



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0113715
 (43) 공개일자 2016년09월30일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) *C07K 14/475* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/2875 (2013.01)
A61K 39/395 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7023947
- (22) 출원일자(국제) 2015년01월30일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2016년08월30일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2015/013711
- (87) 국제공개번호 WO 2016/039801
 국제공개일자 2016년03월17일
- (30) 우선권주장
 61/934,124 2014년01월31일 미국(US)

- (71) 출원인
베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하
 독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
- (72) 발명자
브로더 스캇 로날드
 미국 코네티컷주 06877-0368 릿지필드 피.오. 박스 368 릿지버리 로드 900 베링거 인겔하임 유에스에이 코포레이션 아이피 리갈 브이피 내
캐나다 키쓰
 미국 코네티컷주 06877-0368 릿지필드 피.오. 박스 368 릿지버리 로드 900 베링거 인겔하임 유에스에이 코포레이션 아이피 리갈 브이피 내
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 발명의 명칭 **신규한 항-B A F F 항체**

(57) 요약

본 발명은 신규한 사람화된 항-BAFF 항체를 포함하는 항-BAFF 항체 분자, 이를 사용하기 위한 치료학적 및 진단학적 방법 및 조성물에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

C07K 14/475 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/24 (2013.01)
C07K 2317/34 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)

(72) 발명자

굽타 판카즈

미국 코네티컷주 06877-0368 릿지필드 피.오. 박스 368 릿지버리 로드 900 베링거 인겔하임 유에스에이 코포레이션 아이피 리갈 브이피 내

니콜레티 에이미 마리

미국 코네티컷주 06877-0368 릿지필드 피.오. 박스 368 릿지버리 로드 900 베링거 인겔하임 유에스에이 코포레이션 아이피 리갈 브이피 내

판 치

미국 코네티컷주 06877-0368 릿지필드 피.오. 박스 368 릿지버리 로드 900 베링거 인겔하임 유에스에이 코포레이션 아이피 리갈 브이피 내

싱 산자야

미국 코네티컷주 06877-0368 릿지필드 피.오. 박스 368 릿지버리 로드 900 베링거 인겔하임 유에스에이 코포레이션 아이피 리갈 브이피 내

지에겔레브스키 마이클

미국 코네티컷주 06877-0368 릿지필드 피.오. 박스 368 릿지버리 로드 900 베링거 인겔하임 유에스에이 코포레이션 아이피 리갈 브이피 내

고먼 필립 니콜라스

미국 코네티컷주 06877-0368 릿지필드 피.오. 박스 368 릿지버리 로드 900 베링거 인겔하임 유에스에이 코포레이션 아이피 리갈 브이피 내

칼릴 아쉬라프

미국 코네티컷주 06877-0368 릿지필드 피.오. 박스 368 릿지버리 로드 900 베링거 인겔하임 유에스에이 코포레이션 아이피 리갈 브이피 내

미글리에타 존

미국 코네티컷주 06877-0368 릿지필드 피.오. 박스 368 릿지버리 로드 900 베링거 인겔하임 유에스에이 코포레이션 아이피 리갈 브이피 내

프레스키 데이비드

미국 코네티컷주 06877-0368 릿지필드 피.오. 박스 368 릿지버리 로드 900 베링거 인겔하임 유에스에이 코포레이션 아이피 리갈 브이피 내

우 타오

미국 코네티컷주 06877-0368 릿지필드 피.오. 박스 368 릿지버리 로드 900 베링거 인겔하임 유에스에이 코포레이션 아이피 리갈 브이피 내

샤오 하이구앙

미국 코네티컷주 06877-0368 릿지필드 피.오. 박스 368 릿지버리 로드 900 베링거 인겔하임 유에스에이 코포레이션 아이피 리갈 브이피 내

명세서

청구범위

청구항 1

서열번호 1, 5, 10, 13, 15, 76, 77, 78, 79, 80, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274 및 275 중 어느 하나로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 CDR1, 서열번호 2, 6, 8, 11, 16, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291 및 292 중 어느 하나로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 CDR2, 및 서열번호 3, 4, 7, 9, 12, 14, 17, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310 및 311 중 어느 하나로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 CDR3을 갖는 경쇄 가변 도메인; 및 서열번호 18, 21, 23, 25, 28, 31, 34, 36, 37, 81, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 392, 333, 334, 335 및 336 중 어느 하나로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 CDR1, 서열번호 19, 24, 26, 29, 32, 35, 38, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366 및 367 중 어느 하나로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 CDR2, 및 서열번호 20, 22, 27, 30, 33, 39, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390 및 391 중 어느 하나로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 CDR3을 갖는 중쇄 가변 도메인을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자.

청구항 2

하기를 포함하는 항-BAFF 항체 분자:

- (a) 서열번호 1의 CDR1, 서열번호 2의 CDR2 및 서열번호 3의 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 도메인, 및 서열번호 18의 CDR1, 서열번호 19의 CDR2 및 서열번호 20의 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 또는
- (b) 서열번호 1의 CDR1, 서열번호 2의 CDR2 및 서열번호 4의 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 도메인, 및 서열번호 21의 CDR1, 서열번호 19의 CDR2 및 서열번호 22의 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 또는
- (c) 서열번호 1의 CDR1, 서열번호 2의 CDR2 및 서열번호 4의 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 도메인, 및 서열번호 23의 CDR1, 서열번호 24의 CDR2 및 서열번호 20의 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 또는
- (d) 서열번호 5의 CDR1, 서열번호 6의 CDR2 및 서열번호 7의 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 도메인, 및 서열번호 25의 CDR1, 서열번호 26의 CDR2 및 서열번호 27의 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 또는
- (e) 서열번호 5의 CDR1, 서열번호 8의 CDR2 및 서열번호 9의 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 도메인, 및 서열번호 28의 CDR1, 서열번호 29의 CDR2 및 서열번호 30의 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 또는
- (f) 서열번호 10의 CDR1, 서열번호 11의 CDR2 및 서열번호 12의 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 도메인, 및 서열번호 31의 CDR1, 서열번호 32의 CDR2 및 서열번호 33의 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 또는
- (g) 서열번호 13의 CDR1, 서열번호 6의 CDR2 및 서열번호 14의 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 도메인, 및 서열번호 34의 CDR1, 서열번호 35의 CDR2 및 서열번호 27의 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 또는
- (h) 서열번호 10의 CDR1, 서열번호 6의 CDR2 및 서열번호 7의 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 도메인, 및 서열번호 36의 CDR1, 서열번호 26의 CDR2 및 서열번호 27의 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 또는
- (i) 서열번호 15의 CDR1, 서열번호 16의 CDR2 및 서열번호 17의 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 도메인, 및 서열번호 37의 CDR1, 서열번호 38의 CDR2 및 서열번호 39의 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 또는
- (j) 서열번호 76의 CDR1, 서열번호 16의 CDR2 및 서열번호 17의 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 도메인, 및 서열번호 37의 CDR1, 서열번호 38의 CDR2 및 서열번호 39의 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 또는
- (k) 서열번호 77의 CDR1, 서열번호 16의 CDR2 및 서열번호 17의 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 도메인, 및 서열번호 37의 CDR1, 서열번호 38의 CDR2 및 서열번호 39의 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 또는
- (l) 서열번호 78의 CDR1, 서열번호 16의 CDR2 및 서열번호 17의 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 도메인, 및 서열번호

번호 317의 CDR1, 서열번호 352의 CDR2 및 서열번호 380의 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 또는

(hh) 서열번호 264의 CDR1, 서열번호 276의 CDR2 및 서열번호 304의 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 도메인, 및 서열번호 325의 CDR1, 서열번호 353의 CDR2 및 서열번호 381의 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 또는

(ii) 서열번호 265의 CDR1, 서열번호 287의 CDR2 및 서열번호 305의 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 도메인, 및 서열번호 326의 CDR1, 서열번호 354의 CDR2 및 서열번호 382의 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 또는

(jj) 서열번호 266의 CDR1, 서열번호 287의 CDR2 및 서열번호 306의 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 도메인, 및 서열번호 326의 CDR1, 서열번호 355의 CDR2 및 서열번호 383의 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 또는

(kk) 서열번호 267의 CDR1, 서열번호 285의 CDR2 및 서열번호 294의 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 도메인, 및 서열번호 327의 CDR1, 서열번호 356의 CDR2 및 서열번호 369의 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 또는

(ll) 서열번호 268의 CDR1, 서열번호 276의 CDR2 및 서열번호 306의 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 도메인, 및 서열번호 328의 CDR1, 서열번호 357의 CDR2 및 서열번호 383의 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 또는

(mm) 서열번호 269의 CDR1, 서열번호 288의 CDR2 및 서열번호 304의 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 도메인, 및 서열번호 329의 CDR1, 서열번호 358의 CDR2 및 서열번호 384의 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 또는

(nn) 서열번호 270의 CDR1, 서열번호 276의 CDR2 및 서열번호 306의 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 도메인, 및 서열번호 330의 CDR1, 서열번호 359의 CDR2 및 서열번호 385의 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 또는

(oo) 서열번호 371의 CDR1, 서열번호 289의 CDR2 및 서열번호 307의 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 도메인, 및 서열번호 331의 CDR1, 서열번호 360의 CDR2 및 서열번호 385의 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 또는

(pp) 서열번호 261의 CDR1, 서열번호 285의 CDR2 및 서열번호 294의 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 도메인, 및 서열번호 332의 CDR1, 서열번호 361의 CDR2 및 서열번호 386의 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 또는

(qq) 서열번호 272의 CDR1, 서열번호 289의 CDR2 및 서열번호 307의 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 도메인, 및 서열번호 331의 CDR1, 서열번호 362의 CDR2 및 서열번호 385의 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 또는

(rr) 서열번호 266의 CDR1, 서열번호 287의 CDR2 및 서열번호 306의 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 도메인, 및 서열번호 326의 CDR1, 서열번호 355의 CDR2 및 서열번호 383의 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 또는

(ss) 서열번호 270의 CDR1, 서열번호 276의 CDR2 및 서열번호 306의 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 도메인, 및 서열번호 330의 CDR1, 서열번호 359의 CDR2 및 서열번호 385의 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 또는

(tt) 서열번호 270의 CDR1, 서열번호 276의 CDR2 및 서열번호 306의 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 도메인, 및 서열번호 392의 CDR1, 서열번호 363의 CDR2 및 서열번호 387의 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 또는

(uu) 서열번호 273의 CDR1, 서열번호 276의 CDR2 및 서열번호 308의 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 도메인, 및 서열번호 333의 CDR1, 서열번호 364의 CDR2 및 서열번호 388의 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 또는

(vv) 서열번호 274의 CDR1, 서열번호 290의 CDR2 및 서열번호 309의 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 도메인, 및 서열번호 334의 CDR1, 서열번호 365의 CDR2 및 서열번호 389의 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 또는

(ww) 서열번호 275의 CDR1, 서열번호 291의 CDR2 및 서열번호 310의 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 도메인, 및 서열번호 335의 CDR1, 서열번호 366의 CDR2 및 서열번호 390의 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 또는

(xx) 서열번호 258의 CDR1, 서열번호 292의 CDR2 및 서열번호 311의 CDR3을 포함하는 경쇄 가변 도메인, 및 서열번호 336의 CDR1, 서열번호 367의 CDR2 및 서열번호 391의 CDR3을 포함하는 중쇄 가변 도메인.

청구항 3

서열번호 82 내지 서열번호 97 중 어느 하나의 경쇄 가변 도메인, 및 서열번호 100 내지 서열번호 115 중 어느 하나의 중쇄 가변 도메인을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자.

청구항 4

제3항에 있어서, 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인의 조합이 서열번호 82/101, 88/101, 94/112 또는 93/114를 포함하는, 항-BAFF 항체 분자.

청구항 5

제2항에 있어서, 상기 항-BAFF 항체 분자가 3개의 형태의 사람 BAFF 모두를 중화시키고, 이 형태들은 막 결합된 BAFF(mbBAFF), 가용성 삼량체 BAFF, 및 가용성 60량체 BAFF를 포함하는, 항-BAFF 항체 분자.

청구항 6

제2항에 있어서, 상기 항-BAFF 항체 분자가 사람 가용성 삼량체 BAFF를 중화시키는, 항-BAFF 항체 분자.

청구항 7

제2항에 있어서, 상기 항-BAFF 항체 분자가 사람 막 결합된 BAFF를 중화시키는, 항-BAFF 항체 분자.

청구항 8

제2항에 있어서, 상기 항-BAFF 항체 분자가 사람 가용성 60량체 BAFF를 중화시키는, 항-BAFF 항체 분자.

청구항 9

하기를 포함하는 항-BAFF 항체 분자:

- a) 서열번호 76, 16 및 17의 CDR들, 및 서열번호 82의 가변 도메인 경쇄 아미노산 서열의 프레임워크 영역들의 아미노산 서열과 90% 이상 동일한 아미노산 서열을 갖는 프레임워크 영역들을 포함하는, 사람화된 경쇄 가변 도메인; 및
- b) 서열번호 37, 38 및 39의 CDR들, 및 서열번호 101의 가변 도메인 중쇄 아미노산 서열의 프레임워크 영역들의 아미노산 서열과 90% 이상 동일한 아미노산 서열을 갖는 프레임워크 영역들을 포함하는, 사람화된 중쇄 가변 도메인.

청구항 10

하기를 포함하는 항-BAFF 항체 분자:

- a) 서열번호 15, 16 및 17의 CDR들, 및 서열번호 88의 가변 도메인 경쇄 아미노산 서열의 프레임워크 영역들의 아미노산 서열과 90% 이상 동일한 아미노산 서열을 갖는 프레임워크 영역들을 포함하는, 사람화된 경쇄 가변 도메인; 및
- b) 서열번호 37, 38 및 39의 CDR들, 및 서열번호 101의 가변 도메인 중쇄 아미노산 서열의 프레임워크 영역들의 아미노산 서열과 90% 이상 동일한 아미노산 서열을 갖는 프레임워크 영역들을 포함하는, 사람화된 중쇄 가변 도메인.

