

# (19)대한민국특허청(KR)

## (12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl.<sup>7</sup>  
A61K 39/395

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

(21) 출원번호 10-2002-0028317  
(22) 출원일자 2002년05월22일

(65) 공개번호 10-2002-0090873  
(43) 공개일자 2002년12월05일

(30) 우선권주장 60/293,042 2001년05월23일 미국(US)

(73) 특허권자 화이자 프로덕츠 인크.  
미국 06340 코넥티컷주 그로톤 이스턴 포인트 로드

(72) 발명자 한슨,더글라스,찰스  
미국06340코넥티컷주그로톤이스턴포인트로드화이자글로벌리써치앤  
드디벨롭먼트

무엘러,에일린,엘리오트  
미국06340코넥티컷주그로톤이스턴포인트로드화이자글로벌리써치앤  
드디벨롭먼트

(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 뉴클레오타이드 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  $\kappa$ (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  $\kappa$  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  $\kappa$  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  $\kappa$  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  $\kappa$  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 처리만으로는 효과가 없었다.

엘리슨 (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, 중앙 혈관형성, 척추 (spinal axis) 종양, 뇌간 신경교종, 하수체선종(下垂體腺腫), 카포시 육종 (Kaposi's sarcoma), 표피양암, 편평세포암, t-세포 림프종, 석면(石棉)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)시키기 위해 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  $IC_{50}$ 은 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 에피토프에 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 포함한다. 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, 면역조절제, 항-혈관형성제, 항-혈관 작용제, 신호 도입 억제제, 항증식제, 아파토티스 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, 특허 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)-벤젠술폰닐]-(1-히드록시카르바모일-시클로펜틸)-아미노]-프로피온산;

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

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

4-[4-(4-플루오로-페녹시)-벤젠술폰닐아미노]-테트라히드로-피란-4-카르복실산 히드록시아미드;

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

4-[4-(4-클로로-페녹시)-벤젠술폰닐아미노]-테트라히드로-피란-4-카르복실산 히드록시아미드;

(R) 3-[4-(4-클로로-페녹시)-벤젠술폰닐아미노]-테트라히드로-피란-3-카르복실산 히드록시아미드;

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

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

3-[[4-(4-플루오로-페녹시)-벤젠술폰닐]-(4-히드록시카르바모일-테트라히드로-피란-4-일)-아미노]-프로피온산;

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

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

(R) 3-[4-(4-플루오로-페녹시)-벤젠술폰닐아미노]-테트라히드로-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 시클로포스파미드; 항-대사물, 예를 들어 5-플루오로우라실, 시토신 아라비노시드 및 히드록시우레아, 또는 유럽 특허 출원 제 239362호에 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; 삼입성 항생제, 예를 들어 아드리아마이신 및 블레오마이신; 효소, 예를 들어 인터페론; 및 항-호르몬, 예를 들어 놀바덱스 (Nolvadex) (등록상표) (타목시펜) 등의 항-에스트로젠, 또는 카소덱스 (Casodex) (등록상표) (4'-시아노-3-(4-플루오로페닐술폰닐)-2-히드록시-2-메틸-3'-(트리플루오로메틸)프로피온아닐라이드) 등의 항-안드로젠과 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 제 5,747,498호 (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 홉킨톤에 소재하는 세라젠 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 수젠 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 키르클랜드에 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 지시되어 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  $\alpha\beta 3$  억제제, 예를 들어  $\alpha\beta 3$  항체 비타신 (Vitaxin),  $\alpha\beta 5$  억제제, p53 억제제 등이 있으나, 이에 제한되지 않는다.

항체를 다른 면역조절제와 조합하여 투여하는 경우의 면역조절제는 수상돌기 세포 활성화, 예를 들면 CD40 리간드 및 항-CD40 아고니스트 항체, 및 항원 제시의 상승자, T-세포 양성(向性)의 상승자, TGF- $\beta$  (형질전환 성장 인자 베타) 및 IL-10 등과 같은 종양 관련 면역억제 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- $\gamma$ , 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 펩티드, 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 저해진 대상체에게 투여한다. 면역 저해진 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 징후 뿐 아니라 비정상적인 세포 성장과 연관된 징후까지도 완화시키는데 유용한 경감성 네오 (neo)-아주반트/아주반트 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 징후 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  $\mu$ M 이하, 바람직하게는 100 nM 이하, 및 가장 바람직하게는 10 nM 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 갭 중량을 사용하는 프로그램 GAP 또는 BESTFIT 등에 의해 최적으로 정렬한 경우, 항체 전체, 가변 영역, 프레임워크 영역, 또는 CDR 영역 서열의 서열 동일성(%)이 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 트립토판이고; 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 아스파르트산의 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 펩티드가 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 펩티드 서열과 다른 여러가지 뮤테인 (muten)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')<sub>2</sub>, 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. 습윤제 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 주사가 가능하고 주입 가능한 용액제), 분산액제 또는 현탁액제, 정제, 환제, 산제, 리포솜제 또는 좌제 등이 있다. 바람직한 형태는 의도된 투여 방식 및 치료적 적용 방식에 따라 달라진다. 전형적이고 바람직한 조성물은 주사가 가능하거나 주입 가능한 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, 마이크로에멀전제, 분산액제, 리포솜제, 또는 높은 약물 농도에 적합한 다른 지시된 형태로 제제화될 수 있다. 필요에 따라, 멸균된 주사



가능한 용액은 필요량의 상기 항체를 상기 열거한 성분들 중 1종 또는 이들의 조합물과 함께 적당한 용매 중에 혼입시킨 후, 멸균 여과하여 제조할 수 있다. 통상적으로, 분산액은 활성 화합물을 염기성 분산 매질 및 상기 열거한 성분들 중 필요한 다른 성분들을 함유하는 멸균 비히클 중에 혼입시켜 제조할 수 있다. 멸균된 주사가 가능한 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. 주사가 가능한 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 폴리락타산 등이 있다. 상기 제제의 많은 제조 방법들은 특허받았거나 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 흡수가 가능한 식용 담체와 함께 경구 투여할 수 있다. 항체 (및, 필요하다면, 다른 성분들)는 경질 또는 연질 껍질의 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, 엘릭시르제, 현탁액제, 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 동시투여할 필요가 있을 수 있다.

투여 섭생법(regimen)은 원하는 반응(예를 들면, 치유 또는 예방 반응)이 최적화되도록 조정될 수 있다. 예를 들어, 농축과 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 비오틴 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 방사선헌종 (예를 들면,  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{99}\text{Tc}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ), 형광 표지 (예를 들면, FITC, 로다민, 란탄 계열 인), 효소적 표지 (예를 들면, 양고추냉이 퍼옥시다제,  $\beta$ -갈락토시다제, 루시페라제, 알칼리성 포스파타제), 화학발광제, 비오틴닐기, 2차 리포터 (예를 들면, 루이신 지퍼 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 구성되는데, 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 카복시 말단 부분은 주로 이펙터 (effector) 기능을 담당하는 불변 영역으로 정의된다. 인간 경쇄는  $\kappa$  및  $\lambda$  경쇄로 분류된다. 경쇄는  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\alpha$  또는  $\epsilon$ 로 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, 무손상 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 불리는 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 제08/430,938호 (1995년 4월 27일에 출원됨), 동 제08/464,584호 (1995년 6월 5일에 출원됨), 동 제08/464,582호 (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,  $\mu$  불변 영역, 및 제2의 불변 영역 (바람직하게는  $\lambda$  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, 크림펜포트 (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 겐파름 (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, 힌지 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 활성화에 의해 지시된다. 바람직한 이소타입은 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4이다. 본 발명의 항체에 특히 바람직한 이소타입은 IgG2 및 IgG4이다. 인간 경쇄 불변 영역인  $\kappa$  또는  $\lambda$  중 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')<sub>2</sub> 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')<sub>2</sub> 단편의 일부를 코딩하는 키메라 유전자에는 중쇄의 CH1 도메인 및 힌지 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 올리고뉴클레오타이드를 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 프로모터 등에 연결될 수 있다.

