도체 등에 관한 조성물, 키트 및 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 IGF-1R에 결합하는 폴리펩타이드 전체 또는 일부를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 함유하는 핵산, 이의 유도체 및 단편, 예컨대 항

IGF-1R 항체의 전부 또는 일부, 항체 단편 또는 항체 유도체를 암호화하는 핵산, 이러한 핵산을 함유하는 플라스미드 및 벡터, 및 상기 핵산 및/또는 벡터 및 플라스미드를 함유하는 세포 또는 세포주도 제공한다. 제공된 방법에는 예컨대 IGF-1R에 결합하는 분자, 예컨대 항IGF-1R 항체를 제조, 동정 또는 분리하는 방법, IGF-1R에 결합하는 분자의 여부를 측정하는 방법, IGF-1R에 작동작용하거나 길항작용하는 분자인지의 여부를 측정하는 방법, IGF-1R에 결합하는 분자를 함유하는 조성물, 예컨대 약제학적 조성물의 제조방법, 및 IGF-1R에 결합하는 분자를 검체에게 투여하는 방법, 예컨대 IGF-1R에 의해 매개되는 이상의 치료 방법, 및 IGF-1R, IGF-1 및/또는 IGF-2의 생물학적 활성을 생체내 또는 시험관내에서 작동작용 또는 길항작용하는 방법이 포함된다.

<35> 폴리뉴클레오타이드 및 폴리펩타이드 서열은 표준 1문자 및 3문자 약어로 제시했다. 다른 표시가 없는 한, 폴리펩타이드 서열은 좌측이 아미노 말단이고 우측이 카르복시 말단이며, 일본쇄 핵산 서열 및 이본쇄 핵산 서열의 상부 가닥도 좌측이 5' 말단이고 우측이 3' 말단이다. 또한, 특별한 폴리펩타이드 또는 폴리뉴클레오타이드 서열은 참조 서열과 다른 방식을 설명하여 나타낼 수도 있다.

<36> 특별한 경쇄 및 중쇄 가변 도메인의 폴리뉴클레오타이드 및 폴리펩타이드 서열은 도 1, 2 및 3에 제시했고, 여기에는 L1("경쇄 가변 도메인 1"), H1("중쇄 가변 도메인 1") 등이 표지되어 있다. 도 2와 3에서 경쇄와 중쇄를 함유하는 항체는 경쇄 명칭과 중쇄 가변 도메인의 명칭을 조합하여 나타냈다. 예를 들어, "L4H7"은 L4의 경쇄 가변 도메인과 H7의 중쇄 가변 도메인을 함유하는 항체를 나타낸다.

<37> 별다른 정의가 없는 한, 본 발명과 관련하여 사용된 과학 및 기술 용어들은 당업자가 일반적으로 이해하고 있는 의미를 나타내는 것이다. 또한, 문장에서 필요로 하는 다른 것이 없는 한, 단수 표현은 복수 표현을 포함하고 복수 표현은 단수 표현을 포함한다. 일반적으로, 본 명세서에 기술된 세포 및 조직 배양, 분자생물학, 면역학, 미생물학 , 유전학 및 단백질 및 핵산 화학, 및 하이브리드화의 기술 및 관련하여 사용된 용어들은 당업계에 공지되고 일반적으로 사용되는 것이다. 본 발명의 방법 및 기술은 일반적으로 당업계에 공지된 통상의 방법에 따라, 다른 표시가 없는 한 본 명세서에서 인용되고 논의된 다수의 일반 참고문헌 및 특히 구체적인 참고문헌에 기술된 바와 같이 기술된 바와 같이 수행된다[Sambrook et al. Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2d ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y. (1989) and Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates (1992), and Harlow and Lane Antibodies: A Laboratory Manual Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y. (1990), 본 발명에 참고인용됨]. 효소 반응 및 정제 기술은 당해 기술분야에서 일반적으로 수행되거나 또는 본 명세서에 기술된 바와 같이 제조자의 지침서에 따라 수행한다. 본 명세서에 기술된 분석 화학, 합성 유기 화학 및 의약 및 약품 화학과 관련하여 사용된 용어 및 실험 절차 및 기술은 당업계에 공지되고 일반적으로 사용되는 것이다. 화학 합성, 화학 분석, 약품 제조, 포뮬레이션 및 전달 및 환자의 치료를 위해서도 표준 기술을 사용할 수 있다.

<38> 다음과 같은 용어는 별다른 표시가 없는 한 다음과 같은 의미를 갖는 것으로 이해되어야 한다:

<39> "분리된 분자"란 용어(여기서, 분자는 예컨대 폴리펩타이드, 폴리뉴클레오타이드 또는 항체)는 유래 근원이나 기원에 의해, (1) 자연 상태에서 동반하는 자연 결합 성분과 결합되어 있지 않거나, (2) 동일 종 유래의 다른 분자가 거의 없거나, (3) 다른 종 유래의 세포에 의해 발현되거나, 또는 (4) 자연에서 발생되지 않는 분자이다. 즉, 화학적으로 합성되거나, 자연 기원의 세포와 다른 세포 시스템에서 합성된 분자는 이의 자연 결합 성분으로부터 "분리"된 것이다. 또한, 자연 결합 성분은 당업계에 공지된 정제 기술을 이용하여 분리를 통해 거의 제거되어 하나의 분자가 수득될 수 있다. 분자 순도 또는 동종성(homogeneity)은 당업계에 공지된 많은 방법에 의해 분석될 수 있다. 예를 들어, 폴리펩타이드 시료의 순도는 당업계에 공지된 기술을 이용하여 폴리아크릴아미드 겔 전기영동을 이용하고 겔을 염색하여 폴리펩타이드를 가시화함으로써 분석할 수 있다. 특정 목적을 위해서는 HPLC 또는 정제 기술분야에 공지된 다른 기술을 이용하여 해상도를 높일 수 있다.

<40> "IGF-1R 억제제" 및 "IGF-1R 길항제"이란 용어는 호환된다. 모두 IGF-1R의 적어도 하나의 기능을 검출 가능하게 억제하는 분자이다. 이와 반대로, "IGF-1R 작동물질"은 IGF-1R의 적어도 하나의 기능을 검출 가능하게 증가시키는 분자이다. IGF-1R 억제제에 의해 일어나는 억제는 분석법을 이용하여 검출할 수 있는 한 완전 억제일 필요는 없다. IGF-1R의 기능을 분석하는 방법으로는 임의의 분석법을 사용할 수 있고, 그 예가 본 명세서에 제시되어 있다. IGF-1R에 의해 억제될 수 있거나 또는 IGF-1R 작동물질에 의해 증가될 수 있는 IGF-1R의 기능의 예에는 IGF-1, IGF-12 및/또는 다른 IGF-1R 활성화 분자에 대한 결합, 키나제 활성, 하류 시그날 전달(downstream signaling) 등이 있다. IGF-1R 억제제 및 IGF-1R 작동물질의 종류에는 예컨대 IGF-1R 결합성 폴리펩타이드, 예를 들어 항원 결합성 단백질(예, IGF-1R 억제성 항원 결합 단백질), 항체, 항체 단편 및 항체 유도체가 있으나, 이에 국한되는 것은 아니다.

<41> "펩타이드", "폴리펩타이드" 및 "단백질"이란 용어는 각각 펩타이드 결합에 의해 서로 결합된 2개 이상의 아미노산 잔기를 함유하는 분자를 의미한다. 이 용어에는, 예컨대 자연 및 합성 단백질, 단백질 단편 및 단백질 서열의 폴리펩타이드 유사체(예컨대, 뮤테인, 변형체(variant) 및 융합 단백질), 뿐만 아니라 해독후 변형된 단백질, 또는 다른 방식의 공유결합 또는 비공유결합적 변형 단백질 등이 포함된다. 펩타이드, 폴리펩타이드 또는 단백질은 단량체 또는 중합체일 수 있다.

<42> 본 명세서에 사용된 "폴리펩타이드 단편"이란 용어는 대응하는 전장 단백질과 비교했을 때 아미노 말단 및/또는 카르복시 말단이 결실된 폴리펩타이드를 의미한다. 단편은, 예컨대 아미노산 길이가 적어도 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 50, 70, 80, 90, 100, 150 또는 200개일 수 있다. 또한, 단편은 아미노산 길이가 예컨대 최대 1,000, 750, 500, 250, 200, 175, 150, 125, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 15, 14, 13, 12, 11 또는 10개일 수 있다. 또한, 단편은 추가로 말단 한쪽 또는 양쪽에 1개 이상의 추가 아미노산, 예컨대 다른 자연 발생 단백질 유래의 아미노산 서열(예, Fc 또는 류신 지퍼 도메인) 또는 합성 아미노산 서열(예, 합성 링커 서열)을 포함할 수 있다.

<43> 본 발명의 폴리펩타이드에는 예컨대 다음과 같은 임의의 방법 및 임의의 이유로 변성된 폴리펩타이드가 포함된다: (1) 단백분해작용에 대한 민감성 감소, (2) 산화 민감성 감소, (3) 단백질 복합체 형성을 위한 결합 친화성 변경, (4) 결합 친화성 변경, 및 (5) 다른 이화학적 또는 기능적 성질의 부여 또는 변성. 유사체(analog)에는 폴리펩타이드의 뮤테인이 포함된다. 예를 들어, 단일 EH는 복수의 아미노산 치환(예컨대, 보존적 아미노산 치환)은 자연 발생 서열(예컨대, 분자간 접촉을 형성하는 도메인 외측에 존재하는 폴리펩타이드의 일부)에서 이루어질 수 있다. "보존적 아미노산 치환"은 모 서열의 구조적 특징을 거의 변화시키지 않는 것이다(예컨대, 치환 아미노산은 모 서열에서 일어나는 나선 구조를 파괴하는 경향 또는 모 서열을 특징을 이루거나 또는 기능에 필수적인 다른 형태의 2차 구조를 붕괴시키는 경향이 없어야 한다). 당업계에 공지된 폴리펩타이드 2차 및 3차 구조의 예는 본원에 각각 참고인용되는 문헌[Proteins, Structures and Molecular Principles(Creighton, Ed., W. H. Freeman and Company, New York (1984)); Introduction to Protein Structure (C. Branden and J. Tooze, eds., Garland Publishing, New York, N. Y. (1991)); and Thornton et al. Nature 354: 105 (1991)]에 설명되어 있다.

<44> 또한, 본 발명은 IGF-1R 결합 폴리펩타이드의 비펩타이드(non-peptide) 유사체를 제공한다. 비펩타이드 유사체는 주형 펩타이드의 성질과 유사한 성질을 보유한 약물로서 약학 산업에서 일반적으로 사용되고 있다. 이0러한 유형의 비펩타이드 화합물은 "펩타이드 모사체" 또는 "펩티도모사체"으로 불린다[Fauchere, J. Adv. Drug Res. 15:29 (1986); Veber and Freidinger TINS p.392 (1985); and Evans et al. J. Med. Chem. 30:1229 (1987), 본 발명에 참고인용됨]. 치료적으로 유용한 펩타이드와 구조적으로 유사한 펩타이드 모사체는 동등한 치료 또는 예방 효과를 제공하는 데 사용될 수 있다. 일반적으로 펩티도모사체는 패러다임 폴리펩타이드(즉, 원하는 생화학적 성질 또는 약리학적 활성을 보유한 폴리펩타이드), 예컨대 사람 항체와 구조적으로 유사하지만, 경우에 따라 --CH_2NH--, --CH_2S--, --CH_2--CH_2--, --CH=CH-(시스 및 트란스), --$COCH_2$--, --CH(OH)CH_2-- 및 --CH_2SO-- 로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 결합으로 당업계에 공지된 방법에 따라서 치환된 하나 이상의 펩타이드 결합을 보유한다. 또한, 더욱 안정된 펩타이드를 만들기 위해 컨센서스 서열의 하나 이상의 아미노산을 동일한 종류의 D-아미노산으로 치환하는 계통적 치환을 이용할 수도 있다. 또한, 컨센서스 서열 또는 실질적으로 동일한 컨센서스 서열 변이를 포함하는 강제적 펩타이드는 당업계에 공지된 방법(본 발명에 참고인용되는 Rizo and Gierash Ann. Rev. Biochem. 61: 387(1992), 본원에 참고인용됨)에 따라, 예컨대 펩타이드를 고리화하는 분자내 이황화 가교를 형성할 수 있는 내부 시스테인 잔기를 첨가하여 제조할 수 있다.

<45> 폴리펩타이드(예, 항체)의 "변형체"는 다른 폴리펩타이드 서열에 비해 하나 이상의 아미노산 잔기가 아미노산 서열에 삽입, 결실 및/또는 치환된 아미노산 서열을 포함한다. 본 발명의 변형체는 융합 단백질을 포함한다.

<46> 폴리펩타이드의 "유도체"는 화학적으로 변형된, 예컨대 다른 화학적 부, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜, 알부민(예, 사람 혈청 알부민)에 접합을 통해, 인산화 및 글리코실화를 통해 변형된 폴리펩타이드(예, 항체)이다. 다른 표시가 없는 한, "항체"란 용어에는 2개의 전장의 중쇄 및 2개의 전장의 경쇄를 함유하는 항체외에도, 이의 변형체, 단편 및 뮤테인이 포함되며, 그 예는 이하에 설명된다.

<47> "항원 결합 단백질"은 항원에 결합하는 일부 및 경우에 따라 항원결합부가 항원에 대한 항원 결합 단백질의 결합을 촉진하는 입체형태를 선택하게 하는 스캐폴드(scaffold) 또는 프레임워크 부를 함유하는 단백질이다. 항원결합 단백질의 예에는 항체, 항체 단편(예, 항체의 항원결합부), 항체 유도체 및 항체 유사체가 있다. 항원 결합 단백질은 예컨대 이식된 CDR 또는 CDR 유도체를 보유한 합성 스캐폴드 또는 대체 단백질 스캐폴드를 포함할

수 있다. 이러한 스캐폴드에는 항원 결합 단백질의 3차원 구조의 안정화 등을 위해 돌연변이를 도입시킨 항체 유래 스캐폴드, 뿐만 아니라 생체화합성 중합체 등을 포함하는 완전 합성 스캐폴드 등이 있으나, 이에 국한되는 것은 아니다[예컨대, Korndorfer et al., 2003, Proteins: Structure, Function and Bioinformatics, Volume 53, Issue 1:121-129; Roque et al., 2004, Biotechnol. Prog. 20: 639-654]. 또한, 펩타이드 항체 모사체("PAM") 뿐만 아니라 스캐폴드로서 피브로넥틴 성분을 이용하는 항체 모사체를 기본으로 하는 스캐폴드도 사용할 수 있다.

<48> 항원 결합 단백질은 예컨대 자연 발생의 면역글로불린의 구조를 보유할 수 있다. "면역글로불린"은 4량체 분자이다. 자연 발생 면역글로불린에서, 각 4량체는 2개의 동일한 폴리펩타이드 쇄 쌍으로 구성되고, 각 쌍은 하나의 "경쇄"(약 25kDa)와 하나의 "중쇄"(약 50 내지 70kDa)를 보유한다. 각 쇄의 아미노 말단 부는 주로 항원 인식의 역할을 하는 약 100 내지 110개 또는 그 이상의 아미노산으로 이루어진 가변 영역을 포함한다. 각 쇄의 카르복시 말단 부는 주로 효과기 기능에 역할을 하는 불변 영역이다. 사람 경쇄는 카파 및 람다 경쇄로 분류된다. 중쇄는 뮤, 델타, 감마, 알파 또는 입실론으로 분류되며, 항체의 이소타입(isotype)을 IgM, IgD, IgG, IgA 및 IgE로 각각 한정한다. 경쇄 및 중쇄 내에서 가변 영역과 불변 영역은 약 12개 이상의 아미노산으로 이루어진 "J" 영역에 의해 결합되고, 중쇄는 추가?? 약 10개 이상의 아미노산으로 이루어진 "D" 영역을 포함한다[일반적으로, Fundamental Immunology Ch. 7(Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989))(모든 목적을 위해 그 전문을 참고인용함)]. 각 경쇄/중쇄 쌍의 가변 영역은 항체 결합 부위를 형성하여, 순수 면역글로불린은 2개의 결합 부위를 갖는다.

<49> 자연 발생의 면역글로불린 쇄는 비교적 보존적인 프레임워크 영역(FR)이 상보성 결정 영역 또는 CDR이라고 불리기도 하는 3개의 초가변 영역에 의해 결합되어 있는 같은 일반 구조를 나타낸다. N-말단에서부터 C-말단까지 경쇄와 중쇄는 도메인 FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 및 FR4를 포함한다. 각 도메인에 아미노산의 배정은 문헌[Kabat et al. in Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed., US Dept. of Health and Human Services, PHS, NIH, NIH Publication no. 91-3242, 1991]의 정의에 따라 이루어진다.

<50> "항체"는 다른 언급이 없는 한, 순수 면역글로불린이나 또는 특이적 결합 시 순수 항체와 경쟁하는 항원결합부를 의미한다. 항원결합부는 순수 항체의 효소 또는 화학적 절단에 의해 또는 재조합 DNA 기술에 의해 생산할 수 있다. 항원결합부에는 특히 Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fv, 도메인 항체(dAb) 및 상보성 결정 영역(CDR) 단편, 단일쇄 항체(scFv), 키메라 항체, 이중항체, 삼중항체, 사중항체 및 폴리펩타이드에 대한 특이적 항원 결합을 부여하기에 충분한 면역글로불린의 적어도 일부를 함유하는 폴리펩타이드가 포함된다.

<51> Fab 단편은 V_L, V_H, C_L 및 C_H1 도메인을 보유하는 1가 단편이다; $F(ab')_2$ 단편은 2개의 Fab 단편이 힌지 영역에서 이황화 가교에 의해 결합된 2가 단편이다; Fd 단편은 V_H 및 C_H1 도메인을 보유한다; Fv 단편은 항체 단일 아암의 V_L 및 V_H 도메인을 보유한다; dAb 단편은 V_H 도메인, V_L 도메인 또는 V_H 또는 V_L 도메인의 항원 결합 단편을 보유한다(US 특허번호 6,846,634, 6,696,245, US 출원공개번호 05/0202512, 04/0202995, 04/0038291, 04/0009507, 03/0039958, Ward et al, Nature 341:544-546, 1989).

<52> 단일쇄 항체(scFv)는 V_L 및 V_H 영역이 링커(예, 합성 아미노산 잔기 서열)를 통해 결합되어 연속 단백질 쇄를 형성하는 항체로서, 상기 링커는 단백질 쇄가 자신 위에 접혀서 1가 항원결합부위를 형성할 정도로 충분히 길다(예컨대, Bird et al, 1988, Science 242:423-26 and Huston et al, 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-83). 이중항체는 2개의 폴리펩타이드 쇄를 함유하는 2가 항체로서, 각 폴리펩타이드 쇄는 동일한 쇄 위의 2개의 도메인 사이에서 쌍을 형성할 정도로 매우 짧은 링커에 의해 결합된 V_H 및 V_L 도메인을 함유하며, 이에 따라 각 도메인은 다른 폴리펩타이드 쇄 위의 상보성 도메인을 쌍을 이루게 된다(예컨대, Holliger et al, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-48, and Poljak et al, 1994, Structure 2:1121-23). 이중항체의 2개의 폴리펩타이드 쇄가 동일하다면, 이들의 짝짓기에 의해 형성된 이중항체는 2개의 동일한 항원 결합 부위를 보유할 것이다. 서열이 다른 폴리펩타이드 쇄는 다른 항원 결합 부위를 2개 보유한 이중항체를 제조하는데 사용될 수 있다. 이와 마찬가지로, 삼중항체 및 사중항체는 각각 3개 및 4개의 폴리펩타이드 쇄를 함유하고, 동일하거나 상이할 수 있는 항원 결합 부위를 각각 3개 및 4개 형성하는 항체이다.

<53> 소정 항체의 상보성 결정 영역(CDR) 및 프레임워크 영역(FR)은 문헌[Kabat et al. in Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed., US Dept. of Health and Human Services, PHS, NIH, NTH Publication no. 91-3242, 1991]에 기술된 시스템을 사용하여 동정할 수 있다. 1 이상의 CDR은 공유 또는 비공유결합을 통해 분자에 혼입되어 항원 결합 단백질을 형성할 수 있다. 항원 결합 단백질은 더 큰 폴리펩타이드 쇄의 일부로서

CDR을 포함하거나, 다른 폴리펩타이드 쇄에 CDR을 공유 결합시키거나 또는 CDR을 비공유결합을 통해 포함시킬 수 있다. CDR은 항원 결합 단백질이 당해 특정 항원에 특이적으로 결합할 수 있게 한다.

<54> 항원 결합 단백질은 1 이상의 결합 부위를 보유할 수 있다. 결합 부위가 하나 보다 많은 경우에, 결합 부위는 서로 동일하거나 상이할 수 있다. 예를 들어, 자연 발생의 사람 면역글로불린은 보통 2개의 동일한 결합 부위를 보유하는 반면, "이중특이" 또는 "이가" 항체는 2개의 다른 결합 부위를 보유한다.

<55> "사람 항체"란 용어에는 사람 면역글로불린 서열 유래의 가변 영역 및 불변 영역을 하나 이상 보유하는 모든 항체가 포함된다. 일 양태에 따르면, 모든 가변 도메인과 불변 도메인은 사람 면역글로불린 서열(완전 사람 항체) 유래인 것이다. 이러한 항체는 사람 중쇄 및/또는 경쇄 암호화 유전자 유래의 항체를 발현하도록 유전자 변형된 마우스를 당해 항원으로 면역화하는 방법을 비롯하여 다양한 방법으로 제조할 수 있으며, 그 실례는 이하에 설명된다.

<56> 사람화된 항체는 비사람 종 유래의 항체 서열과 1 이상의 아미노산 치환, 결실 및/또는 첨가에 의해 차이가 나는 서열을, 사람화된 항체를 사람 검체에게 투여할 때 비사람 종의 항체에 비해 면역반응을 유도할 가능성이 적고(적거나) 덜 심한 면역반응을 유도할 정도로 보유한다. 일 양태에 따르면, 비사람 종의 항체의 중쇄 및/또는 경쇄의 불변 도메인 및 프레임워크에 존재하는 특정 아미노산이 돌연변이되어 사람화된 항체를 생산한다. 다른 양태에 따르면, 사람 항체 유래의 불변 도메인은 비사람 종의 가변 도메인에 융합된다. 다른 양태에 따르면, 비사람 항체의 하나 이상의 CDR 서열에 존재하는 1 이상의 아미노산 잔기는 사람 검체에게 투여될 때 비사람 항체의 가능한 면역원성을 감소시키도록 변화되며, 여기서 변화된 아미노산 잔기는 그 항원에 대한 항체의 면역특이적 결합에 중요하지 않거나, 실시된 아미노산 서열의 변화가 보존적 변화여서, 항원에 대한 사람화된 항체의 결합이 항원에 대한 비사람 항체의 결합보다 크게 저하되지 않는다. 사람화된 항체를 제조하는 방법의 예는 미국 특허 6,054,297, 5,886,152 및 5,877,293에서 찾아볼 수 있다.

<57> "키메라 항체"란 용어는 한 항체 유래의 1 이상의 영역과 1 이상의 다른 항체 유래의 1 이상의 영역을 함유하는 항체를 의미한다. 일 양태에 따르면, 1 이상의 CDR은 사람 항IGF-1R 항체 유래인 것이다. 다른 양태에 따르면, 모든 CDR은 사람 항IGF-1R 항체 유래인 것이다. 또 다른 양태에 따르면, 1보다 많은 사람 항IGF-1R 항체 유래의 CDR은 키메라 항체 내에서 혼합 및 정합을 이룬다. 예를 들어, 키메라 항체는 제1 사람 항IGF-1R 항체 경쇄 유래의 CDR1, 제2 사람 항IGF-1R 항체의 경쇄 유래의 CDR2 및 CDR3, 및 제3 항IGF-1R 항체 중쇄 유래의 CDR을 포함할 수 있다. 또한, 프레임워크 영역은 동일한 항IGF-1R 항체 중의 하나로부터, 사람 항체와 같은 1 이상의 다른 항체로부터 또는 사람화된 항체로부터 유도될 수 있다. 키메라 항체의 일 예에서, 중쇄 및/또는 경쇄의 일부는 특정 종 유래의 항체 또는 특정 항체 클래스 또는 서브클래스에 속하는 항체와 동일하거나 상동성이거나 또는 그 항체에서 유래되는 것인 반면, 상기 중쇄 및/또는 경쇄의 나머지는 다른 종 유래의 항체(항체들) 또는 다른 항체 클래스 또는 서브클래스에 속하는 항체와 동일하거나 상동성이거나 또는 그 항체에서 유래되는 것이다. 또한, 원하는 생물학적 활성(즉, IGF-1R에 특이적으로 결합하는 능력)을 나타내는 상기 항체의 단편도 포함된다(예컨대, 미국 특허 4,816,567 및 Morrison, 1985, Science 229: 1202-07 참조).

<58> "중화 항체" 또는 "억제성 항체"는 과량의 항IGF-1R 항체가 IGF-1R에 결합된 IGF-1 및/또는 IGF-2의 함량을 실시예 9에 기술된 분석법을 이용할 때 적어도 약 20%까지 감소시키는 경우, IGF-1 및/또는 IGF-2에 대한 IGF-1R의 결합을 억제하는 항체이다. 다양한 양태에 따르면, 상기 항체는 IGF-1R에 결합된 IGF-1 및/또는 IGF-2의 함량을 적어도 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 99% 및 99.9%까지 감소시킨다. .

<59> "활성화 항체"는 IGF-1R을 발현하는 세포, 조직 또는 유기체에 첨가했을 때 적어도 약 20%까지 IGF-1R을 활성화시키는 항체로서, 여기서 "100% 활성화"는 동일한 몰량의 IGF-1 및/또는 IGF-2에 의해 생리적 조건 하에서 달성되는 활성화 수준이다. 다양한 양태에 따르면, 상기 항체는 IGF-1R 활성을 적어도 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 125%, 150%, 175%, 200%, 250%, 300%, 350%, 400%, 450%, 500%, 750%, 또는 1000%까지 활성화시킨다.

<60> 항체의 단편 또는 유사체는 당업자라면 본 명세서의 교시에 따라 당업계에 공지된 기술을 이용하여 쉽게 제조할 수 있다. 단편 또는 유사체의 바람직한 아미노 말단 및 카르복시 말단은 기능성 도메인의 경계 부근에서 나타난다. 구조 및 기능성 도메인은 그 뉴클레오타이드 및/또는 아미노산 서열을 공유 또는 사유 서열 데이터베이스와 비교하여 동정할 수 있다. 전산화된 비교 방법은 공지된 구조 및/또는 기능의 다른 단백질에서 나타나는 서열 모티프 또는 예상 단백질 입체형태 도메인을 동정하는 데 사용될 수 있다. 공지된 3차원 구조로 접히는 단백질 서열을 동정하는 방법은 문헌에 공지되어 있다[예컨대, Bowie et al., 1991, Science 253:164 참조].

<61> "CDR 이식된 항체"는 특정 종의 항체 또는 이소타입 유래의 1 이상의 CDR 및 동일한 종 또는 다른 종의 다른 항체 또는 이소타입의 프레임워크를 함유하는 항체이다.

<62> "다중특이적 항체"는 1 이상의 항원에 존재하는 하나보다 많은 에피토프를 인식하는 항체이다. 이러한 유형의 항체 서브클래스는 동일하거나 다른 항원에 존재하는 2개의 상이한 에피토프를 인식하는 "이중특이적 항체"이다.

<63> 항원 결합 단백질은 1나노몰 이하의 해리 상수 하에 항원에 결합한다면 항원(예, 사람 IGF-1R)에 "특이적으로 결합"한다.

<64> "항원 결합 도메인", "항원 결합 영역" 또는 "항원 결합 부위"는 항원과 상호작용하고 항원에 대한 항원 결합 단백질의 특이성 및 친화성에 기여하는 아미노산 잔기(또는 다른 부)를 함유하는 항원 결합 단백질의 일부이다. 항원에 특이적으로 결합하는 항체인 경우, 이 항체는 적어도 하나의 CDR 도메인의 적어도 일부를 포함할 것이다.

<65> "에피토프"는 항원 결합 단백질(예, 항체)에 의해 결합되는 분자의 일부이다. 에피토프는 분자의 비인접 부분(예컨대, 폴리펩타이드에서는 폴리펩타이드 1차 서열에서 인접해 있지 않지만, 폴리펩타이드의 3차 및 4차 구조 환경에서는 항원 결합 단백질이 결합하기에 충분하게 서로 가까운 아미노산 잔기)을 포함할 수 있다.

<66> 두 폴리뉴클레오타이드 또는 두 폴리펩타이드 서열의 "동일성 백분율"는 디폴트(default) 매개변수를 이용하는 GAP 컴퓨터 프로그램(GCG Wisconsin Package, version 10.3(Accelrys, San Diego, CA))으로 서열을 비교하여 측정한다.

<67> "폴리뉴클레오타이드", "올리고뉴클레오타이드" 및 "핵산"이란 용어는 본 명세서에 전반에 호환적으로 사용되며, DNA 분자(예, cDNA 또는 게놈 DNA), RNA 분자(예, mRNA), 뉴클레오타이드 유사체를 이용하여 만든 DNA 또는 RNA의 유사체(예컨대, 펩타이드 핵산 및 비자연 발생의 뉴클레오타이드 유사체) 및 이의 하이브리드를 포함한다. 핵산 분자는 일본쇄 또는 이본쇄일 수 있다. 일 양태에 따르면, 본 발명의 핵산 분자는 본 발명의 항체, 이의 단편, 유도체, 뮤테인 또는 변형체를 암호화하는 인접 오픈 리딩 프레임을 포함한다.

<68> 2개의 일본쇄 폴리뉴클레오타이드는 한 뉴클레오타이드의 모든 뉴클레오타이드가 갭 없이, 그리고 각 서열의 5' 또는 3' 말단에 쌍을 이루지 않은 뉴클레오타이드 없이, 다른 폴리뉴클레오타이드의 상보성 뉴클레오타이드와 대향하도록 역평행 배향으로 정렬될 수 있다면 서로의 "상보체"이다. 폴리뉴클레오타이드는 2개의 폴리뉴클레오타이드가 중간 엄중도 조건 하에서 서로 하이브리드할 수 있다면 다른 폴리뉴클레오타이드에 "상보성"이다. 즉, 폴리뉴클레오타이드는 이의 상보체가 아니어도 다른 폴리뉴클레오타이드에 상보성일 수 있다.

<69> "벡터"는 여기에 결합된 다른 핵산을 세포 내로 도입시키는데 사용할 수 있는 핵산이다. 벡터의 1종류는 추가 핵산 분절이 연결될 수 있는 선형 또는 원형 이본쇄 DNA 분자를 의미하는 "플라스미드"이다. 또 다른 종류의 벡터는 추가 DNA 분절이 바이러스 게놈 내로 도입될 수 있는 바이러스 벡터(예, 복제 결손형 레트로바이러스, 아데노바이러스 및 아데노관련 바이러스)이다. 특정 벡터는 이것이 유입된 숙주 세포에서 자율 복제할 수 있다(예, 세균의 복제 기원을 함유하는 세균 벡터 및 에피솜형 포유동물 벡터). 다른 벡터(예컨대, 비에피솜형 포유동물 벡터)는 숙주 세포에 도입되는 즉시 숙주 세포의 게놈 내로 통합되어 숙주 게놈을 따라 복제된다. "발현 벡터"는 선택된 폴리뉴클레오타이드의 발현을 유도할 수 있는 벡터 종류이다.

<70> 뉴클레오타이드 서열은 조절 서열이 뉴클레오타이드 서열의 발현(예, 발현 수준, 발현 시기 또는 발현 위치)에 영향을 미친다면, 그 조절 서열에 "작동적으로 결합된" 것이다. "조절 서열"은 작동적으로 결합된 핵산의 발현(예, 발현 수준, 시기 또는 위치)에 영향을 미치는 핵산이다. 조절 서열은 예컨대 그 효과를 조절된 핵산에 직접 발휘하거나 또는 1 이상의 다른 분자(예컨대, 조절 서열 및/또는 핵산에 결합하는 폴리펩타이드)의 작용을 통해서 발휘할 수 있다. 조절 서열의 예에는 프로모터, 인헨서 및 다른 발현 조절 요소(예, 폴리아데닐화 시그날)가 있다. 또 다른 조절 서열의 예에 대해서는 예컨대 문헌[Goeddel, 1990, Gene Expression Technology: Methods in Enzymology 185, Academic Press, San Diego, CA and Baron et al., 1995, Nucleic Acids Res. 23:3605-06]에 기술되어 있다.

<71> "숙주 세포"는 핵산, 예컨대 본 발명의 핵산을 발현하는데 사용될 수 있는 세포이다. 숙주 세포는 E.콜리와 같은 원핵생물이거나, 또는 단세포 진핵생물(예, 효모 또는 다른 진균류), 식물 세포(예, 담배 또는 토마토 식물 세포), 동물 세포(예, 사람 세포, 원숭이 세포, 햄스터 세포, 래트 세포, 마우스 세포 또는 곤충 세포) 또는 하이브리도마와 같은 진핵세포일 수 있다. 숙주 세포의 예에는 원숭이 신장 세포의 COS-7 세포주(ATCC CRL

1651)(Gluzman et al., 1981, Cell 23: 175), L 세포, C127 세포, 3T3 세포(ATCC CCL 163), 중국 햄스터 난소(CHO) 세포 또는 이들의 유도체, 예컨대 무혈청 배지에서 성장하는 Veggie CHO 및 관련 세포주(Rasmussen et al., 1998, Cytotechnology 28; 31 참조) 또는 DHFR 결손성인 CHO 균주 DX-B11(Urlaub et al., 1980, Proc.Natl.Acad.Sci. USA 77:4216-20 참조), HeLa 세포, BHK(ATCC CRL 10) 세포주, 아프리카 녹색 원숭이 신장 세포주 CV1 유래의 CV1/EBNA 세포주(ATCC CCL 70)(McMahan et al., 1991, EMBO J. 10: 2821 참조), 사람 배아 신장 세포, 예컨대 293, 293 EBNA 또는 MSR 293, 사람 상피 A431 세포, 사람 Colo205 세포, 다른 형질전환된 영장류 세포주, 정상 배수염색체 세포, 일차 조직의 시험관내 배양 유래의 세포 계통, 일차 체외이식편, HL-60, U937, HaK 및 Jurkat 세포가 있다. 통상적으로, 숙주 세포는 이후에 숙주 세포에서 발현될 수 있는 폴리펩타이드 암호화 핵산에 의해 형질전환 또는 형질감염될 수 있는 배양된 세포이다. "재조합 숙주 세포"란 표현은 발현될 핵산으로 형질전환되거나 형질감염된 숙주 세포를 나타내는데 사용될 수 있다. 또한, 숙주 세포는 핵산을 포함하지만 조절 서열이 숙주 세포에 도입되어 그 핵산에 작동적으로 결합되지 않는 한 바람직한 수준으로 발현되지 않는 핵산을 포함하는 세포일 수 있다. 숙주 세포란 용어는 특별한 검체 세포를 의미할 뿐만 아니라 이러한 세포의 자손 또는 잠재적 자손도 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 후속 세대에서는 돌연변이 또는 환경의 영향으로 인해 특정 변형이 일어날 수 있기 때문에, 그러한 자손은 사실상 모세포와 동일하지 않을 수 있지만, 본 명세서에서 사용되는 용어의 범위 내에서는 여전히 포함된다.

<72> IGF-1R

<73> IGF-1R은 경막 수용체 티로신 키나제이다(Blume-Jensen et al., 2001, Nature 411: 355-65). 사람 IGF-1R은 세포질세망 내로 전위되는 동안에 제거되는 30개 아미노산의 시그날 펩타이드를 포함하는 1367개 아미노산 전구체 펩타이드로서 합성된다(Swiss-Prot: P08069). IGF-1R 전구수용체는 글리코실화되고 ER-골지에서 성숙 동안에 위치 708-711(시그날 펩타이드 서열 다음의 첫 아미노산에서부터 번호를 매긴 경우)에서 프로테아제에 의해 절단되어, 이황화 결합에 의해 결합된 상태를 유지하는 α쇄(1-707) 및 β쇄(712-1337)을 형성한다(Bhaumick et al, 1981, Proc Natl Acad Sci USA 78:4279-83, Chernausek et al, 1981, Biochemistry 20:7345-50, Jacobs et al, 1983, Proc Natl Acad Sci USA 80:1228-31, LeBon et al, 1986, J Biol Chem 261 :7685-89, Elleman, et al, 2000, Biochem J 347:771-79). 세포 표면에 존재하는 IGF-1R(및 INSR)의 주요 형태는 1 이상의 이황화 결합에 의해 공유적으로 결합된 단백분해적으로 가공되고 글리코실화된 ($\alpha\beta_2$)이량체이다.

<74> IGF-1R의 세포외 부분은 α쇄 및 β쇄의 191개 아미노산(712-905)으로 구성된다. 이 수용체는 기능성 티로신 키나제를 포함하는 408개 잔기의 세포질 도메인과 하나의 경막 스패닝 서열(906-929)을 함유한다(Rubin et al., 1983, Nature 305L 438-440). 비교 서열 분석에서는 IGF-1R이 11개의 상이한 구조 모티프로 구성되어 있는 것으로 밝혀졌다(Admas et al., 2000, Cell Mol Life Sci 57: 1050-93, Marino-Buslje et al, 1998, FEBS Ltrs 441:331-36, Ward et al, 2001, BMC Bioinformatics 2:4에서 검토됨). 세포외 도메인의 N 말단 절반은 L1(1-151) 및 L2(299-461)로 불리는 2개의 상동성 도메인(Ward et al., 2001, 상기문헌설명 참조) 및 이들 사이에 TNF 수용체와 라미닌에 존재하는 반복 단위와 정렬하는 이황화 결합을 보유한 여러 구성 모듈로 이루어진 시스테인 풍부(CR) 영역(152-298)을 함유한다(Ward. et al., 1995, Proteins 22: 141-53). L1—CR-L2 도메인의 결정 구조가 해명되었다(Garrett et al., 1998, Nature 394: 395-99). L2 도메인 다음에는 3개의 피브로넥틴 타입 III 도메인이 위치한다(Marino-Buslje et al, 1998, supra, Mulhern et al, 1998, Trends Biochem Sci 23:465-66, Ward et al, 1999, Growth Factors 16:315-22). 제1 FnIII 도메인(FnIII-1, 461-579)은 길이가 118인 아미노산이다. 제2 FnIII 도메인(FnIII-2, 580-798)은 길이가 약 120개 아미노산인 주요 삽입 서열(ID)에 의해 분열된다. ID 도메인은 성숙 수용체의 α 쇄 및 β 쇄를 분리하는 후린(furin) 프로테아제 절단 부위를 포함한다. 제3 FnIII 도메인(FnIII-3)은 경막 서열 전에 여러 잔기 앞에서 종결하는 β 쇄(799-901) 내에 전체가 위치한다. IGF-1R 티로신 키나제의 촉매성 도메인은 아미노산 위치 973-1229 사이에 위치하며, 그 구조는 밝혀져 있다(Favelyukis et al, 2001, Nature Structural Biol 8: 1058-63, Pautsch et al, 2001, Structure 9:955-65). 이러한 키나제 옆에는 2개의 조절 영역, 막근접(juxtamembrane) 영역(930-972) 및 108개 아미노산 C-말단 꼬리(1220-1337)가 인접해 있다(Surmacz et al, 1995, Experimental Cell Res 218:370-80, Hongo et al, 1996, Oncogene 12:1231-38). 상기 2개의 조절 영역은 활성화된 IGF-1R 티로신 키나제에 의해 인산화될 때 시그날 형질도입 단백질의 도킹(docking) 부위로서 작용하는 티로신 잔기를 함유한다(Baserga (ed.), 1998 The IGF-I Receptor in Normal and Abnormal Growth, Hormones and Growth Factors in Development and Neoplasia, Wiley-Liss, Inc., Adams et al, 2000, Cell MoI Life Sci 57:1050-93에서 검토됨).

<75> IGF-1R 아미노산 서열은 인슐린 수용체(INSR; Swiss-Prot: P06213)와 약 70% 동일하다. 수용체 사이에 최고의 상동성은 티로신 키나제 도메인(84%)에 존재하고; 최저 동일성은 CR 영역 및 C 말단에 존재한다. 또한, IGF-

1R은 인슐린 관련 수용체(IRR; Swiss-Prot: P14616)와 관련성이 높다(약 55% 동일).

<76> 사람 IGF-1R은 인슐린 유사 성장 인자, IGF-1 및 IGF-2, 그리고 인슐린(INS)에 의해 활성화될 수 있다(Hill et al., 1985, Pediatric Research 19: 879-86). IGF-1 및 IGF-2는 암호화된 비대립 유전자이고(Brissenden et al, 1984, Nature 310: 781-8, Bell et al, 1985, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 82: 6450-54), 이 두 유전자는 다른 RNA 스플라이싱 및 단백질 프로세싱에 의해 관련된 대체 단백질을 발현한다. IGF-1 및 IGF-2의 가장 일반적이며 상당히 연구된 성숙 형태는 길이가 각각 70개 및 67개의 아미노산이다(Jansen et al, 1983, Nature 306:609-11, Dull et al, 1984, Nature 310: 777-81). 이러한 단백질(및 이들의 이소형)은 인슐린 A-펩타이드와 11/21 위치가 동일하고, 인슐린 B-펩타이드와 12/30 위치가 동일하다.

<77> IGF-1R은 간세포 및 성숙 B 세포를 제외한 정상적인 성숙 동물의 모든 세포형에서 발현된다. 사람 혈장은 IGF-1 및 IGF-2를 고농도로 함유하고, IGF-1은 대부분의 조직에서 검출될 수 있다. 수용체는 기관 크기와 항상성을 조절하는 생리적 기작의 주요 성분이다. 특정 이론에 한정하려는 것은 아니지만, "소아토메딘 가설"은 소아기 및 청년기 동안에 일어나는 성장호르몬(GH) 매개 체세포 성장이 주로 간에 의해 생산되고 분비되는 IGF-1의 내분비 형태에 의존적이라고 말하고 있다(Daughaday, 2000, Pediatric Nephrology 14: 537-40). 간 IGF-1의 합성은 시상하부 GHRH(GH 분비 호르몬)에 대한 반응으로 뇌하수체에서 분비되는 GH에 의해 자극된다. IGF-1의 혈청 농도는 5세 내지 15세 사람에서 100배 이상 증가한다. IGF-1의 생체이용율은 성장인자의 약 99%를 결합된 상태로 구획화하고 있는 IGF 결합 단백질 3(IGFBP3)에 의해 조절된다. 부분 유전자 결실로 일어나는 1차 IGF-1 결핍 및 GH 생산 또는 시그날 전달의 결함으로 일어나는 2차 IGF-1 결핍은 치명적이지 않다(Woods, 1999, IGF Deficiency in Contemporary Endocrinology: The IGF System, R.a.R. Rosenfeld, C.Jr.Totowa, ed.s, Humana Press, NJ: 651-74). 이러한 병을 앓고 있는 개체는 출생 시 성장 지연을 나타내고, 성장이 느리며 특정 CNS 이상을 나타낼 수 있다.

<78> IGF-1R 시그날 전달은 PI3키나제/Akt 경로의 IRS 어뎁터 단백질 의존적 활성화를 통해 세포 성장 및 생존을 촉진한다. IGF-1R은 이의 주요 기질인 IRS-1 내지 IRS-4 및 Shc 단백질로 시그날을 전달한다(Blakesley et al., 1999, IGF-1 receptor function: transducing the IGF-1 signal into intracellular events in The IGF System, R.G.a.R.Rosenfeld, Jr.C.T.Totowa, ed.s, Humana Press, NJ: 143-63). 이것은 Ras/Raf/MAP 키나제 및 PI3 키나제/Akt 시그날 전달 경로를 활성화시킨다. 하지만, IRS를 통한 Akt 매개 세포 생존의 유도는 대부분의 세포의 IGF 자극 시 주요 경로 반응이다. 도 10 참조.

<79> 항원 결합 단백질

<80> 일 관점에 따르면, 본 발명은 IGF-1R, 예컨대 사람 IGF-1R에 결합하는 항원 결합단백질(예, 항체, 항체 단편, 항체 유도체, 항체 뮤테인 및 항체 변형체)를 제공한다.

<81> 본 발명에 따른 항원 결합 단백질에는 IGF-1R의 생물학적 활성을 억제하는 항원 결합 단백질이 있다. 이러한 생물학적 활성의 예로는 시그날 전달 분자(예, IGF-1 및/또는 IGF-2)의 결합 및 시그날 전달 분자의 결합에 대한 반응으로 시그날 전달을 포함한다.

<82> 다른 항원 결합 단백질은 IGF-1R의 다른 도메인이나 에피토프에 결합하거나 다른 작용 기작에 의해 작용할 수 있다. 그 예에는 IGF-1 및/또는 IGF-2의 IGF-1R에 대한 결합을 방해하거나 시그날 전달을 억제하는 항원 결합 단백질이 있으나, 이에 국한되는 것은 아니다. 작용 부위는 예컨대 세포내(예컨대, 세포내 시그날 전달 캐스케이드를 방해하여) 또는 세포외일 수 있다. 항원 결합 단백질은 본 발명에서 사용되는 용도를 위해 IGF-1 및/또는 IGF-2 유도 활성을 완전히 억제할 필요는 없고, 오히려 IGF-1 및/또는 IGF-2의 특별한 활성을 감소시키는 항원 결합 단백질이면 마찬가지로 사용이 고려될 수 있다(본 명세서에 제시된 특별한 질환의 치료에 있어서 IGF-1R 결합 항원 결합 단백질의 특별한 작용 기작에 대한 논의는 단지 예시적인 것이며, 이에 따라 본 명세서에 제시된 방법들이 국한되지는 않는다).

<83> IGF-1 및 IGF-2는 각각 IGF-1R에 대한 이상(biphasic)성 결합을 나타낸다는 것이 관찰되어 있다. 높은 친화성 결합은 K_D가 0.2nM 범위, 즉 약 10배 더 높은 고 친화성 결합인 것으로 보고되어 있다. 즉, 일 양태에 따르면, 본 발명은 IGF-R에 대한 IGF-1 및/또는 IGF-2의 높고 낮은 친화성 결합을 모두 억제하는 IGF-1R 억제제를 제공한다. IGR-1R에 대한 IGF-1 및/또는 IGF-2의 친화성 결합은 낮은 친화성 결합에 비해 높은 친화성 결합이 IGF-1R의 티로신 키나제 활성을 활성화시키는 입체형태 변화에 필요하다고 제안된 바 있다. 즉, 다른 양태에 따르면, IGF-1R 억제제는 낮은 친화성 결합에 비해, IGF-1R에 대한 IGF-1 및/또는 IGF-2의 높은 친화성 결합을

우선적으로 억제한다.

<84> 다른 관점에 따르면, 본 발명은 L1 내지 L52로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 경쇄 가변 영역 및/또는 H1 내지 H52로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 중쇄 가변 영역을 함유하는 항원 결합 단백질, 및 이의 단편, 유도체, 뮤테인 및 변형체를 제공한다(도 2 및 도 3 참조). 이러한 항원 결합 단백질은 "LxHy"라는 명명법으로 나타낼 수 있고, 여기서 "x"는 도 2 및 도 3에서 표지된 바와 같이 경쇄 가변 영역의 수에 해당하고, "y"는 중쇄 가변 영역의 수에 해당한다. 예를 들어, L2H1은 도 2 및 도 3에 도시된 바와 같이 L2의 아미노산 서열을 함유하는 경쇄 가변 영역 및 H1의 아미노산 서열을 함유하는 중쇄 가변 영역을 보유한 항원 결합 단백질을 의미한다. 또한, 도 2 및 도 3에는 이러한 가변 도메인 서열 각각의 CDR 및 프레임워크 영역의 위치가 표시되어 있다. 각 경쇄 및 중쇄의 CDR 영역은 도 4 내지 9에서 타입과 서열 유사성별로 분류되어 있다. 본 발명의 항원 결합 단백질에는 예컨대 L1H1, L2H2, L3H3, L4H4, L5H5, L6H6, L7H7, L8H8, L9H9, L10H10, L11H11, L12H12, L13H13, L14H14, L15H15, L16H16, L17H17, L18H18, L19H19, L20H20, L21H21, L22H22, L23H23, L24H24, L25H25, L26H26, L27H27, L28H28, L29H29, L30H30, L31H31, L32H32, L33H33, L34H34, L35H35, L36H36, L37H37, L38H38, L39H39, L40H40, L41H41, L42H42, L43H43, L44H44, L45H45, L46H46, L47H47, L48H48, L49H49, L50H50, L51H51, 및 L52H52로 이루어진 조합의 그룹 중에서 선택되는 경쇄 및 중쇄 가변 도메인의 조합을 보유한 항원 결합 단백질이 포함된다.

<85> 일 양태에 따르면, 본 발명은 L1 내지 L52로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 경쇄 가변 도메인의 서열과 오로지 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개의 잔기에서 상이한 아미노산 서열을 함유하고, 여기서 각 서열 차이가 독립적으로 단일 아미노산 잔기의 결실, 삽입 또는 치환인 것인 경쇄 가변 도메인을 포함하는 항원 결합 단백질을 제공한다. 다른 양태에 따르면, 경쇄 가변 도메인은 L1 내지 L52로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 경쇄 가변 도메인 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 함유한다. 또 다른 양태에 따르면, 경쇄 가변 도메인은 L1 내지 L52로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 경쇄 가변 도메인을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열과 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 99% 동일한 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화된 아미노산 서열을 함유한다. 또 다른 양태에 따르면, 경쇄 가변 도메인은 L1 내지 L52로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 경쇄 가변 도메인을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드의 상보체에 중간 엄중도 조건 하에서 하이브리드화하는 폴리뉴클레오타이드에 의해 암호화된 아미노산 서열을 함유한다. 또 다른 양태에 따르면, 경쇄 가변 도메인은 L1 내지 L52로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 경쇄 가변 도메인을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드의 상보체에 중간 엄중도 조건 하에서 하이브리드화하는 폴리뉴클레오타이드에 의해 암호화된 아미노산 서열을 함유한다. 또 다른 양태에 따르면, 경쇄 가변 도메인은 도 1 중에서 선택되는 경쇄 폴리뉴클레오타이드의 상보체에 중간 엄중도 조건 하에서 하이브리드화하는 폴리뉴클레오타이드에 의해 암호화된 아미노산 서열을 함유한다.

<86> 다른 양태에 따르면, 본 발명은 H1 내지 H52로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 중쇄 가변 도메인의 서열과 오로지 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개의 잔기에서 상이한 아미노산 서열을 함유하고, 여기서 각 서열 차이가 독립적으로 단일 아미노산 잔기의 결실, 삽입 또는 치환인 것인 중쇄 가변 도메인을 포함하는 항원 결합 단백질을 제공한다. 다른 양태에 따르면, 중쇄 가변 도메인은 H1 내지 H52로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 중쇄 가변 도메인 서열과 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 99% 동일한 아미노산 서열을 함유한다. 또 다른 양태에 따르면, 중쇄 가변 도메인은 H1 내지 H52로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 중쇄 가변 도메인을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열과 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 99% 동일한 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화된 아미노산 서열을 함유한다. 또 다른 양태에 따르면, 중쇄 가변 도메인은 H1 내지 H52로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 중쇄 가변 도메인을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드의 상보체에 중간 엄중도 조건 하에서 하이브리드화하는 폴리뉴클레오타이드에 의해 암호화된 아미노산 서열을 함유한다. 또 다른 양태에 따르면, 중쇄 가변 도메인은 L1 내지 L52로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 중쇄 가변 도메인을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드의 상보체에 중간 엄중도 조건 하에서 하이브리드화하는 폴리뉴클레오타이드에 의해 암호화된 아미노산 서열을 함유한다. 또 다른 양태에 따르면, 중쇄 가변 도메인은 도 1 중에서 선택되는 중쇄 폴리뉴클레오타이드의 상보체에 중간 엄중도 조건 하에서 하이브리드화하는 폴리뉴클레오타이드에 의해 암호화된 아미노산 서열을 함유한다.

<87> 본 발명의 항원 결합 단백질의 특정 양태는 도 2 내지 9에 예시된 CDR 및/또는 FR 중 하나 이상과 아미노산 서열이 동일한 1 이상의 아미노산 서열을 포함한다. 일 양태에 따르면, 항원 결합 단백질은 도 4에 예시된 경쇄 CDR1 서열을 포함한다. 또 다른 양태에 따르면, 항원 결합 단백질은 도 5에 예시된 경쇄 CDR2 서열을 포함한다. 또 다른 양태에 따르면, 항원 결합 단백질은 도 6에 예시된 경쇄 CDR3 서열을 함유한다. 또 다른 양태에

따르면, 항원 결합 단백질은 도 7에 예시된 중쇄 CDR1 서열을 함유한다. 또 다른 양태에 따르면, 항원 결합 단백질은 도 8에 예시된 중쇄 CDR2 서열을 함유한다. 또 다른 양태에 따르면, 항원 결합 단백질은 도 9에 예시된 중쇄 CDR3 서열을 함유한다. 또 다른 양태에 따르면, 항원 결합 단백질은 도 2에 예시된 경쇄 FR1 서열을 함유한다. 또 다른 양태에 따르면, 항원 결합 단백질은 도 2에 예시된 경쇄 FR2 서열을 함유한다. 또 다른 양태에 따르면, 항원 결합 단백질은 경쇄 FR3 서열을 함유한다. 또 다른 양태에 따르면, 항원 결합 단백질은 도 2에 예시된 경쇄 FR4 서열을 함유한다. 또 다른 양태에 따르면, 항원 결합 단백질은 도 3에 예시된 중쇄 FR1 서열을 함유한다. 다른 양태에 따르면, 항원 결합 단백질은 도 3에 예시된 중쇄 FR2 서열을 함유한다. 또 다른 양태에 따르면, 항원 결합 단백질은 도 3에 예시된 중쇄 FR3 서열을 함유한다. 또 다른 양태에 따르면, 항원 결합 단백질은 도 3에 예시된 중쇄 FR3 서열을 함유한다. 또 다른 양태에 따르면, 항원 결합 단백질은 도 3에 예시된 중쇄 FR4 서열을 함유한다.

<88> 일 양태에 따르면, 본 발명은 도 2 내지 9에 제시된 CDR 서열과 5, 4, 3, 2 또는 1개 이하의 아미노산 잔기가 다른 CDR 서열 하나 이상을 함유하는 항원 결합 단백질을 제공한다.

<89> 일 양태에 따르면, 본 발명은 도 2 내지 도 9에 제시된 L1-L52 및/또는 H1-H52 유래의 적어도 하나의 CDR 및 미국 특허 출원 공개번호 03/0235582, 04/0228859, 04/0265307, 04/0886503, 05/0008642, 05/0084906, 05/0186203, 05/0244408, PCT 공개번호 WO 03/059951, WO 03/100008, WO 04/071529A2, WO 04/083248, WO 04/087756, WO 05/016967, WO 05/016970 또는 WO 05/058967 (각각 본 발명의 모든 목적을 위해 전문이 참고인용되었다)에 기술된 항IGF-1R 항체 유래의 적어도 하나의 CDR 서열을 함유하고, IGF-1 수용체에 결합하는 항원 결합 단백질을 제공한다. 다른 양태에 따르면, 항원 결합 단백질은 도 2 내지 도 9에 제시된 L1-L52 및/또는 H1-H52 유래의 2, 3, 4 또는 5개의 CDR 서열을 함유한다. 또 다른 양태에 따르면, 항원 결합 단백질은 미국 특허출원 공개번호 03/0235582, 04/0228859, 04/0265307, 04/0886503, 05/0008642, 05/0084906, 05/0186203, 05/0244408, PCT 공개번호 WO 03/059951, WO 03/100008, WO 04/071529 A2, WO 04/083248, WO 04/087756, WO 05/016967, WO 05/016970 또는 WO 05/058967에 기술된 항IGF-1R 항체 유래의 2, 3, 4 또는 5개의 CDR 서열을 함유한다. 또 다른 양태에 따르면, 항원 결합 단백질의 CDR3 서열의 적어도 하나는 도 2, 3, 6 및 9에 제시된 L1-L52 및/또는 H1-H52 유래의 CDR3 서열이다. 또 다른 양태에 따르면, 항원 결합 단백질의 경쇄 CDR3 서열은 도 2 및 6에 제시된 L1-L52 유래의 경쇄 CDR3 서열이고, 항원 결합 단백질의 중쇄 CDR3 서열은 도 3 및 9에 제시된 H1-H52 유래의 중쇄 서열이다. 또 다른 양태에 따르면, 항원 결합 단백질은 L1-L52 및/또는 H1-H52의 CDR 서열과 6, 5, 4, 3, 2, 1 또는 0개의 단일 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 각각 독립적으로 다른 1, 2, 3, 4 또는 5개의 CDR 서열을 함유하고, 또한 항원 결합 단백질은 미국 특허출원 공개번호 03/0235582, 04/0228859, 04/0265307, 04/0886503, 05/0008642, 05/0084906, 05/0186203, 05/0244408, PCT 공개번호 WO 03/059951, WO 03/100008, WO 04/071529A2, WO 04/083248, WO 04/087756, WO 05/016967, WO 05/016970 또는 WO 05/058967의 CDR 서열과 6,5,4,3,2,1 또는 0개의 단일 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 각각 독립적으로 다른 1, 2, 3, 4 또는 5개의 CDR 서열을 함유한다. 다른 양태에 따르면, 미국 특허출원 공개번호 03/0235582, 04/0228859, 04/0265307, 04/0886503, 05/0008642, 05/0084906, 05/0186203, 05/0244408, PCT 공개번호 WO 03/059951, WO 03/100008, WO 04/071529A2, WO 04/083248, WO 04/087756, WO 05/016967, WO 05/016970 또는 WO 05/058967 유래의 CDR 서열(들). 또 다른 양태에 따르면, 상기 CDR 서열(들)은 IGF-1 수용체의 세포외 도메인의 L2 부분에 결합하는 항체(들) 유래의 서열이다. 또 다른 양태에 따르면, 항원 결합 단백질은 미국 특허출원 공개번호 03/0235582, 04/0228859, 04/0265307, 04/0886503, 05/0008642, 05/0084906, 05/0186203, 05/0244408, PCT 공개번호 WO 03/059951, WO 03/100008, WO 04/071529A2, WO 04/083248, WO 04/087756, WO 05/016967, WO 05/016970, 또는 WO 05/058967의 항IGF-1R 항체 유래의 경쇄 CDR3 서열 및/또는 중쇄 CDR3 서열을 함유하지 않는다.

<90> 일 양태에 따르면, 본 발명은 서열 $RSSQSLLHX_1X_2GYNX_3LX_4$ (서열번호 236)을 함유하는 경쇄 CDR1을 포함하는 항원 결합 단백질을 제공하며, 여기서, X_1은 세린 또는 트레오닌 잔기, X_2는 아스파라긴, 세린 또는 히스티딘 잔기, X_3은 티로신 또는 페닐알라닌 잔기, X_4는 아스파테이트 또는 아스파라긴 잔기이다. 다른 양태에 따르면, 경쇄 CDR1은 서열 $TRSSGX_1IX_2X_3NYVQ$ (서열번호 237)을 포함하고, 여기서 X_1은 세린 또는 아스파테이트 잔기, X_2는 알라닌 또는 아스파테이트 잔기, X_3은 세린 또는 아스파라긴 잔기이다. 또 다른 양태에 따르면, 경쇄 CDR1은 서열 $RASQX_1X_2X_3X_4X_5LX_6$ (서열번호 238)을 포함하고, 여기서 X_1은 글리신 또는 세린 잔기, X_2는 이소류신, 발린 또는 프롤린 잔기, X_3은 세린, 글리신 또는 티로신 잔기, X_4는 임의의 아미노산 잔기, X_5는 페닐알라닌, 티로신, 아스파

라긴 또는 트립토판 잔기, X_6은 알라닌 또는 아스파라긴 잔기이다. 또 다른 양태에 따르면, X_2는 이소류신 또는 발린 잔기, X_3은 글리신 또는 세린 잔기, X_4는 아르기닌, 세린, 아스파라긴, 세린, 티로신 또는 이소류신 잔기, X_5는 페닐알라닌 또는 티로신 잔기이다.

<91> 일 양태에 따르면, 본 발명은 $LX_1X_2X_3RX_4S$ (서열번호 239)를 함유하는 경쇄 CDR2를 포함하는 항원 결합 단백질을 제공하며, 여기서 X_1은 글리신 또는 발린 잔기, X_2는 세린 또는 페닐알라닌 잔기, X_3은 아스파라긴, 티로신 또는 트레오닌 잔기, X_4는 알라닌 또는 아스파테이트 잔기이다. 다른 양태에 따르면, CDR2는 $AX_1SX_2LX_3S$ (서열번호 240)을 함유하고, 여기서 X_1은 알라닌 또는 트레오닌 잔기, X_2는 트레오닌 또는 글리신 잔기, X_3은 글루타민 또는 글루타메이트 잔기이다. 또 다른 양태에 따르면, CDR2는 서열 $X_1X_2NX_3RPS$ (서열번호 241)을 함유하고, 여기서 X_1은 글루타메이트, 글루타민 또는 글리신 잔기이고, X_2는 아스파테이트 또는 리신 잔기이며 X_3은 임의의 아미노산 잔기이다.

<92> 일 양태에 따르면, 본 발명은 서열 $MX_1X_2X_3X_4X_5PX_6X_7$(서열번호 242)을 함유하는 경쇄 CDR3을 포함하는 항원 결합 단백질을 제공하며, 여기서 X_1은 글루타민 또는 글루타메이트 잔기, X_2는 알라민, 글리신, 세린 또는 트레오닌 잔기, X_3은 류신 또는 트레오닌 잔기, X_4는 글루타민, 글루타메이트 또는 히스티딘 잔기, X_5는 트레오닌, 트립토판, 메티오닌 또는 발린 잔기, X_6은 비극성 측쇄 잔기, X_7은 트레오닌, 세린 또는 알라닌 잔기이다. 또 다른 양태에 따르면, CDR3은 서열 $QQX_1X_2X_3X_4PX_5T$ (서열번호 243)를 함유하고, 여기서 X_1은 아르기닌, 세린, 류신 또는 알라닌 잔기, X_2는 아스파라긴, 세린 또는 히스티딘 잔기, X_3은 세린 또는 아스파라긴 잔기, X_4는 비극성 측쇄 잔기, X_5는 류신, 이소류신, 티로신 또는 트립토판 잔기이다. 다른 양태에 따르면, CDR3은 서열 $QSYX_1SX_2NX_3X_4V$ (서열번호 244)를 포함하고, 여기서 X_1은 아스파테이트 또는 글루타민 잔기, X_2는 세린 또는 아스파테이트 잔기, X_3은 글루타민, 발린 또는 트립토판 잔기, X_4는 아르기닌 잔기이거나 결실 잔기이다.

<93> 일 양태에 따르면, 본 발명은 서열 $X_1X_2X_3WWS$ (서열번호 245)를 함유하는 중쇄 CDR1을 포함한 항원 결합 단백질을 제공하며, 여기서 X_1은 세린 잔기이거나 결실 잔기이고, X_2는 세린 또는 아스파라긴 잔기, X_3은 아스파라긴 잔기 및 이소류신 잔기이다. 다른 양태에 따르면, 중쇄 CDR1은 서열 X_1X_2YWS(서열번호 246)을 포함하고, 여기서 X_1은 글리신, 아스파라긴 또는 아스파테이트 잔기이고, X_2는 티로신 또는 페닐알라닌 잔기이다. 또 다른 양태에 따르면, 중쇄 CDR1은 서열 $SYX_1X_2X_3$(서열번호 247)을 포함하고, 여기서 X_1은 알라닌 또는 글리신 잔기, X_2는 메티오닌 또는 이소류신 잔기, X_3은 세린 또는 히스티딘 잔기이다.

<94> 일 양태에 따르면, 본 발명은 서열 $X_1X_2X_3X_4X_5GX_6TX_7YNPSLX_8S$ (서열번호 248)을 함유하는 중쇄 CDR2를 포함하는 항원 결합 단백질을 제공하며, 여기서 X_1은 글루타메이트, 티로신 또는 세린 잔기, X_2는 이소류신 또는 발린 잔기, X_3은 티로신, 아스파라긴 또는 세린 잔기, X_4는 히스티딘, 티로신, 아스파테이트 또는 프롤린 잔기, X_5는 세린 또는 아르기닌 잔기, X_6은 세린 또는 아스파라긴 잔기, X_7은 아스파라긴 또는 티로신 잔기, X_8은 리신 또는 글루타메이트 잔기이다. 또 다른 양태에 따르면, 중쇄 CDR2는 서열 $X_1ISX_2X_3X_4X_5X_6X_7YYADSVKG$(서열번호 249)를 포함하고, 여기서 X_1은 트레오닌, 알라닌, 발린 또는 티로신 잔기, X_2는 글리신, 세린 또는 티로신 잔기, X_3은 세린, 아스파라긴 또는 아스파테이트 잔기, X_4는 글리신 또는 세린 잔기, X_5는 글리신, 세린 또는 아스파테이트 잔기, X_6은 세린, 트레오닌 또는 아스파라긴 잔기, X_7은 트레오닌, 리신 또는 이소류신 잔기이다.

<95> 일 양태에 따르면, 본 발명은 서열 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9FDI$ (서열번호 250)을 함유하는 중쇄 CDR3을 포함하는 항원 결합 단백질을 제공하며, 여기서 X_1은 글루타메이트 잔기 또는 결실 잔기이고, X_2는 티로신, 글리신 또는 세린 잔기이거나 결실 이고, X_3은 세린, 아스파라긴, 트립토판 또는 글루타메이트 잔기이거나 결실 잔기이고, X_4는 세린, 아스파테이트, 트립토판, 알라닌, 아르기닌, 트레오닌, 글루타민, 류신 또는 글루타메이트 잔기이거나 결실 잔기이고, X_5는 세린, 글리신, 아스파라긴, 트레오닌, 트립토판, 알라닌, 발린 또는 이소류신 잔기, X_6은 아르기닌, 글루타민, 티로신, 발린, 알라닌, 글리신, 세린, 페닐알라닌 또는 트립토판 잔기, X_7은 류신, 아스파라긴,

아스파테이트, 트레오닌, 트립토판, 티로신, 발린, 알라닌 또는 히스티딘 잔기, X_8은 아스파테이트, 세린, 아스파라긴 또는 글루타민 잔기, X_9는 알라닌 또는 프롤린 잔기이다. 다른 양태에 따르면, 중쇄 CDR3은 서열 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}$MDV (서열번호 251)을 함유하고, 여기서 X_1은 알라닌 잔기이거나 결실 잔기이고, X_2는 글루타메이트, 티로신 또는 글리신 잔기이거나 결실 잔기이고, X_3은 세린 또는 아르기닌 잔기이거나 결실 잔기이고, X_4는 아스파테이트, 글리신, 세린 또는 발린 잔기이거나 결실 잔기이고, X_5는 세린, 글리신 또는 아스파테이트 잔기이거나 결실 잔기이고, X_6은 글리신, 페닐알라닌, 아스파테이트, 세린, 트립토판 또는 티로신 잔기이거나 결실 잔기이고, X_7은 티로신, 트립토판, 세린 또는 아스파테이트 잔기이거나 결실 잔기이고, X_8은 아스파테이트, 아르기닌, 세린, 글리신, 티로신 또는 트립토판 잔기이고, X_9는 티로신, 이소류신, 류신, 페닐알라닌 또는 리신 잔기이고, X_{10}은 티로신, 페닐알라닌, 아스파테이트 또는 글리신 잔기이고, X_{11}은 글리신, 티로신 또는 아스파라긴 잔기이다. 다른 양태에 따르면, 중쇄 CDR3은 서열 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}$Y(서열번호 252)을 함유하고, 여기서 X_1은 아스파테이트 또는 발린 잔기이거나 결실 잔기이고, X_2는 글리신, 티로신, 아르기닌 또는 아스파테이트 잔기이거나 결실 잔기이고, X_3은 아스파라긴, 류신, 글리신, 이소류신, 세린, 발린, 페닐알라닌 또는 티로신 잔기이거나 결실 잔기이고, X_4는 류신, 세린, 트립토판, 알라닌, 티로신, 이소류신, 글리신 또는 아스파테이트 잔기이거나, 결실 잔기이고, X_5는 글리신, 알라닌, 티로신, 세린, 아스파테이트 또는 류신 잔기이고, X_6은 발린, 알라닌, 글리신, 트레오닌, 프롤린, 히스티딘 또는 글루타민 잔기이고, X_7은 글루타메이트, 글리신, 세린, 아스파테이트, 글리신, 발린, 트립토판, 히스티딘, 또는 아르기닌 잔기이고, X_8은 글루타민, 알라닌, 글리신, 티로신, 프롤린, 류신, 아스파테이트 또는 세린 잔기이고, X_9는 비극성 측쇄 잔기이며, X_{10}은 아스파테이트 또는 알라닌 잔기이다. 또 다른 양태에 따르면, 중쇄 CDR3은 서열 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}YFDX_{11}$ (서열번호 ID NO:253)를 포함하고, 여기서 X_1은 글리신 잔기이거나 결실 잔기이고, X_2는 프롤린 잔기이거나 결실 잔기이며, X_3은 아르기닌 또는 아스파테이트 잔기이거나 결실 잔기이고, X_4는 히스티딘 또는 프롤린 잔기이고, X_5는 아르기닌 또는 글리신 잔기이고, X_6은 아르기닌, 세린 또는 페닐알라닌 잔기이고, X_7은 아스파테이트 또는 세린 잔기이며, X_8은 글리신, 트립토판 또는 티로신 잔기이고, X_9는 티로신 또는 알라닌 잔기이고, X_{10}은 아스파라긴 또는 트립토판 잔기이고, X_{11}은 아스파라긴 또는 류신 잔기이다. 다른 양태에 따르면, 중쇄 CDR3은 서열 $X_1X_2X_3X_4$DSSX$_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}$ (서열번호 254)를 포함하고, 여기서 X_1은 페닐알라닌 잔기이거나 결실 잔기이고, X_2는 아스파라긴 또는 글리신 잔기이거나 결실 잔기이고, X_3은 티로신 또는 류신 잔기이거나 결실 잔기이고, X_4는 티로신 또는 글리신 잔기이거나, 결실 잔기이고, X_5는 글리신, 세린 또는 발린 잔기이며, X_6은 티로신, 페닐알라닌, 트립토판 또는 글루타민 잔기이거나 결실 잔기이고, X_7은 티로신, 글리신 또는 이소류신 잔기이거나, 결실 잔기이고, X_8은 티로신, 류신 또는 글리신 잔기이거나 결실 잔기이고, X_9는 메티오닌, 글리신 또는 페닐알라닌 잔기이거나 결실 잔기이고, X_{10}은 아스파테이트 또는 메티오닌 잔기이거나 결실 잔기이고, X_{11}은 발린, 아스파테이트 또는 티로신 잔기이거나 결실 잔기이고, X_{12}는 발린 잔기이거나 결실 잔기이다.

<96> 일 양태에 따르면, 본 발명은 a. i. 도 6에 제시된 L1-L52의 경쇄 CDR3 서열로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 경쇄 CDR3 서열; ii. MQALQTPZT; iii. QQ(R/S)(N/S)(S/N)ZPLT; 및 iv. QSYDSSNXJV로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 서열을 함유하는 경쇄 CDR3; b. i. 도 9에 제시된 H1-H52의 중쇄 CDR3 서열로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 CDR3 서열과 총 3개 이하의 아미노산 첨가, 치환 또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR3 서열; ii. SRLDAFDI; iii. SXYDYYGMDV; iv. HRXDXAWYFDL; 및 v. DSSG로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 서열을 함유하는 중쇄 CDR3; 또는 c. 상기 (a)의 경쇄 CDR3 서열과 상기 (b)의 중쇄 CDR3 서열을 포함하는 분리된 항원 결합 단백질을 제공하며, 여기서 괄호 안의 아미노산 잔기 기호는 한 서열에서 동일한 위치에 올 수 있는 대체 잔기를 나타내고, 각 X는 독립적으로 임의의 아미노산 잔기이며, 각 Z는 독립적으로 글리신 잔기, 알라닌 잔기, 발린 잔기, 류신 잔기, 이소류신 잔기, 프롤린 잔기, 페닐알라닌 잔기, 메티오닌 잔기, 트립토판 잔기 또는 시스테인 잔기이고, 각 J는 독립적으로 글루타민 잔기, 아르기닌 잔기, 발린 잔기 또는 트립토판 잔기이며, 이러한 항원 결합 단백질을 사람 IGF-1R에 결합한다.

<97> 도 1의 뉴클레오타이드 서열 또는 도 2 내지 도 9의 아미노산 서열은 예를 들어 무작위 돌연변이유발 또는 부위

지시된 돌연변이유발(예, 올리고뉴클레오타이드 지향성 부위 특이적 돌연변이유발)에 의해 변경되어, 돌연변이되지 않은 폴리뉴클레오타이드와 비교했을 때 1 이상의 특정 뉴클레오타이드 치환, 결실 또는 삽입을 포함하는 변경된 폴리뉴클레오타이드를 형성할 수 있다. 이러한 변경을 제조하는 기술의 예는 다음과 같은 문헌[Walder et al, 1986, Gene 42: 133; Bauer et al., 1985, Gene 37:73; Craik, BioTechniques, January 1985, 12-19; Smith et al, 1981, Genetic Engineering: Principles and Methods, PlenumPress; 및 미국 특허 4,518,584 및 4,737,462]에 설명되어 있다. 이러한 방법 및 여타 방법을 이용하여 예컨대 유도체화되지 않은 항체와 비교했을 때, IGF-1R에 대한 친화성, 결합성 또는 특이성 증가, 생체내 또는 시험관내 활성 또는 안정성 증가 또는 생체내 부작용 감소 등과 같은 바람직한 성질을 보유한 항IGF-1R 항체의 유도체를 제조할 수 있다.

