

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) . Int. Cl.⁷
A61K 39/395

(45) 공고일자 2005년11월30일
(11) 등록번호 10-0531707
(24) 등록일자 2005년11월22일

(21) 출원번호
(22) 출원일자

10-2002-0028317
2002년05월22일

(65) 공개번호
(43) 공개일자

10-2002-0090873
2002년12월05일

(30) 우선권주장

60/293,042

2001년05월23일

미국(US)

(73) 특허권자

화이자 프로덕츠 인크.
미국 06340 코넥티커트주 그로톤 이스턴 포인트 로드

(72) 발명자

한슨, 더글라스, 찰스
미국 06340 코넥티커트주 그로톤 이스턴 포인트 로드 화이자 글로벌리 씨치 앤
드디 벨립먼트

무엘러, 에일린, 엘리오트
미국 06340 코넥티커트주 그로톤 이스턴 포인트 로드 화이자 글로벌리 씨치 앤
드디 벨립먼트

(74) 대리인

장수길
김영

심사관 : 임혜준

(54) 항-C T L A-4 항체의 용도

요약

항-CTLA-4 항체, 특히, 항체 3.1.1, 4.1.1, 4.8.1, 4.10.2, 4.13.1, 4.14.3, 6.1.1, 11.2.1, 11.6.1, 11.7.1, 12.3.1.1 및 12.9.1.1의 아미노산 서열을 포함하는 인간 항-CTLA-4 항체를 사용하여 특정 암을 치료한다.

대표도

도 1a

색인어

CTLA-4, 항-CTLA-4 항체, 제약 조성물

명세서

도면의 간단한 설명

도 1은 항-CTLA-4 항체 4.1.1, 4.8.1, 6.1.1 및 11.2.1의 전장 뉴클레오티드 및 아미노산 서열을 나타낸다.

도 2는 클론 4.1.1, 4.8.1, 4.14.3, 6.1.1, 3.1.1, 4.10.2, 4.13.1, 11.2.1, 11.6.1, 11.7.1, 12.3.1.1 및 12.9.1.1의 예측된 중쇄 서열과 배선 DP-50 (3-33) 아미노산 서열 사이의 아미노산 서열 정렬을 나타낸다. 배선의 변화는 굵게 표시했다.

도 3은 클론 2.1.3의 예측된 중쇄 서열과 배선 DP-65 (4-31) 아미노산 서열 사이의 아미노산 서열 정렬을 나타낸다. 배선의 변화는 굵게 표시했으며, CDR에는 밑줄을 그었다.

도 4는 클론 4.1.1, 4.8.1, 4.14.3, 6.1.1, 4.10.2, 및 4.13.1의 예측된 κ(카파) 경쇄 서열과 배선 A27 아미노산 서열 사이의 아미노산 서열 정렬을 나타낸다. 배선의 변화는 굵게 표시했으며, CDR에는 밑줄을 그었다.

도 5는 클론 3.1.1, 11.2.1, 11.6.1 및 11.7.1의 예측된 κ 경쇄 서열과 배선 O12 아미노산 서열 사이의 아미노산 서열 정렬을 나타낸다. 배선의 변화는 굵게 표시했으며, CDR에는 밑줄을 그었다.

도 6은 클론 2.1.3의 예측된 κ 경쇄 서열과 배선 A10/A26 아미노산 서열 사이의 아미노산 서열 정렬을 나타낸다. 배선의 변화는 굵게 표시했으며, CDR에는 밑줄을 그었다.

도 7은 클론 12.3.1의 예측된 κ 경쇄 서열과 배선 A17 아미노산 서열 사이의 아미노산 서열 정렬을 나타낸다. 배선의 변화는 굵게 표시했으며, CDR에는 밑줄을 그었다.

도 8은 클론 12.9.1의 예측된 κ 경쇄 서열과 배선 A3/A19 아미노산 서열 사이의 아미노산 서열 정렬을 나타낸다. 배선의 변화는 굵게 표시했으며, CDR에는 밑줄을 그었다.

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 인간 유전자로부터 유래한 아미노산 서열의 항-CTLA-4 항체의 용도 및 이를 함유하는 조성물에 관한 것이다.

CTLA-4 (세포독성 T 림프구 항원-4)는 T 세포 활성화를 하향 조절하고 면역학적 항상성을 유지하도록 작용하는 단백질들의 면역 글로불린 (Ig) 거대족의 구성원이다. 특히, 항원에 대한 T 세포의 반응 결정시, CD28 및 CTLA-4가 T 세포에 전달하여 T 세포에 의해 통합되는 신호는 상반되는 것이라고 여겨진다. 항원에 의한 T 세포 수용체 자극의 결과는 CTLA-4로부터의 억제 신호 뿐 아니라 CD28에 의한 동시자극 신호에 의해서도 조절된다. 또한, 이는 항원 제시 세포 상에 발현된 B7 분자와 T 세포 상의 CD28 또는 CTLA-4와의 상호관계에 의해서도 결정된다.

문헌 [Kwon et al. PNAS USA 94:8099-103 (1997)]은 항원 매개 CTLA-4를 생체내 차단하면 항-전립선암에 대한 면역 반응이 상승된다는 것을 증명했다. 문헌 [Yang et al. Cancer Res 57:4036-41 (1997)]에서는 시험관내 및 생체내 결과를 기초로 종양-보유 동물에서 CTLA-4를 차단하면 그 동물에서 항종양 T 세포 반응의 생성능이 상승된다는 것을 밝혀냈지만, 이 모델에서 이러한 상승 효과는 종양 성장의 초기 단계로만 제한되었다. 문헌 [Hurwitz et al. Proc Natl Acad Sci USA 95:10067-71 (1998)]에서는 CTLA-4 차단 및 백신 (과립구-대식세포 콜로니-자극 인자-발현 SM1 세포로 구성됨)을 조합하여 이용함으로써 모(母) SM1 종양의 퇴행을 유도했으나, 어느 하나의 처치만으로는 효과가 없었다.

앨리슨 (Allison) 등의 미국 특허 제5,811,097호는 종양 세포의 성장 감소를 위한 CTLA-4 차단제 투여를 개시했다. WO 00/37504 (2000년 6월 29일에 공개됨)은 인간 항-CTLA-4 항체, 및 이들 항체의 암 치료에서의 용도를 개시했다. WO 01/14424 (2001년 3월 1일에 공개됨)은 추가의 인간 항-CTLA-4 항체, 및 이들 항체의 암 치료에서의 용도를 개시했다. WO 93/00431 (1993년 1월 7일에 공개됨)은 CTLA-4 Ig 융합 단백질에 반응성인 모노클로날 항체와의 세포내 상호작용의 조절을 개시했다. WO 00/32231 (2000년 6월 8일에 공개됨)은 T-세포를 자극하기 위한 종양 백신과 CTLA-4 차단제의 조합물을 개시했다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명은 포유동물에게 하기로 구성된 군에서 선택된 암을 치료하는데 효과적인 양의 인간 항-CTLA-4 항체를 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서의 암 치료 방법에 관한 것이다: 폐암, 골암 (bone cancer), 췌장암, 피부암, 머리 또는 목의 암, 피부 또는 안내(眼內)의 악성 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문 부분의 암, 위암, 결장암, 유방암, 고환암, 자궁암, 난관암종, 자궁내막 암종, 자궁경부 암종, 질 암종, 음문(陰門) 암종, 호지킨병 (Hodgkin's disease), 비호지킨 림프종, 식도암, 소장암, 내분비계암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연부조직 육종, 요도암, 음경암, 전립선암, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프성 백혈병, 만성 림프성 백혈병을 포함하는 만성 또는 급성 백혈병, 아동의 충실성 종양, 림프구성 림프종, 방광암, 신장암 또는 요관암, 신장 세포 암종, 신우 암종, 중추신경계 (CNS)의 신생물 (neoplasm), 원발성 CNS 림프종, 종양 혈관형성, 척추 (spinal axis) 종양, 뇌간 신경교종, 하수체선종(下垂體腺腫), 카포시 육종 (Kaposi's sarcoma), 표피양암, 편평세포암, t-세포 림프종, 석면(石綿)에 의해 유도된 암 등의 환경적으로 유도된 암, 및 상기 암들의 조합. 한 실시양태에서, 상기 방법은 또한 상기 포유동물에게 상기 항체를 화학요법제, 암 백신, 면역조정제, 항-혈관형성제, 항-혈관 작용제 (anti-vascular agent), 신호 도입 억제제, 항증식제, 아폽토시스 (apoptosis) 유도제 및 생존 경로 억제제로 구성된 군에서 선택된 작용제와 조합하여 투여하는 것을 포함한다.

항체를 화학요법제와 조합하여 투여하는 경우의 화학요법제는 유사분열 억제제, 알킬화제, 항-대사물, 삽입성 (intercalating) 항생제, 성장 인자 억제제, 세포 주기 억제제, 효소, 토포이소머라제 억제제, 생물학적 반응 변형제, 항-호르몬, 혈관형성 억제제, 및 항-안드로겐 등으로 구성된 군에서 선택될 수 있다.

항체를 신호 도입 억제제와 조합하여 투여하는 경우의 신호 도입 억제제는 EGFR (표피 성장 인자 수용체) 억제제, VEGF (혈관 내피 성장 인자) 억제제, 및 erbB2 수용체 억제제 등으로 구성된 군에서 선택될 수 있다.

다른 실시양태에서, 상기 방법은 포유동물에서 비정상적인 세포 성장 억제 또는 과다증식성 장애의 치료에 효과적인 양의 상기 항체 투여를 방사선 요법과 병행하여 수행된다. 또한, 상기 방법을 포유동물에게 암을 방사선 치료에 대해 감작화 (感作化)시키기에 효과적인 양의 항체가 투여되도록 수행함으로써 상기 암을 방사선 치료에 감작화시킬 수도 있다. 이 방법은 방사선을 사용한 암 치료법을 추가로 포함하는 것이 바람직하다. 이러한 방법을 방사선 투여를 병행하여 수행함으로써 암을 상기 항체를 사용한 치료법에 감작화시킬 수 있음이 이해된다.

바람직한 실시양태에서, 상기 포유동물은 인간이다.

한 실시양태에서, CTLA-4에 결합하는 항체는 CTLA-4에 대한 결합 친화성이 약 10^{-9} 이상이고; CTLA-4와 B7-1 사이의 결합 억제에 관한 IC_{50} 은 약 100 nM 이하이고; CTLA-4와 B7-2 사이의 결합 억제에 관한 IC_{50} 은 약 100 nM 이하이며; 인간 T 세포를 사용한 분석에서, IL-2 생성 상승치는 500 pg/ml 이상인 특성을 갖고, V_H 3-33 유전자의 아미노산 서열에 상응하는 인간 FR1, FR2 및 FR3 아미노산 서열 (상기 FR 서열들은 CDR-1, CDR-2 및 CDR-3 서열과 연결됨)을 포함하는 중쇄 아미노산 서열을 포함하거나, 상기 서열에 보존적 치환 또는 체세포 돌연변이가 일어난 것인 중쇄 아미노산 서열을 포함한다. 또한, 상기 항체는 그의 경쇄에 A27 또는 O12 유전자로부터의 CDR을 포함할 수도 있다.

본 발명의 다른 실시양태에서, 상기 항체가 CTLA-4와 B7-1 사이의 결합을 억제하는 IC_{50} 는 약 10 nM 이하, 더욱 바람직하게는 약 5 nM 이하 및 가장 바람직하게는 약 1 nM 이하이다.

별법으로, 상기 항체는 상기 결합에 대해 4.1.1, 4.8.1, 6.1.1 및 11.2.1로 구성된 군에서 선택된 항체의 중쇄 및 경쇄 아미노산 서열을 보유하는 항체와 경쟁한다. 예를 들면, 상기 항체는 4.1.1, 4.8.1, 6.1.1 및 11.2.1로 구성된 군에서 선택된 항체의 중쇄 및 경쇄 아미노산 서열을 보유하는 항체가 결합하는 애피토프에 결합할 수 있다.

다른 실시양태에서, 본 발명은 3.1.1, 4.1.1, 4.8.1, 4.10.2, 4.13.1, 4.14.3, 6.1.1, 11.2.1, 11.6.1, 11.7.1, 12.3.1.1 및 12.9.1.1로 구성된 군에서 선택된 항체의 CDR-1, CDR-2 및 CDR-3의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 상기 항체의 CDR-1, CDR-2 및 CDR-3의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체, 또는 상기 CDR 서열에 비극성 잔기의 다른 비극성 잔기에 의한 대체, 극성 대전 잔기의 다른 극성 미대전 잔기에 의한 대체, 극성 대전 잔기의 다른 극성 대전 잔기에 의한 대체 및 구조적으로 유사한 잔기들의 치환으로 구성된 군에서 선택된 보존적 변화, 다른 극성 미대전 잔기에 대한 극성 대전 잔기의 치환 및 극성 잔기에 대한 비극성 잔기의 치환, 부가 및 결실로 구성된 군에서 선택된 비보존적 치환으로 구성된 군에서 선택된 변화가 있는 것인 항체를 사용하여 실행된다. 본 발명의 추가의 실시양태에서, 상기 항체는 프레임워크 (framework) 또는 CDR 영역의 배선 서열에서 10, 7, 5 또는 3개 미만의 아미노산 변화를 보유한다. 다른 실시양태에서, 상기 항체는 프레임워크 영역에서 5개 미만의 아미노산 변화, 및 CDR 영역에서 10개 미만의 변화를 보유한다. 한 바

람직한 실시양태에서, 상기 항체는 프레임워크 영역에서 3개 미만의 아미노산 변화, 및 CDR 영역에서 7개 미만의 변화를 보유한다. 바람직한 실시양태에서, 프레임워크 영역에서의 변화는 보존적이며, CDR 영역에서의 변화는 체세포 돌연변이다.

바람직한 실시양태에서, 상기 항체는 3.1.1, 4.1.1, 4.8.1, 4.10.2, 4.13.1, 4.14.3, 6.1.1, 11.2.1, 11.6.1, 11.7.1, 12.3.1.1 및 12.9.1.1로 구성된 군에서 선택된 항체의 CDR-1, CDR-2 및 CDR-3의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 상기 항체의 CDR-1, CDR-2 및 CDR-3의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 다른 실시양태에서, 상기 항체는 중쇄 및 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열이 4.1.1, 4.8.1, 6.1.1 및 11.2.1, 11.6.1, 11.7.1, 12.3.1.1 및 12.9.1.1로 구성된 군에서 선택된 항체의 아미노산 서열과 동일하다. 다른 실시양태에서, 상기 항체는 인간 유전자 3-33의 중쇄 서열 및 인간 유전자 A27 또는 O12의 경쇄 서열을 포함한다.

본 발명은 하기로 구성된 군에서 선택된 암을 치료하는데 효과적인 양의 인간 항-CTLA-4 항체 및 제약상 허용가능한 담체를 포함하는, 포유동물에서의 암 치료용 제약 조성물에 관한 것이다: 폐암, 골암, 췌장암, 피부암, 머리 또는 목의 암, 피부 또는 안내의 악성 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문 부분의 암, 위암, 결장암, 유방암, 고환암, 자궁암, 난관암종, 자궁내막 암종, 자궁경부 암종, 질 암종, 음문 암종, 호지킨병, 비호지킨 림프종, 식도암, 소장암, 내분비계암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연부조직 육종, 요도암, 음경암, 전립선암, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프성 백혈병, 만성 림프성 백혈병을 포함하는 만성 또는 급성 백혈병, 아동의 충실성 종양, 림프구성 림프종, 방광암, 신장암 또는 요관암, 신장 세포 암종, 신우 암종, 중추신경계 (CNS)의 신생물, 원발성 CNS 림프종, 종양 혈관형성, 척추 종양, 뇌간 신경교종, 하수체선종, 카포시 육종, 표피양암, 편평세포암, t-세포 림프종, 석면에 의해 유도된 암 등의 환경적으로 유도된 암, 및 상기 암들의 조합. 한 실시양태에서, 본 발명은 상기 항체와 조합하여 상기 암 치료에 효과적인 양의 화학요법제, 암 백신, 면역조정제, 항-혈관형성제, 항-혈관 작용제, 신호 도입 억제제, 항증식제, 아폽토시스 유도제 또는 생존 경로 억제제 역시 포함하는 복합 제약 조성물에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 포유동물에서의 암 치료용 조성물 제조시, 하기로 구성된 군에서 선택된 암을 치료하는데 효과적인 양의 인간 항-CTLA-4 항체의 용도에 관한 것이다: 폐암, 골암, 췌장암, 피부암, 머리 또는 목의 암, 피부 또는 안내의 악성 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문 부분의 암, 위암, 결장암, 유방암, 고환암, 자궁암, 난관암종, 자궁내막 암종, 자궁경부 암종, 질 암종, 음문 암종, 호지킨병, 비호지킨 림프종, 식도암, 소장암, 내분비계암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연부조직 육종, 요도암, 음경암, 전립선암, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프성 백혈병, 만성 림프성 백혈병을 포함하는 만성 또는 급성 백혈병, 아동의 충실성 종양, 림프구성 림프종, 방광암, 신장암 또는 요관암, 신장 세포 암종, 신우 암종, 중추신경계 (CNS)의 신생물, 원발성 CNS 림프종, 종양 혈관형성, 척추 종양, 뇌간 신경교종, 하수체선종, 카포시 육종, 표피양암, 편평세포암, t-세포 림프종, 석면에 의해 유도된 암 등의 환경적으로 유도된 암, 및 상기 암들의 조합.

발명의 구성 및 작용

본원에서 언급한 모든 특허 문헌, 특히 출원서, 공개 문헌, 및 다른 참조 문헌들은 그 전체가 본원에 참고로 도입된다.

본 발명의 방법에서, MMP-2 (매트릭스-메탈로프로테이나제 2 (matrix-metalloproteinase 2)) 억제제, MMP-9 (매트릭스-메탈로프로테이나제 9) 억제제, 및 COX-II (시클로옥시게나제 II) 억제제 등의 항-혈관형성제를 항체와 함께 사용할 수 있다. 유용한 COX II 억제제의 예로는 CELEBREX (등록상표) (세레콕시브), 발데콕시브, 및 로페콕시브 등이 있다. 유용한 매트릭스-메탈로프로테이나제 억제제의 예는 WO 96/33172 (1996년 10월 24일에 공개됨), WO 96/27583 (1996년 3월 7일에 공개됨), 유럽 특허 출원 제97304971.1호 (1997년 7월 8일에 출원됨), 유럽 특허 출원 제99308617.2호 (1999년 10월 29일에 출원됨), WO 98/07697 (1998년 2월 26일에 공개됨), WO 98/03516 (1998년 1월 29일에 공개됨), WO 98/34918 (1998년 8월 13일에 공개됨), WO 98/34915 (1998년 8월 13일에 공개됨), WO 98/33768 (1998년 8월 6일에 공개됨), WO 98/30566 (1998년 7월 16일에 공개됨), 유럽 특허 공개 제606046호 (1994년 7월 13일에 공개됨), 유럽 특허 공개 제931788호 (1999년 7월 28일에 공개됨), WO 90/05719 (1990년 5월 31일에 공개됨), WO 99/52910 (1999년 10월 21일에 공개됨), WO 99/52889 (1999년 10월 21일에 공개됨), WO 99/29667 (1999년 6월 17일에 공개됨), PCT 국제 출원 PCT/IB98/01113 (1998년 7월 21일에 출원됨), 유럽 특허 출원 제99302232.1호 (1999년 3월 25일에 출원됨), 영국 특허 출원 제9912961.1호 (1999년 7월 3일에 출원됨), 미국 가출원 제60/148,464호 (1999년 8월 12일에 출원됨), 미국 특허 제5,863,949호 (1999년 1월 26일에 허여됨), 미국 특허 제5,861,510호 (1999년 1월 19일에 허여됨), 및 유럽 특허 공개 제780386호 (1997년 6월 25일에 공개됨)에 기재되어 있다. 바람직한 MMP-2 및 MMP-9 억제제는 MMP-1 억제 활성이 전혀 없거나 거의 없는 억제제이다. 더욱 바람직한 억제제는 다른 매트릭스-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 억제하는 억제제이다.