본 발명의 수행에 유용한 인간 항체 또는 다른 종으로부터의 항체는 디스플레이형 기술, 예를 들면, 파지 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 Plutchau PNAS USA 94:4937-4942 (1997) (리보솜 디스플레이)], [Parmley and Smith Gene 73:305-318 (1988) (파지 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 펩티드, 및 그에 대한 발현 라이브러리 (예를 들면, 미국 특허 제5,703,057호 참조)에 대한 항체를 생성한 후, 상기 기재한 활성화에 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 제 08/730,639호 (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.

다음에 포함하는 이중특이적 항체를 생성할 수 있다: (i) 2종의 항체로서 제1항체는 CTLA-4에 대해 특이적이고, 제2항체는 제2 분자에 특이적임; (ii) 2종의쇄를 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  $\kappa$ 경쇄가 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 측정된  $K_d$ 가 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 패키징 (packaging)하고 숙주 세포에 상기 바이러스 (또는 벡터)를 형질도입하거나, 당업계에 공지된 형질감염 방법 일 수 있으며, 예를 들면, 미국 특허 제4,399,216호, 동 제4,912,040호, 동 제4,740,461호 및 동 제4,959,455호에 기재되어 있다. 이중 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), 리포솜 내에서 폴리뉴클레오티드(들)의 캡슐화, 펩티드 접합법, 덴드리머 (dendrimer), 및 DNA의 핵내 미세주입법 등이 있으나 이에 제한되지 않는다.

발현용 숙주로 이용가능한 포유동물 세포주는 당업계에서 공지되어 있고 아메리칸 타입 컬처 콜렉션 (American Type Culture Collection, ATCC)로부터 입수 가능한 많은 불멸화 세포주를 포함하며, 예를 들면 차이나이스 햄스터 난소 (CHO) 세포, NSO<sub>0</sub>, 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 돌연변이유발법으로 글리코실화를 제거하는 것이 바람직할 수 있다. 글루타민 신타제 발현 시스템은 유럽 특허 제216 846호, 동 제256 055호 및 동 제323 997호 및 유럽 특허 출원 제 89303964.4호와 관련해서 전체 또는 그 일부가 논의된다.

본 발명에 사용하기 위한 항체는 관심 면역글로불린 중쇄 및 경쇄 서열이 트랜스제닉인 포유동물 또는 식물을 생성하고 그로부터 회수가능한 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 뉴클레오타이드 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  $\kappa$  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  $\kappa$  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  $\kappa$  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  $\kappa$  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  $\kappa$  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 징후 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(眼内)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, 면역조절제, 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 중쇄 cDNA

**ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCTCGTTGCTCTTTTAAGAG**  
**GTGTCCAGTGT**CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGC  
 CTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGC  
 CATGGCATGCAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC  
 AGTTATATGGTATGATGGAAGAAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCC  
 GATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTTTCTGCAAAATGAAC  
 AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGAGGTCACTT  
 CGGTCTCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCT  
 CCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCC  
 CAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGT  
 GACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCAG  
 CTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC  
 TCCAGCAACTTCCGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATACAAGCCCAG  
 CAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAAATGTTGTGTGAGTGGCCAC  
 CGTGCCCAAGCACCTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAA  
 CCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACAGTGCCTGGTGGT  
 GGAGTGCATTAATGCCAAGACAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCAGC  
 TTCCGTGTGGTACAGCTCTCACCCTGTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAA  
 GGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGGCTCCAGCCCCATCGAGAAAA  
 CCATCTCCAAACCAAGGCGAGCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCGCC  
 CCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAA  
 AGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCGAGCCGG  
 AGAACAACCTACAAGACACACCTCCCATGTGTGGACTCCGACGCTCTCTTCT  
 CTCTACAGCAAGTCAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTT  
 CTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCC  
 TCTCCCTGTCTCCGGGTAATGA  
 (서열 1)

도면1b

4.1.1 IgG2 중쇄 게놈 D

**ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGOGTTTTCTCGTTGCTCTTTTAAGAG**  
**GTGTCCAGTGT**CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGC  
 CTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGC  
 CATGGCATGCAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC  
 AGTTATATGGTATGATGGAAGAAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCC  
 GATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTTTCTGCAAAATGAAC  
 AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGAGGTCACTT  
 CGGTCTCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTA  
 GCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCC  
 GAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGT  
 GACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCTCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCAG  
 CTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC  
 TCCAGCAACTTCCGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAG  
 CAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGGTGAGAGGCCAGCTCAGGGAGGGAGG  
 TGTCTGCTGGAAGCCAGGCTCAGCCCTCCTGCCTGGACGCACCCCGCTGTGC  
 AGCCCCAGCCAGGGCAGCAAGGCAGGCCCCATCTGTCTCTCACCCTGAGGC  
 CTCTGCCCGCCCCACTCATGTCTCAGGGAGAGGGTCTTCTGGCTTTTCCACCA  
 GGCTCCAGGCAGGCACAGGCTGGGTGCCCTACCCAGGCCCTTACACACAG  
 GGCAGGTGTCTGGCTCAGACCTGCCAAAAGCCATATCCGGGAGGACCTTGCC  
 CCTGACCTAAGCCGACCCCAAAGGCCAAACTGTCCACTCCCTCAGCTCGGACA  
 CCTTCTCTCTCCAGATCCGAGTAACCTCCAATCTTCTCTCTGCAGAGCGCA  
 AATGTTGTGTCGAGTGCCCCACCGTGCCAGGTAAGCCAGCCAGGCCCTCGCCC  
 TCCAGCTCAAGGCGGGACAGGTGCCCTAGAGTAGCCTGCATCCAGGGACAGGC  
 CCCAGCTGGGTGTGACACGTCCACCTCCATCTTCTCTCAGCACCACTGTG  
 GCAGGACCGTCACTCTTCTCTTCCCCCAAAAACCAAGGACACCCCTCATGAT  
 CTCCCGGACCCCTGAGGTACAGTGCCTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAAGACC  
 CCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAG  
 ACAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCAGCTTCCGTGTGGTCAAGCGTCT  
 CACCGTTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCT  
 CCAACAAAGGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAAGGT  
 GGGACCCGCGGGGTATGAGGGCCACATGGACAGAGGCCGGCTCGGGCCACCT  
 CTGCCCTGGGAGTGACCGCTGTGCCAACCTCTGTCTCTTACAGGGCAGCCCCGA  
 GAACCACAGGTGTACACCTTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAGAACCA  
 GGTCAAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGG  
 ACTGGGAGAGCAATGGGCGAGCCGGAGAACAACCTACAAGACACACCTCCCATG  
 CTGGACTCCGACGCTCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAG  
 CAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC  
 ACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAATGA  
 (서열 2)