<98> 본 발명의 범위에 속하는 항IGF-1R 항체의 다른 유도체에는 항IGF-1R 항체 폴리펩타이드의 N 말단 또는 C 말단에 이종 폴리펩타이드가 융합되어 있는 재조합 융합 단백질의 발현 등에 의한, 항IGF-1R 항체 또는 이의 단편과 다른 단백질 또는 폴리펩타이드의 공유 또는 응집 접합체가 포함된다. 예를 들어, 접합된 펩타이드는 이종 시그날(또는 리더) 폴리펩타이드, 예컨대 효모 알파 인자 리더, 또는 에피토프 태그와 같은 펩타이드일 수 있다. 항원 결합 단백질 함유 융합 단백질은 항원 결합 단백질의 정제 또는 동정을 용이하게 하기 위해 첨가된 펩타이드를 포함할 수 있다(예, 폴리 His). 또한, 항원 결합 단백질은 문헌[Hopp et al., Bio/Technology 6:1204, 1988 및 미국 특허 5,011,912]에 기술된 FLAG 펩타이드 Asp-Try-Lys-Asp-Asp-Asp-Lys(DYKDDDDK)(서열번호 255)에 결합될 수 있다. FLAG 펩타이드는 항원성이 크고, 발현된 재조합 단백질의 신속한 분석 및 용이한 정제를 가능하게 하는 특이적 모노클로날 항체(mAb)가 가역적으로 결합하는 에피토프를 제공한다. FLAG 펩타이드가 소정 폴리펩타이드에 융합된 융합 단백질을 제조하는데 유용한 시약은 시중에서 입수할 수 있다(Sigma, St.Louis, MO).

<99> 하나 이상의 항원 결합 단백질을 함유하는 올리고머는 IGF-1R 길항제로서 이용될 수 있다. 올리고머는 공유결합 또는 비공유결합된 이량체, 삼량체 또는 그 이상의 올리고머 형태일 수 있다. 2 이상의 항원 결합 단백질을 함유하는 올리고머도 사용될 수 있고, 그 일 예는 동종이량체이다. 다른 올리고머에는 이종이량체, 동종삼량체, 이종삼량체, 동종사량체, 이종사량체 등이 있다.

<100> 일 양태는 항원 결합 단백질에 융합된 펩타이드 부 사이의 공유 또는 비공유 상호작용을 통해 결합된 다중 항원 결합 단백질을 포함하는 올리고머에 관한 것이다. 상기 펩타이드는 펩타이드 링커(스페이서)이거나, 또는 올리고머화를 촉진하는 성질이 있는 펩타이드일 수 있다. 류신 지퍼 및 특정 항체 유래 폴리펩타이드는 여기에 부착된 항원 결합 단백질의 올리고머화를 촉진할 수 있는 펩타이드 중의 하나로서, 이하에 더 상세히 설명된다.

<101> 특정 양태에 따르면, 올리고머는 2 내지 4개의 항원 결합 단백질을 함유한다. 이러한 올리고머의 항원 결합 단백질은 앞에서 설명한 임의의 형태, 예컨대 변형체 또는 단편 등의 임의의 형태일 수 있다. 이러한 올리고머는 IGF-1R 결합 활성을 보유한 항원 결합 단백질을 포함하는 것이 바람직하다.

<102> 일 양태에 따르면, 올리고머는 면역글로불린 유래의 폴리펩타이드를 이용하여 제조한다. 항체 유래 폴리펩타이드의 다양한 부(예컨대, Fc 도메인)에 융합된 특정 이종 폴리펩타이드를 함유하는 융합 단백질의 제조에 대해서는 문헌[Ashkenazi et al., 1991, PNAS USA 88:10535; Byrn et al., 1990, Nature 344:677; and Hollenbaugh et al., 1992 "Construction of Immunoglobulin Fusion Proteins", in Current Protocols in Immunology, Suppl. 4, pages 10.19.1 - 10.19.11]에 설명되어 있다.

<103> 본 발명의 일 양태는 항IGF-1R 항체의 IGF-1R 결합 단편을 항체의 Fc 영역에 융합시켜 만든 2개의 융합 단백질을 함유하는 이량체에 관한 것이다. 이러한 이량체는 예를 들어 적당한 발현 벡터에 상기 융합 단백질을 암호화하는 유전자 융합체를 삽입하는 단계, 재조합 발현 벡터로 형질전환된 숙주 세포에서 상기 유전자 융합체를 발현시키는 단계, 및 발현된 융합 단백질을 항체 분자와 더욱 유사하게 조립하여, Fc 부 사이에 쇄간 이황화 결합을 형성시켜 이량체를 수득하는 단계를 통해 제조할 수 있다.

<104> 본 명세서에 사용된 "Fc 폴리펩타이드"란 용어는 항체의 Fc 영역에서 유래된 폴리펩타이드의 천연 형태 및 뮤테인 형태를 포함한다. 또한, 이량체화를 촉진하는 힌지 영역을 함유하는 상기 폴리펩타이드의 절두 형태도 포함한다. Fc 부를 함유하는 융합 단백질(및 이로부터 형성된 올리고머)은 프로테인 A 또는 프로테인 G 컬럼에서의 친화성 크로마토그래피를 통해 용이하게 정제되는 장점을 제공한다.

<105> 적당한 1가지 Fc 폴리펩타이드는 PCT 출원 WO 93/10151(본원에 참고인용됨)에 기술된 바와 같이, 사람 IgG1 항체의 Fc 영역의 N 말단 힌지 영역에서부터 천연 C 말단까지의 단일쇄 폴리펩타이드이다. 또 다른 유용한 Fc 폴리펩타이드는 미국 특허 5,457,035 및 문헌[Baum et al., 1994, EMBO J. 13: 3992-4001]에 기술된 Fc 뮤테인이다. 이러한 뮤테인의 아미노산 서열은 19번 아미노산이 Leu에서 Ala로, 20번 아미노산이 Leu에서 Glu로, 22번

아미노산이 Gly에서 Ala로 변화된 것을 제외하고는 WO 93/10151에 제시된 천연 Fc 서열의 아미노산 서열과 동일하다. 이러한 뮤테인은 Fc 수용체에 대한 친화성 감소를 나타낸다.

<106> 일 양태에 따르면, 항IGF-1R 항체의 중쇄 및/또는 경쇄의 가변부는 항체 중쇄 및/또는 경쇄의 가변부 대신에 사용될 수 있다.

<107> 또는, 올리고머는 펩타이드 링커(스페이서 펩타이드)를 사용하거나 사용함이 없이 복수의 항원 결합 단백질을 함유하는 융합 단백질이다. 적당한 펩타이드 링커 중에는 미국 특허 4,751,180 및 4,935,233에 기술된 것이 있다.

<108> 올리고머성 항원 결합 단백질을 제조하는 또 다른 방법은 류신 지퍼의 사용을 수반한다. 류신 지퍼 도메인은 이것이 발견되는 단백질의 올리고머를 촉진하는 펩타이드이다. 류신 지퍼는 맨 처음 여러 DNA 결합 단백질에서 동정되었고(Landschulz et al., 1988, Science: 240-1759), 이후 많은 다른 단백질에서 발견되어 있다. 공지된 류신 지퍼 중에는 이량체화 또는 삼량체화한 자연 발생의 펩타이드 및 이의 유도체가 있다. 가용성 올리고머 단백질의 생산에 적당한 류신 지퍼 도메인의 예는 PCT 출원 WO 94/10308에 기술되어 있고, 폐 계면활성 단백질 D(SPD) 유래의 류신 지퍼는 본원에 참고인용되는 문헌[Hoppe et al., 1994, FEBS Letters 344:191]에 기술되어 있다. 변형된 류신 지퍼는 여기에 융합된 이종 단백질의 삼량체화를 안정화시키는 용도가 문헌[Fanslow et al., 1994, Semin. Immunol. 6:267-78]에 개시되어 있다. 한 연구에 따르면, 류신 지퍼 펩타이드에 융합된 항IGF-1R 항체 단편 또는 이의 유도체를 함유하는 재조합 융합 단백질을 적당한 숙주 세포에서 발현하고, 형성된 가용성 올리고머 항IGF-1R 항체 단편 또는 유도체를 배양 상청액으로부터 회수한다.

<109> 일 관점으로서, 본 발명은 IGF-1R에 대한 IGF-1 및/또는 IGF-2의 결합을 방해하는 항원 결합 단백질을 제공한다. 이러한 항원 결합 단백질은 IGF-1R 또는 이의 단편, 변형체 또는 유도체에 대하여 제조할 수 있고, IGF-1R에 대한 IGF-1 및/또는 IGF-2의 결합을 방해하는 능력에 대해 통상의 분석법으로 선별할 수 있다. 적당한 분석법의 예에는 IGF-1R을 발현하는 세포에 대한 IGF-1 및/또는 IGF-2의 결합을 억제하는 능력에 대해 항원 결합 단백질을 검사하거나, 또는 세포 표면 IGF-1R 수용체에 대한 IGF-1 및/또는 IGF-2의 결합으로 나타나는 생물학적 또는 세포 반응을 저하시키는 능력에 대해 항원 결합 단백질을 검사하는 분석법이 있다.

<110> 다른 관점으로서, 본 발명은 IGF-1R에 대한 IGF-1 및/또는 IGF-2의 결합은 차단하지만, 인슐린 수용체(INS-R)에 대한 인슐린의 결합은 유의적으로 차단하지 않는 항원 결합 단백질을 제공한다. 일 양태에 따르면, 이 항원 결합 단백질은 INS-R에 결합하지 않는다. 다른 양태에 따르면, 이 항원 결합 단백질은 INS-R에 대한 인슐린의 결합을 효과적으로 차단하지 않을 정도의 낮은 친화성으로 INS-R에 결합한다. 다른 양태에 따르면, 이 항원 결합 단백질은 INS-R에 결합하나, 항원 결합 단백질에 결합된 INS-R은 그래도 인슐린에 결합할 수 있다. 다른 양태에 따르면, IGF-1R에 대한 이 항원 결합 단백질의 선택성은 인슐린 수용체에 대한 선택성보다 적어도 50배 이상 커야 한다. 다른 양태에 따르면, 이 항원 결합 단백질의 선택성은 인슐린 수용체에 대한 선택성보다 100배가 넘게 커야 한다.

<111> 다른 관점으로서, 본 발명은 종 선택성을 나타내는 항원 결합 단백질을 제공한다. 일 양태에 따르면, 항원 결합 단백질은 1 이상의 포유동물 IGF-1R, 예컨대 사람 IGF-1R은 물론 마우스, 래트, 기니아피그, 햄스터, 게르빌루스쥐, 고양이, 토끼, 개, 염소, 양, 소, 말, 낙타 및 사람을 제외한 영장류 IGF-1R 중 하나 이상에 결합한다. 다른 양태에 따르면, 항원 결합 단백질은 1종 이상의 영장류 IGF-1R, 예컨대 사람 IGF-1R 및 사이노몰로거스 원숭이, 명주원숭이, 붉은털원숭이 및 침팬지의 IGF-1R 1종 이상에 결합한다. 또 다른 양태에 따르면, 항원 결합 단백질은 사람, 마우스, 래트, 기니아피그, 햄스터, 게르빌루스쥐, 고양이, 토끼, 개, 염소, 양, 소, 말, 낙타 및 사람을 제외한 영장류 IGF-1R 중 1종 이상에 결합하지 않는다. 또 다른 양태에 따르면, 항원 결합 단백질은 명주원숭이와 같은 아메리카대륙 원숭 종에 결합하지 않는다. 또 다른 양태에 따르면, 항원 결합 단백질은 IGF-1R 이외의 다른 임의의 자연 발생의 단백질에 대해 특이적 결합을 나타내지 않는다. 또 다른 양태에 따르면, 항원 결합 단백질은 포유동물 IGF-1R 이외의 다른 임의의 자연 발생 단백질에 대해 특이적 결합을 나타내지 않는다. 또 다른 양태에 따르면, 항원 결합 단백질은 영장류 IGF-1R 이외의 다른 임의의 자연 발생의 단백질에 대해 특이적 결합을 나타내지 않는다. 또 다른 양태에 따르면, 항원 결합 단백질은 사람 IGF-1R 이외의 다른 임의의 자연 발생의 단백질에 대해 특이적 결합을 나타내지 않는다. 또 다른 양태에 따르면, 항원 결합 단백질은 마우스, 래트, 사이노몰거스 원숭이 및 사람 IGF-1R에 특이적으로 결합한다. 또 다른 양태에 따르면, 항원 결합 단백질은 마우스, 래트, 사이노몰거스 원숭이 및 사람 IGF-1R에 유사한 결합 친화성으로 특이적으로 결합한다. 또 다른 양태에 따르면, 항원 결합 단백질은 마우스, 래트, 사이노몰거스 원숭이 및 사람 IGF-1R과 사람 IGF-1 및 IGF-2의 결합을 차단한다. 또 다른 양태에 따르면, 항원 결합 단백질은 마우스, 래트, 사이노몰거스 원숭이, 사

람 IGF-1R과 사람 IGF-1 및 IGF-2의 결합을 유사한 K_i로 차단한다. 또 다른 양태에 따르면, 항원 결합 단백질은 마우스, 래트, 사이노몰거스 원숭이 및 사람 IGF-1R과 사람 IGF-1 및 IGF-2의 결합을 약 0.57 내지 약 0.61nM 사이의 K_i로 차단한다.

<112> IGF-1R에 대한 항원 결합 단백질의 선택성은 당업계에 공지된 방법을 사용하여 본 명세서의 교시에 따라서 측정할 수 있다. 예를 들어, 웨스턴 블롯, FACS, ELISA 또는 RIA를 이용하여 선택성을 측정할 수 있다.

<113> 다른 관점으로서, 본 발명은 다음과 같은 특징 중 하나 이상의 특징을 보유하는 IGF-1R 결합성 항원 결합 단백질(예컨대, 항IGF-1R 항체)을 제공한다: 사람 및 쥐 IGF-1R에 결합, IGF-1 및 IGF-2의 사람 IGF-1R에 대한 결합 억제, IGF-1 및 IGF-2의 쥐 IGF-1R에 대한 결합 억제, IGF-1 및/또는 IGF-2의 IGF-1R에 대한 높은 친화성 결합을 우선적으로 억제, IGF-1R의 L2 도메인에 결합, 노출 17시간 후 세포 표면에서 발현되는 IGF-1R의 비교적 낮은 억제조절 유발(MAB391(R&D Systems, Minneapolis, MN)과 비교했을 때; 예컨대 IGF-1R의 함량은 20% 미만까지 감소됨), 마우스의 Colo-205 또는 MiaPaCa-2 이종이식편 종양 세포에서 세포 표면 발현성 IGF-1R의 수준을 200㎍의 주당 1회 용량 4주 후 MAB391만큼 억제조절함.

<114> 본 발명의 항원 결합 단백질의 항원 결합 단편은 통상의 기술로 제조할 수 있다. 이러한 단편의 예에는 Fab 및 $F(ab')_2$ 단편이 있으나, 이에 국한되는 것은 아니다. 또한, 유전공학 기술로 제조한 항체 단편 및 유도체도 고려될 수 있다.

<115> 또 다른 양태에는 키메라 항체, 예컨대 비사람(예, 쥐) 모노클로날 항체의 사람화된 형태가 있다. 이러한 사람화된 항체는 공지된 기술로 제조할 수 있고, 이 항체가 사람에게 투여될 때 저하된 면역원성의 장점을 제공한다. 일 양태에 따르면, 사람화된 모노클로날 항체는 쥐 항체의 가변 도메인(또는 이의 항원 결합부 전부 또는 일부) 및 사람 항체 유래의 불변 도메인을 함유한다. 대안적으로, 사람화된 항체 단편은 쥐 모노클로날 항체의 항원 결하부와 사람 항체 유래의 가변 도메인 단편(항원 결합부 제외)을 포함할 수 있다. 키메라성 및 추가 조작된 모노클로날 항체의 제조 절차에는 문헌[Riechmann et al, 1988, Nature 332:323, Liu et al, 1987, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 84:3439, Larrick et al, 1989, Bio/Technology 7:934, and Winter et al, 1993, TIPS 14:139]에 기술된 것이 있다. 일 양태에 따르면, 키메라 항체는 CDR 이식된 항체이다. 항체의 사람화 기술은 예컨대 미국 특허 출원번호 10/194,975(2003년 2월 27일 공개), 미국 특허번호 5,869,619, 5,225,539, 5,821,337, 5,859,205, 문헌[Padlan et al, 1995, FASEB J. 9:133-39, 및 Tamura et al, 2000, J. Immunol. 164:1432-41]에 논의되어 있다.

<116> 사람을 제외한 동물에서 사람 항체 또는 부분 사람 항체를 생산하기 위한 절차는 개발되어 있다. 예를 들어, 1 이상의 내인성 면역글로불린 유전자가 다양한 방식으로 불활성화된 마우스를 제조한다. 이와 같이 불활성화된 마우스 유전자 대신에 사람 면역글로불린 유전자를 마우스 내로 도입시킨다. 이 동물에 의해 생산되는 항체는 동물 내로 도입된 사람 유전자 물질에 의해 암호화된 사람 면역글로불린 폴리펩타이드 쇄를 포함한다. 일 양태에 따르면, 돌연변이 마우스와 같은 사람을 제외한 동물은 IGF-1R 폴리펩타이드에 대한 항체를 생산하기 위해 IGF-1R 폴리펩타이드로 면역화된다. 적합한 면역원의 일 예는 가용성 사람 IGF-1R, 예컨대 도 10에 제시된 단백질의 세포외 도메인을 함유하는 폴리펩타이드 또는 도 10에 제시된 단백질의 다른 면역원성 단편이다. 사람 또는 부분 사람 항체의 생산을 위한 돌연변이 동물의 제조 및 사용 기술에 대한 예는 다음과 같은 문헌들에 기술되어 있다: 미국 특허 5,814,318, 5,569,825, 및 5,545,806, Davis et al, 2003, Production of human antibodies from transgenic mice in Lo, ed. Antibody Engineering: Methods and Protocols, Humana Press, NJ:191-200, Kellermann et al, 2002, Curr Opin Biotechnol. 13:593-97, Russel et al, 2000, Infect Immun. 68:1820-26, Gallo et al, 2000, Eur J Immun. 30:534-40, Davis et al, 1999, Cancer Metastasis Rev. 18:421-25, Green, 1999, J Immunol Methods. 231:11-23, Jakobovits, 1998, Advanced Drug Delivery Reviews 31:33-42, Green et al, 1998, J Exp Med. 188:483-95, Jakobovits A, 1998, Exp. Opin. Invest. Drugs. 7:607-14, Tsuda et al, 1997, Genomics. 42:413-21, Mendez et al, 1997, Nat Genet. 15:146-56, Jakobovits, 1994, Curr Biol. 4:761-63, Arbones et al, 1994, Immunity. 1:247-60, Green et al, 1994, Nat Genet. 7:13-21, Jakobovits et al, 1993, Nature. 362:255-58, Jakobovits et al, 1993, Proc Natl Acad Sci U S A. 90:2551-55. Chen, J., M. Trounstine, F. W. Alt, F. Young, C. Kurahara, J. Loring, D. Huszar. "Immunoglobulin gene rearrangement in B cell deficient mice generated by targeted deletion of the JH locus." International Immunology 5 (1993): 647-656, Choi et al, 1993, Nature Genetics 4: 117-23, Fishwild et al, 1996, Nature Biotechnology 14: 845-51, Harding et al, 1995, Annals of the New York Academy of Sciences, Lonberg et al, 1994, Nature 368: 856-59, Lonberg, 1994, Transgenic Approaches to

Human Monoclonal Antibodies in Handbook of Experimental Pharmacology 113: 49-101, Lonberg et al, 1995, Internal Review of Immunology 13: 65-93, Neuberger, 1996, Nature Biotechnology 14: 826, Taylor et al, 1992, Nucleic Acids Research 20: 6287-95, Taylor et al, 1994, International Immunology 6: 579-91, Tomizuka et al, 1997, Nature Genetics 16: 133-43, Tomizuka et al, 2000, Proceedings of the National Academy of Sciences USA 97: 722-27, Tuaillon et al, 1993, Proceedings of the National Academy of Sciences USA 90: 3720-24, and Tuaillon et al, 1994, Journal of Immunology 152: 2912-20.

<117> 다른 관점으로서, 본 발명은 IGF-1R에 결합하는 모노클로날 항체를 제공한다. 모노클로날 항체는 당업계에 공지된 임의의 기술을 사용하여, 예컨대 면역화 스케줄의 완료 후 돌연변이 동물로부터 수거한 비장 세포를 불멸화하여 생산할 수 있다. 비장 세포의 불멸화는 당업계에 공지된 임의의 기술을 이용하여, 예컨대 이 비장 세포를 골수종 세포와 융합시켜 하이브리도마를 생산함으로써 수행할 수 있다. 하이브리도마 생산성 융합 절차에 사용하기 위한 골수종 세포는 항체생산성이 아니고, 융합율이 높고, 원하는 융합 세포(하이브리도마)만의 성장을 지지하는 특정 선택 배지에서 성장할 수 없게 하는 효소 결핍성인 것이 바람직하다. 마우스 융합체에 사용하기 위한 적당한 세포주의 예에는 Sp-20, P3-X63/Ag8, P3-X63-Ag8.653, NS1/1.Ag 4 1, Sp210-Ag14, FO, NSO/U, MPC-11, MPC1 1-X45-GTG 1.7 및 S194/5XX0 BuI가 있고; 래트 융합체에 사용되는 세포주의 예에는 R210.RCY3, Y3-Ag 1.2.3, IR983F 및 4B210 이 있다. 세포 융합체에 유용한 다른 세포주는 U-266, GM1500-GRG2, LICR-LON-HMy2 및 UC729-6 이다.

<118> 일 양태에 따르면, 하이브리도마 세포주는 IGF-1R 면역원으로 동물(예, 사람 면역글로불린 서열을 보유한 돌연변이 동물)을 면역화하고; 면역화된 동물로부터 비장 세포를 수거한 뒤; 수거한 비장 세포를 골수종 세포주와 융합시켜 하이브리도마 세포를 생산하고; 이 하이브리도마 세포로부터 하이브리도마 세포주를 형성시킨 뒤, IGF-1R 폴리펩타이드에 결합하는 항체를 생산하는 하이브리도마 세포주를 동정하여 수득한다. 이러한 하이브리도마 세포주 및 이에 의해 생산된 항IGF-1R 모노클로날 항체는 본 발명에 포함된다.

<119> 하이브리도마 세포주에 의해 분비되는 모노클로날 항체는 당업계에 공지된 임의의 기술을 이용하여 정제할 수 있다. 하이브리도마 또는 mAb는 IGF-1 및/또는 IGF-2 유도 활성을 차단하는 능력과 같은 특별한 성질을 보유한 mAb를 동정하기 위해 추가 선별할 수 있다. 이러한 선별법의 예는 이하 실시예를 통해 제시된다.

<120> 또한, 항체 결합 부위의 중심에 존재하는 상보성 결정 영역(CDR)의 분자 진화는 친화성이 증가된 항체, 예컨대 문헌[Schier et al., 1996, J.Mol.Biol. 263:551]에 기술된 바와 같은 c-erbB-2에 대한 친화성이 증가된 항체 등을 분리하는데 사용되었다. 따라서, 이러한 기술은 IGF-1R에 대한 항체를 제조하는데 유용하게 사용될 수 있다.

<121> IGF-1R에 대한 항원 결합 단백질은 예컨대 시험관내 또는 생체내에서 IGF-1R 폴리펩타이드의 존재를 검출하는 분석법 등에도 사용할 수 있다. 또한, 항원 결합 단백질은 면역친화성 크로마토그래피에 의해 IGF-1R 단백질을 정제하는 데에도 이용할 수 있다. 추가로 IGF-1R에 대한 IGF-1 및/또는 IGF-2의 결합을 차단할 수 있는 상기 항원 결합 단백질은 그 결합 유래의 생물학적 활성을 억제하는데 사용될 수 있다. 차단성 항원 결합 단백질은 본 발명의 방법에 이용될 수 있다. 이러한 IGF-1 및/또는 IGF-2 길항제로서 작용하는 항원 결합 단백질은 암(이에 국한되지 않음)을 비롯한 임의의 IGF-1 및/또는 IGF-2 유도 이상을 치료하는데 이용할 수 있다. 일 양태에 따르면, 돌연변이 마우스의 면역화를 수반하는 절차에 의해 생산되는 사람 항IGF-1R 모노클로날 항체는 상기 이상의 치료에 이용된다.

<122> 항원 결합 단백질은 IGF-1 및/또는 IGF-2 유도 생물학적 활성을 억제하기 위해 생체내 투여하거나 시험관내 절차에 이용할 수 있다. 따라서, 세포 표면 IGF-1R과 IGF-1 및/또는 IGF-2의 상호작용에 의해 유발되거나 악화되는(직접 또는 간접적으로) 장애(그 예는 앞에서 제시한 것이다)는 치료될 수 있다. 일 양태에 따르면, 본 발명은 IGF-1 및/또는 IGF-2 차단성 항원 결합 단백질을 IGF-1 및/또는 IGF-2 유도성 생물학적 활성 저하에 효과적인 함량으로 치료를 요하는 포유동물에게 생체내 투여하는 것을 포함하는 치료방법을 제공한다.

<123> 본 발명의 항원 결합 단백질은 IGF-1의 생물학적 활성을 억제하고, 또한 IGF-2의 생물학적 활성도 억제하는 부분 사람 및 완전 사람 모노클로날 항체를 포함한다. 일 양태에 따르면, 사람 IGF-1R을 발현하는 세포에 대한 IGF-1 및 IGF-2의 결합을 적어도 부분적으로 차단하는 사람 모노클로날 항체가 제공된다. 일 양태에 따르면, 이러한 항체는 돌연변이 마우스를 IGF-1R 면역원으로 면역화시켜 생산한다. 다른 양태에 따르면, 면역원은 사람 IGF-1R 폴리펩타이드(예컨대, IGF-1R 세포외 도메인 전부 또는 일부를 함유하는 가용성 단편)이다. 본 발명은 이와 같이 면역화된 마우스에서 유래되고, IGF-1R에 결합하는 모노클로날 항체를 분비하는 하이브리도마 세포주도 제공한다.

<124> 사람, 부분 사람 또는 사람화된 항체가 많은 용도들, 특히 사람 검체에 대한 항체의 투여를 수반하는 용도들에 적합할지라도, 특정 용도에서는 다른 종류의 항원 결합 단백질이 적합할 수도 있다. 본 발명의 비사람 항체는 예컨대 임의의 항체 생산 동물, 예컨대 마우스, 래트, 토끼, 염소, 당나귀 또는 사람을 제외한 영장류(예, 원숭이(예, 사이노몰로거스 또는 붉은털 원숭이) 또는 꼬리없는 원숭이(예, 침팬지)) 등에서 유래되는 것일 수 있다. 본 발명의 비사람 항체는 예컨대 시험관내 및 세포 배양을 기반으로 한 용도 또는 본 발명의 항체에 대한 면역반응이 일어나지 않거나, 무시할 정도이거나, 방지될 수 있거나, 중요하지 않거나 또는 바람직한 임의의 다른 용도 등에 사용할 수 있다. 일 양태에 따르면, 본 발명의 비사람 항체는 사람을 제외한 검체에게 투여한다. 다른 양태에 따르면, 비사람 항체는 사람을 제외한 검체에서 면역반응을 유발하지 않는다. 다른 양태에 따르면, 비사람 항체는 사람을 제외한 검체와 동일한 종 유래인 것으로서, 예컨대 본 발명의 마우스 항체는 마우스에게 투여한다. 특정 종 유래의 항체는 예컨대 그 종의 동물을 바람직한 면역원(예, 가용성 IGF-1R 폴리펩타이드)으로 면역화하거나 또는 그 종의 항체 생산을 위해 합성 시스템(예, 특정 종의 항체 생산용 세균 또는 파아지 디스플레이계 시스템)을 이용하거나, 또는 항체의 불변 영역을 다른 종 유래의 불변 영역으로 치환시키거나 항체의 1 이상의 아미노산 잔기를 다른 종 유래의 항체의 서열과 매우 유사하도록 치환시켜, 한 종 유래의 항체를 다른 종 유래의 항체로 변환시켜 제조할 수 있다. 일 양태에 따르면, 항체는 2 이상의 다른 종의 항체로부터 유래되는 아미노산 서열을 함유하는 키메라 항체이다.

<125> 항원 결합 단백질은 임의의 다수의 통상적인 기술로 제조할 수 있다. 예를 들어, 항원 결합 단백질은 본래 이 단백질을 발현하는 세포로부터 정제하거나(예컨대, 항체는 이것을 생산하는 하이브리도마로부터 정제할 수 있다) 또는 당업계에 공지된 임의의 기술을 이용하여 재조합 발현 시스템에서 생산할 수 있다[Monoclonal Antibodies, Hybridomas: A New Dimension in Biological Analyses, Kennet et al. (eds.), Plenum Press, New York (1980); 및 Antibodies: A Laboratory Manual, Harlow and Land (eds.), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, (1988) 참조].

<126> 당업계에 공지된 임의의 발현 시스템은 본 발명의 재조합 폴리펩타이드를 제조하는데 사용될 수 있다. 일반적으로, 원하는 폴리펩타이드를 암호화하는 DNA를 포함하는 재조합 발현 벡터로 숙주 세포를 형질전환시킨다. 이용될 수 있는 숙주 세포 중에는 원핵생물, 효모 또는 고등 진핵생물 세포가 있다. 원핵생물에는 그램음성 또는 그램양성 유기체, 예컨대. 이.콜리(*E.coli*) 또는 바실러스가 있다. 고등 진핵생물 세포에는 곤충 세포 및 포유동물 기원의 확립세포주가 있다. 적당한 포유동물 숙주 세포주의 예에는 원숭이 신장 세포의 COS-7 세포주(ATCC CRL 1651) (Gluzman et al, 1981, Cell 23:175), L 세포, 293 세포, C127 세포, 3T3 세포(ATCC CCL 163), 중국 햄스터 난소(CHO) 세포, HeLa 세포, BHK(ATCC CRL 10) 세포주, 및 아프리카 녹색 원숭이 신장 세포주 유래의 CVI/EBNA 세포주(ATCC CCL 70)[문헌 McMahan et ah, 1991, EMBO J. 10: 2821에 설명되어 있음]가 있다. 세균, 진균, 효모 및 포유동물 세포 숙주에 적당한 클로닝 및 발현 벡터에 대해서는 문헌[Pouwels et al. (Cloning Vectors: A Laboratory Manual, Elsevier, New York, 1985)]에 기술되어 있다.

<127> 형질전환된 세포는 폴리펩타이드이 발현을 촉진하는 조건 하에서 배양할 수 있고, 폴리펩타이드는 통상의 단백질 정제 절차에 따라 회수한다. 이러한 정제 절차 중 하나로는 예컨대 IGF-1R 전체 또는 일부(예, 세포외 도메인)가 결합되어 있는 매트릭스 등에서의 친화성 크로마토그래피 사용이 있다. 본 발명에서 사용하기 위해 고려된 폴리펩타이드에는 내인성 불순물이 거의 없는 실질적으로 균질한 재조합 포유동물 항IGF-1R 항체 폴리펩타이드가 있다.

<128> 항원 결합 단백질은 공지된 많은 임의의 기술에 의해 제조되고 바람직한 성질에 대해 선별될 수 있다. 기술의 일부는 당해 항원 결합 단백질(예, 항IGF-1R 항체)의 폴리펩타이드 쇄(또는 이의 일부)를 암호화하는 핵산을 분리하는 단계 및 이러한 핵산을 재조합 DNA 기술을 통해 조작하는 단계를 수반한다. 핵산은 다른 당해 핵산과 융합되거나 또는 예컨대 1 이상의 아미노산 잔기를 첨가, 결실 또는 치환하기 위해 변경(예, 돌연변이유발 또는 다른 통상의 기술에 의해)될 수 있다.

<129> 일 관점으로서, 본 발명은 항IGF-1R 항체의 항원 결합 단편을 제공한다. 이러한 단편은 전적으로 항체 유래 서열로 이루어지거나 다른 서열을 포함할 수도 있다. 항원 결합 단편의 예에는 Fab, $F(ab')_2$, 단일쇄 항체, 이중항체, 삼중항체, 사중항체 및 도메인 항체가 있다. 다른 예는 문헌[Lunde et al., 2002, Biochem. Soc. Trans. 30: 500-06]에 제시되어 있다.

<130> 단일쇄 항체는 아미노산 가교(짧은 펩타이드 링커)를 통해 중쇄 및 경쇄 가변 도메인(Fv 영역)을 결합시켜 단일 폴리펩타이드 쇄를 만들어 수득할 수 있다. 이러한 단일쇄 Fv(scFv)는 2개의 가변 도메인 폴리펩타이드(V_L 및

V_H)를 암호화하는 DNA 사이에 펩타이드 링커를 암호화하는 DNA를 융합시켜 제조했다. 수득되는 폴리펩타이드는 접히어 항원 결합 단량체를 형성하거나 또는 두 가변 도메인 사이의 가요성 링커의 길이에 따라서 다량체(예, 이량체, 삼량체 또는 사량체)를 형성할 수 있다(Kortt et al., 1997, Prot.Eng. 10: 423; Kortt et al., 2001, Biomol. Eng. 18: 95-108). 다른 V_L 및 V_H 함유 폴리펩타이드의 조합으로, 다른 에피토프에 결합하는 다량체성 scFv를 만들 수 있다(Kriangkum et al., 2001, Biomol. Eng. 18: 31-40). 단일쇄 항체 생산을 위해 개발된 기술에는 미국 특허 4,946,778; Bird, 1988, Science 242:423; Huston et al, 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879; Ward et al, 1989, Nature 334:544, de Graaf et al, 2002, Methods Mol. Biol. 178:379-87에 기술된 것이 있다. 본 명세서에 제시된 항체 유래의 단일쇄 항체에는 본 발명에 포함되는 가변 도메인 조합 L1H1, L2H2, L3H3, L4H4, L5H5, L6H6, L7H7, L8H8, L9H9, L1OH1O, L1 IH1 1, L12H12, L13H13, L14H14, L15H15, L16H16, L17H17, L18H18, L19H19, L20H20, L21H21, L22H22, L23H23, L24H24, L25H25, L26H26, L27H27, L28H28, L29H29, L30H30, L31H31, L32H32, L33H33, L34H34, L35H35, L36H36, L37H37, L38H38, L39H39, L40H40, L41H41, L42H42, L43H43, L44H44, L45H45, L46H46, L47H47, L48H48, L49H49, L50H50, L51H51 및 L52H52를 포함하는 scFv가 있으며, 이에 국한되는 것은 아니다.

<131> 본 발명의 항원 결합 단백질(예, 항체, 항체 단편 및 항체 유도체)은 당업계에 공지된 임의의 불변 영역을 포함할 수 있다. 경쇄 불변 영역은 예컨대 카파 또는 람다형 경쇄 불변 영역, 예컨대 사람 카파 또는 람다형 경쇄 불변 영역일 수 있다. 중쇄 불변 영역은 예컨대 알파, 델타, 입실론, 감마 또는 뮤형 중쇄 불변 영역, 예컨대 사람 알파, 델타, 입실론, 감마 또는 뮤형 중쇄 불변 영역일 수 있다. 일 양태에 따르면, 경쇄 또는 중쇄 불변 영역은 자연 발생 불변 영역의 단편, 유도체, 변형체 또는 뮤테인이다.

<132> 당해 항체로부터 다른 서브클래스 또는 이소타입의 항체를 유도하는 기술, 즉 서브클래스 변환법은 공지되어 있다. 즉, 예컨대 IgG 항체는 IgM 항체로부터 유도될 수 있고, 그 반대일 수도 있다. 이러한 기술에 따르면, 소정 항체(모 항체)의 항원 결합성을 보유하지만 모 항체와 다른 항체 이소타입 또는 서브클래스와 관련된 생물학적 성질을 나타내는 새로운 항체의 제조가 가능해진다. 재조합 DNA 기술이 이용될 수 있다. 특정 항체 폴리펩타이드를 암호화하는 클로닝된 DNA, 예컨대 원하는 이소타입 항체의 불변 도메인을 암호화하는 DNA가 이러한 절차에 이용될 수 있다. Lantto et al., 2002, Methods Mol. Biol. 178: 303-16 참조.

<133> 일 양태에 따르면, 본 발명의 항원 결합 단백질은 도 13의 IgG1 중쇄 도메인 또는 도 13의 IgG1 중쇄 도메인의 단편을 포함한다. 다른 양태에 따르면, 본 발명의 항원 결합 단백질은 도 13의 카파 경쇄 불변 영역 또는 도 13의 카파 경쇄 불변 영역의 단편을 포함한다. 다른 양태에 따르면, 본 발명의 항원 결합 단백질은 도 13의 IgG1 중쇄 도메인 또는 이의 단편 및 도 13의 카파 경쇄 도메인 또는 이의 단편을 포함한다.

<134> 따라서, 본 발명의 항원 결합 단백질은 예컨대 원하는 이소타입(예컨대, IgA, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgE 및 IgD)을 보유하는 가변 도메인 조합 L1H1, L2H2, L3H3, L4H4, L5H5, L6H6, L7H7, L8H8, L9H9, L1OH1O, L1 IHI1, L12H12, L13H13, L14H14, L15H15, L16H16, L17H17, L18H18, L19H19, L20H20, L21H21, L22H22, L23H23, L24H24, L25H25, L26H26, L27H27, L28H28, L29H29, L30H30, L31H31, L32H32, L33H33, L34H34, L35H35, L36H36, L37H37, L38H38, L39H39, L40H40, L41H41, L42H42, L43H43, L44H44, L45H45, L46H46, L47H47, L48H48, L49H49, L50H50, L51H51 및 L52H52을 함유하는 단백질 뿐만 아니라 이의 Fab 또는 $F(ab')_2$ 단편을 포함한다. 더욱이, IgG4를 원한다면, 본 발명에 참고인용된 문헌(Bloom et al., 1997, Protein Science 6:407)에 기술된 바와 같이 힌지 영역에 점 돌연변이(CPSCP → CPPCP)를 도입시켜, IgG4 항체에 이종원성을 유도할 수 있는 H-쇄내 이황화 결합을 형성하는 경향을 경감시키는 것이 바람직할 수 있다.

<135> 더욱이, 성질이 다른(즉, 결합하는 항원에 대한 친화성이 다른) 항원 결합 단백질을 유도하는 기술도 공지되어 있다. 쇄 셔플링(shuffling)으로 불리는 이 기술 중 하나는 파아지 디스플레이로 종종 불리는, 섬사상 박테리오파아지의 표면에서 면역글로불린 가변 도메인 유전자 목록을 디스플레이하는 단계를 수반한다. 쇄 셔플링은 문헌[Marks et al., 1992, BioTechnology, 10: 779]에 기술된 바와 같이 합텐 2-페닐옥사졸-5-온에 대한 높은 친화성 항체를 제조하는데 사용되었다.

<136> 특별한 양태에 따르면, 본 발명의 항원 결합 단백질은 실시예에 기술된 바와 같이 측정된 IGF-1R에 대한 결합 친화성이 10^6 이상이다. 다른 양태에 따르면, 항원 결합 단백질은 10^7 이상, 10^8 이상, 10^9 이상 또는 10^{10} 이상의 K_a를 나타낸다.

<137> 다른 양태에 따르면, 본 발명은 IGF-1R로부터의 해리율이 낮은 항원 결합 단백질을 제공한다. 일 양태에

따르면, 항원 결합 단백질은 K_{off}가 $1x10^{-4}s^{-1}$ 이하이다. 또 다른 양태에 따르면, K_{off}는 $5x10^{-5}s^{-1}$ 이하이다. 다른 양태에 따르면, 이 K_{off}는 L1H1, L2H2, L3H3, L4H4, L5H5, L6H6, L7H7, L8H8, L9H9, L10H10, L11H11, L12H12, L13H13, L14H14, L15H15, L16H16, L17H17, L18H18, L19H19, L20H20, L21H21, L22H22, L23H23, L24H24, L25H25, L26H26, L27H27, L28H28, L29H29, L30H30, L31H31, L32H32, L33H33, L34H34, L35H35, L36H36, L37H37, L38H38, L39H39, L40H40, L41H41, L42H42, L43H43, L44H44, L45H45, L46H46, L47H47, L48H48, L49H49, L50H50, L51H51 및 L52H52로 이루어진 조합의 그룹 중에서 선택되는 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 서열의 조합을 보유하는 항체와 거의 동일하다. 다른 양태에 따르면, 항원 결합 단백질은 L1H1, L2H2, L3H3, L4H4, L5H5, L6H6, L7H7, L8H8, L9H9, L10H10, L11H11, L12H12, L13H13, L14H14, L15H15, L16H16, L17H17, L18H18, L19H19, L20H20, L21H21, L22H22, L23H23, L24H24, L25H25, L26H26, L27H27, L28H28, L29H29, L30H30, L31H31, L32H32, L33H33, L34H34, L35H35, L36H36, L37H37, L38H38, L39H39, L40H40, L41H41, L42H42, L43H43, L44H44, L45H45, L46H46, L47H47, L48H48, L49H49, L50H50, L51H51 및 L52H52로 이루어진 조합의 그룹 중에서 선택되는 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 서열의 조합을 보유한느 항체로부터 1 이상의 CDR을 함유한느 항체와 거의 동일한 K_{off}를 보유한 IGF-1R에 결합한다. 다른 양태에 따르면, 항원 결합 단백질은 도 2 내지 9에 제시된 아미노산 서열 중 하나를 포함하는 항체와 동일한 K_{off}로 IGF-1R에 결합한다. 다른 양태에 따르면, 항원 결합 단백질은 도 2 내지 9에 예시된 아미노산 서열 중 하나를 포함하는 항체 유래의 CDR을 하나 이상 함유하는 항체와 거의 동일한 K_{off}로 IGF-1R에 결합한다.

<138> 다른 관점으로서, 본 발명은 사람 IGF-1R의 L2 도메인에 결합하는 항원 결합 단백질을 제공한다. L2 도메인에 결합하는 항원 결합 단백질은 당업계에 공지된 임의의 기술을 이용하여 제조할 수 있다. 예를 들어, 이러한 항원 결합 단백질은 전장 IGF-1R 폴리펩타이드(예, 막 결합 제조물에서), IGF-1R의 가용성 세포외 도메인 단편(이의 일 예는 실시예 1에 제시되어 있다) 또는 L2 도메인을 함유하거나 L2 도메인으로 이루어진 IGF-1R 세포외 도메인의 작은 단편(예가 실시예 10에 제시된다)을 이용아형 분리할 수 있다. 이와 같이 분리된 항원 결합 단백질은 당업계에 공지된 임의의 방법으로 결합 특이성을 측정하기 위해 선별될 수 있다(그 예를 실시예 10에 제시했다).

<139> 다른 관점으로서, 본 발명은 세포 표면에서 발현되는 사람 IGF-1R에 결합하고, 이와 같이 결합했을 때, 세포 표면에 존재하는 IGF-1R의 함량에 유의적인 감소를 유발함이 없이 세포 내의 IGF-1R 시그날 전달 활성을 억제하는 항원 결합 단백질을 제공한다. 세포 표면 및/또는 내부에 존재하는 IGF-1R의 함량을 측정하거나 추정하는 임의의 방법을 사용할 수 있다. 일 양태에 따르면, 본 발명은 세포 표면에서 발현되는 사람 IGF-1R의 L2 도메인에 결합하고, 이와 같이 결합했을 때, 세포 표면으로부터 IGF-1R의 내재화 속도를 크게 증가시킴이 없이 세포 내의 IGF-1R 시그날 전달 활성을 억제하는 항원 결합 단백질을 제공한다. 다른 양태에 따르면, IGF-1R 발현 세포에 대한 항원 결합 단백질의 결합은 세포 표면 IGF-1R의 약 75%, 50%, 40%, 30%, 20%, 15%, 10%, 5%, 1% 또는 0.1% 미만이 내재화되도록 한다. 다른 관점에서는, IGF-1R 발현 세포에 대한 항원 결합 단백질의 결합은, 세포를 항원 결합 단백질에 접촉시킨 수 시간 내에는 세포 표면 IGF-1R의 감소가 거의 또는 전혀 검출되지 않지만, 세포를 항원 결합 단백질에 노출시킨지 수일 또는 수주 후에는 세포 표면 IGF-1R의 현저한 감소가 검출되도록 세포 표면에 존재하는 IGF-1R의 함량의 점진적인 감소를 유발한다.

<140> 다른 관점으로서, 본 발명은 반감기가 시험관내 또는 생체내(예컨대, 사람 검체에게 투여했을 때)에서 1일 이상인 항원 결합 단백질을 제공한다. 일 양태에 따르면, 항원 결합 단백질은 반감기가 3일 이상이다. 또 다른 양태에 따르면, 항원 결합 단백질의 반감기는 4일 이상이다. 또 다른 양태에 따르면, 항원 결합 단백질의 반감기는 8일 이상이다. 또 다른 양태에 따르면, 항원 결합 단백질은 비유도체화 또는 비변형된 항원 결합 단백질과 비교했을 때 반감기가 길어지도록 유도체화 또는 변형된다. 다른 양태에 따르면, 항원 결합 단백질은 본원에 참고인용된 WO 00/09560(2000년 2월 24일 공개)에 기술된 바와 같이 혈청 반감기를 증가시키기 위해 1 이상의 점돌연변이를 함유한다.

<141> 또한, 본 발명은 2개의 다른 항원 결합 부위 또는 영역을 통해 2개의 다른 IGF-1R 에피토프에 결합하거나 또는 IGF-1R의 에피토프와 다른 분자의 에피토프에 결합하는 항원 결합 단백질과 같은 이중특이항원 결합 단백질 등의 다중특이 항원 결합 단백질을 제공한다. 더욱이, 본 명세서에 개시된 이중특이 항원 결합 단백질은 본 명세서에 게재된 항체 중 한 항체 유래의 IGF-1R 결합 부위 및 본 명세서에 게재된 다른 항체 유래의 제2 IGF-1R 결합 영역(예컨대, 다른 공개 문헌을 참고로 하여 본 명세서에 게재한 것)을 포함할 수 있다. 대안적으로, 이중특이 항원 결합 단백질은 본 명세서에 게재된 항체 중 하나 유래의 항원 결합 부위와 당업계에 공지된 다른 IGF-

1R 항체 유래 또는 공지된 방법이나 본 명세서에 기술된 방법으로 제조한 항체 유래의 제2 항원 결합 부위를 포함할 수 있다.

<142> 이중특이 항체를 제조하는 수많은 방법은 당업계에 공지되어 있고, 2001년 4월 20일에 출원된 US 특허출원 09/839,632(본원에 참고인용됨)에서 논의되고 있다. 이러한 방법에는 문헌[Milstein et al., 1983, Nature 305:537 및 다른 문헌(미국 특허 4,474,893, 미국 특허 6,106,833)에 기술된 바와 같은 하이브리드-하이브리도마의 사용, 및 항체 단편의 화학적 커플링법(Brennan et al., 1885, Science 229:81; Glennie et al., 1987, J.Immunol. 139: 2367; 미국 특허 6,010,902)이 있다. 더욱이, 이중특이 항체는 재조합 수단을 통해, 예컨대 류신 지퍼 부(즉, 이종이량체를 우선적으로 형성하는 Fos 및 Jun 단백질 유래; Kostelny et al., 1992, J.Immuno. 148: 1547) 또는 미국 특허 5,582,996에 기술된 바와 같은 다른 열쇠와 자물쇠 상호작용 도메인 구조 등을 이용하여 제조할 수 있다. 또 다른 유용한 기술에는 문헌[Kortt et al., 1997, 상기 문헌설명 참조; 미국 특허 5,959,083; 및 미국 특허 5,807,706]에 기술된 것이 있다.

<143> 다른 관점에 따르면, 본 발명의 항원 결합 단백질은 항체의 유도체를 포함한다. 유도체화된 항체는 항체에 원하는 성질, 예컨대 특정 용도의 증가된 반감기 등을 부여하는 임의의 분자 또는 물질을 포함할 수 있다. 유도체화된 항체는 예컨대 검출성(또는 표지화) 부(예, 방사성, 비색성, 항원성 또는 효소적 분자, 검출성 비드(예컨대, 자성 또는 전자고밀도(예, 금) 비드) 또는 다른분자에 결합하는 분자(예, 비오틴 또는 스트렙타비딘)), 치료용 또는 진단용 부(예, 방사성, 세포독성 또는 약제학적 활성 부), 또는 특정 용도를 위해 항체의 적합성을 증가시키는 분자(예, 사람 검체와 같은 검체에 대한 투여, 또는 다른 생체내 또는 시험관내 용도)를 포함할 수 있다. 항체의 유도체화에 이용될 수 있는 분자의 예에는 알부민(예, 사람 혈청 알부민) 및 폴리에틸렌 글리콜(PEG)이 있다. 알부민 결합 및 PEG화된 항체 유도체는 당업계에 공지된 기술을 이용하여 제조할 수 있다. 일 양태에 따르면, 이 항체는 트랜스티레틴(TTR) 또는 TTR 변형체에 접합 또는 다른 방식으로 결합시킨다. 이러한 TTR 또는 TTR 변형체는 덱스트란, 폴리(n-비닐 피롤리돈), 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 단독중합체, 폴리프로필렌 옥사이드/에틸렌 옥사이드 공중합체, 폴리옥시에틸화된 폴리올 및 폴리비닐 알콜로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 화학물질 등으로 화학 변형될 수 있다(미국 특허출원번호 20030195154).

<144> 다른 관점으로서, 본 발명은 본 발명의 항원 결합 단백질을 이용하여 IGF-1R에 결합하는 분자를 선별하는 방법을 제공한다. 임의의 적합한 선별 기술이 사용될 수 있다. 일 양태에 따르면, 본 발명의 항원 결합 단백질이 결합하는 IGF-1R 분자 또는 이의 단편을 본 발명의 항원 결합 단백질 및 다른 분자와 접촉시키고, 다른 분자가 IGF-1R에 대한 항원 결합 단백질의 결합을 감소시킨다면 그 다른 분자가 IGF-1R에 결합한다. 항원 결합 단백질의 결합은 ELISA와 같은 임의의 적합한 방법을 이용하여 검출할 수 있다. IGF-1R에 대한 항원 결합 단백질의 결합 검출은 단순히 앞에서 논한 항원 결합 단백질을 검출가능하게 표지화하여 수행할 수 있다. 다른 양태에 따르면, IGF-1R 결합 분자는 IGF-1R, IGF-1 및/또는 IGF-2 매개 시그날 전달의 억제 여부를 측정하기 위해 추가 분석된다.

<145> 핵산

<146> 일 관점으로서, 본 발명은 분리된 핵산 분자를 제공한다. 핵산은 예컨대 항원 결합 단백질 전체 또는 일부, 예컨대 본 발명에 따른 항체의 한쪽 쇄 또는 양쪽 쇄, 이의 단편, 유도체, 뮤테인 또는 변형체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드, 폴리펩타이드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드의 동정, 분석, 돌연변이 또는 증폭을 위해 하이브리드화 프로브, PCR 프라이머 또는 서열분석 프라이머로서 사용하기에 충분한 폴리뉴클레오타이드, 폴리뉴클레오타이드의 발현을 억제하기 위한 안티센스 핵산 및 전술한 것들의 상보성 서열을 포함한다. 핵산은 임의의 길이일 수 있다. 예컨대, 길이가 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 750, 1,000, 1,500, 3,000, 5,000개 이상의 뉴클레오타이드일 수 있고(있거나) 1 이상의 추가 서열, 예컨대 조절 서열을 포함할 수 있으며(있거나) 벡터와 같은 더 큰 핵산의 일부일 수 있다. 핵산은 일본쇄 또는 이본쇄일 수 있고, RNA 및/또는 DNA 뉴클레오타이드 및 이의 합성 변형체(예, 펩타이드 핵산)를 포함할 수 있다.

<147> 항체 폴리펩타이드(예, 중쇄 또는 경쇄, 오로지 가변 도메인 또는 전장)를 암호화하는 핵산은 IGF-1R로 면역화된 마우스의 B 세포로부터 분리될 수 있다. 핵산은 폴리머라제 쇄 반응(PCR)과 같은 통상의 절차에 따라 분리될 수 있다.

<148> 도 1은 도 2 및 도 3에 제시된 중쇄 및 경쇄 가변 영역의 다양한 영역을 암호화하는 핵산 서열을 제공한다. 당업자라면, 유전자 코드의 축퇴성으로 인해, 도 2 내지 도 9에 제시된 각 폴리펩타이드 서열이 다수의 다른 핵산 서열에 의해 암호화된다는 것을 잘 알 것이다. 본 발명은 본 발명의 각 항원 결합 단백질을 암호화하는 각 축퇴

성 뉴클레오타이드 서열을 제공한다.

<149> 또한, 본 발명은 특별한 하이브리드화 조건 하에서 다른 핵산(예, 도 1의 뉴클레오타이드 서열을 함유하는 핵산)에 하이브리드화하는 핵산을 제공한다. 핵산의 하이브리드화 방법은 당업계에 공지되어 있다[예컨대, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, N.Y. (1989), 6.3.1-6.3.6]. 여기에 정의된 바와 같이, 중간 엄중도 하이브리드화 조건은 5X 염화나트륨/구연산나트륨(SSC), 0.5% SDS, 1.0mM EDTA(pH 8.0)를 함유하는 예비세척 용액, 약 50% 포름아미드, 6X SSC의 하이브리드화 완충액, 및 55℃의 하이브리드화 온도(또는 약 50% 포름아미드를 함유하는 것과 42℃의 하이브리드화 온도 같은 다른 유사 하이브리드화 조건) 및 0.5X SSC, 0.1% SDS로 60℃에서의 세척 조건을 이용한다. 엄중한 하이브리드화 조건은 6X SSC, 45℃에서 하이브리드화한 후, 0.1X SSC, 0.2% SDS, 68℃에서 1회 이상 세척하는 것이다. 더욱이, 당업자는 서로 적어도 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 98 또는 99% 동일한 뉴클레오타이드 서열을 함유하는 핵산이 일반적으로 서로 하이브리드화된 상태를 유지하도록 하이브리드화의 엄중도를 증가 또는 감소시키는 하이브리드화 및/또는 세척 조건을 조작할 수 있다. 적당한 조건을 계획하기 위한 하이브리드화 조건의 선택 및 안내에 영향을 미치는 기본 매개변수에 대해서는 예컨대 문헌[Sambrook, Fritsch, and Maniatis (1989, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y., chapters 9 and 11; 및 Current Protocols in Molecular Biology, 1995, Ausubel et al., eds., John Wiley & Sons, Inc., sections 2.10 and 6.3-6.4]에 설명되어 있고, 당업자라면 DNA의 길이 및/또는 염기 조성 등을 기초로 하여 쉽게 결정할 수 있다.

<150> 핵산에 돌연변이에 의한 변화를 일으켜, 암호화된 폴리펩타이드(예, 항원 결합 단백질)의 아미노산 서열에 변화를 유도할 수 있다. 돌연변이는 당업계에 공지된 임의의 기술로 도입시킬 수 있다. 일 양태에 따르면, 1 이상의 특별한 아미노산 잔기는 부위 지시된 돌연변이유발 프로토콜 등을 이용하여 변화시킨다. 다른 양태에 따르면, 1 이상의 무작위 선택된 잔기는 예컨대 무작위 돌연변이유발 프로토콜을 이용하여 변화시킨다. 하지만, 제조 후, 돌연변이 폴리펩타이드는 발현시키고 원하는 성질(예컨대, IGF-1R에 대한 IGF-1 및/또는 IGF-2의 결합을 차단하거나 IGF-1R에 대한 결합)을 선별할 수 있다.

<151> 돌연변이는 암호화된 폴리펩타이드의 생물학적 활성을 크게 변경시킴이 없이 핵산에 도입될 수 있다. 예를 들어, 비필수아미노산 잔기에서 아미노산 치환을 유도하는 뉴클레오타이드 치환을 만들 수 있다. 일 양태에 따르면, 도 1에 제시된 뉴클레오타이드 서열 또는 이의 바람직한 단편, 변형체 또는 유도체는, 도 2 내지 9에 제시된 아미노산 잔기가 2 이상의 서열이 다른 잔기가 되도록 1 이상의 결실 또는 치환을 함유하는 아미노산 서열을 암호화하도록 변이된다. 다른 양태에 따르면, 돌연변이유발은 2 이상의 서열이 다른 잔기가 되도록 도 2 내지 9에 제시된 1 이상의 아미노산 잔기 인접에 아미노산을 삽입한다. 대안적으로, 1 이상의 돌연변이는 암호화된 폴리펩타이드의 생물학적 활성(예, IGF-1R의 결합, IGF-1 및/또는 IGF-2 억제 등)을 선택적으로 변화시키는 핵산 내로 도입시킬 수 있다. 예를 들어, 돌연변이는 생물학적 활성을 정량적 또는 정성적으로 변화시킬 수 있다. 정량적 변화의 예에는 활성 증가, 감소 또는 제거가 있다. 정성적 변화의 예에는 항원 결합 단백질의 항원 특이성 변화가 있다.

<152> 다른 관점으로서, 본 발명은 본 발명의 핵산 서열을 검출하기 위한 하이브리드화 프로브 또는 프라이머로서 사용하기에 적합한 핵산 분자를 제공한다. 본 발명의 핵산 분자는 본 발명의 전장 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 서열의 일부만을 포함할 수 있고, 예컨대 프로브 또는 프라이머로 사용될 수 있는 단편 또는 본 발명에 따른 폴리펩타이드의 활성부(예, IGF-1R 결합부)를 암호화하는 단편일 수 있다.

<153> 본 발명의 핵산 서열을 기초로 한 프로브는 본 발명의 폴리펩타이드를 암호화하는 전사체와 같은 핵산 또는 유사 핵산을 검출하는데 사용될 수 있다. 프로브는 표지 그룹, 예컨대 방사성동위원소, 형광 화합물, 효소 또는 효소 보조인자를 포함할 수 있다. 이러한 프로브는 폴리펩타이드를 발현하는 세포를 동정하는데 사용될 수 있다.

<154> 다른 관점으로서, 본 발명은 본 발명의 폴리펩타이드 또는 이의 일부를 암호화하는 핵산을 포함하는 벡터를 제공한다. 재조합 발현 벡터는 발현에 사용될 숙주 세포에 기초하여 선택되는, 발현된 핵산 서열에 작동가능하게 결합되는 1 이상의 조절 서열을 포함한다. 조절 서열에는 많은 종류의 숙주 세포에서 뉴클레오타이드 서열의 구성적 발현을 유도하는 것(예컨대, SV40 조기 유전자 인헨서, 루스 육종 바이러스 프로모터 및 사이토메갈로바이러스 프로모터), 특정 숙주 세포에서만 뉴클레오타이드 서열의 발현을 유도하는 것(예, 조직 특이적 조절 서열, 전문이 본원에 참고인용되는 Voss et al, 1986, Trends Biochem. Sci. 11:287, Maniatis et al., 1987, Science 236:1237), 및 특정 치료 또는 이상에 따라 뉴클레오타이드 서열의 유도성 발현을 유도하는 것(예, 포유동물 세포의 메탈로티오닌 프로모터 및 원핵생물 및 진핵생물 체계에서의 tet 반응성 및/또는 스트렙토마이신

반응성 프로모터(상기 동일 문헌 참조))이 있다. 발현 벡터의 디자인은 형질전환될 숙주 벡터의 선택, 원하는 단백질 발현 수준 등과 같은 요인에 따라 달라질 수 있다는 것을 당업자라면 잘 알고 있을 것이다. 본 발명의 발현 벡터는 숙주 세포내로 도입되어 본 명세서에 기술된 핵산에 의해 암호화된 융합 단백질 또는 펩타이드를 비롯한 단백질 또는 펩타이드를 생산할 수 있다.

<155> 다른 관점으로서, 본 발명은 본 발명의 재조합 발현 벡터가 도입된 숙주 세포를 제공한다. 숙주 세포는 임의의 원핵생물 세포(예, E.콜리) 또는 진핵생물 세포(예, 효모, 곤충 또는 포유동물 세포(예, CHO 세포))일 수 있다. 벡터 DNA는 통상적인 형질전환 또는 형질감염 기술을 통해 원핵생물 또는 진핵생물 세포로 도입될 수 있다. 포유동물 세포의 안정한 형질감염을 위해, 사용되는 발현 벡터와 형질감염 기술에 따라서 세포의 소 분획만이 자신의 게놈에 이종 DNA를 통합시킬 수 있다는 것이 알려져 있다. 이러한 통합체를 동정 및 선발하기 위해, 일반적으로 당해 유전자와 함께 선택성 마커(예, 항생제 내성)를 암호화하는 유전자를 숙주 세포 내로 도입시킨다. 바람직한 선택성 마커에는 약물에 대한 내성을 부여하는 것, 예컨대 G418, 하이그로마이신 및 메토트렉세이트가 있다. 도입된 핵산에 의해 안정하게 형질감염된 세포는 많은 방법 중에서 약물 선택을 통해 동정할 수 있다(예컨대 선택성 마커 유전자가 통합된 세포는 생존하는 반면, 그렇지 않은 세포는 사멸할 것이다).

<156> 징후

<157> 일 관점으로서, 본 발명은 검체를 치료하는 방법을 제공한다. 이 방법은 예를 들어 일반적으로 검체의 건강에 좋은 영향을 미칠 수 있고, 예컨대 검체의 예상 수명을 연장시킬 수 있다. 대안적으로, 이 방법은 예를 들어 질환, 장애, 이상 또는 병(이상)을 치료, 예방, 치유, 경감 또는 개선("치료")할 수 있다. 본 발명에 따라 치료되는 이상 중에는 IGF-1, IGF-2 및/또는 IGF-1R의 부적당한 발현 또는 활성을 특징으로 하는 이상이 있다. 이러한 일부 이상에서는 발현 또는 활성 수준이 매우 높고, 치료는 본 명세서에 기술된 바와 같은 IGF-1R 길항제를 투여하는 것을 포함한다. 이러한 다른 일부 이상에서는 발현 또는 활성 수준이 매우 낮고, 치료는 본 명세서에 기술된 IGF-1R 작동물질을 투여하는 것을 포함한다.

<158> 본 발명의 방법 및 조성물을 이용하여 치료받을 수 있는 이상의 일 예는 예컨대 암성 이상과 같은 세포 성장 관련 이상이 있다. 즉, 일 양태에 따르면, 본 발명은 암성 이상을 치료하는 조성물 및 방법을 제공한다. 암성 이상은 본 발명에 포함된 조성물, 예컨대 항IGF-1R 항체, 항체 단편 또는 항체 유도체와 같은 IGF-1R 길항작용성 항원 결합 단백질 등을 이용하여 치료할 수 있는 임의의 암성 이상일 수 있다. 암성 이상의 예에는 급성 림프모구 백혈병, 부신피질 암종, AIDS 관련 암, AIDS 관련 림프종, 항문암, 소아 소뇌 별아교세포종, 소아 뇌 별아교세포종, 기저세포 암종, 간외 담즙관암, 방광암, 골육종/악성 피부섬유종, 골암, 뇌종양(예, 뇌줄기 신경아교종, 소뇌 별아교세포종, 뇌 별아교세포종/악성 신경아교종, 뇌실막세포종, 속질모세포종, 천막위 원시 신경외배엽 종양, 시각경로 및 시상하부 신경아교종), 유방암, 기관지 선종/유암종, 버키트씨 림프종, 유암종 종양, 위장 유암종 종양, 원인불명의 1차 주중추신경계 암종, 소뇌 별아교세포종, 뇌 별아교세포종/악성 신경아교종, 경부암, 소아암, 만성 림프구 백혈병, 만성 골수원성 백혈병, 만성 골수증식성 장애, 결장암, 결장직장암, 피부 T-세포 림프종, 자궁내막암, 뇌실벽세포종, 식도암, 유잉계 종양, 외두게골 생식세포 종양, 고환외 생식세포 종양, 간외 담관암, 안구내 흑색종 안암, 망막아세포 안암, 담낭암, 위(위부)암, 위장 유암종 종양, 생식세포 종양(예, 외두개골, 고환외, 난소), 임신성 영양막 종양, 신경아교종(예, 성인, 소아 뇌줄기, 소아 뇌성상세포종, 소아 시각경로 및 시상하부), 모양세포성백혈병, 두경부암, 간세포(간)암, 호지킨스 림프종, 하인두암, 시상하부 및 시각경로 신경아교종, 안내 흑색종, 도세포 암종(내분비계 췌장), 카포시 육종, 신장(신장세포)암, 후두암, 백혈병(예, 급성 림프아세포, 급성 골수성, 만성 림프세포성, 만성골수원성, 및 모양 세포), 구순 및 구강암, 간암, 비소세포 폐암, 소세포 폐암, 림프종(예, AIDS 관련, 버킷, 피부 T-세포, 호지킨, 비호지킨, 및 원발성 중추신경계), 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 뼈의 악성 섬유상 조직구종/골육종, 속질모세포종, 흑색종, 안내(눈) 흑색종, 메르켈세포 암종, 중피종, 잠재 원발성 보유 전이 편평세포 목암, 다발성 내분비선종증, 다발성 골수종/혈장 세포 신생물, 진균증 균상종, 골수이형성 증후군, 골수이형성/골수증식성 질환, 골수원성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, 만성 골수증식 장애, 비강 및 부비동암, 비인두암, 아교모세포종, 구강암, 구인두암, 골육종/뼈의 악성 섬유상 조직구종, 난소암, 난소상피세포암, 난소생식세포종양, 난소 저악성 잠재종양, 췌장암, 도세포 췌장암, 부비동 및 비강암, 부갑상선암, 음경암, 크롬친화성 세포종, 송과세아세포종, 뇌하수체 종양, 혈장세포 신생물/다발성 골수종, 늑막폐 아세포종, 원발성 중추신경계 림프종, 전립선암, 직장암, 신장세포(신장)암, 신우 및 수뇨관 전이세포암, 망막아세포종, 횡문근육종, 침색암, 연조직 육종, 자궁 육종, 쎄사리 증후군, 비흑색종 피부암, 메르켈 세포 피부 암종, 소장암, 연조직 육종, 편평세포 암종, 피부 T-세포 림프종, 고환암, 흉선종, 흉선 암종, 갑상선암, 임신성 영양막 종양, 원인불명의 원발성 부위의 암종, 원인불명의 원발성 부위의 암, 요도암, 자궁내막 자궁암, 자궁 육종, 질암, 시각경로 및 시상

하부 신경아교종, 외음부암, 발덴스트롬 마크로글루불린혈증 및 윌름즈 종양 등이 있다.

<159> 다른 4개 그룹은 대부분 기원이 관(duct)인 총 425개 유방암과 48개 정상 조직 또는 양성 표본을 방사선면역분석법("RIA") 또는 면역조직화학("IHC")으로 조사했다(Papa et al, 1993, Cancer Research 53: 3736-40, Happerfield et al, 1997, Journal of Pathology 183: 412- 17; Ellis et al, 1998, Breast Cancer Research & Treatment 52: 175-84, Lee et al, 1998, Breast Cancer Research & Treatment 47: 295-302, Schnarr et al, 2000, International Journal of Cancer 89: 506-13). 이 조사는 5 내지 10배 정도의 상승된 IGF-1R 발현이 에스트로겐과 IGF가 매우 분화된 종양의 유지 또는 진행에서 협동작용을 한다는 것을 암시하면서, 유리한 예후 및 생체마커(ER+ PR+)와 관련이 있다는 것을 시사한다. 이와 마찬가지로, 에스트로겐은 ER+ MCF-7 유방암 세포주의 성장 및 생존에 필수적인 것으로 밝혀져 있고, 이러한 상황에서 IGF-1R은 에스테르겐 치료에 의해 상승조절된다(Ellis et al, 1998, Breast Cancer Research & Treatment 52: 175-84에서 검토됨). 즉, 일 양태로서 본 발명은 유방암 치료를 요하는 검체의 유방암을 치료하는 방법으로서, 본 명세서에 기술한 IGF-1R 길항제의 유효량을 검체에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 다른 양태로서, 이 방법은 추가로 호르몬 억제제, 예컨대 에스트로겐 억제제를 투여하는 것을 포함한다.

<160> 종래 IGF-1R IHC 분석은 12개 결장 선종, 36개 원시 결장직장 선암종 및 27개 해당 전이 및 34개 인접 정상 조직의 수집물에 대해 수행되고, 그 결과가 보고되어 있다(Hakam et al, 1999, Human Pathology. 30: 1128-33). 보통 내지 강한 IHC 염색의 빈도는 더 높은 발달기 및 종양 등급(정상 0% vs. 전이 93%)으로 급격히 증가시키는 것으로 나타났다. 결과는 RNAse 차단 분석법("RPA")에 의한 RNA 분석과 일치했다(Freier et al, 1999, Gut 44: 704-08). 즉, 일 양태로서, 본 발명은 결장암의 치료를 요하는 검체의 결장암을 치료하는 방법으로서, 이 검체에게 본 명세서에 기술된 IGF-1R 길항제의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

<161> 40세 내지 80세 남성의 높은 혈장 IGF-1 및 IGFbp3 감소는 전립선암 위험율 증가와 관련이 있다(Chan et al, 1998, Science 279: 563-6). 높은 IGF-1은 유방암(Hankinson et al, 1998, Lancet 351 : 1393-96), 결장암(Ma et al, 1999, Journal of the National Cancer Institute 91: 620-25) 및 폐암(Yu et al, 1999, Journal of the National Cancer Institute 91: 151-56)을 비롯한 다른 암의 위험과 관련이 있다. 돌연변이 마우스 모델에서, 종양 발생수는 다양한 위치에서 IGF-1 과발현 시 증가한다(Bol et al, 1997, Oncogene 14: 1725-34; DiGiovanni et al, 2000, Cancer Research 60: 1561-70; DiGiovanni et al, 2000, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 97: 3455-60, Hadsell et al, 2000, Oncogene 19: 889-98). 이러한 마우스 연구는 혈청 및 간질에서 생산된 IGF-1의 역할을 암시한다. 즉, 일 양태에 따르면, 본 발명은 본 명세서에 기술된, IGF-1에 의한 IGF-1R의 활성화를 억제하는 IGF-1R 길항제의 유효량을 상기 검체에게 투여하는 것을 포함하는, 치료를 요하는 검체의 치료방법을 제공한다. 일 양태에 따르면, 검체는 암을 보유한다. 다른 양태에 따르면, 검체는 종양을 보유한다. 또 다른 양태에 따르면, 암은 전립선암, 유방암, 결장암 또는 폐암이다.

<162> 뼈는 체내 IGF-1의 주요 급원인 것이 관찰되었다. 즉, 일 관점으로서, 본 발명은 검체의 뼈에 존재하는 IGF-1R을 억제하는 조성물 및 방법을 제공한다. 일 양태에 따르면, 본 발명의 IGF-1R 억제제는 뼈에 종양을 보유하거나 또는 종양의 발생 위험성이 있는 검체에게 투여한다. 종양은 예컨대 1차 종양 또는 전이 종양일 수 있다. 치료는 경우에 따라 추가로 하나 이상의 추가 치료 및/또는 고식적 치료, 예컨대 항암 치료(예, 화학요법, 방사선요법 또는 항호르몬 요법) 또는 골 교체를 억제하는 치료(예, 데노수마브(Amgen, Inc. Thousand Oaks, CA))를 검체에게 실시하는 것을 포함한다.

<163> IGF-2는 다양한 종양 및 간질 조직에서 과발현된다. IGF-2 수준은 특히 원발성 간암(Cariani et al, 1988, Cancer Research 48: 6844-49) 및 결장의 선암종(Freier et al, 1999, Gut 44: 704-08)에서 특히 높은(40배 많음) 것으로 나타난다. 많은 과도발육 장애는 소아기 종양의 증가와 관련이 있다. 산전 성장 장애 베퀴드-바이드만 증후군(BWS) 또는 신체 반측 발육부전을 앓고 있는 개체의 5 내지 10%는 신장모세포종, 부신 암종 및 신경모세포종과 같은 종양을 발달시킨다(Morison et al, 1998, Molecular Medicine Today 4: 110-05에서 검토됨). 이러한 소아에서 종양 선행요인은 모체 IGF-2 유전자 각인의 모자이크 상실, 또는 IGF-2를 운반하는 모체 염색체 아암(11p)의 중복인 것으로 보인다. 이 두 요인의 변경은 IGF-2 발현의 수준을 증가시킬 것이다. 모자이크 단위 생식 이염색체 또는 IGF-2 각인 상실의 결과로서 IGF-2 과발현은 또한 윌름즈 종양에서도 검출되었다. 이러한 소아에서는 일부 정상 조직에서 IGF-2 유전자 변경이 일어나기도 하지만 성장 장애는 관찰되지 않는 바, 환부 세포의 조직 분포를 반영하는 듯 하다. 모체 IGF-2 유전자의 각인은 또한 마우스에서 나타나며, IGF-2 과발현의 효과는 사람의 상황과 일치했다(Cariani et al., 1991, Journal of Hepatology 13: 220-26, Schirmacher et al., 1992, Cancer Research 52: 2549-56; Harris et al, 1998, Oncogene 16: 203-09). 과량의 IGF-2를 돌연

변이적으로 발현하는 마우스에서는 종양 및 기관비대 빈도가 증가했다(Christofori et al., 1994, Nature 369: 414-18, Ward et al., 1994, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 91: 10365-9, Wolf et al, 1994, Endocrinology 135: 1877-86, Bates et al, 1995, British Journal of Cancer 72: 1189-93, Hassan et al, 2000, Cancer Research 60: 1070-76). 국소 IGF-2 과발현은 전립선, 유방, 장, 간 및 상피 종양의 자발적 출현을 증가시킨다. 간 프로모터를 이용하는 혈장 특이적 발현은 간세포 암종 및 림프종을 상승시킨다. 즉, 일 양태에 따르면, 본 발명은 IGF-2에 의한 IGF-1R의 활성화를 억제하는, 본 명세서에 기술된 IGF-1R 길항제의 유효량을 검체에게 투여하는 것을 포함하는, 치료를 요하는 검체의 치료방법을 제공한다. 다른 양태에 따르면, 검체는 암을 보유한다. 다른 양태에 따르면, 검체는 종양을 보유한다. 또 다른 양태에 따르면, 검체는 간암, 결장의 선암종, 베퀴드 바이드만 증후군, 신체반측 발육부전, 신장모세포종, 부신암종, 신경모세포종, 모체 IGF-2 유전자 각인의 모자이크 상실, 모체 염색체 아암(11p)의 중복, IGF-2 발현 증가, 종양(예, 전립선, 유방, 장, 간, 상피 또는 윌름즈 종양), 기관비대, 간세포 암종 또는 림프종을 보유한다.