본 발명에 유용한 MMP 억제제의 몇몇 구체적인 예는 AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830, 및 하기 목록에 열거한 화합물 및 이들의 제약상 허용가능한 염 및 용매화물을 포함한다:

3-[4-(4-플루오로-페녹시)-벤젠술포닐]-1-히드록시카르바모일-시클로펜틸)-아미노]-프로피온산;

3-엑소-3-[4-(4-플루오로-페녹시)-벤젠술포닐아미노]-8-옥사-비시클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실산 히드록시아미드;

(2R,3R) 1-[4-(2-클로로-4-플루오로-벤질옥시)-벤젠술포닐]-3-히드록시-3-메틸-피페리딘-2-카르복실산 히드록시아미드;

4-[4-(4-플루오로-페녹시)-벤젠술포닐아미노]-테트라하드로-피란-4-카르복실산 히드록시아미드;

3-[4-(4-플루오로-페녹시)-벤젠술포닐]-1-히드록시카르바모일-시클로부틸)-아미노]-프로피온산;

4-[4-(4-클로로-페녹시)-벤젠술포닐아미노]-테트라하드로-피란-4-카르복실산 히드록시아미드;

(R) 3-[4-(4-클로로-페녹시)-벤젠술포닐아미노]-테트라하드로-피란-3-카르복실산 히드록시아미드;

(2R,3R) 1-[4-(4-플루오로-2-메틸-벤질옥시)-벤젠술포닐]-3-히드록시-3-메틸-피페리딘-2-카르복실산 히드록시아미드;

3-[4-(4-플루오로-페녹시)-벤zen술포닐]-1-히드록시카르바모일-1-메틸-에틸)-아미노]-프로피온산;

3-[4-(4-플루오로-페녹시)-벤zen술포닐]-4-히드록시카르바모일-테트라하드로-피란-4-일)-아미노]-프로피온산;

3-엑소-3-[4-(4-클로로-페녹시)-벤zen술포닐아미노]-8-옥사-비시클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실산 히드록시아미드;

3-엔도-3-[4-(4-플루오로-페녹시)-벤zen술포닐아미노]-8-옥사-비시클로[3.2.1]옥탄-3-카르복실산 히드록시아미드; 및

(R) 3-[4-(4-플루오로-페녹시)-벤zen술포닐아미노]-테트라하드로-푸란-3-카르복실산 히드록시아미드.

또한, 다른 COX-II 억제제 및 다른 MMP 억제제 등을 비롯한 기타의 항-혈관형성제도 본 발명에 사용할 수 있다.

또한, 상기 항체는 유사분열 억제제, 예를 들어 빈블라스틴; 알킬화제, 예를 들어 시스플라틴, 카르보플라틴 및 시클로포스프아미드; 항-대사물, 예를 들어 5-플루오로우라실, 시토신 아라비노시드 및 히드록시우레아, 또는 유럽 특허 출원 제239362호에 개시된 바람직한 항-대사물 중 하나, 예를 들어 N-(5-[N-(3,4-디히드로-2-메틸-4-옥소퀴나졸린-6-일메틸)-N-메틸아미노]-2-테노일)-L-글루탐산; 성장 인자 억제제; 세포 주기 억제제; 삽입성 항생제, 예를 들어 아드리아마이신 및 블레오마이신; 효소, 예를 들어 인터페론; 및 항-호르몬, 예를 들어 놀바덱스(Nolvadex) (등록상표) (타목시펜) 등의 항-에스트로겐, 또는 카소덱스(Casodex) (등록상표) (4'-시아노-3-(4-플루오로페닐술포닐)-2-히드록시-2-메틸-3'-(트리플루오로메틸)프로피온아닐라이드) 등의 항-안드로겐과 함께 투여될 수도 있다.

본원에 기재된 연합(복합) 치료는 개개의 치료 성분들을 동시에, 순차적으로 또는 별개로 투여함으로써 달성될 수 있다.

또한, 상기 항체를 신호 도입 억제제, 예를 들면, EGFR (표피 성장 인자 수용체) 반응을 억제할 수 있는 작용제, 예를 들어, EGFR 항체, EGF 항체, 및 EGFR 억제제인 분자들; VEGF (혈관 내피 성장 인자) 억제제, 예를 들어, VEGF 수용체 및 VEGF를 억제할 수 있는 분자; 및 erbB2 수용체 억제제, 예를 들면, erbB2 수용체에 결합하는 유기 분자 또는 항체, 예를 들어 헤르셉틴(Herceptin) (등록상표) (미국 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코에 소재하는 제넨테크, 인크(Genentech, Inc.) 제품)와 함께 사용할 수도 있다.

EGFR 억제제는 예를 들어, WO 95/19970 (1995년 7월 27일에 공개됨), WO 98/14451 (1998년 4월 9일에 공개됨), WO 98/02434 (1998년 1월 22일에 공개됨), 및 미국 특허 제5,747,498호 (1998년 5월 5일에 허여됨)에 기재되어 있고,

본원에 기재한 바와 같이 이러한 물질들을 본 발명에 사용할 수 있다. EGFR-억제 작용제로는 모노클로날 항체 C225, 항-EGFR 22Mab (미국 뉴욕주 뉴욕에 소재하는 임클론 시스템스 인코포레이티드 (ImClone Systems Incorporated) 제품), 및 ABX-EGF (미국 캘리포니아주 프레몬트에 소재하는 아브게닉스 인크. (Abgenix Inc.) 제품), 화합물 ZD-1839 (아스트라제네카 (AstraZeneca) 제품), BIBX-1382 (베링거 잉겔하임 (Boehringer Ingelheim) 제품), MDX-447 (미국 뉴저지주 안난달에 소재하는 메다렉스 인크. (Medarex Inc.) 제품), 및 OLX-103 (미국 뉴저지주 화이트하우스 스테이션에 소재하는 머크 앤드 코. (Merck & Co.) 제품), VRCTC-310 (벤테크 리서치 (Ventech Research) 제품), 및 EGF 융합 독소 (미국 매사추세츠주 흥킨톤에 소재하는 세라겐 인크. (Seragen Inc.) 제품) 등이 있으나, 이에 제한되지 않는다. 본 발명에서는, 이들 및 다른 EGFR-억제 작용제를 사용할 수 있다.

VEGF 억제제, 예를 들어 SU-5416 및 SU-6668 (미국 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코에 소재하는 수겐 인크. (Sugen Inc.) 제품) 역시 항체와 조합하여 사용할 수 있다. VEGF 억제제는 예를 들어 WO 99/24440 (1999년 5월 20일에 공개됨), PCT 국제 출원 PCT/IB99/00797 (1999년 5월 3일에 출원됨), WO 95/21613 (1995년 8월 17일에 공개됨), WO 99/61422 (1999년 12월 2일에 공개됨), 미국 특허 제5,834,504호 (1998년 11월 10일에 허여됨), WO 98/50356 (1998년 11월 12일에 공개됨), 미국 특허 제5,883,113호 (1999년 3월 16일에 허여됨), 미국 특허 제5,886,020호 (1999년 3월 23일에 허여됨), 미국 특허 제5,792,783호 (1998년 8월 11일에 허여됨), WO 99/10349 (1999년 3월 4일에 공개됨), WO 97/32856 (1997년 9월 12일에 공개됨), WO 97/22596 (1997년 6월 26일에 공개됨), WO 98/54093 (1998년 12월 3일에 공개됨), WO 98/02438 (1998년 1월 22일에 공개됨), WO 99/16755 (1999년 4월 8일에 공개됨), 및 WO 98/02437 (1998년 1월 22일에 공개됨)에 기재되어 있다. 본 발명에 유용한 VEGF 억제제의 몇몇 구체적인 다른 예로는 IM862 (미국 워싱턴주 키르클란드에 소재하는 시트란 인크. (Cytran Inc.) 제품; IMC-1C11 임클론 항체, 미국 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코에 소재하는 제넨테크, 인크사의 항-VEGF 모노클로날 항체; 및 리보자임 (Ribozyme) (미국 콜로라도주 보울더 소재) 및 키론 (Chiron) (미국 캘리포니아주 에머리빌 소재)이 제조한 합성 리보자임인 안지오자임 (angiozyme) 등이 있다.

또한, erbB2 수용체 억제제, 예를 들어 GW-282974 (글락소 웰컴 피엘씨 (Glaxo Wellcome plc) 제품), 및 모노클로날 항체 AR-209 (미국 텍사스주 더 우들랜즈 소재의 아로넥스 파마슈티칼스 인크. (Aronex Pharmaceuticals Inc.) 제품) 및 2B-1 (키론 제품) 역시 항체와 조합할 수 있으며, 예를 들어, WO 98/02434 (1998년 1월 22일에 공개됨), WO 99/35146 (1998년 7월 15일에 공개됨), WO 99/35132 (1999년 7월 15일에 공개됨), WO 98/02437 (1998년 1월 22일에 공개됨), WO 97/13760 (1997년 4월 17일에 공개됨), WO 95/19970 (1995년 7월 27일에 공개됨), 미국 특허 제5,587,458호 (1996년 12월 24일에 허여됨), 및 미국 특허 제5,877,305호 (1999년 3월 2일에 허여됨)에 기재되어 있다. 또한, 본 발명에 유용한 erbB2 수용체 억제제는 EP 1029853 (2000년 8월 23일에 공개됨) 및 WO 00/44728 (2000년 8월 3일에 공개됨)에도 기재되어 있다. 앞서 언급한 PCT 출원서, 미국 특허 문헌, 및 미국 가출원서에 기재된 erbB2 수용체 억제제 화합물 및 물질들 및 erbB2 수용체를 억제하는 다른 화합물 및 물질들을 본 발명에 따른 항체와 함께 사용할 수 있다.

또한, 비정상적인 세포 성장 또는 암 치료에 유용하며 상기 항체와 함께 사용할 수 있는 다른 작용제로는 항종양 면역 반응을 상승시킬 수 있는 기타 작용제, 예를 들면, 추가의 상이한 CTLA4 항체, 및 CTLA4도 차단할 수 있는 다른 작용제; 및 항증식제, 예를 들어 파르네실 단백질 트랜스퍼라제 억제제, 및 αvβ3 억제제, 예를 들어 αvβ3 항체 비탁신 (Vitaxin), αvβ5 억제제, p53 억제제 등이 있으나, 이에 제한되지 않는다.

항체를 다른 면역조정제와 조합하여 투여하는 경우의 면역조정제는 수상돌기 세포 활성자, 예를 들면 CD40 리간드 및 항-CD40 아고니스트 항체, 및 항원 제시의 상승자, T-세포 향성(向性)의 상승자, TGF-β (형질전환 성장 인자 베타) 및 IL-10 등과 같은 종양 관련 면역저해 인자의 억제제 등으로 구성된 군에서 선택할 수 있다.

또한, 항체를 IGF-1R (인슐린 유사 성장 인자 1 수용체)에 결합하여 종양 성장을 억제하는 항체 또는 다른 리간드와 함께 투여할 수도 있다. 본 발명에 사용할 수 있는 구체적인 항-IGF-1R 항체로는 2001년 12월 20일에 출원된 PCT 출원 PCT/US01/51113에 기재된 항체 등이 있다.

또한, 항체를 IL-2, IFN-g, GM-CSF, IL-12, IL-18, 및 FLT-3L 등과 같은 시토카인과 함께 투여할 수도 있다.

항체와의 조합에 유용한 백신으로는 암-관련 항원으로 이루어진 암 백신 이외에도, GM-CSF DNA 및 세포-기재 백신, 수상돌기 세포 백신, 재조합 바이러스 (예를 들면, 백시니아 바이러스) 백신, 및 열충격 단백질 (HSP) 백신 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 또한, 유용한 백신에는 종양 백신, 예를 들면 흑색종 세포에서 형성된 종양 백신 등도 포함되며, 이들은 자가유래성이거나 동종이계성일 수 있다. 이들 백신은 예를 들어 켈티드, DNA 또는 세포 기재일 수 있다.

항체는 항-에스트로겐 또는 항-안드로겐 요법, 또는 선택적 에스트로겐 수용체 조정자 (SERM) 등과 같은 항-호르몬 요법과 병행하여 투여할 수 있다.

다른 실시양태에서, 상기 항체를 화학요법, 투석, 외과적 처치 등으로 인해, 또는 노화 관련 면역 질병으로 인해 면역 저해된 대상체에게 투여한다. 면역 저해된 집단에 상기 항체를 사용하여 백신에 대한 면역 반응을 보조하게 할 수 있다.

또한, 박테리아, 기생충, 또는 바이러스 질병 등과 같은 감염성 질병의 치료 또는 예방을 보조하기 위해 항체를 투여할 수도 있다. 필요하다면, 항체를 항-감염성 백신과 조합하여 투여할 수 있다.

본 발명의 방법은 본원에서 언급한 질병과 연관된 정후 뿐 아니라 비정상적인 세포 성장과 연관된 정후까지도 완화시키는데 유용한 경감성 네오(neo)-아쥬반트/아쥬반트 요법일 수 있다. 이러한 요법은 단독요법이거나, 화학요법 및(또는) 면역요법 및(또는) 백신 요법과 병행하여 수행될 수 있다.

저투여량 또는 고투여량의 방사선 요법의 기술들은 당업계에 공지되어 있으며, 이러한 기술들을 본원에 기재한 복합 요법에 이용할 수 있다.

비정상 세포를 죽이고(거나) 비정상 세포의 성장을 억제할 목적으로, 상기 항체를 사용한 치료법을 수행하여 상기 비정상 세포가 방사선 치료에 대해 더욱 민감해지도록 할 수 있다. 그러므로, 본 발명은 추가로 비정상 세포를 방사선 치료에 감작화시키기에 효과적인 양의 항-CTLA4 항체를 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 비정상 세포를 방사선 치료에 감작화시키는 방법에 관한 것이다.

상기 항체를 투여하여 초기 질병을 치료 또는 예방하거나, 재발을 치료 또는 예방할 수 있다. 이는 초기 또는 진행된 질병 치료에 이용될 수 있다. 한 실시양태에서, 상기 항체를 투여하여 유전성 종양을 예방한다. 또한, 이를 사용하여 HVP(인간 유두종 바이러스), EBV(엡스테인 바르 바이러스), HIV(인간 면역결핍 바이러스), C형 간염 바이러스로 감염되어 종양 발생의 위험이 높은 대상에서 종양을 예방하거나, 상기 감염과 관련된 종양을 치료할 수 있다. 또한, 상기 항체를 사용하여 수술 후의 종양 성장 또는 독소 노출과 연관된 종양 성장의 위험을 감소시킬 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같이, "치료하다"라는 용어는 달리 지시되지 않는 한, 그러한 용어가 적용되는 장애 또는 상태의 진행, 또는 상기 장애 또는 상태의 정후 하나 이상의 역전, 완화, 억제, 또는 예방을 의미한다. 본원에서 사용된 바와 같이, "치료"라는 용어는 달리 지시되지 않는 한, 방금 정의한 "치료하다"의 치료 행위를 지칭한다.

"에피토프"라는 용어에는 면역글로불린 또는 T-세포 수용체에 특이적으로 결합할 수 있는 임의의 단백질 결정자가 포함된다. 에피토프 결정자는 통상적으로 아미노산 또는 당 측쇄 등과 같은 분자들의 화학적으로 활성인 표면 그룹들로 구성되고, 통상적으로 특이적인 3차원적 구조 특징을 보유하며, 특이적인 대전 특징을 보유한다. 항체와 항원 결합의 해리 상수가 $1 \mu\text{M}$ 이하, 바람직하게는 100nM 이하, 및 가장 바람직하게는 10nM 이하인 경우, 항체는 항원에 특이적으로 결합한다고 말한다.

본 발명에 이용가능한 항체의 제조 방법은 PCT 출원 공개 번호 WO 00/37504 (2000년 6월 29일에 공개됨)에 기재되어 있다.

"인간 항체"라는 용어는 트랜스제닉 마우스 등에서의 인간 유전자를 포함하는 인간 유전자로부터 유래한 아미노산 서열을 보유하고, 인간 유전자의 항체 서열이 생성되는 체세포 돌연변이 또는 다른 변화로부터 초래된 서열 등을 포함하는 항체를 지칭한다. 본 발명은 하기 기재한 바와 같은 유형의 아미노산 서열 변화를 포함한다.

그러므로, 본원에서 예시된 특정 항체의 아미노산 서열 변화를 보유하는 항체를 본 발명의 방법에 사용할 수 있다. 예를 들어, 상기 서열은 "실질적 동일성(%)"을 보유할 수 있는데, 이는 원래의 서열 및 변화된 서열을 예를 들면 디폴트 캡 중량을 사용하는 프로그램 GAP 또는 BESTFIT 등에 의해 최적으로 정렬한 경우, 항체 전체, 가변 영역, 프레임워크 영역, 또는 CDR 영역 서열의 서열 동일성이 80% 이상, 바람직하게는 90% 이상, 더욱 바람직하게는 95% 이상, 및 가장 바람직하게는 99% 이상임을 의미한다. 동일하지 않은 잔기 위치는 보존적 아미노산 치환에 의해 상이한 것이 바람직하다. 보존적 아미노산 치환이란, 유사한 측쇄를 보유하는 잔기들의 상호교환성 (interchangeability)을 지칭한다. 예를 들어, 지방족 측쇄를 보유하는 아미노산들의 군은 글리신, 알라닌, 발린, 루이신 및 이소루이신이고; 지방족-히드록실 측쇄를 보유하는 아미노산들의 군은 세린 및 트레오닌이고; 아미드-함유 측쇄를 보유하는 아미노산들의 군은 아스파라긴 및 글루타민이고; 방향족 측쇄를 보유하는 아미노산들의 군은 페닐알라닌, 티로신 및 트립토파민이고; 염기성 측쇄를 보유하는 아미노산들의

군은 라이신, 아르기닌 및 히스티딘이며; 황-함유 측쇄를 보유하는 아미노산들의 군은 시스테인 및 메티오닌이다. 바람직한 보존적 아미노산 치환 군들은 발린-루이신-이소루이신, 페닐알라닌-티로신, 라이신-아르기닌, 알라닌-발린, 글루탐산-아스파르트산, 및 아스파라긴-글루타민이다. 예를 들어, 이소루이신 또는 발린을 사용한 루이신의 분리된 (isolated) 교체; 글루타메이트를 사용한 아스파르테이트의 분리된 교체; 세린을 사용한 트레오닌의 분리된 교체; 또는 구조적으로 관련이 있는 아미노산을 사용한 아미노산의 유사한 교체가 생성된 분자들의 결합 또는 특성에 큰 영향을 미치지 못할 것이며, 특히, 상기 교체가 프레임워크 부위 내의 아미노산을 포함하지 않는 경우에 더욱 그러할 것임이 합리적으로 예측된다. 아미노산 변화로 인해 기능적 웹티드가 생성되었는지의 여부는 폴리펩티드 유도체의 특정 활성을 분석하여 쉽게 결정할 수 있다.