## 도면1c

### 4.1.1 IgG2 중쇄 단백질

**MEFGLSWVFLVALLRGVQC**QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCVASGFTFSS  
HGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGRNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLFLQMN  
SLRAEDTAVYYCARGGHFGPFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTS  
ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTP  
SSNFGTQTYTCNV D HKPSNTKV D KTV E R K C C V E C P P C P A P P V A G P S V F L F P P K  
PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST  
FRVVS V L T V V H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P A P I E K T I S K T K G Q P R E P Q V Y T L P  
PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFF  
LYSKLTVDKSRWQQGNV F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K  
(서열 3)

## 도면1d

### 4-1.1 IgG2 중쇄 단백질 cDNA N2940

**ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCTCGTTGCTCTTTTAAAGAG**  
**GTGTCCAGTGT**CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGC  
CTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGC  
CATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC  
AGTTATATGGTATGATGGAAGAAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCC  
GATTCACCACTCTCCAGAGACAATCCAAGAACACGCTGTTTCTGCAATGAAC  
AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTTACTGTGCGAGAGGAGGTCACTT  
CGGTCTCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCAACCTCTCCTCAGCCT  
CCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCTCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCC  
GAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCTTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCGGT  
GACGGTGTCTGTGAAGTCAAGGCGCTCTGACGAGCGGTGCACACCTTCCAG  
CTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCC  
TCCAGCAACTTCCGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAG  
CAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAAATGTTGTGTCGAGTGCCAC  
CGTGCCCAAGCACCACTGTGGCAGGACCGTCAAGTCTTCTCTTCCCCCAAAA  
CCCAAGGACACCTTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACAGTGCGTGGTGGT  
GGACGTGAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCG  
TGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCCAAAGCACG  
TTCCGTGTGGTCAAGCTCTCACCCTGTGTGACACAGGACTGGCTGAACGGCAA  
GGAGTACAAGTGCAAGGTCTTCAACAAAGGCCTCCAGCCCCATCGAGAAAA  
CCATCTCCAAAACCAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTACACCTGCCC  
CCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACAGCTGACCTGCCTGGTCAA  
AGGCTTCTACCCCAAGCGACATCGCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAAGCGG  
AGAACAAC TACAAGACACACCTCCCATGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTC  
CTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTT  
CTCATGTCTCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAGAGGCC  
TCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA  
(서열 4)

## 도면1e

### 4.1.1 IgG2 중쇄 단백질 N2940

**MEFGLSWVFLVALLRGVQC**QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCVASGFTFSS  
HGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGRNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLFLQMN  
SLRAEDTAVYYCARGGHFGPFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTS  
ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTP  
SSNFGTQTYTCNV D HKPSNTKV D KTV E R K C C V E C P P C P A P P V A G P S V F L F P P K  
PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFQST  
FRVVS V L T V V H Q D W L N G K E Y K C K V S N K G L P A P I E K T I S K T K G Q P R E P Q V Y T L P  
PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFF  
LYSKLTVDKSRWQQGNV F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K  
(서열 5)

## 도면1f

### 4.1.1 카파 세 DNA

**ATGGAAACCCAGCGCAGCTTCTCTTCCCTCCTGCTACTCTGGCTCC**  
**CAGATACCCACCGGAG**AAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCTGTCTT  
 TGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTATTAGC  
 AGCAGCTTCTTAGCCTGGTACCAGCAGAGACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCT  
 CATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCAGACAGGTTTCACTGGCA  
 GTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGAT  
 TTTGCAGTGTATTACTGTGTCAGCAGTATGGTACCTCACCTGGACGTTCCGGCCA  
 AGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCT  
 TCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACGCCTCTGTGTGTGCCTG  
 CTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGC  
 CCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACA  
 GCACCTACACCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAA  
 CACAAAGTCTACGCTGCGAAGTACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAC  
 AAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAG  
 (서열 6)

## 도면1g

### 4.1.1 카파 세 단백질

**METPAQLLFLLLLWLPTTGE**IIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSSIS  
 SSFLAWYQQRPQGAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPED  
 FAVYYCQQYGTSPWTFGGQTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCV  
 LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSITYLSSTLTLSKADYEK  
 HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열 7)

## 도면1h

### 4.8.I 중쇄 DNA

**ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCTCCTCGTTGCTCTTTTAAAGAG**  
**GTGTCCAGTGT**CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGC  
 CTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCIGTACAGCGTCTGGATTACCTTTCAGTAAC  
 TATGGCATGCACTGGGTCCGCCAOGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC  
 AGTTATATGGTATGATGGAAAGTAATAAACACTATGGAGACTCCGTGAAGGGCC  
 GATTACCATCTCCAGTGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAAC  
 AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGAGAGAGACT  
 GGGGTCTTACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCCTCAG  
 CCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACC  
 TCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACC  
 GGTGACGCTGTCTGGAACCTCAGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGACACACTTCC  
 CAGCTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTG  
 CCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCC  
 CAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAATGTTGTGTCGAGTGCC  
 CACCGTGCCAGCACCACTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCA  
 AAACCCAAAGGACACCTTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACGTCGCTGGT  
 GGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACG  
 GCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGC  
 ACCTTCCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTGTGTCACAGGACTGGGTGAACGG  
 CAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTCCAGCCCCCATCGAGA  
 AAACCATCTCCAAAACCAAAGGACGCCCGAGAACACAGGTGTACACCTG  
 CCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGT  
 CAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC  
 CGGAGAACAACATAAGACACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTC  
 TTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGT  
 CTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGA  
 GCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (서열 8)

## 도면1i

### 4.8.1 중쇄 단백질

**MEFGLSWVFLVALLRGVQC**QVQLVESGGGVQPGRSRLSCTASGFTFSN  
 YGMHWVRQAPGKLEWVAVIWDGSKHYGDSVKGRFTISSDNSKNTLYLQMN  
 SLRAEDTAVYYCARGERLGSYFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST  
 SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV  
 PSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPP  
 KPKDTLMISRTEPEVTCVVVDVSHEDPEVFQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS  
 TFRVSVLTVVHQDNLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTL  
 PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSF  
 FLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK  
 (서열 9)

도면1j

4.8.1 카파 세 DNA

**ATGGAAACCCAGCGCAGCTTCTCTTCCCTCCTGCTACTCTGGCTCC**  
**CAGATACCACCGGA**GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTT  
TGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTGCAGGACCAAGTGTAGCAGCAGT  
TACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTA  
TGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGT  
CTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCA  
GTCTATTACTGTGTCAGCAGTATGGCATCTCACCCTTCACTTTCCGGCGGAGGGAC  
CAAGGTGGAGATCAAGCGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCC  
CATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTCTGTGTGTGCCTGCTGAAT  
AATCTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGTGGATAACGCCCTCCA  
ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCT  
ACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAAGCAGACTACGAGAAACAAAA  
GTCTACGCCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAG  
CTTCAACAGGGGAGAGTGTAG  
(서열 10)

도면1k

4.8.1 카파 세 단백질

**METPAQLLFLLLLWLPDTTGE**IVLTQSPGTLSPGERATLSCRTSVSS  
YLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFA  
VYYCQQYGISPFTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLN  
NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKADYEKHK  
VYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC (서열 11)