<164> 다른 관점으로서, 본 발명은 암이 다른 신체 부위로 전파되는 것을 방지 또는 억제하는 방법, 또는 다른 신체 부위로 전파된 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일 양태에 따르면, 암은 국소 림프절로 전파된 암이다. 다른 양태에 따르면, 암은 전이 암이다. 원발성 종양은 임의의 종류의 종양, 예컨대 선암종 종양(예, 전립선 선암종 종양, 유방 암종 종양 또는 신장세포 암종 종양), 비소세포 또는 소세포 폐암 종양, 또는 갑상선암 종양 등일 수 있다. 전이성 종양의 부위는 신체 임의의 부위일 수 있다. 예를 들어, 뼈, 림프계, 폐, 뇌, 눈, 피부, 췌장 또는 간일 수 있다. 특별한 일 양태에 따르면, 종양 질환을 보유한 검체는 원발성 종양이 전이하지 않도록 본 발명에 따른 IGF-1R 억제 조성물의 유효량으로 치료된다. 다른 특별한 양태에 따르면, 원발성 종양을 보유한 검체는 원발성 종양이 전이가 억제되도록 본 발명에 따른 IGF-1R 억제 조성물의 유효량으로 치료된다. 또 다른 특별한 양태에 따르면, 전이성 종양을 보유한 검체는 2차 종양의 성장 또는 확산이 억제되도록 본 발명에 따른 IGF-1R 억제 조성물의 유효량으로 치료된다. 또 다른 특별한 양태에 따르면, 전이성 종양을 보유한 검체는 2차 종양의 크기가 감소되도록 본 발명에 따른 IGF-1R 억제 조성물의 유효량으로 치료된다. 더욱 특별한 양태에 따르면, 원발성 종양은 선암종 종양, 비소세포 폐종양, 소세포 폐종양 또는 갑상선암이다. 더욱 더 특별한 양태에 따르면, 전이성 종양은 뼈에 존재하는 종양이다. 또 다른 더욱 특별한 양태에 따르면, 전이성 종양은 뼈에서 형성되지 않도록 방지되거나 억제된다. 또 다른 더욱 특별한 일정 양태에 따르면, 이 치료방법은 검체를 본 발명의 IGF-1R 억제 조성물과 1종 이상의 다른 치료(예, 암세포의 성장을 억제하거나 사멸시키는 치료, 예컨대 방사선, 호르몬 요법, 또는 화학요법 또는 골교체를 억제하는 치료, 예컨대 데노수마브)(이의 예는 본 명세서에 비제한적으로 제시된 것이다)로 치료하는 것을 포함한다. 1종 이상의 다른 치료는 예컨대 검체의 특별한 이상 및/또는 고식적 치유를 위한 표준 치유법을 포함할 수 있다.

<165> 특별한 임의의 이론에 국한시키려는 것은 아니지만, 종양 세포는 화학치료제, 방사선 및 항호르몬 요법의 아폽토시스 유도 활성을 저지하는 PI3 키나제/Akt 시그날 전달 경로에 의존적인 것으로 나타난다. 즉, 일 양태에 따르면, 본 발명은 본 발명에 따른 IGF-1R 길항제 투여 및 화학치료제, 방사선 및/또는 항호르몬 요법을 검체에게 실시하는 것을 포함하는, 상기 치료를 요하는 검체의 치료방법을 제공한다. 이러한 개념은 세포 배양 모델 및 설치류 종양 모델에서 안티센스 및 지배적 음성 돌연변이를 통해 실험적으로 확인되었다[Baserga et ah, 1997, Biochimica et Biophysica Acta 1332: F105-26, Baserga, 2000, Oncogene 19: 5574-81]. 일 양태에 따르면, 화학치료제는 유사분열 억제제, 알킬화제, 항대사산물, 개재 항생제, 성장인자 억제제, 세포주기 억제제, 효소, 토포이소머라제 억제제, 생존억제제, 생물 반응 변성제, 항호르몬제, 예컨대, 항남성호르몬, 및 항혈관형성제로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

<166> 본 발명의 IGF-1 수용체 억제제와 함께 투여될 수 있는 화학치료제의 일 예는 CPT-11이다. CPT-11(이리노테칸 하이도클로라이드 트리하이드레이트)은 식물 알칼로이드인 캠포테신의 반합성 수용성 유도체이다. CPT-11 및 관련 대사산물인 SN38은 토포이소머라제 1(TOPO1)을 억제한다. 이 효소는 DNA의 가역성 일본쇄 파손점을 도입시켜 나선을 풀고 DNA 복제가 진행되게 한다. TOPO1의 억제는 DNA 복제 후 일본쇄 파손점의 재연결을 방해하여 염색체 단편화를 크게 증가시킨다. 이러한 DNA 손상은 p53 및 게놈 통합을 모니터하는 다른 시스템의 작용을 통해 아폽토시스에 의한 세포사를 촉진한다. CPT-11의 세포독성 효과는 일반적으로 DNA를 복제하는 세포(S기)에 국한된다. 즉, 휴지기 세포는 큰 영향을 받지 않는다.

<167> 다른 양태에 따르면, 본 발명은 본 발명의 IGF-1R 길항제의 유효량 및 아폽토시스 유도체의 유효량으로 치료를 요하는 검체를 치료하는 방법을 제공한다.

<168> 다른 양태에 따르면, 항혈관형성제, 예컨대 MMP-2(기질-메탈로프로테이나제 2) 억제제, MMP-9(기질-메탈로프로

테이나제 9) 억제제 및/또는 COX-II(시클로옥시게나제 II) 억제제는 본 발명의 화합물과 함께 사용된다. 유용한 COX-II 억제제의 예에는 CELEBREX™(알레콕시브), BEXTRA™(발데콕시브), 및 VIOXX™(로페콕시브)가 있다. 유용한 기질 메탈로프로테이나제 억제제의 예는 WO 96/33172(1996년 10월 24일 공개), WO 96/27583(1996년 3월 7일 공개), 유럽 특허출원번호 97304971.1 (1997.7.8 제출), 유럽특허출원번호 99308617.2(1999.10.29 제출), WO 98/07697 (1998.2.26 공개), WO 98/03516(1998.1.29 공개), WO 98/34918 (1998. 8.13 공개), WO 98/34915(1998. 8.13 공개), WO 98/33768(1998. 8.6 공개), WO 98/30566 (1998. 7.16 공개), 유럽 특허공개번호 606,046(1994. 7.13 공개), 유럽 특허공개번호931,788(1999.7.28 공개), WO 90/05719 (1990.5.31 공개), WO 99/52910 (1999.10.21 공개), WO 99/52889(1999.10.21 공개), WO 99/29667(1999.7.17 공개), PCT 국제출원번호 PCT/IB98/01113(1998.7.21 제출), 유럽특허출원번호 99302232.1 (1999.3.25 제출), 영국특허출원번호 9912961.1(1999.6.3 제출), 미국 가출원번호 60/148,464(1999.8.12 제출), 미국 특허 5,863,949(1999. 1.26 허여), 미국 특허 5,861,510(1999.1.19 허여), 및 유럽특허공개번호 780,386(1997.6.25 공개)[모두 전문이 본원에 참고인용된다]에 기술되어 있다. 일 양태에 따르면, MMP 억제제는 관절통을 나타내지 않는 것이다. 다른 양태에 따르면, MMP 억제제는 다른 기질 메탈로프로테이나제(즉, MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, 및 MMP-13)에 비해 MMP-2 및/또는 MMP-9를 선택적으로 억제한다. 본 발명에 유용한 MMP 억제제의 구체적인 일부 예는 AG-3340, RO 32-3555, RS 13- 0830, 및 다음과 같은 화합물이다: 3-[[4-(4-플루오로페녹시)-벤젠-설포닐]-(1-하이드록시카르바모일-시클로펜틸)-아미노]-프로피온산;3-엑소-3-[4-(4-플루오로페녹시)-벤젠설포닐아미노]-8-옥사-비시클로[3.2.1]-옥탄-3-카르복시산 하이드록시아미드; (2R,3R)1-[4-(2-클로로-4-플루오로벤질옥시)-벤젠설포닐]-3-하이드록시-3-메틸-피페리딘-2-카르복시산하이드록시아미드; 4-[4-(4-플루오로페녹시)-벤젠설포닐아미노]-테트라하이드로피란-4-카르복시산하이드록시아미드; 3-[[4-(4-플루오로페녹시)-벤젠설포닐]-(1-하이드록시카르바모일-시클로부틸)-아미노]-프로피온산; 4-[4-(4-클로로페녹시)-벤젠설포닐아미노]-테트라하이드로피란-4-카르복시산하이드록시아미드; (R) 3-[4-(4-클로로페녹시)-벤젠설포닐아미노]-테트라하이드로피란-3-카르복시산하이드록시아미드; (2R, 3R) 1-[4-(4-플루오로-2-메틸벤질옥시)-벤젠설포닐]-3-하이드록시-3-메틸피페리딘-2-카르복시산하이드록시아미드; 3-[[4-(4-플루오로페녹시)-벤젠설포닐]-(1-하이드록시카르바모일-1-메틸에틸)-아미노]프로피온산; 3-[[4-(4-플루오로페녹시)-벤젠설포닐]-(4-하이드록시카르바모일-테트라하이드로피란-4-일)-아미노]-프로피온산;3-엑소-3-[4-(4-클로로페녹시)-벤젠설포닐아미노]-8-옥사-이시클로[3.2.1]-옥탄-3-카르복시산 하이드록시아미드; 3-엔도-3-[4-(4-플루오로페녹시)-벤젠설포닐아미노]-8-옥사-이시클로[3.2.1]옥탄-3-카르복시산 하이드록시아미드; 및 (R) 3-[4-(4-플루오로페녹시)-벤젠설포닐아미노]-테트라하이드로푸란-3-카르복시산하이드록시아미드; 및 이러한 화합물들의 약제학적 허용성 염, 용매화물, 유도체 및 다른 제조물.

<169> PETN 유전자 산물을 불활성화시키는 산발성 돌연변이는 대부분의 사람 암에서 비교적 빈번하게 나타난다(Yamada et al, 2001, J Cell Sci 114:2375-82, Hill et al, 2002, Pharmacol. Therapeut 93:243-51). PTEN의 상실은 IGF-1R 기원 및 다른 근원의 자극성 시그날을 억제조절하는 능력의 상실을 통해 Akt 인산화된 상태가 지속되게 한다. p53 종양 억제인자의 상태 역시 IGF-1R 시그날 전달 시스템의 활성에 영향을 미친다. 기저 상태에서, IGF-1R의 기본 또는 구성적 전사는 간접 기작을 통해 p53에 의해 다시 억제된다. Akt 활성화는 mdm2의 인산화를 촉진하고, 이후 p53 종양 억제인자에 결합하여 그 분해를 촉진하고(Mayo et al, 2002, TIBS 27:462-67), 결과적으로 IGF-1R 발현을 증가시킨다. 이와 유사한 결과는 p53이 돌연변이에 의해 불활성화될 때 관찰된다. Saos-2(사람 골육종 세포주) 및 RD(횡문근육종 세포주)에서 일시적으로 발현될 때, 야생형 p53은 공동형질감염된 IGF-1R 프로모터 작제물의 활성을 억제할 수 있는 반면, 종양 유래 p53의 돌연변이 형태는 아무런 영향을 미치지 않는다. IGF-1R의 수준 증가는 악성 세포에서 p53 상실과 관련된 아폽토시스에 대한 저항성을 촉진한다고 제안되어 있다(Werner et al, 2000, Cell Mol Life Sci 57:932-42). 즉, 일 양태에 따르면, 본 발명은 p53의 발현 또는 활성이 감소된 세포를 특징으로 하는 암성 이상의 치료를 요하는 검체에게 본 명세서에 기술된 IGF-1R 길항제의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 상기 검체의 상기 암성 이상의 치료방법을 제공한다.

<170> 또한, WT1(윌름즈 신장 종양 억제인자 1 단백질)은 IGF-1R 프로모터에 결합하고 재억제하는 것으로 밝혀졌다. 즉, 일 양태에 따르면, 본 발명은 WT1의 발현 또는 활성 감소를 특징으로 하는 암성 이상의 치료를 요하는 검체에게 본 명세서에 기술된 IGF-1R 길항제의 유효량을 투여하는 것을 포함하여, 상기 치료를 요하는 검체의 암성 이상을 치료하는 방법을 제공한다.

<171> 정상 섬유아세포의 증식은, 일정한 배양 조건 하에서 IGF 및 간질 성장인자(예, PDGF, EGF)가 Ras/Raf/Map 키나제를 급등시키고 세포 주기 진입(G0 내지 G1 전이)을 촉진하는 조합 작용을 필요로 하는 것으로 밝혀져 있다. IGF-1R(-/-) 마우스 유래의 섬유아세포는 성장인자 단독 또는 Ras/Raf/Map 키나제 경로를 활성화시키는 대부분 종양유전자(예, 종양유전자 Ras)에 반응하지 않는다. 즉, 일 양태에 따르면, 본 발명은 본 명세서에 기술된

IGF-1R 길항제 및 성장 인자 및/또는 성장 인자 수용체, 예컨대 성장인자 수용체 티로신 키나제, 예, EGFR, HER-2, bcr-abl, VEGFR, Kit, raf, mTOR, CDK1/2, VEGFR2, PKCβ, Mek, 및/또는 KDR를 표적으로 하는 제제를 검체에게 투여하는 것을 포함하여, 치료를 요하는 검체를 치료하는 방법을 제공한다. 그러한 성장인자 및/또는 수용체를 표적으로 하는 분자의 예에는 파니투무마브(panitumumab)(Abgenix, Fremont, CA/Amgen, Thousand Oaks, CA), HERCEPTIN™ (Genentech, South San Francisco, CA), GLEEVEC™ (Novartis, East Hanover, NJ), IRESSA™ (AstraZeneca, Wilmington, DE), ERBITUX™, (ImClone, New York, NY), AVASTIN™, (Genentech), PTK787 (Novartis), SU11248 (Pfizer, New York, NY), TARCEVA™ (OSI Pharmaceuticals, Melville, NY), 43-9006 (Bayer, West Haven, CT), CCI-779 (Wyeth, Madison, NJ), RADOO1 (Novartis), BMS-387032(Bristol-Myers Squibb, New York, NY), IMC-1C11(ImClone), LY333531(Eli Lilly, Indianapolis, IN), PD 184352(Pfizer), 2C4(Genentech) 및 GW2016(GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC)이 포함된다.

<172> 혈액 악성암에서 IGF-1R의 역할에 대해서는 문헌(Novak et ah, 2003, Insulin-Like Growth Factors and Hematological Malignancies in Insulin-Like Growth Factors, LeRoith et ah, ed.s, Landes Bioscience)에서 검토된 바 있다. 혈액 악성암에서 IGF-1R의 기능적 역할은 예컨대 배양 중인 형질전환된 세포 성장을 차단하는 IGF-1R 모노클로날 항체의 능력을 통해 증명된다. IGF-I은 갓 분리된 사람 급성 골수원성 백혈병 및 급성 림프아세포 백혈병 아세포의 성장을 증강시키는 것으로 발견되었다. T 세포 악성암과 관련하여 IGF-1은 전구 T 세포 표현형을 보유하는 쥐 림프종 세포의 성장에 영향을 미치는 것으로 밝혀져 있고, 미숙 및 성숙 원발성 사람 T 계통 급성 림프아세포 백혈병 세포는 다수의 IGF-1R을 발현하는 것으로 발견되었다. 즉, 일 양태에 따르면, 본 발명은 본 명세서에 기술된 바와 같은 IGF-1R의 길항제를 치료를 요하는 검체에게 투여하는 것을 포함하여, 상기 검체의 혈액 악성암을 치료하는 방법을 제공한다. 다른 양태에 따르면, 악성암은 급성 골수원성 백혈병, 급성 림프아세포 백혈병 또는 T 세포 악성암이다.

<173> 다른 관점으로서, 본 발명은 본 발명의 조성물 및/또는 치료방법을 이용하는 치료로 이익을 얻을 가능성이 더 큰 검체를 동정하는 방법을 제공한다. 이러한 방법은 의료진이 특별한 검체의 필요에 따라 더 적당한 치료 섭생을 채택할 수 있게 하고, 비효과적이거나 역효과적인 치료 과정의 가능성을 감소시킬 수 있다. 일 양태에 따르면, 본 발명은 검체의 표적 세포형이 IGF-1R을 발현하는지의 여부를 측정하고, 이 때 표적 세포형이 IGF-1R을 발현한다면 그 검체는 치료 후보인 것으로 결정하는 단계를 포함하여, 본 명세서에 기술된 바와 같은 조성물 또는 방법을 이용하여 검체가 치료 후보인지의 여부를 결정하는 방법을 제공한다. 다른 양태에 따르면, 이러한 방법은 표적 세포당 IGF-1R 분자의 대략적인 평균수를 측정하는 것을 포함하고, 이 때 세포당 10^2, 10^3, 10^4, 10^5 또는 10^6 IGF-1R은 이 검체가 치료 후보임을 나타낸다. 표적 세포당 IGF-1R 분자의 대략적인 평균수는 당해 기술분야에 공지된 임의의 기술을 이용하여, 예컨대 표적 세포형의 세포를 함유하는 시료를 IGF-1R 결합 분자로 염색하고 시료에 결합된 IGF-1R 결합 분자의 함량을 검출하여 측정할 수 있고, 여기서 검출된 IGF-1R 결합 분자의 함량은 시료에 존재하는 IGF-1R 분자의 평균 수에 비례한다. 다른 양태에 따르면, 이 방법은 표적 세포당 IGF-1R 분자의 대략적인 평균수를 참조 표준과 비교하는 것을 포함하고, 이 때 표적 세포당 IGF-1R 분자의 대략적인 평균 수가 참조 표준보다 크다면 그 검체는 본 발명의 조성물 및/또는 치료방법을 이용한 치료로 이익을 얻을 가능성이 크다. 다른 양태에 따르면, 표적 세포형은 암성 세포형이다. 다른 양태에 따르면, 표적 세포형은 결장암 세포형, 유방암 세포형, NSCLC 세포형 또는 백혈병 세포형이다.

<174> 다른 양태에 따르면, 치료 후보인 검체는 표적 세포형 또는 표적 세포형의 층에서 IGF-1 및/또는 IGF-2를 검출하여 동정한다. 또 다른 양태에 따르면, 표적 세포형은 암성 세포형이다. 또 다른 양태에 따르면, 표적 세포형은 결장암 세포형, 유방암 세포형, NSCLC 세포형 또는 백혈병 세포형이다.

<175> 다른 양태에 따르면, 표적 세포형에서의 IGF-1R 매개 시그날 전달의 활성을 측정하여 치료 후보인 검체를 동정하며, 여기서 표적 세포형에 존재하는 IGF-1R 매개 시그날 전달은 그 검체가 치료 후보임을 시사한다. IGF-1R 의존적 변화에 대해 모니터될 수 있는 분자의 예는 도 10에 제시했으며, 그 예로는 PI3/Akt 경로 중의 분자, 예컨대 IGF-1R, IRS 어뎁터, Akt 등이 있다. 이러한 분자는 예컨대 인산화 상태의 변화, 예컨대 인산화 증가에 대해 모니터할 수 있다. 이러한 단백질 마커의 활성화 형태를 인식하는 인특이적 항체는 다수가 개발되었고, 이러한 시약은 실험계의 면역블롯 검출을 신뢰할 수 있게 하는 것으로 입증되었다.

<176> 또한, 본 발명의 조성물 및/또는 방법은 예컨대 미용적 치료, 수의적 치료에, 수명을 연장시키기 위해, 재생 결함을 치료하기 위해, 그리고 다양한 성장 관련 장애를 치료하기 위해 사용될 수 있다.

<177> 항원 결합 단백질의 치료 방법 및 투여

<178> 본 명세서에 제시된 특정 방법은 IGF-1R 결합성 항원 결합 단백질을 검체에게 투여하는 것을 포함하여, 특별한 이상에서 일정 역할을 하는 IGF-1 유도적 생물학적 반응을 저하시키는 것을 포함한다. 특별한 양태에 따르면, 본 발명의 방법은 검체에게 투여를 통해 또는 생체외 절차에서 내인성 IGF-1R을 IGF-1R 결합성 항원 결합 단백질과 접촉시키는 것을 수반한다.

<179> "치료"란 용어는 장애의 적어도 하나의 증후군 또는 다른 측면의 경감 또는 예방, 또는 병도의 감소 등을 포함한다. 항원 결합 단백질은 지속적인 치료제를 구성하기 위해 완전한 치료를 발휘하거나 질병의 모든 증후군 또는 징후를 근절시킬 필요는 없다. 당해 분야에서 공지된 바와 같이, 치료제로서 이용되는 약물은 소정 질병 상태의 병도를 감소시킬 수 있지만, 유용한 치료제로서 간주되기 위해 질병의 모든 징후를 제거할 필요는 없다. 이와 마찬가지로, 예방적으로 투여되는 치료는 지속적인 예방제를 구성하기 위해, 이상의 개시를 방지하는데 있어서 완전한 효과를 나타낼 필요는 없다. 단지, 질병의 충격을 감소(예컨대, 증후군의 수 또는 병도를 감소시키거나 또는 다른 치료의 효과를 증가시키거나 또는 다른 유익 효과를 나타내어)시키거나 또는 검체에서 질병이 나타내거나 악화될 가능성을 감소시키면 충분하다. 본 발명의 일 양태는 특별한 장애의 병도를 반영하는 지표인자의 기준 값보다 나은 개선을 지속으로 유도하기에 충분한 시간과 함량으로 IGF-1R 길항제를 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다.

<180> 당해 분야에 알려진 바와 같이, 본 발명의 분자를 함유하는 약학 조성물은 징후에 적당한 방식으로 검체에게 투여한다. 약학 조성물은 임의의 적당한 기술, 예컨대 비경구, 국소 또는 흡입(이에 국한되지 않는다) 등으로 투여할 수 있다. 주사제인 경우에, 약학 조성물은 예컨대 동맥내, 정맥내, 근육내, 병소내, 복강내 또는 피하 경로를 통해 투여하거나, 환괴 주사 또는 연속 주입을 통해 투여할 수 있다. 임플란트로부터의 경피 전달 및 지속 방출과 같이 국소 투여, 예컨대 질병 또는 상해 부위로의 투여도 고려될 수 있다. 흡입 전달, 예컨대 비측 흡입 또는 구강 흡입, 분무기 이용, 에어로졸 형태의 길항제의 흡입 등을 포함한다. 다른 대안예에는 점안제가 있고, 환제, 시럽, 로젠지 또는 츄잉검을 비롯한 경구 제제; 및 로션, 젤, 스프레이 및 연고와 같은 국소 제제가 있다.

<181> 생체외 절차에서 항원 결합 단백질의 사용도 고려되어야 한다. 예를 들어, 환자의 혈액이나 다른 체액은 생체외에서 IGF-1R과 결합하는 항원 결합 단백질과 접촉시킬 수 있다. 항원 결합 단백질은 적당한 불용성 매트릭스 또는 고체 지지체 재료에 결합시킬 수 있다.

<182> 유리하게는, 항원 결합 단백질은 생리적 허용성 담체, 부형제 또는 희석제와 같은 1 이상의 추가 성분을 함유하는 조성물 형태로 투여된다. 경우에 따라, 이 조성물은 추가로 1 이상의 생리적 활성제, 예컨대 제2 IGF-1 수용체 억제 물질, 항혈관형성 물질, 화학치료 물질, 진통제 물질 등을 포함하며, 그 예는 본 명세서에 제시한 바와 같지만, 이에 국한되는 것은 아니다. 다양한 특별한 양태에 따르면, 조성물은 IGF-1R 결합성 항원 결합 단백질 외에도 1종, 2종, 3종, 4종, 5종 또는 6종의 생리적 활성제를 함유한다.

<183> 일 양태에 따르면, 약제학적 조성물은 완충제, 아스코르브산과 같은 산화방지제, 저분자량 폴리펩타이드(예컨대 아미노산 수가 10개보다 적은 것), 단백질, 아미노산, 글루코스, 슈크로스 또는 덱스트린과 같은 탄수화물, EDTA와 같은 킬레이트제, 글루타치온, 안정제 및 부형제로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 1종 이상의물질과 함께 본 발명의 항원 결합 단백질을 포함한다. 중성 완충 식염수 또는 동종 혈청 알부민과 혼합된 식염수는 적당한 희석제의 예이다. 적당한 산업 기준에 따라 벤질 알콜과 같은 보존제도 첨가할 수 있다. 조성물은 희석제로서 적당한 부형제 용액(예, 슈크로스)을 이용하여 동결건조물로서 조제할 수 있다. 적당한 성분은 사용된 투약량 및 농도에서 수용체에게 비독성이다. 약제학적 제제에 사용될 수 있는 추가 성분의 예는 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th Ed.(1980) and 20th Ed.(2000), Mack Publishing Company, Easton, PA]에 제시되어 있다.

<184> 의사가 사용하는 키트는 본 발명의 IGF-1 수용체 억제 물질과 본 명세서에서 논의되는 임의의 이상을 치료하는데 사용되는 표지 또는 다른 지침서를 포함한다. 일 양태에 따르면, 키트는 앞에서 개시한 바와 같은 조성물 형태일 수 있는 1종 이상의 IGF-1R 결합성 항원 결합 단백질의 멸균 제제를 포함하고, 1종 이상의 바이엘로 존재할 수 있다.

<185> 투약량 및 투여 빈도는 투여 경로, 이용된 특별한 항원 결합 단백질, 치료할 질환의 성질 및 병도, 이상이 급성 또는 만성인지의 여부, 검체의 크기 및 일반적 상태와 같은 요인에 따라 달라질 수 있다. 적당한 투약량은 용량 확대 연구를 수반할 수 있는 임상 검사 등에서 당업계에 공지된 절차를 통해 측정할 수 있다.

<186> 본 발명의 IGF-1 수용체 억제 물질은 예컨대 일정 시간 동안 일정한 간격을 두고, 예컨대 1회 이상 투여할 수

있다. 특정 양태에 따르면, 항원 결합 단백질은 적어도 1개월 이상의 기간 동안, 예컨대 1개월, 2개월 또는 3개월 동안 또는 심지어 무기한 동안 투여한다. 만성 이상의 치료 시에는, 장기 치료가 일반적으로 가장 효과적이다. 하지만, 급성 이상의 치료 시에는 단기간 동안, 예컨대 1주 내지 6주 동안의 투여가 충분할 수 있다. 일반적으로, 항원 결합 단백질은 선정된 지표인자 또는 지표인자들에 대한 기준값보다 의학적 관련 개선도가 명백해질 때까지 환자에게 투여한다.

<187> 본 발명의 특정 양태는 항원 결합 단백질을 검체에게 1일당 검체 체중 kg당 약 1ng의 항원 결합 단백질 내지 약 10mg/kg/일, 더욱 바람직하게는 약 500ng/kg/일 내지 약 5mg/kg/일, 가장 바람직하게는 약 5㎍/kg/일 내지 약 2mg/kg/일의 투약량으로 투여하는 것을 수반한다. 추가 양태에 따르면, 항원 결합 단백질은 IGF-1 및/또는 IGF-2 매개 질환, 이상 또는 장애, 예컨대 본 명세서에 개시된 의학적 장애를 치료하기 위해 1주에 1회, 1주에 2회, 1주에 3회 이상 성인에게 투여한다. 주사하는 경우에, 항원 결합 단백질의 성인 용량당 유효량은 1 내지 20mg/㎡ 범위, 바람직하게는 5 내지 12mg/㎡ 범위일 수 있다. 대안적으로, 균일 용량이 투여될 수 있고, 그 함량은 5 내지 100mg/용량 범위일 수 있다. 균일 용량 범위의 일 예는 용량당 약 20 내지 30mg 사이이다. 본 발명의 일 양태에 따르면, 25mg/용량의 균일 용량이 주사에 의해 반복 투여된다. 주사외에 다른 투여 경로가 사용된다면, 그 용량은 표준 의료 관행에 따라 적당히 조정된다. 치료 섭생의 일 예는 항원 결합 단백질의 약 20 내지 30mg의 용량을 1주에 1회 내지 3회로 적어도 3주 기간 동안 주사 투여하는 것을 포함하며, 물론 더 장기간의 치료가 바람직한 개선도를 유도하는데 필요할 수도 있다. 소아 검체(4세 내지 17세)의 경우, 1가지 적당한 섭생의 예는 0.4mg/kg, 최대 25mg 용량의 항원 결합 단백질을 1주에 2회 또는 3회로 피하 주사로 투여하는 것을 포함한다.

<188> 본 명세서에 제시된 방법의 특별한 양태는 항원 결합 단백질의 0.5mg 내지 10mg, 바람직하게는 3 내지 5mg을 1주에 1회 또는 2회로 피하 주사하는 것을 포함한다. 또 다른 양태는 항원 결합 단백질 3mg 이상을 1주에 1회 폐로 투여(예컨대, 분무기를 이용하여)하는 것에 관한 것이다.

<189> 본 명세서에 제시된 치료 섭생의 예는 IGF-1R 시그날 전달이 일정한 역할을 하는 이상을 치료하기 위해 항원 결합 단백질을 1.5 내지 3mg의 용량으로 1주에 1회 피하 주사하는 것을 포함한다. 이러한 이상의 예는 본 명세서에 제시되어 있으며, 그 예에는 암, 말단비대증 및 다른 과도발육 장애, 당뇨병, 비만, 황반변성 및 노화가 있다. 항원 결합 단백질의 매주 투여는 바람직한 결과가 수득될 때까지, 예컨대 검체의 증후군이 감소될 때까지 지속한다. 치료는 필요한 경우 재개하거나, 또는 유지 용량을 투여할 수도 있다.

<190> 본 명세서에서 제공되는 치료 섭생의 다른 예에는 검체의 체질량 1kg당 본 발명의 IGF-1R 억제제 1, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 15 또는 20mg(mg/kg)의 용량을 피하 또는 정맥내 투여하는 것이 있다. 이러한 용량은 검체에게 1회로 또는 특정 간격으로 1회 초과 횟수로 투여할 수 있으며, 예컨대 1일 1회, 1주에 3회, 1주에 2회, 1주에 1회, 1개월에 3회, 1개월에 2회, 1개월에 1회, 2개월에 1회, 3개월에 1회, 6개월에 1회 또는 1년에 1회 투여할 수 있다. 치료 기간 및 치료 용량 및/빈도에 임의의 변화는 검체의 특별한 요구를 만족시키기 위해 치료 과정 동안에 변경 또는 변동될 수 있다.

<191> 다른 양태에 따르면, 항원 결합 단백질은 치료 중인 장애의 병도를 반영하는 적어도 하나의 지표인자에 개선, 바람직하게는 지속적인 개선을 유도하기에 충분한 함량과 시간 동안 검체에게 투여된다. 검체의 병, 질환 또는 이상의 정도를 반영하는 각종 지표인자는 치료 시간 및 함량이 충분한 지의 여부를 측정하기 위해 평가될 수 있다. 이러한 지표인자에는 예컨대 임상적으로 공지된 질환 병도의 지표인자, 증후군 또는 당해 장애의 징후가 있다. 일 양태에 따르면, 검체가 2주 내지 4주 간격을 두고 수행되는 적어도 2회의 검사 시 검체가 개선을 나타낸다면 그 개선은 지속적인 것으로 간주한다. 개선도는 일반적으로 징후, 증후군, 생검 또는 다른 검사 결과를 기초로 하여 이러한 결정을 할 수 있고 검체에게 시행된 질문지, 예컨대 소정 질환에 대해 진행된 삶의 질 질문지를 이용할 수 있는 의사가 결정한다.

<192> IGF-1 및/또는 IGF-2의 상승 수준은 다수의 장애, 예컨대 암(예, 폐암, 전립선암, 유방암 및 결장암) 및 말단비대증 및 다른 과도발육 장애(예, 체질적으로 큰 소아) 등과 관련이 있다. 소정 장애를 보유한 검체는 IGF-1 및/또는 IGF-2 수준이 상승된 개체를 동정하여 IGF-1R 결합성 항원 결합 단백질 치료로 가장 큰 이익을 얻을 수 있는 검체를 동정하기 위해 선별될 수 있다. 즉, 본 명세서에 제시된 치료 방법은 경우에 따라, 검체의 IGF-1 및/또는 IGF-2 수준을 측정하는 제1 단계를 포함한다. 항원 결합 단백질은 IGF-1 및/또는 IGF-2 수준이 정상보다 상승된 검체에게 투여될 수 있다. 일 양태에 따르면, 본 발명은 본 발명의 항원 결합 단백질 및 페그비소만트(pegvisomant)를 치료를 요하는 검체에게 투여하는 것을 포함하는 과도발육 장애(예컨대, 말단비대증)의 치료방법을 제공한다.

<193> 검체의 IGF-1 및/또는 IGF-2의 수준은 항원 결합 단백질로의 치료 전, 치료 동안 및/또는 치료 후에 그 수준의

변화(존재하는 경우)를 검출하기 위해 모니터할 수 있다. 일부 장애에서, 상승된 IGF-1 및/또는 IGF-2 수준의 발생은 질환의 단계또는 질환의 특정 형태와 같은 요인에 따라 달라질 수 있다. 검체의 혈청 등에 존재하는 IGF-1 및/또는 IGF-2의 수준을 측정하는 데에는 공지 기술을 이용할 수 있다. 혈액 시료의 IGF-1 및/또는 IGF-2 수준은 ELISA와 같은 임의의 적당한 기술을 이용하여 측정할 수 있다.

<194> 본 발명의 방법 및 조성물의 특별한 양태는 항원 결합 단백질과 1종 이상의 추가 IGF-1R 길항제, 예컨대 본 발명의 2종 이상의 항원 결합 단백질 또는 본 발명의 항원 결합 단백질과 1종 이상의 다른 IGF-1R 길항제의 사용을 수반한다. 또 다른 양태에 따르면, 항원 결합 단백질은 단독 투여되거나 또는 환자가 앓고 있는 이상을 치료하는데 유용한 다른 제제와 함께 투여된다. 이러한 제제의 예에는 단백질성 및 비단백질성 약물이 모두 포함된다. 다수의 치료제가 공동투여되는 경우에, 투약량은 당업계에 공지된 바와 같이 적절히 조정될 수 있다. "공동투여" 및 복합 치료는 동시적 치료에만 국한되지 않고 1종 이상의 다른 치료제를 환자에게 투여하는 것을 수반하는 치료 과정 동안 항원 결합 단백질을 1회 이상 투여하는 치료 섭생도 포함한다.

<195> 항원 결합 단백질과 공동투여될 수 있는 다른 제제의 예에는 치료하는 특정 이상에 따라 선정되는 다른 항원 결합 단백질 또는 치료용 폴리펩타이드이다. 대안적으로, 앞에서 논의된 특정 이상 중 하나를 치료하는데 유용한 비단백질성 약물은 IGF-1R 길항제와 함께 공동투여될 수 있다.

<196> 복합 치료

<197> 다른 관점으로서, 본 발명은 IGF-1R 억제성 항원 결합 단백질과 1종 이상의 다른 치료로 검체를 치료하는 방법을 제공한다. 일 양태에 따르면, 이러한 복합 치료는 예컨대 종양의 다수 부위 또는 분자 표적을 공격하여, 상승 또는 부가 효과를 달성한다. 본 발명과 관련하여 사용될 수 있는 복합 치료의 종류에는 단일 질환 관련 경로의 다수 분기점, 표적 세포 내의 다수 경로 및 표적 조직 내(예, 종양 내)의 다수 세포형을 억제하거나 또는 활성화(적당한 경우)하는 것을 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 IGF-1R 억제제는 IGF-1을 억제하거나, 아폽토시스를 촉진하거나, 혈관형성을 억제하거나 또는 대식세포를 억제하는 치료와 함께 사용될 수 있다. 다른 양태에 따르면, 단독 사용될 때, 치료적으로 바람직한 효과를 유도해 내지 못하는 표적화된 제제는 예컨대 암세포를 과민하게 하거나 또는 다른 제제의 치료 효과를 증강시키는데 사용될 수 있다. 다른 양태에 따르면, 본 발명에 따른 IGF-1R 억제제는 아폽토시스를 유도하는 세포독성 약물 또는 다른 표적화된 제제와함께 사용된다. 다른 양태에 따르면, IGF-1R 억제제는 세포 생존에 관여하는 다른 표적(예, PKB, mTOR), 다른 수용체 티로신 키나제(예, ErbB1, ErbB2, c-Met, c-kit) 또는 다른 세포형(예, KDR 억제제, c-른)을 억제하는 1종 이상의 제제와 함께 사용된다. 또 다른 양태에 따르면, 본 발명의 IGF-1R 억제제는 특정 이상의 기존 치유 기준에 부가되기도 한다. 치료제의 예에는 젬시타빈, 탁솔, 탁소테레 및 CPT-11 등이 있으나, 이에 국한되는 것은 아니다.

<198> 다른 양태에 따르면, 복합 치료 방법은 본 명세서에 기술된 IGF-1R 작동물질 또는 길항제 2종, 3종, 4종, 5종, 6종 이상을 검체에게 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 양태에 따르면, 이 방법은 IGF-1R 매개의 시그날 전달을 함께 억제하거나 활성화(직접 또는 간접적으로)시키는 2 이상의 치료를 검체에게 실시하는 것을 포함한다. 이러한 방법의 예에는 2종 이상의 IGF-1R 억제성 항원 결합 단백질의 조합, IGF-1R 억제성 항원 결합 단백질과 1종 이상의 다른 IGF-1, IGF-2 및/또는 IGF-1R 작동물질 또는 길항제(예컨대, IGF-1 및/또는 IGF-2 결합 폴리펩타이드, IGF-1R 결합 폴리펩타이드, IGF-1 및/또는 IGF-2 유도체, 항IGF-1 및/또는 IGF-2 항체, IGF-1, IGF-2 및/또는 IGF-1R에 대한 안티센스 핵산, 또는 IGF-1, IGF-2 및/또는 IGF-1R 폴리펩타이드 또는 핵산에 결합하는 다른 분자)의 조합, 또는 IGF-1R 억제성 항원 결합 단백질과 1종 이상의 다른 치료법(예, 수술, 초음파, 방사능요법, 화학요법 또는 다른 항암제 치료법)의 조합을 이용하는 방법이 있으며, 이에 대해서는 예컨대 다음과 같은 문헌에 기술되어 있고, 이들은 본 발명의 방법과 조성물에 이용될 수 있다: US 특허번호 5,473,054 (1995.12.5 특허허여됨), 6,051,593 (2000.4.18 특허허여됨), 6,084,085 (2000.7.4 특허허여됨), 6,506,763 (2003.1.14 특허허여됨), US 특허출원 공개번호 03/0092631(2003.5.15 공개), 03/0165502 (2003.9.4 공개), 03/0235582 (2003.12.25 공개), 04/0886503 (2004.5.6 공개), 05/0272637 (2005.12.8 공개), PCT 공개 일련번호 WO 99/60023 (1999.11.25 공개), WO 02/053596 (2002.7.11 공개), WO 02/072780 (2002.9.19 공개), WO 03/027246 (2003.3.3 공개), WO 03/020698 (20033.3.13 공개), WO 03/059951 (2003.7.24 공개), WO 03/100008 (2003.12.4 공개), WO 03/106621 (2003.12.24 공개), WO 04/071529 (2004.8.26 공개), WO 04/083248 (2004.9.30 공개), WO 04/087756 (2004.10.14 공개), WO 05/112969 (2005.12.1 공개), Kull et al, 1983, J Biol Chem 258:6561-66, Flier et al, 1986, Proc Natl Acad Sci USA 83:664-668, Conover et al, 1987, J Cell Physiol 133:560-66, Rohlik et al, 1987, Biochem Biophys Res Comm 149:276-81, Arteaga et al, 1989, J Clinical Investigation 84:1418-23, Arteaga et al, 1989, Cancer Res 49:6237-41, Gansler et al, 1989, American J Pathol 135:961-66, Gustafson et al, 1990, J Biol Chem 265:18663-67, Steele-Perkins et al,

1990, Biochem Biophys Res Comm 171:1244-51, Cullen et al, 1992, MoI Endocrinol 6:91-100, Soos et al, 1992, J Biol Chem 267:12955-63, Xiong et al, 1992, Proc Natl Acad Sci USA 89:5356-60, Brunner et al, 1993, Euro J Cancer 29A:562-69, Furlanetto et al, 1993, Cancer Res 53:2522-26, Li et al, 1993, Biochem Biophys Res Comm 196:92-98, Kalebic et al, 1994, Cancer Res 54:5531-34, Lahm et al, 1994, Intl J Cancer 58:452-59, Zia et al, 1996, J Cell Biochem Supp 24:269-75, Jansson et al, 1997, J Biol Chem 272:8189-97, Scotlandi et al, 1998, Cancer Res 58:4127-31, Logie et al, 1999, Li et al, 2000, Cancer Immunol Immunotherapy 49:243-52, J MoI Endocrinol 23:23-32, De Meyts et al, 2002, Nature Reviews 1:769-83, Hailey et al, 2002, MoI Cancer Therapeutics 1:1349-53, Maloney et al, 2003, Cancer Research 63:5073-83, Burtrum et al, 2003, Cancer Research 63:8912-21, 및 Karavitaki et al, 2004, Hormones 3:27-36(각 문헌은 전문이 참고인용되었다). 더욱이, 1종 이상의 항IGF-1R 항체 또는 항체 유도체는 1종 이상의 분자 또는 다른 치료와 함께 사용될 수 있고, 여기서 다른 분자 및/또는 치료는 IGF-1R, IGF-1 또는 IGF-2에 직접 결합하거나 영향을 미치지 않지만, 조합이 암이나 과도발육 장애(예, 말단비대증)와 같은 이상의 치료 또는 예방에 효과적이다. 일 양태에 따르면, 1종 이상의 분자 및/또는 치료는 치료 과정에서 1종 이상의 다른 분자 또는 치료에 의해 유발되는 이상, 예컨대 구토, 피로, 탈모, 악액질, 불면증 등을 치료하거나 예방한다. 분자 및/또는 다른 치료의 조합이 이용되는 모든 경우마다, 각 분자 및/또는 치료는 효과적인 임의의 순서로 임의의 시간 기간 동안, 예컨대 동시에, 연속적으로 또는 교대로 투여될 수 있다. 일 양태에 따르면, 치료 방법은 1 분자를 이용한 치료 또는 다른 치료의 제1 과정을 완료한 다음 제2 치료 과정을 개시하는 것을 포함한다. 제1 치료 과정 말과 제2 치료 과정 개시 사이의 시간 기간은 총 치료 과정이 효과를 얻게 하는 임의의 시간 길이, 예컨대 수초, 수분, 수시간, 수일, 수주, 수개월 또는 수년일 수 있다.

<199> 다른 양태에 따르면, 이러한 치료 방법은 본 명세서에 기술된 1종 이상의 IGF-1R 길항제의 투여 및 1가지 이상의 다른 치료법(예, 치료적 또는 고식적 치료), 예컨대 항암 치료(예, 수술, 초음파, 방사능요법, 화학요법 또는 다른 항암제 치료)를 포함한다. 검체에게 1가지보다 많은 치료를 실시하는 방법인 경우에, 그 실시 순서, 시기, 횟수, 투여 농도 및 부피는 치료의 의학적 요구 및 제약에 의해서만 제한되는 것으로 이해되어야 하며, 즉 2가지 치료는 예컨대 동시에, 연속적으로, 교대로 또는 임의의 다른 섭생에 따라 검체에게 실시될 수 있다. 본 명세서에 기술된 IGF-1R 길항제와 함께 투여될 수 있는 제제의 예에는 호중구 촉진제, 이리노테칸, SN-38, 젬시타빈, 헤르스타틴 또는 IGF-1R 결합성 헤르스타틴 유도체(예컨대 미국 특허출원번호 05/0272637에 기술된 것), AVASTIN®(Genentech, South San Francisco, CA), HERCEPTIN® (Genentech), RITUXAN® (Genentech), ARIMIDEX® (AstraZeneca, Wilmington, DE), IRESSA® (AstraZeneca), BEXXAR® (Corixa, Seattle, WA), ZEVALIN® (Biogen Idee, Cambridge, MA), ERBITUX® (Imclone Systems Inc., New York, NY), GEMZAR® (Eli Lilly and Co., Indianapolis, IN), CAMPTOSAR® (Pfizer, New York, NY), GLEEVEC® (Novartis), SU-11248 (Pfizer), BMS-354825 (Bristol-Myers Squibb), 파니투무마브(Abgenix, Fremont, CA/Amgen Inc., Thousand Oaks, CA), 및 데노수마브(Amgen Inc., Thousand Oaks, CA)가 있으나, 이에 국한되지는 않는다.

<200> 다음 실시예는 실제 실시예 및 가상 실시예로서, 본 발명의 특별한 양태 또는 특징을 예시하기 위해 제시된 것인 바, 본 발명의 범위를 제한하지 않는다.

실 시 예

<201> 실시예 1: 항체 제조

<202> 본 실시예는 IGF-1 수용체를 인식하는 항체의 제조방법을 증명한다. IGF-1 수용체 폴리펩타이드는 통상의 기술로 모노클로날 항체를 생산하는데 있어서 면역원으로서 이용될 수 있다. 폴리펩타이드는 다양한 형태가 면역원으로서 이용될 수 있는 것으로 공지되어 있고, 그 예로는 전장 단백질, 이의 단편, Fc 융합체와 같은 이의 융합 단백질, 재조합 단백질을 세포 표면에서 발현하는 세포 등이 있다.

<203> 이러한 절차의 예를 정리하기 위해, 완전 프로인트 보강제에 유화시킨 IGF-1R 면역원을 10 내지 100㎕의 함량으로 루이스 래트에게 피하 주사했다. 3주 후, 면역화된 동물에게 불완전 프로인트 보강제에 유화된 추가 면역원을 추가 접종하고 이후 3주마다 추가 접종했다. IGF-1R 발현 세포의 추출물에 대한 ^{125}I-IGF-1 또는 ^{125}I-IGF-2의 결합 억제, ELISA(효소 결합된 면역흡착제 분석) 또는 점블롯 분석을 통한 검사를 위해 후안와 출혈 또는 꼬리 끝 절제로 혈청 시료를 주기적으로 채취했다. 적당한 항체 역가가 검출된 후, 양성 동물에게 식염수 중의 항원을 마지막으로 정맥내 주사했다. 3 내지 4일 후, 동물을 살처분하고, 비장세포를 수거한 뒤, 쥐 골수종 세포주 AG8653에 융합시켰다. 수득되는 하이브리도마 세포주를 미융합 세포, 골수종 하이브리드 및 비장세포 하이브리드의 증식을 억제하기 위해 HAT 선택 배지(하이포크산틴, 아미노프테린 및 티미딘)가 담긴 복수의 미량역가 평

판에서 평판배양했다.

<204> 이와 같이 수득된 하이브리도마 클론은 IGF-1R과의 반응성에 대해 선별했다. 하이브리도마 상청액의 1차 선별에는 부분 정제된 ^{125}I-IGF-1 수용체의 항체 포획 및 결합을 이용한다. 이러한 선별 방법에서 양성인 하이브리도마는 그 다음 차단성 항체를 생산하는 하이브리도마 세포를 검출하기 위해 변형된 항체 포획을 통해 검사한다. 이에 따라, IGF-1R을 발현하는 세포에 대한 ^{125}I-IGF-1의 결합을 억제할 수 있는 모노클로날 항체를 분비하는 하이브리도마가 검출된다. 이러한 하이브리도마는 그 다음 누드 마우스의 복강에 주사하여 고농도(>1mg/ml)의 항 IGF-1R 모노클로날 항체를 함유하는 복수를 수득했다. 결과적으로 수득되는 모노클로날 항체는 황산암모늄 침전, 그 다음 겔 배제 크로마토그래피 및/또는 단백질 G에 대한 항체의 결합을 기초로 하는 친화성 크로마토그래피를 통해 정제할 수 있다.

<205> 이와 유사한 방법으로 돌연변이 마우스에서 사람 항체를 수득할 수도 있다[예컨대, Chen et al., 1993, Internal. Immunol. 5: 647-56; Chen et al, 1993, EMBO J. 12: 821-30; Choi et al, 1993, Nature Genetics 4: 117-23; Fishwild et al., 1996, Nature Biotech. 14: 845-51; Harding et al., 1995, Annals New York Acad. Sci.; Lonberg et al, 1994, Nature 368: 856-59; Lonberg, 1994, Handbook Exper.l Pharmacol. 113: 49-101; Lonberg et al, 1995, Internal Rev. Immunol. 13: 65-93; Morrison, 1994, Nature 368: 812-13; Neuberger, 1996, Nature Biotech. 14: 826; Taylor et al., 1992, Nuc. Acids Res. 20: 6287-95; Taylor et al., 1994, Internal Immunol. 6: 579-91; Tomizuka et al., 1997, Nature Genetics 16: 133-43; Tomizuka et al., 2000, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 97: 722-27; Tuaillon et al., 1993, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 90: 3720-24; Tuaillon et al., 1994, J. Immunol. 152: 2912-20; Russel et al., 2000, Infection and Immunity April 2000: 1820-26; Gallo et al., 2000, Eur. J. Immunol. 30: 534-40; Davis et al., 1999, Cancer Metastasis Rev. 18:421-25; Green, 1999, J. Immunol. Methods 231:11-23; Jakobovits, 1998, Advanced Drug Delivery Rev. 31:33-42; Green et al, 1998, J. Exp. Med. 188: 483-95; Jakobovits, 1998, Exp. Opin. Invest. Drugs 7: 607- 14; Tsuda et al, 1997, Genomics 42: 413-21; Mendez et al, 1997, Nature Genetics 15: 146-56; Jakobovits, 1996, Weir's Handbook of Experimental Immunology, The Integrated Immune System Vol. IV, 194.1-194.7; Mendez et al., 1995, Genomics 26: 294-307; Jakobovits, 1994, Current Biol. 4: 761-63; Arbones, 1994, Immunity 1: 247-60; Green et al, 1994, Nature Genetics 7: 13-21; Jakobovits et al, 1993, Nature 362: 255-58; Jakobovits et al, 1993,. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 90: 2551-55 참조].

<206> 실시예 2: 사람 IGF-1R(ECD)-C3-muIgG1 분리

<207> 본 실시예는 항체 유발에 유용한 IGF-1R의 가용성 단편을 제조하는 방법을 제공한다.

<208> pDSRα:huIGF-1R(ECD)-C3-muIgG1Fc의 클로닝

<209> 프라이머 2830-36:

<210> 5' AGCAAGCTTCCACCATGAAGTCTGGCTCCGGAGGAGG 3' (서열번호 256) 및

<211> 프라이머 2830-38:

<212> 5' ATTTGTCGACTTCGTCCAGATGGATGAAGTTTTCAT 3' (서열번호 257)을 이용하여 사람 IGF-IR 세포외 도메인(1-906) cDNA 서열을 증폭시켰다. 이 프라이머는 개시 코돈 앞의 Kozak 해독 개시 서열(상기 밑줄친 부위), 후속 서브클로닝을 위한 제한효소 부위 및 세포외 도메인 C 말단 다음에 삽입된 카스파제(caspase)-3 부위를 포함했다. PCR은 PerkinElmer 2400 (PerkinElmer, Torrance, CA)에서 다음과 같은 조건 하에 수행했다: 95℃에서 2분 동안 1회, 95℃에서 30초, 58.5℃에서 30초 및 72℃에서 3분 동안 23회, 및 72℃에서 10분 동안 1회. 최종 반응 조건은 1X *pfu* TURBO® 완충액(Stratagene, La Jolla, CA), 200 μM dNTPs, 2 μM 각 프라이머, 5U *pfu* TURBO® (Stratagene) 및 1 ng 주형 DNA였다. PCR 산물은 Clontech Nucleospin Column(Clontech, Palo Alto, CA)을 제조자의 지침에 따라 이용하여 정제하고, HindIII 및 SalI(Roche, Indianapolis, IN)로 분해한 뒤 겔 정제했다. 사람 IGF-IR 삽입체는 *Hind* III/*Sal* I 분해된 pDSRα-muIgG1에 연결시켰다. 삽입체의 완전성은 DNA서열분석으로 확인했다. 수득되는 오픈 리딩 프레임에 의해 암호화된 단백질 서열(IGF-1R-C3-muFc)은 도 10에 제시했다. 최종 발현 벡터 pDSRα:huIGF1R(ECD)-C3-muIgG1Fc는 표 1에 기술했다.

【표 1a】

pDSRα (huIGF1R(ECD)-C3-muIgG1Fc

플라스미드 염기

쌍 번호:

11-3496	HuIGF1R (카스파제 3 부위)-muIgG1Fc Atgaagtctggctccggaggagggtccccgacctcgctgtgggggctcctgtttctctccgccgcgctctcgctctggccg acgagtggagaaatctgcgggccaggcatcgacatccgcaacgactatcagcagctgaagcgcctggagaactgcacgg tgatcgagggctacctccacatcctgctcatctccaaggccgaggactaccgcagctaccgcttccccaagctcacggtcatt accgagtacttgctgctgttccgagtggctggcctcgagagcctcggagacctcttccccaacctcacggtcatccgcggct ggaaactcttctacaactacgccctggtcatcttcgagatgaccaatctcaaggatattgggctttacaacctgaggaacattac tcgggggccatcaggattgagaaaaatgctgacctctgttacctctccactgtggactggtccctgatcctggatgcggtgt ccaataactacattgtggggaataagccccaaaggaatgtggggacctgtgtccagggaccatggaggagaagccgatg tgtgagaagaccaccatcaacaatgagtacaactaccgctgctggaccacaaaccgctgccagaaaatgtgcccaagcac gtgtgggaagcgggcgtgcaccgagaacaatgagtgctgccaccccgagtgcctgggcagctgcagcgcgcctgacaa cgacacggcctgtgtagcttgccgccactactactatgccggtgtctgtgtgcctgcccgcccaacacctacaggtttg agggctggcgctgtgtggaccgtgacttctgcgccaacatcctcagcgccgagagcagcgactccgaggggtttgtgatcc acgacggcgagtgcatgcaggagtgcccctcgggcttcatccgcaacggcagccagagcatgtactgcatcccttgtgaa ggtccttgcccgaaggtctgtgaggaagaaaagaaaacaaagaccattgattctgttacttctgctcagatgctccaaggatg caccatcttcaagggcaatttgctcattaacatccgacgggggaataacattgcttcagagctggagaacttcatggggctcat cgaggtggtgacgggctacgtgaagatccgccattctcatgccttggtctccttgtccttcctaaaaaaccttcgcctcatccta ggagaggagcagctagaagggaattactccttctacgtcctcgacaaccagaacttgcagcaactgtgggactgggaccac cgcaacctgaccatcaaagcagggaaaatgtactttgctttcaatcccaaattatgtgtttccgaaatttaccgcatggaggaa gtgacggggactaaagggcgccaaagcaaaggggacataaacaccaggaacaacggggagagagcctcctgtgaaagt gacgtcctgcatttcacctccaccaccacgtcgaagaatcgcatcatcataacctggcaccggtaccggcccccctgactaca gggatctcatcagcttcaccgtttactacaaggaagcacccctttaagaatgtcacagagtatgatgggcaggatgcctgcggc tccaacagctggaacatggtggacgtggacctcccgcccaacaaggacgtggagcccggcatcttactacatgggctgaa gccctggactcagtacgccgtttacgtcaaggctgtgaccctcaccatggtggagaacgaccatatccgtggggccaagag tgagatcttgtacattcgcaccaatgcttcagttccttccattcccttggacgttctttcagcatcgaactcctcttctcagttaatcg tgaagtggaaccctccctctctgcccaacggcaacctgagttactacattgtgcgctggcagcggcagcctcaggacggcta cctttaccggcacaattactgctccaaagacaaaatcccccatcaggaagtatgccgacggcaccatcgacattgaggaggtc acagagaaccccaagactgaggtgtggtggggagaaagggccttgctgcgcctgccccaaaactgaagccgagaagc aggccgagaaggaggaggctgaatacccgcaaagtctttgagaatttcctgcacaacctccatcttcgtgcccagacctgaaag gaagcggagagatgtcatgcaagtggccaacaccaccatgtccagccgaagcaggaacaccacggccgcagacaccta caacatcactgacccggaagagctggagacagagtacccttttctttgagagcagagtggataacaaggagagaactgtcatt tctaaccttcggcctttcacattgtaccgcatcgatatccacagctgcaaccacgaggctgagaagctgggctgcagcgcctc caacttcgtctttgcaaggactatgcccgcagaaggagcagatgacattcctgggccagtgacctgggagccaaggcctga aaactccatctttttaaagtggccggaacctgagaatcccaatggattgattctaatgtatgaaataaaatacggatcacaagtt gaggatcagcgagaatgtgtgtccagacaggaatacaggaagtatggaggggccaagctaaaccggctaaacccgggga actacacagcccggattcaggccacatctctctgggaatgggtcgtggacagatcctgtgttcttctatgtccaggccaaaa caggatatgaaaacttcatccatctggacgaagtcgacggttgtaagccttgcatatgtacagtcccagaagtatcatctgtctt catcttccccccaaagcccaaggatgtgctcaccattactctgactcctaaggtcacgtgtgttgtggtagacatcagcaagga tgatcccgaggtccagttcagctggtttgtagatgatgtggaggtgcacacagctcagacgcaaccccgggaggagcagtt caacagcactttccgctcagtcagtgaacttcccatcatgcaccaggactggctcaatggcaaggagttcaaatgcagggta aacagtgcagctttccctgcccccatcgagaaaaccatctccaaaaccaaaggcagaccgaaggctccacaggtgtacacc attccacctcccaaggagcagatggccaaggataaagtcagtctgacctgcatgataacagacttcttccctgaagacattac tgtggagtggcagtggaatgggcagccagcggagaactacaagaacactcagcccatcatggacacagatggctcttactt cgtctacagcaagctcaatgtgcagaagagcaactgggaggcaggaaatactttcacctgctctgtgttacatgagggcctg cacaaccaccatactgagaagagcctctcccactctcctggtaaa (**서열 번호** :258)
3507 내지 4391	소 뇌하수체 당단백질 호르몬 (α-FSH)의 α-서브유니트 기원의 전사 종결/폴리아데닐화 시그날 (문헌참조: Goodwin *et al.*, 1983, *Nucleic Acids Res.* 11:6873-82; Genbank Accession Number X00004)
4600 내지 5163	내인성 마우스 DHFR 프로모터, cDNA 암호화 서열 및 DHFR 전사

<213>

【표 1b】

	종결/폴리아데닐화 시그날을 포함하는 마우스 디하이드로폴레이트 리덕타제(DHFR) 소형유전자 (문헌참조: Gasser *et al.*, 1982, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 79:6522-6; Nunberg *et al.*, 1980, *Cell* 19:355-64; Setzer *et al.*, 1982, *J. Biol. Chem.* 257:5143-7; McGrogan *et al.*, 1985, *J. Biol. Chem.* 260:2307-14)
6389 내지 7246	이. 콜리에서 앰피실린 내성 마커 유전자 및 플라스미드 복제 오리진을 포함하는 pBR322 서열 (Genbank Accession Number J01749)
7459 내지 7802	SV40 어얼리 프로모터, 인핸서 및 복제 오리진 (문헌참조:*Takebe et al.*, 1988, *Mol. Cell Biol.* 8:466-72, Genbank Accession Number J02400)
7809 내지 8065	HTLV-1 LTR 도메인 기원의 해독 인핸서 요소 (Seiki *et al.*, 1983, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 80:3618-22, Genbank Accession Number J02029)
8109 내지 8205	SV40 16S, 19S 스플라이스 공여체/수용체 시그날로부터 부터의 인트론 (Okayama and Berg, 1983. *Mol. Cell Biol.* 3:280-9, Genbank Accession Number J02400)

<214>

<215> hu IGF-1R(ECD)-C3-muIgG1Fc의 발현

<216> 선형화된 발현 벡터 pDSRα:huIGF1R(ECD)-C3-muIgG1Fc 15㎍으로 LT1 리포펙션 시약(PanVera Corp., Madison, WI)을 이용하여 AM-1/D CHOd-세포를 형질감염시키고, 단백질을 발현하여 세포 배지로 분비시키는 조건 하에서 세포를 배양했다. DHFR 선발 배지(투석된 10% 태내송아지 혈청, 1x 페니실린-스트렙토마이신(Invitrogen) 보충된 둘베코 변형 이글스 배지(Invitrogen))에서 10 내지 14일 후 24개의 콜로니를 선발하여 발현 수준을 웨스턴 블롯으로 평가했다. 이 분석을 수행하기 위해, 24웰 평판(Falcon)에서 배양된 단일 웰 컨플루언트 세포에 무혈청 배지 0.5ml를 첨가했다. 조건화된 배지는 48시간 후 회수했다. 웨스턴 블롯팅 시료를 10% 트리스-글리신 겔(Novex) 위로 진행시키고, Mini Trans-Blot 셀(Biorad)을 이용하여 0.45㎛ 니트로셀룰로스 막(Invitrogen) 위에 블롯팅했다. 블롯팅된 막은 양고추냉이 퍼옥시다제(Pierce) 접합된 토끼 항마우스 IgG Fc 항체와 함께 항온배양했다. IGF-1R(ECD)-C3-muIgG1Fc를 최고 수준으로 발현하는 클론을 DHFR 선발 배지에서 팽창시키고, 2 x 10^7 세포를 각각 250ml 고농도 글루코스 DMEM(Invitrogen), 10% 투석된 FBS (Invitrogen), 1x 글루타민(Invitrogen), 1x 비필수 아미노산(Invitrogen), 1x 피루브산나트륨(Invitrogen)이 담긴 50개의 회전병(Corning)에 접종했다. 회전병에 캡을 씌우기 전에 5초 동안 10% CO_2/밸런스 에어를 배지에 공급했다. 회전병은 0.75rpm으로 회전하는 회전 랙에서 37℃ 하에 유지시켰다.

<217> 세포가 약 85 내지 90% 컨플루언스에 도달하면(배양 약 5 내지 6일 후), 성장 배지를 제거하고, 세포를 100ml PBS로 세척한 다음, 200ml 생산 배지(50% DEME(Invitrogen/50% F12(Invitrogen), 1x 글루타민 (Invitrogen), 1x 비필수 아미노산(Invitrogen), 1x 피루브산나트륨(Invitrogen), 1.5% DMSO (Sigma))를 첨가했다. 조건화된 배지를 수거하고 1주 간격으로 교체했다. 수득되는 조건화된 배지 30리터를 0.45㎛ 셀룰로스 아세테이트 필터(Corning, Acton, MA)를 통해 여과했다.

<218> hu IGF-1R(ECD)-C3-muIgG1Fc의 정제

<219> 조건화된 배지로부터 수득되는 여액을 나선형 카트리지(분자량 컷오프 = 10kDa)를 이용하여 20배 농축한 다음, 3M KCl, 1M 글리신, pH 9.0으로 1:1로 희석하여 최종 염 농도를 1.5M KCl, 0.5M 글리신, pH 9.0으로 만들었다. 이 시료를, 1.5M KCl, 0.5M 글리신, pH 9.0으로 평형화시킨 rProtein A-세파로스 컬럼(Amersham Pharmacia Biotech, Uppsala, Sweden)에 적용했다. 이 컬럼을 동일한 완충액 40 컬럼 부피로 세척한 뒤, 20컬럼 부피의 0.1M 글리신-HCl, pH 2.8로 용출시켰다. 5ml 분획을 수집하고 1M Tris-HCl, pH7.5 1ml로 즉시 중화시켰다. huIGF1R(ECD)-C3-muIgGFc를 함유하는 분획은 SDS-PAGE로 확인하고, 인산염 완충 식염수에 대해 투석했다. 수율은 조건화된 배지 1L 당 2.4mg이었다. 검출된 주 단백질 종은 성숙 α 및 β 쇄와 쥐 Fc였고, 각각 상승되고 불균일한 분자량에 의거할 때 적당히 글리코실화된 것으로 보인다. 프로세싱되지 않은 IGF-1R(ECD)은 물론, 글리코실화되었지만 단백분해 절단되지 않은 IGF-1R(CED)도 제조물 중에 존재했다. 비환원 조건 하에서 높은 분자량 쪽으로의 밴드의 이동은 이황화 결합이 α쇄와 β쇄를 결합시켰음을 시사한다. 최종 산물의 아미노 말단 서열분석은 단백질의 60%가 IGF-1R(ECD)의 α쇄와 β쇄 사이에 정확하게 프로세싱된 반면, 40%는 프로세싱되지 않았다.

<220> 실시예 3: 사람 INSR(ECD)-muIgG1의 분리

<221> 본 실시예는 사람 인슐린 수용체의 가용성 단백질을 클로닝 및 발현하는 방법을 제공한다.

<222> pDSRα::huINSR(ECD)-muIgG1Fc의 클로닝

<223> 프라이머 2830-40:

<224> 5 ' AGCAAGCTTCCACCATGGGCACCGGGGGCCGG 3 ' 서열번호 259

<225> (밑줄친 부위는 Hind III 부위) 및

<226> 프라이머 2830-41:

<227> 5 ' ATTTGTCGACTTTTGCAATATTTGACGGGACGTCTAA 3 ' 서열번호 260

<228> (밑줄친 부위는 Sal I 부위)을 이용하여, INSR 스플라이스 변형체의 B 형태를 암호화하는 INSR 모 플라스미드로부터 사람 INSR 세포외 도메인(1-929)을 증폭시켰다(Ullrich et al., 1985, Nature 313:756-61; Ebina et al., 1985, Cell 40:747-58). 이 프라이머는 개시 코돈 앞에 Kozak 해독 개시 서열과 후속 서브클로닝을 위한 제한효소 부위를 포함한다. PCR은 PerkinElmer 2400으로 다음과 같은 조건 하에 수행했다: 95℃에서 2분 동안 1회, 95℃에서 30초, 58.5℃에서 30초 및 72℃에서 3분 동안 32회, 및 72℃에서 10분 동안 1회. 최종 반응 조건은 1X *pfu* TURBO® 완충액, 200 μM dNTPs, 2 μM 각 프라이머, 5U *pfu* TURBO® (Stratagene) 및 10 ng 주형 DNA였다. PCR 산물은 NUCLEOSPIN® Column(BD Biosciences Clontech, Palo Alto, CA)을 제조자의 지침에 따라 이용하여 정제하고, HindIII 및 SalI(Roche)로 분해한 뒤 겔 정제한 다음, *Hind* III/*Sal* I 분해된 pDSRα-muIgG1에 연결시켰다. 삽입체의 완전성은 DNA 서열분석으로 확인했다. INSR-muFc의 단백질 서열은 도 11에 제시했다. 최종 발현 벡터는 표 2에 기술했다.

【표 2a】

플라스미드 염기

쌍 번호:

11-3550	HuINSR-muIgG1Fc Atgggcaccgggggccggcgggggcggcggccgcgccgctgctggtggcggtggccgcgctgctactgggcgccg cgggccacctgtaccccggagaggtgtgtcccggcatggatatccggaacaacctcactaggttgcatgagctggagaatt gctctgtcatcgaaggacacttgcagatactcttgatgttcaaaacgaggcccgaagatttccgagacctcagtttccccaaac tcatcatgatcactgattacttgctgctcttccgggtctatgggctcgagagcctgaaggacctgttccccaacctcacggtcat ccggggatcacgactgttctttaactacgcgctggtcatcttcgagatggttcacctcaaggaactcggcctctacaacctgat gaacatcacccggggttctgtccgcatcgagaagaacaatgagctctgttacttggccactatcgactggtcccgtatcctgg attccgtggaggataatcacatcgtgttgaacaaagatgacaacgaggagtgtggagacatctgtccgggtaccgcgaagg gcaagaccaactgccccgccaccgtcatcaacgggcagtttgtcgaacgatgttggactcatagtcactgccagaaagtttg cccgaccatctgtaagtcacacggctgcaccgccgaaggcctctgttgccacagcgagtgcctgggcaactgttctcagcc cgacgaccccaccaagtgcgtggcctgccgcaacttctacctggacggcaggtgtgtggagacctgcccgcccccgtact accacttccaggactggcgctgtgtgaacttcagcttctgccaggacctgcaccacaaatgcaagaactcgcggaggcagg gctgccaccagtacgtcattcacaacaacaagtgcatccctgagtgtccctccgggtacacgatgaattccagcaacttgctg tgcaccccatgcctgggtccctgtcccaaggtgtgccacctcctagaaggcgagaagaccatcgactcggtgacgtctgcc caggagctccgaggatgcaccgtcatcaacgggagtctgatcatcaacattcgaggaggcaacaatctggcagctgagcta gaagccaacctcggcctcattgaagaaatttcagggtatctaaaaatccgccgatcctacgctctggtgtcacttttccttcttcc ggaagttacgtctgattcgaggagagaccttggaaattgggaactactccttctatgccttggacaaccagaacctaaggcag ctctgggactggagcaaacacaacctcaccaccactcaggggaaactcttcttccactataaccccaaactctgcttgtcaga aatccacaagatggaagaagtttcaggaaccaaggggcgccaggagagaaacgacattgccctgaagaccaatggggac aaggcatcctgtgaaaatgagttacttaaatttttcttacattcggacatcttttgacaagatcttgctgagatgggagccgtactg gccccccgacttccgagacctcttggggttcatgctgttctacaaagaggccccttatcagaatgtgacggagttcgatgggc aggatgcgtgtggttccaacagttggacggtggtagacattgacccacccctgaggtccaacgaccccaaatcacagaacc acccagggtggctgatgcggggtctcaagccctggacccagtatgccatctttgtgaagaccctggtcacctttteggatgaa cgccggacctatggggccaagagtgacatcatttatgtccagacagatgccaccaaccccctctgtgcccctggatccaatct cagtgtctaactcatcatcccagattattctgaagtggaaaccaccctccgaccccaatggcaacatcacccactacctggtttt ctgggagaggcaggcggaagacagtgagctgttcgagctggattattgcctcaaagggctgaagctgccctcgaggacct ggtctccaccattcgagtctgaagattctcagaagcacaaccagagtgagtatgaggattcggccggcgaatgctgctcctgt ccaaagacagactctcagatcctgaaggagctggaggagtcctcgtttaggaagacgtttgaggattacctgcacaacgtgg ttttcgtccccagaaaaacctcttcaggcactggtgccgaggaccctaggccatctcggaaacgcaggtcccttggcgatgtt gggaatgtgacggtggccgtgcccacggtggcagctttccccaacacttcctcgaccagcgtgcccacgagtccggagga gcacaggccttttgagaaggtggtgaacaaggagtcgctggtcatctccggcttgcgacacttcacgggctatcgcatcgag ctgcaggcttgcaaccaggacacccctgaggaacggtgcagtgtggcagcctacgtcagtgcgaggaccatgcctgaagc caaggctgatgacattgttggccctgtgacgcatgaaatctttgagaacaacgtcgtccacttgatgtggcaggagccgaag gagcccaatggtctgatcgtgctgtatgaagtgagttatcggcgatatggtgatgaggagctgcatctctgcgtctcccgcaa gcacttcgctctggaacggggctgcaggctgcgtgggctgtcaccggggaactacagcgtgcgaatccgggccacctccc ttgcgggcaacggctcttggacggaacccacctatttctacgtgacagactatttagacgtcccgtcaaatattgcaaaagtcg acggttgtaagccttgcatatgtacagtcccagaagtatcatctgtcttcatcttccccccaaagcccaaggatgtgctcaccat tactctgactcctaaggtcacgtgtgttgtggtagacatcagcaaggatgatcccgaggtccagttcagctggtttgtagatgat gtggaggtgcacacagctcagacgcaaccccgggaggagcagttcaacagcactttccgctcagtcagtgaacttcccatc atgcaccaggactggctcaatggcaaggagttcaaatgcagggtaaacagtgcagctttccctgcccccatcgagaaaacc atctccaaaaccaaaggcagaccgaaggctccacaggtgtacaccattccacctcccaaggagcagatggccaaggataa agtcagtctgacctgcatgataacagacttcttccctgaagacattactgtggagtggcagtggaatgggcagccagcggag aactacaagaacactcagcccatcatggacacagatggctcttacttcgtctacagcaagctcaatgtgcagaagagcaact gggaggcaggaaatactttcacctgctctgtgttacatgagggcctgcacaaccaccatactgagaagagcctctcccactct cctggtaaa (**서열 번호** :261)
3557 내지 4441	소 뇌하수체 당단백질 호르몬 (α-FSH)의 α-서브유니트 기원의 전사 종결/폴리아데닐화 시그날 (문헌참조:Goodwin *et al.*, 1983, *Nucleic Acids Res.* 11:6873-82; Genbank Accession Number X00004)
4446 내지 5586	내인성 마우스 DHFR 프로모터, cDNA 암호화 서열 및 DHFR 전사 종결/폴리아데닐화 시그날을 포함하는 마우스 디하이드로폴레이트 리덕타제(DHFR) 소형유전자 (문헌참조:Gasser *et al.*, 1982, *Proc. Natl. Acad. Sci.*

<229>

【표 2b】

	U. S. A. 79:6522-6; Nunberg *et al.*, 1980, *Cell* 19:355-64; Setzer *et al.*, 1982, *J. Biol. Chem.* 257:5143-7; McGrogan *et al.*, 1985, *J. Biol. Chem.* 260:2307-14)
5594 내지 6241	이. 콜리에서 앰피실린 내성 마커 유전자 및 플라스미드 복제 오리진을 포함하는 pBR322 서열 (Genbank Accession Number J01749)
7513 내지 7856	SV40 어얼리 프로모터, 인핸서 및 복제 오리진 (문헌참조:*Takebe et al.*, 1988, *Mol. Cell Biol.* 8:466-72, Genbank Accession Number J02400)
7863 내지 8119	HTLV-1 LTR 도메인 기원의 해독 인핸서 요소 (Seiki *et al.*, 1983, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 80:3618-22, Genbank Accession Number J02029)
8163 내지 8259	SV40 16S, 19S 스플라이스 공여체/수용체 시그날로부터 부터의 인트론 (Okayama and Berg, 1983. *Mol. Cell Biol.* 3:280-9, Genbank Accession Number J02400)

<230>

<231> hu INSR(ECD)-C3-muIgG1Fc의 발현

<232> 선형화된 발현 벡터 pDSRα:huINSR(ECD)-C3-muIgG1Fc 15㎍으로 FUGENE™ 6 리포펙션 시약(Roche Diagnostics Corp., Indianapolis, IN)을 이용하여 AM-1/D CHOd-세포를 형질감염시키고, 단백질을 발현하여 세포 배지로 분비시키는 조건 하에서 세포를 배양했다. 콜로니를 선발하여 전술한 바와 같이 분석했다.