청구항 11

하기를 포함하는 항-BAFF 항체 분자:

- a) 서열번호 5, 8 및 9의 CDR들, 및 서열번호 94의 가변 도메인 경쇄 아미노산 서열의 프레임워크 영역들의 아미노산 서열과 90% 이상 동일한 아미노산 서열을 갖는 프레임워크 영역들을 포함하는, 사람화된 경쇄 가변 도메인; 및
- b) 서열번호 81, 29 및 30의 CDR들, 및 서열번호 112의 가변 도메인 중쇄 아미노산 서열의 프레임워크 영역들의 아미노산 서열과 90% 이상 동일한 아미노산 서열을 갖는 프레임워크 영역들을 포함하는, 사람화된 중쇄 가변 도메인.

청구항 12

하기를 포함하는 항-BAFF 항체 분자:

- a) 서열번호 5, 8 및 9의 CDR들, 및 서열번호 93의 가변 도메인 경쇄 아미노산 서열의 프레임워크 영역들의 아미노산 서열과 90% 이상 동일한 아미노산 서열을 갖는 프레임워크 영역들을 포함하는, 사람화된 경쇄 가변 도메인; 및
- b) 서열번호 81, 29 및 30의 CDR들, 및 서열번호 114의 가변 도메인 중쇄 아미노산 서열의 프레임워크 영역들의

아미노산 서열과 90% 이상 동일한 아미노산 서열을 갖는 프레임워크 영역들을 포함하는, 사람화된 중쇄 가변 도메인.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 항체가 모노클로날 항체인, 항-BAFF 항체 분자.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 모노클로날 항체가 사람화된 모노클로날 항체인, 항-BAFF 항체 분자.

청구항 15

제1항에 따른 항-BAFF 항체 분자 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 16

BAFF-관련 장애를 갖는 대상체에게 제1항에 따른 항-BAFF 항체 분자, 또는 제1항에 따른 항-BAFF 항체 분자 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 투여함을 포함하는, 상기 대상체를 치료하는 방법으로서,

상기 항-BAFF 항체 분자가 사람 BAFF에 결합하는, 방법.

청구항 17

염증성 질환, 자가면역 질환, 호흡기 질환, 대사 장애 또는 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 제1항에 따른 항-BAFF 항체 분자, 또는 제1항에 따른 항-BAFF 항체 분자 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물의 유효량을 투여함을 포함하는, 염증성 질환, 자가면역 질환, 호흡기 질환, 대사 장애 또는 암의 치료 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 질환이 전신성 홍반성 낭창, 낭창성 신염 또는 류마티스 관절염인, 방법.

청구항 19

포유동물 세포 상의 하나 이상의 BAFF 수용체에의 BAFF의 결합을 억제시키는 방법으로서, 상기 BAFF 수용체는 BAFF-R(BR3), TACI(막관통 활성화자 및 칼슘 조절자 및 사이클로필린 리간드 상호작용자) 및/또는 BCMA(B-세포 성숙 항원)이고, 상기 방법은 상기 세포에 제1항에 따른 항-BAFF 항체 분자를 투여함을 포함하고, 여기서, 상기 BAFF 수용체에 의해 매개되는 신호전달이 억제되는, 방법.

청구항 20

서열번호 82 내지 서열번호 97 중 어느 하나의 경쇄 가변 영역 또는 서열번호 100 내지 서열번호 115 중 어느 하나의 중쇄 가변 영역을 암호화하는 서열을 포함하는, 단리된 폴리뉴클레오타이드.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 경쇄 가변 영역이 서열번호 234이고 상기 중쇄 가변 영역이 서열번호 396이거나, 상기 경쇄 가변 영역이 서열번호 393이고 상기 중쇄 가변 영역이 서열번호 396이거나, 상기 경쇄 가변 영역이 서열번호 395이고 상기 중쇄 가변 영역이 서열번호 397이거나, 상기 경쇄 가변 영역이 서열번호 394이고 상기 중쇄 가변 영역이 서열번호 398인, 단리된 폴리뉴클레오타이드.

발명의 설명

기술 분야

본 발명은 일반적으로 진단학적 및 치료학적 용도를 위한 항-BAFF 항체에 관한 것이다. 보다 구체적으로는, 항-BAFF 항체 및 각종 질환 또는 장애를 치료하기 위한 방법이 개시되어 있다. 또한, 이러한 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 키트도 개시되어 있다.

[0001]

배경 기술

- [0002] B-세포 활성화 인자(BAFF)는 종양 괴사 인자(TNF) 리간드 상과(superfamily)에 속하는 사이토카인이고, 수용체들 BAFF-R(BR3), TACI(막관통 활성화자 및 칼슘 조절자 및 사이클로필린 리간드 상호작용자) 및 BCMA(B-세포 성숙 항원)에 대한 리간드로서 작용한다. BAFF와 이의 수용체들 사이의 상호작용은 B 세포의 형성 및 유지에 필수적인 신호를 유발하고, 이는 결국 외인성 물질에 의한 침입에 대한 반응으로 면역글로블린을 합성한다. 환자에서의 BAFF의 적절한 수준은 정상 수준의 면역성을 유지하는 것을 보조하고, 반면, 부적절한 수준은 면역결핍증을 유도할 수 있고 과도한 수준은 비정상적으로 높은 항체 생산을 초래할 수 있다.
- [0003] 환자가 자가면역성을 나타내는 경우, 환자의 신체의 조직 또는 기관에 대해 항체를 생산한다. 홍반성 낭창 및 류마티스 관절염을 포함하는 자가면역 질환은 신체에서의 BAFF의 과도한 수준으로부터 초래된다. 따라서, 이들 질환을 갖는 환자를 치료하기 위해서는 BAFF의 생산을 조절하는 것이 중요하다.
- [0004] BAFF는 3개의 형태: 막 결합된 BAFF(mbBAFF), 가용성 삼량체 BAFF(sBAFF) 및 60개의 BAFF 단량체로 이루어진 다량체 형태로 존재할 수 있다. 정상 및 질환 생리(physiology)에서의 BAFF의 각종 형태들의 상대적 중요성은 익히 이해되어 있지 않다. 언급된 바와 같이, BAFF는 3개의 수용체들 BAFFR(BR3), TACI 및 BCMA에 결합한다. TNF 수용체 리간드 과(family)의 관련된 구성원인 증식-유도 리간드(APRIL)는 TACI 및 BCMA에 높은 친화성으로 결합하는 것으로 밝혀졌다. 높은 친화성의 APRIL:BCMA 상호작용과는 대조적으로, BAFF:BCMA 상호작용은 낮은 친화성(1 내지 2 μM)으로 이루어지고, 생체내에서 중요한 역할을 하는 것으로 생각되지 않는다(Bossen and Schneider, 2006).
- [0005] 가용성 BAFF는 전신성 홍반성 낭창(SLE)을 지닌 개체에서 그리고 염증이 생긴 표적 기관, 예를 들면, 신장에서 높은 수준으로 발견된다. 가용성 BAFF는 B 세포 항상성 및 생존을 위해 중요한 인자로서 작용한다(Kalled et al., 2005; Mackay et al., 2003; Smith and Cancro, 2003; Patke et al., 2004). BAFF-의존성 B 세포에 의한 자가항체 형성은 초기에 사구체 기저막(GBM), 토리사이질(mesangium) 및 근위 세뇨관 상피 세포(PTEC) 내의 간질 조직에서 사구체 IC 침착을 초래한다. 이들 IC 침착은 국소적 신장 손상을 초래하는 보체 고정화(complement fixation) 및 호중구 활성화를 유도한다. 손상된 신장 세포(MC, PTEC, 신장 섬유아세포, 내피 세포)에 의해 생성된 염증성 매개인자(예를 들면, IL6, IL8, MCP-1)는 면역 세포 침윤(예를 들면, B 세포, T 세포, 수지상 세포, 호중구 및 대식세포)을 증가시킴으로써 염증 사이클을 자극한다.
- [0006] 항-BAFF 모노클로날 항체 벨리무맙(Benlysta[®])은 전신성 홍반성 낭창(SLE)의 치료시의 활성을 입증하였고, 자가항체 형성을 감소시키는 능력을 입증하였다. 벨리무맙은 현재 신장에 관여하지 않는 활성 SLE의 치료용으로 승인되어 있다. 그러나, 벨리무맙은 mbBAFF에 결합하는 것으로 보고되어 있지 않지만, 따라서 sBAFF의 억제만이 BAFF의 과도한 수준 및 증가된 항체 생산을 치료하기 위한 실행가능한 경로이다. 대조적으로, 항-BAFF 펩티바디 블리시비모드(blisibimod)(A-623) 및 항-BAFF mAb 타발루맙(tabalumab)(LY2127399)은 sBAFF 및 mbBAFF 둘다에 결합하는 것으로 보고되어 왔다(2010 Anthera 보도 자료 및 2012 Lilly 보도 자료). 질환에서의 각종 형태의 BAFF의 불확실한 역할이 주어진 경우, 이로운 약리학적 특성을 갖는 sBAFF 및 mbBAFF에 대한 길항제 분자는 사람에서의 면역학적 및 자가면역 질환의 치료에 있어서 추가의 이점을 가질 수 있다.

발명의 내용

- [0007] 본 발명의 간단한 요약
- [0008] 본 발명은 전신성 홍반성 낭창, 낭창성 신염 및 류마티스 관절염을 포함하지만 이들에 한정되는 것은 아닌 면역학적 및 자가면역 질환의 치료를 위한 신규한 항-BAFF 항체에 관한 것이다. 본 발명의 항-BAFF 항체는 사람 BAFF에 높은 친화성으로 결합하고, 이로써 비정상적으로 높은 면역글로블린 생산이 억제된다. 본 발명의 한 실시형태에서, 항-BAFF 항체는 마우스 하이브리도마, 예를 들면, 모노클로날 항체로부터 유도된다. 다른 실시형태는 전장 항-BAFF 항체를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 전장 사람화된 모노클로날 항-BAFF 항체를 포함하는 항-BAFF 사람 항체를 제공한다. 추가의 실시형태는 본 발명의 항체를 암호화하는 DNA 분자, 이러한 DNA 분자를 포함하는 발현 벡터 및 숙주 세포, 및 본 발명의 항체의 제조 방법을 포함한다. 본 발명은 추가로 특히 면역학적 및 자가면역 질환에서의 본 발명의 항체에 관한 치료학적 용도를 제공한다.
- [0009] 한 실시형태에서, 본 발명은, 서열번호 1, 서열번호 5, 서열번호 10, 서열번호 13, 서열번호 15, 서열번호 76, 서열번호 77, 서열번호 78, 서열번호 79, 서열번호 80, 서열번호 249, 서열번호 250, 서열번호 251, 서열번호 252, 서열번호 253, 서열번호 254, 서열번호 255, 서열번호 256, 서열번호 257, 서열번호 258, 서열번호 259,

서열번호 260, 서열번호 261, 서열번호 262, 서열번호 263, 서열번호 264, 서열번호 265, 서열번호 266, 서열번호 267, 서열번호 268, 서열번호 269, 서열번호 270, 서열번호 271, 서열번호 272, 서열번호 273, 서열번호 274 및 서열번호 275로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 CDR1; 서열번호 2, 서열번호 6, 서열번호 8, 서열번호 11, 서열번호 16, 서열번호 276, 서열번호 277, 서열번호 278, 서열번호 279, 서열번호 280, 서열번호 281, 서열번호 282, 서열번호 283, 서열번호 284, 서열번호 285, 서열번호 286, 서열번호 287, 서열번호 288, 서열번호 289, 서열번호 290, 서열번호 291 및 서열번호 292로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 CDR2; 및 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 7, 서열번호 9, 서열번호 12, 서열번호 14, 서열번호 17, 서열번호 293, 서열번호 294, 서열번호 295, 서열번호 296, 서열번호 297, 서열번호 298, 서열번호 299, 서열번호 300, 서열번호 301, 서열번호 302, 서열번호 303, 서열번호 304, 서열번호 305, 서열번호 306, 서열번호 307, 서열번호 308, 서열번호 309, 서열번호 310 및 서열번호 311로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 CDR3을 갖는 경쇄 가변 도메인; 및 서열번호 18, 서열번호 21, 서열번호 23, 서열번호 25, 서열번호 28, 서열번호 31, 서열번호 34, 서열번호 36, 서열번호 37, 서열번호 81, 서열번호 312, 서열번호 313, 서열번호 314, 서열번호 315, 서열번호 316, 서열번호 317, 서열번호 318, 서열번호 319, 서열번호 320, 서열번호 321, 서열번호 322, 서열번호 323, 서열번호 324, 서열번호 325, 서열번호 326, 서열번호 327, 서열번호 328, 서열번호 329, 서열번호 330, 서열번호 331, 서열번호 332, 서열번호 392, 서열번호 333, 서열번호 334, 서열번호 335 및 서열번호 336으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 CDR1; 서열번호 19, 서열번호 24, 서열번호 26, 서열번호 29, 서열번호 32, 서열번호 35, 서열번호 38, 서열번호 337, 서열번호 338, 서열번호 339, 서열번호 340, 서열번호 341, 서열번호 342, 서열번호 343, 서열번호 344, 서열번호 343, 서열번호 345, 서열번호 346, 서열번호 347, 서열번호 348, 서열번호 349, 서열번호 350, 서열번호 351, 서열번호 352, 서열번호 353, 서열번호 354, 서열번호 355, 서열번호 356, 서열번호 357, 서열번호 358, 서열번호 359, 서열번호 360, 서열번호 361, 서열번호 362, 서열번호 363, 서열번호 364, 서열번호 365, 서열번호 366 및 서열번호 367로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 CDR2; 및 서열번호 20, 서열번호 22, 서열번호 27, 서열번호 30, 서열번호 33, 서열번호 39, 서열번호 368, 서열번호 369, 서열번호 370, 서열번호 371, 서열번호 372, 서열번호 373, 서열번호 374, 서열번호 375, 서열번호 376, 서열번호 377, 서열번호 378, 서열번호 378, 서열번호 379, 서열번호 380, 서열번호 381, 서열번호 382, 서열번호 383, 서열번호 384, 서열번호 385, 서열번호 386, 서열번호 387, 서열번호 388, 서열번호 389, 서열번호 390 및 서열번호 391로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 CDR3을 갖는 중쇄 가변 도메인을 포함하는 항-BAFF 항체 분자를 제공한다.