도면1l

6.1.1 중쇄 DNA

**ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCTCGTTGCTCTTTTAAGAG**  
**GTGTCCAGTGTC**AGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCGAGC  
CTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTACAGCGTCTGGATTCACTTCAGTAGT  
TATGGCATGCACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC  
AGTTATATGGTATGATGGAAGCAATAAACACTATGCAGACTCCGCGAAGGGCC  
GATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAAC  
AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTAT'TACTGTGCGAGAGCCGGACTGCT  
GGGTACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCCTCAGCCT  
CCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGTCCAGGAGCACCTCC  
GAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGT  
GACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCAG  
CTGTCTTACAGTCTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC  
TCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAG  
CAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTCGAGTGCCAC  
CGTGCCCGAGCACCTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAA  
CCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGT  
GGACGTGAGCCACGAAGACCCGAGGTCCAGTCAACTGGTACGTGGACGGCG  
TGGAGGTGCATAATGGCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACG  
TTCCGTGTGGTCAGCGTCCCTCACCCTGTGTGCACCAAGGACTGGCTGAACGGCAA  
GGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAA  
CCATCTCCAAAACCAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTACACCTGCCCC  
CCATCCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAAGGTACAGCTGACCTGCCTGGTCAA  
AGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG  
AGAACAACATAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTC  
CTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTT  
CTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCC  
TCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA  
(서열 12)

## 도면1m

### 6.1.1 중쇄 단백질

**MEFGLSWVFLVALLRGVQC**QVQLVESGGGVVEPGRSLRLSCTASGFTFSS  
YGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGNSKHYADSAKGRFTISRDNSKNTLYLQMN  
SLRAEDTAVYYCARAGLLGYFDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS  
ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP  
SSNFGTQTYTCNVDPKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPK  
PKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTPREEQFNST  
FRVVSVLTVVHQDLNKGKEYCKKVSNGKGLPAIEKTIISKTKGQPREPQVYTLF  
PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGSSF  
LYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK  
(서열 13)

## 도면1n

### 6. 1. 1 카파 체 DNA

**ATGGAAACCCAGCGCAGCTTCTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCC**  
**CAGATACCACCGGA**GAAATGTGTGACGCAGTCTCCAGGCACCTGTCTT  
TGCTCTCAGGGGAAAGAGCCACCTCTCCTGTAGGGCCAGTCAAAGTGTAGC  
AGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCCCTCAT  
CTATGGTGTATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCAGACAGGTTCACTGGCAGTG  
GGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTT  
GCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTATCTCACCATTCACTTTCGGCCCTGG  
GACCAAAGTGGATATCAAACGAAGTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTCC  
CGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTGTGTGCTGCTG  
AATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCT  
CCAATCGGGTAATCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA  
CCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAGCAGACTACGAGAAACAC  
AAAGTCTACGCCCTGCCAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTACAAA  
GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAG (서열 14)

## 도면1o

### 6.1.1 카파 체 단백질

**METPAQLLFLLLLWLPD**TTGEIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVS  
SYLAWYQQKPGQAPRPLIYGVSSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDF  
AVYYCQQYGISPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLL  
NNFYPREAKVQWVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKH  
KVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC (서열 15)

## 도면1p

### 11.2.1 1-gG2 중쇄 DNA:

**ATGGAGTTTGGGCTGAGCTGGGTTTTCTCCTCGTTGCTCTTTTAAGAG**  
**GTGTCCAGTGT**CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGC  
CTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGACGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGC  
TATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGC  
AGTTATATGGTATGATGGAAGTAATAAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCC  
GATTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAAC  
AGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATCCGAGGGG  
AGCTACCCTTTACTACTACTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGACCA  
CGGTACCCGTCTCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCG  
CCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGTGCTGCTGTC  
GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAAGTCAAGGCGCTCTGACCA  
GCGGCGTGCACACCTTCCAGCTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTC  
AGCAGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTG  
CAACGTAGATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCA  
AATGTTGTGTCGAGTGCCACCGTGCCAGCACCACCTGTGGCAGGACCGTCA  
GTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCT  
TGAGGTACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCGAGGTCCAGT  
TCAACTGGTACGTGGACGCGGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGG  
GAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCCTGTGGTTCAGCGTCTCACCCTGTGCA  
CCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAGGCC  
TCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAGGGCAGCCCCGAGAA  
CCACAGGTGTACACCTTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGT  
CAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGT  
GGGAGAGCAATGGGACGCGGAGAACAACTACAAGACCACCTCCCATGCTG  
GACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAG  
GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACA  
ACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA  
(서열 16)



## 도면1q

11 - 2 - 1 IqG2 중쇄 단백질:

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTTFSSYGMHWRQAPGKGLEWVAVIWY  
DGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPRGATLY  
YYYYGMDVWGQGTFTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP  
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSNFGTQYTCNVDH  
KPSNTKVDKTVVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC  
VVVDVSHEDPEVQPNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSIVLTVVHQDWL  
NGKEYCKKVSNGKLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC  
LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQG  
NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 17)

## 도면1r

11.2.1 IcrG2 카파 쇠 DNA:

**ATGGACATGAGGGTCCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGCTACTCT**  
**GGCTCCGAGGTGCCAGATGT**GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCC  
CTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAG  
CATTAAACAGCTATTTAGATTGGTATCAGCAGAAACCAGGAAAGCCCCATAAC  
TCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCCATCAAGGTCAGT  
GGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGA  
AGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGTATTACAGTACTCCATTCACTTTTCG  
GCCCTGGGACCAAAGTGGAATCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTC  
ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTG  
CCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATA  
ACGCCCTCCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAG  
GACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA  
GAAACACAAAGTCTACGCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCG  
TCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTAGTGA (서열 18)

## 도면1s

11.2.1 IqG2 카파 쇠 단백질:

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCPASQSINSYLDWYQQKPGKAPKLLIYAASS  
LQSGVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYSTPFTFGPGTKVEI  
KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS  
QESVTEODSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG  
EC (서열 19)



도면2a

CDR	DP50	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	123.1.1	129.1.1
								G					
	G	G	G	G	G			G	G	G		G	
	V	V	V	V	V			V	V	V	V	V	
	V	V	V	V	V			V	V	V	V	V	V
	Q	Q	Q	Q	Q			E	Q	Q	Q	Q	Q
	P	P	P	P	P	P		P	P	P	P	P	P
	G	G	G	G	G	G		G	G	G	G	G	G
	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
	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G
	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
	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
CDR1	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	N
	Y	Y	H	Y	H	H	H	Y	Y	Y	C	Y	Y
	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	A
	M	M	M	M	I	I	I	M	M	M	M	V	M
	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H



도면2c

CDR	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
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	S	R	R	R	R	R	R	R	R	R

2면

CR	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
	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
	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
	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
	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
	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
	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
	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
	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
	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
	A	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
	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	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
	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
		G	G	G	V	V	V	A	D	G	G	D	D

도면2e

CR	DP50	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
CR3		I	F	L	L	L	L	L	G	V	I	Y	T
↓		I	G	G	G	G	G	G	A	V	V	D	G
		T	P	S	P	P	P	Y	T	P	V	F	W
		P	F	Y	L	L	L	F	L	A	G	W	Y
		C	D	F	D	D	D	D	Y	A	T	S	G
		M	Y	D	Y	Y	Y	Y	Y	M	L	G	G
		D	W	Y	W	W	W	W	Y	D	D	R	F
		V	G	W	G	G	G	G	Y	V	Y	G	D
		W	Q	G	Q	Q	Q	Q	Y	W	W	G	F
		G	G	Q	G	G	G	G	G	G	G	N	W
		Q	T	G	T	T	T	T	M	Q	Q	D	G
		G	L	T	L	L	L	L	D	G	G	V	Q
		T	V	L	V	V	V	V	V	T	T	W	G
		T	T	V	T	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	S	Q	T	T	G	V
		V	S	S	S	S	S	S	G	V	V	T	T
		S	A	S	A	A	A	A	T	S	S	T	V
		S	S	A	S	S	S	S	T	S	S	V	S
		A	T	S	T	T	T	T	V	A	A	T	S
		S	K	T	K	K	K	K	T	S	S	V	A
		T	G	K	G	G	G	G	V	T	T	S	S
		K	P	G	P	P	P	P	S	K	K	S	T
		G	S	P	S	S	S	S	S	G	G	A	K