<233> hu INSR(ECD)-C3-muIgG1Fc의 정제

<234> huINSR(ECD)-muIgGFc를 함유하는 여과된 조건화된 배지를 나선형 카트리지(분자량 컷오프 = 10kDa)를 이용하여 17배 농축한 다음, 3M KCl, 1M 글리신, pH 9.0으로 1:1로 희석하여 최종 염 농도를 1.5M KCl, 0.5M 글리신, pH 9.0으로 만들었다. 이 시료를, 1.5M KCl, 0.5M 글리신, pH 9.0으로 평형화시킨 rProtein A-세파로스 컬럼(Amersham Pharmacia Biotech, Uppsala, Sweden)에 적용했다. 이 컬럼을 동일한 완충액 40 컬럼 부피로 세척한 뒤, 20컬럼 부피의 0.1M 글리신-HCl, pH 2.8로 용출시켰다. 5ml 분획을 수집하고 1M Tris-HCl, pH7.5 1ml로 즉시 중화시켰다. huINSR(ECD)-muIgGFc를 함유하는 분획은 SDS-PAGE로 확인하고, 수집한 뒤, 인산염 완충 식염수에 대해 투석했다. 수율은 조건화된 배지 1L 당 0.9mg이었다. 주 단백질 종은 성숙 α 및 β 쇄와 쥐 Fc였다. 이러한 단백질 종은 각각 상승되고 불균질한 분자량에 의거할 때 적당히 글리코실화된 것으로 보인다. 프로세싱되지 않은 INSR(ECD)은 물론, 글리코실화되었지만 단백분해 절단되지 않은 INSR(CED)도 제조물 중에 존재했다. 비환원 조건 하에서 높은 분자량쪽으로의 밴드의 이동은 이황화 결합이 α쇄와 β쇄를 결합시켰음을 시사한다. 최종 산물의 아미노 말단 서열분석은 단백질의 87%가 INSR(ECD)의 α쇄와 β쇄 사이에 정확하게 프로세싱된 반면, 13%는 프로세싱되지 않았다.

<235> 실시예 3: 항IGF-1R 파아지 Fab의 1차 선별

<236> 본 실시예는 항IGF-1R항체의 동정 방법을 제공한다.

<237> 4명의 건강한 공여체 유래의 말초혈액 림프구와 위암에 걸린 한 환자 유래의 비장 림프구를 이용하여 작제한 Target Quest Q Fab 라이브러리("TQ 라이브러리"; Target Quest, Maastricht, NL)를 수득했다. 이 라이브러리의 다양성은 3 x 10^9 중쇄를 함유하는 3.7 x 10^{10} 클론이었다. 이 라이브러리의 근원, 선별 방법 및 특징은 공개되어 있다(de Haard et al, 1999, J Biol Chem 274:18218-30). Dynabeads (200㎕) M-450 무코팅형 (catalog # 140.02, Dynal, Lake Success, NY)은 PBS로 3회 세척하고, IGF1R(ECD)-CD-mFc 200㎕에 재현탁시켜, PBS 중에 농도가 0.5μM이 되게 하고, 회전자에서 4℃ 하에 하룻밤 동안 배양했다. IGF-1R(ECD)-C3-mFc 코팅된 비드를 PBS 중의 2% 탈지분유(M) (2% MPBS) 1ml로 3회 세척한 다음, 2% MPBS 1ml로 실온에서 1시간 동안 차단시켰다. 이와 나란히, TQ 라이브러리(4x 10^{12} pfu) 750㎕를 8% MPBS 250㎕와 혼합하여 실온에서 30분 내지 1시간 동안 예비차단시켰다. 차단된 비드 500㎕를 다른 마이크로원심분리관으로 옮기고, 자성 분리기 위이에서 차단 용액과 분리시켰다. 예비차단된 파아지 혼합물을 상기 차단된 비드에 첨가하여 회전자 상에서 실온 하에 90분 동안 항온배양했다. 비드에 결합된 파아지와 결합되지 않은 파아지를 분리하고, 그 다음 1ml의 2% MPBS/0.1% Tween 20으로 6회, 1ml의 PBS/0.1% Tween 20으로 6회, PBS로 2회 세척하고, 세척 용액이 바뀔 때마다 관을 교체했다. 결합된 파아지는 0.1M TEA(pH 11) 1ml로 10분 동안 용출시킨 다음, 비드로부터 즉시 분리한 뒤, 1M Tris.HCl 0.5ml로 중화시켰다. 용출된 파아지 푸울을 2x YT 브로스(10g 효모 추출물, 16g 박토트립톤, 5g NaCl/물 1L) 4ml 및 TG1 세균 배양물($O.D._{590}$ 약 0.5) 약 5ml와 50ml 원추형 관에서 혼합했다. 감염 혼합물을 항온배양기에서 37℃ 하에 30분 동안 항온배양한 뒤, 3500rpm 하에 20분 동안 원심분리했다. 세포 펠릿을 1500㎕ 2x YT-CG 브로스에 재현탁시키고, 300㎕를 5개의 2x YT-CG(100㎍/ml 카르베니실린 및 2% 글루코스를 함유하는 2x YT) 평판 각

각에 도말했다. 30℃에서 20시간 동안 항온배양한 후, 2x YT-AG 4ml를 각 평판에 첨가하고, 세포 스크레이퍼로 세포를 평판으로부터 회수했다. 이 단계는 3회 반복했다. 회수된 세포의 일부는 파아지 방출을 위해 사용했다(이하 참조). 남은 세포 현탁액은 3500rpm 하에 20분 동안 원심분리했다. 세포 펠릿은 펠릿 부피의 약 1/2인 50% 글리세롤 함량에 현탁시켜 -80℃에 보관했다.

<238> 파아지 방출을 위해, 평판배양되고 증폭된 세포 현탁액을 OD_{590}이 약 0.05가 되게 2x YT-CG 40ml에 접종했다. 이 배양물을 진탕기 위에서 37℃ 하에 OD_{590}이 0.5가 되게 배양했다. 대수기 배양물을 M.O.I. 20의 M13KO7 헬퍼 파아지(GIBCO BRL, Gaithersburg, MD, catalog #18311-019, 1.1 x 10^{11} pfu/ml)로 감염시킨 후, 37℃ 하에 30분 동안 항온배양했다. 감염된 세포를 4000rpm 하에 20분 동안 원심분리했다. 세포 펠릿을 2x YT-CK(100㎍/ml 카르베니실린 및 40㎍/ml 카나마이신) 200ml에 재현탁시키고, 2개의 250ml 플라스크로 옮긴 다음 270rpm으로 진탕시키면서 30℃에서 20시간 동안 항온배양했다. 하룻밤 배양물은 4000rpm으로 20분 동안 항온배양하여 세포 파편을 제거했다. 원심분리를 반복하여 세포 파편을 확실하게 제거했다. 이 상청액에 약 1/5 부피의 PEG 용액(20% PEG 8000, 2.5M NaCl)을 첨가하여 파아지 입자를 침전시켰다. 이 혼합물을 적어도 1시간 동안 얼음 위에 방치한 뒤, 4000rpm으로 20분 동안 원심분리하여 파아지 입자 침전물을 수집했다. 파아지 펠릿을 PBS 1ml에 재현탁시켜 마이크로원심분리관에 옮겨 담았다. 파아지 현탁액을 1시간 동안 얼음 위에 방치하여 파아지 입자를 완전히 현탁시키고, 14,000rpm 하에 2분 동안 원심분리하여 청징화하여 잔류 세포 파편을 제거했다. 파아지 침전 단계는 반복했다. 최종 파아지 펠릿은 청징화 후 PBS에 현탁시켰다. 방출된 파아지 현탁액은 다음 선발 과정에 사용했다.

<239> 각종 표준 결합 변수의 변화를 포함하는 4가지 선발 과정을 수행했다. 제2 선발 과정은 제1 선발 과정과 동일했다. 제3 및 제4 선발 과정에는 투입 파아지 수와 용출 시약을 변화시켰다. 3회의 선발 과정 동안에 5x10^{11} pfu의 파아지가 선발되었고, 결합된 파아지는 1μM IGF-1(catalog #13769, Sigma, St.Louis, MO)로 용출시키거나, 1μM 농도의 키메라성 α1R3-huFc 항체로 용출시켜 제3 선발과정의 2개의 푸울, TQ4-3IS 및 TQ4-3CA를 수득했다. 제4 선발 과정은 2개의 제3 선발과정 푸울 유래의 방출된 파아지 푸울을 가지고 수행했다. 마우스 IgG Fc 코팅된 DYNABEADS®(Dynal Biotech, Oslo, Norway)를 이용한 2회의 음성 선발 과정을 포함시켜 실제 IGF-1R 선발에 앞서 마우스 Fc 결합인자를 제거했다. 음성 선발을 위한 배양 시간은 각각 30분이었다. 각각 3.78x10^{11} pfu의 TQ4-3IS 푸울 및 3.75x10^{12} pfu의 TQ4-3CA 푸울이 선택되었다. 결합된 파아지는 1μM IGF-2(catalog #I2526, Sigma, St.Louis, MO)로 용출시켜 제4 선발과정의 2개의 푸울, TQ4-4ISI2 및 T14-4CAI2를 수득했다. 각 용출 단계에서 약 96 내지 192개 파아지 DNA 삽입체의 서열이 측정되었다.

<240> 일부 경우에는 2차 선별이 수행되었다. 총 TQ 라이브러리의 파아지미드 DNA 혼합물 및 IGF-1R에 대한 여러 선발 과정 후에 증폭된 선발된 파아지는 DNA Maxiprep 키트를 제조자의 지시(Qiagen, Valencia, CA)에 따라 사용하여 제조했다. 총 4개의 DNA 제조물을 *Asc*I 및 *Eco*RI(New England Biolab, Beverly, MA)로 분해했다. 수득되는 2개의 Asc I/EcoR I 단편을 정제용 0.5% 아가로스 겔에서 분리했다. 중쇄를 함유하는 2.1kb 단편은 IGH-1R 선발된 파아지로부터 겔 정제했다. 경쇄와 pCES1 벡터 부를 함유하는 3.9kb 단편은 총 TQ 라이브러리 DNA로부터 겔 정제했다. 2.1kb 단편은 TQ 라이브러리의 DNA 시료 유래의 3.9kb 단편에 3:1 비로 연결시켰다. 연결된 DNA는 침전시켜, 전기천공을 통해 TG1 세포를 형질전환시키는데 사용했다. 수득되는 경쇄 셔플링된 제2 라이브러리의 라이브러리 크기는 8.8x10^{8}이었다. 96개의 무작위 채취한 클론을 서열분석한 후, 76개의 고유 결쇄 서열을 수득했고, 이는 경쇄 셔플링 시도가 성공적임을 시사한다.

<241> 경쇄 셔플링 라이브러리를 선별하기 위한 결합, 세척 및 용출 조건은 최초 선별에서 설명한 것과 거의 동일했다. 하지만, 친화성이 더 큰 IGF-1R 결합인자, 특히 속도 상수가 유의적으로 낮은 것을 증폭시키기 위해 선발 압력을 증가시키고자 여러 가지 변화를 주었다. 이러한 매개변수는 다음과 같다: 더 높은 투입 파아지 수(2-2.7 x 10^{13} pfu), 더 작은 비드 부피(제1 과정에서 100㎕, 제2 과정에서 50㎕, 제3 과정에서 25㎕) 및 20시간 이하의 특이적 용출 시간 연장. 용출 완충액으로는 제1 과정(RD1)에는 0.1M TEA, RD2에는 0.4% MPBS 중의 1μM IGF-1 및 RD3에는 0.4% MPBS 중의 1 μM IGF-1 또는 IGF-2를 이용했다. RD2 및 RD3에서는 15분 또는 2시간째 용출된 결합인자를 분류했다. 용출을 계속하고, 용출된 파아지를 8 내지 10시간 후 수집하고 다시 20시간 후 수집했다.

<242> 파아지 Fab ELISA 선별

<243> 96웰 2ml 깊은 웰 블록에서 2xYT-CG 브로스 480㎕/웰에 각 클론의 하룻밤 배양물 20㎕를 접종한 뒤, 37℃, 300rpm 하에 3시간 동안 항온배양했다. 각 웰에 1:3 희석된 M13KO7 헬퍼 파아지 50㎕를 첨가하여 세포를 감염시

켰다. 이 블록을 진탕없이 37℃에서 30분 동안 항온배양한 뒤, 150rpm 하에 다시 30분 동안 부드럽게 진탕시켰다. 블록을 3600rpm 하에 20분 동안 원심분리하여 감염된 세포의 펠릿을 수득했다. 각 웰의 세포 펠릿을 2xYT-CG(100㎍/ml 카르베니실린 및 40㎍/ml 카나마이신을 함유하는 2xYT 브로스) 480㎕에 현탁시키고, 30℃에서 하룻밤, 약 20시간 동안 항온배양했다. 세포 파편은 3600rpm 하에 20분 동안 원심분리로 제거했다. 방출된 파아지 상청액은 파아지 ELISA에 사용하여 IGF-1R 특이적, INSR 교차 반응성 또는 각 클론의 마우스 Fc 결합성에 대해 조사했다.

<244> 3개의 Nunc MaxiSorb 면역평판 세트를 PBS 중에 각각 5㎍/ml의 IGF-1R-C3-mFc, 5㎍/ml의 INSR-mFc 또는 2㎍/ml의 마우스 IgG1(catalog #010-0103, Rockland, Gilbertsville, PA) 100㎕/웰으로 4℃에서 하룻밤 동안 코팅했다. 코팅된 평판을 PBS 300㎕/웰로 3회 세척했다. 세척된 평판은 2% MPBS 300㎕/웰로 실온에서 1시간 동안 차단시켰다. 한편, 각 클론의 방출된 파아지는 방출된 파아지 170㎕와 4$ MPBS 170㎕를 혼합하여 예비차단시켰다. 차단된 평판은 300㎕/웰 TBST(TBS: 10mM Tris-HCl, pH 7.5, 1mM EDTA, 150mM NaCl; Tween-20, 0.1%)로 5배 세척했다. 예비차단된 파아지 희석물 100㎕/웰를 코팅된 평판 각 세트에 공급하고, 실온의 진탕기 위에서 90분 동안 항온배양했다. 평판을 300㎕/웰 TBST로 5회 세척했다. 2% MPBS 중의 항M13-HRP 100㎕/웰(1:3000 희석물, 카탈로그 번호 27-9421-01, Amersham Pharmacia Biotech)를 공급하고, 평판을 실온의 진탕기에서 1시간 동안 항온배양했다. 평판을 300㎕/웰 TBST로 5회 세척했다. 기질 1-Step™ ABTS(Pierce Biotechnology, Rockford, IL, 카탈로그 번호 37615) 100㎕/웰를 첨가했다. 평판을 1시간 동안 항온배양했다. 시그날 검출은 OD_{405}를 측정하여 수행했다.

<245> 파아지 디스플레이된 항체는 인슐린 수용체 및 쥐 Fc 도메인과 거의 교차반응하지 않았다. 따라서, IGF-1R ELISA에서 관찰된 시그날은 IGF-1R 세포외 도메인에서 특이적이다. 파아지 디스플레이된 항체 4개에 대한 유사분석의 결과는 도 14에 제시했다.

<246> IGF-1R 양성, INSR 및 mu IgG1 음성 클론들의 DNA 삽입체를 서열분석했다. 다음과 같은 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 서열의 조합을 보유하는 52개 고유 Fab 서열이 동정되었다: L1H1, L2H2, L3H3, L4H4, L5H5, L6H6, L7H7, L8H8, L9H9, L10H10, L11H11, L12H12, L13H13, L14H14, L15H15, L16H16, L17H17, L18H18, L19H19, L20H20, L21H21, L22H22, L23H23, L24H24, L25H25, L26H26, L27H27, L28H28, L29H29, L30H30, L31H31, L32H32, L33H33, L34H34, L35H35, L36H36, L37H37, L38H38, L39H39, L40H40, L41H41, L42H42, L43H43, L44H44, L45H45, L46H46, L47H47, L48H48, L49H49, L50H50, L51H51 및 L52H52(여기서, "Lx"는 경쇄 가변 도메인 수 "x"를 나타내고, "Hx"는 중쇄 가변 도메인 수 "x"를 나타낸다. 도 1은 이러한 경쇄 및 중쇄 가변 도메인의 각 폴리뉴클레오타이드 서열을 나타낸 것이다. 도 2 및 3은 대응하는 아미노산 서열을 나타낸 것이다.

<247> 실시예 4: IgG1 발현 벡터로의 V_H 및 V_L의 서브클로닝

<248> 본 실시예는 앞에서 동정된 가변 도메인 서열을 IgG1 발현 벡터에 서브클로닝한 방법을 제공한다.

<249> pDSRα20 및 pDSRα20:hIgG1C_H의 작제

<250> pDSRα20:hIgG1C_H 발현 벡터(WO 90/14363)는 pDSR19:hIgG1C_H의 유도체이다(본원에 전문이 참고인용된 U.S. 가특허출원번호 60/370,407, 2002.4.5. 출원, "Human Anti-OPGL Neutralizing Antibodies As Selective OPGL Pathway Inhibitors," 참조). pDSRcd9:hIgG1C_H 플라스미드는 래트 가변 영역/사람 불변 영역 IgG1 (rVh/hCh1)을 암호화했다. 플라스미드는 Xba I 및 BsmB I로 종결된 래트 항체 가변 영역 PCR 산물, Sal I 절단 및 선형 플라스미드 pDSRα19:hIgG1 C_H(HindIII 및 BsmB I 말단)로부터 BsmB I 및 Sal I 단편의 겔 분리에 의해 유도된 사람 IgG1 불변 영역(C_{H1}, 힌지, C_{H2} 및 C_{H3} 도메인) 및 XbaI과 SalI 말단을 보유한 선형화된 pDSRα19의 3 조각 연결을 통해 작제했다. pDSRα20은 pDSRα19의 뉴클레오타이드 2563을 부위 지시된 돌연변이유발에 의해 구아노신에서 아데노신으로 변화시켜 제조했다. 중쇄 발현 벡터 pDSRα20:hIgG1C_H 래트 가변 영역/사람 불변 영역 IgG1(rVh/hCh1)은 6163 염기쌍이고 표 3에 제시된 7개의 기능적 영역을 함유한다.

【표 3a】

플라스미드 염기

쌍 번호:

2 내지 881	소 뇌하수체 당단백질 호르몬 (α-FSH)의 α-서브유니트 기원의 전사 종결/폴리아데닐화 시그날 (문헌참조: Goodwin *et al.*, 1983, *Nucleic Acids Res.* 11:6873-82; Genbank Accession Number X00004)
882 내지 2027	내인성 마우스 DHFR 프로모터, cDNA 암호화 서열 및 DHFR 전사 종결/폴리아데닐화 시그날을 포함하는 마우스 디하이드로폴레이트 리덕타제(DHFR) 소형유전자 (문헌참조:Gasser *et al.*, 1982, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 79:6522-6; Nunberg *et al.*, 1980, *Cell* 19:355-64; Setzer *et al.*, 1982, *J. Biol. Chem.* 257:5143-7; McGrogan *et al.*, 1985, *J. Biol. Chem.* 260:2307-14)
2031 내지 3947	이. 콜리에서 앰피실린 내성 마커 유전자 및 플라스미드 복제 오리진을 포함하는 pBR322 서열 (Genbank Accession Number J01749)
3949 내지 4292	SV40 어얼리 프로모터, 인핸서 및 복제 오리진 (문헌참조:*Takebe et al.*, 1988, *Mol. Cell Biol.* 8:466-72, Genbank Accession Number J02400)
4299 내지 4565	HTLV-1 LTR 도메인 기원의 해독 인핸서 요소 (문헌참조: Seiki *et al.*, 1983, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 80:3618-22, Genbank Accession Number J02029)
4574 내지 4730	SV40 16S, 19S 스플라이스 공여체/수용체 시그날로부터 부터의 인트론 (문헌참조: Okayama and Berg, 1983. *Mol. Cell Biol.* 3:280-9, Genbank Accession Number J02400)
4755 내지 6158	*Xba*I and *Sal*I 부위 사이의 rVh/hCh1 중쇄 cDNA. 이러한 중쇄 단편 서열은 밑줄친 제한 부위 서열과 함께 하기에 나타낸다 (서열번호 262): *Xba*I TCTAG ACCACCATGG ACATCAGGCT CAGCTTAGTT TTCCTTGTCC TTTTCATAAA AGGTGTCCAG TGTGAGGTAG AACTGGTGGA GTCTGGGGGC GGCTTAGTAC AACCTGGAAG GTCCATGACA CTCTCCTGTG CAGCCTCGGG ATTCACTTTC AGAACCTATG GCATGGCCTG GGTCCGCCAG GCCCCAACGA AGGGTCTGGA GTGGGTCTCA TCAATTACTG CTAGTGGTGG TACCACCTAC TATCGAGACT CCGTGAAGGG CCGCTTCACT ATTTTTAGGG ATAATGCAAA AAGTACCCTA TACCTGCAGA TGGACAGTCC GAGGTCTGAG GACACGGCCA CTTATTTCTG TACATCAATT TCGGAATACT GGGGCCACGG AGTCATGGTC *Bsm*B1 ACCGTCTCTA GTGCCTCCAC CAAGGGCCCA TCGGTCTTCC CCCTGGCACC CTCCTCCAAG AGCACCTCTG GGGGCACAGC GGCCCTGGGC TGCCTGGTCA AGGACTACTT CCCCGAACCG GTGACGGTGT CGTGGAACTC AGGCGCCCTG ACCAGCGGCG TGCACACCTT CCCGGCTGTC CTACAGTCCT CAGGACTCTA CTCCCTCAGC AGCGTGGTGA CCGTGCCCTC CAGCAGCTTG GGCACCCAGA CCTACATCTG CAACGTGAAT CACAAGCCCA GCAACACCAA GGTGGACAAG AAAGTTGAGC CCAAATCTTG TGACAAAACT CACACATGCC CACCGTGCCC AGCACCTGAA CTCCTGGGGG GACCGTCAGT CTTCCTCTTC CCCCCAAAAC CCAAGGACAC CCTCATGATC TCCCGGACCC CTGAGGTCAC ATGCGTGGTG GTGGACGTGA GCCACGAAGA CCCTGAGGTC AAGTTCAACT GGTACGTGGA CGGCGTGGAG GTGCATAATG CCAAGACAAA GCCGCGGGAG GAGCAGTACA ACAGCACGTA CCGTGTGGTC AGCGTCCTCA CCGTCCTGCA CCAGGACTGG CTGAATGGCA AGGAGTACAA GTGCAAGGTC TCCAACAAAG CCCTCCCAGC CCCCATCGAG AAAACCATCT CCAAAGCCAA AGGGCAGCCC CGAGAACCAC AGGTGTACAC CCTGCCCCCA TCCCGGGATG AGCTGACCAA GAACCAGGTC AGCCTGACCT GCCTGGTCAA AGGCTTCTAT CCCAGCGACA

<251>

【표 3b】

	TCGCCGTGGA GTGGGAGAGC AATGGGCAGC CGGAGAACAA CTACAAGACC ACGCCTCCCG TGCTGGACTC CGACGGCTCC TTCTTCCTCT ATAGCAAGCT CACCGTGGAC AAGAGCAGGT GGCAGCAGGG GAACGTCTTC TCATGCTCCG TGATGCATGA GGCTCTGCAC AACCACTACA CGCAGAAGAG CCTCTCCCTG TCTCCGGGTA *Sal*I AATGATAAGT CGAC

<252>

<253> 선형 플라스미드 pDSRα20:hIgG1C$_H$는 pDSR20: 래트 가변 영역/사람 불변 영역 IgG1 플라스미드를 제한효소 XbaI 및 BsmB I로 절단하여 래트 가변 영역을 제거함으로써 제조한 후, QIAquick Gel Extraction 키트를 이용하여 정

제했다. 1.0kbp 사람 IgG1 불변 영역 도메인을 함유하는 선형 플라스미드 pDSRα20:hIgG1C_H를 이용하여 항IGF-1R 가변 중쇄 암호 서열을 수용했다.

<254> 항IGF-1R IgG1 중쇄 발현 클론의 작제

<255> 중쇄의 항IGF-1R 가변 영역을 암호화하는 서열은 상보적인 올리고뉴클레오타이드 프라이머를 이용하여 파아지미드 DNA로부터 증폭시켰다. 폴리머라제 연쇄 반응(PCR)용 프라이머는 가변 영역의 5' 말단에 HindIII 부위, XbaI 부위, Kozak 서열(CCACC) 및 시그날 서열(해독된 펩타이드는 MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC; 서열번호 263)을 포함하도록 디자인한 반면, BsmB I 부위는 PCR 산물의 3' 말단 위에 첨가했다. 이러한 PCR 산물을 XbaI 및 BsmBI로 분해한 뒤, 사람 IgG1 불변 영역을 함유하는 XbaI-BsmB I 선형 pDSRα20:hIgG1C_H 발현 벡터에 클로닝했다(도 13). 최종 발현 벡터는 표 4에 기술된 7개의 기능적 영역을 함유했다.

【표 4】

플라스미드 염기

쌍 수:

2 내지 881	소 뇌하수체 당단백질 호르몬 (α-FSH)의 α-서브유니트 기원의 전사 종결/폴리아데닐화 시그날 (문헌참조: Goodwin *et al.*, 1983, *Nucleic Acids Res.* 11:6873-82; Genbank Accession Number X00004)
882 내지 2027	내인성 마우스 DHFR 프로모터, cDNA 암호화 서열 및 DHFR 전사 종결/폴리아데닐화 시그날을 포함하는 마우스 디하이드로폴레이트 리덕타제(DHFR) 소형유전자 (문헌참조: Gasser *et al.*, 1982, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 79:6522-6; Nunberg *et al.*, 1980, *Cell* 19:355-64; Setzer *et al.*, 1982, *J. Biol. Chem.* 257:5143-7; McGrogan et al., 1985, *J. Biol. Chem.* 260:2307-14)
2031 내지 3947	이. 콜리에서 앰피실린 내성 마커 유전자 및 플라스미드 복제 오리진을 포함하는 pBR322 서열 (Genbank Accession Number J01749)
3949 내지 4292	SV40 어얼리 프로모터, 인핸서 및 복제 오리진 (문헌참조:Takebe *et al.*, 1988, *Mol. Cell Biol.* 8:466-72, Genbank Accession Number J02400)
4299 내지 4565	HTLV-1 LTR 도메인 기원의 해독 인핸서 요소 (문헌참조:Seiki *et al.*, 1983, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 80:3618-22, Genbank Accession Number J02029)
4574 내지 4730	SV40 16S, 19S 스플라이스 공여체/수용체 시그날로부터 부터의 인트론 (문헌참조: Okayama and Berg, 1983. *Mol. Cell Biol.* 3:280-9, Genbank Accession Number J02400)
4755 내지 6185	*Xba*I 과 *Sal*I 부위 사이의 중쇄 IgG1 cDNA

<256>

<257> 항IGF-1R IgG1 가변 쇄 발현 클론의 작제

<258> 항IGF-1R 파아지에서 암호화된 경쇄는 카파 또는 람다 클래스였다. 이들을 2가지 시도 중 하나를 이용하여 클로닝했다. 상보성 프라이머는 암호 영역의 5' 말단에 HindIII 부위, XbaI 부위, Kozak 서열(CCACC) 및 시그날 서열(해독된 펩타이드는 MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC; 서열번호 264)을 포함하도록 디자인했다. 오류가 없는 암호 영역을 보유한 쇄를 전장 산물로서 클로닝했다. 전장 경쇄는 발현 벡터 pDSRα20에 XbaI 및 SalI 단편으로서 클로닝했다. 최종 발현 벡터는 표 5에 기술된 7개의 기능적 영역을 함유했다.

【표 5】

플라스미드 염기

쌍 번호:

2 내지 881	소 뇌하수체 당단백질 호르몬 (α-FSH)의 α-서브유니트 기원의 전사 종결/폴리아데닐화 시그날 (문헌참조:Goodwin et al., 1983, *Nucleic Acids Res.* 11:6873-82; Genbank Accession Number X00004)
882 내지 2027	내인성 마우스 DHFR 프로모터, cDNA 암호화 서열 및 DHFR 전사 종결/폴리아데닐화 시그날을 포함하는 마우스 디하이드로폴레이트 리덕타제(DHFR) 소형유전자 (문헌참조: Gasser et al, 1982, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 79:6522-6; Nunberg *et al.*, 1980, *Cell* 19:355-64; Setzer *et al.*, 1982, *J. Biol. Chem.* 257:5143-7; McGrogan *et al.*, 1985, *J. Biol. Chem.* 260:2307-14)
2031 내지 3947	이. 콜리에서 앰피실린 내성 마커 유전자 및 플라스미드 복제 오리진을 포함하는 pBR322 서열 (Genbank Accession Number J01749)
3949 내지 4292	SV40 어얼리 프로모터, 인핸서 및 복제 오리진 (Takebe *et al.*, 1988, *Mol. Cell Biol.* 8:466-72, Genbank Accession Number J02400)
4299 내지 4565	HTLV-1 LTR 도메인 기원의 해독 인핸서 요소 (Seiki *et al.*, 1983, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 80:3618-22, Genbank Accession Number J02029)
4574 내지 4730	SV40 16S, 19S 스플라이스 공여체/수용체 시그날로부터 부터의 인트론 (Okayama and Berg, 1983, *Mol. Cell Biol.* 3:280-9, Genbank Accession Number J02400)
4755 내지 5485	*Xba*I 과 *Sal*I 부위 사이의 카파 경쇄 cDNA

<259>

<260> 일부 카파 클론은 자연의 사람 불변 영역 서열과 비교했을 때 그 불변 영역에 오류를 보유했다. 이러한 불일치를 제거하기 위해, 5' 말단에 XbaI 부위를 도입시킬 수 있고 3' 말단에 BsmBI 부위를 도입시킬 수 있는 프라이머로 카파 가변 영역을 증폭시켰다. 이 단편을 그 다음 5' 말단에 화합성 BsmBI과 3' SalI 말단을 보유한 사람 카파 불변 영역(도 13)과 함께 XbaI 및 SalI 말단을 보유한 pDSRα20에 연결시켰다.

<261> 실시예 5: 항체의 일시 발현

<262> 본 실시예는 항IGF-1R 항체를 일시적으로 발현시키는 방법을 제공한다.

<263> 이 항체는 무혈청 현탁액에 적응된 293T 세포에서 일시적으로 발현되었다. 형질감염은 모두 250ml 배양물로서 수행했다. 간략히 설명하면, 1.25 x 10^8 세포(5.0 x 10^5 세포/ml x 250ml)를 4℃에서 2,500RPM으로 10분 동안 원심분리하여 조건화된 배지를 제거했다. 세포를 무혈청 DMEM에 다시 현탁시키고, 4℃에서 2,500RPM으로 10분 동안 다시 원심분리했다. 세척 용액을 흡인제거한 후, 세포를 500ml 스피너(spinner) 배양 플라스크 중의 성장 배지[DMEM/F12(3:1) + 1x 인슐린-트란스페린-셀레늄 보충물 + 1X Pen Strep Glut + 2mM L-글루타민 + 20mM HEPES + 0.01% Pluronic F68]에 재현탁시켰다. 스피너 플라스크 배양물은 37℃, 5% CO_2로 유지되는 가습 항온배양기에 배치된 자석 교반판 위에서 125RPM 하에 유지시켰다. 플라스미드 DNA는 50ml 원추관에서 형질감염 시약과 항온배양했다. DNA-형질감염 시약 복합체는 무혈청 DMEM 중의 5% 최종 배양물 부피에서 제조했다. 먼저, 배양물 1ml당 플라스미드 DNA 1㎍을 무혈청 DMEM에 첨가한 후, 1㎕ X-TremeGene RO-1539/ml 배양물를 첨가했다. 복합체는 실온에서 약 30분 동안 항온배양한 다음, 스피너 플라스크의 세포에 첨가했다. 형질감염/발현은 7일 동안 수행하고, 그 다음 조건화된 배지를 4℃에서 4,000RPM 하에 60분 동안 원심분리하여 수거했다.

<264> 1차 형질감염에서 필요한 100㎍ 정제된 항체를 수득하지 못한다면, 클론을 회전병에서 재발현시켰다. 이러한 형질감염에는 5% FBS + 1x 비필수 아미노산 + 1x Pen Strep Glut + 1x 피루브산나트륨이 보충된 DMEM에서 성장 및 유지된 293T 부착성 세포를 사용했다. 대략 4 내지 5x 10^7 293T 세포를 850㎠ 회전병에 접종하여 하룻밤 동안 방치했다. 앞서 접종된 세포는 다음 날 FUGENE™ 6 형질감염 시약을 이용하여 형질감염시켰다. DNA-형질감염 시약 혼합물은 6.75ml 무혈청 DMEM에서 대략적으로 제조했다. FUGENE™ 6 형질감염 시약 675㎕를 먼저 첨가하고, 그 다음 플라스미드 DNA 112.5㎍을 첨가했다. 이 복합체를 실온에서 30분 동안 항온배양했다. 그 다음, 전체 혼합물을 회전병에 첨가했다. 회전병에는 5% CO_2 기체 혼합물을 주입하고, 단단하게 캡을 씌우고 0.35RPM으로 회전하는 회전 랙 위의 37℃ 항온배양기에 넣었다. 형질감염을 24시간 동안 수행하고, 그 후 배지를 100mL의 DMEM + 1X 인슐린-트란스페린-셀레늄 보충물 + 1X Pen Strep Glu + 1X 비필수 아미노산 + 1X 피루브산나트륨으로 교체했다. 통상, 2 내지 3회 수확물(100ml)을 48시간 간격을 두고 각 회전병으로부터 수득했다. 수확한 무혈청 조건화된 배지를 함께 모아서 4,000RPM으로 4℃에서 30분 동안 원심분리했다.

<265> 실시예 6: 항IGF-1R 항체 소규모 정제

<266> 본 실시예는 소규모로 항IGF-1R 항체를 정제하는 방법을 제공한다.

<267> 조건화된 배지는 0.45㎛ 셀룰로스 아세테이트 필터를 통해 여과하고, Vivaflow 200 50 K 접선류 막(Vivascience, Goettingen, Germany)을 이용하여 약 8배 농축했다. rProtein A SEPHAROSE™ Fast Flow 수지(Amersham Biosciences, Piscataway, NJ)는 인산염 완충 식염수(2.7mM 염화칼륨, 138mM 염화나트륨, 1.5mM 인산칼륨 및 8.1mM 인산나트륨, pH 7.4)(PBS)로 4회 세척한 다음 농축 배지에 직접 적용했다. 사용된 수지의 함량은 ELISA로 측정되는 항체 농도를 기준으로 하며, 항체 5㎎당 수지 1㎖를 사용했다. 배지는 완만한 교반 하에 4℃에서 하룻밤 동안 항온배양했다. 수지는 4℃에서 500g로 10분 동안 원심분리했다. 상청액은 미결합 분획으로서 따라 내었다. 수지는 부드러운 교반 하에 PBS로 실온에서 1분씩 4회 세척했다. 각 세척 시마다 4℃에서 500g로 10분 동안 원심분리하여 수지를 수거했다. 이러한 수지를 1.5부피의 0.1M 글리신 pH 3.0과 실온에서 10분 동안 항온배양하여 용출시켰다. 수지는 4℃에서 500g로 10분 동안 원심분리하고, 상청액은 용출된 항체로서 따라 내었다. 전술한 용출 단계는 총 3회 반복했고, 각 용출 시마다 용출된 물질은 0.04부피의 1.0M 트리스-HCl, pH 9.2로 중화했다. 이 시료를 0.2㎛ 셀룰로스 아세테이트 필터를 통해 여과했다. 단백질 농도는 기준 물질로서 사람 IgG(Sigma-Aldrich, St.Louis, MO)을 이용하여 공급된 지침에 따라 바이오래드 단백질 분석법(Bio-Rad Protein Assay)(Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA)으로 측정했다. 시료는 4-20% 트리스 글리신 SDS 폴리아크릴아미드 겔(SDS-PAGE)을 이용하고 쿠마시 브릴리언트 블루 염료로 염색하여 사람 IgG1, K 기준물(Sigma-Aldrich, St.Louis, MO)과 비교했다. 이 제조물에는 어떠한 불순 단백질도 보이지 않았다.

<268> 실시예 7: 항체를 발현하는 안정한 CHO 클론의 분리

<269> 본 실시예는 항IGF-1R 항체를 발현하는 안정한 CHO 세포주를 분리하는 방법을 제공한다.

<270> TQ11C, TQ25, TQ58 및 TQ59 IgG1의 안정한 발현은 pDSRα20 중쇄 및 경쇄 IgG1 발현 작제물로 AM1-D CHO 세포(US 특허 6,210,924, 전문이 본원에 참고인용됨)를 공동형질감염시켜 달성했다. 플라스미드 형질감염은 LF2000(Invitrogen, Carlsbad, CA)을 제조자의 지시에 따라 이용하여 수행했다. 간략히 설명하면, 4x 106AM1-D CHO 세포를 형질감염하기 24시간 전에, 100mm 직경의 FALCON™ 플라스틱 페트리 접시(BD Falcon, Franklin Lakes, NJ)의 5% 태내 송아지 혈청, 1x 페니실린-스트렙토마이신 및 글루타민(Invitrogen), 비필수 아미노산(Invitrogen), 피루브산나트륨 및 HT(0.1ml 소듐 하이포산틴, 16nM 티미딘; Invitrogen)가 보충된 둘베코 변형 이글스 배지(Invitrogen) 10ml에 평판배양했다. 각 pDSRα21 - 경쇄 및 중쇄 플라스미드 DNA 약 15mg을 Pvu I(New England Biolabs)을 이용하여 선형화하고 OPTI-MEM®(Invitrogen) 2ml에 희석했다. 희석된 플라스미드는 OPTI-MEM® 2ml에 희석된 LIPOFECTAMINE™ 2000(LF2000; GIBCO/BRL) 75㎕와 혼합하고, 이 혼합물을 실온에서 20분 동안 항온배양했다. 다음 날, 새 성장배지를 첨가했다. 세포는 완전 성장배지에서 48시간 동안 배양한 뒤, HT 선발 배지에 1:20 및 1:50 희석율로 평판배양했다. 형질감염 약 2주 후, 12 내지 24개의 분명한 콜로니를 멸균 클로닝 디스크(RPI)를 이용하여 24웰 평판 내로 채취했다. 최고 수준의 TQ11C, TQ25, TQ58 및 TQ59 IgG1을 발현하는 클론을 웨스턴 면역블롯 분석으로 동정했다. 이 분석을 수행하기 위해, 무혈청 배지 0.5ml를, 24웰 평판(BD Falcon)에서 배양된 단일 웰 컨플루언트 세포에 첨가했다. 조건화된 배지는 24시간 후 수거하고, CM 10㎕를 동량의 적재 완충액과 혼합하여 10% 트리스-글리신 폴리아크릴아미드 단백질 겔(Invitrogen)을 통해 진행시켰다. 이 겔을 0.45㎛ 소공 크기의 니트로셀룰로스 막(Invitrogen)으로 이동시키고, 1:1000 희석율의 염소 항사람 IgG Fc ImmunoPure 항체(Pierce Biotechnology, Inc., Rockford, IL) 및 검출 시약으로서 ECL을 이용하여 웨스턴 블롯 분석을 수행했다.

<271> 실시예 8: 중간 규모에서의 항체 발현

<272> 본 실시예는 안정한 CHO 세포주에 의해 발현된 항 IGF-1R 항체를 발현시키는 방법을 제공한다.

<273> 실시예 7에 따라 제조된 CHO 세포주는 용량 증가(scale-up) 발현을 위한 T175 조직 배양 플라스크(Falcon)에서 팽창시켰다. 컨플루언트 T175 플라스크(약 2 내지 3 x 10^7 세포)는 850㎠ 회전병(Corning Life Sciences, Acton, MA) 3개를 접종하는데 사용했고, 이러한 3개의 컨플루언트 회전병(약 1 내지 2 x 10^8세포/회전병)을, 250ml의 고농도 포도당 DMEM(Invitrogen), 10% 투석된 FBS (Invitrogen), 1x 글루타민(Invitrogen), 1x 비필수 아미노산(Invitrogen), 1x 피루브산나트륨(Invitrogen)이 담긴 30개의 회전병을 접종하는데 사용했다. 배지에 10% CO_2/밸런스 에어를 5초 동안 주입한 후 회전병에 캡을 씌웠다. 회전병은 0.75rpm으로 회전하는 회전 랙에서 37℃ 하에 배양했다.

<274> 세포가 85 내지 90% 컨플루언스(배양 약 5 내지 6일)에 도달하면, 성장 배지를 버리고, 세포를 100ml PBS로 세척한 뒤, 200ml 생산 배지를 첨가했다(50% DMEM (Invitrogen)/50% F12(Invitrogen), 1x 글루타민(Invitrogen), 1x 비필수 아미노산(Invitrogen), 1x 피루브산나트륨(Invitrogen), 1.5% DMSO(Sigma)). 조건화된 배지는 7일마다 수거하여 총 4회 수거했다.

<275> 조건화된 배지는 0.45㎛ 셀룰로스 아세테이트 필터를 통해 여과하고 Sartorius Sartocon Slice Disposable 30 K 접선류 막(Sartorius AG, Goettingen, Germany)을 이용하여 약 10배 농축시켰다. 농축물을 4℃에서 10ml rProtein A Sepharose 컬럼에 적용하고, 관통물은 미결합 분획으로서 수집했다. 컬럼은 4배 컬럼 부피의 PBS로 세척했다. 결합된 시료는 약 4배 컬럼 부피의 0.1M 글리신 pH 3.0으로 용출시켰다. 피크 용출물을 수집하고, 0.04 부피의 1.0M 트리스-HCl, pH 9.2로 중화시켰다. 용출물은 4℃에서 150부피의 PBS에 대해 하룻밤 동안 투석했다. 시료는 0.2㎛ 셀룰로스 아세테이트 필터를 통해 여과하고, 단백질 농도는 흡광계수 14,000M^{-1}를 이용하여 280nm에서 흡광도를 측정하여 평가했다. 시료는 쿠마시 브릴리언트 블루 염색으로 염색한 4 내지 20% 트리스-글리신 SDS-PAGE 겔을 이용하여 사람 IgG1, K 기준물(Sigma-Aldrich, St.Louis, Missouri, USA)과 비교했다. 각 항체 제조물의 내독소 수준은 Pyrotell Limulus Amebocyte Lysate Assay(Associates of Cape Cod, Inc., Falmouth, Ma)를 이용하여 제공된 지시에 따라 측정했다.

<276> 실시예 9: ORIGEN® 용량 반응 경쟁 분석법

<277> 본 실시예는 항체가 IGF-1R에 결합하는 리간드를 차단하는 능력을 검사하는 방법을 제공한다.

<278> ORIGEN® 결합 분석법을 이용하여 TQ11C, TQ25, TQ58 및 TQ59 IgG1 항체가 제조자(Igen, Inc., Gaithersburg, MD)가 제공한 절차에 의해 IGF-1R에 결합하는 리간드를 차단할 수 있는지를 측정했다. IGF-1 및 IGF-2를 루테늄으로 구별하기 위해, 동결건조된 단백질을 1.0mg/ml 용액이 되도록 PBS에 용해시켰다. DMSO 중에 5mg/ml의 표지 스톡으로 표지를 단백질에 5:1의 몰비(표지:단백질)로 첨가했다. 혼합물을 암실에서 실온(20-22℃) 하에 1시간 동안 항온처리한 다음, 실온에서 10분 동안 2M 글리신 20㎕로 처리했다. PBS로 평형화된 Amersham Biosciences NAP-5 컬럼(Amersham Biosciences, Piscataway, NJ)에 적용하여, 표지된 단백질을 유리 표지와 분리하고, 0.33ml 분획을 수집했다. 분획의 단백질 농도는 Micro BCA 단백질 분석법(Pierce Biotechnology, Inc., Rockford, IL)으로 측정했다. 분획 2와 3에는 단백질이 상당량 함유되어 있었고, 이를 합했다. 혼입된 루테늄 표지의 함량은 다음과 같은 식에 따라 평가했다: IGF-1 및 IGF-2를 표지화하는 루테늄 트리스-비피리딜 화합물($Ru(bpy)_3^{2+}$).

<279> 양 항마우스 IgG로 코팅된 Dynal M450 상자성 비드는 IGF-1R(ECD)-C3-muFc의 고체 지지체 상으로 이용했다. M450 비드는 수용체 적재를 위해 1x PBS, 0.05% TWEEN™ 20(ICI Americas, Inc., Wilmington DE), 0.1% BSA, 0.01% 아지화나트륨을 함유하는 분석 완충액으로 3회 세척하여 준비했다. IGF-1R(ECD)-C3-muFc를 25㎕ 분석 완충액 부피 중의 $1x10^6$ M450 비드당 50ng 수용체 비로 1시간 동안 결합시켰다. 용량 반응 데이터를 만들기 위해, 상기 항체 또는 표지되지 않은 IGF-1 및 IGF-2 인자를 1nM Ru-IGF-1 또는 2nM Ru-IGF-2와 동시에 증가되는 농도(10^{-11}M 내지 10^{-6}M)로 첨가했다. 최종 반응 부피는 100㎕였다. 암실의 실온에서 2시간 동안 항온배양한 후, M8 분석기(Igen)를 이용하여 유리 루테늄 표지된 리간드를 제거하고 수용체에 결합된 리간드의 함량을 측정했다. 데이터는 결합된 총 리간드 - 과량의 미표지된 성장 IGF1 또는 IGF-2와 경쟁 후 남은 배경값의 백분율로 나타냈다. 경쟁 곡선은 단일 성분 평형 모델을 이용하여 GraphPad Prism 소프트웨어(GraphPad Software, San Diego, CA)로 수득했다. 거의 모든(>98%) 결합은 표지되지 않은 과량의 성장 인자와 경쟁했다. 결합 분석에서 양성 대조용 항체는 쥐 항IGF-1R 항체 αIR3(Calbiochem, San diego, CA) 또는 MAB391(R&D systems, Minneapolis, MN), 24-57 (Biocarta, San Diego, CA) 및 1H7 (Santa Cruz Biotechnology, Inc., Santa Cruz, CA)이었다. 음성 대조용 항체는 항CD20 항체였다. 리간드 경쟁 데이터는 도 15에 제시했다. IGF-1 및 IGF-2 결합 반응에서 관찰된 Ki 및 최대 억제값은 표 6에 정리했다.

【표 6】

항체	IGF-1		IGF-2	
	Ki (nM)[1]	Max (%)[2]	Ki (nM)[1]	Max (%)[2]
TQ11C	0.6	84	0.3	91
TQ25	0.8	88	0.8	94
TQ58	0.8	91	0.8	91
TQ59	1.5	79	1.4	91
1H7	16.0	89	13.1	99
αIR3	5.3	91	억제 부재	

[1] 억제 Ki.
[2] 1 μM 항체 농도에서 최대 억제 수준.

<280>

<281> 실시예 10: SPA 용량 반응 경쟁 분석법

<282> 본 실시예는 인슐린 수용체(INSR)와 인슐린(INS)의 상호작용 및 IGF-1R에 대한 IGF-1 및 IGF-2의 상호작용에 미치는 항체의 효과를 평가하는 신틸레이션 근접성 분석법(SPA)을 제공한다.

<283> TQ11C, TQ25, TQ58 및 TQ59 IgG1 항체의 IGF-1R 결합 반응은 1x PBS, 0.05% TWEEN® 20 (Mallinkrodt), 0.1% BSA (EM Science, Gibbstown, NJ), 50ng IGF-1R(ECD)-C3-muFc, 500㎍ SPA PVT 항마우스 IgG 플루오로마이크로스피어(Amersham) 및 최종 농도 0.64nM의 ^{125}I-표지된 IGF-1 또는 IGF-2(Amersham)를 함유했다. 총 반응 부피는 100㎕였다. INSR 결합 반응은 50ng INSR(ECD)-muFc 및 0.64 nM ^{125}I-INS(Amersham)를 함유하는 것을 제외하고는 동일했다. 결합 반응을 실시하기 전에 수용체를 SPA PVT 마이크로스피어 위에 실온에서 1시간 동안 적재했다. 용량 반응 데이터를 만들기 위해, 항체 또는 표지되지 않은 성장 인자는 ^{125}I 표지된 성장 인자와 동시에 증가하는 농도(10^{-11}에서 10^{-6}M)로 첨가했다. 거의모든 결합은 과량의 미표지된 성장 인자와 경쟁했다. SPT PVT 마이크로스피어의 무작위 γ 자극에 의해 유발된 수용체 독립적 배경값은 투입 ^{125}I cpm의 0.5% 미만이었다. 데이터는 결합된 총 리간드 - 미표지된 과량의 성장 IGF-1 또는 IGF-2와의 경쟁 후 남은 배경값의 백분율로서 나타냈다. 경쟁 곡선은 단일 성분 평형 모델을 이용하여 GraphPad Prism 소프트웨어로 작도했다.

<284> 실시예 11: IGF-1R에 대한 항체 결합

<285> 본 실시예는 IGF-1R에 대한 항IGF-1R 항체의 결합성을 검출하는 방법을 제공한다.

<286> BIACORE® 2000, 센서 칩 CM5, 계면활성제 P20, HBS-EP(10mM HEPES, 0.15M NaCl, 3.4mM EDTA, 0.005% P20, pH 7.4), 아민 커플링 키트, 10mM 아세테이트 pH4.5 및 10mM 글리신 pH 1.5는 모두 BIACore, Inc.(Piscataway, NJ)에서 구입했다. 인산염 완충 식염수(PBS, 1X, 염화칼슘 무첨가, 염화마그네슘 무첨가)는 Gibco에서 입수했다. 소혈청 알부민(BSA, 분획 V, IgG 부재)는 Sigma에서 입수했다. 재조합 단백질 G("rProtein G")는 Pierce Biotechnology에서 입수했다.

<287> 센서 칩 표면에 대한 rProtein G 및 IGF-1R-C3-muFc의 고정화는 제조자의 지시에 따라 10mM HEPES, 0.15M NaCl, 3.4mM EDTA, 0.005% P20, pH 7.4(HBS-EP 완충액)의 연속류를 이용하여 수행했다. 간략히 설명하면, 센서 칩 표면 위의 카르복시 기는 0.2M N-에틸-N'-(디메틸아미노프로필)카르보디이미드(EDC)및 0.05M N-하이드록시숙신이미드(NHS)를 함유하는 혼합물 60㎕를 주입하여 활성화시켰다. 10mM 아세테이트, pH 4.5에 희석된 rProtein A(Pierce) 또는 IGF-1R-C3-mFc를 20 내지 50㎍/ml 사이의 농도로 주입하여 특이적 표면을 수득했다. 표면 위의 과량의 반응성 기는 1M 에탄올아민 60㎕를 주입하여 실활시켰다. 최종 고정화 수준은 단백질 G 표면에 대해서는 5,000 내지 6,000 공명 단위(RU)이고 IGF-1R-mFc 표면에 대해서는 약 7,800RU였다. 또한, 대조용 허위 커플링된 참조 표면은 IGF-1R-mFc 센서칩 위에 제조했다.

<288> IGF-1R-mFc와 항체 사이의 상호작용의 속도론적 분석법은 다음과 같은 수행했다. 항체 뿐만 아니라 양성 대조용 항체(항-IR3-CDR-사람-마우스 키메라)는 PBS + 0.005% P20 + 0.1mg/ml BSA에 희석하고, 단백질 G 표면 위로 주입하여 항체를 포획시켰다. IGF-1R-mFC는 PBS + 0.005% P20 + 0.1mg/ml BSA로 500nM에서 3.9nM로 희석하고, 각

농도를 포획된 항체 표면 위, 뿐만 아니라 배경값 공제를 위한 대조용 단백질 G 표면 위로 주입했다. 10분 해리 후, 각 표면은 10mM 글리신, pH1.5를 주입하여 재생시켰다. 최종 센서그램의 속도론적 분석은 BIAEvaluation, v.3.2(BIACore, Inc.)로 수행했다.

<289> 용액 친화성 분석은 2가지 다른 농도(0.2nM 및 1nM)의 항체를 PBS + 0.005% P-20 + 0.1mg/ml BSA 중의 다양한 농도(0.01nM 내지 50nM)의 IGF-1R-mFc와 항온배양하여 수행했다. 항온배양은 시료가 평형 상태에 도달하도록 적?? 5시간 동안 실온에서 수행했다. 그 다음, 시료를 고정된 IGF-1R-mFc 표면 위로 주입했다. 시료 주입 후, 25㎕의 8mM 글리신 pH 1.5을 주입하여 표면을 재생시켰다. 수득된 결합 시그날은 평형 상태인 용액에 존재하는 유리 항체에 비례한다. 해리 평형 상수(K_D)는 경쟁 곡선의 비선형 회귀 분석으로, 이중 곡선 단위 부위 동종 결합 모델(KinExA software v. 2.3, Sapidyne Instruments Inc., Boise ID)을 이용하여 수득했다. 데이터는 표 7에 제시했다.

【표 7】

항체	k_{oa} (1/Ms)	K_d (1/s)	Kd (k_a/k_d) 역학적 방법	Kd 균등화 방법
TQ11C	6.0×10^4	6.7×10^{-5}	1.1 nM	0.3 nM
TQ25	4.4×10^4	$<<5 \times 10^{-5}$		0.10 nM
TQ58	1.1×10^5	2.8×10^{-5}	0.25 nM	0.25 nM
TQ59	6.9×10^4	2.1×10^{-4}	3.0 nM	0.30 nM

<290>

<291> 실시예 12: 에피토프 맵핑 아비딘-융합 단백질

<292> 본 실시예는 항IGF-1R 항체에 의해 결합된 IGF-1R의 에피토프를 측정하는 방법을 제공한다.

<293> 항체 TQ11C, TQ25, TQ58 및 TQ59에 의해 결합된 IGF-1R의 서브도메인은 아비딘-IGF-1R 융합 단백질을 이용하여 측정했다. 각 단백질을 발현하기 위해, 발현된 IGF-1R 단백질의 C 말단에 병아리 아비딘 서열이 연결되도록, 완전한 IGF-1R(ECD)의 암호 DNA 서열을 발현 벡터 pCep4-아비딘-C에 클로닝시켰다. ECD 암호 서열(1-932)은 PCR 프라이머 2804-25 및 2826-68을 이용하여 모체 IGF-1R 플라스미드로부터 PCR 증폭시켰다:

<294> PCR 프라이머 2804-25:

<295> 5' GCAAGCTTGGGAGAAATCTGCGGGCCAG 3' 서열번호 265

<296> 및 프라이머 2826-68:

<297> 5' ATTGCGGCCGCTTCATATCCTGTTTTGGCCTG 3' 서열번호 266

<298> 프라이머는 pCep4아비딘-C에 클로닝하기 위한 5' HindIII 부위 및 3' Not I 부위를 포함한다. 아비딘-사람 IGF-1R(ECD) 융합 단백질의 아미노산 서열은 도 12에 제시했다. 에피토프 맴핑을 위한 IGF-1R 서브도메인 작제물로는 L1(1-151), CR(152-298), L2(299-461), FnIII-1(461-579), FnIII-2/ID(580-798), FnIII-3(799-901), L1+CR+L2(1-461) 및 L1+CR(1-298)을 사용했다. 각 발현 플라스미드에 나타낸 IGF-1R 서브도메인의 아미노산 좌표는 괄호로 표시했다. 각 도메인의 암호 서열은 다음과 같은 프라이머쌍을 이용하여 모체 IGF1R cDNA 클론으로부터 PCR 증폭시켰다:

<299> L1:

<300> 2804-25: (서열번호 265) 2804-19:

<301> 5' ATTGCGGCCGCCCCACATTCCTTTGGGGGC 3'서열번호 267

<302> CR:

<303> 2804-38:

<304> 5' AGCAAGCTTGGACCTGTGTCCAGGGACC 3' 서열번호 268

<305> 2804-20:

<306> 5' ATTGCGGCCGCGCAAGGACCTTCACAAGGG 3' 서열번호 269

<307> L2:

<308> 2804-39:

<309> 5' AGCAAGCTTGCCGAAGGTCTGTGAGGAAG 3' 서열번호 270

<310> 2804-23:

<311> 5' ATTGCGGCCGCACTTTCACAGGAGGCTCTC 3' 서열번호 271

<312> FnIII-I:

<313> 2808-08:

<314> 5' AGCAAGCTTGGACGTCCTGCATTTCACCTC 3' 서열번호 272

<315> 2804-52:

<316> 5' ATTGCGGCCGCGGTGCGAATGTACAAGATCTC 3' 서열번호 273

<317> FnIII-2+ID:

<318> 2804-41:

<319> 5' AGCAAGCTTGAATGCTTCAGTTCCTTCCATTC 3' 서열번호 274

<320> 2804-51:

<321> 5' ATTGCGGCCGCAGTCCTTGCAAAGACGAAGTTG 3' 서열번호 275

<322> FnIII-3:

<323> 2804-42:

<324> 5' AGCAAGCTTGATGCCCGCAGAAGGAGCAG 3' 서열번호 276

<325> 2804-50:

<326> 5' ATTGCGGCCGCTTTAATGGCCACTCTGGTTTC 3' 서열번호 277

<327> L1+CR+L2:

<328> 2804-25:

<329> 5 ' AGCAAGCTTGGGAGAAATCTGCGGGCCAG 3 ' 서열번호 278

<330> 2804-23 (서열번호 272)

<331> L1+CR:

<332> 2804-25: AGC AAG CTT GGG AGA AAT CTG CGG GCC AG (서열번호 279)

<333> 2804-20 (서열번호 270)

<334> 이 프라이머들은 IGF-1R(ECD)에서 설명한 바와 같이 클로닝을 위해 HindIII 및 NotI 부위를 포함했다. IGF-1R 서브도메인은 병아리 아비딘 서열(내인성 시그날 서열 보유)이 발현된 IGF-1R 단백질의 N-말단에 연결되도록 발현 벡터 pCep4아비딘-N에 클로닝했다. 각 아비딘 융합 단백질의 발현은 회전병 배양물에서 사람 293-EBNA 세포(Invitrogen)를 일시 형질감염시켜 달성했다. 이 세포들은 5% FBS + 1x 비필수 아미노산 + 1x Pen Strep Glut + 1x 피루브산나트륨이 보충된 DMEM에서 성장 및 유지시켰다. 대략 4 내지 5x 10^7 293-EBNA 세포를 850㎠ 회전병에 접종하여 하룻밤 동안 방치했다. 앞서 접종된 세포는 다음 날 FUGENE™ 6 형질감염 시약을 이용하여 pCep4-아비딘 플라스미드 DNA로 형질감염시켰다. DNA-형질감염 시약 혼합물은 6.75ml 무혈청 DMEM에서 대략적으로 제조했다. FUGENE™ 6 형질감염 시약 675㎕를 먼저 첨가하고, 그 다음 플라스미드 DNA 112.5㎍을 첨가했다. 이 복합체를 실온에서 30분 동안 항온배양했다. 그 다음, 전체 혼합물을 회전병에 첨가했다. 회전병에는 5% CO_2 기체 혼합물을 주입하고, 단단하게 캡을 씌우고 0.35RPM으로 회전하는 회전 랙 위의 37℃ 항온배양기에 넣었다. 형질감염을 24시간 동안 수행하고, 그 후 배지를 100mL의 DMEM + 1X 인슐린-트란스페린-셀레늄 보충물 + 1X Pen Strep Glu + 1X 비필수 아미노산 + 1X 피루브산나트륨으로 교체했다. 조건화된 배지의 수거 및 새 배지로의 교

체는 48시간 간격으로 실시했다(2 내지 3회). 수거한 무혈청 조건화된 배지는 함께 모아서 10,000g로 4℃에서 30분 동안 원심분리하여 청징화했다.

<335> 각 조건화된 배지의 아비딘-융합체의 농도는 정량적 FACS 기반 방법을 이용하여 측정했다. 조건화된 배지 200㎕ 중의 아비딘 융합 단백질은 비오틴 코팅된 폴리스티렌 비드(Spherotech, Inc., Libertyville, IL) 5㎕(약 3.5 x 10^5)와 실온에서 2시간 동안 항온배양하여 포획했다. 조건화된 배지는 0.5% BSA(BPBS)를 함유하는 PBS에서 아비딘 코팅된 비드를 원심분리 및 재현탁을 3회 반복하여 제거했다. 아비딘-비드는 1ml BPBS 중의 염소 FITC 표지된 항아비딘 항체(Vector Lab Burlingame, CA) 1㎍/ml로 염색했다. 0.5hr 항온배양 후, 항체 비드 복합체는 1800rpm으로 5분간 원심분리하여 수집하고 펠릿은 3회 세척했다. FITC 형광도는 FACSCAN(Beckton Dickson Biosciences, Franklin Lakes, NJ)으로 검출했다. 시그날은 재조합 아비딘 유래의 표준 곡선을 이용하여 단백질 질량으로 전환시켰다. 에피토프 맴핑을 위해, 비오틴 비드는 적당한 양(1-20ml)의 조건화된 배지와 항온배양하여 약 3.5x10^5 비드당 50 내지 100ng 아비딘-융합 단백질로 적재시켰다. 적재된 비드는 충분히 세척하고 1ml BPBS에 재현탁시켰다. 모든 실험을 위해 비오틴 비드는 융합 단백질을 적재하기 전에 PBS 중의 10% BSA로 차단시켰다.

<336> *방법 1, 단일 색 분석법*: IGF-1R(ECD) 적재된 비오틴 코팅된 폴리스티렌 비드와 IGF-1R 서브도메인 융합 단백질을 BPBS 1ml 중의 항IGF-1R 항체 1㎍와 혼합했다. 실온에서 1시간 동안 배양한 후, 세척 완충액 4ml를 첨가하고, 항체-비드 복합체를 750g에서 5분 동안 원심분리하여 수집했다. 펠릿은 4ml BPBS에 재현탁시켜 3회 세척했다. 아비딘-비드 복합체에 결합된 항체는 1ml BPBS 중의 0.5㎍/ml 피코에리트린-(PE) 표지된 염소 항사람 $F(ab')_2$(Southern Biotech Associates, Inc., Birmingham, AL)로 처리하여 검출했다. 검사된 항체들은 완전한 IGF-1R ECD 및 L2 도메인을 함유하는 아비딘-융합 단백질에 결합하는 것으로 밝혀졌다. L1, CR 또는 FnIII-1에 대한 결합은 이 실험에서는 검출되지 않았다. 비교적 약한 반응도 L1 도메인에서 관찰되었다.

<337> *방법 2, 2색 분석법*: 항IGF-1R 모노클로날 항체 및 비오틴 비드에 결합된 아비딘 융합체의 함량을 동시에 모니터하기 위해, FITC 표지된 항아비딘 항체(1㎍/ml)를 0.5㎍/ml PE 표지된 염소 항사람 IgG1과 함께 결합 반응에 첨가했다. 비드는 단일 색 분석에서 기술한 바와 같은 FACSCAN 분석을 위해 준비했다.

<338> *방법 3, 항체 경쟁법*: 플루오레세인으로의 표지화를 준비하기 위해 항체를 PBS(pH 8.5) 중에 1mg/ml의 농도로 투석 또는 재현탁시켰다. 표지([6-플루레세인-5-(및 -6)-카르복사미도]헥산산, 숙신이미딜 에스테르 5(6)-SFC] 혼합된 이성질체(Molecular Probes, Eugene, OR, Cat.No. F2181)는 DMSO 중에 5mg/ml의 표지 스톡으로부터 9.5:1 몰비(표지:단백질)로 단백질에 첨가했다. 혼합물을 암실에서 4℃ 하에 하룻밤 동안 항온배양했다. 표지된 항체는 PBS에서 투석하여 bdfl 표지와 분리했다. 수득된 FITC/항체 비는 3 내지 8 범위였다. 각 경쟁 실험을 위해, 50배 과량(10 내지 50㎍/ml)의 미표지된 경쟁인자 항체, BPBS 중의 아비딘 융합 단백질로 코팅된 3.5x10^5 비오틴 비드를 함유하는 결합 반응을 조성했다. FITC 표지된 항체(1㎍/ml)를 30분 예비배양 후 첨가했다. 이 시점부터는 상기 단일 색 방법을 따라서 공정을 수행했다.

<339> 검사된 4가지 항체 각각은 표 8에 제시된 바와 같이 IGF-1R L2 도메인에 결합한다. 하지만, IGF-1R L2 도메인에서 각 항체의 정확한 아미노산 접촉은 상이할 수 있다.

【표 8】

항체	L1[1]	CR[1]	L2[1]	FnIII-1[1]	ECD[1,2]
TQ11C	아니오	아니오	예	아니오	예
TQ25	아니오	아니오	예	아니오	예
TQ58	예	아니오	예	아니오	예
TQ59	아니오	아니오	예	아니오	예

[1] 지적된 사람 IGF-1R 영역을 포함하는 아비딘-IGF-1R 융합 단백질을 사용하여 에피토프 맵핑을 수행하였다.

[2] ECD 융합은 L1+CR+L2+FnIII-1+FnIII-2+ID+FnIII-3 을 포함한다.

<340>

<341> 실시예 13: 세포 표면 IGF-1R에 대한 항체 결합

<342> 본 실시예는 세포 표면에서 발현된 IGF-1R에 대한 항IGF-1R 항체의 결합성을 검출하는 방법을 제공한다.

<343> 세포 표면에서 나타나는 항체 TQ11C, TQ25, TQ58 및 TQ59가 사람 IGF-1R에 결합하는 능력은 사람 IGF-1R 수용체를 약 3 내지 4 x 10^5 분자/세포의 수준으로 과발현하도록 유전자조작된 MCF-7 사람 유방암 세포 및 Balb/C 3T3 섬유아세포를 이용하여 평가했다. 사람 IGF-1R(약 3 x 10^5 수용체/세포)을 안정하게 과발현하는 Balb/C 3T3 세포주는 문헌[Pietrzkowski et al, 1992, Cell Growth Differentiation 3:199-205]에 기술된 바와 같이 대부분 레트로바이러스 벡터를 이용하여 유도했다. huIGF-1R을 과잉생산한느 MCF-7 유방암 세포는 pcDNA3.1 발현 벡터(Invitrogen Corp.)로 형질감염시켰다. 고농도의 hu IGF-1R(약 4 x 10^5 수용체/세포)을 발현하는 제오신 내성 세포는 항IGF-1R 모노클로날 항체 αIR3 및 PE 표지된 염소항쥐 IgG 항체(Caltag Laboratories, Burlingame, CA)를 이용하여 FACS로 선발한 후 팽창시켰다. 선발 및 팽창 과정은 4회 반복했다.

<344> IGF-1R 수용체 항체 염색 및 수용체 발현은 다음과 같이 FACS로 모니터했다: 세포는 T175 플라스크(Corning)로부터 과량의 PBS(Ca/Mg 부재)로 2회 세척한 다음, 세포 해리 완충액(Sigma) 5ml로 실온에서 10분 동안 처리하여 방출시켰다. 세포는 원심분리하여 수거하고, PBS에 재현탁시킨 후 원심분리하여 2회 세척했다. 1차 항체 염색을 위해, 항체 1㎍을 10㎕ PBS + 0.5% BSA(BPBS)에 재현탁된 10^6 세포에 첨가하고 4℃에서 1.5시간 동안 항온배양했다. 세포를 원심분리하여 수거하고 BPBS로 2회 세척하여 결합되지 않은 1차 항체를 제거했다. 세포를 BPBS 100㎕에 재현탁시키고, FITC 표지된 염소 항사람 $F(ab')_2$ (Southern Biotechnology Associates, Inc., Birmingham, AL) 1㎍과 4℃에서 30분 동안 항온배양했다. 미결합된 FITC 2차 항체를 제거하기 위해 세척한 후, 세포를 PBS+0.5% BSA 1ml에 재현탁한 후 FITC 세포 형광도를 FACSCAN(Beckton Dickson Biosciences, Franklin Lakes, NJ)으로 검출했다. 형광도 수준은 표준 곡선을 만들기 위해 소정 IGG1 결합능을 보유한 Quantum 마이크로비드(Bangs Laboratories, Inc., Fishers, IN)를 이용하여 절대 수용체 수준으로 전환시켰다. 데이터 환원은 제조자에 의해 제공된 QuickCal v2.1 소프트웨어(Verity Software House, Topsham, ME)를 이용하여 수행했다.

<345> IGF-1R 과발현체를 표지화하는 항IGF-1R 항체의 최고 형광 강도는 검사된 각 항체마다 모체 Balb/C 3T3 및 MCF-7 세포에 비해 10 내지 20배 증가했다. 이것은 IGF-1R에 특이적으로 결합하는 항체에서 예상된 결과이다. 항체 무처리되거나 FITC 표지된 2차 항체만으로 처리된 세포의 배경 형광도는 무시할 정도였다.

<346> 실시예 14: IGF-1R의 억제

<347> 본 실시예는 항IGF-1R 항체에 의한 IGF-1R의 억제를 검출하는 방법을 제공한다.

<348> 32D hu IGF-1R + IRS-1 세포 억제

<349> 사람 IGF-1R 수용체(20K/세포) 및 사람 IRS-1을 공동발현하는 쥐 32D 세포는 IGF-1R 시그날 전달의 분자 성분을 조사하기에 효과적인 시스템인 것으로 입증되었다[Valentinis et al., 1999, J Biol Chem 274: 12423-30]. 정상 32D 세포는 상기 두 유전자 산물의 쥐 동등유전자(ortholog)를 비교적 낮은 수준으로 발현한다. 32D 세포는 보통 성장 및 생존에 IL3을 필요로 한다. IGF-1 또는 IGF-2는 도 16, 패널 A에 제시된 바와 같이 32D huIGF-1R+IRS-1 세포에서 IL3을 교체할 수 있다. IGF-1 용량 반응 곡선의 EC_{50}은 약 0.5nM인 반면, IGF-2 EC_{50}(2.8nM)은 약 6배 더 높아서 IGF-1R에 대한 IGF-2의 더 약한 친화성을 보여준다. 항체 TQ11C, TQ25, TQ58 및 TQ59가 IGF-1 또는 IGF-2 자극을 차단하는 능력을 평가하기 위해, 96웰 미량역가 평판에 5% 태내 송아지 혈청(Gibco/BRL) 및 1x 페니실린, 스트렙토마이신, 글루타민(Gibco/BRL)을 함유하고 증가 농도의 항체(10^{-12}M 내지 10^{-6}M)를 함유하거나 항체 없는 RPMI(Gibco/BRL) 200㎕ 중의 30,000개의 32D hu IGF-1R+IRS-1 세포를 웰당 첨가했다. 항체와 1시간 동안 예비배양한 후 IGF-1(2nM) 또는 IGF-2(8nM)를 첨가하거나 첨가하지 않았다. 21시간 후 세포를 수거하고, DNA에 ^{3}H-티미딘의 혼입을 각 시료마다 측정했다. 분석은 3반복으로 수행했다. 항-CD20 항체를 음성 대조군으로 사용했다. 항체 TQ11C, TQ25, TQ58 및 TQ59는 각각 32D 세포의 IGF-1 및 IGF-2 매개 자극을 완전하게 차단할 수 있었다. IGF-1 및 IGF-2 무첨가 시 배경 증식의 감소는 혈청 IGF-1 및 IGF-2의 억제 때문이다. 결합 데이터는 GraphPad PRIZM™ 소프트웨어를 이용하여 분석했다. 데이터는 도 16에 제시했다.

<350> Balb/C 3T3 hu IGF-1R 세포 억제

<351> IGF-1은 IGF-1R(세포당 약 1x10^6 IGF1R)을 과발현하는 마우스 배아 섬유아세포(Balb/C 3T3 또는 NIH 3T3)의 혈청 결핍 배양물에 의한 ^{3}H-티미딘의 혼입을 크게 자극한다(Kato et al, 1993, J Biol Chem 268:2655-61;

Pietrzkowski et al, 1992, Cell Growth Differentiation 3:199-205). 이 현상은 Balb/C 3T3 세포주 hy IGF-1R 과발현체에서 IGF-1 및 IGF-2에 의해 재현된다. 두 성장 인자는 ^{3}H-티미딘 혼입을 약 20배 자극했다. IGF-1 용량 반응 곡선의 EC_{50}은 약 0.7nM인 반면, IGF-2 EC_{50}(4.4nM)은 7배 더 높았으며, 이는 IGF-1R에 비해 IGF-2의 친화성이 약한 것을 시사한다. IGF-1 또는 IGF-2 자극을 차단하는 소정 항체의 능력을 평가하기 위해 96웰 미량 역가 평판에 10% 소혈청(Giboc/BRL) 및 1x 페니실린, 스트렙토마이신, 글루타민(Giboco/BRL)을 함유하는 DMEM(Giboc/BRL) 200㎕ 부피 중의 10,000개 세포를 웰마다 접종했다. 하룻밤 동안 배양한 후, 세포가 약 80% 컨플루언스에 도달하면, 200㎕ PBS로 1회 세척한 후 성장 배지를 0.1% BSA를 함유하는 100㎕ DMEM으로 교체했다. 증가 농도(10^{-12}M 내지 10^{-6}M)의 항체를 24시간 혈청 결핍 후 첨가하거나 항체를 첨가하지 않았다. 항체와 1시간 동안 예비배양한 후, IGF-1(2nM), IGF-2(8nM) 및 ^{3}H-티미딘(1㎕Ci/웰)을 첨가했다. 24시간 후 세포를 수거하고, 각 시료마다 DNA에 ^{3}H-티미딘의 혼입을 측정했다. 분석은 3반복으로 수행했다. 검사된 각 항체는 도 17에 제시된 바와 같이 IGF-1 및 IGF-2에 의해 매개된 Balb/C 3T3 세포의 자극을 완전하게 차단할 수 있었다. 항CD20 항체는 음성 대조군으로 사용했다(도 17의 "CD20").

<352> 본 명세서에 인용된 각 참고문헌은 모든 교시내용과 모든 목적에 대해 전문을 참고인용했다.

<353>

도면의 간단한 설명

<8> 도 1은 경쇄 가변 도메인 L1 내지 L52 및 중쇄 가변 도메인 H1 내지 H52를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 제공한다.

<9> 도 2는 경쇄 가변 도메인 L1 내지 L52의 아미노산 서열을 제공한다. CDR 및 FR 영역을 표시했다.

<10> 도 3은 중쇄 가변 도메인 H1 내지 H52의 아미노산 서열을 제공한다. CDR 및 FR 영역을 표시했다.

<11> 도 4는 경쇄 가변 도메인 L1 내지 L52의 경쇄 CDR1 영역의 아미노산 서열을 제공한다. 관련 CDR 서열 그룹의 컨센서스 서열도 함께 제공했다.

<12> 도 5는 경쇄 가변 도메인 L1 내지 L52의 경쇄 CDR2 영역의 아미노산 서열을 제공한다. 관련 CDR 서열 그룹의 컨센서스 서열도 함께 제공했다.