[0010] 다른 실시형태에서, 본 발명은 (a) 경쇄 가변 도메인이 서열번호 1의 CDR1, 서열번호 2의 CDR2 및 서열번호 3의 CDR3을 포함하고 중쇄 가변 도메인이 서열번호 18의 CDR1, 서열번호 19의 CDR2 및 서열번호 20의 CDR3을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자; (b) 경쇄 가변 도메인이 서열번호 1의 CDR1, 서열번호 2의 CDR2 및 서열번호 4의 CDR3을 포함하고 중쇄 가변 도메인이 서열번호 21의 CDR1, 서열번호 19의 CDR2 및 서열번호 22의 CDR3을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자; (c) 경쇄 가변 도메인이 서열번호 1의 CDR1, 서열번호 2의 CDR2 및 서열번호 4의 CDR3을 포함하고 중쇄 가변 도메인이 서열번호 23의 CDR1, 서열번호 24의 CDR2 및 서열번호 20의 CDR3을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자; (d) 경쇄 가변 도메인이 서열번호 5의 CDR1, 서열번호 6의 CDR2 및 서열번호 7의 CDR3을 포함하고 중쇄 가변 도메인이 서열번호 25의 CDR1, 서열번호 26의 CDR2 및 서열번호 27의 CDR3을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자; (e) 경쇄 가변 도메인이 서열번호 5의 CDR1, 서열번호 8의 CDR2 및 서열번호 9의 CDR3을 포함하고 중쇄 가변 도메인이 서열번호 28의 CDR1, 서열번호 29의 CDR2 및 서열번호 30의 CDR3을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자; (f) 경쇄 가변 도메인이 서열번호 10의 CDR1, 서열번호 11의 CDR2 및 서열번호 12의 CDR3을 포함하고 중쇄 가변 도메인이 서열번호 31의 CDR1, 서열번호 32의 CDR2 및 서열번호 33의 CDR3을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자; (g) 경쇄 가변 도메인이 서열번호 13의 CDR1, 서열번호 6의 CDR2 및 서열번호 14의 CDR3을 포함하고 중쇄 가변 도메인이 서열번호 34의 CDR1, 서열번호 35의 CDR2 및 서열번호 27의 CDR3을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자; (h) 경쇄 가변 도메인이 서열번호 10의 CDR1, 서열번호 6의 CDR2 및 서열번호 7의 CDR3을 포함하고 중쇄 가변 도메인이 서열번호 36의 CDR1, 서열번호 26의 CDR2 및 서열번호 27의 CDR3을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자; (i) 경쇄 가변 도메인이 서열번호 15의 CDR1, 서열번호 16의 CDR2 및 서열번호 37의 CDR3을 포함하고 중쇄 가변 도메인이 서열번호 37의 CDR1, 서열번호 38의 CDR2 및 서열번호 39의 CDR3을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자; (j) 경쇄 가변 도메인이 서열번호 76의 CDR1, 서열번호 16의 CDR2 및 서열번호 17의 CDR3을 포함하고 중쇄 가변 도메인이 서열번호 37의 CDR1, 서열번호 38의 CDR2 및 서열번호 39의 CDR3을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자; (k) 경쇄 가변 도메인이 서열번호 77의 CDR1, 서열번호 16의 CDR2 및 서열번호 17의 CDR3을 포함하고 중쇄 가변 도메인이 서열번호 37의 CDR1, 서열번호 38의 CDR2 및 서열번호 39의 CDR3을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자; (l) 경쇄 가변 도메인이 서열번호 78의 CDR1, 서열번호 16의 CDR2 및 서열번호 17의 CDR3을 포함하고 중쇄 가변 도메인이 서열번호 37의 CDR1, 서열번호 38의 CDR2 및 서열번호 39의 CDR3을 포함하는, 항-BAFF 항체

함하는, 항-BAFF 항체 분자; (11) 경쇄 가변 도메인이 서열번호 268의 CDR1, 서열번호 276의 CDR2 및 서열번호 306의 CDR3을 포함하고 중쇄 가변 도메인이 서열번호 328의 CDR1, 서열번호 357의 CDR2 및 서열번호 383의 CDR3을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자; (mm) 경쇄 가변 도메인이 서열번호 269의 CDR1, 서열번호 288의 CDR2 및 서열번호 304의 CDR3을 포함하고 중쇄 가변 도메인이 서열번호 329의 CDR1, 서열번호 358의 CDR2 및 서열번호 384의 CDR3을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자; (nn) 경쇄 가변 도메인이 서열번호 270의 CDR1, 서열번호 276의 CDR2 및 서열번호 306의 CDR3을 포함하고 중쇄 가변 도메인이 서열번호 330의 CDR1, 서열번호 359의 CDR2 및 서열번호 385의 CDR3을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자; (oo) 경쇄 가변 도메인이 서열번호 271의 CDR1, 서열번호 289의 CDR2 및 서열번호 307의 CDR3을 포함하고 중쇄 가변 도메인이 서열번호 331의 CDR1, 서열번호 360의 CDR2 및 서열번호 385의 CDR3을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자; (pp) 경쇄 가변 도메인이 서열번호 261의 CDR1, 서열번호 285의 CDR2 및 서열번호 294의 CDR3을 포함하고 중쇄 가변 도메인이 서열번호 332의 CDR1, 서열번호 361의 CDR2 및 서열번호 386의 CDR3을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자; (qq) 경쇄 가변 도메인이 서열번호 272의 CDR1, 서열번호 289의 CDR2 및 서열번호 307의 CDR3을 포함하고 중쇄 가변 도메인이 서열번호 331의 CDR1, 서열번호 362의 CDR2 및 서열번호 385의 CDR3을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자; (rr) 경쇄 가변 도메인이 서열번호 266의 CDR1, 서열번호 287의 CDR2 및 서열번호 306의 CDR3을 포함하고 중쇄 가변 도메인이 서열번호 326의 CDR1, 서열번호 355의 CDR2 및 서열번호 383의 CDR3을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자; (ss) 경쇄 가변 도메인이 서열번호 270의 CDR1, 서열번호 276의 CDR2 및 서열번호 306의 CDR3을 포함하고 중쇄 가변 도메인이 서열번호 330의 CDR1, 서열번호 359의 CDR2 및 서열번호 285의 CDR3을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자; (tt) 경쇄 가변 도메인이 서열번호 270의 CDR1, 서열번호 276의 CDR2 및 서열번호 306의 CDR3을 포함하고 중쇄 가변 도메인이 서열번호 392의 CDR1, 서열번호 363의 CDR2 및 서열번호 387의 CDR3을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자; (uu) 경쇄 가변 도메인이 서열번호 273의 CDR1, 서열번호 276의 CDR2 및 서열번호 308의 CDR3을 포함하고 중쇄 가변 도메인이 서열번호 333의 CDR1, 서열번호 364의 CDR2 및 서열번호 388의 CDR3을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자; (vv) 경쇄 가변 도메인이 서열번호 274의 CDR1, 서열번호 290의 CDR2 및 서열번호 309의 CDR3을 포함하고 중쇄 가변 도메인이 서열번호 334의 CDR1, 서열번호 365의 CDR2 및 서열번호 389의 CDR3을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자; (ww) 경쇄 가변 도메인이 서열번호 275의 CDR1, 서열번호 291의 CDR2 및 서열번호 310의 CDR3을 포함하고 중쇄 가변 도메인이 서열번호 335의 CDR1, 서열번호 366의 CDR2 및 서열번호 390의 CDR3을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자; 및 (xx) 경쇄 가변 도메인이 서열번호 258의 CDR1, 서열번호 292의 CDR2 및 서열번호 311의 CDR3을 포함하고 중쇄 가변 도메인이 서열번호 336의 CDR1, 서열번호 367의 CDR2 및 서열번호 391의 CDR3을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자를 제공한다.

- [0011] 본 발명의 다른 실시형태에서, 항-BAFF 항체 분자는 서열번호 82 내지 서열번호 97 중 어느 하나의 경쇄 가변 영역, 및 서열번호 100 내지 서열번호 115 중 어느 하나의 중쇄 가변 영역을 포함한다. 한 바람직한 실시형태에서, 본 발명은 서열번호 82/101, 88/101, 94/112 또는 93/114의 경쇄 가변 및 중쇄 가변 영역의 조합을 갖는 모노클로날 항체를 제공한다.
- [0012] 본 발명의 추가의 실시형태에서, 항-BAFF 항체 분자는 3개의 형태의 사람 BAFF 모두를 중화시키고, 이 형태들은 막 결합된 BAFF(mbBAFF), 가용성 삼량체 BAFF, 및 가용성 60량체 BAFF를 포함한다. 특히, 본 발명의 항-BAFF 항체 분자는 사람 가용성 60량체 BAFF를 중화시킨다. 추가로, 본 발명의 항-BAFF 항체 분자는 사람 가용성 삼량체 BAFF를 중화시킨다. 최종적으로, 본 발명의 항-BAFF 항체 분자는 사람 막-결합된 BAFF를 중화시킨다.
- [0013] 추가의 실시형태에서, 본 발명은, 서열번호 76, 16 및 17의 CDR들 및 서열번호 82의 가변 도메인 경쇄 아미노산 서열의 프레임워크 영역의 아미노산 서열과 90% 이상 동일하거나, 93% 이상 동일하거나, 95% 이상 동일한 아미노산 서열을 갖는 프레임워크 영역들을 포함하는 사람화된 경쇄 가변 도메인, 및 서열번호 37, 38 및 39의 CDR들 및 서열번호 101의 가변 도메인 중쇄 아미노산 서열의 프레임워크 영역의 아미노산 서열과 90% 이상 동일하거나, 93% 이상 동일하거나, 95% 이상 동일한 아미노산 서열을 갖는 프레임워크 영역들을 포함하는 사람화된 중쇄 가변 도메인을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자에 관한 것이다. 한 실시형태에서, 상기 항-BAFF 항체 분자는 사람화된 모노클로날 항체이다.
- [0014] 추가의 실시형태에서, 본 발명은, 서열번호 15, 16 및 17의 CDR들 및 서열번호 88의 가변 도메인 경쇄 아미노산 서열의 프레임워크 영역의 아미노산 서열과 90% 이상 동일하거나, 93% 이상 동일하거나, 95% 이상 동일한 아미노산 서열을 갖는 프레임워크 영역들을 포함하는 사람화된 경쇄 가변 도메인, 및 서열번호 37, 38 및 39의 CDR들 및 서열번호 101의 가변 도메인 중쇄 아미노산 서열의 프레임워크 영역의 아미노산 서열과 90% 이상 동일하거나, 93% 이상 동일하거나, 95% 이상 동일한 아미노산 서열을 갖는 프레임워크 영역들을 포함하는 사람화된 중쇄 가변 도메인을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자에 관한 것이다. 한 실시형태에서, 상기 항-BAFF 항체 분자는

사람화된 모노클로날 항체이다.