도면2f

CDR	DP50	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
		P	V	S	V	V	V	V	A	P	P	S	G
		S		F	V	V	V	V	S	S	S	T	P
		V	P	F	P	P	P	P	T	V	V	K	S
		F	L	P	L	L	L	L	K	F	F	G	V
		P	A	L	A	A	A	A	G	P	P	P	F
		L	C	A	P	C	P	P	P	L	L	S	P
		A	C	P	C	C	C	C	S	A	A	V	L
		P	S	C	S	S	S	S	V	P	P	F	A
		C	R	S	R	R	R	R	F	C	C	P	P
		S	S	R	S	S	S	S	P	S	S	L	C
		R	T	S	T	T	T	T	L	R	R	A	S
		S	S	T	S	S	S	S	A	S	S	P	R
		T	E	S	E	E	E	E	P	T	T	C	S
		S	S	E	S	S	S	S	C	S	S	S	T
		E	T	S	T	T	T	T	S	E	E	R	S

도면2g

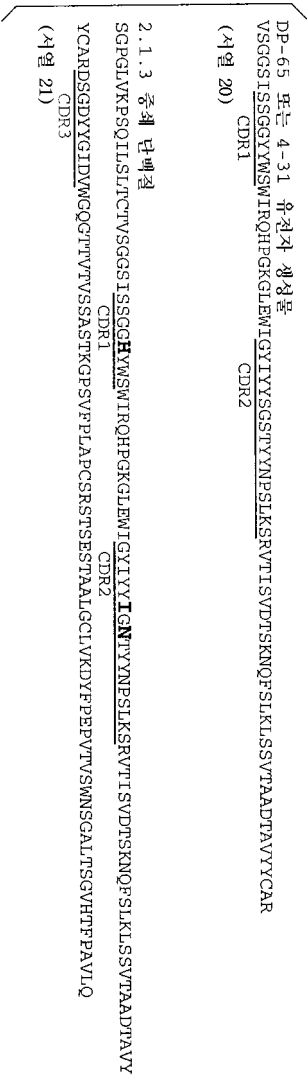
COR	DP50	3.1.1	4.1.1	4.8.1	4.10.2	4.13.1	4.14.3	6.1.1	11.2.1	11.6.1	11.7.1	12.3.1.1	12.9.1.1
		S	A	T	A	A	A	A	R	S	S	S	E
		T	A	A	A	A	A	A	S	T	T	T	S
		A	L	A	L	L	L	L	T	A	A	S	T
		A	G	L	G	G	G	G	S	L	A	E	A
		L	C	G	C	C	C	C	E	L	L	S	A
		G	L	C	L	L	L	L	S	G	G	T	L
		C	V	L	V	V	V		T	C	C	A	G
		L	K	V	K	K	K		A	L	L	A	C
		V	D	K	D	D	D		A	V	V	L	L
		K	Y	D	Y	Y	Y		L	K	K	G	V
		D	F	Y	F	F	F			D	D	C	K
		Y	P	P	P	P	P		C	Y	Y	L	D
		F	E	P	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	T	T	T	T		D	P	P	Y	E
		V	V	T	V	V	V		Y	V		F	P
		T	S	V	S	S	S		F	T		P	V
		V	W	S	W	W	W		P	V		B	T
		S	N	W	N	N	N		E			P	V
		W	S	N	S	S	S		P			V	S
		N	G	S	G	G	G		V			T	W
		S	A	G	A	A	A		T			V	N
		G	L	A	L	L	L		V			S	S



도면2h

CDR	DP50	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	T	L	T	T	T		S			W	G
		L	S	T	S	S	S		W			N	A
		T	G	S	G				N			S	L
		S	V	G	V		V		S			G	T
		G	H	V	H		H		G			A	S
		V	T	H	T		T		A			L	G
		H	F	T	F		F		L			T	V
		T	P	F	P		P		T			S	H
		F	A	P	A		A		S			G	T
		P	V	A	V		V		G			V	F
		A	L	V	L		L		V			H	
		V	Q		Q		Q		H			T	
		L										F	
		Q										P	
												A	
												V	

도면3



도면4a

A27 유전자 생성물 EIVLTQSPGTLSTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLA <sup>WYQQR</sup> PGQAPRLLIYGASSRA <sup>NGIPDR</sup> FSGSGSGTDFTLTISRLPEDEFAVYY COOYGSSP CDR3 (시열 22)	CDR1 CDR2
4.1.1 카파 채 단백질 QSPGTLSTSPGERATLSCRASQSVSSSYLA <sup>WYQQR</sup> PGQAPRLLIYGASSRA <sup>NGIPDR</sup> FSGSGSGTDFTLTISRLPEDEFAVYY CDR3 (시열 23)	CDR1 CDR2
COOYGTSPWTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCILNNFYPREAK CDR3 (시열 23)	
4.8.1 카파 채 단백질 QSPGTLSTSPGERATLSCRA <sup>TSQ</sup> SVSSSYLA <sup>WYQQR</sup> PGQAPRLLIYGASSRA <sup>NGIPDR</sup> FSGSGSGTDFTLTISRLPEDEFAVYY COOYGTSPWTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCILNNFYPREAKVQ CDR3 (시열 24)	CDR1 CDR2
4.14.3 카파 채 단백질 GTLSTSPGERATLSCRASQSV <sup>0</sup> SSYLA <sup>WYQQR</sup> PGQAPRLLIYGASSRA <sup>NGIPDR</sup> FSGSGSGTDFTLTISRLPEDEFAVYY CDR1 COOYGTSPWTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCILNNFYPREAKVQ CDR3 (시열 25)	CDR2

도면4b

6.1.1 카파 쇠 단백질  
QSPGTLSSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQOKPGQAPRLIYGVSSRA<sup>CDR1</sup>NGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYY  
CQOYGI<sup>CDR3</sup>SPPTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ<sup>CDR2</sup>LKSGTASVVC<sup>CDR2</sup>LNNFYPREAKVQ  
(서열 26)