당업자라면, 항체 또는 면역글로불린 분자들의 단편 또는 유사체를 쉽게 제조할 수 있다. 상기 단편 또는 유사체의 바람직한 아미노- 및 카르복시-말단은 기능적 도메인의 경계 부근에 있다. 뉴클레오티드 및(또는) 아미노산 서열 데이터를 공공 또는 민간 서열 데이터베이스와 비교함으로써 구조적 및 기능적 도메인을 확인할 수 있다. 바람직하게는, 컴퓨터를 이용한 비교 방법을 사용하여 구조 및(또는) 기능이 공지되어 있는 다른 단백질의 서열 모티프 또는 예측된 단백질 구조 도메인을 확인한다. 공지된 3차원 구조로 폴딩되는 단백질 서열의 확인 방법은 공지되어 있다 [Bowie et al. Science 253:164 (1991)]. 그러므로, 당업자라면 본 발명에 따른 구조적 및 기능적 도메인을 한정하는데 사용될 수 있는 서열 모티프 및 구조적 형태를 인식할 수 있음이 상기 예들을 통해 증명된다.

바람직한 아미노산 치환은 (1) 단백질 가수분해에 대한 감수성을 감소시키고, (2) 산화에 대한 감수성을 감소시키고, (3) 단백질 복합체 형성에 대한 결합 친화성을 변경시키고, (4) 결합 친화성을 변경시키며, (5) 상기 유사체들에 다른 물리화학적 또는 기능적 특성을 부여하거나 변형시키는 아미노산 치환이다. 유사체는 서열이 천연 발생 웹티드 서열과 다른 여러가지 뮤테인 (mutein)을 포함할 수 있다. 예를 들어, 하나 또는 여러개의 아미노산 치환 (바람직하게는 보존적 아미노산 치환)이 천연 발생 서열에서 (바람직하게는 분자간 접촉부를 형성하는 도메인(들)에서 벗어나 있는 폴리펩티드 부분에서) 일어날 수 있다. 보존적 아미노산 치환은 모(母) 서열의 구조적 특징을 실질적으로 변화시켜서는 안된다 (예를 들어, 교체 아미노산은 모 서열의 나선을 절단하거나, 모 서열을 특징화하는 다른 유형의 2차 구조를 파괴하는 경향이 있어선 안됨). 당업계에 인식되는 폴리펩티드 2차 및 3차 구조들의 예는 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))] 및 [Thornton et al. Nature 354:105 (1991)]에 기재되어 있다.

본원에서 사용된 바와 같이, "항체"라는 용어는 무손상 항체 또는 상기 무손상 항체와 특이적 결합에 대해 경쟁하는 이의 결합 단편을 지칭한다. 결합 단편은 재조합 DNA 기술, 또는 무손상 항체의 효소적 또는 화학적 절단법에 의해 생성된다. 결합 단편에는 Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, 및 단쇄 항체가 포함된다. "이중특이적" 또는 "이중기능적" 항체가 아닌 항체는 그의 결합 부위 각각이 동일한 것으로 이해된다. 과량의 항체가 대응-수용체에 결합한 수용체의 양을 20% 이상, 40% 이상, 60% 이상, 또는 80% 이상, 및 더욱 통상적으로는 약 85% 초과로 감소시키는 경우 (시험관내 경쟁적 결합 분석법을 통해 측정함), 항체는 대응-수용체에 대한 수용체의 부착을 실질적으로 억제한다.

본 발명에 이용되는 항체를 대상체에게 투여하기에 적합한 제약 조성물에 혼입시킬 수 있다. 전형적으로, 상기 제약 조성물은 상기 항체 및 제약상 허용가능한 담체를 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같이, "제약상 허용가능한 담체"는 생리적으로 상용가능한 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅제, 항박테리아제 및 항진균제, 등장성 작용제 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 제약상 허용가능한 담체의 예는 물, 염수, 인산염완충염수, 텍스트로스, 글리세롤, 에탄올 등 및 이들의 조합물을 하나 이상 포함한다. 많은 경우에서, 등장성 작용제, 예를 들어 당, 폴리알콜, 예를 들어 만니톨, 소르비톨, 또는 염화나트륨을 조성물 중에 포함시키는 것이 바람직할 것이다. 습윤량 또는 소량의 보조 물질들, 예를 들어 습윤제 또는 유화제, 방부제 또는 완충액 등과 같은 제약상 허용가능한 물질들은 항체 또는 항체 단편의 저장 수명 또는 이의 효과를 상승시킨다.

상기 항체는 다양한 형태일 수 있다. 이러한 형태의 예로는 액체, 반-고체 및 고체 투여 형태, 예를 들면, 액체 용액제 (예를 들어 주사가능하고 주입가능한 용액제), 분산액제 또는 혼탁액제, 정제, 환제, 산제, 리포좀제 또는 좌제 등이 있다. 바람직한 형태는 의도된 투여 방식 및 치유적 적용 방식에 따라 달라진다. 전형적이고 바람직한 조성물은 주사가능하거나 주입가능한 용액제 형태, 예를 들면 다른 항체를 사용한 인간의 수동 면역화에 사용되는 것과 유사한 조성물이다. 바람직한 투여 방식은 비경구 (예를 들어 정맥내, 피하내, 복강내, 근육내)이다. 바람직한 실시양태에서, 상기 항체를 정맥내 주입 또는 주사로 투여한다. 다른 바람직한 실시양태에서, 상기 항체를 근육내 또는 피하내 주사로 투여한다.

치유 조성물은 전형적으로 멸균되어야 하고 제작 및 저장 조건에서 안정해야 한다. 상기 조성물은 용액제, 마이크로에멀젼제, 분산액제, 리포좀제, 또는 높은 약물 농도에 적합한 다른 지시된 형태로 제제화될 수 있다. 필요에 따라, 멸균된 주사

가능한 용액제는 필요량의 상기 항체를 상기 열거한 성분들 중 1종 또는 이들의 조합물과 함께 적당한 용매 중에 혼입시킨 후, 멸균 여과하여 제조할 수 있다. 통상적으로, 분산액제는 활성 화합물을 염기성 분산 매질 및 상기 열거한 성분들 중 필요한 다른 성분들을 함유하는 멸균 비히를 중에 혼입시켜 제조할 수 있다. 멸균된 주사가능한 용액제 제조용 멸균 산제의 경우, 바람직한 제조 방법은 활성 성분 및 임의의 추가로 원하는 성분의 분말을 미리 멸균 여과시켜 둔 이의 용액으로부터 산출해내는 진공 건조법 및 냉동 건조법이다. 용액의 적당한 유동성은 레시틴 등과 같은 코팅제를 사용함으로써, 분산액제의 경우에는 필요한 입자 크기를 유지함으로써, 및 계면활성제를 사용함으로써 유지될 수 있다. 주사가능한 조성물의 흡수 지연은 상기 조성물 중에 흡수를 지연시키는 작용제, 예를 들면, 모노스테아르산염 및 젤라틴을 포함시켜 유발할 수 있다.

상기 항체는 당업계에 공지된 다양한 방법, 예를 들어 경구, 비경구, 점막, 흡입, 국소, 협측(頰側), 비내, 및 직장내 투여 등을 통해 투여될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 많은 치유적 적용에서, 바람직한 투여 경로/방식은 피하내, 근육내, 정맥내 또는 관주에 의한 것이다. 필요하다면, 무바늘 (non-needle) 주사를 이용할 수 있다. 당업자에게 인지되는 바와 같이, 투여 경로 및(또는) 방식은 원하는 결과에 따라 달라질 것이다.

특정 실시양태에서, 상기 항체를 화합물을 신속한 방출로부터 보호하는 담체를 사용하여, 이식물, 경피 패치 및 마이크로 캡슐화된 전달 시스템 등을 포함하는 제어 방출 제제로 제조할 수 있다. 생분해성, 생체적합성 중합체를 사용할 수 있으며, 예를 들면, 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리산무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르, 및 폴리락트산 등이 있다. 상기 제제의 많은 제조 방법들은 특히받았거나 통상적으로 당업자에게 공지되어 있다. 예를 들면, 문헌 [Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978]을 참조한다.

특정 실시양태에서, 상기 항체를 불활성 희석제 또는 흡수가능한 식용 담체와 함께 경구 투여할 수 있다. 항체 (및, 필요하다면, 다른 성분들)는 경질 또는 연질 겹질의 젤라틴 캡슐에 넣어 정제로 압착하거나, 환자의 식사에 직접 혼입시킬 수도 있다. 경구 치유용으로 투여하기 위해, 항체를 부형제와 함께 혼입하여 섭취가능한 정제, 협측 정제, 트로케제, 캡슐제, 엘리시르제, 혼탁액제, 시럽제, 웨이퍼제 등의 형태로 사용할 수 있다. 항체를 비경구 투여가 아닌 다른 방식으로 투여하기 위해서, 상기 항체를 이의 불활성화를 예방하는 물질과 함께 코팅하거나, 그러한 화합물과 동시투여 할 필요가 있을 수 있다.

투여 섭생법 (regimen)은 원하는 반응 (예를 들면, 치유 또는 예방 반응)이 최적화되도록 조정될 수 있다. 예를 들어, 농축괴 하나를 투여하거나, 투여물을 시간에 걸쳐 여러번에 나누어 투여하거나, 또는 치유 상황의 위급도에 의해 지시되는 바에 따라 투여량을 점차 감소시키거나 증가시킬 수 있다. 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해서는 비경구 조성물을 투여량 단위로 제제화하는 것이 특히 유리하다. 본원에서 사용된 바와 같은 투여량 단위 형태는 치료될 포유동물 대상체에 적합한 단위 투여량만큼 물리적으로 분리시킨 단위를 지칭하며, 각각의 단위는 필요한 제약상 담체와 함께 원하는 치유 효과를 발휘하도록 계산된 소정량의 활성 화합물을 함유한다. 본 발명의 투여량 단위 형태에 관한 구체적인 사항들은 (a) 항체의 독특한 특징 및 달성될 특정 치유 또는 예방 효과, 및 (b) 개별 대상체에서의 민감성 치료를 위해 상기 활성 화합물의 혼합에 대한 당업계 통상의 제약에 의해 규정되며, 이에 따라 직접적으로 달라진다.

본 발명에 따라 투여되는 항체의 치유 또는 예방적으로 효과적인 양의 범위는 예를 들어 0.1 내지 100 mg/kg, 더욱 바람직하게는 0.5 내지 50 mg/kg, 더욱 바람직하게는 1 내지 20 mg/kg, 및 훨씬 더욱 바람직하게는 1 내지 10 mg/kg이나, 이에 제한되지 않는다. 당업자라면, 임의의 특정 대상체에 대해, 개별 대상체의 필요 및 조성물을 투여하거나 조성물의 투여를 감독하는 사람의 전문가적 판단에 따라 특정 투여 섭생법이 시간에 따라 조정되어야 하고, 본원에서 제시한 투여량 범위는 단지 예일 뿐이며 청구된 조성물의 범위 또는 실행 범위를 제한하려는 것이 아님을 추가로 이해할 것이다.

한 실시양태에서, 상기 항체를 5 또는 10 mg/ml의 항체 및 20 mM 아세트산나트륨, 0.2 mg/ml 폴리소르베이트 80, 및 140 mM 염화나트륨 (pH 5.5)를 함유하는 멸균 수용액으로서의 정맥내 제제로 투여한다.

한 실시양태에서, 투여량의 일부를 정맥내 농축괴로 투여하고 나머지 항체 제제를 관주하여 투여한다. 다른 실시양태에서, 항체의 0.01 mg/kg 정맥내 농축괴 주사액을 투여한 후에 0.1 mg/kg 정맥내 농축괴 주사액을 3 내지 5분에 걸쳐 투여한 후, 100 ml 염수 중의 1 내지 3 mg/kg 관주액을 100 ml/시간으로 투여한 다음, 250 ml 염수 중의 4 내지 10 mg/kg 관주액을 100 ml/시간으로 투여한 후에 500 ml 염수 중의 12.5 내지 21 mg/kg 관주액을 100 ml/시간으로 투여하고, 그 후 600 ml 염수 (500 + 100 백 (bag)) 중의 28 mg/kg 관주액을 120 ml/시간으로 투여한다.

본 발명의 방법에 이용되는 항체는 표지할 수 있다. 이는 검출가능한 마커의 혼입, 예를 들면, 방사선표지된 아미노산의 혼입 또는 마킹된 아비딘 (예를 들면, 광학 또는 비색 분석법을 통해 검출할 수 있는 형광 마커 또는 효소 활성을 함유하는 스트렙타비딘)에 의해 검출될 수 있는 비오티닐 잔기를 갖는 폴리펩티드의 부착을 통해 수행될 수 있다. 특정 상황에서, 표

지 또는 마커는 치유적일 수도 있다. 폴리펩티드 및 당단백질을 표지하는 여러가지 방법들이 당업계에 공지되어 있으며 이를 사용할 수 있다. 폴리펩티드 표지의 예로는 하기와 같은 것들이 있으나, 이에 제한되지 않는다: 방사선동위원소 또는 방사선핵종(예를 들면, ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I), 형광 표지(예를 들면, FITC, 로다민, 란탄 계열 인), 효소적 표지(예를 들면, 양고추냉이 퍼옥시다제, β -갈락토시다제, 루시퍼라제, 알칼리성 포스파타제), 화학발광제, 비오티닐기, 2차 리포터(예를 들면, 루이신 지페 쌍 서열, 2차 항체에 대한 결합 부위, 금속 결합 도메인, 에피토프 태그)에 의해 인식되는 소정의 펩티드 에피토프. 일부의 실시양태에서, 표지를 다양한 길이의 스페이서 팔을 통해 부착시킴으로써 가능한 입체 장애를 감소시킨다.

기본적인 항체 구조 단위는 4량체를 포함한다고 공지되어 있다. 각각의 4량체는 2쌍의 동일 폴리펩티드 쇄로 구성되는 데, 상기 각각의 쌍은 1개의 "경쇄"(약 25 kDa) 및 1개의 "중쇄"(약 50 내지 70 kDa)를 보유한다. 각 쇄의 아미노 말단 부분은 주로 항원 인식을 담당하며 약 100 내지 110개 이상의 아미노산으로 이루어진 가변 영역을 포함한다. 각 쇄의 카르복시 말단 부분은 주로 이펙터(effector) 기능을 담당하는 불변 영역으로 정의된다. 인간 경쇄는 κ 및 λ 경쇄로 분류된다. 경쇄는 μ , δ , γ , α 또는 ε 으로 분류되며, 항체의 이소타입을 각각 IgM, IgD, IgG, IgA 및 IgE로 정의한다. 경쇄 및 중쇄에서, 가변 영역 및 불변 영역은 약 12개 이상의 아미노산으로 이루어진 "J" 영역에 의해 연결되며, 중쇄는 약 10개 이상의 아미노산으로 이루어진 "D" 영역을 추가로 포함한다. 통상적으로, 문헌 [Fundamental Immunology Ch.7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989))]을 참조한다. 경쇄/중쇄 쌍 각각의 가변 영역이 항체 결합 부위를 형성한다.

그러므로, 무순상 IgG 항체에는 2개의 결합 부위가 있다. 이중기능성 또는 이중특이적 항체의 경우를 제외하면, 상기 2개의 결합 부위는 동일하다. 쇄들은 모두 비교적 보존된 프레임워크 영역(FR)이 상보성 결정 영역 또는 CDR이라고도 불리우는 3개의 과가변 영역에 의해 연결된 동일한 일반 구조를 갖는다. 각 쌍의 2개 쇄로부터의 CDR들은 프레임워크 영역에 의해 정렬되어 특이적인 에피토프의 결합을 가능하게 한다. N-말단부터 C-말단까지, 경쇄 및 중쇄 둘다 도메인 FR1, CDR-1, FR2, CDR-2, FR3, CDR-3 및 FR4를 포함한다. 각 도메인의 아미노산 정렬은 문헌 [Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987 및 1991))] 또는 문헌 [Chothia & Lesk J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)], [Chothia et al. Nature 342:878-883 (1989)]의 정의에 따른다.

본 발명에 이용되는 항체는 바람직하게는 인간 면역글로불린 유전자를 발현하는 세포로부터 유래한 것이다. 트랜스제닉 마우스를 사용하여 이러한 "인간" 항체를 생성하는 방법이 당업계에 공지되어 있다. 이러한 방법 중 하나는 문헌 [Mendez et al. Nature Genetics 15:146-156 (1997)], [Green and Jakobovits J. Exp. Med. 188:483-495 (1998)] 및 미국 특허 출원 제08/759,620호(1996년 12월 3일에 출원됨)에 기재되어 있다. 이러한 마우스를 사용하여 인간 항체를 얻는 방법은 미국 특허 출원 제07/466,008호(1990년 1월 12일에 출원됨), 동 제07/610,515호(1990년 11월 8일에 출원됨), 동 제07/919,297호(1992년 7월 24일에 출원됨), 동 제07/922,649호(1992년 7월 30일에 출원됨), 동 제08/031,801호(1993년 3월 15일에 출원됨), 동 제08/112,848호(1993년 8월 27일에 출원됨), 동 제08/234,145호(1994년 4월 28일에 출원됨), 동 제08/376,279호(1995년 1월 20일에 출원됨), 동 08/430,938호(1995년 4월 27일에 출원됨), 동 08/464,584호(1995년 6월 5일에 출원됨), 동 08/464,582호(1995년 6월 5일에 출원됨), 동 제08/463,191호(1995년 6월 5일에 출원됨), 동 제08/462,837호(1995년 6월 5일에 출원됨), 동 제08/486,853호(1995년 6월 5일에 출원됨), 동 제08/486,857호(1995년 6월 5일에 출원됨), 동 제08/486,859호(1995년 6월 5일에 출원됨), 동 제08/462,513호(1995년 6월 5일에 출원됨), 동 제08/724,752호(1996년 10월 2일에 출원됨), 및 동 제08/759,620호(1996년 12월 3일에 출원됨)에 기재되어 있다. 또한, 문헌 [Mendez et al. Nature Genetics 15:146-156 (1997)] 및 [Green and Jakobovits J. Exp. Med. 188:483-495 (1998)]을 참조한다. 또한, 유럽 특허 EP 0 463 151(1996년 6월 12일에 공개됨), 국제 특허 출원 WO 94/02602(1994년 2월 3일에 공개됨), 국제 특허 출원 WO 96/34096(1996년 10월 31일에 공개됨), 및 WO 98/24893(1998년 6월 11일에 공개됨)을 참조한다.