- [0015] 추가의 실시형태에서, 본 발명은, 서열번호 5, 8 및 9의 CDR들 및 서열번호 94의 가변 도메인 경쇄 아미노산 서열의 프레임워크 영역의 아미노산 서열과 90% 이상 동일하거나, 93% 이상 동일하거나, 95% 이상 동일한 아미노산 서열을 갖는 프레임워크 영역들을 포함하는 사람화된 경쇄 가변 도메인, 및 서열번호 81, 29 및 30의 CDR들 및 서열번호 112의 가변 도메인 중쇄 아미노산 서열의 프레임워크 영역의 아미노산 서열과 90% 이상 동일하거나, 93% 이상 동일하거나, 95% 이상 동일한 아미노산 서열을 갖는 프레임워크 영역들을 포함하는 사람화된 중쇄 가변 도메인을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자에 관한 것이다. 한 실시형태에서, 상기 항-BAFF 항체 분자는 사람화된 모노클로날 항체이다.
- [0016] 추가의 실시형태에서, 본 발명은, 서열번호 5, 8 및 9의 CDR들 및 서열번호 93의 가변 도메인 경쇄 아미노산 서열의 프레임워크 영역의 아미노산 서열과 90% 이상 동일하거나, 93% 이상 동일하거나, 95% 이상 동일한 아미노산 서열을 갖는 프레임워크 영역들을 포함하는 사람화된 경쇄 가변 도메인, 및 서열번호 81, 29 및 30의 CDR들 및 서열번호 114의 가변 도메인 중쇄 아미노산 서열의 프레임워크 영역의 아미노산 서열과 90% 이상 동일하거나, 93% 이상 동일하거나, 95% 이상 동일한 아미노산 서열을 갖는 프레임워크 영역들을 포함하는 사람화된 중쇄 가변 도메인을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자에 관한 것이다. 한 실시형태에서, 상기 항-BAFF 항체 분자는 사람화된 모노클로날 항체이다.
- [0017] 또 다른 실시형태에서, 항-BAFF 항체 부자는 모노클로날 항체 또는 사람화된 모노클로날 항체이다.
- [0018] 본 발명은 또한 본원에 기술되어 있는 항-BAFF 항체 분자 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0019] 본 발명은 추가로, BAFF-관련 장애를 갖는 대상체에게 항-BAFF 항체 분자, 또는 항-BAFF 항체 분자 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 투여함을 포함하는, 상기 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 항-BAFF 항체 분자가 사람 BAFF에 결합하는, 방법을 제공한다. 구체적으로, 본 발명에서는 염증성 질환, 자가면역 질환, 호흡기 질환, 대사 장애 또는 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 항-BAFF 항체 분자, 또는 항-BAFF 항체 분자 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물의 유효량을 투여함을 포함하는, 염증성 질환, 자가면역 질환, 호흡기 질환, 대사 장애 또는 암의 치료 방법이 제공된다. 특히, 치료되는 질환은 전신성 홍반성 낭창, 낭창성 신염 또는 류마티스 관절염일 수 있다.
- [0020] 또한, 본 발명에서는 포유동물 세포 상의 하나 이상의 BAFF 수용체에의 BAFF의 결합을 억제시키는 방법으로서, 상기 BAFF 수용체는 BAFF-R(BR-3), TACI(막관통 활성화자 및 칼슘 조절자 및 사이클로필린 리간드 상호작용자) 및 /또는 BCMA(B-세포 성숙 항원)이고, 상기 방법은 상기 세포에 항-BAFF 항체 분자를 투여함을 포함하고, 이에 의해 상기 BAFF 수용체에 의해 매개되는 신호전달이 억제되는, 방법이 제공된다.
- [0021] 추가의 실시형태는 본원에 기술되어 있는 가변 경쇄 영역, 가변 중쇄 영역, 경쇄 영역 또는 중쇄 영역을 암호화하는 DNA분자를 포함한다.
- [0022] 한 실시형태에서, 단리된 폴리뉴클레오타이드는 서열번호 82 내지 서열번호 97 중 어느 하나의 경쇄 가변 영역 또는 서열번호 100 내지 서열번호 115 중 어느 하나의 중쇄 가변 영역을 암호화하는 서열을 포함한다. 다른 실시형태에서는, 경쇄 가변 영역이 서열번호 234이고 중쇄 가변 영역이 서열번호 396이거나, 경쇄 가변 영역이 서열번호 393이고 중쇄 가변 영역이 서열번호 396이거나, 경쇄 가변 영역이 서열번호 395이고 중쇄 가변 영역이 서열번호 397이거나, 경쇄 가변 영역이 394이고 중쇄 가변 영역이 서열번호 398인, 단리된 폴리뉴클레오타이드가 포함된다.
- [0023] 다른 실시형태는 DNA 분자를 함유하는 발현 벡터를 포함한다. 추가의 실시형태는 하나 이상의 발현 벡터를 갖는 숙주 세포를 포함한다. 한 실시형태에서, 숙주는 포유동물 세포이다.
- [0024] 추가의 실시형태는 포유동물 숙주 세포를 하나 이상의 벡터로 형질감염시키고, 상기 숙주 세포를 배양하고, 항체 분자를 회수 및 정제하는 것을 포함하는, 항체 분자의 생산 방법을 포함한다.
- [0025] 본 발명의 다른 양상은 상기 벡터 중 하나 이상을 포함하는 포유동물 숙주 세포를 수득하고, 상기 숙주 세포를 배양하는 것을 포함하는, 항체 분자의 생산 방법에 관한 것이다. 한 실시형태에서, 상기 방법은 항체 분자를 회수 및 정제하는 것을 추가로 포함한다.
- [0026] 한 실시형태에서, 본 발명은 의학에서의 용도를 위한 상기 항체 분자를 추가로 제공한다. 한 실시형태에서, 상기 용도는 염증성 질환, 자가면역 질환, 호흡기 질환, 대사 장애 또는 암의 치료이다. 한 실시형태에서, 상기

용도는 전신성 홍반성 낭창, 낭창성 신염 또는 류마티스 관절염의 치료를 위한 것이다. 다른 실시형태에서, 항체 분자의 용도는 염증성 질환, 자가면역 질환, 호흡기 질환, 대사 장애 또는 암의 치료를 위한, 바람직하게는 전신성 홍반성 낭창, 낭창성 신염 또는 류마티스 관절염의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 것이다. 또 다른 실시형태에서, 본 발명은, 사람 내에 존재하지 않는 포유동물 세포 상의 하나 이상의 BAFF 수용체에 BAFF의 결합을 억제시키는 방법으로서, 상기 방법은 상기 포유동물 세포에 본 발명에 따른 항체 분자와 접촉시키는 것을 포함하는, 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

- [0027] 도 1: sBAFF에 대한 항-BAFF 모노클로날 항체 효력: 키메라 HuIgG1 KO 대 모(parental) 마우스 모노클로날 항체.
- 도 2: mbBAFF에 대한 항-BAFF 모노클로날 항체 효력: 키메라 HuIgG1 KO 대 모(parental) 마우스 모노클로날 항체.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0028] 본 발명은 BAFF, 특히 사람 BAFF에 결합하는 항체를 제공한다. 또한, 본 발명은 사람화된 항체에 관한 것이다. 특정 실시형태에서, 이들 사람화된 항체의 서열은 소정 리드(lead) 마우스 항체의 서열에 기초하여 동정되어 왔다.
- [0029] 본 발명의 리드 마우스 항체는 마우스 하이브리도마로부터 유도되었다. 마우스의 면역화는 다양한 기술을 이용하여 수행한다. 예를 들면, 사람 BAFF에 대해 특이적인 항체는 단리된 BAFF 단백질과 같은 면역원성 항원 및/또는 상기(합성 펩타이드 포함) 중 어느 것의 일부에 대해 생성될 수 있다. 면역원성 항원의 제조 및 모노클로날 항체 생산은 당해 분야에 공지되어 있는 임의의 적합한 기술을 이용하여 수행할 수 있다.
- [0030] 리드 마우스 항체는 BAFF에 대한 이들의 높은 친화성에 기초하여 선택되었다. 따라서, 한 양상에서, 본 발명은 사람 BAFF에 높은 친화성으로 결합하는 항체를 제공한다. 선택된 마우스 항체를 사람화하여 사람화된 항체를 수득하였다. 본 발명의 사람화된 항체는 사람 BAFF에 높은 친화성으로 결합한다. 따라서, 다른 양상에서, 본 발명은 사람 BAFF에 높은 친화성으로 결합하는 사람화된 항체를 제공한다.
- [0031] 따라서, 한 실시형태에서, 본 발명은 100pM 미만의 K_D 를 갖는 항-BAFF 항체를 제공한다. 추가의 실시형태에서, 본 발명은 10pM 미만의 K_D 를 갖는 항-BAFF 항체를 제공한다. 추가의 실시형태에서, 본 발명은 1pM 미만의 K_D 를 갖는 항-BAFF 항체를 제공한다.
- [0032] 추가의 양상에서, 본 발명의 사람화된 모노클로날 항-BAFF 항체는 바람직한 생물물리학적 특성, 예를 들면, 특질(quality), 안정성 또는 가용성을 갖는다.
- [0033] 한 양상에서, 항-BAFF 항체는 사람화된 항체이다. 한 양상에서, 항-BAFF 항체는 모노클로날 항체이다. 한 양상에서, 항-BAFF 항체는 전장 항체이다. 한 양상에서, 항-BAFF 항체는 사람화된 모노클로날 항체, 예를 들면, 전장 사람화된 모노클로날 항체이다.
- [0034] 본 발명의 항-BAFF 항체는 특이적 또는 "BAFF 에피토프"를 인식한다. 에피토프는 당해 분야에 공지되어 있는 각종 기술, 예를 들면, X-선 결정학, 수소/중수소 교환 질량 분광법(HXMS), 부위-지시된 돌연변이 유발, 알라닌 스캐닝 돌연변이 유발, 및 펩타이드 스크리닝 방법에 의해 결정될 수 있다.
- [0035] 정의
- [0036] 항체 또는 면역글로불린의 일반 구조는 당해 분야 숙련자에게 익히 공지되어 있다. 이들 분자는 2개의 동일한 경(L)쇄 및 2개의 동일한 중(H)쇄로 이루어진 보통 약 150,000달톤(dalton)의 이종사량체 당단백질이고, 보통 전장 항체로서 나타낸다. 각각의 경쇄는 1개의 디설파이드 결합에 의해 중쇄에 공유결합적으로 링크되어 이종이량체를 형성하고, 이종사량체 분자는 이종이량체들의 2개의 동일한 중쇄들 사이의 공유결합적 디설파이드 링크를 통해 형성된다. 경쇄 및 중쇄는 1개의 디설파이드 결합에 의해 함께 링크되지만, 2개의 중쇄들 사이의 디설파이드 링크의 수는 면역글로불린 이소타입에 따라 다르다. 각각의 중쇄 및 경쇄는 또한 정칙 공간의 (regularly spaced) 쇠내 디설파이드 가교를 갖는다. 각각의 중쇄는 아미노-말단에 가변 도메인(V_H), 이어서, 3개 또는 4개의 불변 도메인(C_{H1} , C_{H2} , C_{H3} 및 C_{H4})뿐만 아니라 C_{H1} 과 C_{H2} 사이의 힌지 영역도 갖는다. 각각의 경

쇄는 2개의 도메인들, 아미노-말단의 가변 도메인(V_L) 및 카복시-말단의 불변 도메인(C_L)을 갖는다. V_L 도메인은 V_H 도메인과 비-공유결합적으로 회합하고, 반면 C_L 도메인은 통상적으로 디설파이드 결합을 통해 C_H1 도메인에 공유결합적으로 링크된다. 특정 아미노산 잔기는 경쇄와 중쇄 가변 도메인 사이의 계면(interface)을 형성하는 것으로 생각된다(Chothia et al., 1985, J. Mol. Biol. 186:651-663). 가변 도메인은 또한 본원에서 가변 영역으로서 나타낸다.

[0037] 가변 도메인 내의 소정 도메인은 상이한 항체들 사이에 광범위하게 상이하다, 즉, "초가변성"이다. 이들 초가변성 도메인은 특정 항체의 특이적 항원성 결정인자에 대한 각각의 이들 항체의 결합 및 특이성에 직접적으로 관여하는 잔기들을 포함한다. 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 둘 다에서의 초가변성은 상보성 결정 영역(CDR) 또는 초가변성 루프(HVL)로서 공지되어 있는 3개의 절편들에 집중되어 있다. CDR은 문헌[Kabat et al., 1991, In: Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.]에 서열 비교에 의해 정의되어 있고, 반면, HVL(본원에 CDR로서도 나타냄)은 문헌 [Chothia and Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196: 901-917]에 의해 기술되어 있는 바와 같이, 가변 도메인의 3차원 구조에 따라 구조적으로 정의되어 있다. 이들 2개의 방법은 CDR의 약간 상이한 정의를 초래한다. 캐뱃(Kabat)에 의해 정의되어 있는 바와 같이, 경쇄 가변 도메인에서, CDR-L1은 약 잔기 24 내지 34에, CDR-L2는 약 잔기 50 내지 56에, CDR-L3은 약 잔기 89-97에 위치하고; 중쇄 가변 도메인에서, CDR-H1은 약 잔기 31 내지 35에, CDR-H2는 약 잔기 50 내지 65에, CDR-H3은 약 잔기 95 내지 102에 위치한다. 특정 CDR을 포함하는 정확한 잔기 수는 CDR의 서열 및 크기에 따라 다를 것이다. 당해 분야 숙련가들은 항체의 가변 영역 아미노산 서열이 주어지면 어떠한 잔기가 특정 CDR을 포함하는지 일상적으로 결정할 수 있다. 따라서, 중쇄 및 경쇄의 CDR1, CDR2, CDR3은 주어진 항체에 대해 특이적인 고유한 기능적 특성을 정의한다.

[0038] 중쇄 및 경쇄 각각의 3개의 CDR들은, 덜 가변성인 경향이 있는 서열을 함유하는 프레임워크 영역(FR)에 의해 분리된다. 중쇄 및 경쇄 가변 도메인의 아미노 말단으로부터 카복시 말단까지, FR들 및 CDR들은 하기 순서로 배열된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, 및 FR4. FR의 대부분의 β -시트 입체배치(configuration)는 각각의 쇠 내의 CDR들이 서로에 그리고 다른 쇠로부터의 CDR들에 인접하게 한다. 얻어진 입체구조(conformation)는 항원 결합 부위에 기여하지만(문헌[Kabat et al., 1991, NIH Publ. No. 91-3242, Vol. I, pages 647-669]을 참조한다), 모든 CDR 잔기들이 반드시 직접적으로 항원 결합에 관여하는 것은 아니다.

[0039] FR 잔기들 및 Ig 불변 도메인들은 항원 결합에 직접적으로 관여하지 않지만, 항원 결합에 기여하고/하거나 항체 이펙터 기능을 매개한다. 몇몇의 FR 잔기들은 적어도 하기 3개의 방식으로: 에피토프에 직접적으로 비공유결합적으로 결합함으로써, 하나 이상의 CDR 잔기들과 상호작용함으로써, 그리고 중쇄와 경쇄 사이의 계면에 영향을 미침으로써, 항원 결합에 대해 유의한 효과를 갖는 것으로 생각된다. 불변 도메인들은 항원 결합에 직접적으로 관여하지 않지만, 각종 Ig 이펙터 기능, 예를 들면, 항체 의존적 세포 세포독성(ADCC), 항체 의존적 세포 식세포작용(ADCP) 및 보체 의존적 세포독성(CDC)에서의 항체의 참여를 매개한다.

[0040] 척추동물 면역글로불린의 경쇄는 불변 도메인의 아미노산 서열에 기초하여, 2개의 분명하게 별개인 클래스들, 카파(κ) 및 람다(λ) 중 하나에 할당된다. 비교에 의해, 포유동물 면역글로불린의 중쇄는 불변 도메인의 서열에 따라, 5개의 주요 클래스들: IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgA 중 하나에 할당된다. IgG 및 IgA는 서브클래스들(이소타입들), 예를 들면, IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁, 및 IgA₂로 추가로 세분된다. 면역글로불린의 상이한 클래스들에 상응하는 중쇄 불변 도메인은 각각 α , δ , ϵ , γ 및 μ 라고 칭한다. 본래 면역글로불린의 클래스들의 서브유닛 구조 및 3차원 입체배치는 익히 공지되어 있다.