<13> 도 6은 경쇄 가변 도메인 L1 내지 L52의 경쇄 CDR3 영역의 아미노산 서열을 제공한다. 관련 CDR 서열 그룹의 컨센서스 서열도 함께 제공했다.

<14> 도 7은 중쇄 가변 도메인 H1 내지 H52의 중쇄 CDR1 영역의 아미노산 서열을 제공한다. 관련 CDR 서열 그룹의 컨센서스 서열도 함께 제공했다.

<15> 도 8은 중쇄 가변 도메인 H1 내지 H52의 중쇄 CDR2 영역의 아미노산 서열을 제공한다. 관련 CDR 서열 그룹의 컨센서스 서열도 함께 제공했다.

<16> 도 9는 중쇄 가변 도메인 H1 내지 H52의 중쇄 CDR3 영역의 아미노산 서열을 제공한다. 관련 CDR 서열 그룹의 컨센서스 서열도 함께 제공했다.

<17> 도 10은 사람 IgG1 Fc 영역(밑줄 부위)에 융합되어 있고 중간에 카스페이스-3 절단 부위(진한 글씨)를 보유한 사람 IGF-1R 세포외 도메인의 아미노산 서열을 제공한다.

<18> 도 11은 사람 IgG1 Fc 영역(밑줄 부위)에 융합된 사람 인슐린 수용체 세포외 도메인의 아미노산 서열을 제공한다.

<19> 도 12는 C-말단에 병아리 아비딘이 융합되어 있는 사람 IGF-1R 세포외 도메인(시그날 펩타이드 포함)의 단백질 서열을 제공한다. IGF-1R ECD의 개시 met는 이 도면에서 위치 1로 표시되었다.

<20> 도 13은 사람 카파 경쇄 항체 불변 영역과 사람 IgG1 중쇄 항체 불변 영역의 폴리펩타이드 서열을 제공한다.

<21> 도 14는 4개의 파아지 디스플레이된 항체가 인슐린 수용체 Fc 또는 쥐 Fc보다 IGF-1R-Fc 분자에 훨씬 잘 결합한다는 것을 보여주는 그래프이다.

<22> 도 15는 IGF-1 및 IGF-2와 IGF-1R에 결합하기 위해 경쟁하는 특정 항체의 능력을 보여주는 그래프이다.

<23> 도 16은 32D hu IGF-1F+IRS-1 세포의 성장을 억제하기 위해 특정 항체의 능력을 보여주는 그래프이다.

<24> 도 17은 Balb/C 3T3 hu IGF-1R 세포의 성장을 억제하는 특정 항체의 능력을 보여주는 그래프이다.

<25> **발명의 개요**

<26> 일 관점에 따르면, 본 발명은 a. i. 도 6에 제시된 L1-L52의 경쇄 CDR3 서열로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 CDR3 서열과 총 2개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 경쇄 CDR3 서열; ii. $MX_1X_2X_3X_4X_5PX_6X_7$; iii. $QQX_8X_9X_{10}X_{11}PX_{12}T$; 및 iv. $QSYX_{13}X_{14}X_{15}NX_{16}X_{17}X_{18}$로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 서열을 함유하는 경쇄 CDR3; b. I. 도 9에 제시된 H1-H52의 중쇄 CDR3 서열로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 CDR3 서열과 총 3개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR3 서열; ii. $X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}X_{23}X_{24}X_{25}X_{26}X_{27}FDI$; iii. $X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}X_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}MDV$; iv. $DSSX_{39}$로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 서열을 함유하는 중쇄 CDR3; 또는 c. 상기 (a)의 경쇄 CDR3 서열 및 상기 (b)의 중쇄 CDR3 서열을 포함하며, 여기서 X_1은 글루타민 잔기 또는 글루타메이트 잔기이고, X_2는 알라닌 잔기, 글리신 잔기, 트레오닌 잔기 또는 세린 잔기이며, X_3은 류신 잔기, 페닐알라닌 잔기 또는 트레오닌 잔기이고, X_4는 글루타민 잔기, 글루타메이트 잔기 또는 히스티딘 잔기이고, X_5는 트레오닌 잔기, 메티오닌 잔기, 트립토판 잔기 또는 발린 잔기이며, X_6은 글리신 잔기, 알라닌 잔기, 발린 잔기, 류신 잔기, 이소류신 잔기, 프롤린 잔기, 페닐알라닌 잔기, 메티오닌 잔기, 트립토판 잔기 또는 시스테인 잔기이고, X_7은 트레오닌 잔기, 알라닌 잔기 또는 세린 잔기이고, X_8은 아르기닌 잔기, 세린 잔기, 류신 잔기 또는 알라닌 잔기이며, X_9는 아스파라긴 잔기, 세린 잔기 또는 히스티딘 잔기이고, X_{10}은 아스파라긴 잔기 또는 세린 잔기이고, X_1은 트립토판 잔기, 발린 잔기, 티로신 잔기, 프롤린 잔기 또는 페닐알라닌 잔기이고, X_{12}는 류신 잔기, 티로신 잔기 또는 이소류신 잔기이며, X_{13}은 아스파테이트 잔기 또는 글루타민 잔기, X_{14}는 세린 잔기 또는 프롤린 잔기이고, X_{15}는 세린 잔기, 티로신 잔기, 아스파테이트 잔기 또는 알라닌 잔기이며, X_{16}은 글루타민 잔기, 아르기닌 잔기, 발린 잔기 또는 트립토판 잔기이고, X_{17}은 아르기닌 잔기, 발린 잔기 또는 이소류신 잔기이거나, 결실되며, X_{18}은 발린 잔기이거나, 결실되고, X_{19}는 글루타메이트 잔기이거나 결실되며, X_{20}은 티로신 잔기, 글리신 잔기 또는 세린 잔기이거나, 결실되고, X_{21}은 세린 잔기, 아스파라긴 잔기, 트립토판 잔기, 글루타메이트 잔기 또는 아스파테이트 잔기이거나, 결실되며, X_{22}는 세린 잔기, 아스파테이트 잔기, 트립토판 잔기, 알라닌 잔기, 아르기닌 잔기, 트레오닌 잔기, 글루타민 잔기, 류신 잔기 또는 글루타메이트 잔기이거나 결실되고, X_{23}은 세린 잔기, 글리신 잔기, 아스파라긴 잔기, 트레오닌 잔기, 트립토판 잔기, 발린 잔기, 알라닌 잔기 또는 이소류신 잔기이고, X_{24}는 아르기닌 잔기, 글루타민 잔기, 티로신 잔기, 발린 잔기, 알라닌 잔기, 글리신 잔기, 세린 잔기, 페닐알라닌 잔기 또는 트립토판 잔기이며, X_{25}는 아스파라긴 잔기, 류신 잔기, 아스파테이트 잔기, 트레오닌 잔기, 트립토판 잔기, 티로신 잔기, 발린 잔기, 알라닌 잔기 또는 히스티딘 잔기이고, X_{26}은 아스파테이트 잔기, 세린 잔기, 아스파라긴 잔기 또는 글루타민 잔기이며, X_{27}은 알라닌 잔기 또는 프롤린 잔기이고, X_{28}은 알라닌 잔기이거나 결실되고, X_{29}는 글루타메이트 잔기, 티로신 잔기, 또는 글리신 잔기이거나 결실되며, X_{30}은 아르기닌 잔기, 세린 잔기이거나 결실되고, X_{31}은 글리신 잔기, 아스파테이트 잔기, 발린 잔기, 세린 잔기이거나 결실되고, X_{32}는 세린 잔기, 아스파테이트 잔기, 글리신 잔기이거나 결실되고, X_{33}은 페닐알라닌 잔기, 아스파테이트 잔기, 티로신 잔기, 글리신 잔기, 세린 잔기, 히스티딘 잔기, 트립토판 잔기이거나 결실되고, X_{34}는 트립토판 잔기, 아스파테이트 잔기, 티로신 잔기, 세린 잔기이거나 결실되고, X_{35}는 아스파테이트 잔기, 글루타메이트 잔기, 아르기닌 잔기, 세린 잔기, 글리신 잔기, 티로신 잔기 또는 트립토판 잔기이고, X_{36}은 티로신 잔기, 리신 잔기, 이소류신 잔기, 류신 잔기 또는 페닐알라닌 잔기이고, X_{37}은 티로신 잔기, 세린 잔기, 페닐알라닌 잔기, 아스파테이트 잔기 또는 글리신 잔기이고, X_{38}은 글리신 잔기, 아스파라긴 잔기 또는 티로신 잔기이고, X_{39}는 발린 잔기, 글리신 잔기 또는 세린 잔기이고; 사람 IGF-1R에 특이적으로 결합하는 분리된 항원 결합 단백질을 제공한다. 일 양태에 따르면, 분리된 항원 결합 단백질은 a. 도 4에 제시된 L1-L52의 CDR1 서열과 총 6개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 경쇄 CDR1 서열; b. 도 5에 제시된 L1-L52의 CDR2 서열과 총 2개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 경쇄 CDR2 서열; c. 도 6에 제시된 L1-L52의 CDR3 서열과 총 3개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 경쇄 CDR3 서열; d. 도 7에 제시된 H1-H52의 CDR1 서열과 총 2개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결

실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR1 서열; e. 도 8에 제시된 H1-H52의 CDR2 서열과 총 5개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR2 서열; 및 f. 도 9에 제시된 H1-H52의 CDR3 서열과 총 4개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR3 서열로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 아미노산 서열을 함유한다. 다른 양태에 따르면, 분리된 항원 결합 단백질은 a. 도 4에 제시된 L1-L52의 CDR1 서열과 총 5개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 경쇄 CDR1 서열; b. 도 5에 제시된 L1-L52의 CDR2 서열과 총 1개의 아미노산 첨가, 치환 또는 결실에 의해 차이가 나는 경쇄 CDR2 서열; c. 도 6에 제시된 L1-L52의 CDR3 서열과 총 2개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 경쇄 CDR3 서열; d. 도 7에 제시된 H1-H52의 CDR1 서열과 총 1개의 아미노산 첨가, 치환 또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR1 서열; e. 도 8에 제시된 H1-H52의 CDR2 서열과 총 4개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR2 서열; 및 f. 도 9에 제시된 H1-H52의 CDR3 서열과 총 3개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR3 서열로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 아미노산 서열을 함유한다. 다른 양태에 따르면, 분리된 항원 결합 단백질은 a. 도 4에 제시된 L1-L52의 CDR1 서열과 총 4개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 경쇄 CDR1 서열; b. 도 5에 제시된 L1-L52의 경쇄 CDR2 서열; c. 도 6에 제시된 L1-L52의 CDR3 서열과 총 1개의 아미노산 첨가, 치환 또는 결실에 의해 차이가 나는 경쇄 CDR3 서열; d. 도 7에 제시된 H1-H52의 중쇄 CDR1 서열; e. 도 8에 제시된 H1-H52의 CDR2 서열과 총 3개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR2 서열; 및 f. 도 9에 제시된 H1-H52의 CDR3 서열과 총 2개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR3 서열로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 아미노산 서열을 함유한다. 다른 양태에 따르면, 분리된 항원 결합 단백질은 a. 도 4에 제시된 L1-L52의 CDR1 서열과 총 3개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 경쇄 CDR1 서열; b. 도 6에 제시된 L1-L52의 경쇄 CDR3 서열; c. 도 8에 제시된 H1-H52의 CDR2 서열과 총 2개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR2 서열; 및 d. 도 9에 제시된 H1-H52의 CDR3 서열과 총 1개의 아미노산 첨가, 치환 또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR3 서열로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 아미노산 서열을 함유한다. 다른 양태에 따르면, 분리된 항원 결합 단백질은 a. 도 4에 제시된 L1-L52의 CDR1 서열과 총 2개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 경쇄 CDR1 서열; b. 도 8에 제시된 H1-H52의 CDR2 서열과 총 1개의 아미노산 첨가, 치환 또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR2 서열; 및 c. 도 9에 제시된 H1-H52의 중쇄 CDR3 서열로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 아미노산 서열을 함유한다. 다른 양태에 따르면, 분리된 항원 결합 단백질은 a. 도 4에 제시된 L1-L52의 CDR1 서열과 총 1개의 아미노산 첨가, 치환 또는 결실에 의해 차이가 나는 경쇄 CDR1 서열; b. 도 8에 제시된 H1-H52의 중쇄 CDR2 서열로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 아미노산 서열을 함유한다. 또 다른 양태에 따르면, 분리된 항원 결합 단백질은 도 4에 제시된 L1-L52의 CDR1 서열을 함유한다. 다른 양태에 따르면, 분리된 항원 결합 단백질은 a. i. RSSQSLLHSNGYNYLD; ii. RASQ(G/S)(I/V)(G/S)X(Y/F)L(A/N); 및 iii. RSSQS(L/I)XXXXX 으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 경쇄 CDR1 서열; b. i. LGSNRAS; ii. AASTLQS; 및 iii. EDNXRPS로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 경쇄 CDR2 서열; c. i. SSNWWS; ii. XYYWS; 및 iii. SYAM(S/H)로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 중쇄 CDR1 서열; 및 d. i. (E/I)(I/V)(Y/N)(H/Y)SGST(N/Y)YNPSLKS; 및 ii. XIS(G/S)SG(G/S)STYYADSVKG로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 중쇄 CDR2 서열로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 아미노산 서열을 함유하며, 여기서 괄호 안에 포함된 아미노산 잔기 기호는 서열 중의 동일 위치에 존재하는 대체 잔기를 나타내고, 각 X는 독립적으로 임의의 아미노산 잔기이고, 각 Z는 독립적으로 글리신 잔기, 알라닌 잔기, 발린 잔기, 류신 잔기, 이소류신 잔기, 프롤린 잔기, 페닐알라닌 잔기, 메티오닌 잔기, 트립토판 잔기 또는 시스테인 잔기이다. 다른 양태에 따르면, 분리된 항원 결합 단백질은 도 9에 제시된 H1-H52의 CDR3 서열과 총 2개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR3 서열을 함유한다. 다른 양태에 따르면, 분리된 항원 결합 단백질은 도 9에 제시된 H1-H52의 CDR3 서열과 총 1개의 아미노산 첨가, 치환 또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR3 서열을 함유한다. 또 다른 양태에 따르면, 분리된 항원 결합 단백질은 도 9에 제시된 H1-H52의 중쇄 CDR3 서열을 함유한다. 또 다른 양태에 따르면, 분리된 항원 결합 단백질은 a. 도 4에 제시된 L1-L52의 CDR1 서열과 총 6개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 경쇄 CDR1 서열; b. 도 5에 제시된 L1-L52의 CDR2 서열과 총 2개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 경쇄 CDR2 서열; c. 도 6에 제시된 L1-L52의 CDR3 서열과 총 3개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 경쇄 CDR3 서열; d. 도 7에 제시된 H1-H52의 CDR1 서열과 총 2개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR1 서열; e. 도 8에 제시된 H1-H52의 CDR2 서열과 총 5개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR2 서열; 및 f. 도 9에 제시된 H1-H52의 CDR3 서열과 총 4개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR3 서열로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 아미노산 서열 2개를 함유한다. 또 다른 양태에 따르면, 분리된 항원 결합 단백질은 a. 도 4에 제시된 L1-L52의 CDR1 서열과 총 6개

이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 경쇄 CDR1 서열; b. 도 5에 제시된 L1-L52의 CDR2 서열과 총 2개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 경쇄 CDR2 서열; c. 도 6에 제시된 L1-L52의 CDR3 서열과 총 3개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 경쇄 CDR3 서열; d. 도 7에 제시된 H1-H52의 CDR1 서열과 총 2개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR1 서열; e. 도 8에 제시된 H1-H52의 CDR2 서열과 총 5개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR2 서열; 및 f. 도 9에 제시된 H1-H52의 CDR3 서열과 총 4개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR3 서열로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 아미노산 서열 3개를 함유한다. 또 다른 양태에 따르면, 분리된 항원 결합 단백질은 a. 도 4에 제시된 L1-L52의 CDR1 서열과 총 6개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 경쇄 CDR1 서열; b. 도 5에 제시된 L1-L52의 CDR2 서열과 총 2개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 경쇄 CDR2 서열; c. 도 6에 제시된 L1-L52의 CDR3 서열과 총 3개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 경쇄 CDR3 서열; d. 도 7에 제시된 H1-H52의 CDR1 서열과 총 2개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR1 서열; e. 도 8에 제시된 H1-H52의 CDR2 서열과 총 5개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR2 서열; 및 f. 도 9에 제시된 H1-H52의 CDR3 서열과 총 4개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR3 서열로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 아미노산 서열 4개를 함유한다. 또 다른 양태에 따르면, 분리된 항원 결합 단백질은 a. 도 4에 제시된 L1-L52의 CDR1 서열과 총 6개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 경쇄 CDR1 서열; b. 도 5에 제시된 L1-L52의 CDR2 서열과 총 2개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 경쇄 CDR2 서열; c. 도 6에 제시된 L1-L52의 CDR3 서열과 총 3개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 경쇄 CDR3 서열; d. 도 7에 제시된 H1-H52의 CDR1 서열과 총 2개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR1 서열; e. 도 8에 제시된 H1-H52의 CDR2 서열과 총 5개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR2 서열; 및 f. 도 9에 제시된 H1-H52의 CDR3 서열과 총 4개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR3 서열로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 아미노산 서열 5개를 함유한다. 다른 양태에 따르면, 분리된 항원 결합 단백질은 a. 도 4에 제시된 L1-L52의 CDR1 서열과 총 6개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 경쇄 CDR1 서열; b. 도 5에 제시된 L1-L52의 CDR2 서열과 총 2개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 경쇄 CDR2 서열; c. 도 6에 제시된 L1-L52의 CDR3 서열과 총 3개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 경쇄 CDR3 서열; d. 도 7에 제시된 H1-H52의 CDR1 서열과 총 2개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR1 서열; e. 도 8에 제시된 H1-H52의 CDR2 서열과 총 5개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR2 서열; 및 f. 도 9에 제시된 H1-H52의 CDR3 서열과 총 4개 이하의 아미노산 첨가, 치환 및/또는 결실에 의해 차이가 나는 중쇄 CDR3 서열을 함유한다. 또 다른 양태에 따르면, 분리된 항원 결합 단백질은 a. i. 도 4에 제시된 경쇄 CDR1 서열; ii. 도 5에 제시된 경쇄 CDR2 서열; 및 iii. 도 6에 제시된 경쇄 CDR3 서열을 함유하는 경쇄 가변 도메인; b. i. 도 7에 제시된 중쇄 CDR1 서열; ii. 도 8에 제시된 중쇄 CDR2 서열; 및 iii. 도 9에 제시된 중쇄 CDR3 서열을 함유하는 중쇄 가변 도메인; 또는 c. 상기 (a)의 경쇄 가변 도메인과 상기 (b)의 중쇄 가변 도메인을 함유한다. 또 다른 양태에 따르면, 분리된 항원 결합 단백질은 a. L1-L52로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 같은 경쇄 가변 도메인 서열의 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열과 각각 동일한 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열; b. H1-H52로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 같은 중쇄 가변 도메인 서열의 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열과 각각 동일한 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열; 또는 c. 상기 (a)의 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열 및 상기 (b)의 중쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 함유한다.

<27> 다른 관점에 따르면, 본 발명은 a. i. 도 2에 제시된 L1-L52의 경쇄 가변 도메인 서열과 80% 이상 동일한 아미노산 서열; ii. 도 2에 제시된 L1-L52의 경쇄 가변 도메인 서열의 15개 이상의 연속 아미노산 잔기를 함유하는 아미노산 서열; iii. 도 1에 제시된 L1-L52의 경쇄 가변 도메인 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열과 80% 이상 동일한 폴리뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화된 아미노산 서열; 및 iv. 중간 엄중 조건 하에서 도 1에 제시된 L1-L52의 경쇄 가변 도메인 서열로 이루어진 폴리뉴클레오타이드의 상보체에 하이브리드화하는 폴리뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화된 아미노산 서열로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 경쇄 가변 도메인 서열; b. i. 도 2에 제시된 H1-H52의 중쇄 가변 도메인 서열과 80% 이상 동일한 아미노산 서열; ii. 도 2에 제시된 H1-H52의 중쇄 가변 도메인 서열의 15개 이상의 연속 아미노산 잔기를 함유하는 아미노산 서열; iii. 도 1에 제시된 H1-H52의 중쇄 가변 도메인 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열과 80% 이상 동일한 폴리뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화된 아미노산 서열; 및 iv. 중간 엄중 조건 하에서 도 1에 제시된 H1-H52의 중쇄 가변 도메인 서열로 이루어진 폴리뉴클레오타이드의 상보체에 하이브리드화하는 폴리뉴클레오타이드 서열에 의해 암

호화된 아미노산 서열로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 중쇄 가변 도메인 서열; 또는 c. 상기 (a)의 경쇄 가변 도메인 및 상기 (b)의 중쇄 가변 도메인을 함유하며, 사람 IGF-1R에 결합하는 분리된 항원 결합 단백질을 제공한다. 일 양태에 따르면, 분리된 항원 결합 단백질은 a. i. 도 2에 제시된 L1-L52의 경쇄 가변 도메인 서열과 85% 이상 동일한 아미노산 서열; ii. 도 2에 제시된 L1-L52의 경쇄 가변 도메인 서열의 25개 이상의 연속 아미노산 잔기를 함유하는 아미노산 서열; iii. 도 1에 제시된 L1-L52의 경쇄 가변 도메인 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열과 85% 이상 동일한 폴리뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화된 아미노산 서열; 및 iv. 높은 엄중 조건 하에서 도 1에 제시된 L1-L52의 경쇄 가변 도메인 서열로 이루어진 폴리뉴클레오타이드의 상보체에 하이브리드화하는 폴리뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화된 아미노산 서열로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 경쇄 가변 도메인 서열; b. i. 도 2에 제시된 H1-H52의 중쇄 가변 도메인 서열과 85% 이상 동일한 아미노산 서열; ii. 도 2에 제시된 H1-H52의 중쇄 가변 도메인 서열의 25개 이상의 연속 아미노산 잔기를 함유하는 아미노산 서열; iii. 도 1에 제시된 H1-H52의 중쇄 가변 도메인 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열과 85% 이상 동일한 폴리뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화된 아미노산 서열; 및 iv. 높은 엄중 조건 하에서 도 1에 제시된 H1-H52의 중쇄 가변 도메인 서열로 이루어진 폴리뉴클레오타이드의 상보체에 하이브리드화하는 폴리뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화된 아미노산 서열로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 중쇄 가변 도메인 서열; 또는 c. 상기 (a)의 경쇄 가변 도메인 및 상기 (b)의 중쇄 가변 도메인을 함유한다. 다른 양태에 따르면, 분리된 항원 결합 단백질은 a. i. 도 2에 제시된 L1-L52의 경쇄 가변 도메인 서열과 90% 이상 동일한 아미노산 서열; ii. 도 2에 제시된 L1-L52의 경쇄 가변 도메인 서열의 35개 이상의 연속 아미노산 잔기를 함유하는 아미노산 서열; 및 iii. 도 1에 제시된 L1-L52의 경쇄 가변 도메인 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열과 90% 이상 동일한 폴리뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화된 아미노산 서열로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 경쇄 가변 도메인 서열; b. i. 도 2에 제시된 H1-H52의 중쇄 가변 도메인 서열과 90% 이상 동일한 아미노산 서열; ii. 도 2에 제시된 H1-H52의 중쇄 가변 도메인 서열의 35개 이상의 연속 아미노산 잔기를 함유하는 아미노산 서열; 및 iii. 도 1에 제시된 H1-H52의 중쇄 가변 도메인 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열과 90% 이상 동일한 폴리뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화된 아미노산 서열로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 중쇄 가변 도메인 서열; 또는 c. 상기 (a)의 경쇄 가변 도메인 및 상기 (b)의 중쇄 가변 도메인을 함유한다. 또 다른 양태에 따르면, 분리된 항원 결합 단백질은 a. i. 도 2에 제시된 L1-L52의 경쇄 가변 도메인 서열과 95% 이상 동일한 아미노산 서열; ii. 도 2에 제시된 L1-L52의 경쇄 가변 도메인 서열의 50개 이상의 연속 아미노산 잔기를 함유하는 아미노산 서열; 및 iii. 도 1에 제시된 L1-L52의 경쇄 가변 도메인 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열과 95% 이상 동일한 폴리뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화된 아미노산 서열로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 경쇄 가변 도메인 서열; b. i. 도 2에 제시된 H1-H52의 중쇄 가변 도메인 서열과 95% 이상 동일한 아미노산 서열; ii. 도 2에 제시된 H1-H52의 중쇄 가변 도메인 서열의 50개 이상의 연속 아미노산 잔기를 함유하는 아미노산 서열; 및 iii. 도 1에 제시된 H1-H52의 중쇄 가변 도메인 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열과 95% 이상 동일한 폴리뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화된 아미노산 서열로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 중쇄 가변 도메인 서열; 또는 c. 상기 (a)의 경쇄 가변 도메인 및 상기 (b)의 중쇄 가변 도메인을 함유한다. 또 다른 양태에 따르면, 분리된 항원 결합 단백질은 a. i. 도 2에 제시된 L1-L52의 경쇄 가변 도메인 서열과 97% 이상 동일한 아미노산 서열; ii. 도 2에 제시된 L1-L52의 경쇄 가변 도메인 서열의 75개 이상의 연속 아미노산 잔기를 함유하는 아미노산 서열; 및 iii. 도 1에 제시된 L1-L52의 경쇄 가변 도메인 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열과 97% 이상 동일한 폴리뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화된 아미노산 서열로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 경쇄 가변 도메인 서열; b. i. 도 2에 제시된 H1-H52의 중쇄 가변 도메인 서열과 97% 이상 동일한 아미노산 서열; ii. 도 2에 제시된 H1-H52의 중쇄 가변 도메인 서열의 75개 이상의 연속 아미노산 잔기를 함유하는 아미노산 서열; 및 iii. 도 1에 제시된 H1-H52의 중쇄 가변 도메인 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열과 97% 이상 동일한 폴리뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화된 아미노산 서열로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 중쇄 가변 도메인 서열; 또는 c. 상기 (a)의 경쇄 가변 도메인 및 상기 (b)의 중쇄 가변 도메인을 함유한다. 또 다른 양태에 따르면, 분리된 항원 결합 단백질은 a. i. 도 2에 제시된 L1-L52의 경쇄 가변 도메인 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열; ii. 도 2에 제시된 L1-L52의 경쇄 가변 도메인 서열의 90개 이상의 연속 아미노산 잔기를 함유하는 아미노산 서열; 및 iii. 도 1에 제시된 L1-L52의 경쇄 가변 도메인 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열과 99% 이상 동일한 폴리뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화된 아미노산 서열로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 경쇄 가변 도메인 서열; b. i. 도 2에 제시된 H1-H52의 중쇄 가변 도메인 서열과 99% 이상 동일한 아미노산 서열; ii. 도 2에 제시된 H1-H52의 중쇄 가변 도메인 서열의 90개 이상의 연속 아미노산 잔기를 함유하는 아미노산 서열; 및 iii. 도 1에 제시된 H1-H52의 중쇄 가변 도메인 서열을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열과 99% 이상 동일한 폴리뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화된 아미노산 서열로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 중쇄 가변 도메인 서열; 또는 c. 상기 (a)의 경쇄 가변 도메인 및 상기 (b)의 중쇄 가

변 도메인을 함유한다. 다른 양태에 따르면, 분리된 항원 결합 단백질은 a. 도 2에 제시된 L1-L52로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 경쇄 가변 도메인 서열; b. 도 3에 제시된 H1-H52로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 중쇄 가변 도메인 서열; 또는 c. (a)의 경쇄 가변 도메인과 (b)의 중쇄 가변 도메인을 함유한다. 또 다른 양태에 따르면, 분리된 항원 결합 단백질은 L1H1, L2H2, L3H3, L4H4, L5H5, L6H6, L7H7, L8H8, L9H9, L10H10, L11H11, L12H12, L13H13, L14H14, L15H15, L16H16, L17H17, L18H18, L19H19, L20H20, L21H21, L22H22, L23H23, L24H24, L25H25, L26H26, L27H27, L28H28, L29H29, L30H30, L31H31, L32H32, L33H33, L34H34, L35H35, L36H36, L37H37, L38H38, L39H39, L40H40, L41H41, L42H42, L43H43, L44H44, L45H45, L46H46, L47H47, L48H48, L49H49, L50H50, L51H51 및 L52H52로 이루어진 조합의 그룹 중에서 선택되는 경쇄 가변 도메인과 중쇄 가변 도메인의 조합을 포함한다. 또 다른 양태에 따르면, 분리된 항원 결합 단백질은 추가로 a. 도 13의 카파 경쇄 불변 서열, b. 도 13의 IgG1 중쇄 불변 서열 또는 c. 도 13의 카파 경쇄 불변 서열 및 도 13의 IgG1 중쇄 불변 서열을 포함한다. 또 다른 양태에 따르면, 분리된 항원 결합 단백질은 IGF-1R에 결합하면, a. IGF-1R을 억제하거나; b. IGF-1R을 활성화하거나; c. IGF-1R에 결합하기 위해 참조 항체와 교차 경쟁하거나; d. 상기 참조 항체와 동일한 IGF-1R의 에피토프에 결합하거나; e. 상기 참조 항체와 거의 동일한 Kd로 IGF-1R에 결합하거나; 또는 f. 상기 참조 항체와 거의 동일한 속도 상수(off rate)로 IGF-1R에 결합하는 것이며, 상기 참조 항체는 L1H1, L2H2, L3H3, L4H4, L5H5, L6H6, L7H7, L8H8, L9H9, L10H10, L11H11, L12H12, L13H13, L14H14, L15H15, L16H16, L17H17, L18H18, L19H19, L20H20, L21H21, L22H22, L23H23, L24H24, L25H25, L26H26, L27H27, L28H28, L29H29, L30H30, L31H31, L32H32, L33H33, L34H34, L35H35, L36H36, L37H37, L38H38, L39H39, L40H40, L41H41, L42H42, L43H43, L44H44, L45H45, L46H46, L47H47, L48H48, L49H49, L50H50, L51H51, 및 L52H52로 이루어진 조합의 그룹 중에서 선택되는 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 서열의 조합을 포함한다. 다른 양태에 따르면, 분리된 항우너 결합 단백질은 사람 IGF-1R에 결합하면, IGF-1 및/또는 IGF-2가 상기 사람 IGF-1R에 결합하는 것을 억제한다. 또 다른 양태에 따르면, 분리된 항원 결합 단백질은 혈청, IGF-1 및 IGF-2로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 성장 자극제의 존재 하에서 암세포의 성장을 약 80% 넘게 억제한다. 또 다른 양태에 따르면, 상기 암세포는 MCF-7 사람 유방암세포이다. 또 다른 양태에 따르면, 분리된 항원 결합 단백질은 사람 인슐린 수용체에 대한 선택율보다 적어도 50배 넘는 선택율로 사람 IGF-1R에 결합한다. 또 다른 양태에 따르면, 분리된 항원 결합 단백질은 생체내에서 종양 성장을 억제한다. 또 다른 양태에 따르면, 분리된 항원 결합 단백질은 IGF-1R 매개의 티로신 인산화를 억제한다. 또 다른 양태에 따르면, 분리된 항원 결합 단백질은 사람을 제외한 영장류, 사이노몰로거스 원숭이(Cynomologous monkey), 침팬지, 영장류를 제외한 포유동물, 설치류, 마우스, 래트, 햄스터, 기니아피그, 고양이 또는 개의 IGF-1R에 특이적으로 결합한다. 또 다른 양태에 따르면, 분리된 항원 결합 단백질은 a. 사람 항체; b. 사람화된 항체; c. 키메라 항체; d. 모노클로날 항체; e. 폴리클로날 항체; f. 재조합 항체; g. 항원 결합 항체 단편; h. 단일쇄 항체; i. 이중항체(diabody); j. 삼중항체(triabody); k. 사중항체(teterabody); l. Fab 단편; m. $F(ab')_2$ 단편; n. 도메인 항체; o. IgD 항체; p. IgE 항체; q. IgM 항체; r. IgG1 항체; s. IgG2 항체; t. IgG3 항체; u. IgG4 항체; 또는 v. H 쇄내 이황화 결합을 형성하는 경향을 완화시키는 힌지(hinge) 영역 중의 적어도 하나의 돌연변이를 보유한 IgG4 항체를 포함한다.

<28> 다른 관점에 따르면, 본 발명은 상기 항원 결합 단백질의 경쇄, 중쇄 또는 이 둘 모두를 암호화하는 서열을 함유하는 분리된 폴리뉴클레오타이드를 제공한다. 일 양태에 따르면, 상기 폴리뉴클레오타이드는 도 1의 경쇄 가변 도메인 핵산 서열 및/또는 도 1의 중쇄 가변 도메인 핵산 서열을 함유한다. 다른 양태에 따르면, 플라스미드가 상기 분리된 폴리뉴클레오타이드를 함유한다. 또 다른 양태에 따르면, 상기 플라스미드는 발현 벡터이다. 다른 양태에 따르면, 분리된 세포는 상기 폴리뉴클레오타이드를 함유한다. 또 다른 양태에 따르면, 세포의 염색체가 상기 폴리뉴클레오타이드를 함유한다. 또 다른 양태에 따르면, 세포가 하이브리도마이다. 또 다른 양태에 따르면, 발현 벡터가 상기 폴리뉴클레오타이드를 함유한다. 또 다른 양태에 따르면, 상기 세포가 CHO 세포이다. 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 분리된 세포를 상기 항원 결합 단백질을 발현시키는 조건 하에서 배양하는 것을 포함하여, 사람 IGF-1R에 결합하는 항원 결합 단백질의 제조방법을 제공한다.

<29> 다른 관점에 따르면, 본 발명은 항원 결합 단백질을 함유하는 약제학적 조성물을 제공한다. 일 양태에 따르면, 본 발명은 이러한 약제학적 조성물을 검체에게 투여하여, 이 검체의 IGF-1R의 활성을 저하시켜 치료할 수 있는 검체의 이상을 치료하는 방법을 제공한다. 다른 양태에 따르면, 검체는 사람이다. 또 다른 양태에 따르면, 이상은 다발골수종, 액체 종양, 간암, 흉선 장애, T 세포 매개 자가면역 질환, 내분비계 장애, 허혈 또는 신경퇴행성 장애이다. 다른 양태에 따르면, 액체 종양은 급성 림프구성 백혈병(ALL) 및 만성 골수백혈병(CML)으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 것이고; 상기 간암은 간세포암(hepatoma); 간세포 암종, 쓸개관암종, 맥관육종, 혈관육종, 간모세포종으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 것이며; 상기 흉선 장애는 흉선종 및 갑상선염으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 것이고; 상기 T 세포 매개 자가면역질환은 다발성경화증, 류마티스성 관절염, 전

신홍반루푸스(SLE), 그레이브씨병, 하시모토씨 갑상선염, 중증근육무력증, 자가면역 갑상선염, 베체트씨병으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 것이며; 상기 내분비계 장애는 타입 II 당뇨병, 갑상선항진증, 갑상선저하증, 갑상선염, 부신피질항진증 및 부신피질저하증으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 것이고; 상기 허혈은 심장경색후 허혈이고; 또는 상기 신경퇴행성 장애는 알쯔하이머병이다. 다른 양태에 따르면, 상기 이상은 말단비대증, 방광암, 윌름즈종양, 난소암, 췌장암, 양성전립선비대증, 유방암, 전립선암, 골암, 폐암, 결장직장암, 경부암, 윤활막육종, 전이유암종 관련 설사, 혈관작용 장 펩타이드 분비 종양, 거인증, 건선, 죽상경화증, 혈관의 평활근 재협착, 부적절한 미세혈관 증식, 아교모세포종, 속질모세포종, 두경부 편평세포암, 구강암, 구강백색판증, 전립선 상피내 종양, 항문암, 식도암, 위암, 골암, 전이암, 적색 진성적혈구 증가증, 산화 스트레스 관련 양성 이상, 조산아 망막병증, 급성 호흡곤란증후군, 아세트아미노펜 남용, 기관지폐형성이상, 낭성 섬유증, 폐 섬유증 및 당뇨 망막병증으로 이루어진 그룹 중에서 선택된다. 다른 양태에 따르면, 상기 방법은 제2 치료를 상기 검체에게 실시하는 것을 포함한다. 다른 양태에 따르면, 상기 제2 치료는 상기 약제학적 조성물을 상기 검체에게 투여하기 전 및/또는 동시 및/또는 후에 상기 검체에게 실시한다. 또 다른 양태에 따르면, 상기 제2 치료는 방사선 치료, 수술 또는 제2 약제학적 조성물을 포함한다. 또 다른 양태에 따르면, 상기 제2 약제학적 조성물은 코르티코스테로이드, 항구토제, 온단세트론 염산염, 그라니세트론 염산염, 메트로클로프라미드, 돔페리돈, 할로페리돌, 사이클리진, 로라제팜, 프로클로르페라진, 덱사메타손, 레보메프로마진, 트로피세트론, 암 백신, GM-CSF 억제제, GM-CSF DNA 백신, 세포계 백신, 수지상세포 백신, 재조합 바이러스 백신, 열충격 단백질(HSP) 백신, 동종이형 종양 백신, 자가종양 백신, 진통제, 이부프로펜, 나프록센, 콜린 마그네슘 트리살리실레이트, 옥시코돈 염산염, 혈관형성억제제, 항혈관형성제, 베바시주마브(bevacizumab), 항VEGF 항체, 항VEGF 수용체 항체, 가용성 VEGF 수용체 단편, 항TWEAK 항체, 항TWEAK 수용체 항체, 가용성 TWEAK 수용체 단편, AMG706, AMG386, 항증식제, 파네실 단백질 트란스퍼라제 억제제, αvβ3 억제제, αvβ5 억제제, p53 억제제, Kit 수용체 억제제, ret 수용체 억제제, PDGFR 억제제, 성장 호르몬 분비 억제제, 안지오포이에틴 억제제, 종양 침윤성 대식세포 억제제, c-fms 억제제, 항-c-fms 억제제, CSF-1 억제제, 항-CSF-1 항체, 가용성 c-fms 단편, 페그비소만트, 젬시타빈, 파니투무마브, 이리노테칸 및 SN-38로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 제제를 함유한다. 다른 양태에 따르면, 상기 방법은 상기 검체에게 제3 치료를 실시하는 것을 포함한다. 다른 양태에 따르면, 상기 이상은 암이고, 상기 제2 치료는 파니투무마브(panitumumab)를 투여하는 것을 포함하며, 상기 제3 치료는 젬시타빈(gemcitabine)을 투여하는 것을 포함한다. 다른 양태에 따르면, 상기 이상은 말단비대증, 방광암, 윌름즈종양, 난소암, 췌장암, 양성전립선비대증, 유방암, 전립선암, 골암, 폐암, 결장직장암, 경부암, 윤활막육종, 전이유암종 관련 설사, 혈관작용 장 펩타이드 분비 종양, 거인증, 건선, 죽상경화증, 혈관의 평활근 재협착, 부적절한 미세혈관 증식, 아교모세포종, 속질모세포종, 두경부 편평세포암, 구강암, 구강백색판증, 전립선 상피내 종양, 항문암, 식도암, 위암, 골암, 전이암, 적색 진성적혈구 증가증, 산화 스트레스 관련 양성 이상, 조산아 망막병증, 급성 호흡곤란증후군, 아세트아미노펜 남용, 기관지폐형성이상, 낭성 섬유증, 폐 섬유증 및 당뇨 망막병증으로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.

<30> 다른 관점으로서, 본 발명은 상기 검체에게 상기 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 검체의 수명 연장 방법을 제공한다.

<31> 또 다른 관점으로서, 본 발명은 상기 검체에게 상기 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하여, 치료를 요하는 검체의 IGF-1R 활성을 저하시키는 방법을 제공한다.

<32> 또 다른 관점으로서, 본 발명은 상기 검체에게 상기 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하여, 치료를 요하는 검체의 IGF-1R 시그날 전달을 저하시키는 방법을 제공한다.

<33> 또 다른 관점으로서, 본 발명은 상기 검체에게 상기 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하여, 치료를 요하는 검체 중의 IGF-1R에 대한 IGF-1 및/또는 IGF-2의 결합을 억제하는 방법을 제공한다.

도면

도면1a

L1 (서열번호 1)

```
       GAT GTTGTGATGA CTCAGTCTCC ACTCTCCCTG CCCGTCACCC CTGGAGAGCC GGCCTCCATC
TCCTGCAGGT CTAGTCAGAG CCTCCTGCAT AGTAGTGGAT ACAACTATTT GGATTGGTAC CTGCAGAAGC
CAGGGCAGTC TCCACAGCTC CTGATCTATT TGGGTTCTAA TCGGGCCTCC GGGGTCCCTG ACAGGTTCAG
TGGCAGTGGA TCAGGCACAG ATTTTACACT GAAAATCAGC AGAGTGGAGG CTGAGGATGT TGGGGTTTAT
TACTGCATGC AAGCTCTACA AACTCCGATC ACCTTCGGCC AAGGGACACG ACTGGAGATT AAA
```

L2 (서열번호 3)

```
       GAT GTTGTGATGA CTCAGTCTCC ACTCTCCCTG CCCGTCACCC CTGGAGAGCC GGCCTCCATC
TCCTGCAGGT CTAGTCAGAG CCTCCTGCAT AGTAATGGAT ACAACTATTT GGATTGGTAC CTGCAGAAGC
CAGGGCAGTC TCCACAGCTC CTGATCTATT TGGGTTCTAA TCGGGCCTCC GGGGTCCCTG ACAGGTTCAG
TGGCAGTGGA TCAGGCACAG ATTTTACACT GAAAATCAGC AGAGTGGAGG CTGAGGATGT TGGGGTTTAT
TACTGCATGC AAGCTCTACA AACTCCGATC ACCTTCGGCC AAGGGACACG ACTGGAGATT AAA
```

L3 (서열번호 5)

```
       GAT GTTGTGATGA CTCAGTCTCC ACTCTCCCTG CCCGTCACCC CTGGAGAGCC GGCCTCCATC
TCCTGCAGGT CTAGTCAGAG CCTCCTGCAT AGTAATGGAT ACAACTATTT GGATTGGTAC CTGCAGAAGC
CAGGGCAGTC TCCACAGCTC CTGATCTATT TGGGTTCTAA TCGGGCCTCC GGGGTCCCTG ACAGGTTCAG
TGGCAGTGGA TCAGGCACAG ATTTTACACT GAAAATCAGC AGAGTGGAGG CTGAGGATGT TGGGGTTTAT
TACTGCATGC AAGCTCTACA AACTCCACTC ACTTTCGGCG GCGGGACCAA GGTGGAGATC AAA
```

L4 (서열번호 7)

```
        GA AATTGTGATG ACGCAGTCTC CACTCTCCCT GCCCGTCACC CCTGGAGAGC CGGCCTCCAT
CTCCTGCAGG TCTAGTCAGA GCCTCCTGCA TAGTAATGGA TACAACTATT TGGATTGGTA CCTGCAGAAG
CCAGGGCAGT CTCCACAGCT CCTGATCTAT TTGGGTTCTA ATCGGGCCTC CGGGGTCCCT GACAGGTTCA
GTGGCAGTGG ATCAGGCACA GATTTTACAC TGAAAATCAG CAGAGTGGAG GCTGAGGATG TTGGGGTTTA
TTACTGCATG CAAGCTCTAC AAACTCCTCA CACTTTCGGC GGAGGGACCA AGGTGGAGAT CAAA
```

L5 (서열번호 9)

```
      GAAA TTGTGCTGAC TCAGTCTCCA CTCTCCCTGC CCGTCACCCC TGGAGAGCCG GCCTCCATCT
CCTGCAGGTC TAGTCAGAGC CTCCTGCATA GTAATGGATA CAACTATTTG GATTGGTACC TGCAGAAGCC
AGGGCAGTCT CCACAGCTCC TGATCTATTT GGGTTCTAAT CGGGCCTCCG GGGTCCCTGA CAGGTTCAGT
GGCAGTGGAT CAGGCACAGA TTTTACACTG AAAATCAGCA GAGTGGAGGC TGAGGATGTT GGGGTTTATT
ACTGCATGCA AGCTCTACAA ACCCCTCTCA CTTTCGGCCC TGGGACCAAA GTGGATATCA AA
```

L6 (서열번호 11)

```
       GAT GTTGTGATGA CTCAGTCTCC ACTCTCCCTG GCCGTCACCC CTGGAGAGCC GGCCTCCATC
TCCTGCAGGT CTAGTCAGAG CCTCCTGCAT AGTAATGGAT ACAACTATTT GGATTGGTAC CTGCAGAAGC
CAGGGCAGTC TCCACAGCTC CTGATCTATT TGGGTTCTAA TCGGGCCTCC GGGGTCCCTG ACAGGTTCAG
TGGCAGTGGA TCAGGCACAG ATTTTACACT GAAAATCAGC AGAGTGGAGG CTGAGGATGT TGGGGTTTAT
TACTGCATGC AAGCTCTACA AACTCCGCTC ACTTTCGGCG GAGGGACCAA GGTGGAGATC AAA
```

L7 (서열번호 13)

```
       GAT GTTGTGATGA CTCAGTCTCC ACTCTCCCTG CCCGTCACCC CTGGAGAGCC GGCCTCCATC
TCCTGCAGGT CTAGTCAGAG CCTCCTGCAT AGTAATGGAT ACAACTATTT GGATTGGTAC CTGCAGAAGC
CAGGGCAGTC TCCACAGCTC CTGATCTATT TGGGTTCTAA TCGGGCCTCC GGGGTCCCTG ACAGGTTCAG
TGGCAGTGGA TCAGGCACAG ATTTTACACT GAAAATCAGC AGAGTGGAGG CTGAGGATGT TGGGGTTTAT
TACTGCATGC AAGCTCTACA AACTCCTCTC ACTTTCGGCG GAGGGACCAA GGTGGAGATC AAA
```

L8 (서열번호 15)

```
 GATGTTGTG ATGACTCAGT CTCCACTCTC CCTGCCCGTC ACCCCTGGAG AGCCGGCCTC CATCTCCTGC
AGGTCTAGTC AGAGCCTCCT GCATAGTAAT GGATACAACT ATTTGGATTG GTACCTGCAG AAGCCAGGGC
AGTCTCCACA GCTCCTGATC TATTTGGGTT CTAATCGGGC CTCCGGGGTC CCTGACAGGT TCAGTGGCAG
TGGATCAGGC ACAGATTTTA CACTGAAAAT CAGCAGAGTG GAGGCTGAAG ATGTTGGGGT TTATTACTGT
ATGCAAGCTC TACAAACCCC CCTCACTTTC GGCGGAGGGA CCAAGGTGGA GATCAAA
```

L9 (서열번호 17)

```
      GATG TTGTGATGAC TCAGTCTCCA CTCTCCCTGC CCGTCACCCC TGGAGAGCCG GCCTCCATCT
CCTGCAGGTC TAGTCAGAGC CTCCTGCATA GTAATGGATA CAACTATTTG GATTGGTACC TGCAGAAGCC
```

도면1b

AGGGCAGTCT CCACAGCTCC TGATCTATTT GGGTTCTAAT CGGGCCTCCG GGGTCCCTGA CAGGTTCAGT
GGCAGTGGAT CAGGCACAGA TTTTACACTG AAAATCAGCA GAGTGGAGGC TGAGGATGTT GGGGTTTATT
ACTGCATGCA AGCTCTACAA ACTCCGTTCA CCTTCGGCCA AGGGACACGA CTGGAGATTA AA

L10 (서열번호 19)

GATGTTGTGA TGACTCAGTC TCCACTCTCC CTGCCCGTCA CCCCTGGAGA GCCGGCCTCC ATCTCCTGCA
GGTCTAGTCA GAGCCTCCTG CATAGTAATG GATACAACTA TTTGGATTGG TACCTGCAGA AGCCAGGGCA
GTCTCCACAG CTCCTGATCT ATTTGGGTTC TAATCGGGCC TCCGGGGTCC CTGACAGGTT CAGTGGCAGT
GGATCAGGCA CAGATTTTAC ACTGAAAATC AGCAGAGTGG AGGCTGAGGA TGTTGGGGTT TATTACTGCA
TGCAAGCTCT ACAAACTCCT CTGGCGTTCG GCCAAGGGAC CAAGGTGGAA ATCAAA

L11 (서열번호 21)

GAAATTGT GCTGACTCAG TCTCCACTCT CCCTGCCCGT CACCCCTGGA GAGCCGGCCT CCATCTCCTG
CAGGTCTAGT CAGAGCCTCC TGCATAGTAA TGGATACAAC TATTTGAATT GGTACCTGCA GAAGCCAGGG
CAGTCTCCAC AGCTCCTGAT CTATTTGGGT TCTAATCGGG CCTCCGGGGT CCCTGACAGG TTCAGTGCCA
GTGGATCAGG CACAGATTTT ACACTGAAAA TCAGCAGAGT GGAGGCTGAG GATGTTGGGG TTTATTACTG
CATGCAAGCT CTACAAACTC CTATCACCTT CGGCCAAGGG ACACGACTGG AGATTAAA

L12 (서열번호 23)

AATT TTATGCTGAC TCAGCCCCAC TCTGTGTCGG AGTCTCCGGG GAAGACGGTA ACCATCTCCT
GCACCCGCAG CAGTGGCAGC ATTGCCAGCA ACTATGTGCA GTGGTACCAG CAGCGCCCGG GCAGTTCCCC
CACCACTGTG ATCTATGAGG ATAACCAAAG ACCCTCTGGG GTCCCTGATC GGTTCTCTGG CTCCATCGAC
AGCTCCTCCA ACTCTGCCTC CCTCACCATC TCTGGACTGA AGACTGAGGA CGAGGCTGAC TACTACTGTC
AGTCTTATGA TAGCAGCAAT CAGAGAGTGT TCGGCGGAGG GACCAAGCTG ACCGTCCTA

L13 (서열번호 25)

GAT GTTGTGATGA CTCAGTCTCC ACTCTCCCTG CCCGTCACCC CTGGAGAGCC GGCCTCCATC
TCCTGCAGGT CTAGTCAGAG CCTCCTGCAT AGTAATGGAT ACAACTATTT GGATTGGTAC CTGCAGAAGC
CAGGGCAGTC TCCACAGCTC CTGATCTATT TGGGTTCTAA TCGGGCCTCC GGGGTCCCTG ACAGGTTCAG
TGGCAGTGGA TCAGGCACAG ATTTTACACT GAAAATCAGC AGAGTGGAGG CTGAGGATGT TGGGGTTTAT
TACTGCATGC AAGCTCTACA AACCCCGCTC ACTTTCGGCG GAGGGACCAA GGTGGAGATC AAA

L14 (서열번호 27)

G ATGTTGTGAT GACTCAGTCT CCACTCTCCC TGCCCGTCAC CCCTGGAGAG CCGGCCTCCA
TCTCCTGCAG GTCTAGTCAG AGCCTCCTGC ATAGTAATGG ATACAACTAT TTGGATTGGT ACCTGCAGAA
GCCAGGGCAG TCTCCACAGC TCCTGATCTA TTTGGGTTCT AATCGGGCCT CCGGGGTCCC TGACAGGTTC
AGTGGCAGTG GATCAGGCAC AGATTTTACA CTGAAAATCA GCAGAGTGGA GGCTGAGGAT GTTGGGGTTT
ATTACTGCAT GCAAGCTCTA CAAACTCCTC TTACTTTCGG CGGAGGGACC AAGGTGGAGA TCAAA

L15 (서열번호 29)

GATGTTGTG ATGACTCAGT CTCCACTCTC CCTGCCCGTC ACCCCTGGAG AGCCGGCCTC CATCTCCTGC
AGGTCTAGTC AGAGCCTCCT GCATAGTAAT GGATACAACT ATTTGGATTG GTACCTGCAA AAGCCAGGGC
AGTCTCCACA GCTCCTGATC TATTTGGGTT CTTATCGGGC CTCCGGGGTC CCTGACAGGT TCAGTGCCAG
TGGATCAGGC ACAGATTTTA CACTGAAAAT CAGCAGAGTG GAGGCTGAGG ATGTTGGGGT TTATTACTGC
ATGCAAGCTC TACAAACTCC GATCACCTTC GGCCAAGGGA CACGACTGGA GATTAAA

L16 (서열번호 31)

GATGTTGTG ATGACTCAGT CTCCACTCTC CCTGCCCGTC ACCCCTGGAG AGCCGGCCTC CATCTCCTGC
AGGTCTAGTC AGAGCCTCCT GCATAGTAAT GGATACAACT ATTTGGATTG GTACCTGCAG AAGCCAGGGC
AGTCTCCACA GCTCCTGATC TATTTGGGTT CTAATCGGGC CTCCGGGGTC CCTGACAGGT TCAGTGGCAG
TGGATCAGGC ACAGATTTTA CACTGAAAAT CAGCAGGGTG GAGGCTGAGG ATGTTGGGGT TTATTACTGC
ATGCAAGGTA CACACTGGCC TCTGACGTTC GGCCAAGGGA CCAAGGTGGA GATCAAA

L17 (서열번호 33)

GAAATTG TGATGACGCA GTCTCCACTC TCCCTGCCCG TCACCCCTGG AGAGCCGGCC TCCATCTCCT
GCAGGTCTAG TCAGAGCCTC CTGCATAGTA ATGGATACAA CTATTTGGAT TGGTACCTGC AGAAGCCAGG
GCAGTCTCCA CAGCTCCTGA TCTATTTGGG TTCTAATCGG GCCTCCGGGG TCCCTGACAG GTTCAGTGGC
AGTGGATCAG GCACAGATTT TACACTGAAA ATCAGCAGAG TGGAGGCTGA GGATGTTGGG GTTTATTACT
GCATGCAAGC TCTACAAACT CCTCTCACTT TCGGCGGAGG GACCAAGGTG GAGATCAAA

도면1c

L18 (서열번호 35)

GAC ATCCAGTTGA CCCAGTCTCC ATCTTCCGTG TCTGCGTCTG TCGGAGACAG AGTCACCATC
ACTTGTCGGG CGAGTCAGGG TATTAGCAGG TGGTTAGCCT GGTATCAACA GAAACCAGGG AAAGCCCCTA
GACTCCTGAT CTATGCTGCG TCCGGTTTAC AAAGTGGGGT CCCATCAAGG TTCAGCGGCA GTGGATCTGG
GACAGATTTC ACTCTCACCA TCAGCAACCT GCAGCCTGAA GATTTTGCAA CTTACTATTG TCAACAGGCT
AGCAGTTTTC CAATCACCTT CGGCCAAGGG ACACGACTGG AGACTAAA

L19 (서열번호 37)

GAT GTTGTGATGA CTCAGTCTCC ACTCTCCCTG CCCGTCACCC CTGGAGAGCC GGCCTCCATC
TCCTGCAGGT CTAGTCAGAG CCTCCTGCAT AGTAATGGAT ACAACTATTT GGATTGGTAC CTGCAGAAGC
CAGGGCAGTC TCCACAGCTC CTGATCTATT TGGGTTCTAA TCGGGCCTCC GGGGTCCCTG ACAGGTTCAG
TGGCAGTGGA TCAGGCACAG ATTTTACACT GAAAATCAGC AGAGTGGAGG CTGAGGATGT TGGAGTTTAT
TACTGCATGC AAGCTCTACA AACTCCGTAC ACTTTTGGCC AGGGGACCAA GCTGGAGATC AAA

L20 (서열번호 39)

GATGTTGTG ATGACTCAGT CTCCACTCTC CCTGCCCGTC ACCCCTGGAG AGCCGGCCTC CATCTCCTGC
AGGTCTAGTC AGAGCCTCCT GCATAGTAAT GGATACAACT ATTTGGATTG GTACCTGCAG AAGCCAGGGC
AGTCTCCACA GCTCCTGATC TATTTGGGTT CTAATCGGGC CTCCGGGGTC CCTAACAGGT TCAGTGGCAG
TGGATCAGGC ACAGATTTTA CACTGAAAAT CAGCAGAGTG GAGGCTGAGG ATGTTGGGGT TTATTACTGC
ATGCAAGCTC TACAAACTCC ATTCACTTTC GGCCCTGGGA CCAAAGTGGA TATCAAA

L21 (서열번호 41)

GATGTTGTG ATGACTCAGT CTCCACTCTC CCTGCCCGTC ACCCCTGGAG AGCCGGCCTC CATCTCCTGC
AGGTCTAGTC AGAGCCTCCT GCATAGTCAT GGATACAACT ATTTGGATTG GTACCTGCAG AAGCCAGGGC
AGTCTCCACA ACTTCTGATC TATTTGGGTT CTTATCGGGC CTCCGGGGTC CCTGACAGGT TCAGTGGCAG
TGGATCAGGC ACAGATTTTA CACTGAAAAT CAGCAGAGTG GAGGCTGAGG ATGTTGGGGT TTATTACTGC
ATGCAATCTC TAGAAGTTCC GTTCACTTTT GGCCAGGGGA CCAAGCTGGA GATCAAA

L22 (서열번호 43)

TCT TCTGAGCTGA CTCAGGACCC TGCTGTGTCT GTGGCCTTGG GACAGACAGT CAGGATCACA
TGCCAAGGAG ACAGCCTCAG AATTTATTAT ACAGGCTGGT ACCAACAGAA GCCAGGACAG GCCCCTGTGC
TTGTCCTCTT TGGTAAGAAC AATCGGCCCT CAGGGATCCC AGACCGATTC TCTGGCTCCC ACTCAGGGAA
CACAGCTTCC TTGACCATCA CTGGGGCTCA AGCGGAAGAT GAGGCTGACT ATTACTGTAA CTCCCGGGAC
ATCACTGGTG TCCATCGATT CGGCGGAGGG ACCAAGCTGA CCGTCCTA

L23 (서열번호 45)

GAA ATTGTGCTGA CTCAGTCTCC ACTCTCCCTG CCCGTCACCC CTGGAGAGCC GGCCTCCATC
TCCTGCAGGT CTAGTCAGAG CCTCCTGCAT AGTAATGGAT ACAACTATTT GGATTGGTAC CTGCAGAAGC
CAGGGCAGTC TCCACAGCTC CTGATCTATT TGGGTTCTAA TCGGGCCTCC GGGGTCCCTG ACAGGTTCAG
TGGCAGTGGA TCAGGCACAG ATTTTACACT GAAAATCAGC AGAGTGGAGG CTGAGGATGT TGGGGTTTAT
TACTGCATGC AAGCTCTACA AACTCCTCTC ACTTTCGGCG GAGGGACCAA GGTGGAGATC AAA

L24 (서열번호 47)

GAT GTTGTGATGA CTCAGTCTCC ACTCTCCCTG CCCGTCACCC CTGGAGAGCC GGCCTCCATC
TCCTGCAGGT CTAGTCAGAG CCTCCTGCAT AGTAATGGAT ACAACTATTT GGATTGGTAC CTGCAGAAGC
CAGGGCAGTC TCCACAGCTC CTGATCTATT TGGGTTCTAA TCGGGCCTCC GGGGTCCCTG ACAGGTTCAG
TGGCAGTGGA TCAGGCACAG ATTTTACACT GAAAATCAGC AGAGTGGAGG CTGAGGATGT TGGGGTTTAT
TACTGCATGC AAGCTCTACA AACTCCTAAC ACTTTCGGCG GAGGGACCAA GGTGGAGATC AAA

L25 (서열번호 49)

GATGTTGTG ATGACTCAGT CTCCACTCTC CCTGCCCGTC ACCCCTGGAG AGCCGGCCTC CATCTCCTGC
AGGTCTAGTC AGAGCCTCCT GCATAGTAAT GGATACAACT ATTTGGATTG GTACCTGCAG AAGCCAGGGC
AGTCTCCACA GCTCCTGATC TATTTGGGTT CTAATCGGGC CTCCGGGGTC CCTGACAGGT TCAGTGGCAG
TGGATCAGGC ACAGATTTTA CACTGAAAAT CAGCAGAGTG GAGGCTGAGG ATGTTGGGGT TTATTACTGC
ATGCAAGCTC TACAAACTCC AATCACTTTC GGCCCTGGGA CCAAAGTGGA TATCAAA

L26 (서열번호 51)

GATGTTGT GATGACTCAG TCTCCACTCT CCCTGCCCGT CACCCCTGGA GAGCCGGCCT CCATCTCCTG
CAGGTCTAGT CAGAGCCTCC TGCATAGTAA TGGATACACC TATTTGGATT GGTACCTGCA GAAGCCAGGG
CAGTCTCCAC AACTCCTGAT CTATTTGGGT TCTAATCGGG CCTCCGGGGT CCCTGACAGG TTCAGCGGCA
GTGGATCAGG CACAGATTTT ACACTGAAAA TCAGCAGAGT GGAGCCTGAG GATGTTGGGG TCTATTACTG
CATGCAAGCT CTAGAAATGC CCCTCACTTT CGGCGGAGGG ACCAAGGTGG AGATCAAA

도면1d

L27 (서열번호 53)

GAC ATCCAGTTGA CCCAGTCTCC ATCCTTCCTG TCTGCATCTG TAGGAGACAG AGTCACCATC
ACTTGCCGGG CCAGTCAGGG CATTAGCAGT TATTTAGCCT GGTATCAGCA AAAACCAGGG AAAGCCCCTA
AGCTCCTGAT CTATGCTGCA TCCACTTTGC AAAGTGGGGT CCCATCAAGG TTCAGCGGCA GTGGATCTGG
GACAGAATTC ACTCTCACAA TCAGCAGCCT GCAGCCTGAA GATTTTGCAA CTTATTACTG TCAACAGCTT
AATAGTTACC CCCTCACTTT CGGCGGAGGG ACCAAGGTGG AGATCAAA

L28 (서열번호 55)

TC CTATGTGCTG ACTCAGCCAC CCTCAGTGTC CGTGTCCCCA GGACAGACAG CCAGCATCAC
CTGCTCTGGA GATAAATTGG GGGATAAATA TGTTGGCTGG TATCAGCAAA AGGCAGGCCA AGCCCCTGTT
TTGGTCATCT ATCAAGACAA CAAGCGACCC TCAGGGATCC CTGAGCGATT CTCTGGCTCC AACTCTGGGA
ACACAGCCAG TCTGACCATC AGCGGGACCC AGGCTATGGA TGAGGCTGAC TATTACTGTC AGGCGTGGGA
CAGCGGCACG GTGTTCGGCG GAGGGACCAA GCTGACCGTC CTA

L29 (서열번호 57)

GATG TTGTGATGAC TCAGTCTCCA CTCTCCCTGC CCGTCACCCC TGGAGAGCCG GCCTCCATCT
CCTGCAGGTC TAGTCAGAGC CTCCTGCATA GTAATGGATA CAACTATTTG GATTGGTACC TGCAGAAGCC
AGGGCAGTCT CCACAGCTCC TGATCTATTT GGGTTCTAAT CGGGCCTCCG GGGTCCCTGA CAGGTTCAGT
GGCAGTGGAT CAGGCACAGA TTTTACACTG AAAATCAGCA GAGTGGAGGC TGAGGATGTT GGGGTTTATT
ACTGCATGCA AGCTCTACAA ACCCCCCTCA CTTTCGGCGG AGGGACCAAG GTGGAGATCA AA

L30 (서열번호 59)

GATGTTGTG ATGACTCAGT CTCCACTCTC CCTGCCCGTC ACCCCTGGAG AGCCGGCCTC CATCTCCTGC
AGGTCTAGTC AGAGCCTCCT GCATAGTAAT GGATACAACT ATTTGGATTG GTACCTGCAG AAGCCAGGGC
AGTCTCCACA GCTCCTGATC TATTTGGGTT CTAATCGGGC CTCCGGGGTC CCTGACAGGT TCAGTGGCAG
TGGATCAGGC ACAGATTTTA CACTGAAAAT CAGCAGAGTG GAGGCTGAGG ATGTTGGGGT TTATTACTGC
ATGGAAGCTC TACAAACTCC ATTCACTTTC GGCCCTGGGA CCAAGGTGGA AATCAAA

L31 (서열번호 61)

GACATC CAGTTGACCC AGTCTCCATC CTCCCTGTCT GCGTCTGTGG GAGACAGAGT CACCATCACT
TGCCGGTCAA GTCAAGGCAT TGGTTACTTC TTAAATTGGT ATCAGCAGGA ACCAGGGAAA GCCCCAAAGA
TCCTGATCTC TGCTGCATCC ACTTTGCAAA GTGGGGTCCC ATCAAGGTTC AGTGGCAGTG GATCTGGGAC
AGATTTCACA CTCTCCATCA ACAATCTGCA ACCCGCAGAT TTTGCGACAT ACTACTGTCA ACAGAGTCAC
AGTCCCCCGT ACACTTTCGG CCAGGGGACC AAGGTGGAGA TCAAA

L32 (서열번호 63)

GAT GTTGTGATGA CTCAGTCTCC ACTCTCCCTG CCCGTCACCC CTGGAGAGCC GGCCTCCATC
TCCTGCAGGT CTAGTCAGAG CCTCCTGCAT AGTAATGGAT ACAACTATTT GGATTGGTAC CTGCAGAAGC
CAGGGCAGTC TCCACAGCTC CTGATCTATT TGGGTTCTAA TCGGGCCTCC GGGGTCCCTG ACAGGTTCAG
TGGCAGTGGA TCAGGCACAG ATTTTACACT GAAAATCAGC AGAGTGGAGG CTGAGGATGT TGGGGTTTAT
TACTGCATGC AAGCTCTACA AACTCCGCTC ACTTTCGGCG GAGGGACCAA GGTGGAGATC AAA

L33 (서열번호 65)

GAAATTGTG CTGACTCAGT CTCCACTCTC CCTGCCCGTC ACCCCTGGAG AGCCGGCCTC CATCTCCTGC
AGGTCTAGTC AGAGCCTCCT GCATAGTAAT GGATACAACT ATTTGGATTG GTACCTGCAG AAGCCAGGGC
AGTCTCCACA GCTCCTGATG TATTTGGTTT CTAATCGGGC CTCCGGGGTC CCTGAGAGGT TCAGTGGCAG
TGGATCAGGC ACAGATTTTA CACTGAAAAT CAGCAGAGTG GAGGCTGAGG ATGTTGGGGT TTATTACTGC
ATGCAAACTC TACAAACTCC TCTCAGTTTT GGCCAGGGGA CCAAGCTGGA GATCAAA

L34 (서열번호 67)

GATGTTGTG ATGACTCAGT CTCCACTCTC CCTGCCCGTC ACCCCTGGAG AGCCGGCCTC CATCTCCTGC
AGGTCTAGTC AGAGCCTCCT GCATAGTAAT GGATACAACT ATTTGGATTG GTACCTGCAG AAGCCAGGGC
AGTCTCCACA GCTCCTGATC TATTTGGGTT CTAATCGGGC CTCCGGGGTC CCTGACAGGT TCAGTGGCAG
TGGATCAGGC ACAGATTTTA CACTGAAAAT CAGCAGAGTG GAGGCTGAGG ATGTTGGGGT TTATTACTGC
ATGCAAGCTC TACAAACTCC GCTCACTTTC GGCGGAGGGA CCAAGGTGGA GATCAAA

L35 (서열번호 69)

AATTTTATG CTGACTCAGC CCCACTCTGT GTCGGCGTCT CCGGGGAAGA CGGTTACCAT CTCCTGCACC
CGCAGCAGTG GCGACATTGA CAACAACTAT GTGCAGTGGT ACCAGCAGCG CCCGGGCAAT TCCCCCACCA
ATGTGATTTA TGAGGATAAC CGAAGACCCT CTGGGGTCCC GGATCGCTTC TCTGGCTCCA TCGACAGCTC
CTCCAACTCT GCCTCCCTCA CCATCTCTGG ACTGCAGCCT GAGGACGAGG CTGACTACTA TTGTCAGTCT
TATCAAAGCG ACAATTGGGT GTTCGGCGGA GGGACCAAGG TGACCGTCCT A

도면1e

L36 (서열번호 71)

AATTTTATG CTGACTCAGC CCCACTCTGT GTCGGAGTCT CCGGGGAAGA CGGTAACCAT CTCCTGCACC
CGCAGCAGTG GCAGCATTGC CAGCAACTAT GTGCAGTGGT ACCAGCAGCG CCCGGGCAGT TCCCCCACCA
CTGTGATCTA TGAGGATAAC CAAAGACCCT CTGGGGTCCC TGATCGATTC TCTGGCTCCA TCGACAGCTC
CTCCAACTCT GCCTCCCTCA CCATCTCTGG ACTGAAGACT GAGGACGAGG CTGACTACTA CTGTCAGTCT
TATGATAGCA GCAATGTGGT GTTCGGCGGA GGGACCAAGC TGACCGTCCT A

L37 (서열번호 73)

GATGTTGTGA TGACTCAGTC TCCACTCTCC CTGCCCGTCA CCCCTGGGGA GCCGGCCTCC ATCTCCTGCA
GGTCTAGTCA GAGCCTCCTG CATAGTAATG GATACAACTA TTTGGATTGG TACCTGCAGA AGCCAGGGCA
GTCTCCACAG CTCCTGATCT ATTTGGGTTC TAACCGGGAC TCTGGGGTCC CAGACAGATT CAGCGGCAGT
GGGTCAGGCA CTGATTTCAC ACTGAAAATC AGCAGGGTGG AGGCTGAGGA TGTTGGGGTT TATTACTGCA
TGCAAGGTAC ACACTGGCCG TACACTTTTG GCCAGGGGAC CAGGCTGGAG ATCAAA

L38 (서열번호 75)

GATGTTGT GATGACTCAG TCTCCACTCT CCCTGCCCGT CACCCCTGGA GAGTCGGCCT CCATCTCCTG
CAGGTCTAGT CAGAGCCTCC TGCATAGTAA TGGATACAAC TTTTTGGATT GGTACCTGCA GAAGCCAGGG
CAGTCTCCAC AGCTCCTGAT CTATTTGGGT TCTAATCGGG CCTCCGGGGT CCCTGACAGG TTCAGTGGCA
GTGGATCAGG CACAGATTTT ACACTGAAAA TCAGCAGAGT GGAGGCTGAG GATGTTGGGG TTTATTACTG
CATGCAAGCT CTACAAACTC CTCTCACTTT CGGCGGAGGG ACCAAGGTGG AGATCAAA

L39 (서열번호 77)

GA TGTTGTGATG ACTCAGTCTC CACTCTCCCT GCCCGTCACC CCTGGAGAGC CGGCCTCCAT
CTCCTGCAGG TCTAGTCAGA GCCTCCTGCA TAGTAATGGA TACAACTATT TGGATTGGTA CCTGCAGAAG
CCAGGGCAGT CTCCACAGCT CCTGATCTAT TTGGGTTCTA ATCGGGCCTC CGGGGTCCCT GACAGGTTCA
GTGGCAGTGG ATCAGGCACA GATTTTACAC TGAAAATCAG CAGAGTGGAG GCTGAGGATG TTGGGGTTTA
TTACTGCATG CAAGCTCTAC AAACCCCCCT CACTTTCGGC GGAGGGACCA AGGTGGAGAT CAAA

L40 (서열번호 79)

GAAACGAC ACTCACGCAG TCTCCAGCCA CCCTGTCTTT GTCTCCAGGG CAAAGAGCCA CCCTCTCCTG
CAGGGCCAGT CAGAGTGTCT ACAACTACTT AGCCTGGTAC CAACAGAAGC CTGGCCAGGC TCCCAGGCTC
CTCATCTATG ATGCATCCAG AAGGGCAACT GGCATCCCAG CCAGGTTCAG TGGCAGTGGG TCTGGGACAG
ACTTCACTCT CACCATCAGC AGCCTAGAGC CTGAAGATTT TGCAGTTTAT TACTGTCAGC AGCGTAACAA
CTGGCCGCTC ACTTTCGGTG GAGGGACCAA GGTGGAGATC AAA

L41 (서열번호 81)

GACAT CCAGTTGACC CAGTCTCCAT CCTCCCTGTC TGCTTCTGTT GGAGACAGCG TCACCATCTC
TTGCCGGGCA AGTCAGAGTC CTGGCATCTT TTTAAATTGG TATCAGCAGA TACCAGGGAA AGCCCCTAAA
CTCCTGATCT ACGCTACATC CACTCTGGAA AGTGGGGTCC CCCCCAGGTT CACCGGCAGT GGATCTGGGA
CAGATTTCAC TCTCACCATC AGCAGTCTGC AACCTGAGGA CTTTGCAACT TACTACTGTC AACAGAGTAA
CAGTGTTCCG CTCACTTTCG GCGGCGGGAC CAAGGTGGAG ATCAAA

L42 (서열번호 83)

GATGT TGTGATGACT CAGTCTCCAC TCTCCCTGCC CGTCACCCCT GGAGAGCCGG CCTCCATCTC
CTGCAGGTCT AGTCAGAGCC TCCTGCATAG TAATGGATAC AACTATTTGG ATTGGTACCT GCAGAAGCCA
GGGCAGTCTC CACAGCTCCT GATCTATTTG GGTTCTAATC GGGCCTCCGG GGTCCCTGAC AGGTTCAGTG
GCAGTGGATC AGGCACAGAT TTTACACTAA AAATCAGCAG AGTGGAGGCT GAGGATGTTG GGGTTTATTA
CTGCATGCAA GCTCTACAAA CTCCTCTAAC CTTCGGCCAA GGGACACGAC TGGAGATTAA A

L43 (서열번호 85)

GAAATT GTGATGACGC AGTCTCCAGC CACCCTGTCT GTGTCTCCAG GGGAAAGAGC CACCTTCTCC
TGTAGGGCCA GTCAGAGTGT TGGCAGCAAC TTAGCCTGGT ACCAGCAGAA ACCTGGCCAG GCTCCCAGGC
TCCTCATCTA TGATGCATCC AACAGGGCCA CTGGCATCCC AGCCAGGTTC AGTGGCAGTG GGTCTGGGAC
AGACTTCACT CTCACCATCA GCAGACTGGA GCCTGAAGAT TTTGCAGTGT ATTACTGTCA GCAGCGTAGC
AACTGGCCCC TCACTTTCGG CGGAGGGACC AAGGTGGAGA TCAAA

L44 (서열번호 87)