인간 항체를 생성하는 트랜스제닉 마우스 제조의 대안법은 외인성 Ig 유전자좌의 조각(개개의 유전자)을 포함시킴으로써 상기 Ig 유전자좌를 모방하는 "미니유전자좌(minilocus)" 접근법이다. 동물에 삽입시킬 구조물에 하나 이상의 V_H 유전자, 하나 이상의 D_H 유전자, 하나 이상의 J_H 유전자, μ 불변 영역, 및 제2의 불변 영역(바람직하게는 λ 불변 영역)을 형성시킨다. 수라니(Surani) 등의 미국 특허 제5,545,807호 및 론베르크(Lonberg) 및 카이(Kay)의 미국 특허 제5,545,806호, 동 제5,625,825호, 동 제5,625,126호, 동 제5,633,425호, 동 제5,661,016호, 동 제5,770,429호, 동 제5,789,650호, 및 동 제5,814,318호 각각, 크림펜포르트(Krimpenfort) 및 베른스(Berns)의 미국 특허 제5,591,669호, 베른스 등의 미국 특허 제5,612,205호, 동 제5,721,367호, 동 제5,789,215호 및 최(Choi) 및 던(Dunn)의 미국 특허 제5,643,763호 및 젠파름(GenPharm) 국제 미국 특허 출원 제07/574,748호(1990년 8월 29일에 출원됨), 동 제07/575,962호(1990년 8월 31일에 출원됨), 동 제07/810,279호(1991년 12월 17일에 출원됨), 동 제07/853,408호(1992년 3월 18일에 출원됨), 동 제07/904,068호(1992년 6월 23일에 출원됨), 동 제07/990,860호(1992년 12월 16일에 출원됨), 동 제08/053,131호(1993년 4월 26일에 출원됨), 동 제08/096,762호(1993년 7월 22일에 출원됨), 동 제08/155,301호(1993년 11월 18일

에 출원됨), 동 제08/161,739호 (1993년 12월 3일에 출원됨), 동 제08/165,699호 (1993년 12월 10일에 출원됨), 동 제08/209,741호 (1994년 3월 9일에 출원됨)을 참조한다. 또한, 유럽 특허 제546 073 B1호, 국제 특허 출원 WO 92/03918, WO 92/22645, WO 92/22647, WO 92/22670, WO 93/12227, WO 94/00569, WO 94/25585, WO 96/14436, WO 97/13852 및 WO 98/24884를 참조한다.

다른 실시양태에서, 본 발명의 방법에 이용되는 항체는 완전한 인간 항체는 아니지만, "인간화" 항체이다. 특히, 쥐과 항체 또는 다른 종으로부터의 항체를 당업계에 공지된 기술을 사용하여 인간화 또는 영장류화할 수 있다. 예를 들면, 문헌 [Winter and Harris Immunol Today 14:43-46 (1993)] 및 문헌 [Wright et al. Crit. Reviews in Immunol. 12:125-168 (1992)]을 참조한다. 상기 항체를 재조합 DNA 기술로 조작하여 CH1, CH2, CH3, 헌지 도메인, 및(또는) 프레임워크 도메인을 상응하는 인간 서열로 치환할 수 있다 (WO 92/02190 및 미국 특허 제5,530,101호, 동 제5,585,089호, 동 제5,693,761호, 동 제5,693,792호, 동 제5,714,350호 및 동 제5,777,085호 참조). 또한, Ig cDNA를 사용하여 키메라 면역글로불린 유전자를 제작하는 방법이 당업계에 공지되어 있다 ([Liu et al. P.N.A.S. 84:3439 (1987)] 및 [J.Immunol. 139:3521 (1987)]). 항체를 생성하는 하이브리도마 또는 다른 세포로부터 mRNA를 단리하고, 이를 사용하여 cDNA를 생성한다. 관심 cDNA를 중합효소 연쇄 반응 (PCR)으로 증폭시킬 수 있다 [미국 특허 제4,683,195호 및 동 제4,683,202호]. 별법으로, 라이브러리를 제작하고 스크리닝하여 관심 서열을 단리한다. 그 다음, 항체의 가변 영역을 코딩하는 DNA 서열을 인간 불변 영역 서열에 융합시킨다. 인간 불변 영역 유전자의 서열은 문헌 [Kabat et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, N.I.H. publication no. 91-3242]에 기재되어 있다. 인간 C 영역 유전자는 공지된 클론으로부터 쉽게 이용가능하다. 이소타입의 선택은 원하는 이펙터 기능, 예를 들어 보체 고정, 또는 항체 의존성 세포내 세포독성 활성에 의해 지시된다. 바람직한 이소타입은 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4이다. 본 발명의 항체에 특히 바람직한 이소타입은 IgG2 및 IgG4이다. 인간 경쇄 불변 영역인 κ 또는 λ중 임의의 것을 사용할 수 있다. 그 다음, 인간화된 키메라 항체를 통상적인 방법으로 발현시킬 수 있다.

상기 나타낸 바와 같이, 본 발명은 항체 단편 (본원에서 "항체"의 정의에 포함됨)의 사용을 포함한다. 항체 단편, 예를 들어, Fv, F(ab')₂ 및 Fab는 프로테아제 또는 화학적 절단법에 의해 무손상 단백질을 절단함으로써 제조될 수 있다. 별법으로, 말단이 잘린 (truncated) 유전자가 고안된다. 예를 들어, 말단이 잘린 분자가 산출되도록, F(ab')₂ 단편의 일부를 코딩하는 키메라 유전자에는 중쇄의 CH1 도메인 및 헌지 영역을 코딩하는 DNA 서열 뒤에 번역 종료 코돈을 포함시킨다.

한 접근법에서, V 영역 절편을 인간 C 영역 절편에 직접 연결시키기 위해 중쇄 및 경쇄의 J 영역을 코딩하는 컨센서스 서열을 사용하여 유용한 제한효소 부위를 J 영역에 도입하기 위한 프라이머로 사용하기 위한 올리고뉴클레오티드를 고안할 수 있다. 부위 지정 돌연변이유발법 (site directed mutagenesis)을 통해 C 영역 cDNA를 변형시켜 인간 서열에서의 유사한 위치에 제한효소 부위를 위치시킬 수 있다.

본 발명에 사용되는 항체를 얻기 위해 사용하는 발현 벡터의 예로는 플라스미드, 레트로바이러스, 코스미드, YAC, EBV 유래 에피솜 등이 있다. 통상적으로, 편리한 벡터는 임의의 VH 또는 VL 서열이 쉽게 삽입되어 발현될 수 있도록 조작된 적절한 제한효소 부위가 있으며, 기능적으로 완전한 인간 CH 또는 CL 면역글로불린 서열을 코딩하는 벡터이다. 그러한 벡터에서, 스플라이싱은 삽입된 J 영역에 있는 스플라이스 공여 부위와 인간 C 영역 앞에 있는 스플라이스 수용 부위 사이에서 일어나는 것이 통상적이며, 인간 CH 엑손 내의 스플라이스 영역에서 일어나기도 한다. 폴리아데닐화 및 전사 종결은 코딩 영역의 하류에 있는 천연 염색체 부위에서 일어난다. 생성되는 키메라 항체는 임의의 강한 프로모터, 예를 들면, 레트로바이러스 LTR, 예를 들어 SV-40 초기 프로모터 [Okayama et al. Mol.Cell.Bio. 3:280 (1983)], 라우스 육종 바이러스 LTR [Gorman et al. P.N.A.S. 79:6777 (1982)] 및 몰로니 쥐과 백혈병 바이러스 LTR [Grosschedl et al. Cell 41:885 (1985)], 천연 Ig 프로코터 등에 연결될 수 있다.

본 발명의 수행에 유용한 인간 항체 또는 다른 종으로부터의 항체는 디스플레이형 기술, 예를 들면, 과지 디스플레이, 레트로바이러스 디스플레이, 리보솜 디스플레이 및 당업계에 공지된 다른 기술 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는 기술에 의해 생성될 수도 있다. 생성되는 분자는 당업계에 공지된 기술 등을 사용하여 친화성 성숙 (affinity maturation) 등으로 추가로 성숙시킬 수 있다 ([Wright and Harris, Immunol Today 14:43-46 (1993)], [Hanes and Pluthau PNAS USA 94:4937-4942 (1997) (리보솜 디스플레이)], [Parmley and Smith Gene 73:305-318 (1988) (과지 디스플레이)], [Scott TIBS 17:241-245 (1992)], [Cwirla et al. PNAS USA 87:6378-6382 (1990)], [Russel et al. Nucl. Acids Research 21:1081-1085 (1993)], [Hoganboom et al. Immunol. Reviews 130:43-68 (1992)], [Chiswell and McCafferty TIBTECH 10:80-84 (1992)], 및 미국 특허 제5,733,743호). 디스플레이 기술을 이용하여 인간 항체가 아닌 항체를 제조하는 경우, 그러한 항체는 상기 기재한 바와 같이 인간화시킬 수 있다.

이러한 기술을 사용하여, CTLA-4 발현 세포, CTLA-4 그 자체, CTLA-4의 각종 형태들, 그의 에피토프 또는 웨티드, 및 그에 대한 발현 라이브러리 (예를 들면, 미국 특허 제5,703,057호 참조)에 대한 항체를 생성한 후, 상기 기재한 활성에 대해 스크리닝 할 수 있다.

본 발명에 사용하기 위해 제조한 항체들은 처음부터 특정 원하는 이소타입을 보유할 필요는 없다. 대신, 생성된 항체들은 임의의 이소타입을 보유할 수 있으며, 통상의 기술을 사용하여 후에 스위칭 (switching)되는 이소타입일 수 있다. 이들 기술로는 직접 재조합 기술 (예를 들어, 미국 특허 제4,816,397호), 및 세포-세포 융합 기술 (예를 들어, 미국 특허 출원 제08/730,639호 (1996년 10월 11일에 출원됨)) 등이 있다.

상기 나타낸 바와 같이, 본 발명의 항체의 이펙터 기능은 이소타입 스위칭에 의해 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgD, IgA, IgE, 또는 IgM으로 변화되어 여러가지 치유 용도를 위해 사용될 수 있다. 또한, 세포 사멸에 대한 보체 의존성은 이중특이성, 면역독소, 또는 방사선표지 등의 이용을 통해 피할 수 있다.

다음을 포함하는 이중특이적 항체를 생성할 수 있다: (i) 2종의 항체로서 제1항체는 CTLA-4에 대해 특이적이고, 제2항체는 제2 분자에 특이적임; (ii) 2종의 쇄를 보유하는 단일 항체로서, 제1쇄는 CTLA-4에 대해 특이적이고, 제2쇄는 제2 분자에 특이적인 단일 항체; 또는 (iii) CTLA-4 및 다른 분자에 특이적인 단일쇄 항체. 이러한 이중특이적 항체는 공지된 기술을 사용하여 생성할 수 있다 (예를 들어, [Fanger et al. Immunol Methods 4:72-81 (1994)], [Wright and Harris, 상기 문헌] 및 [Traunecker et al. Int. J. Cancer (Suppl.) 7:51-52 (1992)]).

또한, 본 발명에 사용하기 위한 항체로서 "카파바디 (kappabody)" (III et al. "Design and construction of a hybrid immunoglobulin domain with properties of both heavy and light chain variable regions" Protein Eng 10:949-57 (1997)], "미니바디 (minibody)" [Martin et al. "The affinity-selection of a minibody polypeptide inhibitor of human interleukin-6" EMBO J 13:5303-9 (1994)], "디아바디 (diabody)" [Holliger et al. "Diabodies": small bivalent and bispecific antibody fragments" PNAS USA 90:6444-6448 (1993)], 및 "야누신 (janusin)" ([Traunecker et al. "Bispecific single chain molecules (Janusins) target cytotoxic lymphocytes on HIV infected cells" EMBO J 10:3655-3659 (1991)] 및 [Traunecker et al. "Janusin": new molecular design for bispecific reagents" Int J Cancer Suppl 7:51-52 (1992)] 역시 제조될 수 있다.

이용되는 항체는 통상적인 기술을 사용하여 면역독신으로 작용하도록 변형시킬 수 있다. 예를 들면, 문헌 [Vitetta Immunol Today 14:252 (1993)]을 참조한다. 또한, 미국 특허 제5,194,594호를 참조한다. 또한, 공지된 기술을 사용하여 방사선표지된 항체를 제조할 수 있다. 예를 들면, 문헌 [Junghans et al. in Cancer Chemotherapy and Biotherapy 655-686 (2d edition, Chafner and Longo, eds., Lippincott Raven (1996))]을 참조한다. 또한, 미국 특허 제4,681,581호, 동 제4,735,210호, 동 제5,101,827호, 동 제5,102,990 (RE 35,500)호, 동 제5,648,471호 및 동 제5,697,902호를 참조한다.

본 발명의 수행에 유용한 특정 항체는 WO 00/37504에 기재되고 3.1.1, 4.1.1, 4.8.1, 4.10.2, 4.13.1, 4.14.3, 6.1.1, 11.2.1, 11.6.1, 11.7.1, 12.3.1.1, 및 12.9.1.1로 지칭되는 항체를 포함한다. 본원에 서열에 대한 정보를 제공했지만, 추가의 정보는 WO 00/37504에서 찾을 수 있다. 이러한 항체는 완전한 인간 IgG2이거나 인간 κ경쇄가 있는 IgG4 중쇄이다. 특히, 본 발명은 이러한 항체의 아미노산 서열을 갖는 항체의 용도에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 상기 기재한 바와 같이, 이러한 항체의 중쇄 및 경쇄의 CDR의 아미노산 서열을 갖는 항체, 및 CDR 영역에서 변화가 있는 상기 항체에 관한 것이다.

본 발명에 이용되는 항체는 매우 높은 친화성을 갖는 것이 바람직하며, 전형적으로는 고상 또는 액상 측정법으로 측정한 Kd가 약 10^{-9} 내지 약 10^{-11} M이다.

본 발명에 사용되는 항체는 하이브리도마 세포주가 아닌 세포주에서 발현될 수 있다. 특정 항체에 대한 cDNA 또는 게놈 클론을 코딩하는 서열을 사용하여 적합한 포유동물 또는 비포유동물 숙주 세포를 형질전환시킬 수 있다. 형질전환은 폴리뉴클레오티드를 숙주 세포에 도입시키는 임의의 공지된 방법, 예를 들면, 폴리뉴클레오티드를 바이러스 (또는 바이러스 벡터)에 패키지 (packaging)하고 숙주 세포에 상기 바이러스 (또는 벡터)를 형질도입하거나, 당업계에 공지된 형질감염 방법일 수 있으며, 예를 들면, 미국 특허 제4,399,216호, 동 제4,912,040호, 동 제4,740,461호 및 동 제4,959,455호에 기재되어 있다. 이종 폴리뉴클레오티드를 포유동물 세포에 도입하기 위한 방법은 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어, 텍스트란-매개 형질감염법, 인산칼슘 침전법, 폴리브렌 매개 형질감염법, 원형질체 융합법, 전기천공법, 입자 충격법 (particle bombardment), 리포좀 내에서 폴리뉴클레오티드(들)의 캡슐화, 웨티드 접합법, 덴드리머 (dendrimer), 및 DNA의 핵내 미세주입법 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.

발현용 숙주로 이용가능한 포유동물 세포주는 당업계에 공지되어 있고 아메리칸 타입 컬쳐 콜렉션 (American Type Culture Collection, ATCC)로부터 입수 가능한 많은 불멸화 세포주를 포함하며, 예를 들면 차이니스 햄스터 난소 (CHO) 세포, NSO₀, HeLa 세포, 어린 햄스터 신장 (BHK) 세포, 원숭이 신장 세포 (COS), 인간 간세포 암종 세포 (예를 들면, Hep G2) 등이 있으나, 이에 제한되지 않는다. 비포유동물 세포 역시 이용될 수 있는데, 이의 예로는 박테리아 세포, 효모 세포, 곤충 세포 및 식물 세포 등이 있다. 비인간 글리코실화에 의한 면역원성, 약물동력학 및(또는) 이펙터 기능에서의 변화를 예방하기 위해, 항체 CH2 도메인에서의 부위 지정 돌연변이 유발법으로 글리코실화를 제거하는 것이 바람직 할 수 있다. 글루타민 신타제 발현 시스템은 유럽 특허 제216 846호, 동 제256 055호 및 동 제323 997호 및 유럽 특허 출원 제89303964.4호와 관련해서 전체 또는 그 일부가 논의된다.

본 발명에 사용하기 위한 항체는 관심 면역글로불린 중쇄 및 경쇄 서열이 트랜스제닉인 포유동물 또는 식물을 생성하고 그로부터 회수 가능한 형태로 항체를 생성함으로써 트랜스제닉으로 제조될 수도 있다. 트랜스제닉 항체는 염소, 소, 또는 다른 포유동물의 젖에서 생산되고 회수될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제5,827,690호, 동 제5,756,687호, 동 5,750,172호 및 동 제5,741,957호를 참조한다.

도 1은 하기의 항-CTLA-4 항체의 전장 뉴클레오티드 및 아미노산 서열을 나타낸다:

4.1.1:

전장 4.1.1 중쇄 (cDNA 22(a), 게놈 22(b), 및 아미노산 22(c));

전장 탈글리코실화 (aglycosylation)되는 4.1.1 중쇄 (cDNA 22(d), 및 아미노산 22(e));

4.1.1 경쇄 (cDNA 22(f), 및 아미노산 22(g));

4.8.1:

전장 4.8.1 중쇄 (cDNA 22(h), 및 아미노산 22(i));

4.8.1 경쇄 (cDNA 22(j), 및 아미노산 22(k));

6.1.1:

전장 6.1.1 중쇄 (cDNA 22(l), 및 아미노산 22(m));

6.1.1 경쇄 (cDNA 22(n), 및 아미노산 22(o));

11.2.1:

전장 11.2.1 중쇄 (cDNA 22(p), 및 아미노산 22(q)); 및

11.2.1 경쇄 (cDNA 22(r), 및 아미노산 22(s)).

신호 펩티드 서열은 굵고 큰 활자로 나타냈다. 전장 4.1.1 게놈 DNA 서열 (도 1(b))의 오픈리딩프레임에는 밑줄을 그었다. 도입되어 탈글리코실화된 4.1.1 중쇄를 생성하는 돌연변이 및 생성된 변화 (N29Q)에는 밑줄도 굵고 굵은 활자로 나타냈다 (cDNA (도 1(b)) 및 아미노산 (도 1(c))).

도 2는 클론 4.1.1, 4.8.1, 4.14.3, 6.1.1, 3.1.1, 4.10.2, 4.13.1, 11.2.1, 11.6.1, 11.7.1, 12.3.1.1 및 12.9.1.1의 예측된 중쇄 아미노산 서열과 배선 DP-50 (3-33) 아미노산 서열 사이의 서열 정렬을 나타낸다. DP-50 배선 서열과 상기 클론 서열 사이의 차이는 굵게 표시했다. 또한, 도 2는 항체 중 CDR-1, CDR-2 및 CDR-3 서열의 위치를 나타낸다. CDR-1 및 CDR-2 서열의 위치는 나타낸 표의 가장자리에서 화살표로 표시했다. CDR-3의 아미노 말단 역시 가장자리에 표시했으나, 카르복시 말단은 가변적이어서 상기 서열의 N-말단 직후의 아미노산에서 끝난다.

도 3은 클론 2.1.3의 예측된 중쇄 아미노산 서열과 배선 DP-65 (4-31) 아미노산 서열 사이의 서열 정렬을 나타낸다. DP-65 배선 서열과 상기 클론 서열 사이의 차이는 굵게 표시했다. 또한, 도 3은 항체 중 CDR-1, CDR-2 및 CDR-3 서열의 위치를 밑줄로 나타냈다.