[0041] 용어 "항체", "항-BAFF 항체", "항-BAFF 항체 분자", "사람화된 항-BAFF 항체", "사람화된 항-BAFF 에피토프 항체", 및 "변이체 사람화된 항-BAFF 에피토프 항체"는 구체적으로 모노클로날 항체(전장 모노클로날 항체 포함), 폴리클로날 항체, 다특이적 항체, 및 항체 단편, 예를 들면, 바람직한 생물학적 활성(예를 들면, BAFF 결합)을 나타내는 항체의 가변 도메인 및 기타 부분을 포함한다. 용어 "모노클로날 항체"(mAb)는 단일 항원성 결정인자인 "에피토프"에 대해 지시되는 고도로 특이적인 항체를 말한다. 따라서, 수식은 "모노클로날"은 동일한 에피토프에 지시되는 항체를 나타내고, 임의의 특정 방법에 의한 항체의 생산을 요구하는 것으로 구성되지 않는다. 모노클로날 항체는 예를 들면, 당해 분야에 공지되어 있는 하이브리도마 방법(Kohler et al., 1975, Nature 256:495), 또는 재조합 DNA 방법(예를 들면, U.S. Pat. No. 4,816,567을 참조한다), 또는 문헌 [Clackson et al., 1991, Nature 352: 624-628, and Marks et al., 1991, J. Mol. Biol. 222: 581-597]에 기술되어 있는 기술을 이용하여, 파지 항체 라이브러리를 이용하여 재조합적으로 생산된 모노클로날의 단리 방법

을 포함하는, 당해 분야에 공지되어 있는 임의의 기술 또는 방법에 의해 제조될 수 있음이 이해되어야만 한다.

- [0042] 용어 "단량체"는 항체의 동중 형태를 말한다. 예를 들면, 전장 항체에 관해서, 단량체는 2개의 동일한 중쇄 및 2개의 동일한 경쇄를 갖는 단량체 항체를 의미한다.
- [0043] 키메라 항체는 1종(예를 들면, 마우스와 같은 비-사람 포유동물) 유래의 항체의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 및 다른 종(예를 들면, 사람) 항체의 중쇄 및 경쇄 불변 영역으로 이루어지고, 제1 종(예를 들면, 마우스) 유래의 항체의 가변 영역을 암호화하는 DNA 서열을 제2 종(예를 들면, 사람) 유래의 항체의 불변 영역에 대한 DNA 서열에 링크시키고 숙주를 상기 링크된 서열을 함유하는 발현 벡터로 형질감염시켜 키메라 항체가 생산되도록 함으로써 취득할 수 있다. 대안으로, 키메라 항체는 또한, 중쇄 및/또는 경쇄의 하나 이상의 영역 또는 도메인이 다른 면역글로불린 클래스 또는 이소타입 유래의 또는 컨센서스 또는 생식선 서열 유래의 모노클로날 항체의 상응하는 서열과 동일하거나, 상기 상응하는 서열과 상동성이거나, 상기 상응하는 서열의 변이체인 것일 수 있다. 키메라 항체는 이러한 항체 단편이 이의 모 항체의 원하는 생물학적 활성, 예를 들면, 동일한 에피토프에의 결합을 나타내는 경우, 이러한 항체의 단편들을 포함할 수 있다(예를 들면, U.S. Pat. No. 4,816,567; 및 문헌[Morrison et al., 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81: 6851-6855]을 참조한다).
- [0044] 용어 "항체 단편", "항-BAFF 항체 단편", "항-BAFF 항체 분자", "항-BAFF 에피토프 항체 단편", "사람화된 항-BAFF 항체 단편", "사람화된 항-BAFF 에피토프 항체 단편", "변이체 사람화된 항-BAFF 에피토프 항체 단편"은 가변 영역 또는 기능적 능력(functional capability), 예를 들면, 특이적 BAFF 에피토프 결합은 유지되는 전장 항-BAFF 항체의 일부를 말한다. 항체 단편의 예로는 Fab, Fab', F(ab')₂, Fd, Fv, svFv 및 scFv-Fc 단편, 디아바디, 선형 항체, 단일쇄 항체, 미니바디, 항체 단편들로 이루어진 디아바디, 및 항체 단편들로 이루어진 다특이적 항체가 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.
- [0045] 전장 항체는 유용한 항체 단편들을 생성시키기 위해 파파인 또는 펩신과 같은 효소로 처리할 수 있다. 파파인 분해는, 각각 단일 항원-결합 부위를 갖는, "Fab" 단편이라고 칭하는 2개의 동일한 항원-결합 항체 단편, 및 나머지 "Fc" 단편을 생성시키기 위해 사용된다. Fab 단편은 또한 경쇄의 불변 도메인 및 중쇄의 C_{H1} 도메인을 포함한다. 펩신 처리는 2개의 항원-결합 부위를 갖고 여전히 항원을 가교-링크할 수 있는 F(ab')₂ 단편을 수득한다.
- [0046] Fab' 단편은, C_{H1} 도메인의 C-말단에 항체 힌지 영역 유래의 하나 이상의 시스테인을 포함하는 추가의 잔기들의 존재에 의해 Fab 단편과 상이하다. F(ab')₂ 항체 단편은 힌지 영역에서 시스테인 잔기들에 의해 링크된 Fab' 단편들의 쌍(pair)들이다. 항체 단편들의 다른 화학적 커플링도 공지되어 있다.
- [0047] "Fv" 단편은 단단한 비-공유결합적 회합의 1개의 중쇄 가변 도메인 및 1개의 경쇄 가변 도메인의 이량체로 이루어진 완전 항원-인식 및 결합 부위를 포함한다. 이러한 입체배치에서, 각각의 가변 도메인의 3개의 CDR들은 상호작용하여 V_H-V_L 이량체의 표면 상에 항원-결합 부위가 정의된다. 종합적으로, 6개의 CDR들은 항체에 항원-결합 특이성을 부여한다.
- [0048] "단일쇄 Fv" 또는 "scFv" 항체 단편은, 도메인들이 단일 폴리펩타이드 쇄 내에 존재하는 항체의 V_H 및 V_L 도메인을 포함하는 단일쇄 Fv 변이체이다. 단일쇄 Fv는 항원을 인식하고 이에 결합할 수 있다. 또한, scFv 폴리펩타이드는 임의로, scFv에 의한 항원 결합을 위한 원하는 3차원 구조의 형성을 용이하게 하기 위해, V_H와 V_L 도메인 사이에 위치되는 폴리펩타이드 링커를 포함할 수 있다(예를 들면, 문헌[Pluckthun, 1994, In The Pharmacology of monoclonal Antibodies, Vol. 113, Rosenberg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315]을 참조한다).
- [0049] "디아바디"는 2개의 항원-결합 부위를 갖는 소형 항체 단편을 말하고, 이 단편은 동일한 폴리펩타이드 쇄에서 경쇄 가변 도메인(V_L)에 연결된 중쇄 가변 도메인(V_H)(V_H-V_L 또는 V_L-V_H)을 포함한다. 디아바디는 예를 들면, 문헌[Holliger et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448]에 보다 완전하게 기술되어 있다.
- [0050] 다른 인식되는 항체 단편으로는 탠덤(tandem) Fd 절편의 쌍(V_H-C_{H1}-V_H-C_{H1})을 포함하여 항원 결합 영역의 쌍을 형성하는 것들이 포함된다. 이들 "선형 항체"는 예를 들면, 문헌[Zapata et al. 1995, Protein Eng. 8(10):1057-1062]에 기술되어 있는 바와 같이 이특이적이거나 단일특이적일 수 있다.
- [0051] "사람화된 항체" 또는 "사람화된 항체 단편"은, 소정 항원에 결합할 수 있고, 실질적으로 사람 면역글로불린의

아미노산 서열을 갖는 하나 이상의 FR 및 실질적으로 비-사람 면역글로불린의 아미노산 서열을 갖는 하나 이상의 CDR을 포함하는, 면역글로불린 아미노산 서열 변이체, 또는 이의 단편을 포함하는, 키메라 항체의 특정 유형이다. 흔히 "임포트(import)" 서열로서 나타내는 이러한 비-사람 아미노산 서열은 통상적으로 "임포트" 항체 도메인, 특히 가변 도메인으로부터 취한 것이다. 일반적으로, 사람화된 항체는 적어도, 사람 중쇄 또는 경쇄 가변 도메인의 FR들 사이에 삽입된, 비-사람 항체의 CDR들 또는 HVL들을 포함한다. 본 발명은, 사람 생식선 서열 중쇄 및 경쇄 가변 도메인의 FR들 사이에 삽입된, 표 3 및 표 4에 나타낸 마우스 모노클로날 항체들로부터 유도된 CDR들 또는 사람화된 CDR들을 함유하는, 특정 사람화된 BAFF 항체를 기술한다. 소정 마우스 FR 잔기들은 사람화된 항체의 기능에 중요할 수 있고, 따라서, 사람 생식선 서열 중쇄 및 경쇄 가변 도메인 잔기들의 몇몇은 상응하는 마우스 서열의 것과 동일하도록 변형됨이 이해될 것이다.

[0052] 다른 양상에서, 사람화된 BAFF 항체는 실질적으로 모든 하나 이상, 그리고 통상적으로 2개의 가변 도메인들(예를 들면, Fab, Fab', F(ab')₂, Fabc 및 Fv 단편들에 포함됨)을 포함하고, 여기서, 모든 또는 실질적으로 모든 CDR들은 비-사람 면역글로불린의 것에 상응하고, 본원에서 구체적으로 모든 CDR들은 본원의 하기 표 1 내지 표 4에 상세하게 설명된 바와 같은 마우스 또는 사람화된 서열이고, 모든 또는 실질적으로 모든 FR들은 사람 면역글로불린 컨센서스 또는 생식선 서열의 것이다. 다른 양상에서, 사람화된 항-BAFF 항체는 또한 적어도 면역글로불린, 통상 사람 면역글로불린의 Fc 영역의 일부를 포함한다. 보통, 항체는 경쇄 및 적어도 중쇄의 가변 도메인 둘 다를 포함할 것이다. 또한, 항체는 중쇄의 C_{H1}, 힌지, C_{H2}, C_{H3} 및/또는 C_{H4} 영역 중 하나 이상을 적절하게 포함할 수 있다.

[0053] 사람화된 항-BAFF 항체는, IgM, IgG, IgD, IgA 및 IgE를 포함하는 면역글로불린의 임의의 클래스, 및 IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁ 및 IgA₂를 포함하는 임의의 이소타입으로부터 선택될 수 있다. 예를 들면, 불변 도메인은 보체 고정화 불변 도메인일 수 있고, 여기서, 사람화된 항체는 세포독성 활성을 나타내고 이소타입은 통상적으로 IgG₁인 것이 바람직하다. 이러한 세포독성 활성이 바람직하지 않은 경우, 불변 도메인은 다른 이소타입, 예를 들면, IgG₂로 이루어질 수 있다. 대안의 사람화된 항-BAFF 항체는 1개 초과 면역글로불린 클래스 또는 이소타입 유래의 서열을 포함할 수 있고, 원하는 이펙터 기능을 최적화하기 위해 특정 불변 도메인들을 선택하는 것은 당해 분야 통상 기술 범위 내이다. 특정 실시형태에서, 본 발명은, IgG₁ 항체이고 보다 구체적으로는 이펙터 기능의 녹-아웃(knock-out)이 존재하는 IgG₁ 항체인 항체를 제공한다.

[0054] 사람화된 항-BAFF 항체의 FR들 및 CDR들 또는 HVL들은 모 서열에 정확하게 상응할 필요는 없다. 예를 들면, 임포트 CDR, 또는 HVL, 또는 컨센서스 또는 생식선 FR 서열 내의 하나 이상의 잔기들은, 얻어진 아미노산 잔기가 더 이상 둘 중 하나의 모 서열 내의 상응하는 위치의 본래 잔기와 동일하지 않지만 그럼에도 불구하고 항체는 BAFF에의 결합 기능을 보유하도록, 치환, 삽입 또는 결실에 의해 변경(예를 들면, 돌연변이)될 수 있다. 이러한 변경은 통상적으로 광범위하지 않을 것이고, 보존적 변경일 것이다. 일반적으로, 사람화된 항체 잔기의 75% 이상, 보다 흔하게는 90% 이상, 가장 빈번하게는 95% 초과, 또는 98% 초과 또는 99% 초과는 모 컨센서스 또는 생식선 FR 및 임포트 CDR서열의 잔기에 상응할 것이다.

[0055] 중쇄와 경쇄 가변 영역 사이의 계면("V_L-V_H 계면")에 영향을 미치는 면역글로불린 잔기들은 2개의 쇠들의 서로에 대한 근접성(proximity) 또는 배향(orientation)에 영향을 미치는 것들이다. 쇠간 상호작용에 관여할 수 있는 소정 잔기들로는 V_L 잔기들 34, 36, 38, 44, 46, 87, 89, 91, 96, 및 98 및 V_H 잔기들 35, 37, 39, 45, 47, 91, 93, 95, 100, 및 103이 포함된다(문헌[Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1987)]에 제시된 번호매김 시스템을 이용함). 또한, U.S. Pat. No. 6,407,213은 V_L 잔기들 43 및 85, 및 V_H 잔기들 43 및 60과 같은 잔기들도 이러한 상호작용에 관여할 수 있음을 논한다. 이들 잔기는 사람 IgG에 대한 것으로 나타내어져 있지만, 이들은 중간에 적용가능하다. 쇠간 상호작용에 관여하는 것으로 합리적으로 예측되는 중요한 항체 잔기들은 컨센서스 서열에의 치환을 위해 선택된다.