GATGT TGTGATGACT CAGTCTCCAC TCTCCCTGCC CGTCACCCCT GGAGAGCCGG CCTCCATCTC
CTGCAGGTCT AGTCAGAGCC TCCTGCATAG TAATGGATAC AACTATTTGG ATTGGTACCT GCAGAAGCCA
GGGCAGTCTC CACAGCTCCT GATCTATTTG GGTTCTAATC GGGCCTCCGG GGTCCCTGAC AGGTTCAGTG
GCAGTGGATC AGGCACAGAT TTTACACTGA AAATCAGCAG AGTGGAGGCT GAGGATGTTG GGGTTTATTA
CTGCATGCAA GCTCTACAAA CTCCGCTCAC TTTCGGCGGA GGGACCAAGG TGGAGATCAA A

도면1f

L45 (서열번호 89)

```
       GAT GTTGTGATGA CTCAGTCTCC ACTCTCCCTG CCCGTCACCC CTGGAGAGCC GGCCTCCATC
TCCTGCAGGT CTAGTCAGAG CCTCCTGCAT AGTAATGGAT ACAACTATTT GGATTGGTAC CTGCAGAAGC
CAGGGCAGTC TCCACAGCTC CTGATCTACT TGGGTTCTAC TCGGGCCTCC GGCGTCCCTG ACAGGTTCAG
TGGCAGTGGA TCAGGCACAG ATTTTACACT GAAAATCAGC AGAGTGGAGG CTGAGGATGT TGGGGTTTAT
TACTGCATGC AAGCTCTACA AACTCCTTAC ACTTTCGGCG GAGGGACCAA GGTGGAGATC AAA
```

L46 (서열번호 91)

```
     GATGT TGTGATGACT CAGTCTCCAC TCTCCCTGCC CGTCACCCCT GGAGAGCCGG CCTCCATCTC
CTGCAGGTCT AGTCAGAGCC TCCTGCATAG TAATGGATAC AACTATTTGG ATTGGTACCT GCAGAAGCCA
GGGCAGTCTC CACAGCTCCT GATCTATTTG GGTTCTAATC GGGCCTCCGG GGTCCCTGAC AGGTTCAGTG
GCAGTGGATC AGGCACAGAT TTTACACTGA AAATCAGCAG AGTGGAGGCT GAGGATGTTG GGGTTTATTA
CTGCATGCAA GCTCTACAAA CTCCCCTCAC TTTCGGCGGA GGGACCAAGG TGGAGATCAA A
```

L47 (서열번호 93)

```
     GATGT TGTGATGACT CAGTCTCCAC TCTCCCTGCC CGTCACCCCT GGAGAGCCGG CCTCCATCTC
CTGCAGGTCT AGTCAGAGCC TCCTGCATAC TAATGGATAC AACTATTTGG ATTGGTACCT GCAGAAGCCA
GGGCAGTCTC CACGGCTCCT GATCTATTTG GGTTTTAATC GGGCCTCCGG GGTCCCTGAC AGGTTCAGTG
GCAGTGGATC AGGCACAGAT TTTACACTGA AAATCAGCAG AGTGGAGGCT GAGGATGTTG GGGTTTATTA
CTGTATGCAA GGTCTACAAA CTCCCCTCAC TTTCGGCGGA GGGACCAAGG TGGAGATCAA A
```

L48 (서열번호 95)

```
 GATGTTGTG ATGACTCAGT CTCCACTCTC CCTGCCCGTC ACCCCTGGAG AGCCGGCCTC CATCTCCTGC
AGGTCTAGTC AGAGCCTCCT GCATAGTAAT GGATACAACT ATTTGGATTG GTACCTGCAG AAGCCAGGGC
AGTCTCCACA GCTCCTGATC TATTTGGGTT CTAATCGGGC CTCCGGGGTC CCTGACAGGT TCAGTGGCAG
TGGATCAGGC ACAGATTTTA CACTGAAAAT CAGCAGGGTG GAGGCTGAGG ATGTTGGGGT TTATTATTGC
ATGCAAGCTA CACACTGGCC GTACACTTTT GGCCAGGGGA CCAAGCTGGA GATCAAA
```

L49(서열번호 97)

```
   AATTTTA TGCTGACTCA GCCCCACTCT GTGTCGGAGT CTCCGGGGAA GACGGTAAGC ATCTCCTGCA
CCCGCAACAG TGGCAGCATT GCCAGCAACT TTGTGCAGTG GTACCAGCAG CGCCCGGGCA GTGCCCCCAC
CATTGTAATC TATGAGGATA ACCAAAGACC CTCTGCGGTC CCTACTCGGT TCTCTGGCTC CATCGACAGG
TCCTCCAACT CTGCCTCCCT CACCATCTCT GGACTGACGA CTGAGGACGA GGCTGACTAC TACTGTCAGT
CTTATGATAG CGCCAATGTC ATTTTCGGCG GGGGGACCAA GCTGACCGTC CTA
```

L50 (서열번호 99)

```
    GAAACG ACACTCACGC AGTCTCCAGG CACCCTGTCT TTGTCTCCAG GGGAGAGAGC CACCCTCTCC
TGCAGGGCCA GTCAGACTAT CAGCAGCAGC CACTTAGCCT GGTACCAGCA GAAACCTGGC CAGTCTCCCA
GGCTCCTCAT CTATGGTGCG GGCTACAGGG CCACCGGCAT TCCAGACAGG TTCAGTGGCA GTGGGTCTGG
CACAGACTTC ACTCTCACCA TCAGCAGACT GGAGCCTGAA GATTTTGCAG TGTATTACTG TCAGCACTAT
GGTAGTTCAC TCCGGACGTT CGGCCAAGGG ACCAAGGTGG AAATCAAA
```

L51 (서열번호 101)

```
    AATTTT ATGCTGACTC AGCCCCACTC TGTGTCGGAG TCTCCGGGGA AGACGGTAAC CATCTCCTGC
ACCGGCAGCG GTGGCAACAT TGCCAGCAAT TATGTGCAGT GGTACCAGCA GCGCCCGGGC AGGGCCCCCA
CCACTGTGAT CTATGAGGAT AATCGAAGAC CCTCTGGGGT CCCTGATCGG TTCTCTGGCT CCATCGACAG
CTCCTCCAAC TCTGCCTCCC TCACCATCTC TGGACTGAAG ACTGAAGACG AGGCTGACTA CTACTGTCAG
TCTTATGATC CCTACAATCG AGTGTTCGGC GGAGGGACCA AGCTGACCGT CCTA
```

L51 (서열번호 103)

```
      GAAA TTGTGATGAC GCAGTCTCCA CTCTCCCTGC CCGTCACCCC TGGAGAGCCG GCCTCCATCT
CCTGCAGGTC TAGTCAGAGC CTCCTGCATA CTAATGGATA CGACTATTTG GATTGGTACC TGCAGAAGCC
AGGGCAGTCT CCACAGCTTC TGATCTATTT GGGTTCTACT CGGGCCTCCG GGGTCCCTGA CAGGTTCAGT
GGCAGTGGAT CGGGCACAGA TTTTACACTG AAAATCAGCA GAGTGGAGGC TGAGGATGTT GGGGTTTATT
ACTGCATGCA AGCTTTTCAA ACTCCGCTCA CTTTCGGCGG AGGGACCAAG ATGGAGATCA AA
```

H1 (서열번호 105)

```
GAGGTGCAGC TGGTGGAGAC CGGCCCAGGA CTGGTGAAGC CTTCGGGGAC CCTGTCCCTC ACCTGCGCTG
TCTCTGGTGG CTCCATCAGC AGTAGTAACT GGTGGAGTTG GGTCCGCCAG CCCCCAGGGA AGGGGCTGGA
GTGGATTGGG GAAATCTATC ATAGTGGGAG CACCAACTAC AACCCGTCCC TCAAGAGTCG AGTCACCATA
TCAGTAGACA AGTCCAAGAA CCAGTTCTCC CTGAAGCTGA GCTCTGTGAC CGCCGCGGAC ACGGCCGTGT
ATTACTGTGC GAGATTTAAT TACTATGATA GTAGTGTCTG GGGCCAGGGA ACCCTGGTCA CCGTCTCAAG
C
```

도면1g

H2 (서열번호 107)

GAGGTGCAGC TGGTGGAGAC CGGCCCAGGA CTGGTGAAGC CTTCGGGGAC CCTGTCCCTC ACCTGCGCTG
TCTCTGGTGG CTCCATCAGC AGTAGTAACT GGTGGAGTTG GGTCCGCCAG CCCCCAGGGA AGGGGCTGGA
GTGGATTGGG GAAATCTATC ATAGTGGGAG CACCAACTAC AACCCGTCCC TCAAGAGTCG AGTCACCATA
TCAGTAGACA AGTCCAAGAA CCAGTTCTCC CTGAAGCTGA GCTCTGTGAC CGCCGCGGAC ACGGCCGTGT
ATTACTGTGC GAGAGGGGTT GAGCAGATTG ACTACTGGGG CCAGGGAACC CTGGTCACCG TCTCAAGC

H3 (서열번호 109)

CAGGTGCAGC TGCAGGAGTC GGGCCCAGGA CTGGTGAAGC CTTCGGGGAC CCTGTCCCTC ACCTGCGCTG
TCTCTGGTGG CTCCATCAGC AGTAGTAACT GGTGGAGTTG GGTCCGCCAG CCCCCAGGGA AGGGGCTGGA
GTGGATTGGG GAAATCTATC ATAGTGGGAG CACCAACTAC AACCCGTCCC TCAAGAGTCG AGTCACCATA
TCAGTAGACA AGTCCAAGAA CCAGTTCTCC CTGAAGCTGA GCTCTGTGAC TGCCGCGGAC ACGGCCGTGT
ATTACTGTGC GAAAAATTTA GCAGCAGGGG CGGTTGCCTA CTGGGGCCAG GGCACCCTGG TCACCGTCTC
AAGC

H4 (서열번호 111)

CAGGTGCAG CTACAGCAGT GGGGCGCAGG ACTGTTGAAG CCTTCGGAGA CCCTGTCCCT CACCTGCGCT
GTCTCTGGTG GGTCCTTCAG TGGTTACTAC TGGAGCTGGA TCCGTCAGCC CCCAGGGAAG GGGCTGGAGT
GGATTGGGGA AATCAATCAT AGTGGAAGTA CCAACTACAA CCGGTCCCTC AAGAGTCGAG TCACCATATC
AGTAGACACG TCCAAGAACC AGTTCTCCCT GAAGCTGAGC TCTGTGACCG CCGCGGACAC GGCTGTGTAT
TACTGTGCGA GACTTTCATA TGGTTCGGGC GTTGACTACT GGGGCCAGGG CACCCTGGTC ACCGTCTCAA
GC

H5 (서열번호 113)

C AGCTGCAGCT GCAGGAGTCG GGCCCAGGAC TGGTGAAGCC TTCACAGACC CTGTCCCTCA
CCTGCACTGT CTCTGGTGGC TCCATCAGCA GTAGTAACTG GTGGAGTTGG GTCCGCCAGC CCCCAGGGAA
GGGGCTGGAG TGGATTGGGG AAATCTATCA TAGTGGGAGC ACCAACTACA ACCCGTCCCT CAAGAGTCGA
GTCACCATAT CAGTAGACAA GTCCAAGAAC CAGTTCTCCC TGAAGCTGAG CTCTGTGACC GCCGCGGACA
CGGCCGTGTA TTACTGTGCG AGGTATAGCA GCAGCCGCAA TGATGCTTTT GATATCTGGG GCCAAGGGAC
AATGGTCACC GTCTCAAGC

H6 (서열번호 115)

CAGGTGCAGC TGCAGGAGTC GGGCCCAGGA CTGGTGAAGC CTTCGGGGAC CCTGTCCCTC ACCTGCGCTG
TCTCTGGTGG CTCCATCAGC AGTAGTAACT GGTGGAGTTG GGTCCGCCAG CCCCCAGGGA AGGGGCTGGA
GTGGATTGGG GAAATCTATC ATAGTGGGAG CACCAACTAC AACCCGTCCC TCAAGAGTCG AGTCACCATA
TCAGTAGACA AGTCCAAGAA CCAGTTCTCC CTGAAGCTGA GCTCTGTGAC CGCCGCGGAC ACGGCCGTGT
ATTACTGTGC GAGAGATGGG CAGCTGGATG CTTTTGATAT CTGGGGCCAA GGGACAATGG TCACCGTCTC
AAGC

H7 (서열번호 117)

CAGGTGCAGC TGCAGGAGTC GGGCCCAGGA CTGGTGAAGC CTTCGGGGAC CCTGTCCCTC ACCTGCGCTG
TCTCTGGTGG CTCCATCAGC AGTAGTAACT GGTGGAGTTG GGTCCGCCAG CCCCCAGGGA AGGGGCTGGA
GTGGATTGGG GAAATCTATC ATAGTGGGAG CACCAACTAC AACCCGTCCC TCAAGAGTCG AGTCACCATA
TCAGTAGACA AGTCCAAGAA CCAGTTCTCC CTGAAGCTGA GCTCTGTGAC CGCCGCGGAC ACGGCCGTGT
ATTACTGTGC GAGATTTTGG GACTACTACG GTATGGACGT CTGGGGCCAA GGGACCACGG TCACCGTCTC
AAGC

H8 (서열번호 119)

CAGGTG CAGCTACAGC AGTGGGGCCC AGGACTGGTG AAGCCTTCGG GGACCCTGTC CCTCACCTGC
GCTGTCTCTG GTGGCTCCAT CAGCAGTAGT AACTGGTGGA GTTGGGTCCG CCAGCCCCCA GGGAAGGGGC
TGGAGTGGAT TGGGGAAATC TATCATAGTG GGAGCACCAA CTACAACCCG TCCCTCGAGA GTCGAGTCAC
CATATCAGTA GACAAGTCCA AGAACCAGTT CTCCCTGAAG CTGAGCTCTG TGACCGCCGC AGACACGGCC
GTGTATTACT GTGCGAGAGA TCGGTACTAC GGTATGGACG TCTGGGGCCA AGGGACCACG GTCACCGTCT
CAAGC

H9 (서열번호 121)

G AGGTGCAGCT GGTCGAGTCT GGCCCAGGAC TGGTGAAGCC TTCGGGGACC CTGTCCCTCA
CCTGCGCTGT CTCTGGTGGC TCCATCAGCA GTAGTAACTG GTGGAGTTGG GTCCGCCAGC CCCCAGGGAA
GGGGCTGGAG TGGATTGGGT ACATCTATTA TAGTGGGAGC ACCTACTACA ACCCGTCCCT CAAGAGTCGA
GTCACCATGT CAGTAGACAC GTCCAAGAAC CAGTTCTCCC TGAAGCTGAG CTCTGTGACC GCCGCAGACA
CGGCCGTGTA TTACTGTGCG AGATGGAGCT ACTTGGATGC TTTTGATATC TGGGGCCAAG GGACAATGGT
CACCGTCTCA AGC

도면1h

H10 (서열번호 123)

GAGGTGC AGCTGGTGGA GTCTGGCCCA GGACTGGTGA AGCCTTCGGG GACCCTGTCC CTCACCTGCG
CTGTCTCTGG TGGCTCCATC AGCAGTAGTA ACTGGTGGAG TTGGGTCCGC CAGCCCCCAG GGAAGGGGCT
GGAGTGGATT GGGGAAATCT ATCATAGTGG GAGCACCAAC TACAACCCGT CCCTCAAGAG TCGAGTCACC
ATATCAGTAG ACAAGTCCAA GAACCAGTTC TCCCTGAAGC TGAGCTCTGT GACCGCCGCG GACACGGCCG
TGTATTACTG TGCGAGAGAT TACGATATTT TCGGTATGGA CGTCTGGGGC CAAGGGACCA CGGTCACCGT
CTCAAGC

H11 (서열번호 125)

CAGCT GCAGCTGCAG GAGTCGGGCC CAGGACTGGT GAAGCCTTCG GGGACCCTGT CCCTCACCTG
CGCTGTCTCT GGTGGCTCCA TCAGCAGTAG TAACTGGTGG AGTTGGGTCC GCCAGCCCCC AGGGAAGGGG
CTGGAGTGGA TTGGGGAAAT CTATCATAGT GGGAGCACCA ACTACAACCC GTCCCTCAAG AGTCGAGTCA
CCATATCAGT AGACAAGTCC AAGAACCAGT CCTCCCTGAA GCTGAGCTCT GTGACCGCCG CGGACACGGC
CGTGTATTAC TGTGCGAGAG CCAACAGAGA TGATGCTTTT GATATCTGGG GCCAAGGGAC AATGGTCACC
GTCTCAAGC

H12 (서열번호 127)

GAGGTGC AGCTGGTGGA GTCTGGGGGA GGCTTGGTAC AGCCGGGGGG GTCCCTGAGA CTCTCCTGTG
CAGCCTCTGG ATTCACCTTT AGCAGCTATG CCATGAGCTG GGTCCGCCAG GCTCCAGGGA AGGGGCTGGA
GTGGGTCTCA GCTATTAGTG GTAGTGGTGG TAGCACATAC TACGCAGACT CCGTGAAGGG CCGGTTCACC
ATCTCCAGAG ACAATTCCAA GAACACGCTG TATCTGCAAA TGAACAGTCT GAGCGCCGAC GACACGGCCG
TATATTTCTG TGCGTCGGGT GGCTGGTACG GGGACTACTT TGACTACTGG GGCCAGGGAA CCCTGGTCAC
CGTCTCAAGC

H13 (서열번호 129)

CAGGTGCAGC TGCAGGAGTC CGGCCCAGGA CTGGTGAAGC CTTCGGAGAC CCTGTCCCTC ACCTGCACTG
TCTCTGGTGG CTCCATCAGC AGTAGTAACT GGTGGAGTTG GGTCCGCCAG CCCCCAGGGA AGGGGCTGGA
GTGGATTGGG GAAATCTATC ATAGTGGGAG CACCAACTAC AACCCGTCCC TCAAGAGTCG AGTCACCATA
TCAGTAGACA AGTCCAAGAA CCAGTTCTCC CTGAAGCTGA GCTCTGTGAC CGCCGCGGAC ACGGCCGTGT
ATTACTGTGC GAGAGAAGGG AACCGAACGG TGACTAGTGC TTTTGATATC TGGGGCCAAG GGACAATGGT
CACCGTCTCA AGC

H14 (서열번호 131)

CAGGTGCA GCTGCAGGAG TCCGGCCCAG GACTGGTGAA GCCTTCGGGG ACCCTGTCCC TCACCTGCGC
TGTCTCTGGT GGCTCCATCA GCAGTAGTAA CTGGTGGAGT TGGGTCCGCC AGCCCCCAGG GAAGGGGCTG
GAGTGGATTG GGGAAATCTA TCATAGTGGG AGCACCAACT ACAACCCGTC CCTCAAGAGT CGAGTCACCA
TATCAGTAGA CAAGTCCAAG AACCAGTTCT CCCTGAAGCT GAGCTCTGTG ACCGCTGCGG ACACGGCCGT
GTACTACTGT GCGAGAGGGC TGGGGGATAG TAGTGGTTAT ATCCTTTGGG GCCAAGGGAC AATGGTCACC
GTCTCAAGC

H15 (서열번호 133)

CAGGTG CAGCTGCAGG AGTCCGGCCC AGGACTGGTG AAGCCTTCGG GGACCCTGTC CCTCACCTGC
GCTGTCTCTG GTGGCTCCAT CAGCAGTAGT AACTGGTGGA GTTGGGTCCG CCAGCCCCCA GGGAAGGGGC
TGGAGTGGAT TGGGGAAATC TATCATAGTG GGAGCACCAA CTACAACCCG TCCCTCAAGA GTCGAGTCAC
CATATCAGTA GACAAGTCCA AGAACCAGTT CTCCCTGAAG CTGAGCTCTG TGACCGCTGC GGACACGGCC
GTGTACTACT GTGCGAGAGG GCTGGGGGAT AGTAGTGGTT ATATCCTTTG GGGCCAAGGG ACAATGGTCA
CCGTCTCAAG C

H16 (서열번호 135)

CAGGTG CAGCTGCAGG AGTCGGGCCC AGGACTGGTG AAGCCTTCGG GGACCCTGTC CCTCACCTGC
GCTGTCTCTG GTGGCTCCAT CAGCAGTAGT AACTGGTGGA GTTGGGTCCG CCAGCCCCCA GGGAAGGGGC
TGGAGTGGAT TGGGGAAATC TATCATAGTG GGAGCACCAA CTACAACCCG TCCCTCAAGA GTCGAGTCAC
CATATCAGTA GACAAGTCCA AGAACCAGTT CTCCCTGAAG CTGAGCTCTG TGACCGCCGC GGACACGGCC
GTGTATTACT GTGCGAGATG GACCGGGCGT ACTGATGCTT TTGATATCTG GGGCCAAGGG ACAATGGTCA
CCGTCTCAAG C

H17 (서열번호 137)

CAGG TGCAGCTGCA GGAGTCCGGC CCAGGACTGG TGAAGCCTTC GGGGACCCTG TCCCTCACCT
GCGCTGTCTC TGGTGGCTCC ATCAGCAGTA GTAACTGGTG GAGTTGGGTC CGCCAGCCCC CAGGGAAGGG
GCTGGAGTGG ATTGGGGAAA TCTATCATAG TGGGAGCACC AACTACAACC CGTCCCTCAA GAGTCGAGTC
ACCATATCAG TAGACAAGTC CAAGAACCAG TTCTCCCTGA AGCTGAGCTC TGTGACCGCC GCGGACACGG
CCGTGTATTA CTGTGCGAGA CAAGGGGCGT TAGATGCTTT TGATATCTGG GGCCAAGGGA CCACGGTCAC
CGTCTCAAGC

도면1i

H18 (서열번호 139)

GCAGCTGGTG GAGTCCGGGG GAGGCGTGGT CCGACCTGGG GGGTCCCTGA GACTCTCCTG TGCAGCGTCT
GGATTCACCT TTAGCAGCTA TGCCATGAGC TGGGTCCGCC AGGCTCCAGG GAAGGGGCTG GAGTGGGTCT
CAACTATTAG TGGTAGTGGT GGTAGCACAT ACTACGCAGA CTCCGTGAAG GGCCGGTTCA CCATCTCCAG
AGACAATTCC AAGAACACGC TGTATCTGCA GATGAACAGC CTGAGAGCCG AGGACACGGC CGTATATTAC
TGTGCGAAAG AGCGTGGCAG TGGCTGGTCC TTAGACAATA TGGACGTCTG GGGCCAAGGG ACCACGGTCA
CCGTCTCAAG C

H19 (서열번호 141)

CAGGTGCAGC TGGTGGAGTC TGGCCCAGGA CTGGTGAAGC CTTCGGGGAC CCTGTCCCTC ACCTGCGCTG
TCTCTGGTGG CTCCATCAGC AGTAGTAACT GGTGGAGTTG GGTCCGCCAG CCCCCAGGGA AGGGGCTGGA
GTGGATTGGG GAAATCTATC ATAGTGGGAG CACCAACTAC AACCCGTCCC TCAAGAGTCG AGTCACCATA
TCAGTAGACA AGTCCAAGAA CCAGTTCTCC CTGAAGCTGA GCTCTGTGAC CGCTGCGGAC ACGGCCGTGT
ATTACTGTGC GAGAGATAGC AGTGGGTTCT ACGGTATGGA CGTCTGGGGC CAAGGGACCA CGGTCACCGT
CTCAAGC

H20 (서열번호 143)

CAGGTG CAGCTGCAGG AGTCGGGCCC AGGACTGGTG AAGCCTTCGG GGACCCTGTC CCTCACCTGC
GCTGTCTCTG GTGGCTCCAT CAGCAGTAGT AACTGGTGGA GTTGGGTCCG CCAGCCCCCA GGGAAGGGGC
TGGAGTGGAT TGGGGAAATC TATCATAGTG GGAGCACCAA CTACAACCCG TCCCTCAAGA GTCGAGTCAC
CATATCAGTA GACAAGTCCA AGAACCAGTT CTCCCTGAAG CTGAGCTCTG TGACTGCCGC GGACACGGCC
GTGTATTACT GTGCGAGAAG CAGCAGCTGG TACTGGAATG CTTTTGATAT CTGGGGCCAA GGGACAATGG
TCACCGTCTC AAGC

H21 (서열번호 145)

CAGGTG CAGCTACAGC AGTGGGGCCC AGCACTGGTG AAGCCTTCGG GGACCCTGTC CCTCACCTGC
TCTGTCTCTG GTGTCTCCAT CACCAGTAAT ATCTGGTGGA GTTGGGTCCG CCAGTCCCCA GGGAAGGGGC
TGGAGTGGAT TGGGGAAGTC TATCATAGTG GGAGCACCAA CTACAACCCG TCCCTCAAGA GTCGAGTCAC
CATATCAGTA GACAAGTCCA AGAACCAGTT CTCCCTGAAG CTGAGCTCTG TGACCGCCGC GGACACGGCT
GTGTATTACT GTGCGGGGTA CCGTAGCTTC GGGGAGTCCT ACTGGGGCCA GGGAACCCTG GTCACCGTCT
CAAGC

H22 (서열번호 147)

CAGGTGCA GCTACAGCAG TGGGGCGCAG GGCTGTTGAA GCCTTCGGAG ACCCTGTCTC TCACCTGCGT
TGTCTATGGT GGGTCCTTCA GCGATTTCTA CTGGAGCTGG ATCCGCCAGC CCCCAGGGAA GGGGCCAGAG
TGGATTGGGG AAGTCAATCC TAGAGGAAGC ACCAACTACA ACCCGTCCCT CAAGAGTCGA GCCACCATAT
CACTAGACAC GTCCAAGAAC CAGTTCTCCC TGAAGCTGAG TTCTGTGACC GCCGCGGACA CGGCTGTGTA
TTTCTGTGCG AGAGGTCCTC GGCCCGGGAG AGATGGCTAC AATTACTTTG ACAACTGGGG CCAGGGCACC
CTGGTCACCG TCTCAAGC

H23 (서열번호 149)

CAGGTGCAGC TGCAGGAGTC GGGCCCAGGA CTGGTGAAGC CTTCGGAGAC CCTGTCCCTC ACCTGCACTG
TCTCTGGTGG CTCCATCAGC AGTAGTAACT GGTGGAGTTG GGTCCGCCAG CCCCCAGGGA AGGGGCTGGA
GTGGATTGGG GAAATCTATC ATAGTGGGAG CACCAACTAC AACCCGTCCC TCAAGAGTCG AGTCACCATA
TCAGTAGACA AGTCCAAGAA CCAGTTCTCC CTGAAGCTGA GCTCTGTGAC CGCCGCGGAC ACGGCCGTGT
ATTACTGTGC GAGAGGTATA GCAGCAGCTG GTCAAGGTGA CTACTGGGGC CAGGGAACCC TGGTCACCGT
CTCAAGC

H24 (서열번호 151)

CAGGTGCAGC TGCAGGAGTC GGGCCCAGGA CTGGTGAAGC CTTCGGAGAC CCTGTCCCTC ACCTGCACTG
TCTCTGGTGG CTCCATCAGC AGTAGTAGTT ACTACTGGGG CTGGATCCGC CAGCCCCCAG GGAAGGGGCT
GGAGTGGATT GGGAGTATCT ATTATAGTGG GAGCACCTAC TACAACCCGT CCCTCAAGAG TCGAGTCACC
ATATCCGTAG ACACGTCCAA GAACCAGTTC TCCCTGAAGC TGAGCTCTGT GACCGCCGCG GACACGGCCG
TGTATTACTG TGCGAGAGAT GGGGGATACT ACTACTACGG TATGGACGTC TGGGGCCAAG GGACCACGGT
CACCGTCTCA AGC

H25 (서열번호 153)

CAGGTG CAGCTGCAGG AGTCGGGCCC AGGACTGGTG AAGCCTTCGG GGACCCTGTC CCTCACCTGC
GCTGTCTCTG GTGGCTCCAT CAGCAGTAGT AACTGGTGGA GTTGGGTCCG CCAGCCCCCA GGGAAGGGGC
TGGAGTGGAT TGGGGAAATC TATCATAGTG GGAGCACCAA CTACAACCCG TCCCTCAAGA GTCGAGTCAC
CATATCAGTA GACAAGTCCA AGAACCAGTT CTCCCTGAAG CTGAGCTCTG TGACCGCCGC GGACACGGCC
GTGTATTACT GTGCGAGTAG TGGTTATGAT GCTTTTGATA TCTGGGGCCA AGGGACCACG GTCACCGTCT
CAAGC

도면1j

H26 (서열번호 155)

CAGGT GCAGCTGCAG GAGTCGGGCC CAGGACTGGT GAAGCCTTCG GGGACCCTGT CCCTCACCTG
CGCTGTCTCT GGTGGCTCCA TCAGCAGTAG TAATTGGTGG AGTTGGGTCC GCCAGCCCCC AGGGAAGGGG
CTGGAGTGGA TTGGGGAAAT CTATCATAGT GGGAGCACCA ACTACAACCC GTCCCTCAAG AGTCGAGTCA
CCATATCAGT AGACAAGTCC AAGAACCAGT TCTCCCTGAA GCTGAGCTCT GTGACCGCCG CGGACACGGC
CGTGTATTAC TGTGCACGAT ACAGCTATGG AACGGTAGGA ATTGACTACT GGGGCCAGGG AACCCTGGTC
ACCGTCTCAA GC

H27 (서열번호 157)

GAGGT GCAGCTGGTG CAGTCTGGGG GAGGCGTGGT CCAGCCTGGG ACGTCCCTGA GACTCTCCTG
TGCAGCCTCT GGATTCAGCT TCAGAAGTCA TGGCATGCAC TGGGTCCGCC AGGCTCCAGG CAAGGGGCTG
GAGTGGGTGG CAGTTATATC ATATGATGGA AGTAATAAAT ACTATGCAGA CTCCGTGAAG GGCCGATTCA
CCATCTCCAG AGACAATTCC AAGAACACGC TGTATCTGCA AATGAACAGC CTGAGAGCTG AGGACACGGC
TGTGTATTAC TGTGCGACTA TAGGGCCGGG GGGATTTGAC TACTGGGGCC AGGGCACCCT GGTCACCGTC
TCAAGC

H28 (서열번호 159)

CAG GTGCAGCTGC AGGAGTCCGG CCCAGGACTG GTGAAGCCTT CGGAGACCCT GTCCCTCACC
TGCACTGTCT CTGGTGGCTC CATTAGAAAT TACTACTGGA GTTGGATCCG GCAGCCCCCA GGGAAGGGAC
TGGAGTGGAT TGGGTATATT TCTGACAGTG GGAATACCAA CTACAATCCC TCCCTCAAGA GTCGAGTCAC
CATATCAGTA GACACGTCCA AGAACCAGTT CTCCCTAAAG CTGACCTCTG TGACCGCCAC AGACACGGCT
GCGTATTTCT GTGCGAGACA TCGAAGCAGC TGGGCATGGT ACTTCGATCT CTGGGGCCGT GGCACCCTGG
TCACCGTCTC AAGC

H29 (서열번호 161)

C AGGTGCAGCT GCAGGAGTCG GGCCCAGGAC TGGTGAAGCC TTCGGAGACC CTGTCCCTCA
CCTGCGCTGT CTCTGGTGGC TCCATCAGCA GTAGTAACTG GTGGAGTTGG GTCCGCCAGC CCCCAGGGAA
GGGGCTGGAG TGGATTGGGG AAATCTATCA TAGTGGGAGC ACCAACTACA ACCCGTCCCT CAAGAGTCGA
GTCACCATAT CAGTAGACAA GTCCAAGAAC CAGTTCTCCC TGAAGCTGAG CTCTGTGACC GCCGCGGACA
CGGCCGTGTA TTACTGTGCG AGAGTGGGCA GTGGCTGGTA CGTTGACTAC TGGGGCCAGG GAACCCTGGT
CACCGTCTCA AGC

H30 (서열번호 163)

CAGGTG CAGCTGCAGG AGTCCGGCCC AGGACTGGTG AAGCCTTCGG GGACCCTGTC CCTCACCTGC
GCTGTCTCTG GTGGCTCCAT CAGCAGTAGT AACTGGTGGA GTTGGGTCCG CCAGCCCCCA GGGAAGGGGC
TGGAGTGGAT TGGGGAAATC TATCATAGTG GGAGCACCAA CTACAACCCG TCCCTCAAGA GTCGAGTCAC
CATATCAGTA GACAAGTCCA AGAACCAGTT CTCCCTGAAG CTGAGCTCTG TGACCGCCGC GGACACGGCC
GTGTATTACT GTGCGAGAGT TTCTGGCTAC TACTACTACG GTATGGACGT CTGGGGCCAA GGGACCACGG
TCACCGTCTC AAGC

H31 (서열번호 165)

GAGGTCCA GCTGGTACAG TCTGGGGGAG GCGTGGTCCA GCCTGGGAGG TCCCTGAGAC TCTCCTGTGC
AGCCTCTGGA TTCACCTTCA GTAGCTATGG CATGCACTGG GTCCGCCAGG CTCCAGGCAA GGGGCTGGAG
TGGGTGGCAG TTATATCATA TGATGGAAGT AATAAATACT ATGCAGACTC CGTGAAGGGC CGATTCACCA
TCTCCAGAGA CAATTCCAAG AACACGCTGT ATCTGCAAAT GAACAGCCTG AGAGCTGAGG ACACGGCTGT
GTATTACTGT GCGAAAGCGT ATAGCAGTGG CTGGTACGAC TACTACGGTA TGGACGTCTG GGGCCAAGGG
ACCACGGTCA CCGTCTCAAG C

H32 (서열번호 167)

CAGGTGCAGC TGCAGGAGTC GGGCCCAGGA CTGGTGAAGC CTTCGGGGAC CCTGTCCCTC ACCTGCGCTG
TCTCTGGTGG CTCCATCAGC AGTAGTAACT GGTGGAGTTG GGTCCGCCAG CCCCCAGGGA AGGGGCTGGA
GTGGATTGGG GAAATCTATC ATAGTGGGAG CACCAACTAC AACCCGTCCC TCAAGAGTCG AGTCACCATA
TCAGTAGACA AGTCCAAGAA CCAGTTCTCC CTGAAGCTGA GCTCTGTGAC CGCCGCGGAC ACGGCCGTGT
ATTACTGTGC GAGAGCCAGC GTTGATGCTT TTGATATCTG GGGCCAAGGG ACAATGGTCA CCGTCTCAAG
C

H33 (서열번호 169)

CAGGTG CAGCTGCAGG AGTCCGGCCC AGGACTGGTG AAGCCTTCGG GGACCCTGTC CCTCACCTGC
GCTGTCTCTG GTGGCTCCAT CAGCAGTAGT AACTGGTGGA GTTGGGTCCG CCAGCCCCCA GGGAAGGGGC
TGGAGTGGAT TGGGGAAATC TATCATAGTG GGAGCACCAA CTACAACCCG TCCCTCAAGA GTCGAGTCAC
CATATCAGTA GACAAGTCCA AGAACCAGTT CTCCCTGAAG CTGAGCTCTG TGACCGCTGC GGACACGGCC
GTGTACTACT GTGCGAGAGG GCTGGGGGAT AGTAGTGGTT ATATCCTTTG GGGCCAAGGG ACAATGGTCA
CCGTCTCAAG C

도면1k

H34 (서열번호 171)

CAGGTA CAGCTGCAGC AGTCAGGCCC AGGACTGGTG AAGCCTTCGG GGACCCTGTC CCTCACCTGC
GCTGTCTCTG GTGGCTCCAT CAGCAGTAGT AACTGGTGGA GTTGGGTCCG CCAGCCCCCA GGGAAGGGGC
TGGAGTGGAT TGGGGAAATC TATCATAGTG GGAGCACCAA CTACAACCCG TCCCTCAAGA GTCGAGTCAC
CATATCAGTA GACAAGTCCA AGAACCAGTT CTCCCTGAAG CTGAGCTCTG TGACTCCCGA GGACACGGCT
GTGTATTACT GTGCAAGAGA TCACGGCCCC TTTGACTACT GGGGCCGGGG AACCCTGGTC ACCGTCTCAA
GC

H35 (서열번호 173)

CAGGT GCAGCTGGTG CAATCTGGGG GAGGCGTGGT CCAGCCTGGG AGGTCCCTGA GACTCTCCTG
TGCAGCCTCT GGATTCGCCT TCAGTAGCTA TGGCATGCAC TGGGTCCGCC AGGCTCCAGG GAAGGGGCTG
GAGTGGGTTT CATACATTAG TAGTAGTAGT AGTACCATAT ACTACGCAGA CTCTGTGAAG GGCCGATTCA
CCATCTCCAG AGACAATTCC AAGAACACGC TGTATCTGCA AATGAACAGC CTGAGAGCCG AGGACACGGC
TGTGTATTAC TGTGCGAGAG ATCGATTTGG GTCGGGGCAC TTGCCCGACT ACTGGGGCCA GGGAACCCTG
GTCACCGTCT CAAGC

H36 (서열번호 175)

CAGGT GCAGCTACAG CAGTGGGGCG CAGGACTGTT GAAGCCTTCG GAGACCCTGT CCCTCACCTG
CGCTGTCTAT GGTGGGTCCT TCAGTGGTTA CTACTGGAGC TGGATCCGCC AGCCCCCAGG GAAGGGGCTG
GAGTGGATTG GGGAAATCAA TCATAGTGGA AGCACCAACT ACAACCCGTC CCTCAAGAGT CGAGTCACCA
TATCAGTAGA CACGTCCAAG AACCAGTTCT CCCTGAAGCT GAGCTCTGTG ACCGCCGCGG ACACGGCTGT
GTATTACTGT GCGAGAGTTG GGTATAGCAG TGGCCGTGAC GTTGACTACT GGGGCCAGGG CACCCTGGTC
ACCGTCTCAA GC

H37 (서열번호 177)

GAGGTCC AGCTGGTGGA GTCTGGCCCA GGACTGGTGA AGCCTTCGGG GACCCTGTCC CTCACCTGCG
CTGTCTCTGG TGGCTCCATC AGCAGTAGTA ACTGGTGGAG TTGGATCCGG CAGCCCCCAG GGAAGGGGCT
GGAGTGGATT GGGGAAATCT ATCATAGTGG GAGCACCAAC TACAACCCGT CCCTCAAGAG TCGAGTCACC
ATATCAGTAG ACAAGTCCAA GAACCAGTTC TCCCTGAAGC TGAGCTCTGT GACCGCCGCG GACACGGCCG
TGTATTACTG TGCGAGAGAT AGCAGCAGCT GGTACTACGG TATGGACGTC TGGGGCCAAG GGACCACGGT
CACCGTCTCA AGC

H38 (서열번호 179)

GAGGT CCAGCTGGTG GAGTCCGGCC CAGGACTGGT GAAGCCTTCG GAGACCCTGT CCCTCACCTG
CGCTGTCTCT GGTGGCTCCA TCAGCAGTAG TAACTGGTGG AGTTGGGTCC GCCAGCCCCC AGGGAAGGGG
CTGGAGTGGA TTGGGGAAAT CTATCATAGT GGGAGCACCA ACTACAACCC GTCCCTCAAG AGTCGAGTCA
CCATATCAGT AGACAAGTCC AAGAACCAGT TCTCCCTGAA GCTGAGCTCT GTGACCGCTG CGGACACGGC
CGTATATTAT TGTGCGAGAT CGACGTGGTC CCTTGACTAC TGGGGCCAGG GCACCCTGGT CACCGTCTCA
AGC

H39 (서열번호 181)

GAGGTCCAG CTGGTGGAGT CTGGCCCAGG ACTGGTGAAG CCTTCGGGGA CCCTGTCCCT CACCTGCGCT
GTCTCTGGTG GCTCCATCAG CAGTAGTAAC TGGTGGAGTT GGGTCCGCCA GCCCCCAGGG AAGGGGCTGG
AGTGGATTGG GGAAATCTAT CATAGTGGGA GCACCAACTA CAACCCGTCC CTCAAGAGTC GAGTCACCAT
ATCAGTAGAC AAGTCCAAGA ACCAGTTCTC CCTGAAGCTG AGCTCTGTGA CCGCTGCGGA CACGGCCGTA
TATTACTGTG CGAGACTCTC GTTTGCCGAT CCTTTTGATA TCTGGGGCCA AGGGACAATG GTCACCGTCT
CAAGC

H40 (서열번호 183)

CAGGTCCAGC TGGTGCAGTC TGGGGCTGAG GTGAAGAAGC CTGGGTCCTC GGTGAAGGTC TCCTGCAAGG
CTTCTGGAGG CACCTTCAGC AGCTATGCTA TCAGCTGGGT GCGACAGGCC CCTGGACAAG GGCTTGAGTG
GATGGGAAGG ATCATCCCCA TCCTTGGTAT AGCAAACTAC GCACAGAAGT TCCAGGGCAG AGTCACGATT
ACCGCGGACA AATCCACGAG CACAGCCTAC ATGGAGCTGA GCAGCCTGAG ATCTGAGGAC ACGGCCGTGT
ATTACTGTGC ATATGGTTCG GGGAGTTATT ACGACTACTA CTACATGGAC GTCTGGGGCA AAGGGACCAC
GGTCACCGTC TCAAGC

H41 (서열번호 185)

GAGGTCC AGCTGGTGCA GTCTGGGGGA GGCTTGGTCC AGCCTGGGGG GTCCCTGAGA CTCTCCTGTT
CAGCCTCCGG ATTCACCTTC AGTAGCTATG CTATGCACTG GGTCCGCCAG GCTCCAGGGA AGGGACTGGA
ATATGTTTCA ACTATTAGTA GTAATGGGGA TAGCACATAC TACGCAGACT CCGTGAAGGG CAGATTCACC
ATCTCCAGAG ACAATTCCAA GAACACGCTG TATCTGCAAA TGAACAGCCT GAGAGCTGAG GACACGGCTG
TGTATTACTG TGCGAAAGAA GAAGTATGGC TACAGGCTTT TGATATCTGG GGCCAAGGGA CAATGGTCAC
CGTCTCAAGC

도면11

H42 (서열번호 187)

CA GCTGCAGCTG CAGGAGTCGG GCCCAGGACT GGTGAAGCCT TCGGAGACCC TGTCCCTCAC
CTGCACTGTC TCTGGTGGCT CCATCAGTAG TAACTGGTGG AGTTGGGTCC GCCAGCCCCC AGGGAAGGGG
CTGGAGTGGA TTGGGGAAAT CTATCATAGT GGGAGCACCA ACTACAACCC CTCCCTCAAG AGTCGAGTCA
CCATCTCAGT AGACACGTCC AAGAACCAGT TCTCCCTGAA GCTGAGCTCT GTGACCGCTG CGGACACGGC
CGTGTATTAC TGTGCGAGAG ATAAGGGATA CATGGACGTC TGGGGCAAAG GGACCACGGT CACCGTCTCA
AGC

H43 (서열번호 189)

CAGGTACA GCTGCAGCAG TCAGGGGCTG AGGTGAAGAA GCCTGGGTCC TCGGTGAAGG TCTCCTGCAA
GGCTTCTGGA GGCACCTTCA GCAGCTATGC TATCAGCTGG GTGCGACAGG CCCCTGGACA AGGGCTTGAG
TGGATGGGAA GGATCATCCC TATCCTTGGT ATAGCAAACT ACGCACAGAA GTTCCAGGGC AGAGTCACGA
TTACCGCGGA CAAATCCACG AGCACAGCCT ACATGGAGCT GAGCAGCCTG AGATCTGAGG ACACGGCCGT
GTATTACTGT GCGAGAGATC ATAGGTTCGA CTACGCCTGG TACTTCGATC TCTGGGGCCG TGGCACCCTG
GTCACCGTCT CAAGC

H44 (서열번호 191)

CA GGTGCAGCTG CAGGAGTCGG GCCCAGGACT GCTGAAGCCT TCGGGGACCC TGTCCCTCAC
CTGCGCTGTC TCTGGTGGCT CCATCAGCAG TAGCAACTGG TGGAGTTGGG TCCGCCAGCC CCCAGGGGAG
GGGCTGGAGT GGATTGGGGA AATCTATCAT AGTGGGAGCA CCAACTACAA CCCGTCCCTC AAGAGTCGAG
TCACCATATC AGTAGACAAG TCCAAGAACC AGTTCTCCCT GAAGCTGAGC TCTGTGACCG CCGCGGACAC
GGCCGTCTAT TACTGTGCGA GAGATCTAAC GGGGAGTCTT GACTACTGGG GCCAGGGAAC CCTGGTCACC
GTCTCAAGC

H45 (서열번호 193)

CAGGTGCAGC TGCAGGAGTC CGGCCCAGGA CTGGTGAAGC CTTCGGGGAC CCTGTCCCTC ACCTGCGCTG
TCTCTGGTGG CTCCATCAGC AGTAGTAACT GGTGGAGTTG GGTCCGCCAG CCCCCAGGGA AGGGGCTGGA
GTGGATTGGG GAAATCTATC ATAGTGGGAG CACCAACTAC AACCCGTCCC TCAAGAGTCG AGTCACCATA
TCAGTAGACA AGTCCAAGAA CCAGTTCTCC CTGAAGCTGA GCTCTGTGAC CGCCGCGGAC ACGGCCGTGT
ATTACTGTGC GAGAATACGC TATGATGCTT TTGATATCTG GGGCCAAGGG ACAATGGTCA CCGTCTCAAG
C

H46 (서열번호 195)

CA GGTGCAGCTG CAGGAGTCGG GCCCAGGACT GGTGAAGCCT TCGGAGACCC TGTCCCTCAC
CTGCGCTGTC TCTGGTGGCT CCATCAGCAG TAGTAACTGG TGGAGTTGGG TCCGCCAGCC CCCAGGGAAG
GGGCTGGAGT GGATTGGGGA AATCTATCAT AGTGGGAGCA CCAACTACAA CCCGTCCCTC AAGAGTCGAG
TCACCATATC AGTAGACAAG TCCAAGAACC AGTTCTCCCT GAAGCTGAGC TCTGTGACCG CTGCGGACAC
GGCCGTGTAT TACTGTGCCG TGACGGCAGC CCATGATGCT TTTGATATCT GGGGCCAAGG GACAATGGTC
ACCGTCTCAA GC

H47 (서열번호 197)

CA GGTGCAGCTA CAGCAGTGGG GCCCAGGACT GGTGAAGCCT TCGGGGACCC TGTCCCTCAC
CTGCGCTGTC TCTGGTGGCT CCATCAGCAG TAGTAACTGG TGGAGTTGGG TCCGCCAGCC CCCAGGGAAG
GGGCTGGAGT GGATTGGGGA AATCTATCAT AGTGGGAGCA CCAACTACAA CCCGTCCCTC AAGAGTCGAG
TCACCATATC AGTAGACAAG TCCAAGAACC AGTTCTCCCT GAAGCTGAGC TCTGTGACCG CCGCGGACAC
GGCCGTGTAT TACTGTGCGA GAGACAGCAG TGGCCAAGGG TACTTTGACT ACTGGGGCCA GGGCACCCTG
GTCACCGTCT CAAGC

H48 (서열번호 199)

GAGGTG CAGCTGGTGC AGTCTGGGGC TGAGGTGAAG AAGCCTGGGG CCTCAGTGAA GGTCTCCTGC
AAGGCTTCTG GATACACCTT CACTAGCTAT GCTATGCATT GGGTGCGCCA GGCCCCCGGA CAAAGGCTTG
AGTGGATGGG ATGGATCAAC GCTGGCAATG GTAACACAAA ATATTCACAG AAGTTCCAGG GCAGAGTCAC
CATGACCAGG GACACGTCCA CGAGCACAGT CTACATGGAG CTGAGCAGCC TGAGATCTGA GGACACGGCC
GTGTATTACT GTGCTAGACA CTCGTACTAC TACGGTATGG ACGTCTGGGG CCAAGGCACC CTGGTCACCG
TCTCAAGC

H49 (서열번호 201)

CAG GTGCAGCTAC AGCAGTGGGG CGCAGGACTG TTGAAGCCTT CGGAGACCCT GTCCCTCACC
TGCGCTGTCT ATGGTGGGTC CTTCAGTGGT TACTACTGGA GCTGGATCCG CCAGCCCCCA GGGAAGGGGC
TGGAGTGGAT TGGGGAAATC AATCATAGTG GAAGCACCAA CTACAACCCG TCCCTCAAGA GTCGAGTCAC
CATATCGGTA GACACGTCCA AGAACCAGTT CTCCCTGAAG CTGAGCTCTG TGACCGCCGC GGACACGGCT

도면1m

GTGTATTACT GTGCGAGAGT CGGGTATAGC CACGGCGAAG AAGTCCTGGA CGTCTGGGGC AAAGGGACCA
CGGTCACCGT CTCAAGC

H50 (서열번호 203)

CAGGT GCAGCTGCAG GAGTCGGGCC CAGGACTGGT GAAGCCTTCG GAGACCCTGT CCCTCACCTG
CACTGTCTCT GGTGGCTCCA TCGGCAATTA TGACTGGAGT TGGATCCGGC AGCCCCCAGG GAAGGGACTG
GAGTGGATTG GGACTATCTA CTCTAGTGGG AGTACGTACT ACAGTCCGTC CCTCAAGAGT CGACTCACCA
TATCAGTAGA CAAGTCCAAG AACCGGTTCT CCCTGAAGCT GAGCTCTGTG ACCGCCGCGG ACACGGCCGT
GTATTACTGT GCGAGAGCAC GAGGGTATAG CAGCCCCTTC GACCCCTGGG GCCAGGGCAC CCTGGTCACC
GTCTCAAGC

H51 (서열번호 205)

CA GGTCCAGCTG GTACAGTCTG GGGCTGAGGT GAAGAAGCCT GGGTCCTCGG TGAAGGTCTC
CTGCAAGGCT TCTGGAGGCA CCTTCAGCAG CTATGCTATC AGCTGGGTGC GACAGGCCCC TGGACAAGGG
CTTGAGTGGA TGGGAATAAT CAACCCTAGT GGTGGTAGCA CAAGCTACGC ACAGAAGTTC CAGGGCAGAG
TCACCATTAC CAGGGACACA TCCGCGAGCA CAGCCTACAT GGAGCTGAGC AGCCTGAGAT CTGAAGACAC
GGCTGTGTAT TACTGTGCGA GAGATCGGTG GAGGTACGAT GCTTTTGATA TCTGGGGCCA AGGGACAATG
GTCACCGTCT CAAGC

H52 (서열번호 207)

G AGGTGCAGCT GGTGGAGTCT GGCCCAGGAC TGGTGAAGCC TTCGGGGACC CTGTCCCTCA
CCTGCGCTGT CTCTGGTGGC TCCATCAGCA GTAGTAACTG GTGGAGTTGG GTCCGCCAGC CCCCAGGGAA
GGGGCTGGAG TGGATTGGGG AAATCTATCA TAGTGGGAGC ACCAACTACA ACCCGTCCCT CAAGAGTCGA
GTCACCATAT CAGTAGACAA GTCCAAGAAC CAGTTCTCCC TGAAGCTGAG CTCTGTGACC GCCGCGGACA
CGGCCGTGTA TTACTGTGCG AGAGAAAAAT CGGGTATGGA CGTCTGGGGC CAAGGGACCA CGGTCACCGT
CTCAAGC

도면2a

경쇄 가변 영역 서열

	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3	FR4	서열번호
L1	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSSGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSNRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALQTPIT	FGQGTRLEIK	2
L2	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSNRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALQTPIT	FGQGTRLEIK	4
L3	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSNRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALQTPLT	FGGGTKVEIK	6
L4	EIVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSNRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALQTPHT	FGGGTKVEIK	8
L5	EIVLTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSNRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALQTPLT	FGPGTKVDIK	10
L6	DVVMTQSPLSLAVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSNRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALQTPLT	FGPGTKVDIK	12
L7	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSNRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALQTPLT	FGGGTKVEIK	14
L8	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSNRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALQTPLT	FGGGTKVEIK	16
L9	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSNRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALQTPLT	FGQGTRLEIK	18
L10	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSNRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALQTPLA	FGQGTKVEIK	20
L11	EIVLTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGYNYLN	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSNRAS	GVPDRFSASGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALQTPIT	FGQGTRLEIK	22
L12	NFMLTQPHSVSESPGKTVTISC	TRSSGSIASNYVQ	WYQQRPGSSPTTVIY	EDNQRPS	GVPDRFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYC	QSYDSSNQRV	FGGGTKLTVL	24
L13	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSNRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALQTPLT	FGGGTKVEIK	26
L14	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSNRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALQTPLT	FGGGTKVEIK	28
L15	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSYRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALQTPIT	FGQGTRLEIK	30
L16	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSNRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQGTHWPLT	FGQGTKVEIK	32
L17	EIVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSNRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALQTPLT	FGGGTKVEIK	34
L18	DIQLTQSPSSVSASVGDRVTITC	RASQGISSWLA	WYQQKPGKAPRLLIY	AASGLQS	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISNLQPEDFATYYCQQ	ASFTFTFGQGT	RLETK	36
L19	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSNRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALQTPYT	FGQGTKLEIK	38
L20	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSNRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALQTPFT	FGQGTKVEIK	40
L21	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSHGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSYRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQSLEVPFT	FGQGTKLEIK	42
L22	SSELTQDPAVSVALGQTVRITC	QGDSLRIYYTG	WYQQKPGQAPVLVLF	GKNNRPS	GIPDRFSGSHSGNTASLTITGAQAEDEADYYC	NSRDITGVHR	FGGGTKLTVL	44
L23	EIVLTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSNRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALQTPLT	FGGGTKVEIK	46
L24	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSNRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALQTPLT	FGGGTKVEIK	48
L25	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSNRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALQTPWT	FGGGTKVEIK	50
L26	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGYTYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSNRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALEMPLT	FGGGTKVEIK	52
L27	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITC	RASQGISSYLA	WYQQKPGKAPKLLIY	AASTLQS	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC	QQLNSYPLT	FGGGTKVEIK	54
L28	SYVLTQPPSVSVSPGQTASITC	SGDKLGDKYVG	WYQQKAGQAPVLVIY	QDNKRPS	GIPERFSGSNSGNTASLTISGTQAMDEADYYC	QAWDSSGTV	FGGGTKLTVL	56
L29	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSNRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALQTPLT	FGGGTKVEIK	58
L30	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSNRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MEALQTPRT	FGPGTKVEIK	60
L31	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC	RSSQGIGYFLN	WYQQEPGKAPKILIS	AASTLQS	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISNNLQPADFATYYC	QQSHSPPYT	FGQGTKVEIK	62
L32	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSNRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALQTPLT	FGGGTKVEIK	64
L33	EIVLTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLMY	LVSNRAS	GVPERFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALQTPLT	FGGGTKVEIK	66
L34	DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC	RSSQSLLHSNGYNYLD	WYLQKPGQSPQLLIY	LGSNRAS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC	MQALQTPLT	FGGGTKVEIK	68
L35	NFMLTQPHSVSASPGKTVTISC	TRSSGDIDNNYVQ	WYQQRPGNSPTNVIY	EDNRRPS	GVPDRFSGSIDSSSNSASLTISGLQPEDEADYYC	QSYQSDNWV	FGGGTKVTVL	70

도면2b

```
L36  NFMLTQPHSVSESPGKTVTISC***TRSSGSIASNYVQ***WYQQRPGSSPTTVIY***EDNQRPS***GVPDRFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYC***QSYDSSNVV***FGGGTKLTVL   72
L37  DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC***RSSQSLLHSNGYNYLD***WYLQKPGQSPQLLIY***LGSNRDS***GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC***MQGTHWPYT***FGQGTRLEIK   74
L38  DVVMTQSPLSLPVTPGESASISC***RSSQSLLHSNGYNFLD***WYLQKPGQSPQLLIY***LGSNRAS***GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC***MQGTHWPYT***FGQGTRLEIK   76
L39  DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC***RSSQSLLHSNGYNYLD***WYLQKPGQSPQLLIY***LGSNRAS***GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC***MQALQTPLT***FGGGTKVEIK   78
L40  ETTLTQSPATLSLSPGQRATLSC***RASQSVYNYLA***WYQQKPGQAPRLLIY***DASRRAT***GIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYC***QQRNNWPLT***FGGGTKVEIK   80
L41  DIQLTQSPSSLSASVGDSVTISC***RASQSPGIFLN***WYQQIPGKAPKLLIY***ATSTLES***GVPRFTGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC***QQSNSVPLT***FGGGTKVEIK   82
L42  DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC***RSSQSLLHSNGYNYLD***WYLQKPGQSPQLLIY***LGSNRAS***GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC***MQALQTPLT***FGQGTRLEIK   84
L43  EIVMTQSPATLSVSPGERATFSC***RASQSVGSNLA***WYQQKPGQAPRLLIY***DASNRAT***GIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC***QQRSNWPLT***FGGGTKVEIK   86
L44  DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC***RSSQSLLHSNGYNYLD***WYLQKPGQSPQLLIY***LGSNRAS***GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC***MQALQTPLT***FGGGTKVEIK   88
L45  DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC***RSSQSLLHSNGYNYLD***WYLQKPGQSPQLLIY***LGSTRAS***GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC***MQALQTPLT***FGGGTKVEIK   90
L46  DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC***RSSQSLLHSNGYNYLD***WYLQKPGQSPQLLIY***LGSNRAS***GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC***MQALQTPYT***FGGGTKVEIK   92
L47  DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC***RSSQSLLHTNGYNYLD***WYLQKPGQSPRLLIY***LGFNRAS***GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC***MQGLQTPLT***FGGGTKVEIK   94
L48  DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISC***RSSQSLLHSNGYNYLD***WYLQKPGQSPQLLIY***LGSNRAS***GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC***MQATHWPYT***FGQGTKLEIK   96
L49  NFMLTQPHSVSESPGKTVSISC***TRNSGSIASNFVQ***WTQQRPGSAPTTVIY***EDNQRPS***AVPTRFSGSIDRSSNSASLTISGLTTEDEADYYC***QSYDSANVI***FGGGTKLTVL   98
L50  ETTLTQSPGTLSLSPGERATLSC***RASQTISSHLA***WYQQKPGQSPRLLIY***GAGTRAT***GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC***QHYGSSLRT***GQGTKVEIK   100
L51  NFMLTQPHSVSESPGKTVTISC***TGSGGNIASNYVQ***WYQQRPGRAPTVIY***EDNRRPS***GVPDRFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYC***QSYDPYNNV***FGGGTKLTVL   102
L52  EIVMTQSPLSLPVTPGEPASISC***RSSQSLLHTNGYDYLD***WYLQKPGQSPQLLIY***LGSTRAS***GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC***MQAFQTPLT***FGGGTKMEIK   104
```

도면3a

중쇄 가변 영역 서열

도면3b

```
H35 QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFAFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVSYISSSSSTIYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRFGSGHLPDYWGQGTLVTVSS 174
H36 QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARVGYSSGRDVDYWGQGTLVTVSS 176
H37 EVQLVESGPGLVKPSETLSLTCAVSGGSISSGNWWSWIRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTNYNPSLKSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDSSSWYYGMDVWGQGTTVTVSS 178
H38 EVQLVESGPGLVKPSETLSLTCAVSGGSISSSNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTNYNPSLKSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARSTWSLDYWGQGTLVTVSS 180
H39 EVQLVESGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGSISSSNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTNYNPSLKSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARLSFADPFDIWGQGTMVTVSS 182
H40 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAYGSGSYYDYYYMDVWGKGTTVTVSS184
H41 EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCSASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEYVSTISSNGDSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKEEVWLQAFDIWGQGTMVTVSS 186
H42 QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDKGYMDVWGKGTTVTVSS 188
H43 QVQLQQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGRIIPILGIANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDHRFDYAWYFDLWGRGTLVTVSS190
H44 QVQLQESGPGLLKPSGTLSLTCAVSGGSISSSNWWSWVRQPPGEGLEWIGEIYHSGSTNYNPSLKSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDLTGSLDYWGQGTLVTVSS 192
H45 QVQLQESGPGLVKPSGTSLTCAVSGGSISSSNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTNYNPSLKSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARIRYDAFDIWGQGTMVTVSS 194
H46 QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGGSISSSNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTNYNPSLKSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAVTAAHDAFDIWGQGTMVTVSS 196
H47 QVQLQQWGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGSISSSNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTNYNPSLKSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDSSGQGYFDYWGQGTLVTVSS 198
H48 EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYAMHWVRQAPGQRLEWMGWINAGNGNTKYSQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARHSYYGMDVWGQGTLVTVSS 200
H49 QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARVGYSHGEVLDYWGKGTTVTVSS 202
H50 QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSIGNYDWSWIRQPPGKGLEWIGTIYSSGSTYYSPSLKSRLTISVDKSKNRFSLKLSSVTAADTAVYYCARARGYSSPFDPWGQGTLVTVSS 204
H51 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDRWRYDAFDIWGQGTMVTVSS 206
H52 VQLVESGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGSISSNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTNYNPSLKSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREKSGMDYWGQGTTVTVSS 208
```

도면4

경쇄	CDR1 서열															
L2, L3, L4, L5, L6, L7, L8, L9, L10, L13, L14, L15, L16, L17, L19, L20, L23, L24, L25, L29, L30, L32, L33, L34, L37, L39, L42, L44, L45, L46, L48	R	S	S	Q	S	L	L	H	S	N	G	Y	N	Y	L	D
L1	R	S	S	Q	S	L	L	H	S	S	G	Y	N	Y	L	D
L11	R	S	S	Q	S	L	L	H	S	N	G	Y	N	Y	L	N
L21	R	S	S	Q	S	L	L	H	S	H	G	Y	N	Y	L	D
L26	R	S	S	Q	S	L	L	H	S	N	G	Y	T	Y	L	D
L38	R	S	S	Q	S	L	L	H	S	N	G	Y	N	F	L	D
L47	R	S	S	Q	S	L	L	H	T	N	G	Y	N	Y	L	D
L52	R	S	S	Q	S	L	L	H	T	N	G	Y	D	Y	L	D
컨센서스	R	S	S	Q	S	L	L	H	S	N	G	Y	N	Y	L	D
L51	T	G	S	G	G	N	I	A	S	N	Y	V	Q			
L12, L36	T	R	S	S	G	S	I	A	S	N	Y	V	Q			
L35	T	R	S	S	G	D	I	D	N	N	Y	V	Q			
L49	T	R	N	S	G	S	I	A	S	N	F	V	Q	W	Y	Q
L50	R	A	S	Q	T	I	S	S	S^ (H)	L	A					
L18	R	A	S	Q	G	I	S	R	W	L	A					
L27	R	A	S	Q	G	I	S	S	Y	L	A					
L40	R	A	S	Q	S	V	Y	N	Y	L	A					
L43	R	A	S	Q	S	V	G	S	N	L	A					
L31	R	S	S	Q	G	I	G	Y	F	L	N					
L41	R	A	S	Q	S	P	G	I	F	L	N					
컨센서스	R	A	S	Q	G S	I V	G S	X	Y F	L	A N					
L28	S	G	D	K	L	G	D	K	Y	V	G					
L22	Q	G	D	S	L	R	I	Y	Y	T	G					
총 컨센서스	R	S	S	Q	S	L I	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

도면5

경쇄	CDR2 서열						
L1, L2, L3, L4, L5, L6, L7, L8, L9, L10, L11, L13, L14, L16, L17, L19, L20, L23, L24, L25, L26, L29, L30, L32, L34, L38, L39, L42, L44, L46, L48	L	G	S	N	R	A	S
L15, L21	L	G	S	Y	R	A	S
L33	L	V	S	N	R	A	S
L37	L	G	S	N	R	D	S
L45, L52	L	G	S	T	R	A	S
L47	L	G	F	N	R	A	S
컨센서스	L	G	S	N	R	A	S
L27, L31	A	A	S	T	L	Q	S
L18	A	A	S	G	L	Q	S
L41	A	T	S	T	L	E	S
컨센서스	A	A	S	T	L	Q	S
L12, L36, L49	E	D	N	Q	R	P	S
L35, L51	E	D	N	R	R	P	S
L28	Q	D	N	K	R	P	S
L22	G	K	N	N	R	P	S
컨센서스	E	D	N	X	R	P	S
L40	D	A	S	R	R	A	T
L43	D	A	S	N	R	A	T
L50	G	A	G	Y	R	A	T

도면6

경쇄	CDR3 서열								
L3, L5, L6, L7, L8 L13, L14, L17, L23, L29, L32, L34, L38, L39, L42, L44, L46	M	Q	A	L	Q	T	P	L	T
L52	M	Q	A	F	Q	T	P	L	T
L1, L2, L11, L15, L25	M	Q	A	L	Q	T	P	I	T
L19, L45	M	Q	A	L	Q	T	P	Y	T
L9, L20	M	Q	A	L	Q	T	P	F	T
L4	M	Q	A	L	Q	T	P	H	T
L24	M	Q	A	L	Q	T	P	N	T
L10	M	Q	A	L	Q	T	P	L	A
L47	M	Q	G	L	Q	T	P	L	T
L26	M	Q	A	L	E	M	P	L	T
L30	M	E	A	L	Q	T	P	F	T
L33	M	Q	T	L	Q	T	P	L	S
L16	M	Q	G	T	H	W	P	L	T
L21	M	Q	S	L	E	V	P	F	T
L48	M	Q	A	T	H	W	P	Y	T
L37	M	Q	G	T	H	W	P	Y	T
컨센서스	M	Q	A	L	Q	T	P	*	T

"*" = 비극성 측쇄 아미노산

L40	Q	Q	R	N	N	W	P	L	T
L43	Q	Q	R	S	N	W	P	L	T
L41	Q	Q	S	N	S	V	P	L	T
L27	Q	Q	L	N	S	Y	P	L	T
L31	Q	Q	S	H	S	P	P	Y	T
L18	Q	Q	A	S	S	F	P	I	T
컨센서스	Q	Q	R S	N S	S N	*	P	L	T

"*" = 비극성 측쇄 아미노산

L12	Q	S	Y	D	S	S	N	Q	R	V
L51	Q	S	Y	D	P	Y	N	R	V	
L36	Q	S	Y	D	S	S	N	V	-	V
L35	Q	S	Y	Q	S	D	N	W	-	V
L49	Q	S	Y	D	S	A	N	V	I	
	Q	S	Y	D	S	S	N	X	V	
L28	Q	A	W	D	S	G	T	V		
L50	Q	H	Y	G	S	S	L	R	T	
L22	N	S	R	D	I	T	G	V	H	R

도면7

중쇄	CDR1 서열					
H1, H2, H3, H5, H6, H7, H8, H9, H10, H11, H13, H14, H15, H16, H17, H19, H20, H23, H25, H26, H29, H30, H32, H33, H34, H37, H38, H39, H44, H46, H47, H52	S	S	N	W	W	S
H42, H45	-	S	N	W	W	S
H21	S	N	I	W	W	S
컨센서스	S	S	N	W	W	S
H4, H36, H49	G	Y	Y	W	S	
H50	N	Y	D	W	S	
H28	N	Y	Y	W	S	
H22	D	F	Y	W	S	
컨센서스	X	Y	Y	W	S	
H12, H18	S	Y	A	M	S	
H40, H43, H51	S	Y	A	I	S	
H31, H35	S	Y	G	M	H	
H41, H48	S	Y	A	M	H	
컨센서스	S	Y	A	M	S H	
H27	S	H	G	M	H	
H24	S	S	S	Y	Y	W G

도면8

중쇄	CDR2 서열															
H1, H2, H3, H5, H6, H7, H10, H11, H13, H14, H15, H16, H17, H19, H20, H23, H25, H26, H29, H30, H32, H33, H34, H37, H38, H39, H42, H44, H45, H46, H47, H52	E	I	Y	H	S	G	S	T	N	Y	N	P	S	L	K	S
H8	E	I	Y	H	S	G	S	T	N	Y	N	P	S	L	E	S
H36, H49	E	I	N	H	S	G	S	T	N	Y	N	P	S	L	K	S
H21	E	V	Y	H	S	G	S	T	N	Y	N	P	S	L	K	S
H4	E	I	N	H	S	G	S	T	N	Y	N	R	S	L	K	S
H9	Y	I	Y	Y	S	G	S	T	Y	Y	N	P	S	L	K	S
H50	T	I	Y	S	S	G	S	T	Y	Y	S	P	S	L	K	S
H24	S	I	Y	Y	S	G	S	T	Y	Y	N	P	S	L	K	S
H28	Y	I	S	D	S	G	N	T	N	Y	N	P	S	L	K	S
H22	E	V	N	P	R	G	S	T	N	Y	N	P	S	L	K	S
컨센서스	E Y	I V	Y N	H Y	S	G	S	T	N Y	Y	N	P	S	L	K	S
H18	T	I	S	G	S	G	G	S	T	Y	Y	A	D	S	V	K G
H12	A	I	S	G	S	G	G	S	T	Y	Y	A	D	S	V	K G
H41	T	I	S	S	N	G	D	S	T	Y	Y	A	D	S	V	K G
H27, H31	V	I	S	Y	D	G	S	N	K	Y	Y	A	D	S	V	K G
H35	Y	I	S	S	S	S	S	T	I	Y	Y	A	D	S	V	K G
컨센서스	X	I	S	G S	S	G	G S	S	T	Y	Y	A	D	S	V	K G
H40, H43	R	I	I	P	I	L	G	I	A	N	Y	A	Q	K	F	Q G
H48	W	I	N	A	G	N	G	N	T	K	Y	S	Q	K	F	Q G
H51	I	I	N	P	S	G	G	S	T	S	Y	A	Q	K	F	Q G

도면9a

중쇄	CDR3 서열														
H5	-	Y	S	S	S	R	N	D	A	F	D	I			
H6	-	-	-	D	G	Q	L	D	A	F	D	I			
H9	-	-	-	W	S	Y	L	D	A	F	D	I			
H11	-	-	-	A	N	R	D	D	A	F	D	I			
H13	E	G	N	R	T	V	T	S	A	F	D	I			
H16	-	-	W	T	G	R	T	D	A	F	D	I			
H17	-	-	-	Q	G	A	L	D	A	F	D	I			
H20	-	S	S	S	W	Y	W	N	A	F	D	I			
H25	-	-	-	-	S	G	Y	D	A	F	D	I			
H32	-	-	-	-	A	S	V	D	A	F	D	I			
H39	-	-	-	L	S	F	A	D	P	F	D	I			
H41	-	-	E	E	V	W	L	Q	A	F	D	I			
H45	-	-	-	-	I	R	Y	D	A	F	D	I			
H46	-	-	-	T	A	A	H	D	A	F	D	I			
H51			D	R	W	R	Y	D	A	F	D	I			
컨센서스	-	-	-	X	S	R	L	D	A	F	D	I			

H7			-	-	-	-	-	F	W	D	Y	Y	G	M	D	V
H52										E	K	S	G	M	D	V
H8			-	-	-	-	-	-	D	R	Y	Y	G	M	D	V
H10			-	-	-	-	-	D	Y	D	I	F	G	M	D	V
H18			-	E	R	G	S	G	W	S	L	D	N	M	D	V
H19			-	-	-	-	D	S	S	G	F	Y	G	M	D	V
H24			-	-	-	D	G	G	Y	Y	Y	Y	G	M	D	V
H48								H	S	Y	Y	Y	G	M	D	V
H30			-	-	-	V	S	G	Y	Y	Y	Y	G	M	D	V
H31			A	Y	S	S	G	W	Y	D	Y	Y	G	M	D	V
H37			-	-	-	D	S	S	S	W	Y	Y	G	M	D	V
H40			-	G	S	G	S	Y	Y	D	Y	Y	Y	M	D	V
H42			-	-	-	-	-	-	-	D	K	G	Y	M	D	V
컨센서스			-	-	-	-	S	X	Y	D	Y	Y	G	M	D	V

H2	-	-	-	-	G	V	E	Q	I	D	Y
H3	-	-	N	L	A	A	G	A	V	A	Y
H4	-	-	L	S	Y	G	S	G	V	D	Y
H12	-	G	G	W	Y	G	D	Y	F	D	Y
H23	-	G	I	A	A	A	G	Q	G	D	Y
H26	-	Y	S	Y	G	T	V	G	I	D	Y
H27	-	-	-	I	G	P	G	G	F	D	Y
H29	-	-	V	G	S	G	W	Y	V	D	Y
H34	-	-	-	-	D	H	G	P	F	D	Y
H35	D	R	F	G	S	G	H	L	P	D	Y
H36	V	G	Y	S	S	G	R	D	V	D	Y
H38	-	-	-	-	S	T	W	S	L	D	Y
H44	-	-	-	D	L	T	G	S	L	D	Y
H47	-	D	S	S	G	Q	G	Y	F	D	Y
컨센서스	-	-	X	X	G	G	G	X	*	D	Y

"*" = 비극성 측쇄 아미노산

H22	G	P	R	P	G	R	D	G	Y	N	Y	F	D	N
H28	-	-	-	H	R	S	S	W	A	W	Y	F	D	L
H43	-	-	D	H	R	F	D	Y	A	W	Y	F	D	L
컨센서스	-	-	X	H	R	X	D	X	A	W	Y	F	D	L

H1	F	N	Y	Y	D	S	S	V						
H14, H15, H33	-	G	L	G	D	S	S	G	Y	I	L			
H19	-	-	-	-	D	S	S	G	F	Y	G	M	D	V
H37	-	-	-	-	D	S	S	S	W	Y	Y	G	M	D	V

도면9b

H47	-	-	-	-	D	S	S	G	Q	G	Y	F	D	Y
컨센서스	-	-	-	-	D	S	S	G	X	X	X	-	-	-
H21	Y	R	S	F	G	E	S	Y						
H49	V	G	Y	S	H	G	E	E	V	L	D	V		
H50	A	R	G	Y	S	S	P	F	D	P				