도 4는 클론 4.1.1, 4.8.1, 4.14.3, 6.1.1, 4.10.2, 및 4.13.1의 예측된 κ 경쇄 아미노산 서열과 배선 A27 아미노산 서열 사이의 서열 정렬을 나타낸다. A27 배선 서열과 상기 클론 서열 사이의 차이는 굵게 표시했다. 또한, 도 4는 항체 중 CDR-1, CDR-2 및 CDR-3 서열의 위치를 밑줄로 나타냈다. 클론 4.8.1, 4.14.3 및 6.1.1의 CDR-1의 뚜렷한 결실은 "0"으로 나타냈다.

도 5는 클론 3.1.1, 11.2.1, 11.6.1 및 11.7.1의 예측된 κ 경쇄 아미노산 서열과 배선 O12 아미노산 서열 사이의 서열 정렬을 나타낸다. O12 배선 서열과 상기 클론 서열 사이의 차이는 굵게 표시했다. 또한, 도 5는 항체 중 CDR-1, CDR-2 및 CDR-3 서열의 위치를 밑줄로 나타냈다.

도 6은 클론 2.1.3의 예측된 κ 경쇄 아미노산 서열과 배선 A10/A26 아미노산 서열 사이의 서열 정렬을 나타낸다. A10/A26 배선 서열과 상기 클론 서열 사이의 차이는 굵게 표시했다. 또한, 도 6은 항체 중 CDR-1, CDR-2 및 CDR-3 서열의 위치를 밑줄로 나타냈다.

도 7은 클론 12.3.1의 예측된 κ 경쇄 아미노산 서열과 배선 A17 아미노산 서열 사이의 서열 정렬을 나타낸다. A17 배선 서열과 상기 클론 서열 사이의 차이는 굵게 표시했다. 또한, 도 7은 항체 중 CDR-1, CDR-2 및 CDR-3 서열의 위치를 밑줄로 나타냈다.

도 8은 클론 12.9.1의 예측된 κ 경쇄 아미노산 서열과 배선 A3/A19 아미노산 서열 사이의 아미노산 서열 정렬을 나타낸다. A3/A19 배선 서열과 상기 클론 서열 사이의 차이는 굵게 표시했다. 또한, 도 8은 항체 중 CDR-1, CDR-2 및 CDR-3 서열의 위치를 밑줄로 나타냈다.

하기의 표는 본 발명의 항체의 중쇄 및 경쇄의 FR 및 CDR 영역에서 배선으로부터의 아미노산 변화 수를 나타낸다:

	4.1.1	4.8.1	6.1.1	11.2.1
중쇄-FR	1	0	1	0
중쇄-CDR	3	4	3	1
경쇄-FR	1	0	1	0
경쇄-CDR	3	4 (2개의 결실 포함)	2 (1개의 결실 포함)	3
총 FR/CDR	2/6	0/8	2/5	0/4

발명의 효과

본 발명의 항-CTLA-4 항체를 사용하면, 초기 또는 진행된 특정 암의 진행, 또는 이의 정후 하나 이상의 역전, 완화, 억제, 또는 예방 등 그 암을 치료할 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

도 1 내지 도 8에 나타내고 또한 서열 21, 23 내지 28, 30 내지 33, 35, 37, 39, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17 및 19에도 기재한 CDR 아미노산 서열로부터 선택된 하나 이상의 CDR 아미노산 서열을 포함하는 인간 항-CTLA-4 항체를, 포유동물에서 폐암, 골암 (bone cancer), 췌장암, 피부암, 머리 또는 목의 암, 피부 또는 안내(眼內)의 악성 흑색종, 자궁암, 난소암, 직장암, 항문 부분의 암, 위암, 결장암, 유방암, 고환암, 난관암종, 자궁내막 암종, 자궁경부 암종, 질 암종, 음문(陰門) 암종,

호지킨병 (Hodgkin's disease), 비호지킨 림프종, 식도암, 소장암, 내분비계암, 갑상선암, 부갑상선암, 부신암, 연부조직 육종, 요도암, 음경암, 전립선암, 만성 또는 급성 백혈병, 아동의 충실성 종양, 림프구성 림프종, 방광암, 신장암 또는 요관암, 신장 세포 암종, 신우 암종, 중추신경계 (CNS)의 신생물 (neoplasm), 원발성 CNS 림프종, 종양 혈관형성, 척추 (spinal axis) 종양, 뇌간 신경교종, 하수체선종(下垂體腺腫), 카포시 육종 (Kaposi's sarcoma), 표피양암, 편평세포암, t-세포 림프종, 및 상기 암들의 조합으로 구성된 군에서 선택된 암을 치료하는데 효과적인 양으로 포함하는, 포유동물에서의 암 치료용 제약 조성물.

청구항 2.

제1항에 있어서, 상기 항체를 화학요법제, 암 백신, 면역조정제, 항-혈관형성제, 항-혈관 작용제 (anti-vascular agent), 신호 도입 억제제, 항증식제, 아폽토시스 (apoptosis) 유도제 및 생존 경로 억제제로 구성된 군에서 선택된 작용제와 조합하여 포함하는 제약 조성물.

청구항 3.

제1항에 있어서, 상기 항체를 MMP-2 (매트릭스-메탈로프로테이나제 2 (matrix-metalloproteinase 2)) 억제제, MMP-9 (매트릭스-메탈로프로테이나제 9) 억제제, 및 COX-II (시클로옥시게나제 II) 억제제로 구성된 군에서 선택된 항-혈관형성제와 조합하여 포함하는 제약 조성물.

청구항 4.

제1항에 있어서, 상기 항체를 유사분열 억제제, 알킬화제, 항-대사물, 삽입성 (intercalating) 항생제, 성장 인자 억제제, 세포 주기 억제제, 효소, 토포이소머라제 억제제, 생물학적 반응 변형제, 항-호르몬, 혈관형성 억제제, 및 항-안드로겐으로 구성된 군에서 선택된 화학요법제와 조합하여 포함하는 제약 조성물.

청구항 5.

제1항에 있어서, 상기 항체를 EGFR (표피 성장 인자 수용체) 억제제, VEGF (혈관 내피 성장 인자) 억제제, 및 erbB2 수용체 억제제로 구성된 군에서 선택된 신호 도입 억제제와 조합하여 포함하는 제약 조성물.

청구항 6.

제1항에 있어서, 방사선 요법과 병행하여 투여하기 위한, 포유동물에서 비정상적인 세포 성장 억제 또는 과다증식성 장애의 치료에 효과적인 양의 상기 항체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 7.

제1항에 있어서, CTLA-4에 결합하는 항체가 CTLA-4에 대한 결합 친화성이 약 10^{-9} 이상이고; CTLA-4와 B7-1 사이의 결합 억제에 관한 IC_{50} 이 약 100 nM 이하이며; CTLA-4와 B7-2 사이의 결합 억제에 관한 IC_{50} 이 약 100 nM 이하인 특성을 갖고, V_H 3-33 유전자의 아미노산 서열에 상응하는 인간 FR1, FR2 및 FR3 아미노산 서열 (상기 FR 서열들은 CDR-1, CDR-2 및 CDR-3 서열과 연결됨)을 포함하는 중쇄 아미노산 서열을 포함하거나, 상기 서열에 보존적 치환 또는 체세포 돌연변이가 일어난 것인 중쇄 아미노산 서열을 포함하며, 또한 그의 경쇄에 A27 또는 O12 유전자로부터의 CDR을 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 8.

제7항에 있어서, 상기 FR1, FR2 및 FR3 서열이 V_H 3-33 유전자의 체세포 돌연변이에 의한 것인 제약 조성물.

청구항 9.

제1항에 있어서, 상기 항체가 CTLA-4와의 결합에 대해 4.1.1. 4.8.1. 6.1.1 및 11.2.1로 구성된 군에서 선택된 항체의 중쇄 및 경쇄 아미노산 서열을 보유하는 항체와 경쟁하는 것인 제약 조성물.

청구항 10.

제1항에 있어서, 상기 항체가 3.1.1, 4.1.1, 4.8.1, 4.10.2, 4.13.1, 4.14.3, 6.1.1, 11.2.1, 11.6.1, 11.7.1, 12.3.1.1 및 12.9.1.1로 구성된 군에서 선택된 항체의 CDR-1, CDR-2 및 CDR-3의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 상기 항체의 CDR-1, CDR-2 및 CDR-3의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하거나,

또는 상기 CDR 서열에 비극성 잔기의 다른 비극성 잔기에 의한 대체, 극성 대전 잔기의 다른 극성 미대전 잔기에 의한 대체, 극성 대전 잔기의 다른 극성 대전 잔기에 의한 대체 및 구조적으로 유사한 잔기들의 치환으로 구성된 군에서 선택된 보존적 변화, 및 극성 미대전 잔기에 대한 극성 대전 잔기의 치환 및 극성 잔기에 대한 비극성 잔기의 치환, 부가 및 결실로 구성된 군에서 선택된 비보존적 치환으로 구성된 군에서 선택된 변화가 있는 것인 제약 조성물.

청구항 11.

제10항에 있어서, 상기 항체가 3.1.1, 4.1.1, 4.8.1, 4.10.2, 4.13.1, 4.14.3, 6.1.1, 11.2.1, 11.6.1, 11.7.1, 12.3.1.1 및 12.9.1.1로 구성된 군에서 선택된 항체의 CDR-1, CDR-2 및 CDR-3의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 상기 항체의 CDR-1, CDR-2 및 CDR-3의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 12.

제1항에 있어서, 상기 항체가 인간 유전자 3-33로부터의 중쇄 아미노산 서열 및 인간 유전자 A27 또는 O12 유전자로부터의 경쇄 아미노산 서열을 포함하는 항체로 구성된 군에서 선택된 것인 제약 조성물.

도면

도면1a

4.1.1 IgG2 증쇄 cDNA

ATGGAGTTGGGCTGAGCTGGGTTTCCTCGTTGCTTTAAGAG
GTGTCCAGTGT CAGGTGCAGCTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCAGC
 CTGGGAGGTCCTGAGACTCTCTGTAGCGCTGGATTACCTTCAGTAGC
 CATGGCATGCCACTGGGTCGCCAGGCTCAGGAAGGGCTGGAGTGGGTGGC
 AGTTATATGGTATGATGAAAGAAATAACTATGCAACTCCCTGAAGGGCC
 GATTCAACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTTCTGCAAATGAAC
 AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGATTACTGTGCGAGAGGGAGGTCACTT
 CGGTCTTGTACTACTGGGGCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCCCTCAGCCT
 CCACCAAGGGCCCATCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCC
 CAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCTGGTAAGGACTACTTCCCCGAACCGGT
 GACGGTGTGGAACTCAGGCGCTTGACCAGCGCGTGCACACCTCCAG
 CTGTCCTACAGTCTCAGGACTCTACCTCCCTCAGCAGCGTGGTACCCGTGCCC
 TCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAAGTGAATACAAGCCCAG
 CAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGAAATGTTGTCAGTGCAGTCCCCAC
 CGTGGCCAGCACCACCTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCCCTTCCCCCAAAA
 CCCAAGGACACCCCTATGATCTCCGGACCCCTGAGGTCACTGTGCGTGGTGGT
 GGACGTGAGCCACGAAGACCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCG
 TGGAGGTGATAATGCAAGACAAGGCCACGGGAGGAGCAGTCAACAGCACG
 TTCCGTGTGGTCAGGTCTCACCCTGTGCAACAGGACTGGCTGAACGGCAA
 GGAGTACAAGTGCAGGTCTCAACAAAGGCCTCCAGGCCCATCGAGAAAA
 CCATCTCCAAAACCAAGGGCACGGCGAGAACACAGGTGTACACCCCTGCCC
 CCATCCGGGAGGAGATGACAAGAACAGGTCAACCTGCTGGTCAA
 AGGCTTCTACCCCCAGCGACATCCGGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCAGGCC
 AGAACAACTACAAGACCAACCTCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTC
 CTCTACAGCAGTCAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGAACGTCTT
 CTCATGCTCGTGATGCAATGAGGCTCTGCACAAACACTACACGCAAGAGGCC
 TCTCCCTGTCGGGTAAATGA

(서열 1)

도면1b

4.1.1 IgG2 증쇄 개놈 D

ATGGAGTTGGGCTGAGCTGOGTTTCCTCGTTGCTTTAAGAG
GTGTCCAGTGT CAGGTGCAGCTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCAGC
 CTGGOAGGTCCTGAGACTCTCTGTAGCGCTGGATTACCTTCAGTAGC
 CATGGCATGCCACTGGGTCGCCAGGCTCAGGAAGGGCTGGAGTGGGTGGC
 AGTTATATGGTATGATGAAAGAAATAACTATGCAACTCCGTGAAGAGGGCC
 GATTCAACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTTCTGCAAATGAAC
 AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGATTACTGTGCGAGAGGGAGGTCACTT
 CGGTCTTGTACTACTGGGGCAGGGAACCCCTGGTCAACCGTCTCCCTCAGCTA
 GCACCAAGGGCCCATCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCC
 GAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCTGGTAAGGACTACTTCCCCGAACCGGT
 GACGGTGTGCTGGAACTCAGGCGCTTGACCAGCGCGTGCACACCTCCAG
 CTGTCCTACAGTCTCAGGACTCTACCTCCCTCAGCAGCGTGGTACCCGTGCCC
 TCCAGCAACTTCGGCACCCAGACACTACACCTGCAACCTAGATACAAGCCCAG
 CAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGGTGAAGGGCAGCTCAGGGAGGGAGGG
 TGTCTGTTGGAAAGCCAGGCTCAGCCCTCTGGCCTGGACCCACCCGGCTGTG
 AGCCCCAGCCCAGGGCAGCAAGGCAGGCCCATCTGTCCTCACCAGGAGGC
 CTCTGCCCCACTCATGCTCAGGGAGAGGGCTTCTGGCTTTTCCACCA
 GGCTCAGGCAAGGCTGGGCTCAGACCTGCCAAAGGCCATATCGGGAGGACCTGCC
 CCTGACCTAAGCCGACCCCAAAAGGCCAAACTGTCCACTCCCTCAGCTCGGACA
 CCTTGTCTCTCCCTCAGGACTAATCCCAACTTCTCTGTGAGGCGCA
 AATGTTGTCAGGTGCCACCGTGGCAGGTAAGCCAGGCCAGGGCTGCC
 TCCAGCTCAAGGGGGACAGGTGCCCTAGAGTAGGCTGCATCCAGGGACAGGC
 CCCAGCTGGTGTGACAGTCCACCTCCATCTCTCTCAGCACCCACCTGTG
 GCAGGACCTCAGTCTTCTCTCCACCTCCAGGACACCCCTCATGAT
 CTCCCGACCCCTGAGGTCACTGCTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAAGACC
 CCGAGGTCCAGTTCACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAATAATGCCAAG
 ACAAGGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCCGTGGTCAGCGTCC
 CACCGTTGTCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAGGTCT
 CCAACAAAGGCTCCCGCCCATCGAGAAAACCATCTCCAACAAACCAAGGT
 GGGACCCGGGGGTATGAGGGCCACATGGACAGAGGCCGGCTGGCCACCC
 CTGCCCCGGAGTGAACCCCTGCCCCCATCCGGAGGAGATGACCAAGAACCA
 GAACCCACAGGTGTACACCCCTGCCCCCATCCGGAGGAGATGACCAAGAACCA
 GGTCACTGACCGTGGCTTACGGCTTACCCAGCGACATCGCCGTGG
 AGTGGAGAGCAATGGGACGGGAGAACAAACTACAAGACCAACACCTCCATG
 CTGGACTCCGACGGCTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAG
 CAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCAATGAGGCTCTGC
 ACAACCAACTACACCGCAGAACAGACCTCCCTGTCCTGGGGTAAATGA

(서열 2)

도면1c

4.1.1 IgG2 중쇄 단백질

MEFGLSWVFLVALLRGVQCQVQLVESGGVVQPGRSRLSCVASGFTFSS
 HGMHWRQAPGKGLEWAVIWIYDGRNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMN
 SLRAEDTAVYYCARGGHFGPFDWQGQTLVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTS
 ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP
 SSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPAGPSVFLFPK
 PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNNAKTKPREEQFNST
 FRVVSILTVVHQDWLNNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTL
 PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMULDGSFF
 LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
 (서열 3)

도면1d

4-1.1 IgG2 중쇄 단백질 cDNA N2940

ATGGAGTTGGGCTGAGCTGGGTTTCCCTCGTTGCTTTAAAGAG
GTGTCCAGTGTCAGGTGCAGCTGGAGACTCTCTGTAGCGTCTGGATTACCTCAGTAGC
 CTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTAGCGTCTGGATTACCTCAGTAGC
 CATGGCATGCAGCTGGGTCCAGGCCAGGGCTGGAGTGGGTGGC
 AGTTATAATGGTATGATGGAAGAAAATAAATACTATGAGACTCCGTGAAGGGCC
 GATTACACATCTCAGAGACAATTCAAGAACACGCTTCTGCAAATGAAC
 AGCCCTGAGAGGCCAGGGCACAGGCTGTGATTACTGTGCGAGAGGAAGGTCACTT
 CGGTCTTTGACTACTGGGCCAGGGACCTCTGGTCACCCGCTCTCAGCCCT
 CCACCAAGGGCCATCGCTTCCCCCTGGGCCCTGCTCAGGACACCTCC
 GAGAGCACAGGCCCTGGCTGCCTGTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGT
 GACGGTGTGAGAACTCAGGCGCTCTGACAGCAGCGCTGCACACCTTCCAG
 CTGTCCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCTGGTGACCGTGGCC
 TCCAGCAACTCGGCACCCAGACCTCACCTGCAACGTAGATACAAGCCAG
 CAACACCAAGGGAGAACAGAGTGGAGCAGGAAATGTGTGAGTGGCCAC
 CGTCCCAGCACCCCTGTGGCAGGGACCGTCAAGGACTCTCTCTTCCCCCAAAA
 CCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCCGACCCCTGAGGTGACGTGCGTGGTGGT
 GGACGTGAGGCCAGAACCCCCGAGGTCAACTTGTAACGTGAGCAGGCC
 TGGAGGTGATAATGCAAGAACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCCAAGCAG
 TTCCGTGGTCAAGCTCTCACCGTGTGACAGGACTGGCTGAACGGCAA
 GGAGTACAAGTGCAGGCTCCAAACAAGGGCTCCAGCCCCATCGAGAAAA
 CCATCTCAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAG
 CCATCTCAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAG
 AGGCTTCTACCCCTGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAG
 AGAACAACTACAAGGACACCCATGCTGGACTCCGACGGCTCTTCTTC
 CTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAG
 CTCATGTCCTGATGCACTGAGGCTCTGACAACCACTACACGAGAACAGGCC
 TCTCCCTGTCTCCGGTAAATGA
 (서열 4)

도면1e

4.1.1 IgG2 중쇄 단백질 N2940

MEFGLSWVFLVALLRGVQCQVQLVESGGVVQPGRSRLSCVASGFTFSS
 HGMHWRQAPGKGLEWAVIWIYDGRNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMN
 SLRAEDTAVYYCARGGHFGPFDWQGQTLVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTS
 ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP
 SSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPAGPSVFLFPK
 PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNNAKTKPREEQFNST
 FRVVSILTVVHQDWLNNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTL
 PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMULDGSFF
 LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
 (서열 5)