[0056] 용어 "컨센서스 서열" 및 "컨센서스 항체"는, 임의의 특정 클래스, 이소타입 또는 서브유닛 구조의 모든 면역글로불린 내의 각각의 위치, 예를 들면, 사람 면역글로불린 가변 도메인에 가장 빈번하게 발생하는 아미노산 잔기를 포함하는 아미노산 서열을 말한다. 컨센서스 서열은 특정 종의 또는 다수의 종의 면역글로불린에 기초할 수 있다. "컨센서스" 서열, 구조, 또는 항체는 소정 실시형태에 기술되는 바와 같은 컨센서스 사람 서열을 포함하고, 임의의 특정 클래스, 이소타입, 또는 서브유닛 구조의 모든 사람 면역글로불린의 각 위치에서 가장 빈번하

게 발생하는 아미노산 잔기를 포함하는 아미노산 서열을 나타내는 것으로 이해된다. 따라서, 컨센서스 서열은, 각각의 위치에 하나 이상의 공지의 면역글로불린 내에 존재하는 아미노산을 갖는 아미노산 서열을 포함하지만, 임의의 단일 면역글로불린의 전체 아미노산 서열을 정확하게 복제할 수 없다. 가변 영역 컨센서스 서열은 임의의 자연 생성된 항체 또는 면역글로불린[Kabat et al., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.], 및 이들의 변이체들로부터 취득되지 않는다. 중쇄 및 경쇄 컨센서스 서열의 FR, 및 이들의 변이체는 사람화된 항-BAFF 항체의 제조에 유용한 서열을 제공한다. 예를 들면, 문헌[U.S. Pat. Nos. 6,037,454 및 6,054,297]을 참조한다.

- [0057] 사람 생식선 서열은 사람 집단에서 자연적으로 발견된다. 이들 생식선 유전자들의 조합은 항체 다양성을 생성시킨다. 항체의 경쇄에 대한 생식선 항체 서열은 보존된 사람 생식선 카파 또는 람다 v-유전자 및 j-유전자로부터 유래한다. 유사하게, 중쇄 서열은 생식선 v-, d- 및 j-유전자로부터 유래한다(LeFranc, M-P, and LeFranc, G, "The Immunoglobulin Facts Book" Academic Press, 2001).
- [0058] 본원에서 사용된 "변이체", "항-BAFF 변이체", "사람화된 항-BAFF 변이체" 또는 "변이체 사람화된 항-BAFF"는 각각 적어도 표 1에 나타난 임의의 서열 유래의 경쇄 가변 무린 CDR 또는 표 2에 나타난 무린 모노클로날 항체로부터 유도된 중쇄 무린 CDR 서열을 갖는 사람화된 항-BAFF 항체를 나타낸다. 변이체는, 아미노산 변화가 BAFF에의 항체 결합을 실질적으로 손상시키지 않는다면, 경쇄 또는 중쇄 가변 도메인 중 하나 또는 둘 다에 하나 이상의 아미노산 변화를 갖는 변이체를 포함한다.
- [0059] "단리된" 항체는 이의 자연 환경의 구성성분으로부터 동정되고 분리되고/되거나 회수되어온 것이다. 항체의 자연 환경의 오염성 구성성분은 항체의 진단학적 또는 치료학적 용도를 방해할 수 있는 물질이고, 이는 효소, 호르몬 또는 다른 단백질성 또는 비단백질성 용질일 수 있다. 한 양상에서, 항체는 적어도 95중량% 초과로 단리물로 정제될 것이다.
- [0060] 단리된 항체는 항체의 자연 환경의 하나 이상의 구성성분이 존재하지 않을 것이므로 항체가 생산되는 재조합 세포 내의 인 사이투(in situ) 항체를 포함한다. 그러나, 보통 단리된 항체는 재조합 세포 재료가 제거되는 하나 이상의 정제 단계에 의해 제조될 것이다.
- [0061] "항체 분자"는 상기 기술된 항체 정의 또는 이의 항원-결합 단편 중 임의의 하나를 말한다.
- [0062] 용어 "항체 성능"은 항원의 항체 인식 또는 항체의 생체내 유효성에 기여하는 인자를 말한다. 항체의 아미노산 서열에서의 변화는 폴딩(folding)과 같은 항체 특성에 영향을 미칠 수 있고, 항원에의 항체 결합의 초기 속도(k_a), 항원으로부터의 항체의 해리 상수(k_d), 항원에 대한 항체의 친화성 상수(Kd), 항체의 입체구조, 단백질 안정성, 및 항체의 반감기와 같은 물리적 인자들에 영향을 미칠 수 있다.
- [0063] 용어 "중화시킨다"는 일반적으로 생체활성(bioactivity)의 억제를 통해 불활성이 되게 하는 것에 관한 것이다. 용어 "억제"는 일반적으로 분자가 이의 기능을 실행할 수 없는 상황에 관한 것이다. 화학 또는 생물학에서, 용어 "억제한다"는 작용 또는 기능을 제한하거나 방지하거나 차단하는 것, 즉, 효소를 억제하는 것, 또는 화학 반응을 억제하는 것을 의미한다. IC50은 시험관내 50% 억제에 요구되는 약물의 농도를 나타내고, IC90은 시험관내 90% 억제에 요구되는 약물의 농도를 나타낸다.
- [0064] 본원에서 사용되는 용어 "태그된 에피토프"는 "에피토프 태그"에 융합된 항-BAFF 항체를 말한다. "에피토프 태그"는 충분한 수의 아미노산을 가져 항체 생산을 위한 에피토프를 제공하는 펩타이드이지만, 사람화된 항-BAFF 항체의 원하는 활성을 방해하지 않도록 고안된다. 에피토프 태그는 보통 에피토프 태그에 대해 생성된 항체가 실질적으로 다른 에피토프와 교차-반응하지 않도록 충분히 고유하다. 적합한 태그 폴리펩타이드는 일반적으로 6개 이상의 아미노산 잔기들을 포함하고, 보통 약 8 내지 50개 아미노산 잔기들, 또는 약 9 내지 30개 잔기들을 포함한다. 에피토프 태그 및 에피토프에 결합하는 항체의 예로는 flu HA 태그 폴리펩타이드 및 이의 항체 12CA5(Field et al., 1988 Mol. Cell. Biol. 8: 2159-2165); c-myc 태그 및 이에 결합하는 8F9, 3C7, 6E10, G4, B7 및 9E10 항체(Evan et al., 1985, Mol. Cell. Biol. 5(12):3610-3616); 및 헤르페스 심플렉스 바이러스 당단백질 D(gD) 태그 및 이의 항체(Paborsky et al., 1990, Protein Engineering 3(6): 547-553)가 포함된다. 소정 실시형태에서, 에피토프 태그는 "구제 수용체 결합 에피토프(salvage receptor binding epitope)"이다. 본원에서 사용되는 용어 "구제 수용체 결합 에피토프"는 IgG 분자의 생체내 혈청 반감기를 증가시키는데 관여하는 IgG 분자(예를 들면, IgG₁, IgG₂, IgG₃ 또는 IgG₄)의 Fc 영역의 에피토프를 말한다.
- [0065] 몇몇의 실시형태에서, 본 발명의 항체는 세포독성제에 접합될 수 있다. 이는 세포의 기능을 억제하거나 방지하

고/하거나 세포의 파괴를 야기하는 임의의 물질이다. 상기 용어는 방사성 동위원소(예를 들면, I^{131} , I^{125} , Y^{90} 및 Re^{186}), 화학치료제, 및 독소, 예를 들면, 세균, 진균, 식물 또는 동물 기원의 효소적 활성 독소 및 이들의 단편을 포함하는 것으로 의도된다. 이러한 세포독성제는 표준 절차를 이용하여 본 발명의 사람화된 항체에 커플링될 수 있고, 예를 들면, 항체를 이용한 치료요법에 적절한 환자를 치료하는데 사용될 수 있다.

[0066]

"화학치료제"는 암의 치료에 유용한 화학적 화합물이다. 본 발명의 치료학적 항체와 접합될 수 있는 화학치료제의 다수의 예가 존재한다. 이러한 화학치료제의 예로는 티오테파 및 사이클로포스포미드와 같은 알킬화제; 부설판, 임프로설판, 및 피포설판과 같은 알킬 설포네이트; 벤조도파, 카보쿠온(carboquone), 메트우레도파(meturedopa), 및 우레도파(uredopa)와 같은 아지리딘; 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포포아미드, 트리에틸렌티오포스포포아미드, 및 트리메틸올로멜라민을 포함하는 에틸렌이민 및 메틸라멜라민; 아세토게닌(특히 블라타신 및 블라타시논); 캄프토테신(합성 유사체 토포테칸 포함); 브리오스타틴; 칼리스타틴; CC-1065(이의 아도젤레신, 카르젤레신 및 비젤레신 합성 유사체들 포함); 크립토파이신(구체적으로 크립토파이신 1 및 크립토파이신 8); 돌라스타틴, 아우리스타틴(유사체들 모노메틸-아우리스타틴 E 및 모노메틸-아우리스타틴 F 포함); 듀오카르마이신(합성 유사체들, KW-2189 및 CBI-TMI 포함); 엘뤼테르오빈; 판크라티스타틴; 사르코딕타인; 스펀기스타틴; 질소 머스타드, 예를 들면, 클로람부실, 클로나파진, 콜로포스포미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로르에타민, 메클로르에타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔란, 노뎀비킨, 페네스테린, 프레드니무스틴; 트로포스포미드, 우라실 머스타드; 니트로소우레아, 예를 들면, 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴; 항생제, 예를 들면, 엔다이인(enediyn) 항생제(예를 들면, 칼리케아마이신, 특히 칼리케아마이신 감마II 및 칼리케아마이신 phi11, 예를 들면, 문헌[Agnew, Chem. Intl. Ed. Engl., 33:183-186] 참조; 다이네마이신(다이네마이신 A 포함); 비스포스포네이트, 예를 들면, 클로드로네이트; 에스페라마이신; 및 네오카르지노스타틴 발색단 및 관련 색소 단백질 엔다이인 항생제 발색단), 아클라시노마이신, 악티노마이신, 아우트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 각티노마이신, 카라비신, 카미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데투루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신(Adriamycin™)(모르폴리노-독소루비신, 시아노모르폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신 및 데옥시독소루비신 포함), 에피루비신, 예소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 예를 들면, 미토마이신 C, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포트피로마이신, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항-대사물질, 예를 들면, 메토티렉세이트 및 5-플루오로우라실(5-FU); 엽산 유사체, 예를 들면, 데노프테린, 메토티렉세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 퓨린 유사체, 예를 들면, 플루다라빈, 6-메르캅토피린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예를 들면, 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 시타라빈, 디데옥시우리딘, 옥시플루리딘, 에노시타빈, 플록스우리딘; 안드로겐, 예를 들면, 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스톨락톤; 항-부신제, 예를 들면, 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 엽산 보충제, 예를 들면, 폴린산; 아세글라톤; 알도포스포미드 글리코사이드; 아미노레볼린산; 에닐우라실; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트렉세이트; 데오파민; 데모콜신; 디아지쿠온; 엘포미틴; 엘리프티늄 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 갈륨 니트레이트; 하이드록시우레아; 렌티난; 로니다민; 메이탄시노이드, 예를 들면, 메이탄신 및 안사미토신; 미토쿠아존, 미토크산트론; 모피다물; 니트라크린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로소크산트론; 포도필린산; 2-에틸하이드라지드; 프로카르바진; PSK®; 라족산; 리족신; 시조푸란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2"-트리클로로트리에틸아민; 트리코테센(특히 T-2 독소, 베루카린 A, 로리딘 A 및 안구이딘); 우레탄; 빈데신; 다카르바진; 만노무스틴; 미타브로니톨; 미토라톨; 피프프로만; 가시토신; 아라비노사이드("Ara-C"); 사이클로포스포미드; 티오테파; 탁소이드, 예를 들면, 파클리탁셀(TAXOL®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.) 및 도세탁셀(TAXOTERE®, Rhone-Poulen Rorer, Antony, France); 클로람부실; 겐시타빈(Gemzar™); 6-티오구아닌; 메르캅토피린; 메토티렉세이트; 백금 유사체, 예를 들면, 시스플라틴 및 카르보플라틴; 빈블라스틴; 백금; 에토포시드(VP-16); 이포스파미드; 미토크산트론; 빈크리스틴; 비노렐빈; Navelbine™); 노반트론; 테니포시드; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 젤로다; 이반드로네이트; CPT-11; 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸로르니틴(DMFO); 레티노이드, 예를 들면, 레티노산; 카페시타빈; 및 상기 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염, 산, 또는 유도체가 포함된다. 또한, 항-에스트로겐 및 예를 들면, 타목시펜(Nolvadex™ 포함), 알록시펜, 드롤록시펜, 4-하이드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY117018, 오나프리스트론, 및 토레미펜(Fareston™); 부신에서의 에스트로겐 생산을 조절하는 효소 아로마타제를 억제하는 아로마타제 억제제, 예를 들면, 4(5)-이미다졸, 아미노글루테티미드, 메게스트롤 아세테이트(Megace™), 엑세메스탄, 포르메스탄, 파드로졸, 보로졸(Rivisor™), 레트로졸(Femara™), 및 아나스트로졸(Arimidex™); 및 항-안드로겐, 예를 들면, 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 류프롤리드 및 고세

렐린; 및 상기 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염, 산, 또는 유도체를 포함하는 선택적 에스트로겐 수용체 조절자(SERM)와 같은 종양에 대한 호르몬 작용을 조절하거나 억제하도록 작용하는 항-호르몬제도 이 정의에 포함된다. 이들 제제 중 임의의 하나 이상을 본 발명의 사람화된 항체에 접합시켜 각종 장애의 치료에 유용한 치료학적 제제를 제공할 수 있다.