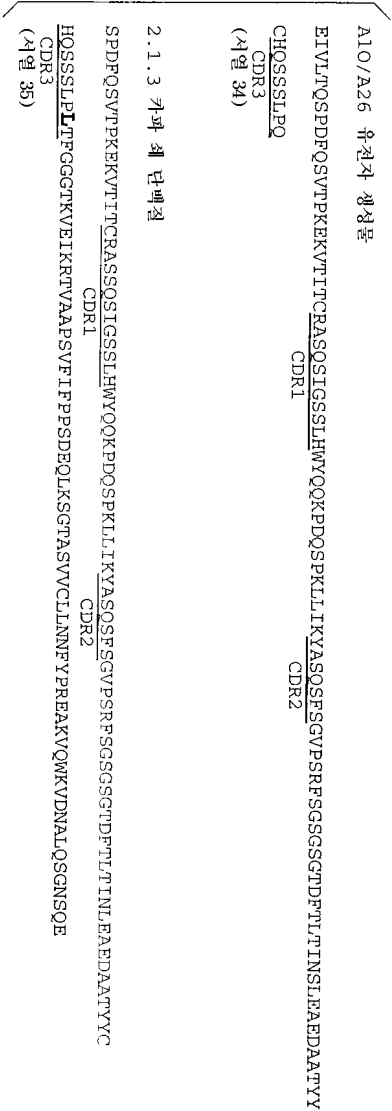
4.10.2 카파 쇠 단백질  
SPGTLSSPGERATLSCRASQSTSSN<sup>CDR1</sup>FLAWYQOKPGQAPRLIY<sup>CDR2</sup>RSSRA<sup>CDR2</sup>NGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYY  
CQOYGI<sup>CDR3</sup>SPPTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ<sup>CDR2</sup>LKSGTASVVC<sup>CDR2</sup>LNNFYPREAKVQ  
(서열 27)

4.13.1 카파 쇠 단백질  
QSPGTLSSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQOKPGQAPRLIYGA<sup>CDR1</sup>SSRA<sup>CDR2</sup>NGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYY  
CQOYGR<sup>CDR3</sup>SPPTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ<sup>CDR2</sup>LKSGTASVVC<sup>CDR2</sup>LNNFYPREAKVQWKGG  
(서열 28)

도면5

012 유전자 생성물 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYINMWYQOKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGGCTDFTLTISLQPEDFATYYCQOSYSTP (서열 29)	CDR1	CDR2	CDR3
3.1.1 카파 세 단배열 QSPSSLSASVGDRVTITCRASQSI <b>NTY</b> L <b>I</b> WYQOKPGKAP <b>NF</b> L <b>SAT</b> SLQSGVPSR <b>FR</b> SGSGGT <b>N</b> FTLT <b>INS</b> L <b>HP</b> EDFATYYCQOSYSTPFT (서열 30)	CDR1	CDR2	CDR3
11.2.1 카파 세 단배열 PSSLASVGDRVTITCRASQSI <b>NSY</b> L <b>D</b> WYQOKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGGTDFTLTISLQPEDFATYYCQOYYSITPFT (서열 31)	CDR1	CDR2	CDR3
11.6.1 카파 세 단배열 TQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSI <b>R</b> YLNWYQOKPGKAPKELIY <b>AS</b> ILQSGVPS <b>GF</b> SA <b>SGSG</b> PDFTLTISLQPEDFATYYCQOSYSTPFT (서열 32)	CDR1	CDR2	CDR3
11.7.1 카파 세 단배열 TQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSI <b>CN</b> YLWYQOKPGKAPRVLIYAASSLQSGVPSRFSGSGIDCTLTISLQPEDFATYYCQOSYITPFT (서열 33)	CDR1	CDR 2	CDR3

도면6

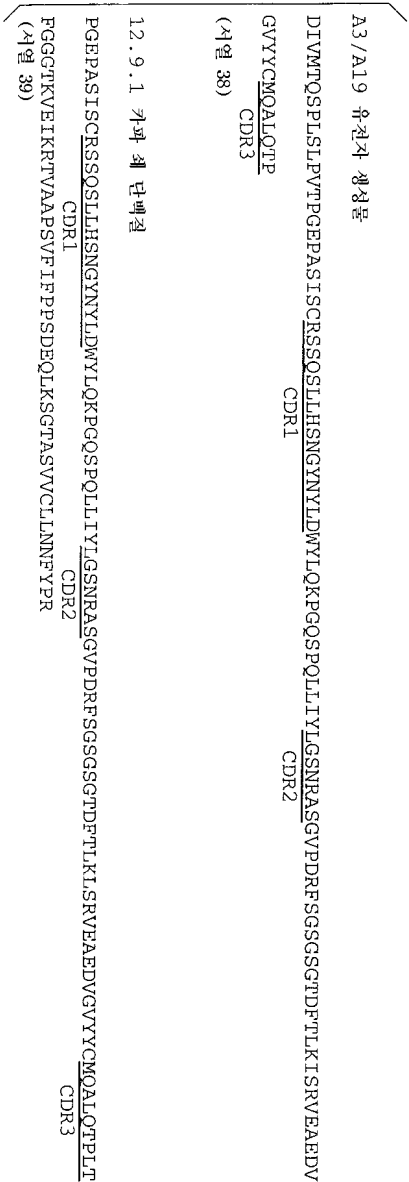


도면7

A17 유전자 생성물	
DVVMFQSPFLSLPVTLGQPAISCRSSQSLVYSDGNTYLNWFQQRPGQSPRRLIKVSNRDSGVPDPRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGVY	CDR1CDR2
YCMQGTHTWP	
(서열 36)	
12.3.1 카파 세 단배열	
PLSLPVTLGQPAISCRSSQSLVYSDGNTYLNWFQQRPGQSPRRLIKVSNRDSGVPDPRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGVY	CDR1CDR2
MQSHWPPTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLINNFYP	
(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

```

atggagtttg ggctgagctg ggttttcctc gttgctcttt taagaggtgt ccagtgtcag 60
gtgcagctgg tggagtctgg gggaggcgtg gtccagcctg ggaggtccct gagactctcc 120
tgtgtagcgt ctggattcac cttcagtagc catggcatgc actgggtccg ccaggctcca 180
ggcaaggggc tggagtgggt ggcagttata tggatatgatg gaagaaataa atactatgca 240
gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtttctg 300
caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgagag aggaggtcac 360
ttcggtcctt ttgactactg gggccaggga accctgggtc cgtctcctc agcctccacc 420
aaggggcccat cggctcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcg 480
gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgtc gtggaactca 540
ggcgctctga ccagcggcgt gcacaccttc ccagctgtcc tacagtcctc aggactctac 600
tcctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcaacttcg gcaccagac ctacacctgc 660
aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga cagttgagcg caaatgttgt 720
gtcagatgcc caccgtgccc agcaccacct gtggcaggac cgtcagtcct cctcttcccc 780
ccaaaacca aggacaccct catgatctcc cggacccttg aggtcacgtg cgtgggtgtg 840
gacgtgagcc acgaagaccc cgaggccag ttcaactggg acgtggacgg cgtggaggtg 900
cataatgcca agacaaagcc acgggaggag cagttcaaca gcacgttccg tgtggtcagc 960
gtcctcaccg ttgtgcacca ggactggctg aacggcaagg agtacaagtg caaggtctcc 1020
aacaaggcc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aaaccaaagg gcagccccga 1080
gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc 1140
ctgacctgcc tgggtcaaagg cttctacccc agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1200
gggcagccgg agaacaacta caagaccaca cctcccatgc tggactccga cggctccttc 1260
ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1320
tgctccgtga tgcagtaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1380
ccgggtaaat ga 1392