도면10

```
   1 MKSGSGGGSP TSLWGLLFLS AALSLWPTSG EICGPGIDIR NDYQQLKRLE NCTVIEGYLH
  61 ILLISKAEDY RSYRFPKLTV ITEYLLLFRV AGLESLGDLF PNLTVIRGWK LFYNYALVIF
 121 EMTNLKDIGL YNLRNITRGA IRIEKNADLC YLSTVDWSLI LDAVSNNYIV GNKPPKECGD
 181 LCPGTMEEKP MCEKTTINNE YNYRCWTTNR CQKMCPSTCG KRACTENNEC CHPECLGSCS
 241 APDNDTACVA CRHYYYAGVC VPACPPNTYR FEGWRCVDRD FCANILSAES SDSEGFVIHD
 301 GECMQECPSG FIRNGSQSMY CIPCEGPCPK VCEEEKKTKT IDSVTSAQML QGCTIFKGNL
 361 LINIRRGNNI ASELENFMGL IEVVTGYVKI RHSHALVSLS FLKNLRLILG EEQLEGNYSF
 421 YVLDNQNLQQ LWDWDHRNLT IKAGKMYFAF NPKLCVSEIY RMEEVTGTKG RQSKGDINTR
 481 NNGERASCES DVLHFTSTTT SKNRIIITWH RYRPPDYRDL ISFTVYYKEA PFKNVTEYDG
 541 QDACGSNSWN MVDVDLPPNK DVEPGILLHG LKPWTQYAVY VKAVTLTMVE NDHIRGAKSE
 601 ILYIRTNASV PSIPLDVLSA SNSSSQLIVK WNPPSLPNGN LSYYIVRWQR QPQDGYLYRH
 661 NYCSKDKIPI RKYADGTIDI EEVTENPKTE VCGGEKGPCC ACPKTEAEKQ AEKEEAEYRK
 721 VFENFLHNSI FVPRPERKRR DVMQVANTTM SSRSRNTTAA DTYNITDPEE LETEYPFFES
 781 RVDNKERTVI SNLRPFTLYR IDIHSCNHEA EKLGCSASNF VFARTMPAEG ADDIPGPVTW
 841 EPRPENSIFL KWPEPENPNG LILMYEIKYG SQVEDQRECV SRQEYRKYGG AKLNRLNPGN
 901 YTARIQATSL SGNGSWTDPV FFYVQAKTGY ENFIHLDEVD GCKPCICTVP EVSSVFIFPP
 961 KPKDVLTITL TPKVTCVVVD ISKDDPEVQF SWFVDDVEVH TAQTQPREEQ FNSTFRSVSE
1021 LPIMHQDWLN GKEFKCRVNS AAFPAPIEKT ISKTKGRPKA PQVYTIPPPK EQMAKDKVSL
1081 TCMITDFFPE DITVEWQWNG QPAENYKNTQ PIMDTDGSYF VYSKLNVQKS NWEAGNTFTC
1141 SVLHEGLHNH HTEKSLSHSP GK
```

도면11

```
   1 MGTGGRRGAA AAPLLVAVAA LLLGAAGHLY PGEVCPGMDI RNNLTRLHEL ENCSVIEGHL
  61 QILLMFKTRP EDFRDLSFPK LIMITDYLLL FRVYGLESLK DLFPNLTVIR GSRLFFNYAL
 121 VIFEMVHLKE LGLYNLMNIT RGSVRIEKNN ELCYLATIDW SRILDSVEDN HIVLNKDDNE
 181 ECGDICPGTA KGKTNCPATV INGQFVERCW THSHCQKVCP TICKSHGCTA EGLCCHSECL
 241 GNCSQPDDPT KCVACRNFYL DGRCVETCPP PYYHFQDWRC VNFSFCQDLH HKCKNSRRQG
 301 CHQYVIHNNK CIPECPSGYT MNSSNLLCTP CLGPCPKVCH LLEGEKTIDS VTSAQELRGC
 361 TVINGSLIIN IRGGNNLAAE LEANLGLIEE ISGYLKIRRS YALVSLSFFR KLRLIRGETL
 421 EIGNYSFYAL DNQNLRQLWD WSKHNLTTTQ GKLFFHYNPK LCLSEIHKME EVSGTKGRQE
 481 RNDIALKTNG DKASCENELL KFSYIRTSFD KILLRWEPYW PPDFRDLLGF MLFYKEAPYQ
 541 NVTEFDGQDA CGSNSWTVVD IDPPLRSNDP KSQNHPGWLM RGLKPWTQYA IFVKTLVTFS
 601 DERRTYGAKS DIIYVQTDAT NPSVPLDPIS VSNSSSQIIL KWKPPSDPNG NITHYLVFWE
 661 RQAEDSELFE LDYCLKGLKL PSRTWSPPFE SEDSQKHNQS EYEDSAGECC SCPKTDSQIL
 721 KELEESSFRK TFEDYLHNVV FVPRKTSSGT GAEDPRPSRK RRSLGDVGNV TVAVPTVAAF
 781 PNTSSTSVPT SPEEHRPFEK VVNKESLVIS GLRHFTGYRI ELQACNQDTP EERCSVAAYV
 841 SARTMPEAKA DDIVGPVTHE IFENNVVHLM WQEPKEPNGL IVLYEVSYRR YGDEELHLCV
 901 SRKHFALERG CRLRGLSPGN YSVRIRATSL AGNGSWTEPT YFYVTDYLDV PSNIAKVDGC
 961 KPCICTVPEV SSVFIFPPKP KDVLTITLTP KVTCVVVDIS KDDPEVQFSW FVDDVEVHTA
1021 QTQPREEQFN STFRSVSELP IMHQDWLNGK EFKCRVNSAA FPAPIEKTIS KTKGRPKAPQ
1081 VYTIPPPKEQ MAKDKVSLTC MITDFFPEDI TVEWQWNGQP AENYKNTQPI MDTDGSYFVY
1141 SKLNVQKSNW EAGNTFTCSV LHEGLHNHHT EKSLSHSPGK
```

도면12

```
   1    MKSGSGGG SPTSLWGLLF LSAALSLWPT SGEICGPGID IRNDYQQLKR
  51  LENCTVIEGY LHILLISKAE DYRSYRFPKL TVITEYLLLF RVAGLESLGD
 101  LFPNLTVIRG WKLFYNYALV IFEMTNLKDI GLYNLRNITR GAIRIEKNAD
 151  LCYLSTVDWS LILDAVSNNY IVGNKPPKEC GDLCPGTMEE KPMCEKTTIN
 201  NEYNYRCWTT NRCQKMCPST CGKRACTENN ECCHPECLGS CSAPDNDTAC
 251  VACRHYYYAG VCVPACPPNT YRFEGWRCVD RDFCANILSA ESSDSEGFVI
 301  HDGECMQECP SGFIRNGSQS MYCIPCEGPC PKVCEEEKKT KTIDSVTSAQ
 351  MLQGCTIFKG NLLINIRRGN NIASELENFM GLIEVVTGYV KIRHSHALVS
 401  LSFLKNLRLI LGEEQLEGNY SFYVLDNQNL QQLWDWDHRN LTIKAGKMYF
 451  AFNPKLCVSE IYRMEEVTGT KGRQSKGDIN TRNNGERASC ESDVLHFTST
 501  TTSKNRIIIT WHRYRPPDYR DLISFTVYYK EAPFKNVTEY DGQDACGSNS
 551  WNMVDVDLPP NKDVEPGILL HGLKPWTQYA VYVKAVTLTM VENDHIRGAK
 601  SEILYIRTNA SVPSIPLDVL SASNSSSQLI VKWNPPSLPN GNLSYYIVRW
 651  QRQPQDGYLY RHNYCSKDKI PIRKYADGTI DIEEVTENPK TEVCGGEKGP
 701  CCACPKTEAE KQAEKEEAEY RKVFENFLHN SIFVPRPERK RRDVMQVANT
 751  TMSSRSRNTT AADTYNITDP EELETEYPFF ESRVDNKERT VISNLRPFTL
 801  YRIDIHSCNH EAEKLGCSAS NFVFARTMPA EGADDIPGPV TWEPRPENSI
 851  FLKWPEPENP NGLILMYEIK YGSQVEDQRE CVSRQEYRKY GGAKLNRLNP
 901  GNYTARIQAT SLSGNGSWTD PVFFYVQAKT GYEAAAARKC SLTGKWTNDL
 951  GSNMTIGAVN SKGEFTGTYT TAVTATSNEI KESPLHGTQN TINKRTQPTF
1001 GFTVNWKFSE STTVFTGQCF IDRNGKEVLK TMWLLRSSVN DIGDDWKATR
1101 VGINIFTRLR TQKE
```

도면13

카파 경쇄 불변 영역

뉴클레오타이드 서열

cgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgc
tgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagt
gtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaa
acacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt

아미노산 서열

rtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstysls
stltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec

IgG1 중쇄 불변 영역

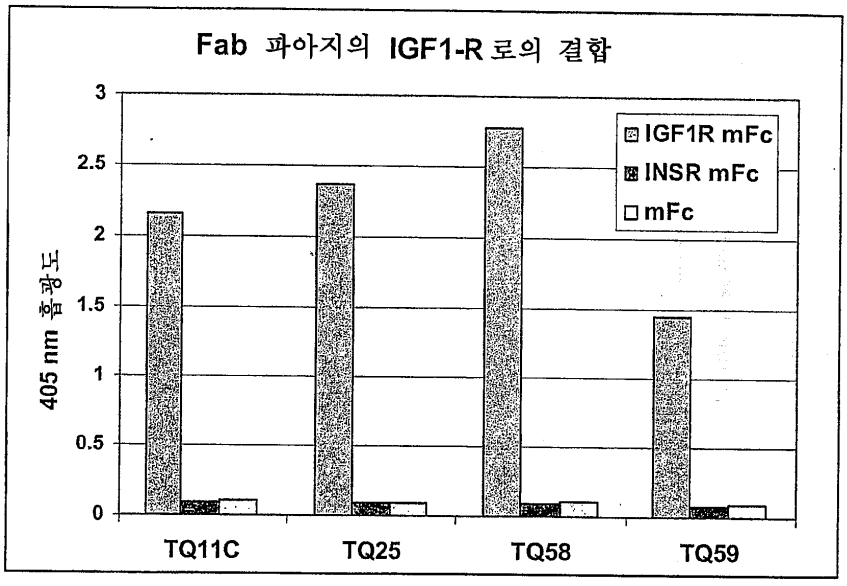
뉴클레오타이드 서열

gcctccaccaagggcccatcggtcttcccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggct
gcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttc
ccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacc
tacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactca
cacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccc
tcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggt
acgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtca
gcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagc
ccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccggga
tgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggaga
gcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctatagcaag
ctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccacta
cacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa

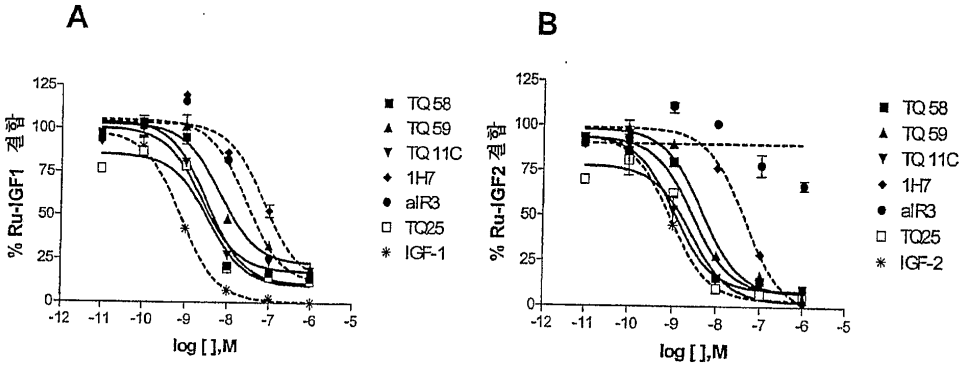
아미노산 서열

astkgpsvfplapsskstsggtaalgclvkdyfpepvtvswnsgaltsgvhtfpavlqssglyslssvv
tvpssslgtqtyicnvnhkpsntkvdkkvepkscdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisr
tpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvs
nkalpapiektiskakgqprepqvytlppsrdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykt
tppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgk

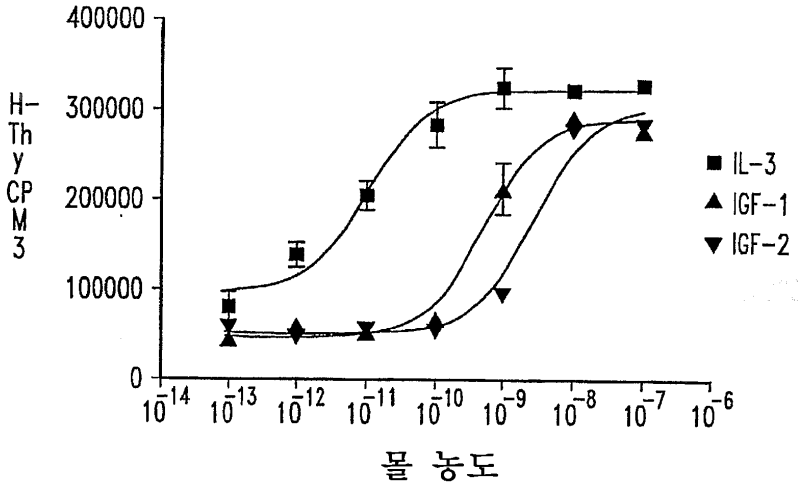
도면14



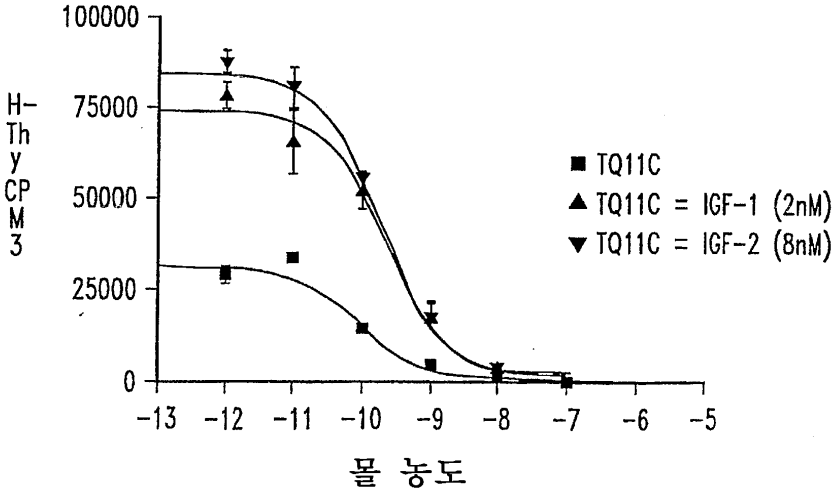
도면15



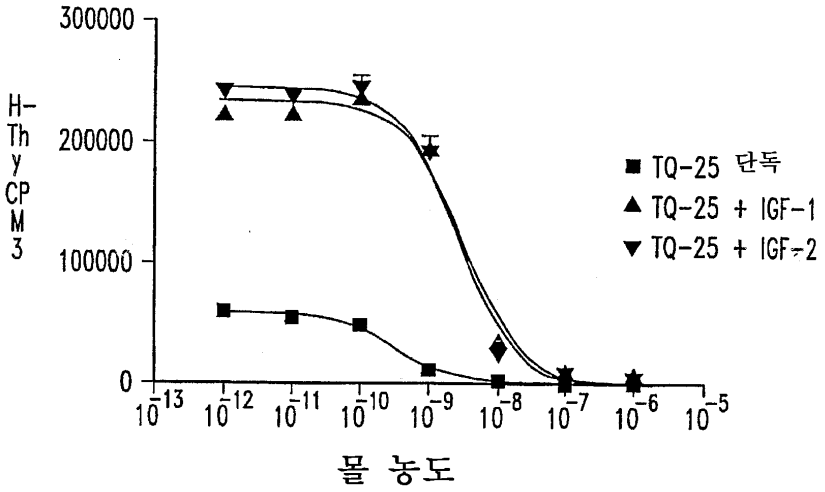
도면16a



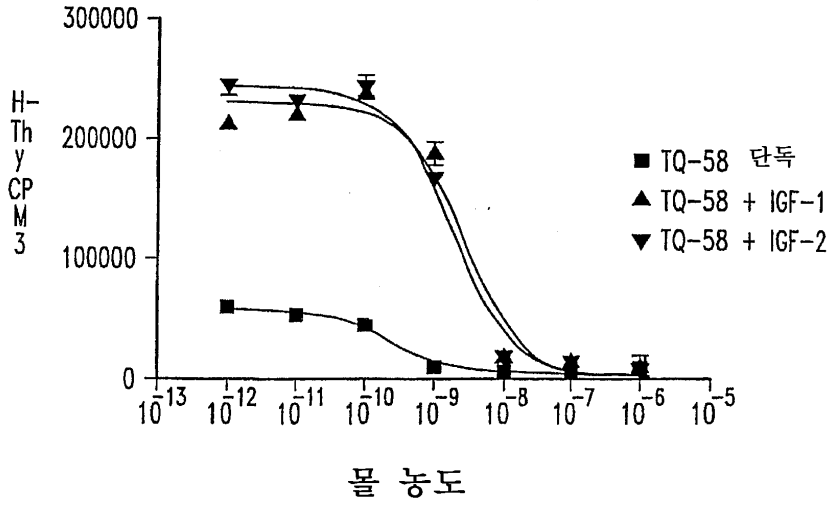
도면16b



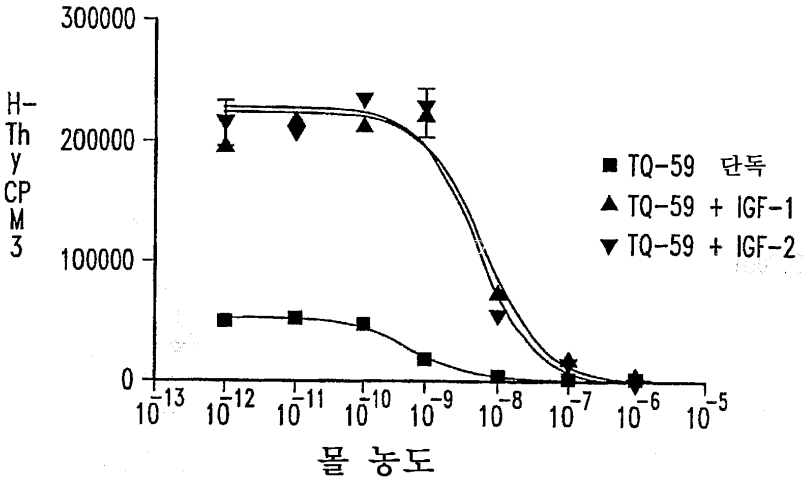
도면16c


300000
200000
100000
0
H-Thy CPM 3
■ TQ-25 단독
▲ TQ-25 + IGF-1
▼ TQ-25 + IGF-2
10^{-13} 10^{-12} 10^{-11} 10^{-10} 10^{-9} 10^{-8} 10^{-7} 10^{-6} 10^{-5}
몰 농도

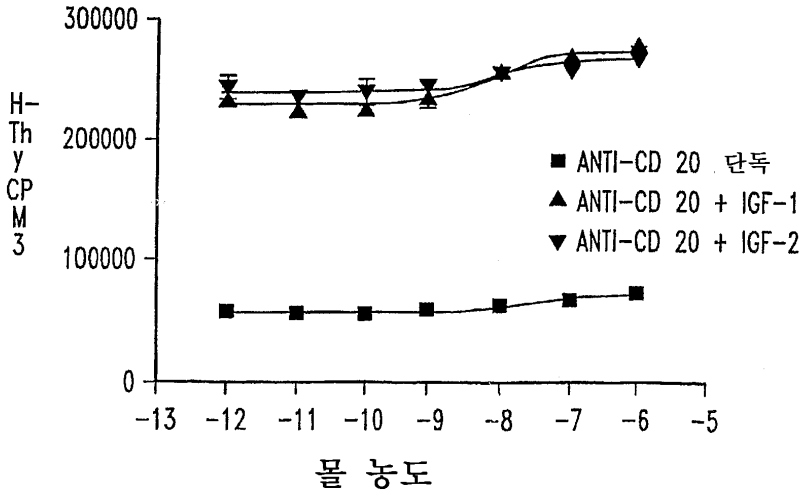
도면16d


300000
200000
100000
0
H-Thy CPM 3
■ TQ-58 단독
▲ TQ-58 + IGF-1
▼ TQ-58 + IGF-2
10^{-13} 10^{-12} 10^{-11} 10^{-10} 10^{-9} 10^{-8} 10^{-7} 10^{-6} 10^{-5}
몰 농도

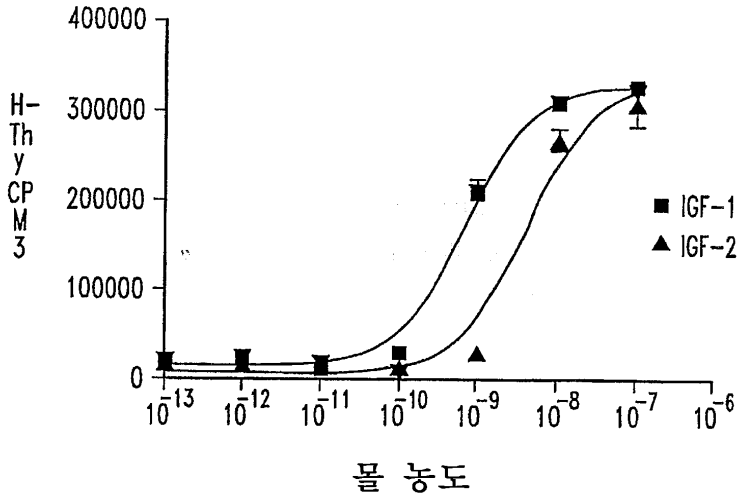
도면16e


300000
200000
100000
0
H-Thy CPM 3
■ TQ-59 단독
▲ TQ-59 + IGF-1
▼ TQ-59 + IGF-2
10-13 10-12 10-11 10-10 10-9 10-8 10-7 10-6 10-5
몰 농도

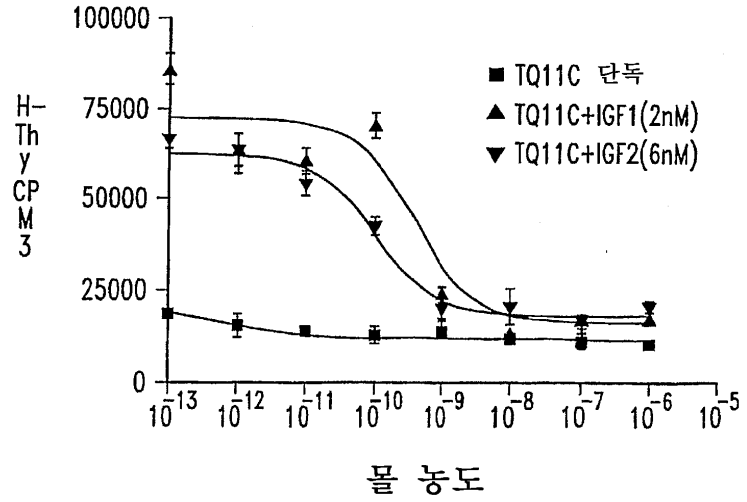
도면16f


300000
200000
100000
0
H-Thy CPM 3
■ ANTI-CD 20 단독
▲ ANTI-CD 20 + IGF-1
▼ ANTI-CD 20 + IGF-2
-13 -12 -11 -10 -9 -8 -7 -6 -5
몰 농도

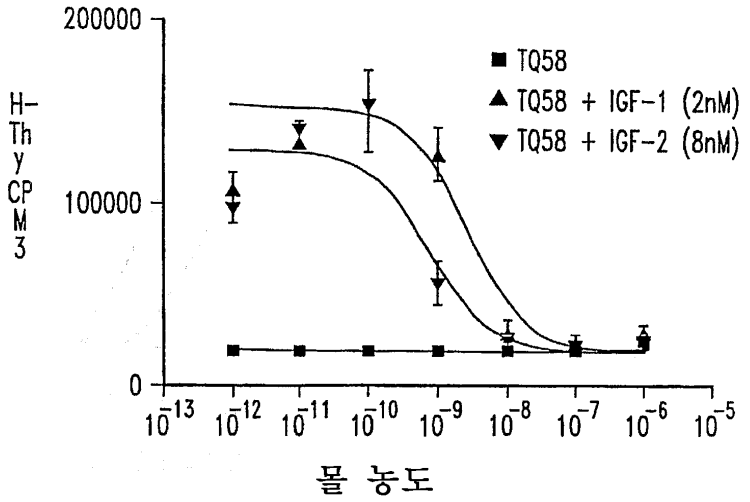
도면17a


400000
300000
200000
100000
0
H-Thy CPM 3
IGF-1
IGF-2
10-13
10-12
10-11
10-10
10-9
10-8
10-7
10-6
몰 농도

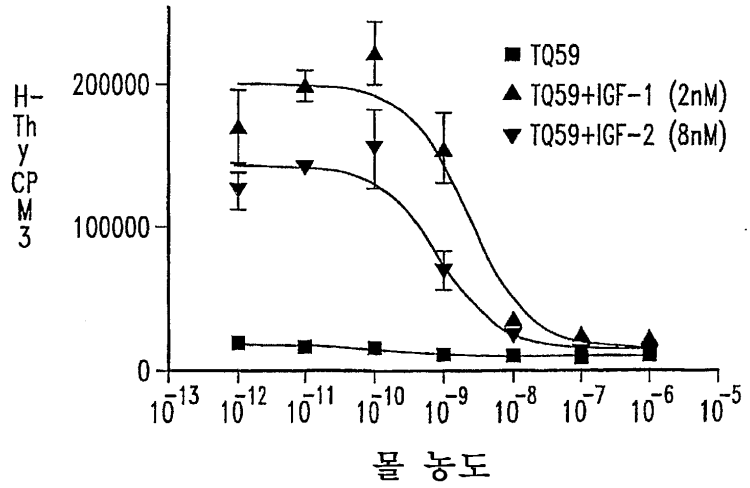
도면17b


100000
75000
50000
25000
0
H-Thy CPM 3
TQ11C 단독
TQ11C+IGF1(2nM)
TQ11C+IGF2(6nM)
10-13
10-12
10-11
10-10
10-9
10-8
10-7
10-6
10-5
몰 농도

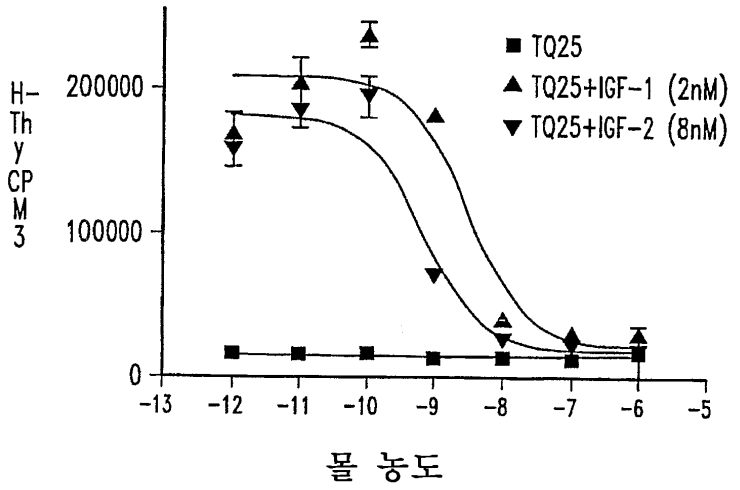
도면17c


200000
100000
0
H-Thy CPM 3
TQ58
TQ58 + IGF-1 (2nM)
TQ58 + IGF-2 (8nM)
10-13 10-12 10-11 10-10 10-9 10-8 10-7 10-6 10-5
몰 농도

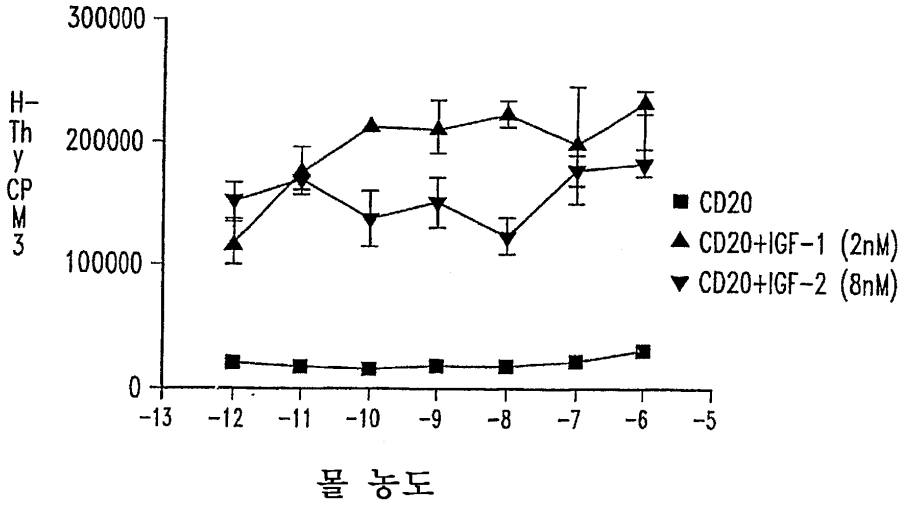
도면17d


200000
100000
0
H-Thy CPM 3
TQ59
TQ59+IGF-1 (2nM)
TQ59+IGF-2 (8nM)
10-13 10-12 10-11 10-10 10-9 10-8 10-7 10-6 10-5
몰 농도

도면17e



도면17f



서열목록

<110> AMGEN INC.

<120> Compositions comprising anti-IGF-1 receptor antibodies and methods for obtaining said antibodies

<130> A-954 (WO)

<150> US 60/638,961

<151> 2004-12-22

<160> 279

<170> KopatentIn 1.71

<210> 1

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> light chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(336)

<400> 1

```
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga       48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                  10                  15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt       96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

agt gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct      144
Ser Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct      192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc      240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct      288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95

cta caa act ccg atc acc ttc ggc caa ggg aca cga ctg gag att aaa      336
```

Leu Gln Thr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 2

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 2

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Ser Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 3

<211> 327

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> light chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(327)

<400> 3

```
atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga gag ccg gcc       48
Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala
1               5                  10                  15

tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt aat gga tac       96
Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr
            20                  25                  30

aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct cca cag ctc      144
Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu
        35                  40                  45

ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct gac agg ttc      192
Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
    50                  55                  60

agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc agc aga gtg      240
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val
65                  70                  75                  80

gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct cta caa act      288
Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr
                85                  90                  95

ccg atc acc ttc ggc caa ggg aca cga ctg gag att aaa                  327
Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 4

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 4

Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly Glu Pro Ala
1 5 10 15

Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr
20 25 30

Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val
65 70 75 80

Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala Leu Gln Thr
85 90 95

Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 5

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> light chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(336)

<400> 5
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct 192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc 240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct 288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

cta caa act cca ctc act ttc ggc ggc ggg acc aag gtg gag atc aaa 336
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 6

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 6

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 7

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> light chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(336)

<400> 7

```
gaa att gtg atg acg cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga       48
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                  10                  15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt       96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct      144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct      192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc      240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct      288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95

cta caa act cct cac act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa      336
Leu Gln Thr Pro His Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 8

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 8

```
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
```

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro His Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 9

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> light chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(336)

<400> 9
gaa att gtg ctg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

```
gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt      96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct     144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct     192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc     240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct     288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95

cta caa acc cct ctc act ttc ggc cct ggg acc aaa gtg gat atc aaa     336
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 10

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 10

```
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                   10                  15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30
```

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105 110

<210> 11

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> light chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(336)

<400> 11
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg gcc gtc acc cct gga 48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Ala Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

```
aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct      144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct      192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc      240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct      288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95

cta caa act ccg ctc act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa      336
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 12

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 12

```
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Ala Val Thr Pro Gly
1               5                   10                  15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45
```

```
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95

Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 13

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> light chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(336)

<400> 13

```
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga       48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                   10                  15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt       96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct      144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45
```

```
cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct      192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc      240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct      288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95

cta caa act cct ctc act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa      336
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 14

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 14

```
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                   10                  15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60
```

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 15

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> light chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(336)

<400> 15
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct 192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

```
gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc      240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

agc aga gtg gag gct gaa gat gtt ggg gtt tat tac tgt atg caa gct      288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95

cta caa acc ccc ctc act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa      336
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 16

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 16

```
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                   10                  15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80
```

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 17

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> light chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(336)

<400> 17
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct 192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc 240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct 288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

cta caa act ccg ttc acc ttc ggc caa ggg aca cga ctg gag att aaa 336
Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 18

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 18

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 19

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> light chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(336)

<400> 19
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct 192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc 240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct 288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

cta caa act cct ctg gcg ttc ggc caa ggg acc aag gtg gaa atc aaa 336
Leu Gln Thr Pro Leu Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 20

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 20

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Leu Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 21

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> light chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(336)

<400> 21

```
gaa att gtg ctg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga       48
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                  10                  15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt       96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

aat gga tac aac tat ttg aat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct      144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct      192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

gac agg ttc agt gcc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc      240
Asp Arg Phe Ser Ala Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct      288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95

cta caa act cct atc acc ttc ggc caa ggg aca cga ctg gag att aaa      336
Leu Gln Thr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 22

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 22

```
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                  10                  15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

Asp Arg Phe Ser Ala Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95

Leu Gln Thr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 23

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> light chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(333)

<400> 23

```
aat ttt atg ctg act cag ccc cac tct gtg tcg gag tct ccg ggg aag       48
Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
1               5                   10                  15

acg gta acc atc tcc tgc acc cgc agc agt ggc agc att gcc agc aac       96
Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Ala Ser Asn
            20                  25                  30

tat gtg cag tgg tac cag cag cgc ccg ggc agt tcc ccc acc act gtg      144
Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Val
        35                  40                  45

atc tat gag gat aac caa aga ccc tct ggg gtc cct gat cgg ttc tct      192
Ile Tyr Glu Asp Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

ggc tcc atc gac agc tcc tcc aac tct gcc tcc ctc acc atc tct gga      240
Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65                  70                  75                  80

ctg aag act gag gac gag gct gac tac tac tgt cag tct tat gat agc      288
Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser
                85                  90                  95

agc aat cag aga gtg ttc ggc gga ggg acc aag ctg acc gtc cta          333
Ser Asn Gln Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105                 110
```

<210> 24

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 24

Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Ala Ser Asn
20 25 30

Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Val
35 40 45

Ile Tyr Glu Asp Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65 70 75 80

Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser
85 90 95

Ser Asn Gln Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 25

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> light chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(336)

<400> 25
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct 192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc 240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct 288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

cta caa acc ccg ctc act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa 336
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 26

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 26

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 27

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> light chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(336)

<400> 27
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct 192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc 240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct 288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

cta caa act cct ctt act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa 336
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 28

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 28

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 29

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> light chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(336)

<400> 29
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

```
gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt      96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg caa aag cca ggg cag tct     144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct tat cgg gcc tcc ggg gtc cct     192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

gac agg ttc agt gcc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc     240
Asp Arg Phe Ser Ala Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct     288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95

cta caa act ccg atc acc ttc ggc caa ggg aca cga ctg gag att aaa     336
Leu Gln Thr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 30

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 30

```
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                   10                  15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30
```

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Ala Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 31

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> light chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(336)

<400> 31
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct 192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc 240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

agc agg gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa ggt 288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
85 90 95

aca cac tgg cct ctg acg ttc ggc caa ggg acc aag gtg gag atc aaa 336
Thr His Trp Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 32

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 32

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

```
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
                85                  90                  95

Thr His Trp Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 33

<211> 335

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> light chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(333)

<400> 33

```
gaa att gtg atg acg cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga       48
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                   10                  15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt       96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct      144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45
```

```
cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct      192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc      240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct      288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95

cta caa act cct ctc act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aa       335
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
            100                 105                 110
```

<210> 34

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 34

```
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                   10                  15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60
```

```
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80


Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95


Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
            100                 105                 110


<210>  35

<211>  321

<212>  DNA

<213>  Artificial


<220>
<223>  light chain variable region


<220>
<221>  CDS

<222>  (1)..(321)


<400>  35
gac atc cag ttg acc cag tct cca tct tcc gtg tct gcg tct gtc gga       48
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15


gac aga gtc acc atc act tgt cgg gcg agt cag ggt att agc agg tgg       96
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Arg Trp
            20                  25                  30


tta gcc tgg tat caa cag aaa cca ggg aaa gcc cct aga ctc ctg atc      144
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35                  40                  45


tat gct gcg tcc ggt tta caa agt ggg gtc cca tca agg ttc agc ggc      192
Tyr Ala Ala Ser Gly Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
```

agt gga tct ggg aca gat ttc act ctc acc atc agc aac ctg cag cct 240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Leu Gln Pro
65 70 75 80

gaa gat ttt gca act tac tat tgt caa cag gct agc agt ttt cca atc 288
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Ser Ser Phe Pro Ile
85 90 95

acc ttc ggc caa ggg aca cga ctg gag act aaa 321
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Thr Lys
100 105

<210> 36

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 36

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Arg Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Gly Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Ser Ser Phe Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Thr Lys
100 105

<210> 37

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> light chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(336)

<400> 37
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct 192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc 240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt gga gtt tat tac tgc atg caa gct 288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

cta caa act ccg tac act ttt ggc cag ggg acc aag ctg gag atc aaa 336
Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 38

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 38

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 39

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> light chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(336)

<400> 39
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct 192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

aac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc 240
Asn Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct 288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

```
cta caa act cca ttc act ttc ggc cct ggg acc aaa gtg gat atc aaa      336
Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 40

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 40

```
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                  10                  15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95

Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 41

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> light chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(336)

<400> 41

```
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga       48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                  10                  15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt       96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

cat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct      144
His Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

cca caa ctt ctg atc tat ttg ggt tct tat cgg gcc tcc ggg gtc cct      192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc      240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa tct      288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ser
                85                  90                  95

cta gaa gtt ccg ttc act ttt ggc cag ggg acc aag ctg gag atc aaa      336
Leu Glu Val Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 42

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 42

```
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                  10                  15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

His Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ser
                85                  90                  95

Leu Glu Val Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 43

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> light chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(321)

<400> 43

```
tct tct gag ctg act cag gac cct gct gtg tct gtg gcc ttg gga cag       48
Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1               5                  10                  15

aca gtc agg atc aca tgc caa gga gac agc ctc aga att tat tat aca       96
Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ile Tyr Tyr Thr
            20                  25                  30

ggc tgg tac caa cag aag cca gga cag gcc cct gtg ctt gtc ctc ttt      144
Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Leu Phe
        35                  40                  45

ggt aag aac aat cgg ccc tca ggg atc cca gac cga ttc tct ggc tcc      192
Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

cac tca ggg aac aca gct tcc ttg acc atc act ggg gct caa gcg gaa      240
His Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65                  70                  75                  80

gat gag gct gac tat tac tgt aac tcc cgg gac atc act ggt gtc cat      288
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ile Thr Gly Val His
                85                  90                  95

cga ttc ggc gga ggg acc aag ctg acc gtc cta                         321
Arg Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 44

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 44

Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ile Tyr Tyr Thr
20 25 30

Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Leu Phe
35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

His Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ile Thr Gly Val His
85 90 95

Arg Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 45

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> light chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(336)

<400> 45
gaa att gtg ctg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct 192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc 240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct 288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

cta caa act cct ctc act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa 336
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 46

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 46

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 47

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> light chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(336)

<400> 47
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct 192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc 240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct 288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

cta caa act cct aac act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa 336
Leu Gln Thr Pro Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 48

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 48

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Asn Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 49

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> light chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(336)

<400> 49
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

```
gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt      96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct     144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct     192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc     240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct     288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95

cta caa act cca atc act ttc ggc cct ggg acc aaa gtg gat atc aaa     336
Leu Gln Thr Pro Ile Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 50

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 50

```
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                   10                  15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30
```

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Ile Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105 110

<210> 51

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> light chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(336)

<400> 51
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

aat gga tac acc tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
Asn Gly Tyr Thr Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

cca caa ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct 192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

gac agg ttc agc ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc 240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

agc aga gtg gag cct gag gat gtt ggg gtc tat tac tgc atg caa gct 288
Ser Arg Val Glu Pro Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

cta gaa atg ccc ctc act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa 336
Leu Glu Met Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 52

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 52

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Thr Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

```
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

Ser Arg Val Glu Pro Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95

Leu Glu Met Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 53

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> light chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(321)

<400> 53

```
gac atc cag ttg acc cag tct cca tcc ttc ctg tct gca tct gta gga      48
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

gac aga gtc acc atc act tgc cgg gcc agt cag ggc att agc agt tat      96
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

tta gcc tgg tat cag caa aaa cca ggg aaa gcc cct aag ctc ctg atc     144
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
```

```
tat gct gca tcc act ttg caa agt ggg gtc cca tca agg ttc agc ggc      192
Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

agt gga tct ggg aca gaa ttc act ctc aca atc agc agc ctg cag cct      240
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

gaa gat ttt gca act tat tac tgt caa cag ctt aat agt tac ccc ctc      288
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Leu
                85                  90                  95

act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa                         321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 54

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 54

```
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
```

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 55

<211> 315

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> light chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(315)

<400> 55
tcc tat gtg ctg act cag cca ccc tca gtg tcc gtg tcc cca gga cag 48
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

aca gcc agc atc acc tgc tct gga gat aaa ttg ggg gat aaa tat gtt 96
Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Val
20 25 30

ggc tgg tat cag caa aag gca ggc caa gcc cct gtt ttg gtc atc tat 144
Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Ala Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45

caa gac aac aag cga ccc tca ggg atc cct gag cga ttc tct ggc tcc 192
Gln Asp Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

```
aac tct ggg aac aca gcc agt ctg acc atc agc ggg acc cag gct atg      240
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met
65                  70                  75                  80

gat gag gct gac tat tac tgt cag gcg tgg gac agc ggc acg gtg ttc      288
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Gly Thr Val Phe
                85                  90                  95

ggc gga ggg acc aag ctg acc gtc cta                                  315
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105
```

<210> 56

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 56

```
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1               5                   10                  15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Val
            20                  25                  30

Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Ala Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
        35                  40                  45

Gln Asp Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met
65                  70                  75                  80
```

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Gly Thr Val Phe
85 90 95

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 57

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> light chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(336)

<400> 57
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct 192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc 240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct 288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

cta caa acc ccc ctc act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa 336
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 58

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 58

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 59

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> light chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(336)

<400> 59
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct 192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc 240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg gaa gct 288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Glu Ala
85 90 95

cta caa act cca ttc act ttc ggc cct ggg acc aag gtg gaa atc aaa 336
Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 60

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 60

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Glu Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 61

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> light chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(321)

<400> 61

```
gac atc cag ttg acc cag tct cca tcc tcc ctg tct gcg tct gtg gga       48
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15

gac aga gtc acc atc act tgc cgg tca agt caa ggc att ggt tac ttc       96
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Gly Ile Gly Tyr Phe
            20                  25                  30

tta aat tgg tat cag cag gaa cca ggg aaa gcc cca aag atc ctg atc      144
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Glu Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ile Leu Ile
        35                  40                  45

tct gct gca tcc act ttg caa agt ggg gtc cca tca agg ttc agt ggc      192
Ser Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

agt gga tct ggg aca gat ttc aca ctc tcc atc aac aat ctg caa ccc      240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Asn Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

gca gat ttt gcg aca tac tac tgt caa cag agt cac agt ccc ccg tac      288
Ala Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His Ser Pro Pro Tyr
                85                  90                  95

act ttc ggc cag ggg acc aag gtg gag atc aaa                         321
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 62

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 62

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Gly Ile Gly Tyr Phe
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Glu Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ile Leu Ile
35 40 45

Ser Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Asn Leu Gln Pro
65 70 75 80

Ala Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His Ser Pro Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 63

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> light chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(336)

<400> 63
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct 192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc 240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct 288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

cta caa act ccg ctc act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa 336
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 64

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 64

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 65

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> light chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(336)

<400> 65
gaa att gtg ctg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

cca cag ctc ctg atg tat ttg gtt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct 192
Pro Gln Leu Leu Met Tyr Leu Val Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

gag agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc 240
Glu Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa act 288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Thr
85 90 95

cta caa act cct ctc agt ttt ggc cag ggg acc aag ctg gag atc aaa 336
Leu Gln Thr Pro Leu Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 66

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 66

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Met Tyr Leu Val Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Glu Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Thr
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Leu Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 67

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> light chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(336)

<400> 67
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

```
gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt      96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct     144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct     192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc     240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct     288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95

cta caa act ccg ctc act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa     336
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 68

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 68

```
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                   10                  15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30
```

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 69

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> light chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(330)

<400> 69
aat ttt atg ctg act cag ccc cac tct gtg tcg gcg tct ccg ggg aag 48
Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Ala Ser Pro Gly Lys
1 5 10 15

acg gtt acc atc tcc tgc acc cgc agc agt ggc gac att gac aac aac 96
Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Asp Ile Asp Asn Asn
20 25 30

```
tat gtg cag tgg tac cag cag cgc ccg ggc aat tcc ccc acc aat gtg      144
Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Asn Ser Pro Thr Asn Val
        35                  40                  45

att tat gag gat aac cga aga ccc tct ggg gtc ccg gat cgc ttc tct      192
Ile Tyr Glu Asp Asn Arg Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

ggc tcc atc gac agc tcc tcc aac tct gcc tcc ctc acc atc tct gga      240
Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65                  70                  75                  80

ctg cag cct gag gac gag gct gac tac tat tgt cag tct tat caa agc      288
Leu Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Gln Ser
                85                  90                  95

gac aat tgg gtg ttc ggc gga ggg acc aag gtg acc gtc cta              330
Asp Asn Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
            100                 105                 110
```

<210> 70

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 70

```
Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Ala Ser Pro Gly Lys
1               5                   10                  15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Asp Ile Asp Asn Asn
            20                  25                  30

Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Asn Ser Pro Thr Asn Val
        35                  40                  45
```

Ile Tyr Glu Asp Asn Arg Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65 70 75 80

Leu Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Gln Ser
85 90 95

Asp Asn Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 71

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> light chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(330)

<400> 71
aat ttt atg ctg act cag ccc cac tct gtg tcg gag tct ccg ggg aag 48
Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
1 5 10 15

acg gta acc atc tcc tgc acc cgc agc agt ggc agc att gcc agc aac 96
Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Ala Ser Asn
20 25 30

tat gtg cag tgg tac cag cag cgc ccg ggc agt tcc ccc acc act gtg 144
Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Val
35 40 45

atc tat gag gat aac caa aga ccc tct ggg gtc cct gat cga ttc tct 192
Ile Tyr Glu Asp Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

ggc tcc atc gac agc tcc tcc aac tct gcc tcc ctc acc atc tct gga 240
Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65 70 75 80

ctg aag act gag gac gag gct gac tac tac tgt cag tct tat gat agc 288
Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser
85 90 95

agc aat gtg gtg ttc ggc gga ggg acc aag ctg acc gtc cta 330
Ser Asn Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 72

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 72

Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Ala Ser Asn
20 25 30

Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Val
35 40 45

Ile Tyr Glu Asp Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly

65 70 75 80

Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser
85 90 95

Ser Asn Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 73

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> light chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(336)

<400> 73
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct ggg 48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aac cgg gac tct ggg gtc cca 192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

gac aga ttc agc ggc agt ggg tca ggc act gat ttc aca ctg aaa atc 240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

agc agg gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa ggt 288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
85 90 95

aca cac tgg ccg tac act ttt ggc cag ggg acc agg ctg gag atc aaa 336
Thr His Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 74

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 74

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

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

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
85 90 95

Thr His Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 75

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> light chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(336)

<400> 75
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

gag tcg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

aat gga tac aac ttt ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
Asn Gly Tyr Asn Phe Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct 192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc 240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct 288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

cta caa act cct ctc act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa 336
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 76

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 76

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Phe Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 77

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> light chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(336)

<400> 77

```
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga       48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                  10                  15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt       96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct      144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct      192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc      240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct      288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95

cta caa acc ccc ctc act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa      336
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 78

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 78

```
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                  10                  15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95

Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 79

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> light chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(321)

<400> 79

```
gaa acg aca ctc acg cag tct cca gcc acc ctg tct ttg tct cca ggg       48
Glu Thr Thr Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1               5                  10                  15

caa aga gcc acc ctc tcc tgc agg gcc agt cag agt gtc tac aac tac       96
Gln Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Tyr
            20                  25                  30

tta gcc tgg tac caa cag aag cct ggc cag gct ccc agg ctc ctc atc      144
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35                  40                  45

tat gat gca tcc aga agg gca act ggc atc cca gcc agg ttc agt ggc      192
Tyr Asp Ala Ser Arg Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

agt ggg tct ggg aca gac ttc act ctc acc atc agc agc cta gag cct      240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65                  70                  75                  80

gaa gat ttt gca gtt tat tac tgt cag cag cgt aac aac tgg ccg ctc      288
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asn Asn Trp Pro Leu
                85                  90                  95

act ttc ggt gga ggg acc aag gtg gag atc aaa                         321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 80

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 80

Glu Thr Thr Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Arg Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Asn Asn Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 81

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> light chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(321)

<400> 81
gac atc cag ttg acc cag tct cca tcc tcc ctg tct gct tct gtt gga 48
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

gac agc gtc acc atc tct tgc cgg gca agt cag agt cct ggc atc ttt 96
Asp Ser Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Pro Gly Ile Phe
20 25 30

tta aat tgg tat cag cag ata cca ggg aaa gcc cct aaa ctc ctg atc 144
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

tac gct aca tcc act ctg gaa agt ggg gtc ccc ccc agg ttc acc ggc 192
Tyr Ala Thr Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Pro Arg Phe Thr Gly
50 55 60

agt gga tct ggg aca gat ttc act ctc acc atc agc agt ctg caa cct 240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

gag gac ttt gca act tac tac tgt caa cag agt aac agt gtt ccg ctc 288
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Ser Val Pro Leu
85 90 95

act ttc ggc ggc ggg acc aag gtg gag atc aaa 321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 82

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 82

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Ser Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Pro Gly Ile Phe
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Thr Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Pro Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Ser Val Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 83

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> light chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(336)

<400> 83
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct 192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca cta aaa atc 240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct 288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

cta caa act cct cta acc ttc ggc caa ggg aca cga ctg gag att aaa 336
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 84

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 84

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 85

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> light chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(321)

<400> 85
gaa att gtg atg acg cag tct cca gcc acc ctg tct gtg tct cca ggg 48
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

```
gaa aga gcc acc ttc tcc tgt agg gcc agt cag agt gtt ggc agc aac       96
Glu Arg Ala Thr Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Asn
            20                  25                  30

tta gcc tgg tac cag cag aaa cct ggc cag gct ccc agg ctc ctc atc      144
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35                  40                  45

tat gat gca tcc aac agg gcc act ggc atc cca gcc agg ttc agt ggc      192
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

agt ggg tct ggg aca gac ttc act ctc acc atc agc aga ctg gag cct      240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
65                  70                  75                  80

gaa gat ttt gca gtg tat tac tgt cag cag cgt agc aac tgg ccc ctc      288
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu
                85                  90                  95

act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa                         321
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 86

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 86

```
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1               5                   10                  15

Glu Arg Ala Thr Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Asn
            20                  25                  30
```

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 87

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> light chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(336)

<400> 87
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct 192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc 240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct 288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

cta caa act ccg ctc act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa 336
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 88

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 88

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

```
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95

Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 89

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> light chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(336)

<400> 89

```
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga      48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                   10                  15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt      96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct     144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45
```

```
cca cag ctc ctg atc tac ttg ggt tct act cgg gcc tcc ggc gtc cct      192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Thr Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc      240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct      288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95

cta caa act cct tac act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa      336
Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 90

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 90

```
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                   10                  15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Thr Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60
```

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 91

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> light chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(336)

<400> 91
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct 192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

```
gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc      240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct      288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95

cta caa act ccc ctc act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa      336
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 92

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 92

```
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                   10                  15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80
```

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 93

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> light chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(336)

<400> 93
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat act 96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Thr
20 25 30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

cca cgg ctc ctg atc tat ttg ggt ttt aat cgg gcc tcc ggg gtc cct 192
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Phe Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc 240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgt atg caa ggt 288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
85 90 95

cta caa act ccc ctc act ttc ggc gga ggg acc aag gtg gag atc aaa 336
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 94

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 94

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Thr
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Phe Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 95

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> light chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(336)

<400> 95
gat gtt gtg atg act cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat agt 96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

aat gga tac aac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct 144
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

cca cag ctc ctg atc tat ttg ggt tct aat cgg gcc tcc ggg gtc cct 192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

gac agg ttc agt ggc agt gga tca ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc 240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

agc agg gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tat tgc atg caa gct 288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

```
aca cac tgg ccg tac act ttt ggc cag ggg acc aag ctg gag atc aaa      336
Thr His Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 96

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 96

```
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                  10                  15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95

Thr His Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 97

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> light chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(330)

<400> 97

```
aat ttt atg ctg act cag ccc cac tct gtg tcg gag tct ccg ggg aag       48
Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
1               5                   10                  15

acg gta agc atc tcc tgc acc cgc aac agt ggc agc att gcc agc aac       96
Thr Val Ser Ile Ser Cys Thr Arg Asn Ser Gly Ser Ile Ala Ser Asn
            20                  25                  30

ttt gtg cag tgg tac cag cag cgc ccg ggc agt gcc ccc acc att gta      144
Phe Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ala Pro Thr Ile Val
        35                  40                  45

atc tat gag gat aac caa aga ccc tct gcg gtc cct act cgg ttc tct      192
Ile Tyr Glu Asp Asn Gln Arg Pro Ser Ala Val Pro Thr Arg Phe Ser
    50                  55                  60

ggc tcc atc gac agg tcc tcc aac tct gcc tcc ctc acc atc tct gga      240
Gly Ser Ile Asp Arg Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65                  70                  75                  80

ctg acg act gag gac gag gct gac tac tac tgt cag tct tat gat agc      288
Leu Thr Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser
                85                  90                  95

gcc aat gtc att ttc ggc ggg ggg acc aag ctg acc gtc cta              330
Ala Asn Val Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105                 110
```

<210> 98

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 98

Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Thr Arg Asn Ser Gly Ser Ile Ala Ser Asn
20 25 30

Phe Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ala Pro Thr Ile Val
35 40 45

Ile Tyr Glu Asp Asn Gln Arg Pro Ser Ala Val Pro Thr Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Ile Asp Arg Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65 70 75 80

Leu Thr Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser
85 90 95

Ala Asn Val Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 99

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> light chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(324)

<400> 99
gaa acg aca ctc acg cag tct cca ggc acc ctg tct ttg tct cca ggg 48
Glu Thr Thr Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

gag aga gcc acc ctc tcc tgc agg gcc agt cag act atc agc agc agc 96
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ser Ser Ser
20 25 30

cac tta gcc tgg tac cag cag aaa cct ggc cag tct ccc agg ctc ctc 144
His Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Leu Leu
35 40 45

atc tat ggt gcg ggc tac agg gcc acc ggc att cca gac agg ttc agt 192
Ile Tyr Gly Ala Gly Tyr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

ggc agt ggg tct ggc aca gac ttc act ctc acc atc agc aga ctg gag 240
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

cct gaa gat ttt gca gtg tat tac tgt cag cac tat ggt agt tca ctc 288
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Ser Ser Leu
85 90 95

cgg acg ttc ggc caa ggg acc aag gtg gaa atc aaa 324
Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 100

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 100

Glu Thr Thr Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ser Ser Ser
20 25 30

His Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Gly Tyr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Gly Ser Ser Leu
85 90 95

Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 101

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> light chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(330)

<400> 101

```
aat ttt atg ctg act cag ccc cac tct gtg tcg gag tct ccg ggg aag       48
Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
1               5                  10                  15

acg gta acc atc tcc tgc acc ggc agc ggt ggc aac att gcc agc aat       96
Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Gly Gly Asn Ile Ala Ser Asn
            20                  25                  30

tat gtg cag tgg tac cag cag cgc ccg ggc agg gcc ccc acc act gtg      144
Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Arg Ala Pro Thr Thr Val
        35                  40                  45

atc tat gag gat aat cga aga ccc tct ggg gtc cct gat cgg ttc tct      192
Ile Tyr Glu Asp Asn Arg Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60

ggc tcc atc gac agc tcc tcc aac tct gcc tcc ctc acc atc tct gga      240
Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65                  70                  75                  80

ctg aag act gaa gac gag gct gac tac tac tgt cag tct tat gat ccc      288
Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Pro
                85                  90                  95

tac aat cga gtg ttc ggc gga ggg acc aag ctg acc gtc cta              330
Tyr Asn Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
            100                 105                 110
```

<210> 102

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 102

Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Gly Gly Asn Ile Ala Ser Asn
20 25 30

Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Arg Ala Pro Thr Thr Val
35 40 45

Ile Tyr Glu Asp Asn Arg Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65 70 75 80

Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Pro
85 90 95

Tyr Asn Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 103

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> light chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(336)

<400> 103
gaa att gtg atg acg cag tct cca ctc tcc ctg ccc gtc acc cct gga 48

```
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                  10                  15


gag ccg gcc tcc atc tcc tgc agg tct agt cag agc ctc ctg cat act      96
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Thr
            20                  25                  30


aat gga tac gac tat ttg gat tgg tac ctg cag aag cca ggg cag tct     144
Asn Gly Tyr Asp Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45


cca cag ctt ctg atc tat ttg ggt tct act cgg gcc tcc ggg gtc cct     192
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Thr Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60


gac agg ttc agt ggc agt gga tcg ggc aca gat ttt aca ctg aaa atc     240
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80


agc aga gtg gag gct gag gat gtt ggg gtt tat tac tgc atg caa gct     288
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95


ttt caa act ccg ctc act ttc ggc gga ggg acc aag atg gag atc aaa     336
Phe Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Met Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 104

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 104

```
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                  10                  15


Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Thr
```

20 25 30

Asn Gly Tyr Asp Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Thr Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Phe Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Met Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 105

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(351)

<400> 105
gag gtg cag ctg gtg gag acc ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg 48
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt 96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

```
aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg      144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc      192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc      240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga ttt aat tac tat gat agt agt gtc tgg ggc cag gga acc ctg      336
Ala Arg Phe Asn Tyr Tyr Asp Ser Ser Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

gtc acc gtc tca agc                                                 351
Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 106

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 106

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1               5                   10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30
```

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Phe Asn Tyr Tyr Asp Ser Ser Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 107

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(348)

<400> 107
gag gtg cag ctg gtg gag acc ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg 48
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

```
acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt       96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg      144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc      192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc      240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga ggg gtt gag cag att gac tac tgg ggc cag gga acc ctg gtc      336
Ala Arg Gly Val Glu Gln Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

acc gtc tca agc                                                     348
Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 108

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 108

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1               5                   10                  15
```

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Val Glu Gln Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 109

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(354)

<400> 109
cag gtg cag ctg cag gag tcg ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg 48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly

```
1               5                   10                  15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt       96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg      144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc      192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc      240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

ctg aag ctg agc tct gtg act gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aaa aat tta gca gca ggg gcg gtt gcc tac tgg ggc cag ggc acc      336
Ala Lys Asn Leu Ala Ala Gly Ala Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

ctg gtc acc gtc tca agc                                             354
Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 110

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 110

```
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
```

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asn Leu Ala Ala Gly Ala Val Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 111

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(351)

<400> 111

```
cag gtg cag cta cag cag tgg ggc gca gga ctg ttg aag cct tcg gag       48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1               5                   10                  15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggg tcc ttc agt ggt tac       96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
            20                  25                  30

tac tgg agc tgg atc cgt cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg att      144
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

ggg gaa atc aat cat agt gga agt acc aac tac aac cgg tcc ctc aag      192
Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Arg Ser Leu Lys
    50                  55                  60

agt cga gtc acc ata tca gta gac acg tcc aag aac cag ttc tcc ctg      240
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65                  70                  75                  80

aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gct gtg tat tac tgt gcg      288
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

aga ctt tca tat ggt tcg ggc gtt gac tac tgg ggc cag ggc acc ctg      336
Arg Leu Ser Tyr Gly Ser Gly Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

gtc acc gtc tca agc                                                 351
Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 112

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 112

```
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1               5                  10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
            20                  25                  30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Arg Ser Leu Lys
    50                  55                  60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65                  70                  75                  80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

Arg Leu Ser Tyr Gly Ser Gly Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 113

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(360)

<400> 113

```
cag ctg cag ctg cag gag tcg ggc cca gga ctg gtg aag cct tca cag       48
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1               5                   10                  15

acc ctg tcc ctc acc tgc act gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt       96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg      144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc      192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc      240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg agg tat agc agc agc cgc aat gat gct ttt gat atc tgg ggc caa      336
Ala Arg Tyr Ser Ser Ser Arg Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
            100                 105                 110

ggg aca atg gtc acc gtc tca agc                                     360
Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 114

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 114

```
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1               5                  10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Tyr Ser Ser Ser Arg Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 115

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain variable region

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(354)

<400> 115

```
cag gtg cag ctg cag gag tcg ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg       48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1               5                  10                  15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt       96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg      144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc      192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc      240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga gat ggg cag ctg gat gct ttt gat atc tgg ggc caa ggg aca      336
Ala Arg Asp Gly Gln Leu Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

atg gtc acc gtc tca agc                                             354
Met Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 116

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 116

```
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1               5                  10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Gly Gln Leu Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Met Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 117

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(354)

<400> 117

```
cag gtg cag ctg cag gag tcg ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg       48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1               5                   10                  15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt       96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg      144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc      192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc      240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga ttt tgg gac tac tac ggt atg gac gtc tgg ggc caa ggg acc      336
Ala Arg Phe Trp Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

acg gtc acc gtc tca agc                                             354
Thr Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 118

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 118

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Phe Trp Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 119

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(351)

<400> 119

```
cag gtg cag cta cag cag tgg ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg       48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1               5                   10                  15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt       96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg      144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc      192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

gag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc      240
Glu Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gca gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga gat cgg tac tac ggt atg gac gtc tgg ggc caa ggg acc acg      336
Ala Arg Asp Arg Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
            100                 105                 110

gtc acc gtc tca agc                                                 351
Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 120

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 120

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Glu Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 121

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(354)

<400> 121

```
gag gtg cag ctg gtc gag tct ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg       48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1               5                   10                  15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt       96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg      144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

att ggg tac atc tat tat agt ggg agc acc tac tac aac ccg tcc ctc      192
Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

aag agt cga gtc acc atg tca gta gac acg tcc aag aac cag ttc tcc      240
Lys Ser Arg Val Thr Met Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gca gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga tgg agc tac ttg gat gct ttt gat atc tgg ggc caa ggg aca      336
Ala Arg Trp Ser Tyr Leu Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

atg gtc acc gtc tca agc                                             354
Met Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 122

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 122

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Ser Tyr Leu Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 123

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(354)

<400> 123

```
gag gtg cag ctg gtg gag tct ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg       48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1               5                   10                  15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt       96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg      144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc      192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc      240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga gat tac gat att ttc ggt atg gac gtc tgg ggc caa ggg acc      336
Ala Arg Asp Tyr Asp Ile Phe Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

acg gtc acc gtc tca agc                                             354
Thr Val Thr Val Ser Ser
```

115

<210> 124

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 124

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Asp Ile Phe Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 125

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(354)

<400> 125

```
cag ctg cag ctg cag gag tcg ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg       48
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1               5                   10                  15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt       96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg      144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc      192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag tcc tcc      240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Ser Ser
65                  70                  75                  80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga gcc aac aga gat gat gct ttt gat atc tgg ggc caa ggg aca      336
Ala Arg Ala Asn Arg Asp Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110
```

atg gtc acc gtc tca agc 354
Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 126

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 126

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Ser Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Asn Arg Asp Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 127

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(357)

<400> 127
gag gtg cag ctg gtg gag tct ggg gga ggc ttg gta cag ccg ggg ggg 48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttt agc agc tat 96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

gcc atg agc tgg gtc cgc cag gct cca ggg aag ggg ctg gag tgg gtc 144
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

tca gct att agt ggt agt ggt ggt agc aca tac tac gca gac tcc gtg 192
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

aag ggc cgg ttc acc atc tcc aga gac aat tcc aag aac acg ctg tat 240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

ctg caa atg aac agt ctg agc gcc gac gac acg gcc gta tat ttc tgt 288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Ser Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

gcg tcg ggt ggc tgg tac ggg gac tac ttt gac tac tgg ggc cag gga 336
Ala Ser Gly Gly Trp Tyr Gly Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

acc ctg gtc acc gtc tca agc 357
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 128

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 128

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Ser Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

```
Ala Ser Gly Gly Trp Tyr Gly Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110


Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115


<210>  129

<211>  363

<212>  DNA

<213>  Artificial


<220>
<223>  heavy chain variable region


<220>
<221>  CDS

<222>  (1)..(363)


<400>  129
cag gtg cag ctg cag gag tcc ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg gag       48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                   10                  15


acc ctg tcc ctc acc tgc act gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt       96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30


aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg      144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45


att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc      192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60


aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc      240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80
```

```
ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga gaa ggg aac cga acg gtg act agt gct ttt gat atc tgg ggc      336
Ala Arg Glu Gly Asn Arg Thr Val Thr Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly
            100                 105                 110

caa ggg aca atg gtc acc gtc tca agc                                 363
Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 130

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 130

```
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                   10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80
```

```
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95


Ala Arg Glu Gly Asn Arg Thr Val Thr Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly
            100                 105                 110


Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 131

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(357)

<400> 131

```
cag gtg cag ctg cag gag tcc ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg      48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1               5                   10                  15


acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt      96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30


aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg     144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45


att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc     192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60
```

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc 240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gct gcg gac acg gcc gtg tac tac tgt 288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gcg aga ggg ctg ggg gat agt agt ggt tat atc ctt tgg ggc caa ggg 336
Ala Arg Gly Leu Gly Asp Ser Ser Gly Tyr Ile Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

aca atg gtc acc gtc tca agc 357
Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 132

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 132

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Leu Gly Asp Ser Ser Gly Tyr Ile Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 133

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(357)

<400> 133
cag gtg cag ctg cag gag tcc ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg 48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt 96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg 144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc 192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc 240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gct gcg gac acg gcc gtg tac tac tgt 288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gcg aga ggg ctg ggg gat agt agt ggt tat atc ctt tgg ggc caa ggg 336
Ala Arg Gly Leu Gly Asp Ser Ser Gly Tyr Ile Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

aca atg gtc acc gtc tca agc 357
Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 134

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 134

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Leu Gly Asp Ser Ser Gly Tyr Ile Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 135

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(357)

<400> 135
cag gtg cag ctg cag gag tcg ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg 48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt 96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg 144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc 192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc 240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt 288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gcg aga tgg acc ggg cgt act gat gct ttt gat atc tgg ggc caa ggg 336
Ala Arg Trp Thr Gly Arg Thr Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

aca atg gtc acc gtc tca agc 357
Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 136

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 136

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Thr Gly Arg Thr Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 137

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(354)

<400> 137
cag gtg cag ctg cag gag tcc ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg 48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt 96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

```
aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg      144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc      192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc      240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga caa ggg gcg tta gat gct ttt gat atc tgg ggc caa ggg acc      336
Ala Arg Gln Gly Ala Leu Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

acg gtc acc gtc tca agc                                             354
Thr Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 138

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 138

```
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1               5                   10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30
```

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gln Gly Ala Leu Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 139

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(366)

<400> 139
cag gtg cag ctg gtg gag tcc ggg gga ggc gtg gtc cga cct ggg ggg 48
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15

```
tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcg tct gga ttc acc ttt agc agc tat       96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

gcc atg agc tgg gtc cgc cag gct cca ggg aag ggg ctg gag tgg gtc      144
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

tca act att agt ggt agt ggt ggt agc aca tac tac gca gac tcc gtg      192
Ser Thr Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

aag ggc cgg ttc acc atc tcc aga gac aat tcc aag aac acg ctg tat      240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

ctg cag atg aac agc ctg aga gcc gag gac acg gcc gta tat tac tgt      288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aaa gag cgt ggc agt ggc tgg tcc tta gac aat atg gac gtc tgg      336
Ala Lys Glu Arg Gly Ser Gly Trp Ser Leu Asp Asn Met Asp Val Trp
            100                 105                 110

ggc caa ggg acc acg gtc acc gtc tca agc                             366
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 140

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 140

```
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly
1               5                   10                  15
```

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Glu Arg Gly Ser Gly Trp Ser Leu Asp Asn Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 141

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(357)

<400> 141
cag gtg cag ctg gtg gag tct ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg 48
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly

```
1               5                   10                  15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt       96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg      144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc      192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc      240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gct gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga gat agc agt ggg ttc tac ggt atg gac gtc tgg ggc caa ggg      336
Ala Arg Asp Ser Ser Gly Phe Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

acc acg gtc acc gtc tca agc                                         357
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 142

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 142

```
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
```

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Ser Ser Gly Phe Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 143

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(360)

<400> 143

```
cag gtg cag ctg cag gag tcg ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg       48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1               5                  10                  15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt       96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg      144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc      192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc      240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

ctg aag ctg agc tct gtg act gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga agc agc agc tgg tac tgg aat gct ttt gat atc tgg ggc caa      336
Ala Arg Ser Ser Ser Trp Tyr Trp Asn Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
            100                 105                 110

ggg aca atg gtc acc gtc tca agc                                     360
Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 144

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 144

```
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1               5                  10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Ser Ser Ser Trp Tyr Trp Asn Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 145

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(351)

<400> 145
cag gtg cag cta cag cag tgg ggc cca gca ctg gtg aag cct tcg ggg 48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

acc ctg tcc ctc acc tgc tct gtc tct ggt gtc tcc atc acc agt aat 96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Val Ser Ile Thr Ser Asn
20 25 30

atc tgg tgg agt tgg gtc cgc cag tcc cca ggg aag ggg ctg gag tgg 144
Ile Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

att ggg gaa gtc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc 192
Ile Gly Glu Val Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc 240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gct gtg tat tac tgt 288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gcg ggg tac cgt agc ttc ggg gag tcc tac tgg ggc cag gga acc ctg 336
Ala Gly Tyr Arg Ser Phe Gly Glu Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

gtc acc gtc tca agc 351
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 146

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 146

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Val Ser Ile Thr Ser Asn
20 25 30

Ile Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Val Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Gly Tyr Arg Ser Phe Gly Glu Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 147

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(366)

<400> 147

```
cag gtg cag cta cag cag tgg ggc gca ggg ctg ttg aag cct tcg gag       48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1               5                  10                  15

acc ctg tct ctc acc tgc gtt gtc tat ggt ggg tcc ttc agc gat ttc       96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Val Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Asp Phe
            20                  25                  30

tac tgg agc tgg atc cgc cag ccc cca ggg aag ggg cca gag tgg att      144
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Ile
        35                  40                  45

ggg gaa gtc aat cct aga gga agc acc aac tac aac ccg tcc ctc aag      192
Gly Glu Val Asn Pro Arg Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
    50                  55                  60

agt cga gcc acc ata tca cta gac acg tcc aag aac cag ttc tcc ctg      240
Ser Arg Ala Thr Ile Ser Leu Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65                  70                  75                  80

aag ctg agt tct gtg acc gcc gcg gac acg gct gtg tat ttc tgt gcg      288
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
                85                  90                  95

aga ggt cct cgg ccc ggg aga gat ggc tac aat tac ttt gac aac tgg      336
Arg Gly Pro Arg Pro Gly Arg Asp Gly Tyr Asn Tyr Phe Asp Asn Trp
            100                 105                 110

ggc cag ggc acc ctg gtc acc gtc tca agc                             366
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 148

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 148

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Val Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Asp Phe
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Val Asn Pro Arg Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Ala Thr Ile Ser Leu Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Pro Arg Pro Gly Arg Asp Gly Tyr Asn Tyr Phe Asp Asn Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 149

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(357)

<400> 149

```
cag gtg cag ctg cag gag tcg ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg gag       48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                  10                  15

acc ctg tcc ctc acc tgc act gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt       96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg      144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc      192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc      240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga ggt ata gca gca gct ggt caa ggt gac tac tgg ggc cag gga      336
Ala Arg Gly Ile Ala Ala Ala Gly Gln Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

acc ctg gtc acc gtc tca agc                                         357
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 150

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 150

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ile Ala Ala Ala Gly Gln Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 151

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(363)

<400> 151
cag gtg cag ctg cag gag tcg ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg gag 48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

acc ctg tcc ctc acc tgc act gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt 96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

agt tac tac tgg ggc tgg atc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag 144
Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

tgg att ggg agt atc tat tat agt ggg agc acc tac tac aac ccg tcc 192
Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

ctc aag agt cga gtc acc ata tcc gta gac acg tcc aag aac cag ttc 240
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

tcc ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac 288
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

tgt gcg aga gat ggg gga tac tac tac tac ggt atg gac gtc tgg ggc 336
Cys Ala Arg Asp Gly Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

caa ggg acc acg gtc acc gtc tca agc 363
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 152

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 152

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp Gly Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 153

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(351)

<400> 153

```
cag gtg cag ctg cag gag tcg ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg       48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1               5                   10                  15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt       96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg      144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc      192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc      240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg agt agt ggt tat gat gct ttt gat atc tgg ggc caa ggg acc acg      336
Ala Ser Ser Gly Tyr Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr
            100                 105                 110

gtc acc gtc tca agc                                                 351
Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 154

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 154

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Ser Gly Tyr Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 155

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(357)

<400> 155

```
cag gtg cag ctg cag gag tcg ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg       48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1               5                   10                  15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt       96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

aat tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg      144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc      192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc      240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gca cga tac agc tat gga acg gta gga att gac tac tgg ggc cag gga      336
Ala Arg Tyr Ser Tyr Gly Thr Val Gly Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

acc ctg gtc acc gtc tca agc                                         357
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
```

115

<210> 156

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 156

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Ser Tyr Gly Thr Val Gly Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 157

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(351)

<223> heavy chain variable region

<400> 157

```
gag gtg cag ctg gtg cag tct ggg gga ggc gtg gtc cag cct ggg acg       48
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Thr
1               5                  10                  15

tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc agc ttc aga agt cat       96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Arg Ser His
            20                  25                  30

ggc atg cac tgg gtc cgc cag gct cca ggc aag ggg ctg gag tgg gtg      144
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

gca gtt ata tca tat gat gga agt aat aaa tac tat gca gac tcc gtg      192
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat tcc aag aac acg ctg tat      240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

ctg caa atg aac agc ctg aga gct gag gac acg gct gtg tat tac tgt      288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg act ata ggg ccg ggg gga ttt gac tac tgg ggc cag ggc acc ctg      336
Ala Thr Ile Gly Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
```

100 105 110

gtc acc gtc tca agc 351
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 158

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 158

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Arg Ser His
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Ile Gly Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

```
Val Thr Val Ser Ser
        115



<210>  159

<211>  357

<212>  DNA

<213>  Artificial


<220>
<223>  heavy chain variable region



<220>
<221>  CDS

<222>  (1)..(357)