[0067] 또한, 항체는 프로드럭(prodrug)에 접합될 수 있다. "프로드럭"은 모 약물과 비교하여 종양 세포에 대해 덜 세포독성이고 효소적으로 활성화될 수 있거나 보다 활성인 형태로 전환될 수 있는 약제학적 활성 물질의 전구체 또는 유도체 형태이다. 예를 들면, 문헌[Wilman, 1986, "Prodrugs in Cancer Chemotherapy", In Biochemical Society Transactions, 14, pp. 375-382, 615th Meeting Belfast 및 Stella et al., 1985, "Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery, In: "Directed Drug Delivery, Borhardt et al., (ed.), pp. 247-267, Humana Press]을 참조한다. 유용한 프로드럭으로는, 보다 활성인 세포독성 유리 약물로 전환될 수 있는, 포스페이트-함유 프로드럭, 티오포스페이트-함유 프로드럭, 설페이트-함유 프로드럭, 펩타이드-함유 프로드럭, D-아미노산-변형된 프로드럭, 글리코실화된 프로드럭, β -락탐-함유 프로드럭, 임의로 치환된 페녹시아세트아미드-함유 프로드럭, 및 임의로 치환된 페닐아세트아미드-함유 프로드럭, 5-플루오로사이토신 및 기타 5-플루오로우리딘 프로드럭이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 프로드럭 형태로 유도체화될 수 있는 세포독성 약물의 예로는 상기 기술된 화학치료제가 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.

[0068] 진단학적 및 치료학적 모니터링 목적을 위해, 본 발명의 항체는 또한 표지, 표지 단독 또는 표지 및 추가의 제2 제제(프로드럭, 및 화학치료제 등)에 접합될 수 있다. 기타 제2 제제와 구별되는 표지는, 검출가능한 화합물 또는 조성물이고 본 발명의 사람화된 항체에 직접적으로 또는 간접적으로 접합될 수 있는 제제를 나타낸다. 표지는 그 자체로 검출될 수 있거나(예를 들면, 방사성 동위원소 표지 또는 형광 표지), 효소 표지의 경우에는 검출가능한 기질 화합물 또는 조성물의 화학적 변형을 촉진시킬 수 있다. 표지된 사람화된 항-BAFF 항체를 제조할 수 있고, 이는 시험관내 및 생체내 진단을 포함하는 각종 적용에 사용된다.

[0069] 본 발명의 항체는 이의 생체내 전달에 영향을 미치기 위한 리포솜 조성의 일부로서 제형화될 수 있다. "리포솜"은 각종 형태의 지질, 인지질 및/또는 계면활성제로 이루어진 작은 소포체이다. 리포솜은, 임의로 하나 이상의 약제학적 활성 제제 및/또는 표지에 커플링되어 있거나 이들과의 조합으로의 본원에 개시되어 있는 사람화된 항-BAFF 항체와 같은 화합물 또는 제형의 포유동물에의 전달에 유용하다. 리포솜의 구성성분들은 보통 생물학적 막의 지질 배열과 유사한 이중 층으로 배열된다.

[0070] 본 발명의 소정 양상은 본 발명의 사람화된 항체의 하나 이상의 도메인을 암호화하는 단리된 핵산에 관한 것이다. "단리된" 핵산 분자는, 항체 핵산의 천연 공급원과 통상적으로 관련되어 있는 하나 이상의 오염물질 핵산 분자로부터 동정되고 분리된 핵산 분자이다. 단리된 핵산 분자는 자연 세포 내에 존재하는 핵산 분자와 구별된다.

[0071] 본 발명의 각종 양상에서, 사람화된 항체의 하나 이상의 도메인은 재조합적으로 발현될 것이다. 이러한 재조합적 발현은 하나 이상의 제어 서열, 즉, 특정 숙주 유기체에서 작동가능하게 링크된 암호화 서열의 발현을 위해 필요한 폴리뉴클레오타이드 서열을 사용할 수 있다. 원핵생물 세포에서 사용하기에 적합한 제어 서열로는, 예를 들면, 프로모터, 작동인자(operator), 및 리보솜 결합 부위 서열이 포함된다. 진핵생물 제어 서열로는 프로모터, 폴리아데닐화 신호, 및 인헨서가 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 이들 제어 서열은 원핵생물 및 진핵생물 숙주 세포에서의 사람화된 항-BAFF 항체의 발현 및 생산에 이용할 수 있다.

[0072] 핵산 서열은 다른 핵산 서열과 기능적 관계로 위치되는 경우에 "작동가능하게 링크"된다. 예를 들면, 핵산 전서열(presequence) 또는 분비성 리더(secretory leader)는 폴리펩타이드의 분비에 관여하는 전단백질(preprotein)로서 발현되는 경우에 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산에 작동가능하게 링크되고; 프로모터 또는 인헨서는 서열의 전사에 영향을 미치는 경우에 암호화 서열에 작동가능하게 링크되거나; 리보솜 결합 부위는 번역이 가능해지도록 위치되는 경우에 암호화 서열에 작동가능하게 링크된다. 일반적으로, "작동가능하게 링크되는"은 링크되는 DNA 서열이 연속하고, 분비성 리더의 경우에는 연속하고 관독 프레임 내에 존재함을 의미한다. 그러나, 인헨서는 임의로 연속한다. 링크는 편리한 제한 부위에서의 라이게이션(ligation)에 의해 달성될 수 있다. 이러한 부위가 존재하지 않는 경우, 합성 올리고뉴클레오타이드 어댑터 또는 링커를 사용할 수 있다.

[0073] 본원에서 사용되는 표현 "세포", "세포주" 및 "세포 배양물"은 상호교환적으로 사용되고, 이러한 명칭 모두는 이의 후대(progeny)를 포함한다. 따라서, "형질전환체" 및 "형질전환된 세포"는 초기 대상체 세포 및 전이(transfer)의 수와 관계없이 이로부터 유도된 배양물이 포함된다.

- [0074] 치료 목적을 위한 용어 "포유동물"은 사람을 포함하는 포유동물로서 분류되는 임의의 동물, 가축 및 농장 동물 및 동물원, 스포츠 및 애완 동물, 예를 들면, 개, 말, 고양이, 및 소 등을 말한다. 바람직하게, 포유동물은 사람이다.
- [0075] 본원에서 사용되는 "장애"는 본원에 기술되어 있는 사람화된 항-BAFF 항체로의 치료로부터 이룰 수 있는 임의의 병태이다. 이로는 포유동물이 문제의 장애에 취약하게 하는 병리학적 병태를 포함하는 만성 및 급성 장애 또는 질환이 포함된다. 본원에서 치료되는 장애의 비-제한적 예로는 염증성, 혈관신생, 자가면역 및 면역학적 장애, 호흡기 장애, 암, 혈액학적 악성종양, 양성 및 악성 종양, 백혈병 및 림프성 악성종양이 포함된다.
- [0076] 용어 "암" 및 "암성"은 통상적으로 조절되지 않는(unregulated) 세포 성장을 특징으로 하는 포유동물에서의 생리학적 병태를 나타내거나 기술한다. 암의 예로는 악성암종, 림프종, 아세포종, 육종, 및 백혈병이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.
- [0077] 본원에서 사용되는 용어 "BAFF-관련 장애" 또는 "BAFF-관련 질환"은 BAFF 활성이 질환에 기여하는 병태를 말하고, 통상적으로 여기서 BAFF는 비정상적으로 발현된다. BAFF-관련 장애로는 면역 시스템의 질환 및 장애, 예를 들면, 자가면역 장애 및 염증성 장애가 포함된다. 이러한 병태로는 류마티스 관절염(RA), 전신성 홍반성 낭창(SLE), 피부경화증, 쇼그렌(Sjogren) 증후군, 다발성 경화증, 건선, 건선성 관절염, 염증성 장 질환(예를 들면, 궤양성 결장염 및 크론(Crohn) 질환), 폐 염증, 천식, 특발성 혈소판 감소성 자반증(ITP) 및 강직성 척추염이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.
- [0078] 용어 "정맥내 주입"은 대략 15분보다 더 긴 기간, 일반적으로 대략 30 내지 90분에 걸친 동물 또는 사람 환자의 정맥에의 제제의 도입을 말한다.
- [0079] 용어 "정맥내 볼루스(intravenous bolus)" 또는 "정맥내 푸시(intravenous push)"는 신체가 대략 15분 이내, 일반적으로 5분 이내에 약물을 수용하도록 하는 동물 또는 사람의 정맥에의 약물 투여를 말한다.
- [0080] 용어 "피하 투여"는 약물 리셉터클(drug receptacle)로부터의 상대적으로 느리고 지연된 전달에 의한 동물 또는 사람 환자의 피부 아래, 바람직하게는 피부와 아래에 위치한 조직 사이의 포켓(pocket) 내의 제제의 도입을 말한다.
- [0081] 용어 "피하 주입"은 30분 이하, 또는 90분 이하를 포함하지만 이들에 한정되지 않는 기간 동안 약물 리셉터클로부터의 상대적으로 느리고 지연된 전달에 의한 동물 또는 사람 환자의 피부 아래, 바람직하게는 피부와 아래에 위치한 조직 사이의 포켓 내의 약물의 도입을 말한다. 임의로, 주입은 동물 또는 사람 환자의 피부 아래에 이식된 약물 전달 펌프의 피하 이식에 의해 이루어질 수 있고, 여기서, 상기 펌프는 소정 기간의 시간, 예를 들면, 30분, 90분, 또는 치료 용법의 길이에 걸친 시간 기간 동안 소정량의 약물을 전달한다.
- [0082] 용어 "피하 볼루스"는 동물 또는 사람 환자의 피부 아래에의 약물 투여를 말하고, 여기서, 볼루스 약물 전달은 대략 15분 미만이고; 다른 양상에서는 5분 미만이고, 또 다른 양상에서는 60초 미만이다. 또 다른 양상에서, 투여는 피부와 아래에 위치한 조직 사이의 포켓 내에서 이루어지고, 여기서, 상기 포켓은 피부를 아래 위치한 조직으로부터 위로 그리고 멀리 핀칭(pinching)하거나 드로잉(drawing)함으로써 생성될 수 있다.
- [0083] 용어 "치료학적 유효량"은 치료되는 장애의 증상들 중 하나 이상을 완화시키거나 개선시키는 활성 제제의 양을 나타내는 것으로 사용된다. 다른 양상에서, 치료학적 유효량은 예를 들면 질환 진행을 느리게 하는데 효과적인 것으로 밝혀진 표적 혈청 농도를 나타낸다. 효능은 치료되는 병태에 따라 종래 방법으로 측정할 수 있다.
- [0084] 본원에서 사용되는 용어 "치료" 및 "치료요법" 등은 질환 또는 장애의 증상들 중 하나 이상의 개선 또는 완화, 질환 또는 장애의 진행의 서행 또는 중지를 포함하지만 이들에 한정되지 않는 임의의 임상학적으로 바람직하거나 이로온 효과를 초래하는 질환 또는 장애에 대한 치료학적 및 예방학적 또는 억제성 방안을 포함하는 것을 의미한다. 따라서, 예를 들면, 용어 치료는 질환 또는 장애의 증상의 개시 전에 또는 후에 제제를 투여하여 질환 또는 장애의 하나 이상의 증후를 예방하거나 제거하는 것을 포함한다. 다른 예로서, 상기 용어는 질환의 임상학적 징후 후에 제제를 투여하여 질환의 증상과 싸우는 것을 포함한다. 추가로, 투여가 질환 또는 장애의 임상학적 파라미터들, 예를 들면, 조직 손상의 정도 또는 전이의 양 또는 정도에 영향을 미치는 경우에, 질환 또는 장애의 발병 후에 그리고 질환 또는 장애의 임상학적 증상이 전개된 후의 제제의 투여는, 치료가 질환의 개선을 유도하는지에 관계없이 본원에서 사용되는 "치료" 또는 "치료요법"을 포함한다. 또한, 본 발명의 조성물이 단독으로 또는 다른 치료학적 제제와 병용하여, 사람화된 항-BAFF 항체 조성물 사용의 부재시의 치료되는 장애의 증상과 비교하여 치료되는 장애의 하나 이상의 증상을 완화시키거나 개선시키는 한, 그 결과는 장애의 모든 증

상들이 개선되거나 개선되지 않는지에 관계없이 근본적인 장애의 효과적인 치료인 것으로 간주되어야만 한다.

[0085] 용어 "패키지 삽입물"은 치료학적 제품의 사용에 관한 징후, 용법, 투약법, 사용 금지 사유 및/또는 경고에 대한 정보를 포함하는 치료학적 제품의 시판 패키지에 관용상 포함되는 지침서를 나타내는 것으로 사용된다.

[0086] 항체

[0087] 한 양상에서, 항-BAFF 항체가 기술되고 개시되어 있다. 본원에 개시되어 있는 사람화된 항-BAFF 항체 및 조성물은 사람에서의 자가면역 질환을 치료하기 위해 특히 중요하다. 항-BAFF 항체, 특히, 사람화된 항-BAFF 항체의 항원-결합 단편을 포함하는 결합제도 기술된다. 사람화된 항-BAFF 항체 및 결합제는 BAFF-관련 사이토카인의 생산을 억제할 수 있고, 이는 만성 자가면역 및 염증성 질환에 기여한다. 따라서, 사람화된 항-BAFF 항체 및 결합제는 각종 질환 또는 장애의 치료에 사용될 수 있다. 사람화된 항-BAFF 항체 및 BAFF 결합제는 각각 적어도 BAFF 에피토프를 특이적으로 인식하는 부분(즉, 항원-결합 단편)을 포함한다.

[0088] 마우스의 초기 특성확인에 있어서, 항체는 BAFF 수용체 결합 특성확인에 기초하여 선택되었다.

[0089] 따라서, 한 양상에서, 본 발명의 항체는 100pM 미만의 BAFF, 특히 사람 BAFF에 대한 K_D 를 갖는다. 다른 양상에서, 본 발명의 항체는 10pM 미만의 K_D 를 갖는다. 다른 양상에서, 본 발명의 항체는 1pM 미만의 K_D 를 갖는다.