```

<210> 2

<211> 1999

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 2

```

atggagtttg ggctgagctg ggttttcctc gttgctcttt taagaggtgt ccagtgtcag 60
gtgcagctgg tggagtctgg gggaggcgtg gtccagcctg ggaggtccct gagactctcc 120
tgtgtagcgt ctggattcac cttcagtagc catggcatgc actgggtccg ccaggctcca 180
ggcaaggggc tggagtgggt ggcagttata tggatatgatg gaagaaataa atactatgca 240
gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtttctg 300
caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgagag aggaggtcac 360
ttcggtcctt ttgactactg gggccaggga accctgggtc cgtctcctc agctagcacc 420
aaggggcccat cggctcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcg 480
gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgtc gtggaactca 540
ggcgctctga ccagcggcgt gcacaccttc ccagctgtcc tacagtcctc aggactctac 600
tcctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcaacttcg gcaccagac ctacacctgc 660
aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga cagttggtga gaggccagct 720
cagggaggga ggggtgtctgc tggaaaccag gctcagccct cctgcctgga cgcaccccg 780
ctgtgcagcc ccagcccagg gcagcaaggc agggcccatc tgtctcctca cccggaggcc 840
tctgcccgcc cactcatgc tcagggagag ggtcttcttg ctttttccac caggctccag 900
gcaggcacag gctgggtgcc cctaccccag gcccttcaca cacaggggca ggtgcttggc 960
tcagacctgc caaaagccat atccgggagg accctgcccc tgacctaaag cgaccccaa 1020
ggccaaactg tccactccct cagctcggac acctctctc ctcccagatc cgagtaactc 1080
ccaatcttct ctctgcagag cgcaaatgtt gtgtcgagtg cccaccgtgc ccaggtaagc 1140
cagcccaggc ctgcacctcc agctcaaggc gggacagggt ccctagagta gcctgcatcc 1200
agggacaggc cccagctggg tgctgacacg tccacctcca tctcttcctc agcaccacct 1260
gtggcaggac cgtcagtcct cctcttcccc ccaaaacca aggacaccct catgatctcc 1320

```

cggacccctg aggtcacgtg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc cgaggtccag 1380  
 ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc acgggaggag 1440  
 cagttcaaca gcacgttccg tgtggtcagc gtcctcaccg ttgtgcacca ggactggctg 1500  
 aacggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaaggcc tcccagcccc catcgagaaa 1560  
 accatctcca aaaccaaagg tgggaccgcg ggggtatgag ggccacatgg acagaggccg 1620  
 gctcggccca ccctctgccc tgggagtgac cgctgtgcca acctctgtcc ctacagggca 1680  
 gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg gaggagatga ccaagaacca 1740  
 ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctaccccagc gacatcgccg tggagtggga 1800  
 gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacacct cccatgctgg actccgacgg 1860  
 ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt 1920  
 cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc 1980  
 cctgtctccg ggtaaatga 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 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 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		320
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> 4

<211> 1392

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 4

```

atggagtttg ggctgagctg ggttttcctc gttgctcttt taagaggtgt ccagtgtcag 60
gtgcagctgg tggagtctgg gggaggcgtg gtccagcctg ggaggtccct gagactctcc 120
tgtgtagcgt ctggattcac cttcagtagc catggcatgc actgggtccg ccaggctcca 180
ggcaaggggc tggagtgggt ggcagttata tggatatgat gaagaaataa atactatgca 240
gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtttctg 300
caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgagag aggaggtcac 360
ttcggtcctt ttgactactg gggccaggga accctgggtc ccgtctcctc agcctccacc 420
aagggcccat cggctcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcg 480
gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgtc gtggaactca 540
ggcgctctga ccagcggcgt gcacaccttc ccagctgtcc tacagtcctc aggactctac 600
tcctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcaacttcg gcaccagac ctacacctgc 660
aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga cagttgagcg caaatgttgt 720
gtcgagtgcc caccgtgccc agcaccacct gtggcaggac cgtcagtctt cctcttcccc 780
ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggacccttg aggtcacgtg cgtgggtggtg 840
gacgtgagcc acgaagaccc cgaggtccag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 900
cataatgcca agacaaagcc acgggaggag cagttccaaa gcacgttccg tgtggtcagc 960
gtcctcaccg ttgtgcacca ggactggctg aacggcaagg agtacaagtg caaggtctcc 1020
aacaaggcc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aaaccaaagg gcagccccga 1080
gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc 1140
ctgacctgcc tgggtcaaagg cttctacccc agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1200
gggcagccgg agaacaacta caagaccaca cctcccatgc tggactccga cggctccttc 1260
ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1320
tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaa 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  
385 390 395 400  
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> 6

<211> 708

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 6

atggaacc cagcgcagct tctcttctct ctgtactctt ggctcccaga taccaccgga 60  
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 120  
ctctcctgca gggccagtca gattattagc agcagcttct tagcctggta ccagcagaga 180  
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 240  
gacaggttca gtggcagtggt gtctgggaca gacttctctc tcaccatcag cagactggag 300  
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtattggt cctcaccctg gacgttcggc 360  
caagggacca aggtggaaat caaacgaact gtggctgcac catctgtctt catcttccc 420  
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 480  
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 540  
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 600  
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag 660  
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtggttag 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 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

145                      150                      155                      160  
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln  
                                  165                      170                      175  
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser  
                                  180                      185                      190  
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu  
                                  195                      200                      205  
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser  
                                  210                      215                      220  
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 225                      230                      235  
 <210> 8  
 <211> 1395  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 8  
 atggagtttg ggctgagctg gggttttcctc gttgctcttt taagaggtgt ccagtgtcag 60  
 gtgcagctgg tggagtcttg gggaggcgtg gtccagcctg ggaggtccct gagactctcc 120  
 tgtacagcgt ctggattcac cttcagtaac tatggcatgc actgggtccg ccaggctcca 180  
 ggcaaggggc tggagtgggt ggcagttata tggatatgat gaagtaataa aactatgga 240  
 gactccgtga agggccgatt caccatctcc agtgacaatt ccaagaacac gctgtatctg 300  
 caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgagag aggagagaga 360  
 ctggggtcct actttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagcctcc 420  
 accaagggcc catcgtgctt cccctggcg cctgtctcca ggagcacctc cgagagcaca 480  
 gcggccctgg gctgcctggg caaggactac ttccccgaac cggtgacggt gtcgtggaac 540  
 tcaggcgctc tgaccagcgg cgtgcacacc ttcccagctg tcctacagtc ctcaggactc 600  
 tactccctca gcagcgtggg gaccgtgccc tccagcaact tcggcaccca gacctacacc 660  
 tgcaacgtag atcacaagcc cagcaacacc aagggtggaca agacagttga gcgcaaatgt 720  
 tgtgtcgagt gcccaccgtg cccagcacca cctgtggcag gaccgtcagt cttcctcttc 780  
 cccccaaaac ccaaggacac cctcatgata tcccggaccc ctgaggtcac gtgctggtg 840  
 gtggacgtga gccacgaaga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag 900  
 gtgcataatg ccaagacaaa gccacgggag gagcagttca acagcacgtt ccgtgtggtc 960  
 agcgtctca cgttgtgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaaggtc 1020  
 tccaacaaag gcctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa agggcagccc 1080  
 cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1140  
 agcctgacct gcctggtcaa aggtttctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1200  
 aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acacctccca tgctggactc cgacggctcc 1260  
 ttcttctctc acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc 1320  
 tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctccctg 1380  
 tctccgggta aatga 1395  
 <210> 9  
 <211> 464  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 9  
 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 Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe  
                                  35                      40                      45  
 Ser Asn 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	Gly				
65					70					75					80				
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					160				
Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr				
			165						170					175					
Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro				
			180						185					190					
Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr				
		195					200					205							
Val	Pro	Ser	Ser	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					240				
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	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Val	Val					
305					310				315					320					
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				400					
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	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 tctcttcctc ctgctactct ggctcccaga taccaccgga 60
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 120
ctctcctgca ggaccagtgt tagcagcagt tacttagcct ggtaccagca gaaacctggc 180
caggctccca ggctcctcat ctatggtgca tccagcaggg cactggcat cccagacagg 240
ttcagtggca gtgggtctg gacagacttc actctcacca tcagcagact ggagcctgaa 300
gattttgcag tctattactg tcagcagtat ggcattctac ctttacttt cggcggaggg 360
accaaggtgg agatcaagcg aactgtggct gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct 420
gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc 480
agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat aacgccctcc aatcgggtaa ctcccaggag 540
agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg 600
agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcacca 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 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 Thr Ser Val Ser
      35              40              45
Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
      50              55              60
Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg
      65              70              75              80
Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg
      85              90              95
Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ile
      100             105             110
Ser Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
      115             120             125
Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
      130             135             140
Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
      145             150             155             160
Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
      165             170             175
Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
      180             185             190
Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
      195             200             205
Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
      210             215             220
Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
      225             230