<400>  159
cag gtg cag ctg cag gag tcc ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg gag       48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                   10                  15


acc ctg tcc ctc acc tgc act gtc tct ggt ggc tcc att aga aat tac       96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Arg Asn Tyr
            20                  25                  30


tac tgg agt tgg atc cgg cag ccc cca ggg aag gga ctg gag tgg att      144
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45


ggg tat att tct gac agt ggg aat acc aac tac aat ccc tcc ctc aag      192
Gly Tyr Ile Ser Asp Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
    50                  55                  60


agt cga gtc acc ata tca gta gac acg tcc aag aac cag ttc tcc cta      240
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65                  70                  75                  80


aag ctg acc tct gtg acc gcc aca gac acg gct gcg tat ttc tgt gcg      288
Lys Leu Thr Ser Val Thr Ala Thr Asp Thr Ala Ala Tyr Phe Cys Ala
```

85 90 95

aga cat cga agc agc tgg gca tgg tac ttc gat ctc tgg ggc cgt ggc 336
Arg His Arg Ser Ser Trp Ala Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly
100 105 110

acc ctg gtc acc gtc tca agc 357
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 160

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 160

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Arg Asn Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Asp Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Thr Ser Val Thr Ala Thr Asp Thr Ala Ala Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

```
Arg His Arg Ser Ser Trp Ala Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly
            100                 105                 110


Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115


<210>  161

<211>  354

<212>  DNA

<213>  Artificial


<220>
<223>  heavy chain variable region


<220>
<221>  CDS

<222>  (1)..(354)


<400>  161
cag gtg cag ctg cag gag tcg ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg gag       48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                   10                  15


acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt       96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30


aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg      144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45


att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc      192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60


aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc      240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80
```

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt 288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gcg aga gtg ggc agt ggc tgg tac gtt gac tac tgg ggc cag gga acc 336
Ala Arg Val Gly Ser Gly Trp Tyr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

ctg gtc acc gtc tca agc 354
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 162

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 162

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

```
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95


Ala Arg Val Gly Ser Gly Trp Tyr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110


Leu Val Thr Val Ser Ser
        115


<210>  163

<211>  360

<212>  DNA

<213>  Artificial


<220>
<223>  heavy chain variable region


<220>
<221>  CDS

<222>  (1)..(360)


<400>  163
cag gtg cag ctg cag gag tcc ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg       48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1               5                   10                  15


acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt       96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30


aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg      144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45


att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc      192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60
```

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc 240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt 288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gcg aga gtt tct ggc tac tac tac tac ggt atg gac gtc tgg ggc caa 336
Ala Arg Val Ser Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

ggg acc acg gtc acc gtc tca agc 360
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 164

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 164

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ser Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 165

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(369)

<400> 165
gag gtc cag ctg gta cag tct ggg gga ggc gtg gtc cag cct ggg agg 48
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttc agt agc tat 96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

ggc atg cac tgg gtc cgc cag gct cca ggc aag ggg ctg gag tgg gtg 144
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

gca gtt ata tca tat gat gga agt aat aaa tac tat gca gac tcc gtg 192
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

```
aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat tcc aag aac acg ctg tat      240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

ctg caa atg aac agc ctg aga gct gag gac acg gct gtg tat tac tgt      288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aaa gcg tat agc agt ggc tgg tac gac tac tac ggt atg gac gtc      336
Ala Lys Ala Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Val
            100                 105                 110

tgg ggc caa ggg acc acg gtc acc gtc tca agc                         369
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 166

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 166

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
```

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ala Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 167

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(351)

<400> 167
cag gtg cag ctg cag gag tcg ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg 48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt 96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg 144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

```
att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc      192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc      240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga gcc agc gtt gat gct ttt gat atc tgg ggc caa ggg aca atg      336
Ala Arg Ala Ser Val Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met
            100                 105                 110

gtc acc gtc tca agc                                                 351
Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 168

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 168

```
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1               5                   10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45
```

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ala Ser Val Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 169

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(357)

<400> 169
cag gtg cag ctg cag gag tcc ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg 48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt 96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

```
aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg      144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc      192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc      240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gct gcg gac acg gcc gtg tac tac tgt      288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga ggg ctg ggg gat agt agt ggt tat atc ctt tgg ggc caa ggg      336
Ala Arg Gly Leu Gly Asp Ser Ser Gly Tyr Ile Leu Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

aca atg gtc acc gtc tca agc                                         357
Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 170

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 170

```
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1               5                   10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30
```

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Leu Gly Asp Ser Ser Gly Tyr Ile Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 171

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(348)

<400> 171
cag gta cag ctg cag cag tca ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg 48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

```
acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt       96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg      144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc      192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc      240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

ctg aag ctg agc tct gtg act ccc gag gac acg gct gtg tat tac tgt      288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gca aga gat cac ggc ccc ttt gac tac tgg ggc cgg gga acc ctg gtc      336
Ala Arg Asp His Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

acc gtc tca agc                                                     348
Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 172

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 172

```
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1               5                   10                  15
```

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp His Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 173

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(360)

<400> 173
cag gtg cag ctg gtg caa tct ggg gga ggc gtg gtc cag cct ggg agg 48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

```
1               5                   10                  15

tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc gcc ttc agt agc tat       96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

ggc atg cac tgg gtc cgc cag gct cca ggg aag ggg ctg gag tgg gtt      144
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

tca tac att agt agt agt agt agt acc ata tac tac gca gac tct gtg      192
Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat tcc aag aac acg ctg tat      240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

ctg caa atg aac agc ctg aga gcc gag gac acg gct gtg tat tac tgt      288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga gat cga ttt ggg tcg ggg cac ttg ccc gac tac tgg ggc cag      336
Ala Arg Asp Arg Phe Gly Ser Gly His Leu Pro Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

gga acc ctg gtc acc gtc tca agc                                     360
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 174

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 174

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
```

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Phe Gly Ser Gly His Leu Pro Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 175

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(357)

<400> 175

```
cag gtg cag cta cag cag tgg ggc gca gga ctg ttg aag cct tcg gag      48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1               5                  10                  15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tat ggt ggg tcc ttc agt ggt tac      96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
            20                  25                  30

tac tgg agc tgg atc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg att     144
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

ggg gaa atc aat cat agt gga agc acc aac tac aac ccg tcc ctc aag     192
Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
    50                  55                  60

agt cga gtc acc ata tca gta gac acg tcc aag aac cag ttc tcc ctg     240
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65                  70                  75                  80

aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gct gtg tat tac tgt gcg     288
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

aga gtt ggg tat agc agt ggc cgt gac gtt gac tac tgg ggc cag ggc     336
Arg Val Gly Tyr Ser Ser Gly Arg Asp Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

acc ctg gtc acc gtc tca agc                                        357
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 176

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 176

```
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1               5                  10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
            20                  25                  30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
    50                  55                  60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65                  70                  75                  80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

Arg Val Gly Tyr Ser Ser Gly Arg Asp Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 177

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(360)

<400> 177

```
gag gtc cag ctg gtg gag tct ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg       48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1               5                  10                  15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt       96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

aac tgg tgg agt tgg atc cgg cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg      144
Asn Trp Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc      192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc      240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga gat agc agc agc tgg tac tac ggt atg gac gtc tgg ggc caa      336
Ala Arg Asp Ser Ser Ser Trp Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
            100                 105                 110

ggg acc acg gtc acc gtc tca agc                                     360
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 178

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 178

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Ser Ser Ser Trp Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 179

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(348)

<400> 179
gag gtc cag ctg gtg gag tcc ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg gag 48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt 96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg 144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc 192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc 240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gct gcg gac acg gcc gta tat tat tgt 288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gcg aga tcg acg tgg tcc ctt gac tac tgg ggc cag ggc acc ctg gtc 336
Ala Arg Ser Thr Trp Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

acc gtc tca agc 348
Thr Val Ser Ser
115

<210> 180

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 180

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Thr Trp Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 181

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(354)

<400> 181

```
gag gtc cag ctg gtg gag tct ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg       48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1               5                  10                  15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt       96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg      144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc      192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc      240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gct gcg gac acg gcc gta tat tac tgt      288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga ctc tcg ttt gcc gat cct ttt gat atc tgg ggc caa ggg aca      336
Ala Arg Leu Ser Phe Ala Asp Pro Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

atg gtc acc gtc tca agc                                             354
Met Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 182

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 182

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Ser Phe Ala Asp Pro Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 183

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(366)

<400> 183

```
cag gtc cag ctg gtg cag tct ggg gct gag gtg aag aag cct ggg tcc       48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                   10                  15

tcg gtg aag gtc tcc tgc aag gct tct gga ggc acc ttc agc agc tat       96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

gct atc agc tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggg ctt gag tgg atg      144
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

gga agg atc atc ccc atc ctt ggt ata gca aac tac gca cag aag ttc      192
Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

cag ggc aga gtc acg att acc gcg gac aaa tcc acg agc aca gcc tac      240
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg gag ctg agc agc ctg aga tct gag gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gca tat ggt tcg ggg agt tat tac gac tac tac tac atg gac gtc tgg      336
Ala Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Asp Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp
            100                 105                 110

ggc aaa ggg acc acg gtc acc gtc tca agc                             366
Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 184

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 184

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Asp Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 185

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(357)

<400> 185

```
gag gtc cag ctg gtg cag tct ggg gga ggc ttg gtc cag cct ggg ggg       48
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

tcc ctg aga ctc tcc tgt tca gcc tcc gga ttc acc ttc agt agc tat       96
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

gct atg cac tgg gtc cgc cag gct cca ggg aag gga ctg gaa tat gtt      144
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Val
        35                  40                  45

tca act att agt agt aat ggg gat agc aca tac tac gca gac tcc gtg      192
Ser Thr Ile Ser Ser Asn Gly Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

aag ggc aga ttc acc atc tcc aga gac aat tcc aag aac acg ctg tat      240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

ctg caa atg aac agc ctg aga gct gag gac acg gct gtg tat tac tgt      288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aaa gaa gaa gta tgg cta cag gct ttt gat atc tgg ggc caa ggg      336
Ala Lys Glu Glu Val Trp Leu Gln Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

aca atg gtc acc gtc tca agc                                         357
Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 186

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 186

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Val
35 40 45

Ser Thr Ile Ser Ser Asn Gly Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Glu Glu Val Trp Leu Gln Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 187

<211> 345

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(345)

<400> 187

```
cag ctg cag ctg cag gag tcg ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg gag       48
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                   10                  15

acc ctg tcc ctc acc tgc act gtc tct ggt ggc tcc atc agt agt aac       96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asn
            20                  25                  30

tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg att      144
Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccc tcc ctc aag      192
Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
    50                  55                  60

agt cga gtc acc atc tca gta gac acg tcc aag aac cag ttc tcc ctg      240
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65                  70                  75                  80

aag ctg agc tct gtg acc gct gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt gcg      288
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

aga gat aag gga tac atg gac gtc tgg ggc aaa ggg acc acg gtc acc      336
Arg Asp Lys Gly Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr
            100                 105                 110

gtc tca agc                                                         345
Val Ser Ser
        115
```

<210> 188

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 188

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asn
20 25 30

Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Lys Gly Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 189

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(363)

<400> 189

```
cag gta cag ctg cag cag tca ggg gct gag gtg aag aag cct ggg tcc       48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                   10                  15

tcg gtg aag gtc tcc tgc aag gct tct gga ggc acc ttc agc agc tat       96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

gct atc agc tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggg ctt gag tgg atg      144
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

gga agg atc atc cct atc ctt ggt ata gca aac tac gca cag aag ttc      192
Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

cag ggc aga gtc acg att acc gcg gac aaa tcc acg agc aca gcc tac      240
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg gag ctg agc agc ctg aga tct gag gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga gat cat agg ttc gac tac gcc tgg tac ttc gat ctc tgg ggc      336
Ala Arg Asp His Arg Phe Asp Tyr Ala Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly
            100                 105                 110

cgt ggc acc ctg gtc acc gtc tca agc                                  363
Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 190

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 190

```
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Arg Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp His Arg Phe Asp Tyr Ala Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly
            100                 105                 110

Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 191

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(351)

<400> 191

```
cag gtg cag ctg cag gag tcg ggc cca gga ctg ctg aag cct tcg ggg       48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Leu Lys Pro Ser Gly
1               5                   10                  15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agc       96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg gag ggg ctg gag tgg      144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc      192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc      240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtc tat tac tgt      288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga gat cta acg ggg agt ctt gac tac tgg ggc cag gga acc ctg      336
Ala Arg Asp Leu Thr Gly Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100                 105                 110

gtc acc gtc tca agc                                                 351
```

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 192

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 192

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Leu Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Leu Thr Gly Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 193

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(351)

<400> 193

```
cag gtg cag ctg cag gag tcc ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg       48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1               5                   10                  15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt       96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg      144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc      192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc      240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga ata cgc tat gat gct ttt gat atc tgg ggc caa ggg aca atg      336
Ala Arg Ile Arg Tyr Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met
```

100 105 110

gtc acc gtc tca agc 351
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 194

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 194

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ile Arg Tyr Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
        115

<210> 195

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(354)

<400> 195
cag gtg cag ctg cag gag tcg ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg gag 48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1   5   10   15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt 96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20   25   30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg 144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35   40   45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc 192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50   55   60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc 240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65   70   75   80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gct gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt 288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

gcc gtg acg gca gcc cat gat gct ttt gat atc tgg ggc caa ggg aca 336
Ala Val Thr Ala Ala His Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

atg gtc acc gtc tca agc 354
Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 196

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 196

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

```
Ala Val Thr Ala Ala His Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110


Met Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 197

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(357)

<400> 197

```
cag gtg cag cta cag cag tgg ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg       48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1               5                   10                  15


acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt       96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30


aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg      144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45


att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc      192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60


aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc      240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80
```

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt 288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

gcg aga gac agc agt ggc caa ggg tac ttt gac tac tgg ggc cag ggc 336
Ala Arg Asp Ser Ser Gly Gln Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

acc ctg gtc acc gtc tca agc 357
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 198

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 198

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Ser Ser Gly Gln Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 199

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(354)

<400> 199
gag gtg cag ctg gtg cag tct ggg gct gag gtg aag aag cct ggg gcc 48
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

tca gtg aag gtc tcc tgc aag gct tct gga tac acc ttc act agc tat 96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

gct atg cat tgg gtg cgc cag gcc ccc gga caa agg ctt gag tgg atg 144
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

gga tgg atc aac gct ggc aat ggt aac aca aaa tat tca cag aag ttc 192
Gly Trp Ile Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

```
cag ggc aga gtc acc atg acc agg gac acg tcc acg agc aca gtc tac      240
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

atg gag ctg agc agc ctg aga tct gag gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gct aga cac tcg tac tac tac ggt atg gac gtc tgg ggc caa ggc acc      336
Ala Arg His Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

ctg gtc acc gtc tca agc                                             354
Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 200

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 200

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Asn Ala Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
```

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg His Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 201

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(360)

<400> 201
cag gtg cag cta cag cag tgg ggc gca gga ctg ttg aag cct tcg gag 48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tat ggt ggg tcc ttc agt ggt tac 96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

tac tgg agc tgg atc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg att 144
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

ggg gaa atc aat cat agt gga agc acc aac tac aac ccg tcc ctc aag 192
Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

agt cga gtc acc ata tcg gta gac acg tcc aag aac cag ttc tcc ctg 240
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gct gtg tat tac tgt gcg 288
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

aga gtc ggg tat agc cac ggc gaa gaa gtc ctg gac gtc tgg ggc aaa 336
Arg Val Gly Tyr Ser His Gly Glu Glu Val Leu Asp Val Trp Gly Lys
100 105 110

ggg acc acg gtc acc gtc tca agc 360
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 202

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 202

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Val Gly Tyr Ser His Gly Glu Glu Val Leu Asp Val Trp Gly Lys
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 203

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(354)

<400> 203
cag gtg cag ctg cag gag tcg ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg gag 48
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

acc ctg tcc ctc acc tgc act gtc tct ggt ggc tcc atc ggc aat tat 96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Gly Asn Tyr
20 25 30

gac tgg agt tgg atc cgg cag ccc cca ggg aag gga ctg gag tgg att 144
Asp Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

```
ggg act atc tac tct agt ggg agt acg tac tac agt ccg tcc ctc aag      192
Gly Thr Ile Tyr Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ser Pro Ser Leu Lys
    50                  55                  60

agt cga ctc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cgg ttc tcc ctg      240
Ser Arg Leu Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Arg Phe Ser Leu
65                  70                  75                  80

aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt gcg      288
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

aga gca cga ggg tat agc agc ccc ttc gac ccc tgg ggc cag ggc acc      336
Arg Ala Arg Gly Tyr Ser Ser Pro Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

ctg gtc acc gtc tca agc                                             354
Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 204

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 204

```
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                   10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Gly Asn Tyr
            20                  25                  30

Asp Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45
```

Gly Thr Ile Tyr Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ser Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Arg Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Arg Gly Tyr Ser Ser Pro Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 205

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(357)

<400> 205
cag gtc cag ctg gta cag tct ggg gct gag gtg aag aag cct ggg tcc 48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

tcg gtg aag gtc tcc tgc aag gct tct gga ggc acc ttc agc agc tat 96
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

```
gct atc agc tgg gtg cga cag gcc cct gga caa ggg ctt gag tgg atg      144
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

gga ata atc aac cct agt ggt ggt agc aca agc tac gca cag aag ttc      192
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60

cag ggc aga gtc acc att acc agg gac aca tcc gcg agc aca gcc tac      240
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

atg gag ctg agc agc ctg aga tct gaa gac acg gct gtg tat tac tgt      288
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga gat cgg tgg agg tac gat gct ttt gat atc tgg ggc caa ggg      336
Ala Arg Asp Arg Trp Arg Tyr Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

aca atg gtc acc gtc tca agc                                         357
Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 206

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 206

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
```

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Arg Trp Arg Tyr Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 207

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain variable region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(348)

<400> 207
gag gtg cag ctg gtg gag tct ggc cca gga ctg gtg aag cct tcg ggg 48
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1 5 10 15

```
acc ctg tcc ctc acc tgc gct gtc tct ggt ggc tcc atc agc agt agt       96
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
            20                  25                  30

aac tgg tgg agt tgg gtc cgc cag ccc cca ggg aag ggg ctg gag tgg      144
Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

att ggg gaa atc tat cat agt ggg agc acc aac tac aac ccg tcc ctc      192
Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

aag agt cga gtc acc ata tca gta gac aag tcc aag aac cag ttc tcc      240
Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

ctg aag ctg agc tct gtg acc gcc gcg gac acg gcc gtg tat tac tgt      288
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

gcg aga gaa aaa tcg ggt atg gac gtc tgg ggc caa ggg acc acg gtc      336
Ala Arg Glu Lys Ser Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
            100                 105                 110

acc gtc tca agc                                                     348
Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 208

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 208

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
1               5                   10                  15
```

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Lys Ser Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 209

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> light chain constant region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(321)

<400> 209
cga act gtg gct gca cca tct gtc ttc atc ttc ccg cca tct gat gag 48
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

1 5 10 15

cag ttg aaa tct gga act gcc tct gtt gtg tgc ctg ctg aat aac ttc 96
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

tat ccc aga gag gcc aaa gta cag tgg aag gtg gat aac gcc ctc caa 144
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

tcg ggt aac tcc cag gag agt gtc aca gag cag gac agc aag gac agc 192
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

acc tac agc ctc agc agc acc ctg acg ctg agc aaa gca gac tac gag 240
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

aaa cac aaa gtc tac gcc tgc gaa gtc acc cat cag ggc ctg agc tcg 288
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

ccc gtc aca aag agc ttc aac agg gga gag tgt 321
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 210

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 210

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

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

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 211

<211> 990

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain constant region

<220>
<221> CDS

<222> (1)..(990)

<400> 211
gcc tcc acc aag ggc cca tcg gtc ttc ccc ctg gca ccc tcc tcc aag 48
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

agc acc tct ggg ggc aca gcg gcc ctg ggc tgc ctg gtc aag gac tac 96
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

```
ttc ccc gaa ccg gtg acg gtg tcg tgg aac tca ggc gcc ctg acc agc      144
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

ggc gtg cac acc ttc ccg gct gtc cta cag tcc tca gga ctc tac tcc      192
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

ctc agc agc gtg gtg acc gtg ccc tcc agc agc ttg ggc acc cag acc      240
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

tac atc tgc aac gtg aat cac aag ccc agc aac acc aag gtg gac aag      288
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

aaa gtt gag ccc aaa tct tgt gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc      336
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

cca gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca      384
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

aaa ccc aag gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc      432
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

gtg gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg      480
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

tac gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag      528
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

gag cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg      576
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

cac cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac      624
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205
```

```
aaa gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa ggg      672
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc ctg ccc cca tcc cgg gat gag      720
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

ctg acc aag aac cag gtc agc ctg acc tgc ctg gtc aaa ggc ttc tat      768
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag aac      816
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

aac tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc ttc      864
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

ctc tat agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg aac      912
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac acg      960
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt aaa                              990
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 212

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Synthetic Construct

<400> 212

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
```

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 213

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Light chain CDR3

<220>
<221> misc_feature

<222> (8)..(8)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 213

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Xaa Thr
1 5

<210> 214

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Light chain CDR3

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> x is arginine or serine

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> x is asparagine or serine

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> x is serine or asparagine

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> x is glycine, alanine, valine, leucine, isoleucine, proline,
phenylalinine, methionine, tryptophan or cysteine

<400> 214

Gln Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Leu Thr
1 5

<210> 215

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Light chain CDR3

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(9)

<223> x is arginine, valine, or isoleucine or no amino acid

<400> 215

Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Asn Xaa Xaa Val
1 5 10

<210> 216

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Heavy chain CDR3

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(8)

<400> 216

Ser Arg Leu Asp Ala Phe Asp Ile
1 5

<210> 217

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Heavy chain CDR3

<220>
<221> misc_feature

<222> (2)..(2)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 217

Ser Xaa Tyr Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 218

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Heavy chain CDR3

<220>

<221> misc_feature

<222> (3)..(3)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
<221> misc_feature

<222> (5)..(5)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 218

His Arg Xaa Asp Xaa Ala Trp Tyr Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 219

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Heavy chain CDR3

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(4)

<400> 219

Asp Ser Ser Gly
1

<210> 220

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Light chain CDR1

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(16)

<400> 220

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 221

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Light chain CDR1

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> x is glycine or serine

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> x is isoleucine or valine

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> x is glycine or serine

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> x is any amino acid

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> x is tyrosine or phenyalanine

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> x is alanine or asparagine

<400> 221

Arg Ala Ser Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Xaa
1 5 10

<210> 222

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Light chain CDR1

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is leucine or serine

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(11)

<223> x is independently any amino acid

<400> 222

Arg Ser Ser Gln Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 223

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Light chain CDR2

<400> 223

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
1 5

<210> 224

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Light chain CDR2

<400> 224

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 225

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Light chain CDR2

<220>
<221> misc_feature

<222> (4)..(4)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 225

Glu Asp Asn Xaa Arg Pro Ser
1 5

<210> 226

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Heavy chain CDR1

<400> 226

Ser Ser Asn Trp Trp Ser
1 5

<210> 227

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Heavy chain CDR1

<220>
<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 227

Xaa Tyr Tyr Trp Ser
1 5

<210> 228

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Heavy chain CDR1

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> x is serine or histidine

<400> 228

Ser Tyr Ala Met Xaa
1 5

<210> 229

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Heavy chain CDR2

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = glutamic acid or isoleucine

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa = isoleucine or valine

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa = tyrosine or asparagine

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa = histidine or tyrosine

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa = asparagine or tyrosine

<400> 229

Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Gly Ser Thr Xaa Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 230

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Heavy chain CDR2

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = any amino acid

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa = glycine or serine

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa = glycine or serine

<400> 230

Xaa Ile Ser Xaa Ser Gly Xaa Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 231

<211> 1162

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> huIGF-1R:Fc

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1162)

<400> 231

```
Met Lys Ser Gly Ser Gly Gly Gly Ser Pro Thr Ser Leu Trp Gly Leu
1               5                  10                  15

Leu Phe Leu Ser Ala Ala Leu Ser Leu Trp Pro Thr Ser Gly Glu Ile
            20                  25                  30

Cys Gly Pro Gly Ile Asp Ile Arg Asn Asp Tyr Gln Gln Leu Lys Arg
        35                  40                  45

Leu Glu Asn Cys Thr Val Ile Glu Gly Tyr Leu His Ile Leu Leu Ile
    50                  55                  60

Ser Lys Ala Glu Asp Tyr Arg Ser Tyr Arg Phe Pro Lys Leu Thr Val
65                  70                  75                  80

Ile Thr Glu Tyr Leu Leu Leu Phe Arg Val Ala Gly Leu Glu Ser Leu
                85                  90                  95

Gly Asp Leu Phe Pro Asn Leu Thr Val Ile Arg Gly Trp Lys Leu Phe
            100                 105                 110

Tyr Asn Tyr Ala Leu Val Ile Phe Glu Met Thr Asn Leu Lys Asp Ile
        115                 120                 125

Gly Leu Tyr Asn Leu Arg Asn Ile Thr Arg Gly Ala Ile Arg Ile Glu
    130                 135                 140

Lys Asn Ala Asp Leu Cys Tyr Leu Ser Thr Val Asp Trp Ser Leu Ile
145                 150                 155                 160

Leu Asp Ala Val Ser Asn Asn Tyr Ile Val Gly Asn Lys Pro Pro Lys
                165                 170                 175
```

Glu Cys Gly Asp Leu Cys Pro Gly Thr Met Glu Glu Lys Pro Met Cys
180 185 190

Glu Lys Thr Thr Ile Asn Asn Glu Tyr Asn Tyr Arg Cys Trp Thr Thr
195 200 205

Asn Arg Cys Gln Lys Met Cys Pro Ser Thr Cys Gly Lys Arg Ala Cys
210 215 220

Thr Glu Asn Asn Glu Cys Cys His Pro Glu Cys Leu Gly Ser Cys Ser
225 230 235 240

Ala Pro Asp Asn Asp Thr Ala Cys Val Ala Cys Arg His Tyr Tyr Tyr
245 250 255

Ala Gly Val Cys Val Pro Ala Cys Pro Pro Asn Thr Tyr Arg Phe Glu
260 265 270

Gly Trp Arg Cys Val Asp Arg Asp Phe Cys Ala Asn Ile Leu Ser Ala
275 280 285

Glu Ser Ser Asp Ser Glu Gly Phe Val Ile His Asp Gly Glu Cys Met
290 295 300

Gln Glu Cys Pro Ser Gly Phe Ile Arg Asn Gly Ser Gln Ser Met Tyr
305 310 315 320

Cys Ile Pro Cys Glu Gly Pro Cys Pro Lys Val Cys Glu Glu Glu Lys
325 330 335

Lys Thr Lys Thr Ile Asp Ser Val Thr Ser Ala Gln Met Leu Gln Gly
340 345 350

Cys Thr Ile Phe Lys Gly Asn Leu Leu Ile Asn Ile Arg Arg Gly Asn
355 360 365

```
Asn Ile Ala Ser Glu Leu Glu Asn Phe Met Gly Leu Ile Glu Val Val
    370                 375                 380

Thr Gly Tyr Val Lys Ile Arg His Ser His Ala Leu Val Ser Leu Ser
385                 390                 395                 400

Phe Leu Lys Asn Leu Arg Leu Ile Leu Gly Glu Glu Gln Leu Glu Gly
                405                 410                 415

Asn Tyr Ser Phe Tyr Val Leu Asp Asn Gln Asn Leu Gln Gln Leu Trp
            420                 425                 430

Asp Trp Asp His Arg Asn Leu Thr Ile Lys Ala Gly Lys Met Tyr Phe
        435                 440                 445

Ala Phe Asn Pro Lys Leu Cys Val Ser Glu Ile Tyr Arg Met Glu Glu
    450                 455                 460

Val Thr Gly Thr Lys Gly Arg Gln Ser Lys Gly Asp Ile Asn Thr Arg
465                 470                 475                 480

Asn Asn Gly Glu Arg Ala Ser Cys Glu Ser Asp Val Leu His Phe Thr
                485                 490                 495

Ser Thr Thr Thr Ser Lys Asn Arg Ile Ile Ile Thr Trp His Arg Tyr
            500                 505                 510

Arg Pro Pro Asp Tyr Arg Asp Leu Ile Ser Phe Thr Val Tyr Tyr Lys
        515                 520                 525

Glu Ala Pro Phe Lys Asn Val Thr Glu Tyr Asp Gly Gln Asp Ala Cys
    530                 535                 540

Gly Ser Asn Ser Trp Asn Met Val Asp Val Asp Leu Pro Pro Asn Lys
545                 550                 555                 560
```

```
Asp Val Glu Pro Gly Ile Leu Leu His Gly Leu Lys Pro Trp Thr Gln
                565                 570                 575

Tyr Ala Val Tyr Val Lys Ala Val Thr Leu Thr Met Val Glu Asn Asp
            580                 585                 590

His Ile Arg Gly Ala Lys Ser Glu Ile Leu Tyr Ile Arg Thr Asn Ala
        595                 600                 605

Ser Val Pro Ser Ile Pro Leu Asp Val Leu Ser Ala Ser Asn Ser Ser
    610                 615                 620

Ser Gln Leu Ile Val Lys Trp Asn Pro Pro Ser Leu Pro Asn Gly Asn
625                 630                 635                 640

Leu Ser Tyr Tyr Ile Val Arg Trp Gln Arg Gln Pro Gln Asp Gly Tyr
                645                 650                 655

Leu Tyr Arg His Asn Tyr Cys Ser Lys Asp Lys Ile Pro Ile Arg Lys
            660                 665                 670

Tyr Ala Asp Gly Thr Ile Asp Ile Glu Glu Val Thr Glu Asn Pro Lys
        675                 680                 685

Thr Glu Val Cys Gly Gly Glu Lys Gly Pro Cys Cys Ala Cys Pro Lys
    690                 695                 700

Thr Glu Ala Glu Lys Gln Ala Glu Lys Glu Glu Ala Glu Tyr Arg Lys
705                 710                 715                 720

Val Phe Glu Asn Phe Leu His Asn Ser Ile Phe Val Pro Arg Pro Glu
                725                 730                 735

Arg Lys Arg Arg Asp Val Met Gln Val Ala Asn Thr Thr Met Ser Ser
            740                 745                 750

Arg Ser Arg Asn Thr Thr Ala Ala Asp Thr Tyr Asn Ile Thr Asp Pro
```

```
        755                 760                 765

Glu Glu Leu Glu Thr Glu Tyr Pro Phe Phe Glu Ser Arg Val Asp Asn
    770                 775                 780

Lys Glu Arg Thr Val Ile Ser Asn Leu Arg Pro Phe Thr Leu Tyr Arg
785                 790                 795                 800

Ile Asp Ile His Ser Cys Asn His Glu Ala Glu Lys Leu Gly Cys Ser
                805                 810                 815

Ala Ser Asn Phe Val Phe Ala Arg Thr Met Pro Ala Glu Gly Ala Asp
            820                 825                 830

Asp Ile Pro Gly Pro Val Thr Trp Glu Pro Arg Pro Glu Asn Ser Ile
        835                 840                 845

Phe Leu Lys Trp Pro Glu Pro Glu Asn Pro Asn Gly Leu Ile Leu Met
    850                 855                 860

Tyr Glu Ile Lys Tyr Gly Ser Gln Val Glu Asp Gln Arg Glu Cys Val
865                 870                 875                 880

Ser Arg Gln Glu Tyr Arg Lys Tyr Gly Gly Ala Lys Leu Asn Arg Leu
                885                 890                 895

Asn Pro Gly Asn Tyr Thr Ala Arg Ile Gln Ala Thr Ser Leu Ser Gly
            900                 905                 910

Asn Gly Ser Trp Thr Asp Pro Val Phe Phe Tyr Val Gln Ala Lys Thr
        915                 920                 925

Gly Tyr Glu Asn Phe Ile His Leu Asp Glu Val Asp Gly Cys Lys Pro
    930                 935                 940

Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
```

945 950 955 960

Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys
965 970 975

Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp
980 985 990

Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu
995 1000 1005

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile
1010 1015 1020

Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val
1025 1030 1035

Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
1040 1045 1050

Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro
1055 1060 1065

Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met
1070 1075 1080

Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp
1085 1090 1095

Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met
1100 1105 1110

Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln
1115 1120 1125

Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu

1130 1135 1140

His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His
1145 1150 1155

Ser Pro Gly Lys
1160

<210> 232

<211> 1180

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> hu INSR:fC

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1180)

<400> 232

Met Gly Thr Gly Gly Arg Arg Gly Ala Ala Ala Ala Pro Leu Leu Val
1 5 10 15

Ala Val Ala Ala Leu Leu Leu Gly Ala Ala Gly His Leu Tyr Pro Gly
20 25 30

Glu Val Cys Pro Gly Met Asp Ile Arg Asn Asn Leu Thr Arg Leu His
35 40 45

Glu Leu Glu Asn Cys Ser Val Ile Glu Gly His Leu Gln Ile Leu Leu
50 55 60

Met Phe Lys Thr Arg Pro Glu Asp Phe Arg Asp Leu Ser Phe Pro Lys

65 70 75 80

Leu Ile Met Ile Thr Asp Tyr Leu Leu Leu Phe Arg Val Tyr Gly Leu
85 90 95

Glu Ser Leu Lys Asp Leu Phe Pro Asn Leu Thr Val Ile Arg Gly Ser
100 105 110

Arg Leu Phe Phe Asn Tyr Ala Leu Val Ile Phe Glu Met Val His Leu
115 120 125

Lys Glu Leu Gly Leu Tyr Asn Leu Met Asn Ile Thr Arg Gly Ser Val
130 135 140

Arg Ile Glu Lys Asn Asn Glu Leu Cys Tyr Leu Ala Thr Ile Asp Trp
145 150 155 160

Ser Arg Ile Leu Asp Ser Val Glu Asp Asn His Ile Val Leu Asn Lys
165 170 175

Asp Asp Asn Glu Glu Cys Gly Asp Ile Cys Pro Gly Thr Ala Lys Gly
180 185 190

Lys Thr Asn Cys Pro Ala Thr Val Ile Asn Gly Gln Phe Val Glu Arg
195 200 205

Cys Trp Thr His Ser His Cys Gln Lys Val Cys Pro Thr Ile Cys Lys
210 215 220

Ser His Gly Cys Thr Ala Glu Gly Leu Cys Cys His Ser Glu Cys Leu
225 230 235 240

Gly Asn Cys Ser Gln Pro Asp Asp Pro Thr Lys Cys Val Ala Cys Arg
245 250 255

Asn Phe Tyr Leu Asp Gly Arg Cys Val Glu Thr Cys Pro Pro Pro Tyr

260 265 270

Tyr His Phe Gln Asp Trp Arg Cys Val Asn Phe Ser Phe Cys Gln Asp
275 280 285

Leu His His Lys Cys Lys Asn Ser Arg Arg Gln Gly Cys His Gln Tyr
290 295 300

Val Ile His Asn Asn Lys Cys Ile Pro Glu Cys Pro Ser Gly Tyr Thr
305 310 315 320

Met Asn Ser Ser Asn Leu Leu Cys Thr Pro Cys Leu Gly Pro Cys Pro
325 330 335

Lys Val Cys His Leu Leu Glu Gly Glu Lys Thr Ile Asp Ser Val Thr
340 345 350

Ser Ala Gln Glu Leu Arg Gly Cys Thr Val Ile Asn Gly Ser Leu Ile
355 360 365

Ile Asn Ile Arg Gly Gly Asn Asn Leu Ala Ala Glu Leu Glu Ala Asn
370 375 380

Leu Gly Leu Ile Glu Glu Ile Ser Gly Tyr Leu Lys Ile Arg Arg Ser
385 390 395 400

Tyr Ala Leu Val Ser Leu Ser Phe Phe Arg Lys Leu Arg Leu Ile Arg
405 410 415

Gly Glu Thr Leu Glu Ile Gly Asn Tyr Ser Phe Tyr Ala Leu Asp Asn
420 425 430

Gln Asn Leu Arg Gln Leu Trp Asp Trp Ser Lys His Asn Leu Thr Thr
435 440 445

Thr Gln Gly Lys Leu Phe Phe His Tyr Asn Pro Lys Leu Cys Leu Ser

```
    450                 455                 460

Glu Ile His Lys Met Glu Glu Val Ser Gly Thr Lys Gly Arg Gln Glu
465                 470                 475                 480

Arg Asn Asp Ile Ala Leu Lys Thr Asn Gly Asp Lys Ala Ser Cys Glu
                485                 490                 495

Asn Glu Leu Leu Lys Phe Ser Tyr Ile Arg Thr Ser Phe Asp Lys Ile
            500                 505                 510

Leu Leu Arg Trp Glu Pro Tyr Trp Pro Pro Asp Phe Arg Asp Leu Leu
        515                 520                 525

Gly Phe Met Leu Phe Tyr Lys Glu Ala Pro Tyr Gln Asn Val Thr Glu
    530                 535                 540

Phe Asp Gly Gln Asp Ala Cys Gly Ser Asn Ser Trp Thr Val Val Asp
545                 550                 555                 560

Ile Asp Pro Pro Leu Arg Ser Asn Asp Pro Lys Ser Gln Asn His Pro
                565                 570                 575

Gly Trp Leu Met Arg Gly Leu Lys Pro Trp Thr Gln Tyr Ala Ile Phe
            580                 585                 590

Val Lys Thr Leu Val Thr Phe Ser Asp Glu Arg Arg Thr Tyr Gly Ala
        595                 600                 605

Lys Ser Asp Ile Ile Tyr Val Gln Thr Asp Ala Thr Asn Pro Ser Val
    610                 615                 620

Pro Leu Asp Pro Ile Ser Val Ser Asn Ser Ser Ser Gln Ile Ile Leu
625                 630                 635                 640

Lys Trp Lys Pro Pro Ser Asp Pro Asn Gly Asn Ile Thr His Tyr Leu
                645                 650                 655
```

Val Phe Trp Glu Arg Gln Ala Glu Asp Ser Glu Leu Phe Glu Leu Asp
660 665 670

Tyr Cys Leu Lys Gly Leu Lys Leu Pro Ser Arg Thr Trp Ser Pro Pro
675 680 685

Phe Glu Ser Glu Asp Ser Gln Lys His Asn Gln Ser Glu Tyr Glu Asp
690 695 700

Ser Ala Gly Glu Cys Cys Ser Cys Pro Lys Thr Asp Ser Gln Ile Leu
705 710 715 720

Lys Glu Leu Glu Glu Ser Ser Phe Arg Lys Thr Phe Glu Asp Tyr Leu
725 730 735

His Asn Val Val Phe Val Pro Arg Lys Thr Ser Ser Gly Thr Gly Ala
740 745 750

Glu Asp Pro Arg Pro Ser Arg Lys Arg Arg Ser Leu Gly Asp Val Gly
755 760 765

Asn Val Thr Val Ala Val Pro Thr Val Ala Ala Phe Pro Asn Thr Ser
770 775 780

Ser Thr Ser Val Pro Thr Ser Pro Glu Glu His Arg Pro Phe Glu Lys
785 790 795 800

Val Val Asn Lys Glu Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Arg His Phe Thr
805 810 815

Gly Tyr Arg Ile Glu Leu Gln Ala Cys Asn Gln Asp Thr Pro Glu Glu
820 825 830

Arg Cys Ser Val Ala Ala Tyr Val Ser Ala Arg Thr Met Pro Glu Ala
835 840 845

```
Lys Ala Asp Asp Ile Val Gly Pro Val Thr His Glu Ile Phe Glu Asn
    850                 855                 860

Asn Val Val His Leu Met Trp Gln Glu Pro Lys Glu Pro Asn Gly Leu
865                 870                 875                 880

Ile Val Leu Tyr Glu Val Ser Tyr Arg Arg Tyr Gly Asp Glu Glu Leu
                885                 890                 895

His Leu Cys Val Ser Arg Lys His Phe Ala Leu Glu Arg Gly Cys Arg
            900                 905                 910

Leu Arg Gly Leu Ser Pro Gly Asn Tyr Ser Val Arg Ile Arg Ala Thr
        915                 920                 925

Ser Leu Ala Gly Asn Gly Ser Trp Thr Glu Pro Thr Tyr Phe Tyr Val
    930                 935                 940

Thr Asp Tyr Leu Asp Val Pro Ser Asn Ile Ala Lys Val Asp Gly Cys
945                 950                 955                 960

Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe
                965                 970                 975

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val
            980                 985                 990

Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser  Lys Asp Asp Pro Glu  Val Gln Phe
        995                 1000                1005

Ser Trp  Phe Val Asp Asp Val  Glu Val His Thr Ala  Gln Thr Gln
    1010                1015                1020

Pro Arg  Glu Glu Gln Phe Asn  Ser Thr Phe Arg Ser  Val Ser Glu
    1025                1030                1035
```

```
Leu Pro  Ile Met His Gln Asp  Trp Leu Asn Gly Lys  Glu Phe Lys
    1040                1045                1050

Cys Arg  Val Asn Ser Ala Ala  Phe Pro Ala Pro Ile  Glu Lys Thr
    1055                1060                1065

Ile Ser  Lys Thr Lys Gly Arg  Pro Lys Ala Pro Gln  Val Tyr Thr
    1070                1075                1080

Ile Pro  Pro Pro Lys Glu Gln  Met Ala Lys Asp Lys  Val Ser Leu
    1085                1090                1095

Thr Cys  Met Ile Thr Asp Phe  Phe Pro Glu Asp Ile  Thr Val Glu
    1100                1105                1110

Trp Gln  Trp Asn Gly Gln Pro  Ala Glu Asn Tyr Lys  Asn Thr Gln
    1115                1120                1125

Pro Ile  Met Asp Thr Asp Gly  Ser Tyr Phe Val Tyr  Ser Lys Leu
    1130                1135                1140

Asn Val  Gln Lys Ser Asn Trp  Glu Ala Gly Asn Thr  Phe Thr Cys
    1145                1150                1155

Ser Val  Leu His Glu Gly Leu  His Asn His His Thr  Glu Lys Ser
    1160                1165                1170

Leu Ser  His Ser Pro Gly Lys
    1175                1180
```

<210> 233

<211> 1062

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> hu IGF-1R:avidin

<400> 233

Met Lys Ser Gly Ser Gly Gly Gly Ser Pro Thr Ser Leu Trp Gly Leu
1 5 10 15

Leu Phe Leu Ser Ala Ala Leu Ser Leu Trp Pro Thr Ser Gly Glu Ile
20 25 30

Cys Gly Pro Gly Ile Asp Ile Arg Asn Asp Tyr Gln Gln Leu Lys Arg
35 40 45

Leu Glu Asn Cys Thr Val Ile Glu Gly Tyr Leu His Ile Leu Leu Ile
50 55 60

Ser Lys Ala Glu Asp Tyr Arg Ser Tyr Arg Phe Pro Lys Leu Thr Val
65 70 75 80

Ile Thr Glu Tyr Leu Leu Leu Phe Arg Val Ala Gly Leu Glu Ser Leu
85 90 95

Gly Asp Leu Phe Pro Asn Leu Thr Val Ile Arg Gly Trp Lys Leu Phe
100 105 110

Tyr Asn Tyr Ala Leu Val Ile Phe Glu Met Thr Asn Leu Lys Asp Ile
115 120 125

Gly Leu Tyr Asn Leu Arg Asn Ile Thr Arg Gly Ala Ile Arg Ile Glu
130 135 140

Lys Asn Ala Asp Leu Cys Tyr Leu Ser Thr Val Asp Trp Ser Leu Ile
145 150 155 160

Leu Asp Ala Val Ser Asn Asn Tyr Ile Val Gly Asn Lys Pro Pro Lys
165 170 175

Glu Cys Gly Asp Leu Cys Pro Gly Thr Met Glu Glu Lys Pro Met Cys
180 185 190

Glu Lys Thr Thr Ile Asn Asn Glu Tyr Asn Tyr Arg Cys Trp Thr Thr
195 200 205

Asn Arg Cys Gln Lys Met Cys Pro Ser Thr Cys Gly Lys Arg Ala Cys
210 215 220

Thr Glu Asn Asn Glu Cys Cys His Pro Glu Cys Leu Gly Ser Cys Ser
225 230 235 240

Ala Pro Asp Asn Asp Thr Ala Cys Val Ala Cys Arg His Tyr Tyr Tyr
245 250 255

Ala Gly Val Cys Val Pro Ala Cys Pro Pro Asn Thr Tyr Arg Phe Glu
260 265 270

Gly Trp Arg Cys Val Asp Arg Asp Phe Cys Ala Asn Ile Leu Ser Ala
275 280 285

Glu Ser Ser Asp Ser Glu Gly Phe Val Ile His Asp Gly Glu Cys Met
290 295 300

Gln Glu Cys Pro Ser Gly Phe Ile Arg Asn Gly Ser Gln Ser Met Tyr
305 310 315 320

Cys Ile Pro Cys Glu Gly Pro Cys Pro Lys Val Cys Glu Glu Glu Lys
325 330 335

Lys Thr Lys Thr Ile Asp Ser Val Thr Ser Ala Gln Met Leu Gln Gly
340 345 350

Cys Thr Ile Phe Lys Gly Asn Leu Leu Ile Asn Ile Arg Arg Gly Asn

355 360 365

Asn Ile Ala Ser Glu Leu Glu Asn Phe Met Gly Leu Ile Glu Val Val
370 375 380

Thr Gly Tyr Val Lys Ile Arg His Ser His Ala Leu Val Ser Leu Ser
385 390 395 400

Phe Leu Lys Asn Leu Arg Leu Ile Leu Gly Glu Glu Gln Leu Glu Gly
405 410 415

Asn Tyr Ser Phe Tyr Val Leu Asp Asn Gln Asn Leu Gln Gln Leu Trp
420 425 430

Asp Trp Asp His Arg Asn Leu Thr Ile Lys Ala Gly Lys Met Tyr Phe
435 440 445

Ala Phe Asn Pro Lys Leu Cys Val Ser Glu Ile Tyr Arg Met Glu Glu
450 455 460

Val Thr Gly Thr Lys Gly Arg Gln Ser Lys Gly Asp Ile Asn Thr Arg
465 470 475 480

Asn Asn Gly Glu Arg Ala Ser Cys Glu Ser Asp Val Leu His Phe Thr
485 490 495

Ser Thr Thr Thr Ser Lys Asn Arg Ile Ile Ile Thr Trp His Arg Tyr
500 505 510

Arg Pro Pro Asp Tyr Arg Asp Leu Ile Ser Phe Thr Val Tyr Tyr Lys
515 520 525

Glu Ala Pro Phe Lys Asn Val Thr Glu Tyr Asp Gly Gln Asp Ala Cys
530 535 540

Gly Ser Asn Ser Trp Asn Met Val Asp Val Asp Leu Pro Pro Asn Lys

545 550 555 560

Asp Val Glu Pro Gly Ile Leu Leu His Gly Leu Lys Pro Trp Thr Gln
565 570 575

Tyr Ala Val Tyr Val Lys Ala Val Thr Leu Thr Met Val Glu Asn Asp
580 585 590

His Ile Arg Gly Ala Lys Ser Glu Ile Leu Tyr Ile Arg Thr Asn Ala
595 600 605

Ser Val Pro Ser Ile Pro Leu Asp Val Leu Ser Ala Ser Asn Ser Ser
610 615 620

Ser Gln Leu Ile Val Lys Trp Asn Pro Pro Ser Leu Pro Asn Gly Asn
625 630 635 640

Leu Ser Tyr Tyr Ile Val Arg Trp Gln Arg Gln Pro Gln Asp Gly Tyr
645 650 655

Leu Tyr Arg His Asn Tyr Cys Ser Lys Asp Lys Ile Pro Ile Arg Lys
660 665 670

Tyr Ala Asp Gly Thr Ile Asp Ile Glu Glu Val Thr Glu Asn Pro Lys
675 680 685

Thr Glu Val Cys Gly Gly Glu Lys Gly Pro Cys Cys Ala Cys Pro Lys
690 695 700

Thr Glu Ala Glu Lys Gln Ala Glu Lys Glu Glu Ala Glu Tyr Arg Lys
705 710 715 720

Val Phe Glu Asn Phe Leu His Asn Ser Ile Phe Val Pro Arg Pro Glu
725 730 735

Arg Lys Arg Arg Asp Val Met Gln Val Ala Asn Thr Thr Met Ser Ser
740 745 750

Arg Ser Arg Asn Thr Thr Ala Ala Asp Thr Tyr Asn Ile Thr Asp Pro
755 760 765

Glu Glu Leu Glu Thr Glu Tyr Pro Phe Phe Glu Ser Arg Val Asp Asn
770 775 780

Lys Glu Arg Thr Val Ile Ser Asn Leu Arg Pro Phe Thr Leu Tyr Arg
785 790 795 800

Ile Asp Ile His Ser Cys Asn His Glu Ala Glu Lys Leu Gly Cys Ser
805 810 815

Ala Ser Asn Phe Val Phe Ala Arg Thr Met Pro Ala Glu Gly Ala Asp
820 825 830

Asp Ile Pro Gly Pro Val Thr Trp Glu Pro Arg Pro Glu Asn Ser Ile
835 840 845

Phe Leu Lys Trp Pro Glu Pro Glu Asn Pro Asn Gly Leu Ile Leu Met
850 855 860

Tyr Glu Ile Lys Tyr Gly Ser Gln Val Glu Asp Gln Arg Glu Cys Val
865 870 875 880

Ser Arg Gln Glu Tyr Arg Lys Tyr Gly Gly Ala Lys Leu Asn Arg Leu
885 890 895

Asn Pro Gly Asn Tyr Thr Ala Arg Ile Gln Ala Thr Ser Leu Ser Gly
900 905 910

Asn Gly Ser Trp Thr Asp Pro Val Phe Phe Tyr Val Gln Ala Lys Thr
915 920 925

Gly Tyr Glu Ala Ala Ala Ala Arg Lys Cys Ser Leu Thr Gly Lys Trp
930 935 940

```
Thr Asn Asp Leu Gly Ser Asn Met Thr Ile Gly Ala Val Asn Ser Lys
945                 950                 955                 960

Gly Glu Phe Thr Gly Thr Tyr Thr Thr Ala Val Thr Ala Thr Ser Asn
                965                 970                 975

Glu Ile Lys Glu Ser Pro Leu His Gly Thr Gln Asn Thr Ile Asn Lys
            980                 985                 990

Arg Thr Gln Pro Thr Phe Gly Phe  Thr Val Asn Trp Lys  Phe Ser Glu
        995                 1000                1005

Ser Thr  Thr Val Phe Thr Gly  Gln Cys Phe Ile Asp  Arg Asn Gly
    1010                1015                1020

Lys Glu  Val Leu Lys Thr Met  Trp Leu Leu Arg Ser  Ser Val Asn
    1025                1030                1035

Asp Ile  Gly Asp Asp Trp Lys  Ala Thr Arg Val Gly  Ile Asn Ile
    1040                1045                1050

Phe Thr  Arg Leu Arg Thr Gln  Lys Glu
    1055                1060
```

<210> 234

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial;

<400> 234

```
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1               5                   10                  15
```

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

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

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 235

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain constant region

<400> 235

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 236

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> light chain CDR1

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> x is serine or threonine residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> x is asparagine, serine or histidine residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(14)

<223> x is tyrosine or phenylalanine residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> x is aspartate or asparagine residue

<400> 236

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Xaa Xaa Gly Tyr Asn Xaa Leu Xaa
1 5 10 15

<210> 237

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> light chain CDR1

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> x is serine or aspartate residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> x is alanine or aspartate residue

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> x is serine or asparagine residue

<400> 237

Thr Arg Ser Ser Gly Xaa Ile Xaa Xaa Asn Tyr Val Gln
1 5 10

<210> 238

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> light chain CDR1

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> x is glycine or serine residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> x is isoleucine, valine or proline residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> x is serine, glycine or tyrosine residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> x is any amino acid

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> x is phenylalanine, tyrosine, asparagine or tryptophan residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> x is alanine or asparagine residue

<400> 238

Arg Ala Ser Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Xaa
1 5 10

<210> 239

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> light chain CDR2

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> x is glycine or valine residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> x is serine or phenylalanine residue

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> x is asparagine, tyrosine or threonine residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> x is alanine or aspartate residue

<400> 239

Leu Xaa Xaa Xaa Arg Xaa Ser
1 5

<210> 240

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> light chain CDR2

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> x is alanine or threonine residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> x is threonine or glycine residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> x is glutamine or glutamate residue

<400> 240

Ala Xaa Ser Xaa Leu Xaa Ser
1 5

<210> 241

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> light chain CDR2

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> x is glutamate, glutamine or glycine residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> x is aspartate or lysine residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> x is any amino acid residue

<400> 241

Xaa Xaa Asn Xaa Arg Pro Ser
1 5

<210> 242

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> light chain CDR3

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> x is glutamine or glutamate residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> x is alanine, glycine, serine or threonine residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> x is leucine or threonine residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> x is glutamine, glutamate or histidine residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> x is threonine, tryptophan, methionine or valine residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> x is nonpolar side chain

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> x is threonine, serine or alanine residue

<400> 242

Met Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Xaa
1 5

<210> 243

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> light chain CDR3

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> x is arginine, serine, leucine or alanine residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> x is asparagine, serine or histidine residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> x is serine or asparagine residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> x is nonpolar side chain

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> x is leucine, isoleucine, tyrosine or tryptophan residue

<400> 243

Gln Gln Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Thr
1 5

<210> 244

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> light chain CDR3

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> x is aspartate or glutamine residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> x is serine or aspartate residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> x is glutamine, valine or tryptophan residue

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> x is arginine residue or no residue

<400> 244

Gln Ser Tyr Xaa Ser Xaa Asn Xaa Xaa Val
1 5 10

<210> 245

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain CDR1

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> serine residue or no residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> x is serine or asparagine residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> x is asparagine and isoleucine residue

<400> 245

Xaa Xaa Xaa Trp Trp Ser
1 5

<210> 246

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain CDR1

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> x is glycine, asparagine or aspartate residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> x is tyrosine or phenylalanine residue

<400> 246

Xaa Xaa Tyr Trp Ser
1 5

<210> 247

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain CDR1

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> x is alanine or glycine residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> x is methionine or isoleucine residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> x is serine or histidine residue

<400> 247

Ser Tyr Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 248

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain CDR2

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> x is glutamate, tyrosine or serine residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> x is isoleucine or valine residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> x is tyrosine, asparagine or serine residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> x is histidine, tryosine, aspartate,or proline residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> x is serine or arginine residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> x is serine or arginine residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> x is asparagine or tyrosine residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> x is lysine or glutamate residue

<400> 248

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Thr Xaa Tyr Asn Pro Ser Leu Xaa Ser
1 5 10 15

<210> 249

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain CDR2

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> x is threonine, alanine, valine or tyrosine residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> x is glycine, serine or tyrosine residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> x is serine, asparagine or aspartate residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> x is glycine or serine residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> x is glycine, serine or aspartate residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> x is serine, threonine or asparagine residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> x is threonine, lysine or isoleucine residue

<400> 249

Xaa Ile Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 250

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain CDR3

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> x is glutamate or no residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> x is tyrosine, glycine or serine or no residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> x is serine, asparagine, tryptophan or glutamate or no residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> x is serine, aspartate, tryptophan, alanine, arginine, threonine, glutamine, leucine or glutamate or no residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> x is serine, glycine, asparagine, threonine, tryptophan, alanine, valine or isoleucine residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> x is arginine, glutamine, tyosine, valine, alanine, glycine, serine, phenylalanine or tryptophan residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> x is leucine, asparagine, aspartate, threonine, tryptophan, tyrosine, valine, alanine, or histidine residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(9)

<223> x is aspartate, serine, asparagine or glutamine residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> x is alanine or proline residue

<400> 250

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 251

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain CDR3

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> x is alanine or no residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> x is glutamate, tryosine or glycine or no residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> x is serine, asparagine, tryptophan, glutamate or no residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> x is aspartate, glycine, serine, or valine residue, or no residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> x is serine, glycine, or aspartate residue, or no residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> x is glycine, phenylalanine, aspartate, serine, tryptophan, or tyrosine residue, or no residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> x i is a tyrosine, tryptophan, serine, or aspartate residue, or no residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> x is aspartate, arginine, serine, glycine, tyrosine, or tryptophan residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> x is tyrosine, isoleucine, leucine, phenylalanine, or lysine residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> x is tyrosine, phenylalanine, aspartate, or glycine residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> x is glycine, tyrosine, or asparagine residue

<400> 251

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Met Asp Val
1 5 10

<210> 252

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain CDR3

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> x is aspartate or valine residue, or no residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> x is glycine, tyrosine, arginine, or aspartate residue, or no residue,

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> x is asparagine, leucine, glycine, isoleucine, serine, valine, phenylalanine, or tyrosine residue, or no residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> x is leucine, serine, tryptophan, alanine, tyrosine, isoleucine, glycine, or aspartate residue, or no residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> x is glycine, alanine, tyrosine, serine, aspartate, or leucine residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> x is valine, alanine, glycine, threonine, proline, histidine, or glutamine residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> x is glutamate, glycine, serine, aspartate, glycine, valine, tryptophan, histidine, or arginine residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> x is glutamine, alanine, glycine, tyrosine, proline, leucine, aspartate, or serine residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> x is nonpolar side chain residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> x is aspartate or alanine residue

<400> 252

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr
1 5 10

<210> 253

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> Heavy chain CDR3

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> x is glycine residue, or no residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> x is proline residue, or no residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> x is arginine or aspartate residue, or no residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> x is histidine or proline residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> x is arginine or glycine residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> x is arginine, serine, or phenylalanine residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> x is aspartate or serine residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> x is glycine, tryptophan, or tyrosine residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> x is tyrosine or alanine residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> x is asparagine or tryptophan residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(14)

<223> x is asparagine or leucine residue

<400> 253

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Phe Asp Xaa
1 5 10

<210> 254

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> heavy chain CDR3

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> x is phenylalanine residue, or no residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> x is asparagine or glycine residue, or no residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> x is tyrosine or a leucine residue, or no residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> x is a tyrosine or glycine residue, or no residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> x is a glycine, serine, or valine residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> x is tyrosine, phenylalanine, tryptophan, or glutamine residue,
or no residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> x is tyrosine, glycine, or isoleucine residue, or no residue

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> x is tyrosine, leucine, or glycine residue, or no residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> x is methionine, glycine, or phenylalanine residue, or no residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> x is aspartate or methionine residue, or no residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(14)

<223> x is a valine,aspartate, or tyrosine residue, or no residue

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> x is a valine residue, or no residue

<400> 254

Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Ser Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

<210> 255

<211> 8

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> polypeptide

<400> 255
dykddddk 8

<210> 256

<211> 37

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> nucleic acid

<400> 256
agcaagcttc caccatgaag tctggctccg gaggagg 37

<210> 257

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> nucleic acid

<400> 257
atttgtcgac ttcgtccaga tggatgaagt tttcat 36

<210> 258

<211> 3486

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> nucleic acid

<400> 258

atgaagtctg gctccggagg agggtccccg acctcgctgt gggggctcct gtttctctcc 60

gccgcgctct cgctctggcc gacgagtgga gaaatctgcg ggccaggcat cgacatccgc 120

aacgactatc agcagctgaa gcgcctggag aactgcacgg tgatcgaggg ctacctccac 180

atcctgctca tctccaaggc cgaggactac cgcagctacc gcttccccaa gctcacggtc 240

attaccgagt acttgctgct gttccgagtg gctggcctcg agagcctcgg agacctcttc 300

cccaacctca cggtcatccg cggctggaaa ctcttctaca actacgccct ggtcatcttc 360

gagatgacca atctcaagga tattgggctt tacaacctga ggaacattac tcgggggcc 420

atcaggattg agaaaaatgc tgacctctgt tacctctcca ctgtggactg gtccctgatc 480

ctggatgcgg tgtccaataa ctacattgtg gggaataagc ccccaaagga atgtggggac 540

ctgtgtccag ggaccatgga ggagaagccg atgtgtgaga agaccaccat caacaatgag 600

tacaactacc gctgctggac cacaaaccgc tgccagaaaa tgtgcccaag cacgtgtggg 660

aagcgggcgt gcaccgagaa caatgagtgc tgccaccccg agtgcctggg cagctgcagc 720

gcgcctgaca acgacacggc ctgtgtagct tgccgccact actactatgc cggtgtctgt 780

gtgcctgcct gcccgcccaa cacctacagg tttgagggct ggcgctgtgt ggaccgtgac 840

ttctgcgcca acatcctcag cgccgagagc agcgactccg aggggtttgt gatccacgac 900

ggcgagtgca tgcaggagtg cccctcgggc ttcatccgca acggcagcca gagcatgtac 960

tgcatccctt gtgaaggtcc ttgcccgaag gtctgtgagg aagaaaagaa aacaaagacc 1020

attgattctg ttacttctgc tcagatgctc caaggatgca ccatcttcaa gggcaatttg 1080

ctcattaaca tccgacgggg gaataacatt gcttcagagc tggagaactt catggggctc 1140

atcgaggtgg tgacgggcta cgtgaagatc cgccattctc atgccttggt ctccttgtcc 1200

ttcctaaaaa accttcgcct catcctagga gaggagcagc tagaagggaa ttactccttc 1260

tacgtcctcg acaaccagaa cttgcagcaa ctgtgggact gggaccaccg caacctgacc 1320

atcaaagcag ggaaaatgta ctttgctttc aatcccaaat tatgtgtttc cgaaatttac 1380

cgcatggagg aagtgacggg gactaaaggg cgccaaagca aaggggacat aaacaccagg 1440

aacaacgggg agagagcctc ctgtgaaagt gacgtcctgc atttcacctc caccaccacg 1500

tcgaagaatc gcatcatcat aacctggcac cggtaccggc cccctgacta cagggatctc 1560

atcagcttca ccgtttacta caaggaagca ccctttaaga atgtcacaga gtatgatggg 1620

caggatgcct gcggctccaa cagctggaac atggtggacg tggacctccc gcccaacaag 1680

gacgtggagc ccggcatctt actacatggg ctgaagccct ggactcagta cgccgtttac 1740

gtcaaggctg tgaccctcac catggtggag aacgaccata tccgtggggc caagagtgag 1800

atcttgtaca ttcgcaccaa tgcttcagtt ccttccattc ccttggacgt tctttcagca 1860

tcgaactcct cttctcagtt aatcgtgaag tggaaccctc cctctctgcc caacggcaac 1920

ctgagttact acattgtgcg ctggcagcgg cagcctcagg acggctacct ttaccggcac 1980

aattactgct ccaaagacaa aatccccatc aggaagtatg ccgacggcac catcgacatt 2040

gaggaggtca cagagaaccc caagactgag gtgtgtggtg gggagaaagg gccttgctgc 2100

gcctgcccca aaactgaagc cgagaagcag gccgagaagg aggaggctga ataccgcaaa 2160

gtctttgaga atttcctgca caactccatc ttcgtgccca gacctgaaag gaagcggaga 2220

gatgtcatgc aagtggccaa caccaccatg tccagccgaa gcaggaacac cacggccgca 2280

gacacctaca acatcactga cccggaagag ctggagacag agtacccttt ctttgagagc 2340

agagtggata acaaggagag aactgtcatt tctaaccttc ggcctttcac attgtaccgc 2400

atcgatatcc acagctgcaa ccacgaggct gagaagctgg gctgcagcgc ctccaacttc 2460

gtctttgcaa ggactatgcc cgcagaagga gcagatgaca ttcctgggcc agtgacctgg 2520

gagccaaggc ctgaaaactc catcttttta aagtggccgg aacctgagaa tcccaatgga 2580

ttgattctaa tgtatgaaat aaaatacgga tcacaagttg aggatcagcg agaatgtgtg 2640

tccagacagg aatacaggaa gtatggaggg gccaagctaa accggctaaa cccggggaac 2700

tacacagccc ggattcaggc cacatctctc tctgggaatg ggtcgtggac agatcctgtg 2760

ttcttctatg tccaggccaa aacaggatat gaaaacttca tccatctgga cgaagtcgac 2820

ggttgtaagc cttgcatatg tacagtccca gaagtatcat ctgtcttcat cttccccca 2880

aagcccaagg atgtgctcac cattactctg actcctaagg tcacgtgtgt tgtggtagac 2940

atcagcaagg atgatcccga ggtccagttc agctggtttg tagatgatgt ggaggtgcac 3000

acagctcaga cgcaaccccg ggaggagcag ttcaacagca ctttccgctc agtcagtgaa 3060

cttcccatca tgcaccagga ctggctcaat ggcaaggagt tcaaatgcag ggtaaacagt 3120

gcagctttcc ctgcccccat cgagaaaacc atctccaaaa ccaaaggcag accgaaggct 3180

ccacaggtgt acaccattcc acctcccaag gagcagatgg ccaaggataa agtcagtctg 3240

acctgcatga taacagactt cttccctgaa gacattactg tggagtggca gtggaatggg 3300

cagccagcgg agaactacaa gaacactcag cccatcatgg acacagatgg ctcttacttc 3360

gtctacagca agctcaatgt gcagaagagc aactgggagg caggaaatac tttcacctgc 3420

tctgtgttac atgagggcct gcacaaccac catactgaga agagcctctc ccactctcct 3480

ggtaaa 3486

<210> 259

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> nucleic acid

<400> 259
agcaagcttc caccatgggc accgggggcc gg 32

<210> 260

<211> 37

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> nucleic acid

<400> 260
atttgtcgac ttttgcaata tttgacggga cgtctaa 37

<210> 261

<211> 3540

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> nucleic acid

<400> 261
atgggcaccg ggggccggcg gggggcggcg gccgcgccgc tgctggtggc ggtggccgcg 60

ctgctactgg gcgccgcggg ccacctgtac cccggagagg tgtgtcccgg catggatatc 120

cggaacaacc tcactaggtt gcatgagctg gagaattgct ctgtcatcga aggacacttg 180

cagatactct tgatgttcaa aacgaggccc gaagatttcc gagacctcag tttccccaaa 240

ctcatcatga tcactgatta cttgctgctc ttccgggtct atgggctcga gagcctgaag 300

gacctgttcc ccaacctcac ggtcatccgg ggatcacgac tgttctttaa ctacgcgctg 360

gtcatcttcg agatggttca cctcaaggaa ctcggcctct acaacctgat gaacatcacc 420

cggggttctg tccgcatcga gaagaacaat gagctctgtt acttggccac tatcgactgg 480

tcccgtatcc tggattccgt ggaggataat cacatcgtgt tgaacaaaga tgacaacgag 540

gagtgtggag acatctgtcc gggtaccgcg aagggcaaga ccaactgccc cgccaccgtc 600

atcaacgggc agtttgtcga acgatgttgg actcatagtc actgccagaa agtttgcccg 660

accatctgta agtcacacgg ctgcaccgcc gaaggcctct gttgccacag cgagtgcctg 720

ggcaactgtt ctcagcccga cgaccccacc aagtgcgtgg cctgccgcaa cttctacctg 780

gacggcaggt gtgtggagac ctgcccgccc ccgtactacc acttccagga ctggcgctgt 840

gtgaacttca gcttctgcca ggacctgcac cacaaatgca agaactcgcg gaggcagggc 900

tgccaccagt acgtcattca caacaacaag tgcatccctg agtgtccctc cgggtacacg 960

atgaattcca gcaacttgct gtgcacccca tgcctgggtc cctgtcccaa ggtgtgccac 1020

ctcctagaag gcgagaagac catcgactcg gtgacgtctg cccaggagct ccgaggatgc 1080

accgtcatca acgggagtct gatcatcaac attcgaggag gcaacaatct ggcagctgag 1140

ctagaagcca acctcggcct cattgaagaa atttcagggt atctaaaaat ccgccgatcc 1200

tacgctctgg tgtcactttc cttcttccgg aagttacgtc tgattcgagg agagaccttg 1260

gaaattggga actactcctt ctatgccttg gacaaccaga acctaaggca gctctgggac 1320

tggagcaaac acaacctcac caccactcag gggaaactct tcttccacta taaccccaaa 1380

ctctgcttgt cagaaatcca caagatggaa gaagtttcag gaaccaaggg gcgccaggag 1440

agaaacgaca ttgccctgaa gaccaatggg gacaaggcat cctgtgaaaa tgagttactt 1500

aaattttctt acattcggac atcttttgac aagatcttgc tgagatggga gccgtactgg 1560

ccccccgact tccgagacct cttggggttc atgctgttct acaaagaggc cccttatcag 1620

aatgtgacgg agttcgatgg gcaggatgcg tgtggttcca acagttggac ggtggtagac 1680

attgacccac ccctgaggtc caacgacccc aaatcacaga accacccagg gtggctgatg 1740

cggggtctca agccctggac ccagtatgcc atctttgtga agaccctggt caccttttcg 1800

gatgaacgcc ggacctatgg ggccaagagt gacatcattt atgtccagac agatgccacc 1860

aacccctctg tgcccctgga tccaatctca gtgtctaact catcatccca gattattctg 1920

aagtggaaac caccctccga ccccaatggc aacatcaccc actacctggt tttctgggag 1980

aggcaggcgg aagacagtga gctgttcgag ctggattatt gcctcaaagg gctgaagctg 2040

ccctcgagga cctggtctcc accattcgag tctgaagatt ctcagaagca caaccagagt 2100

gagtatgagg attcggccgg cgaatgctgc tcctgtccaa agacagactc tcagatcctg 2160

aaggagctgg aggagtcctc gtttaggaag acgtttgagg attacctgca caacgtggtt 2220

ttcgtcccca gaaaaacctc ttcaggcact ggtgccgagg accctaggcc atctcggaaa 2280

cgcaggtccc ttggcgatgt tgggaatgtg acggtggccg tgcccacggt ggcagctttc 2340

cccaacactt cctcgaccag cgtgcccacg agtccggagg agcacaggcc ttttgagaag 2400

gtggtgaaca aggagtcgct ggtcatctcc ggcttgcgac acttcacggg ctatcgcatc 2460

gagctgcagg cttgcaacca ggacacccct gaggaacggt gcagtgtggc agcctacgtc 2520

agtgcgagga ccatgcctga agccaaggct gatgacattg ttggccctgt gacgcatgaa 2580

atctttgaga acaacgtcgt ccacttgatg tggcaggagc cgaaggagcc caatggtctg 2640

atcgtgctgt atgaagtgag ttatcggcga tatggtgatg aggagctgca tctctgcgtc 2700

tcccgcaagc acttcgctct ggaacggggc tgcaggctgc gtgggctgtc accggggaac 2760

tacagcgtgc gaatccgggc cacctccctt gcgggcaacg gctcttggac ggaacccacc 2820

tatttctacg tgacagacta tttagacgtc ccgtcaaata ttgcaaaagt cgacggttgt 2880

aagccttgca tatgtacagt cccagaagta tcatctgtct tcatcttccc cccaaagccc 2940

aaggatgtgc tcaccattac tctgactcct aaggtcacgt gtgttgtggt agacatcagc 3000

aaggatgatc ccgaggtcca gttcagctgg tttgtagatg atgtggaggt gcacacagct 3060

cagacgcaac cccgggagga gcagttcaac agcactttcc gctcagtcag tgaacttccc 3120

atcatgcacc aggactggct caatggcaag gagttcaaat gcagggtaaa cagtgcagct 3180

ttccctgccc ccatcgagaa aaccatctcc aaaaccaaag gcagaccgaa ggctccacag 3240

gtgtacacca ttccacctcc caaggagcag atggccaagg ataaagtcag tctgacctgc 3300

atgataacag acttcttccc tgaagacatt actgtggagt ggcagtggaa tgggcagcca 3360

gcggagaact acaagaacac tcagcccatc atggacacag atggctctta cttcgtctac 3420

agcaagctca atgtgcagaa gagcaactgg gaggcaggaa atactttcac ctgctctgtg 3480

ttacatgagg gcctgcacaa ccaccatact gagaagagcc tctcccactc tcctggtaaa 3540

<210> 262

<211> 1409

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> nucleic acid

<400> 262
tctagaccac catggacatc aggctcagct tagttttcct tgtccttttc ataaaaggtg 60

tccagtgtga ggtagaactg gtggagtctg ggggcggctt agtacaacct ggaaggtcca 120

tgacactctc ctgtgcagcc tcgggattca ctttcagaac ctatggcatg gcctgggtcc 180

gccaggcccc aacgaagggt ctggagtggg tctcatcaat tactgctagt ggtggtacca 240

cctactatcg agactccgtg aagggccgct tcactatttt tagggataat gcaaaaagta 300

ccctatacct gcagatggac agtccgaggt ctgaggacac ggccacttat ttctgtacat 360

caatttcgga atactggggc cacggagtca tggtcaccgt ctctagtgcc tccaccaagg 420

gcccatcggt cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcggccc 480

tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg 540

ccctgaccag cggcgtgcac accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga ctctactccc 600

tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg 660

tgaatcacaa gcccagcaac accaaggtgg acaagaaagt tgagcccaaa tcttgtgaca 720

aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg tcagtcttcc 780

tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag gtcacatgcg 840

tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg 900

tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg 960

tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca 1020

aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc 1080

agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg accaagaacc 1140

aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg 1200

agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg 1260

gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg 1320

tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct 1380

ccctgtctcc gggtaaatga taagtcgac 1409

<210> 263

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> protein

<400> 263

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

Leu Arg Gly Ala Arg Cys
20

<210> 264

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial

<220>
<223> protein

<400> 264

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

Leu Arg Gly Ala Arg Cys
20

<210> 265

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> nucleic acid

<400> 265
gcaagcttgg gagaaatctg cgggccag 28

<210> 266

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> nucleic acid

<400> 266
attgcggccg cttcatatcc tgttttggcc tg 32

<210> 267

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> nucleic acid

<400> 267
attgcggccg ccccacattc ctttgggggc 30

<210> 268

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> nucleic acid

<400> 268
agcaagcttg gacctgtgtc cagggacc 28

<210> 269

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> nucleic acid

<400> 269
attgcggccg cgcaaggacc ttcacaaggg 30

<210> 270

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> nucleic acid

<400> 270
agcaagcttg ccgaaggtct gtgaggaag 29

<210> 271

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> nucleic acid

<400> 271
attgcggccg cactttcaca ggaggctctc 30

<210> 272

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> nucleic acid

<400> 272
agcaagcttg gacgtcctgc atttcacctc 30

<210> 273

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> nucleic acid

<400> 273
attgcggccg cggtgcgaat gtacaagatc tc 32

<210> 274

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> nucleic acid

<400> 274
agcaagcttg aatgcttcag ttccttccat tc 32

<210> 275

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> nucleic acid

<400> 275
attgcggccg cagtccttgc aaagacgaag ttg 33

<210> 276

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> nucleic acid

<400> 276

agcaagcttg atgcccgcag aaggagcag 29

<210> 277

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> nucleic acid

<400> 277
attgcggccg ctttaatggc cactctggtt tc 32

<210> 278

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> nucleic acid

<400> 278
agcaagcttg ggagaaatct gcgggccag 29

<210> 279

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial

<220>
<223> nucleic acid

<400> 279
agcaagcttg ggagaaatct gcgggccag 29