도면1f

4.1.1 카파 쇄 DNA

**ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCCTTCCCTCTGCTACTCTGGCTCC
CAGATACCACCGGA** GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCGTCTT
TGTCTCCAGGGAAAGAGCCACCCCTCCTGCAGGGCAGTCAGAGTATTAGC
AGCAGCTCTTAGCCTGGTACCAAGCAGAGACCTGCCAGGCTCCAGGCTCCT
CATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCAGTCAGTCCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGAT
GTGGAGCTGGGAAAGAGACTTCAGTCTACCCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGAT
TTTGAGTGTATTACTGTGAGCAGTATGGTACCTCACCCCTGGACGTTGGCCA
AGGGACCAAGGTGAAATCAACAGAAGTGTGGCTGCACCATCTGCTTCATCT
TCCCGCCATCTGATGAGCAGTGTGAAATCTGGAACGTGCCTCTGTTGTGCCCTG
CTGAATAACCTCTATCCAGAGAGGCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAAACGC
CCTGAAATCAGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTGAGCAGGAGACAGCAAGGACA
GCACCTACACCTCAGCAGCACCCCTGAGCAGTGGACAAAGCAGACTACGAGAAA
CACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTAC
AAAGAGCTCAACAGGGAGAGTGTAG (서열 6)

도면1g

4.1.1 카파 쇄 단백질

METPAQLLFLLLWLWLPDTTGEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSIS
SSFLAWYQQRPQAPRQGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPED
FAVYYCQQYGTSPWTFQGQTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVUCL
LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSLTSSTLSDKADYEK
HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열 7)

도면1h

4.8.1 중쇄 DNA

**ATGGAGTTGGGCTGAGCTGGGTTTCCTCGTTGCTTTTAAGAG
GTGTCCAGTGT** CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCAGC
CTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGAGACTCTCCTGAGACTCTCAGTAAC
TATGGCATGCACTGGGTCGGCAOGCTCCAGGAAGGGCTGGAGTGGGTGGC
AGTTATATGGTATGATGGAAGTAAACACTATGGAGACTCCGTGAAGGGCC
GATTCAACCATCTCCAGTGACAATTCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAAC
AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTATTACTGTGCGAGAGGGAGAGACT
GGGGTCTCTACTTGACTACTGGGCCAGGGAACCTCTGGTACCGTCTCCTCAG
CCTGACCAAGGGCCATCGGTTCTCCCTGGCCCTGCTCAGGAGCACC
TCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGGCTGGTAAGGACTACTCCCCGAACC
GGTGACGGTGTGTTGAACTCAGGGCCTGACAGCGGCGTGCACACCTTCC
CAGCTGTCACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTG
CCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGAACCTACACTGCAACGTGATCACAAGCC
CAGCAACACAGGGTGGACAAGACAGCTTGAGCGCAAATGTTGTCGAGTGCC
CACCGTCCCCAGCACCACCTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCTCTCCCCCA
AAACCCAAGGACACCCCTCATGATCTCCGGACCCCTGAGGTACGTGCGTG
GGTGGACGTGAGCCACGAAGAGCCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACG
GCGTGGAGGTGCAATAATGCAAGACAAGGCCACGGGAGGACAGTCAACAGC
ACGTTCCGTGTTGTCAGCGTCTCACCGTTGTGACCAAGGACTGGCTGAACGG
CAAGGAGTACAAGTGCAGGCTCTCAACAAAGGCCTCCAGCCCCATCGAGA
AAACCATCTAAAACCAAAGGGCAAGCCGAGAACCCAGGTGTACACCCCTG
CCCCCATCTCCGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTGAGCCTGACCTGCTGGT
CAAAGGCTTCTACCCCAAGGAGACATCCCGTGGAGTGGGAGACATGGGAGC
CGGAGAACAACTACAAGACCAACCTCCATGCTGGACTCCGACGGCTCTTC
TTCCTCTACAGCAAGCTACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGAAACGT
CTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAACCAACTACACGCAGAAGA
GCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAATGA (서열 8)

도면1i

4.8.1 중쇄 단백질

MEFGLSWFLVALLRGVQC QVQLVESGGVVQPGRSRLSLCTASGFTFSN
YGMHWVRQAPKGLEWVAIWYDGSNKHYGDSVKGRFTISSLNSKNTLYLQMN
SLRAEDTAVYYCARGERLGSYFDYWGQGLTVVSSASTKGPSVPLAPCSRST
SESTAAALGCLVKDYFPEPVWSWNSGALTSGVHTFPAPLQSSGLYSLSSVVT
PSSNFGTQTYTCNVNDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPCCPAPPVAGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAAKTPREEQFNS
TFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKPQQPREPVYTL
PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMULDSDGSF
FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
(서열 9)

도면1j

4.8.1 카파 쇄 DNA

**ATGGAAACCCAGCGCAGCTCTCTTCCCTGCTACTCTGGCTCC
CAGATACCAACCGGA**GAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCGTCTT
TGTCTCCAGGGAAAGAGGCCACCCCTCCTGCAGGACAGCAGTGTAGCAGCAGT
TACCTTAGCCTGGTACCGCAGAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCCTCATCTA
TGGTGCATCCAGCAGGGCACTGGCATCCCAGACAGGTTAGTGGCAGTGGGT
CTGGGACAGACTTCACCTCACCATCAGCAGACTGGAGCTGAAGATTTGCA
GTCTATTACTGTCAGCAGTATGGCATTCTCACCTTCAGTGGCAGGAGGAC
CAAGGTGGAGATCAAGCGAACTGTGGCTGACCACATCTGTCTTCTATCTCCGC
CATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTCGCTGTAAT
AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCA
ATCGGGTAACTCCCAGGAGACTGTCAAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCT
ACAGCCTCAGCAGCACCCCTGAGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAA
GTCTACGCCGAGTCACCCATCAGGGCTGAGCTCGCCGTCACAAAGAG
CTTCAACAGGGAGAGTGTAG (서열 10)

도면1k

4.8.1 카파 쇄 단백질

**METPAQLLFLLLLWL PDTTGEIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCR
TSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEP
EDFA VYYCQQVGISPFTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL
SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC** (서열 11)

도면1l

6.1.1 중쇄 DNA

**ATGGAGTTGGGCTGAGCTGGGTTTCCTCGTTGCTTTTAAGAG
GTGTCCAGTGTCAGGTGCACTGGTGGAGCTGGGGAGGGCTGGTCAGC
CTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGAGCTGGCAGCTGGATTACCTTCAGTAGT
TATGGCATGCACTGGGTCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGCTGAGTGGGTGGC
AGTTATATGGTATGATGAGAACATAAACACTATGCAGACTCCGCAGGGCC
GATTCAACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGGCTGATCTGCAAATGAAC
AGCCTGAGAGGCCAGGACACGGCTGTATTACTGTGGAGAGCCGGACTGCT
GGGTTACTTGTACTGGGGCCAGGGAAACCCCTGGTACCGTCTCAGCCT
CCACCAAGGGCCCCTGGTCTCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCC
GAGAGCACAGCGGCCCTGGCTGCTGCAAGGACTACTTCCCAGACC
GACGGTGTGCTGGAACCTCAGGGCTGTGACCGAGCGGTGACACCTTCCCAG
CTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGTGACCGTGCCC
TCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTCACCTGCAACGTAGATCACAAGCCAG
CAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGAAATGTTGTCAGTGGCCAC
CGTGCCCAGCACCCACTGATCTCCGGACCCCTGAGGTGACGTGCGTGGTGGT
CCCAAGGAGCACCCCTGAGGTGACCTGAGGTGACGTGCGTGGACGGCG
GGACGTGAGGCCAGGAAGACCCCGAGGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGACGGCG
TGGAGGTGCAATAATGCAAGACAAAGCAGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACG
TTCCGTTGGTCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAAA
GGAGTACAAGTGCAGGCTCCAAACAAAGGCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAAA
CCATCTCCAAAACCAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGACACCCCTGCC
CCATCCCCGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTGACGCTGACCTGGCTGGTCAA
AGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGGAGTGGGAGAGCAATGGCAGCCGG
AGAACAACTACAAGACCAACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCTTC
CTCTACAGCAAGGCTACCGTGGACAAGAGCAGGTTGCAGCAGGGAAACGTCTT
CTCATGCTCGTGTGATGCAATGAGGCTGTCACAACCACACACCGAGAACAGGCC
TCTCCCTGTCCTCCGGGTAATGA (서열 12)**

도면1m

6.1.1 증쇄 단백질

MEFGLSWVFLVALLRGVQCQVQLVESGGGVVEPGRSLRLSCTASGFTFSS
YGMHWVRQAPGKGLEWAVIWIYDGSNKHYADSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMN
SLRAEDTAVYYCARAGLLGYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVPLAPCSRSTS
ESTAAALGCLVKDYFPEPVTVWSWNSGALTSGVHTPAVLQSSGLYSLSSVVTVP
SSNFGTQTYTCNVDHKPNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPK
PKDFTLMISRTPEVTCVWVDSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST
FRVSVSLTVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTIKTKGQPREGPVYTLP
PSREEMTKNQSLTCLVKGFYPSDIAEWESENQOPENNYKTTPPMLSDGSFF
LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(서열 13)

도면1n

6. 1. 1 카파 쇄 DNA

ATGGAAACCCCAGCGCAGCTTCCTTCCCTGCTACTCTGGCTCC
CAGATAACCAACCGGA GAAATTGTGTTGACGCAGCTCCAGGCACCCGTCTT
TGTCTCCAGGGAAAGAGCCACCCCTCCTGTAGGGCAGTCAAAGTGTAGC
AGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCAGGCTCCAGGCCCTCAT
CTATGGGTATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCACTGGCAGTG
GGTCTGGGACAGACTTCACCTCACGAGACTGGAGCCTGAAGAATT
GCAGTGTATTACTGTGAGCAGTATGGTATCTCACCAATTCACTTTCGGCCCTGG
GACCAAAGTGGATATCAAACGAACCTGGGCTGACCACATCTGCTTCATCTTCC
CGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGAACTGCCTCTGTTGTGCCTGCTG
AATAACTCTATCCAGAGAGGCCAACAGTGGAACTGAGTGGAAAGTGGATAACGCCCT
CCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA
CCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAC
AAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCTGAGCTCGCCGTACAAA
GAGCTCAACAGGGAGAGTGTAG (서열 14)

도면1o

6.1.1 카파 쇄 단백질

METPAQLLFLLLLWL PDTTGEIVL TQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVS
SYLA WYQQKPGQAPRPLIYGVSSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF
AVYYCQQYGI SPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVUCLL
NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLKADYEKH
KVYACEVTHQGLSSPVTKSFRGEC (서열 15)

도면1p

11.2.1 1-gG2 증쇄 DNA:

ATGGAGTTGGGCTGAGCTGGGTTTCCTCGTTGCTTTTAAGAG
GTGTCCAGTGT CAGGTGCAGCTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCAGC
CTGGAGGCTCCCTGAGACTCTCTGTGCAGCGTCTGGATTCACTTCAGTAGC
TATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGCTGGAGTGGGTGGC
AGTTATATGGTATGAGTAATAACTATGAGACTCCGTGAAGGGCC
GATTCAACATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGAAAC
AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTATTACTGTGAGAGATCCGAGGGG
AGCTACCCCTTAACTACTACTACCGTATGGAGCTGGGGCCAAGGGACCA
CGGTCACCGCTCCCTCACGCTCACAGGGCCCATCGGCTTCCCCCTGGCG
CCCTGCTCCAGGAGCACCTCCAGAGCACAGCGGGCTGGCTGCCTGGTCAA
GGACTACTTCCCCAACCGGTGACGGTGTGCGTGAACCTCAGGGCTCTGACCA
GCAGCGTGCACACCTTCCAGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACCTCCCTC
AGCAGCGTGTGACCGTGCCTCCAGCAACTTCGCGACCCAGACCTACACCTG
CAACGTAGATCACAGCCAGAACACCAAGGTGAGAACAGACTTGAGCGCA
AAATGTTGTGTCAGTGCCCACCGTGCCTGAGCACACCTGTGGCAGGACCGTCA
GTCTTCTCTTCCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCGGACCC
TGAGGTACCGTGTGGTGGAGCTGAGCCACGAAGACCCCAGGGTCCAGT
TCACACTGGTACGTGGACGGCTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGGCCACGG
GAGGAGCAGTCAACAGCACGTTCTGTGGTCACTGGTCTCCACCGTTGTGCA
CCAGGACTGGCTGAACGGAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCAAACAAAGGCC
TCCCGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAGGGCAGCCCCGAGAA
CCACAGGTGTACACCCCTGCCCTGGGAGGAGATGACCAAGAACCCAGGT
CAGCTGACCTGCCCTGGTCAAAGCTCTACCCAGCGACATGCCGTGGAGT
GGGAGAGCAATGGGAGCCGAGAACACTACAAGACCAACCTCCCATGCTG
GACTCCGACGGCTCCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGAGCAAGAGCAG
GTGGCAGCAGGGAAACGTCTCTCATGCTCCGTGATGCACTGAGGCTCTGCACA
ACCAACTACACCGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAATGA

(서열 16)

도면1q

11 - 2 - 1 IgG2 중쇄 단백질:

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAIVIY
DGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPRGATLY
YYYYGMDVWGGTTTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGLVLKDYFP
EPVTIVSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDH
KPSNTKVDKTVERKCCVECP CPAPPVAGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTC
VVVDVSHEDPEVQPNWYVDGVEVHNAKTPREQFNSTFRVSVLTVVHQDWL
NGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKQPREPQVYTLPSSREEMTKNQVSLTC
LVKGFYPSDIAVEWESENQOPENNYKTTPPMLSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALHNHTQKSLSLSPGK (서열 17)

도면1r

11.2.1 IgG2 카파 쇄 DNA:

ATGGACATGAGGGTCCCCGCTCAGCTCCTGGGCTCCGTACTCT
GGCTCCGAGGTGCCAGATGT GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC
 CTGCTCGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGCAAGTCAGAG
 CATTAAACAGCTATTAGATTGGTATCAGCAGAACCAAGGAAAGCCCCCTAAC
 TCC TGATCATGCTGCATCCAGTTGCAAAGTGGGTCATCAAGGTTCA
 GGCA GTGGATCTGGGACAGATTCACTCTCACCATCAAGCAGTCAGCAACCTGA
 AGATTTGCAACTTACTGTCAACAGATTACAGTACTCCATTCACTTTCG
 GCCCTGGGACCAAAGTGGAAATCAAACCGAACTGTGGCTGCACCATCTGCTTC
 ATCTTCCCGCCATCTGTAGGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCCTGTGTTGTG
 CCTGCTGAATAACTCTATCCCAGAGGAGGCGAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATA
 ACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGAGGAGCTGTCACAGAGCAGCACAGAAG
 GACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA
 GAAAACACAAAGTCTACCCCTGCGAAGTCACCCATCAGGCCTGAGCTCGCCCG
 TCACAAAGAGCTAACAGGGAGAGTGTAGTGA (서열 18)

도면1s

11.2.1 IgG2 카파 쇄 단백질:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCPASQSINSYLDWYQQKPGKAPKLLIYAASS
 LQSGVPSRFSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQYYSTPFTFGPGTKVEI
 KRTVAAPSVFIFPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWVKVDNALQSGNS
 QESVTEODSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG
 EC (서열 19)

도면2a

CDR	0050	3.1]	4.1.]	4.8.]	4.0/2	4.1/3]	4.1/3]	6.1.]	11.2.]	11.6.]	11.7.]	12.3.1]	12.9.1]
	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G
	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V
	Q	Q	Q	Q	P	P	P	P	P	P	P	P	P
	P	P	P	P	G	G	G	G	G	G	G	G	G
	G	G	G	G	R	R	R	R	R	R	R	R	R
	R	R	R	R	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	S	S	S	S	L	L	L	L	L	L	L	L	L
	L	L	L	L	R	R	R	R	R	R	R	R	R
	R	R	R	R	L	L	L	L	L	L	L	L	L
	L	L	L	L	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	S	S	S	S	C	C	C	C	C	C	C	C	C
	C	C	C	C	A	A	A	A	A	A	A	A	A
	A	A	A	A	V	T	V	A	A	A	A	A	A
	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
CDRL	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	N	

도면2b

(OR)	DPSQ	3.1]	4.1]	4.8]	4.102]	4.13]	4.143]	6.1]	11.2]	11.6]	11.7]	123.1]	129.1]
W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V
R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q
A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G
K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K
G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G
L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V
A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
→	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V
I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G
(OR2)	S	S	R	S	R	R	S	S	S	S	S	S	S
N	N	N	N	N	N	N	N	N	H	H	N	N	N
K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K
Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Y	Y	Y	H	D	D	H	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
▼													

도면2c

(DR)	DE50	31.1	41.1	48.1	49.0.2	413.1	414.3	61.1	112.1	116.1	117.1	123.1.1	129.1.1
CDR2	A	A	A	G	A	A	A	A	A	A	A	A	A
	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	E
	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
←	V	V	V	V	V	V	V	A	V	V	V	V	V
	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K
	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G
	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R

도면2d

CDR	DB50	3.1.1	4.1.1	4.8.1	4.10.2	4.13.1	4.14.3	6.1.1	11.2.1	11.6.1	11.7.1	12.3.1.1	12.9.1.1
D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K
N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q
M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
A	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V
Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
G	G	G	V	V	V	A	D	G	G	D	G	D	D

도면2e

DR	DR50	3.1.1	4.1.1	4.8.1	4.10.2	4.13.1	4.14.3	6.1.1	11.2.1	11.6.1	11.7.1	12.3.1.1	12.9.1.1
↑	A	G	E	A	A	A	G	P	A	T	S	Q	
	R	H	R	P	P	P	L	R	V	M	Y	G	
DR3	I	F	L	L	L	L	G	V	I	Y	T	G	
↓	J	G	G	G	G	G	A	V	V	D	G		
←	T	P	S	P	P	P	Y	T	P	V	F	W	
	P	P	Y	L	L	L	F	L	A	G	W	Y	
	C	D	F	D	D	D	V	A	T	S	G		
	M	Y	D	Y	Y	Y	Y	M	L	G	G		
	D	W	Y	W	W	W	Y	D	D	R	F		
	V	G	W	G	G	G	Y	V	Y	G	D		
	W	Q	G	Q	Q	Q	Y	W	W	F	G		
	G	G	Q	G	G	G	G	G	G	N	W		
	Q	T	G	T	T	T	M	Q	Q	D	G		
	G	L	T	L	L	L	D	G	G	V	Q		
	T	V	L	V	V	V	V	T	T	W	G		
	T	T	V	T	T	T	W	T	L	G	T		
	V	V	T	V	V	V	V	G	V	V	Q	L	
	T	S	V	S	S	S	Q	T	T	G	V		
	V	S	S	S	S	S	G	V	T	V	V		
	S	A	S	A	A	A	T	S	S	T	V		
	S	S	A	S	S	S	T	S	S	V	S		
	A	T	S	T	T	T	V	A	A	T	S		
	S	K	T	K	K	K	T	S	S	V	A		
	T	G	K	G	G	G	V	T	T	S	S		
	P	G	P	P	P	P	S	K	K	T	S		
	G	S	P	S	S	S	S	G	G	A	K		