```

<210> 12

<211> 1392

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 12

```

atggagtttg ggctgagctg ggttttcctc gttgctcttt taagaggtgt ccagtgtcag 60
gtgcagctgg tggagtctgg gggaggcgtg gtcgagcctg ggaggtccct gagactctcc 120
tgtacagcgt ctggattcac cttcagtagt tatggcatgc actgggtccg ccaggctcca 180
ggcaaggggc tggagtgggt ggcagttata tggatatgat gaagcaataa aactatgca 240
gactccgcga agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctg 300
caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgagag agccggactg 360
ctgggttact ttgactactg gggccaggga accctgggtc ccgtctcctc agcctccacc 420
aagggcccat cggctcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcg 480
gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgtc gtggaactca 540
ggcgctctga ccagcggcgt gcacaccttc ccagctgtcc tacagtcctc aggactctac 600
tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcaacttcg gcaccagac ctacacctgc 660
aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga cagttgagcg caaatgttgt 720
gtcgagtgcc caccgtgccc agcaccacct gtggcaggac cgtcagtctt cctcttcccc 780
ccaaaacca aggacaccct catgatctcc cggacccttg aggtcacgtg cgtgggtggtg 840
gacgtgagcc acgaagaccc cgagggtccag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg 900
cataatgcca agacaaagcc acgggaggag cagttcaaca gcacgttccg tgtggtcagc 960
gtcctcaccg ttgtgcacca ggactggctg aacggcaagg agtacaagtg caaggtctcc 1020
aaciaaggcc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aaaccaaagg gcagccccga 1080
gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc 1140
ctgacctgcc tgggtcaaagg cttctacccc agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat 1200
gggcagccgg agaacaacta caagaccaca cctcccatgc tggactccga cggctccttc 1260
ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcagggtggc agcaggggaa cgtcttctca 1320
tgctccgtga tgcattgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctccctgtct 1380
ccgggtaaat 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				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	Asn	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				400			
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	tctcttcctc	ctgctactct	ggctcccaga	taccaccgga	60
gaaatttgtt	tgacgcagtc	tccaggcacc	ctgtctttgt	ctccagggga	aagagccacc	120
ctctcctgta	gggccagtc	aagtgttagc	agctacttag	cctggtacca	acagaaacct	180
ggccaggctc	ccaggccctt	catctatggt	gtatccagca	gggccactgg	catcccagac	240
aggttcagtg	gcagtgggtc	tgggacagac	ttcactctca	ccatcagcag	actggagcct	300
gaagattttg	cagtgtatta	ctgtcagcag	tatggtatct	caccattcac	tttcggccct	360
gggaccaaag	tggatatcaa	acgaactgtg	gctgcaccat	ctgtcttcat	cttcccgcga	420
tctgatgagc	agttgaaatc	tggaaactgcc	tctgttttgt	gcctgctgaa	taactttctat	480

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 540  
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 600  
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 660  
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt 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 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 ggttttctctc gttgctcttt taagaggtgt ccagtgtcag 60  
gtgcagctgg tggagtctgg gggaggcgtg gtccagcctg ggaggtccct gagactctcc 120  
tgtgcagcgt ctggattcac cttcagtagc tatggcatgc actgggtccg ccaggctcca 180  
ggcaaggggc tggagtgggt ggcagttata tggatatgat gaagtaataa atactatgca 240  
gactccgtga agggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctg 300  
caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gctgtgtatt actgtgagag agatccgagg 360  
ggagctaccc tttactacta ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 420  
accgtctcct cagcctccac caagggccca tcggtcttcc ccctggcgcc ctgctccagg 480

```

agcacctccg agagcacagc ggccctgggc tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg 540
gtgacggtgt cgtggaactc aggcgctctg accagcggcg tgcacacctt cccagctgtc 600
ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcaacttc 660
ggcaccacaga cctacacctg caacgtagat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 720
acagttgagc gcaaagtgtg tgtcgagtgc ccaccgtgcc cagcaccacc tgtggcagga 780
ccgtcagctc tctcttcccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct 840
gaggtcacgt gcggtggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ccgaggtcca gttcaactgg 900
tacgtggacg gcggtggaggt gcataatgcc aagacaaagc caggggagga gcagttcaac 960
agcacgttcc gtgtggtcag cgctctcacc gttgtgcacc aggactggct gaacggcaag 1020
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaaggc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1080
aaaaccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag 1140
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gttcttacc cagcgacatc 1200
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac acctcccatg 1260
ctggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1320
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1380
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 1413

```

<210> 17

<211> 451

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

```

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
  1              5              10              15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
      20              25              30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
      35              40              45
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
      50              55              60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
      65              70              75              80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85              90              95
Ala Arg Asp Pro Arg Gly Ala Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
      100             105             110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
      115             120             125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
      130             135             140
Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
      145             150             155             160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
      165             170             175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
      180             185             190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys
      195             200             205
Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu
      210             215             220
Arg 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  
 305 310 315 320  
 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  
 385 390 395 400  
 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 ggggtccccgc tcagctcctg ggggtcctgc tactctggct ccgaggtgcc 60  
 agatgtgaca tccagatgac ccagctctcca tcctccctgt ctgcatctgt aggagacaga 120  
 gtcaccatca cttgccgggc aagtcagagc attaacagct atttagattg gtatcagcag 180  
 aaaccaggga aagcccctaa actcctgata tatgtctgcat ccagtttgca aagtgggggtc 240  
 ccatcaaggt tcagtggcag tggatctggg acagatttca ctctcaccat cagcagtctg 300  
 caacctgaag attttgcaac ttactactgt caacagtatt acagtactcc attcactttc 360  
 ggccctggga ccaaagtgga aatcaaacga actgtggctg caccatctgt cttcatcttc 420  
 ccgcatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 480  
 ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aagggtggata acgcccctcca atcgggtaac 540  
 tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 600  
 ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 660  
 cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgtta 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 80  
 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  
 145 150 155 160  
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
 165 170 175  
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
 180 185 190  
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
 195 200 205  
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210  
 <210> 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 15  
 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 15  
 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          80
Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Gly
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        160
Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
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 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 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 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 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 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 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              80
Tyr Cys His Gln Ser Ser Ser Leu Pro Leu Thr Phe Gly 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              15
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 Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
  65              70              75              80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
        85              90              95
Thr His Trp Pro
        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              15
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              80
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 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 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 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

```