도면2f

CDR	DPSG	31.1	41.1	48.1	4102	413.1	414.3	61.1	112.1	115.1	117.1	1231.1	129.11
	P	V	S	V	V	V	V	A	P	S	G		
	S	F	V	V	V	V	S	S	T	P			
	V	P	F	P	P	P	P	T	V	K	S		
	F	L	P	L	L	L	K	F	F	G	V		
	P	A	L	A	A	A	A	G	P	P	F		
	L	P	A	P	P	P	P	L	L	S	P		
	A	C	P	C	C	C	S	A	A	V	L		
	P	S	C	S	S	S	V	P	F	A			
	C	R	S	R	R	R	F	C	C	P			
	S	S	R	S	S	S	P	S	S	L	C		
	R	T	S	T	T	T	L	R	R	A	S		
	S	S	T	S	S	S	A	S	S	P	R		
	T	E	S	E	E	E	P	T	T	C	S		
	S	S	E	S	S	S	C	S	S	S	T		
	E	T	S	T	T	T	S	E	E	R			
							S						

도면2g

(DR.	0850	31.)	41.)	48.)	4102	413.)	4143	611)	112.)	116.)	117.)	1231.)	1291.)
	S	A	T	A	A	A	A	R	S	S	S	E	
	T	A	A	A	A	A	A	S	T	T	T	S	
	A	L	A	L	L	L	L	T	A	A	S	T	
		A	G	L	G	G	G	S	A	A	E	A	
		L	C	G	C	C	C	E	L	L	S	A	
		G	L	C	L	L	L	S	G	C	T	L	
		C	V	L	V	V	V	T	C	C	A	G	
		L	K	V	K	K	K	A	L	L	A	C	
		V	D	K	D	D	D	A	V	V	L		
		K	Y	D	Y	Y	Y	L	K	G	V		
		D	F	Y	F	F	F	G	D	D	C	K	
		Y	P	F	P	P	P	C	Y	Y	L	D	
		E	P	E	E	E	E	L	F	F	V	Y	
		P	P	E	P	P	P	V	P	P	K	F	
		E	V	P	V	V	V	K	E	E	D	P	
		P	T	V	T	T	T	D	P	P	Y	E	
		V	V	T	V	V	V	Y	V	F	P	V	
		T	S	V	S	S	S	F	T	P	V		
		V	W	S	W	W	W	P	V	E	T		
		S	N	M	N	N	N	E	P	V	S		
		M	S	N	S	S	S	P		V	W		
		N	G	G	G	G	G	V		T	N		
		A	G	A	A	A	A	T	V		S		
		G	L	A	L	L	L	V					

도면2h

CDR	DPSU	31.1	41.1	48.1	410.2	413.1	414.3	61.1	112.1	116.1	117.1	123.1	129.1
	A	T	L	T	T	T	S	S	M		N	W	G
	L	S	T	S	S	S						S	A
	T	G	S	G	G	G	N					S	L
	S	V	G	V	V	V	S					G	T
	G	H	V	H	H	H	G					A	S
	V	T	H	T	T	T	A					L	G
	H	P	T	F	F	F	L					T	V
	T	P	P	P	P	P	T					S	H
	F	A	P	A	A	A	S					G	T
	P	V	A	V	V	V	G					V	F
	A	L	V	L	L	V	H					H	
	V	Q	Q	Q	H	H	T					F	
	L											P	
	Q											A	
												V	

도면3

DR-65 또는 4-31 유전자 쟁성물
VSGGSISSGGYWMSIRQHPGKGLEMGYIYSSSTYNNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVPAADTAVVYCAR
(서일 20) CDR1 CDR2

2. 1. 3 중쇄 단백질
SGFGLVKPSQILSLTCTVGGSISSGGHWSWIROHPGKGLEMIGIYVYIGNTVNNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVVY
YCARDSGDYVGIDWCGQTTVVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCIVKDVPEPVITWSNGALTSGVHHTPAVLO
(서일 21) CDR3

도면4a

A27 유전체 세포를
ELVITQSPGILSLSGERATLSCRASOSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLIYGASSRAIGIPDRFSGSGSGIDFTLTISRLEPEDFAVYY
COOYGSSP
CDR3
(서일 22)

4.1.1 카파 쇠 단백질
QSPGTLSSLSPGERATLSCRASOSI**T**SSFLAWYQQRPGQAPRLIYGASSRAIGIPDRFSGSGSGIDFTLTISRLEPEDFAVYY
COOYGTSPWTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAPIASVWCLNNFYPREAK
CDR3
(서일 23)

4.8.1 카파 쇠 단백질
QSPGTLSSLSPGERATLSCR**T**TS**00**VSSSYLAWYQQKPGQAPRLIYGASSRAIGIPDRFSGSGSGIDFTLTISRLEPEDFAVYY
COOYGTSPFTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAPIASVWCLNNFYPREAKVQ
CDR3
(서일 24)

4.14.3 카파 쇠 단백질
GTLSLSPGERATLSCR**A**SQV**0**SSYLAWYQQKPGQAPRLIYGASSRAIGIPDRFSGSGSGIDFTLTISRLEPEDFAVYY
COOYGRSPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAPIASVWCLNNFYPREAKVQ
CDR3
(서일 25)

도면4b

6. 1. 1 카파 쇄 단백질
 QSPGTLSISPGERATLSCRASQSVSYLAQKPGQAPRPLIYGVSSRAIGIPDPRFSGSGSGIDFTLTISRLPEDFAVYY
 CDR1 CDR2
COOYGLESPTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQ
 CDR3
 (서월 26)

4. 10. 2 카파 쇄 단백질
 SPGTLISPGERATLSCRASQS**ISSNE**LAQYQQKPGQAPRLLIYR**PSSRA**TGIPPSFSGSGSGTDFLTISRLPEDFALYY
 CDR1 CDR2
COOYG**TSP**TFPGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQ
 CDR3
 (서월 27)

4. 13. 1 카파 쇄 단백질
 QSPGTLSISPGERATLSCRASQSVSYLAQKPGQAPRLLIY**GASSRAT**GIPDPRFSGSGSGIDFTLTISRLPEDFAVYY
 CDR1 CDR2
COOYG**GRP**TFPGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKGG
 CDR3
 (서월 28)

도면5

01.2 유전자 쟁성물
DQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASO**S**I**T****S****I****L****O****G****V****P****S****R****F****R****G****S****G****T****N****F****L****T****I****N****S****L****H****E****D****E****F****A****T****V****C****O****S****S****T****P**
서월 29

3.1.1 개파 쇄 단백질

QSPSSLASASVGDRVITICRASO**S**I**T****S****I****L****O****G****V****P****S****R****F****R****G****S****G****T****N****F****L****T****I****N****S****L****H****E****D****E****F****A****T****V****C****O****S****S****T****P**
CDR1 CDR2 CDR3

FGPCTKVDIRKRTVAAPS**V****F****I****F****P****S****D****E****Q****K****S****O****T****A****S****V****C****L****N****M****R****E****A****K****U****Q****W****K****U****D****N****A****L****O****S**
(SEQ ID NO: 30) CDR3

11.2.1 개파 쇄 단백질

PSSLSASVGDRVITICRASO**S**I**T****S****I****L****O****G****V****P****S****R****F****R****G****S****G****T****D****F****L****T****I****S****S****L****O****P****E****D****A****T****V****C****O****Y****S****P****F**
CDR1 CDR2 CDR3
FGPGTKVEIKRTVAAPS**V****F****I****F****P****S****D****E****Q****K****S****O****T****A****S****V****C****L****N****M****R****E****A****K****U****Q****W****K****U****D****N****A****L****O****S**
(서월 31)

11.6.1 개파 쇄 단백질

TQSSSLASASVGDRVITICRASO**S**I**T****S****I****L****O****G****V****P****S****R****F****R****G****S****G****T****D****F****L****T****I****S****S****L****O****P****E****D****A****T****V****C****O****Y****S****P****F**
CDR1 CDR2 CDR3

FGPCTKVDIRKRTVAAPS**V****F****I****F****P****S****D****E****Q****K****S****O****T****A****S****V****C****L****N**
(서월 32)

11.7.1 개파 쇄 단백질

TQSSSLASASVGDRVITICRASO**S**I**T****S****I****L****O****G****V****P****S****R****F****R****G****S****G****T****D****F****L****T****I****S****S****L****O****P****E****D****A****T****V****C****O****Y****S****P****F**
CDR1 CDR2 CDR3
FGPGTRVIDERTVAAFPSVFIFPPSDEQKSGTASAVCLNNFYPREAKVQWKVDNAY
(서월 33)

도면6

A10/A26 유전자 생성물

EIVLTIQSSPDFQSVTPEKVITICRASOSIGSSLHWYQQKPDOSPKILLIKYASSQSFSGVPSRFSGSGSGNFTLTINSLEAATYY

CDR1

CDR2

CHOSSELPQ

CDR3

(서일 34)

2. 1. 3 카파 쇄 단백질

SPDFQSVPKEKVITICRASSOSIGSSLHWYQQKPDOSPKILLIKYASSQSFSGVPSRFSGSGSGNFTLTINSLEAATYYC

CDR1

CDR2

HOSSSIPLIIFGGGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDBQLSGTASSVCLNNFYPREAKVQMKVDNALQSGNSQE

CDR3

(서일 35)

도면7

A17 유전자 생성물

DVVMQTQSPSLPVTLGQPASISCRSSQLVYSDGNTYLNWFQQRPGQSPRRLIYKVSNRDRSGVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGVY

CDR1

YCMQGTHIPR

CDR2

CDR3

(서열 36)

12. 3. 1 가파 쇄 단백질

PLSLPVTLGQPASISCRSSQLVYSDGNTYLNWFQQRPGQSPRRLIYKVSNRDRSGVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGVY

CDR1

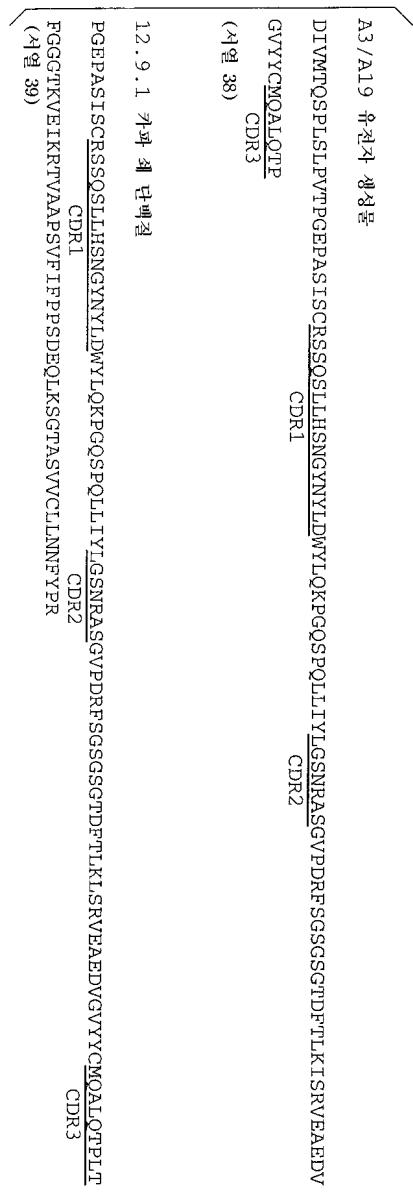
CDR2

MOGSHWPPFGQGTKVIKRTVAAPSVFIFPPSDELIKSGTASVVCLNNFYP

CDR3

(서열 37)

도면8



<110> PFIZER PRODUCTS INC.
<120> USES OF ANTI-CTLA-4 ANTIBODIES
<130> PC23019A
<140>
<141>
<150> 60/293042
<151> 2001-05-23
<160> 39
<170> PatentIn Ver. 2.1
<210> 1
<211> 1392
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 1

atggagtttggctgagctgggtttcctcgttgctcttaagagggtgtccagtgtcag 60
 gtgcagctgg tggagtcgg gggaggcggtgtccagccctgagactctcc 120
 tgttagcgt ctggattcac cttcagtagc catggcatgc actgggtccg ccaggctcca 180
 ggcaaggggc tggagtggttgcagttata tggtatgatgaagaaataatactatgca 240
 gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgttctg 300
 caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgcgag aggaggtcac 360
 ttccgtcctt ttgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc agcctccacc 420
 aaggcccattcggtctccc cctggcgccc tgctccagga gcacccctcgagcacagcg 480
 gcccctggct gcctggtaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtc gtggactca 540
 ggcgcgtctga ccagcggcgt gcacacccctc ccagctgtcc tacagtctc aggactctac 600
 tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctc agcaacttcg gcacccagac ctacacctgc 660
 aacgttagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga cagttgagcg caaatgttgt 720
 gtcgagtgcc caccgtgccc agcaccacct gtggcaggac cgtcagtttccctt 780
 ccaaaaacca aggacaccct catgatctcc cggaccctcg aggtcacgtcg 840
 gacgtgagcc acgaagaccc cgaggtccag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 900
 cataatgcca agacaaaagcc acggggaggag cagttcaaca gcacgttcc tgggtcagc 960
 gtcctcaccatcggtgcacca ggactggctg aacggcaagg agtacaagtgc 1020
 aacaaaaggcc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aaaccaaagg gcagccccga 1080
 gaaccacagg tgcacccctt gccccatcc cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc 1140
 ctgacctgcc tggtaaaagg cttctacccc agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1200
 gggcagccgg agaacaacta caagaccaca cctccatgc tggactccga cggctccccc 1260
 ttcccttaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1320
 tgctccgtga tgcacccatcggtgcacca cactacacgc agaagagccct ctcctgtct 1380
 ccgggtaaat ga 1392

<210> 2

<211> 1999

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

atggagtttggctgagctgggtttcctcgttgctcttaagagggtgtccagtgtcag 60
 gtgcagctgg tggagtcgg gggaggcggtgtccagccctgagactctcc 120
 tgttagcgt ctggattcac cttcagtagc catggcatgc actgggtccg ccaggctcca 180
 ggcaaggggc tggagtggttgcagttata tggtatgatgaagaaataatactatgca 240
 gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgttctg 300
 caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgcgag aggaggtcac 360
 ttccgtcctt ttgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc agctagcacc 420
 aaggcccattcggtctccc cctggcgccc tgctccagga gcacccctcgagcacagcg 480
 gcccctggct gcctggtaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtc gtggactca 540
 ggcgcgtctga ccagcggcgt gcacacccctc ccagctgtcc tacagtctc aggactctac 600
 tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctc agcaacttcg gcacccagac ctacacctgc 660
 aacgttagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga cagttggtga gaggccagct 720
 cagggaggaga gggtgtctgc tggaaaggccag gctcagccct cctgccttggc cgcaccccg 780
 ctgtgcagcc ccagccagg gcagcaaggc aggccccatc tgcacccatc cccggaggcc 840
 tctgcctccccc ccactcatgc tcaggagag ggtcttctgg cttttccac caggctccag 900
 gcagggcacag gctgggtgcc cctaccccg gcccttcaca cacagggca ggtgccttggc 960
 tcagacctgc caaaagccat atccggagg accctgcccc tgacctaagc cgacccaaa 1020
 ggc当地actg tccactccct cagctcgac accctcttc cttccatc cggactactc 1080
 ccaatcttct ctctgcagag cggaaatgtt gtgtcgagtg cccaccgtgc ccaggtaaagc 1140
 cagggcaggc ctcgcctcc agctcaaggc gggacaggtg cccttagagta gcctgcattcc 1200
 agggacaggc cccagctgg tgcacccatc tccacccatc tctcttctc agcaccaccc 1260
 gtggcaggac cgtcagtttccctt cccatcggtgcacca cccatcggtgcacccatc 1320

cggaccctg aggtcacgtg cgtgggtgg gacgtgagcc acgaagaccc cgaggtccag 1380
 ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggtg cataatgcc aagacaagcc acgggaggag 1440
 cagttcaaca gcacgttccg tgtggtcagc gtcctcaccg ttgtgcacca ggactggctg 1500
 aacggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaaggcc tcccagcccc catcgagaaa 1560
 accatctcca aaaccaaagg tgggaccgc ggggtatgag ggccacatgg acagaggccg 1620
 gctcgccca ccctctgccc tgggagtgac cgctgtgcca acctctgtcc ctacagggca 1680
 gccccgagaa ccacagggt acaccctgcc cccatcccgg gaggagatga ccaagaaccca 1740
 ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctaccccagc gacatgccc tggagtggga 1800
 gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacacct cccatgctgg actccgacgg 1860
 ctccttcttc ctctacagca agctcacgt ggacaagagc aggtggcagc agggaaacgt 1920
 cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga aggcctctc 1980
 cctgtctccg gtaaatga 1999
 <210> 3
 <211> 463
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 3

Met	Glu	Phe	Gly	Leu	Ser	Trp	Val	Phe	Leu	Val	Ala	Leu	Leu	Arg	Gly
1														15	
Val	Gln	Cys	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln
														30	
Pro	Gly	Arg	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Val	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe
														45	
Ser	Ser	His	Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu
														60	
Glu	Trp	Val	Ala	Val	Ile	Trp	Tyr	Asp	Gly	Arg	Asn	Lys	Tyr	Tyr	Ala
														80	
Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn
														95	
Thr	Leu	Phe	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val
														110	
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Gly	His	Phe	Gly	Pro	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly
														125	
Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser
														140	
Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala
														160	
Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val
														175	
Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala
														190	
Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val
														205	
Pro	Ser	Ser	Asn	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His
														220	
Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Thr	Val	Glu	Arg	Lys	Cys	Cys
														240	
Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val
														255	
Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr
														270	
Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	

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

<210> 4

<211> 1392

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 4

atggagtttg ggctgagctg ggtttccctc gttgctctt taagagggtgt ccagtgtcag 60
gtgcagctgg tggagtctgg gggaggcggtg gtccagcctg ggaggtccct gagactctcc 120
tgttagcgt ctggattcac cttcagtagc catggcatgc actgggtccg ccaggctcca 180
ggcaaggggc tggagtgggt ggcagttata tggtatgtat gaagaaataa atactatgca 240
gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtttctg 300
caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgcgag aggaggtcac 360
ttcggtcctt ttgactactg gggccagggta accctggta ccgtctccctc agcctccacc 420
aagggccat cggcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gggcacagcg 480
gccctgggct gcctggtaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgc gtggactca 540
ggcgctctga ccagcggcgt gcacacccctc ccagctgtcc tacagtcctc aggactctac 600
tccctcagca gcgtggtgac cgtccctcc agcaacttcg gcacccagac ctacacctgc 660
aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga cagttgagcg caaatgttgc 720
gtcgagtgcc caccgtgccc agcaccaccc gtggcaggac cgtcagtttcc cctcttcccc 780
ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccctg aggtcacgtg cgtgggtgg 840
gacgtgagcc acgaagaccc cgaggtccag ttcaactgggt acgtggacgg cgtggaggtg 900
cataatgcca agacaaagcc acggggaggag cagttccaaa gcacgttccg tgtggtcagc 960
gtcctcaccc ttgtgaccca ggactggctg aacggcaagg agtacaagtg caaggtctcc 1020
aacaaaggcc tcccagcccc catcgagaaaa accatctcca aaaccaaagg gcagccccga 1080
gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc 1140
ctgacctgcc tggtaaaagg cttctacccc agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1200
ggcagccgg agaacaacta caagaccaca cctcccatgc tggactccga cggtccttc 1260
ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1320
tgctccgtga tgcacatgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1380
ccgggtaaat ga 1392

<210> 5
 <211> 463
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 5

Met	Glu	Phe	Gly	Leu	Ser	Trp	Val	Phe	Leu	Val	Ala	Leu	Leu	Arg	Gly
1		5				10								15	
Val	Gln	Cys	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln
	20					25							30		
Pro	Gly	Arg	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Val	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe
	35					40							45		
Ser	Ser	His	Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu
	50					55							60		
Glu	Trp	Val	Ala	Val	Ile	Trp	Tyr	Asp	Gly	Arg	Asn	Lys	Tyr	Tyr	Ala
	65					70							75		80
Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn
	85					90							95		
Thr	Leu	Phe	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val
	100					105							110		
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Gly	His	Phe	Gly	Pro	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly
	115					120							125		
Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser
	130					135							140		
Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala
	145					150							155		160
Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val
		165				170							175		
Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala
		180				185							190		
Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val
		195				200							205		
Pro	Ser	Ser	Asn	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His
	210					215							220		
Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Thr	Val	Glu	Arg	Lys	Cys	Cys
	225					230							235		240
Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val
		245				250							255		
Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr
		260				265							270		
Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu
		275				280							285		
Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys
		290				295							300		
Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Gln	Ser	Thr	Phe	Arg	Val	Val	Ser
	305					310							315		320
Val	Leu	Thr	Val	Val	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys
			325			330							335		
Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile
			340			345							350		
Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro
			355			360							365		
Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu

370	375	380
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn		
385	390	395
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser		400
405	410	415
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg		
420	425	430
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu		
435	440	445
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
450	455	460
<210> 6		
<211> 708		
<212> DNA		
<213> Homo sapiens		
<400> 6		
atggaaaccc cagcgcagct tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccgga 60		
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtcttgc ctccagggga aagagccacc 120		
ctctcctgca gggccagtca gagtattagc agcagcttct tagcctggta ccagcagaga 180		
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatacca gcagggccac tggcatccca 240		
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 300		
cctgaagatt ttgcagtgtt ttactgttag cagtagttgtt cctcaccctg gacgttcgcc 360		
caagggacca aggtggaaat caaacgaact gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 420		
ccatctgatg agcagttgaa atctggaaact gcctctgttg tgtgcctgtt gaataacttc 480		
tatcccgag aggccaaagt acagtggaaag gtggataacg ccctccaatc ggtaactcc 540		
caggagatg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagaccctg 600		
acgctgagca aagcagacta cgagaaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag 660		
ggcctgagct cgcccgacaa aagagcttc aacaggggag agtgttag		708
<210> 7		
<211> 235		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 7		
Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro		
1	5	10
15		
Asp Thr Thr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser		
20	25	30
Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser		
35	40	45
Ile Ser Ser Ser Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala		
50	55	60
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro		
65	70	75
80		
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile		
85	90	95
Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr		
100	105	110
Gly Thr Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
115	120	125
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu		
130	135	140
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe		

50	55	60
Glu Trp Val Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys His Tyr Gly		
65	70	75
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ser Lys Asn		
85	90	95
Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val		
100	105	110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Glu Arg Leu Gly Ser Tyr Phe Asp Tyr Trp		
115	120	125
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro		
130	135	140
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr		
145	150	155
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr		
165	170	175
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro		
180	185	190
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr		
195	200	205
Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp		
210	215	220
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys		
225	230	235
Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser		
245	250	255
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg		
260	265	270
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro		
275	280	285
Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala		
290	295	300
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val		
305	310	315
Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr		
325	330	335
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr		
340	345	350
Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu		
355	360	365
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys		
370	375	380
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser		
385	390	395
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp		
405	410	415
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser		
420	425	430
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala		
435	440	445
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys		
450	455	460

<210> 10

<211> 702

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 10

atggaaaccc cagcgcagct tcttttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccgga 60
 gaaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtcttgc 120
 ctctcctgca ggaccagtgt tagcagcagt tacttagcct ggtaccagca gaaacctggc 180
 caggctccca ggctcctcat ctatggtgca tccagcaggg ccactggcat cccagacagg 240
 ttcaagtggca gtgggtctgg gacagacttc actctcacca tcagcagact ggagcctgaa 300
 gattttgcag tctattactg tcagcagtat ggcacatcac ccttcactt cggcgagg 360
 accaaggtgg agatcaagcg aactgtggct gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct 420
 gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc 480
 agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat aacgcctcc aatcggtaa ctcccaggag 540
 agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg 600
 agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgca aagtacacca tcagggcctg 660
 agctcgcccc tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgtt ag 702

<210> 11

<211> 233

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

Met	Glu	Thr	Pro	Ala	Gln	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Leu	Trp	Leu	Pro
1														
														15

Asp	Thr	Thr	Gly	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Gly	Thr	Leu	Ser
														20	30

Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Thr	Ser	Val	Ser
														35	45

Ser	Ser	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg
														50	60

Leu	Leu	Ile	Tyr	Gly	Ala	Ser	Ser	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg
														65	80

Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg
														85	95

Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Gly	Ile
														100	110

Ser	Pro	Phe	Thr	Phe	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	
														115	125

Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu
														130	140

Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro
														145	160

Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly
														165	175

Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr
														180	190

Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His
														195	205

Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val
														210	220

Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys

225				230
-----	--	--	--	-----

<210> 12

<211> 1392

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 12

atggagttt ggctgagctg ggtttcctc gttgcttt taagaggtgt ccagtgtcag 60
 gtgcagctgg tggagtcgtt gggaggcggt gtcgagccgt ggaggtccct gagactctcc 120
 tgtacagcgt ctggattcac cttcagtagt tatggcatgc actgggtccg ccaggctcca 180
 ggcaaggggc tggagtggtt ggcagttata tggtatgtg gaagcaataa acactatgca 240
 gactccgcga agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgttatctg 300
 caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgcgag a gccggactg 360
 ctgggttact ttgactactg gggccaggga accctggtaa ccgtctccctc agcctccacc 420
 aaggccccat cggtttccc cctggcgccc tgctccagga gcacccctcg gaggcacagcg 480
 gcccctggct gcctggtaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgc gtggaaactca 540
 ggcgcgtctga ccagcggcgt gcacacccctc ccagctgtcc tacagtcctc aggactctac 600
 tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcaacttcg gcacccagac ctacacctgc 660
 aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga cagttgagcg caaatgttgt 720
 gtcgagtgcc caccgtgccc agcaccacccgtt cctttcccc 780
 caaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggaccctcg aggtcacgtg cgtgggtgg 840
 gacgtgagcc acgaagaccc cgaggtccag ttcaacttgtt acgtggacgg cgtggagggtg 900
 cataatgccca agacaaaagcc acggggaggag cagttcaaca gcacgttccg tgggtcagc 960
 gtcctcaccg ttgtgcacca ggactggctg aacggcaagg agtacaagtg caaggtctcc 1020
 aacaaaggcc tcccaagcccc catcgagaaa accatctcca aaaccaaagg gcagccccga 1080
 gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc 1140
 ctgacctgcc ttgtcaaagg cttctaccctc agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1200
 gggcagccgg agaacaacta caagaccaca cctccatgc tggactccg cggctccctc 1260
 ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcagggaa cgtttctca 1320
 tgctccgtga tgcataggc tctgcacaac cactacacgc agaagagccct ctcctgtct 1380
 ccgggttaat ga 1392

<210> 13

<211> 463

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 13

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Leu Leu Arg Gly

1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Glu

20 25 30

Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe

35 40 45

Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu

50 55 60

Glu Trp Val Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys His Tyr Ala

65 70 75 80

Asp Ser Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn

85 90 95

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val

100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Leu Leu Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145	150	155	160												
Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val
165	170	175													
Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala
180	185	190													
Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val
195	200	205													
Pro	Ser	Ser	Asn	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His
210	215	220													
Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Thr	Val	Glu	Arg	Lys	Cys	Cys
225	230	235													
Val	Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val
245	250	255													
Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr
260	265	270													
Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu
275	280	285													
Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys
290	295	300													
Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Val	Val	Ser
305	310	315													
Val	Leu	Thr	Val	Val	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys
325	330	335													
Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile
340	345	350													
Ser	Lys	Thr	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro
355	360	365													
Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu
370	375	380													
Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn
385	390	395													
Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Met	Leu	Asp	Ser
405	410	415													
Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg
420	425	430													
Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu
435	440	445													
His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys	
450	455	460													

<210> 14

<211> 705

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 14

atggaaaccc cagcgcagct tctttccctc ctgctactct ggctcccaga taccaccgga 60
 gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtttgt ctccaggggga aagagccacc 120
 ctctcctgta gggccagtca aagtgttagc agctacttag cctggtagcca acagaaacct 180
 ggccaggctc ccaggcccc catctatggt gtatccagca gggccactgg catcccagac 240
 aggttcagtg gcagtggttc tgggacagac ttcaactctca ccatcagcag actggagcct 300
 gaagattttg cagtgtatta ctgtcagcag tatggtatct caccattcac ttccggccct 360
 gggaccaaag tggatatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 420
 tctgtatgagc agttgaaatc tggactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 480

cccaagagg ccaaagtaca gtgaaagggt gataacgccc tccaatcggg taactccag 540
 gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 600
 ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 660
 ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac agggagagt gttag 705

<210> 15

<211> 234

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 15

Met	Glu	Thr	Pro	Ala	Gln	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Leu	Trp	Leu	Pro
1														

5

10

15

Asp	Thr	Thr	Gly	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Gly	Thr	Leu	Ser

20

25

30

Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser

35

40

45

Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro

50

55

60

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

65

70

75

80

Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser

85

90

95

Arg	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Gly

100

105

110

Ile	Ser	Pro	Phe	Thr	Phe	Gly	Pro	Gly	Thr	Lys	Val	Asp	Ile	Lys	Arg

115

120

125

Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln

130

135

140

Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr

145

150

155

160

Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser

165

170

175

Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr

180

185

190

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

195

200

205

His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro

210

215

220

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

225 230

<210> 16

<211> 1413

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 16

atggagtttg ggctgagctg ggttttccctc gttgctcttt taagaggtgt ccagtgtcag 60
 gtgcagctgg tggagtctgg gggaggcggt gtccagccct ggaggtccct gagactctcc 120
 tgtcagcgt ctggattcac cttcagtagc tatggcatgc actgggtccg ccaggctcca 180
 ggcaaggggc tggagtgggt ggcagttata tggtatgtg gaagtaataa atactatgca 240
 gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgttatctg 300
 caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgcgag agatccgagg 360
 ggagctaccc ttactacta ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 420
 accgtctccct cagcctccac caagggccca tcggcttcc ccctggcgcc ctgctccagg 480

agcacctccg agagcacacgc ggccctggc tgcctggta aggactactt ccccaaccg 540
 gtgacggtgt cgtggaaactc aggcgctctg accagcggcg tgcacaccc cccagctgtc 600
 ctacagtcct caggactcta ctccctcaga cgcgtggta ccgtccctc cagcaacttc 660
 ggcacccaga cctacacctg caacgttagat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 720
 acagttgagc gcaaattgtt tgtcgagtgc ccaccgtgcc cagcaccacc tgtggcagga 780
 ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct 840
 gaggtcacgt gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ccgaggtcca gttcaactgg 900
 tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cacgggagga gcagttcaac 960
 agcacgttcc gtgtggtcag cgccctcacc gttgtgcacc aggactgct gaacggcaag 1020
 gagtacaagt gcaaggtctc caacaaaggc ctcccaagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1080
 aaaaccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag 1140
 atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtaaaag gcttctaccc cagcgacatc 1200
 gccgtggagt gggagagcaa tggcagccg gagaacaact acaagaccac acctccatg 1260
 ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1320
 cagcagggga acgtttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1380
 cagaagagcc tctccctgtc tccggtaaa tga 1413

<210> 17

<211> 451

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

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

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

245	250	255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His		
260	265	270
Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val		
275	280	285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe		
290	295	300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly		
305	310	315
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile		
325	330	335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val		
340	345	350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser		
355	360	365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		
370	375	380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		
385	390	395
Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val		
405	410	415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met		
420	425	430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser		
435	440	445
Pro Gly Lys		
450		
<210> 18		
<211> 714		
<212> DNA		
<213> Homo sapiens		
<400> 18		
atggacatga gggccccgc tcagtcctg gggctcctgc tactctggct ccgaggtgcc 60		
agatgtgaca tccagatgac ccagtctcca tcctccctgt ctgcatttgtt aggagacaga 120		
gtcaccatca cttggccggc aagtccagac attaacagct atttagattt gtatcagcag 180		
aaaccaggaa aagcccctaa actcctgatc tatgctgcat ccagtttgc aagtgggtc 240		
ccatcaaggat tcagtgccag tggatctgg acagatttca ctctcaccat cagcagtctg 300		
caacctgaag attttgcac ttactactgt caacagtatt acagtactcc attcactttc 360		
ggccctggga ccaaagtgg aatcaaacga actgtggctg caccatctgt cttcatcttc 420		
ccgccccatctg atgagcagtt gaaatctgg actgcctctg ttgtgtgcc gctgaataac 480		
ttcttatccca gagaggccaa agtacagtgg aaggtggata acgcccctcca atcgggttaac 540		
tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 600		
ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 660		
cagggcctga gctcgccctgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgttta gtga 714		
<210> 19		
<211> 214		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 19		
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
1	5	10
15		
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Tyr		

20	25	30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile		
35	40	45
Tyr Ala Ala Ser Ser 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 Ser Leu Gln Pro		
65	70	75
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Phe		
85	90	95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala		
100	105	110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly		
115	120	125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala		
130	135	140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln		
145	150	155
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser		
165	170	175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr		
180	185	190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser		
195	200	205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
210		
<210> 20		
<211> 76		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 20		
Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile		
1	5	10
Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr		
20	25	30
Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile		
35	40	45
Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val		
50	55	60
Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg		
65	70	75
<210> 21		
<211> 172		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 21		
Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Ile Leu Ser Leu Thr Cys		
1	5	10
Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly His Tyr Trp Ser Trp		
20	25	30
Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr		
35	40	45
Tyr Ile Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr		

50	55	60
Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser		
65	70	75
Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Gly		80
85	90	95
Asp Tyr Tyr Gly Ile Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val		
100	105	110
Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys		
115	120	125
Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys		
130	135	140
Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu		
145	150	155
Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln		160
165	170	
<210> 22		
<211> 96		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 22		
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
1	5	10
15		
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser		
20	25	30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu		
35	40	45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser		
50	55	60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu		
65	70	75
80		
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro		
85	90	95
<210> 23		
<211> 141		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 23		
Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu		
1	5	10
15		
Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Ser Phe Leu Ala Trp Tyr		
20	25	30
Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser		
35	40	45
Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly		
50	55	60
Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala		
65	70	75
80		
Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Thr Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln		
85	90	95
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe		
100	105	110
Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val		

115	120	125
Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys		
130	135	140
<210> 24		
<211> 141		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 24		
Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu		
1	5	10
		15
Ser Cys Arg Thr Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln		
20	25	30
Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg		
35	40	45
Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp		
50	55	60
Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr		
65	70	75
		80
Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ile Ser Pro Phe Thr Phe Gly Gly Thr		
85	90	95
Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe		
100	105	110
Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys		
115	120	125
Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln		
130	135	140
<210> 25		
<211> 139		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 25		
Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg		
1	5	10
		15
Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro		
20	25	30
Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr		
35	40	45
Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr		
50	55	60
Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys		
65	70	75
		80
Gln Gln Tyr Gly Arg Ser Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val		
85	90	95
Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro		
100	105	110
Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu		
115	120	125
Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln		
130	135	
<210> 26		
<211> 142		
<212> PRT		

<213> Homo sapiens

<400> 26

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

<210> 27

<211> 142

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 27

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

<210> 28

<211> 146

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 28

Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu
 1 5 10 15
 Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln
 20 25 30

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser
 35 40 45
 Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
 50 55 60
 Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val
 65 70 75 80
 Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Arg Ser Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly
 85 90 95
 Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
 100 105 110
 Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val
 115 120 125
 Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
 130 135 140
 Gly Gly
 145
 <210> 29
 <211> 95
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 29
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser 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 Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro
 85 90 95
 <210> 30
 <211> 152
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 30
 Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
 1 5 10 15
 Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Thr Tyr Leu Ile Trp Tyr Gln
 20 25 30
 Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Phe Leu Ile Ser Ala Thr Ser Ile
 35 40 45
 Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Arg Gly Ser Gly Ser Gly Thr
 50 55 60
 Asn Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu His Pro Glu Asp Phe Ala Thr
 65 70 75 80
 Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly
 85 90 95
 Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
 100 105 110

Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val
 115 120 125
 Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys
 130 135 140
 Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
 145 150
 <210> 31
 <211> 139
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 31
 Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
 1 5 10 15
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Tyr Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys
 20 25 30
 Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln
 35 40 45
 Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
 50 55 60
 Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
 65 70 75 80
 Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys
 85 90 95
 Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
 100 105 110
 Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
 115 120 125
 Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
 130 135
 <210> 32
 <211> 134
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 32
 Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
 1 5 10 15
 Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Ser Arg Tyr Leu Asn Trp Tyr
 20 25 30
 Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile Tyr Val Ala Ser
 35 40 45
 Ile Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Gly Phe Ser Ala Ser Gly Ser Gly
 50 55 60
 Pro Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
 65 70 75 80
 Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro
 85 90 95
 Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
 100 105 110
 Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
 115 120 125
 Val Cys Leu Leu Asn Asn
 130

<210> 33
<211> 150
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 33

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

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Cys Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr
20 25 30

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Val Leu Ile Tyr Ala Ala Ser
35 40 45

Ser Leu Gln Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
50 55 60

Ile Asp Cys Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
65 70 75 80

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ile Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro
85 90 95

Gly Thr Arg Val Asp Ile Glu Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
100 105 110

Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
115 120 125

Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
130 135 140

Lys Val Asp Asn Ala Tyr
145 150

<210> 34
<211> 96
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 34

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Ser
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Phe Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

<210> 35
<211> 155
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 35

Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr
1 5 10 15

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

Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Gln Ser

35	40	45
Phe Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp		
50	55	60
Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr		
65	70	75
Tyr Cys His Gln Ser Ser Ser Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Thr		
85	90	95
Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe		
100	105	110
Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys		
115	120	125
Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val		
130	135	140
Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu		
145	150	155
<210> 36		
<211> 100		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 36		
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly		
1	5	10
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser		
20	25	30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser		
35	40	45
Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro		
50	55	60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile		
65	70	75
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly		
85	90	95
Thr His Trp Pro		
100		
<210> 37		
<211> 139		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 37		
Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys		
1	5	10
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn		
20	25	30
Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys		
35	40	45
Val Ser Asn Trp Asp Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly		
50	55	60
Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp		
65	70	75
Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly Ser His Trp Pro Pro Thr Phe		
85	90	95
Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser		

100	105	110
Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala		
115	120	125
Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro		
130	135	
<210> 38		
<211> 100		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 38		
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly		
1	5	10
15		
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys 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 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		
100		
<210> 39		
<211> 133		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 39		
Pro Gly Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu		
1	5	10
15		
His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly		
20	25	30
Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly		
35	40	45
Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu		
50	55	60
Lys Leu Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met		
65	70	75
80		
Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu		
85	90	95
Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser		
100	105	110
Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn		
115	120	125
Asn Phe Tyr Pro Arg		
130		