[0090] 각종 항-BAFF 항체의 경쇄 및 중쇄 CDR들은 각각 표 3 및 표 4에 나타낸다. 표 3 및 표 4는 또한 사람화 프로세스를 통해 1A4 또는 5B9 마우스 항체로부터 유도된 5개의 경쇄 CDR들 및 1개의 중쇄 CDR을 나타낸다.

표 1

항-BAFF 마우스 리드 - V_K 서열

명칭	서열
206G9A10	GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTCATGTCCACAACAGTAGGAG ACAGGGTCAGCATCACCTGCAAGGCCAGTCAGAATGCGGGTGCTGCTGT AGCCTGGTTTCAACAGAAACCAGGACAATCTCCTAAACTACTGATTTAC TCAGCATCCAATCGGTATACTGGAGTCCTGATCGCTTCACAGGCAGTG GATCGGGGACAGATTTCACTCTCACCATTAGCAATGTGCAGTCTGAGGA CCTGGCAGATTATATCTGTCAACAATACAGAAGCTATCCTCGGACGTTT GGAGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA (서열번호 40)
	DIVMTQSQKFMSTTVGDRVSITCKASQNAGAAVAWFQKPGQSPKLLIYS ASNRYTGVPRFTGSGSGTDFLTITISNVQSEDLADYICQYRSPRFTFGGGT KLEIK (서열번호 41)
227D5A7	GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTCATGTCCACAACAGTAGGAG ACAGGGTCAGCATCACCTGCAAGGCCAGTCAGAATGCGGGTGCTGCTGT AGCCTGGTTTCAACAGAAACCAGGACAATCTCCTAAACTACTGATTTAC TCAGCATCCAATCGGTATACTGGAGTCCTGATCGCTTCACAGGCAGTG GATCGGGGACAGATTTCACTCTCACCATTAGCAATGTGCAGTCTGAGGA CCTGGCAGATTATATCTGTCAACAATACAGAAGCTTTCTCGGACGTTT GGAGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA (서열번호 42)
	DIVMTQSQKFMSTTVGDRVSITCKASQNAGAAVAWFQKPGQSPKLLIYS ASNRYTGVPRFTGSGSGTDFLTITISNVQSEDLADYICQYRSPRFTFGGGT KLEIK (서열번호 43)
250E5A11	GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTCATGTCCACAACAGTAGGAG ACAGGGTCAGCATCACCTGCAAGGCCAGTCAGAATGCGGGTGCTGCTGT AGCCTGGTTTCAACAGAAACCAGGACAATCTCCTAAACTACTGATTTAC TCAGCATCCAATCGGTATACTGGAGTCCTGATCGCTTCACAGGCAGTG GATCGGGGACAGATTTCACTCTCACCATTACCAATGTGCAGTCTGAGGA CCTGGCAGATTATATCTGTCAACAATACAGAAGCTTTCTCGGACGTTT GGAGGAGGCACTAAGCTGGAAATCAAA (서열번호 44)
	DIVMTQSQKFMSTTVGDRVSITCKASQNAGAAVAWFQKPGQSPKLLIYS ASNRYTGVPRFTGSGSGTDFLTITISNVQSEDLADYICQYRSPRFTFGGGT KLEIK (서열번호 45)
227D3B11	GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTCATGTCCACAACAGTGGGAG ACAGGGTCAGCATCACCTGCAAGGCCAGTCAGAATGCGGGTATTGATGT AGCCTGGTTTCAACAGAAACCAAGACAATCTCCTAAACTACTGATTTTC TCAACATCCAATCGATATACTGGAGTCCCAGATCGCTTCGCAGGCAGTG GATCGGGGACAGATTTCACTCTCACCATTACCAATGTGCAGTCTGAAGA

[0091]

	CCTGGCAGATTATTTCTGTCTGCAATATAGAAGTTATCCTCGGACGTTCCG GAGGGGGACCAAGCTGGAATAAAA (서열번호 46)
	DIVMTQSQKIMSTTVGDRVSITCKASQNAGIDVAFWFQKPRQSPKLLIFSTS NRYTGVPDRFAGSGSGTDFLTIYNVQSEDLADYFCLQYRSYPRTFGGGTK LEIK (서열번호 47)
235F5B9	GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAAATCATGTCCACAACAGTGGGAG ACAGGGTCAGCATCACCTGCAAGGCCAGTCAGAATGCGGGTATTGATGT AGCCTGGTTTCAACAGAAACCAAGACAATCTCCTAAACTACTGATTTTC TCAAAATCCAATCGATATACTGGAGTCCCAGATCGTTTCGCAGGCAGTG GATCGGGGACAGATTTCACTCTCACCATTACAATGTGCAGTCTGAAGA CCTGGCAGATTATTTCTGTCTGCAATATAGAAGTTATCCTCGGACGTTCCG GAGGAGGCACCAAGCTGGAATCAAA (서열번호 48)
	DIVMTQSQKIMSTTVGDRVSITCKASQNAGIDVAFWFQKPRQSPKLLIFSKS NRYTGVPDRFAGSGSGTDFLTIYNVQSEDLADYFCLQYRSYPRTFGGGTK LEIK (서열번호 49)
217H12A7	GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAAATTCATGTCCACAACAGTAGGAG ACAGGGTCAGCATCACCTGCAAGGCCAGTCAGAATGCGGGTACTGCTGT AGCCTGGTTTCAACAGAAACCAAGACAATCTCCTAAACTACTGATTTAC TCAGCATTTAATCGGTATACTGGAGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTG GATCGGGGACAGATTTCACTCTCACCATTAGCAATATGCAGTCTGAAGA CCTGGCAGATTATATCTGTCAACAATATAGAAGCTATCCTCGGACGTTCC GGAGGAGGCACCAAGCTGGAATCAAA (서열번호 50)
	DIVMTQSQKFMSTTVGDRVSITCKASQNAAGTAVAFWFQKPGQSPKLLIYSA FNRYTGVPDRFTGSGSGTDFLTIISNMQSEDLADYICQQYRSYPRTFGGGTK LEIK (서열번호 51)
210D9B8	GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAAATTCGTGTCCACAACACTAGGGG ACAGGGTCAGCATCACCTGCAAGGCCAGTCAGAGTGTGGGTATTGCTGT AGCCTGGTATCAACAGAAACCAAGGACATTCTCCTAACCTACTGATTTTC TCAACATCCAATCGCTACACTGGAGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGCG GATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATTAGCGATGTGCAGTCTGAAGA CCTGGCAGATTATTTCTGTCAGCAATATAGCAGGTATCCTCGGACGTTCC GGTGGAGGCACCAAGCTGGAGATCAAA (서열번호 52)
	DIVMTQSQKFVSTTLGDRVSITCKASQSVGIAVAWYQKPGHSPNLLIFSTS NRYTGVPDRFTGSGSGTDFLTIISDVQSEDLADYFCQQYRSYPRTFGGGTK LEIK (서열번호 53)
214G4B7	GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAAATTCATGTCCACAACAGTAGGAG ACAGGGTCAGCATCACCTGCAAGGCCAGTCAGAATGCGGGTACTGCTGT

[0092]

	AGCCTGGTTTCAACAGAAACCAGGACAATCTCCTAAACTACTGATTTCTCAACATCCAATCGGTATACTGGAGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTGATCGGGGACAGATTTCACTCTACCATTAGCAATATGCAGTCTGAAGACCTGGCAGATTATTCTGTCTGCAATATAGAAGCTATCCTCGGACGTTCCGAGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA (서열번호 54)
	DIVMTQSQKFMSTTVGDRVSITCKASQNAGTAVAWFQQKPGQSPKLLIFSTSNRYTGVPPDRFTGSGSGTDFTLTISNMQSEDLADYFCLQYRSYPRTFSGGTKLEIK (서열번호 55)
13J018-1A4	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCATTATCTGCCTCTCTGGGAGAAAGAGTCAGTCTCACTTGTCGGGCAAGTCAAGACATTGGTAATAGGTTAACTGGCTTCAGCAGGAACCAGATGGAACATTAACGCCTGATCTACGCCACATCCAGTTTAGATTCTGGTGTCCCAAAAAGGTTCAAGTGGCAGTAGGTCTGGGTCGGATTATTCTCTCACCATCAGCAGCCTTGAGTCTGAAGATTGTAGACTATTACTGTCTACAATATGCTAGTTCTCCATTACGTTCCGGCACGGGGACAAAATTGGAAATAAAA (서열번호 56)
	DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQDIGNRLNWLQEPDGTIKRLIYATSSLD SGVPKRFSGSRSGSDYSLTISSESEDFVDYCLQYASSPFTFTGTGKLEIK (서열번호 57)
1002E8A6	GACATCAAAATGACCCAGTCTCCATCTTCCATGTATGCATCTCTAGGAGAGAGAGTCACTATCACTTGCAAGCGCAGTCAAGACATTAATAGCTATTAACCTGGTTCAGCAGAAACCAGGAAATCTCCTGAGACCTGATCTATCGTGCAAAACAGATTGGTATCTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGATCTGGGCAAGATTATTCTCTCACCATCAGCAGCCTGGAATATGAAGATATGGGAATTTATTCTGTCTACAGTATGATGAGTTCCGTACACGTTCCGAGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA (서열번호 118)
	DIKMTQSPSSMYASLGERVTITCKASQDINSYLTWFQQKPGKSPETLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSDYSLTISSEYEDMGIYSCLQYDEFPYTFGGGTKL EIK (서열번호 119)
1070A6B7	GATGTTGTGATGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAAGCTCTGGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGACAGATGTAGTCAGAGCCTGTACACAGTAATGGAAACACGTATTTACATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCTGATCTACAAAGTTCCGACCGATTTTCTGGGGTCCAGACAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTCAACTCAGGATCAGCAGAGTGGAGGCTGACGATCTGGGAGTTTATTCTGCTCTCAAAGTACACATGTTCCGCTCACGTTCCGGTGTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA (서열번호 120)
	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRCSQSLVHSNGNTYLHWY LQKPGQSPKLLIYKVSDFRFGVPPDRFSGSGTDFLRLISRVEADDLGVYFCSQSTHVPLTFG

[0093]

	AGTKLELK (서열번호 121)
1094C4E6	GACATTGTGATGACCCAGTCTCACAAATTCATGTCCACATCAGTAGGAG ACAGGGTCACCATCACCTGCAAGGCCAGTCAGGATGTGGCTACTGCTGT AGCCTGGTATCAACAGAAACCAGGGCAATCTCTAAACTACTAATTTAC TGGGCATCCACCCGGCACACTGGAGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTG GATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATTAGCAATGTGCAGTCTGAAGA CTTGGCAAATTATTCTGTGTCAGCAATATAGCAACTATCCGTACACGTTCCG GAGGGGGGACCAACGCTGGAAATAAAA (서열번호 122)
	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVTITCKASQDVATAVAWYQQKPGQSPKLLIYW ASTRHTGVPPDRFTGSGSGTDFLLTISNVQSEDLANYFCQQYSNYPYTFGGG TTLEIK (서열번호 123)
27I21-3C7	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCTTATCTGCCTCTCTGGGAGA AAGAGTCAGTCTCACTTGTCCGGCAAGTCAGGACATGGTAATAGGTTA AACTGGCTTCAGCAGGCACCAGATGGAATATTAACGCCTGATCTACG CCACATCCAGTTTAGATTCTGGTGTCCCCAAAAGGTTTCAGTGGCAGTCG GTCTGGGTCAGATTATTCTCTCACCATCAGCAGCCTGAATCTGAAGATT TTGTAGACTATTACTGTCTACAATATGCTAGTTATCCATTACGTTCCGGC ACGGGGACAAAATTGGAAATAAAA (서열번호 124)
	DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQDIGNRLNWLQQAPDGTIKRLIYATS SLDSGVPPKRFSGSRSGSDYSLTISLESEDFVDYYCLQYASYPFTFGTGTKLE IK (서열번호 125)
317H2A6	GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTTTGTCCACAACAATAGGAG ACAGGGTCAGCATCACCTGCAAGGCCAGTCAGAATGTGGGTTCGCTGT AGTCTGGTATCAACAGAAACCAGGCCAACCTCCTAAACTACTGATTACC TCAGCATCCAATCGGTACAGTGGAGTCCCAGATCGCTTCACAGGCAGTG GATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATTAGCAATGTGCAGTCTGTAGA CCTGGCAGATTATTCTGTCAACAATATAGCAACTATCCTCTCACGTTCCG GTGCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA (서열번호 126)
	DIVMTQSQKFLSTTIGDRVSITCKASQNVGSVWYQQKPGQPPKLLITSAS NRYSGVPPDRFTGSGSGTDFLLTVSNVQSVLDLADYFCQQYSNYPLTFGAGTK LELK (서열번호 127)
319B8A12	GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTTTGTGTCGACAAGAGTTGGAG ACAGGGTCAGCATCACCTGCAAGGCCAGTCAGAATGTGGGCGCTGCTGT AGTCTGGTATCAACAGAAATCAGGCCAACCTCCTAAACTACTGATTAGG TCAGCATCCAATCGGTACATTGGAGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTG GGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATTAGCGATGTGCAGTCTGGAGA CCTGGCAGATTATTCTGTGTCAGCAATATAGCAACTATCCTCTCACGTTCCG GTGCTGGGACCAAGCTGGAAGTACACGGGCTGAT (서열번호 128)

[0094]

	DIVMTQSQK FVSTRV GDRVSITCKASQNVGAAVVWYQQKSGQPPKLLIRS ASNRYIGV PDRFTGSGSGTDFLTIVSDVQSGDLADYFCQQYSNYPLTFGAG TKLELTRAD (서열번호 129)
320F9C5	GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTCATGTCCACAACAGTAGGAG ACAGGGTCAGCATCACCTGCAAGGCCAGTCAGAATGTGGGTAGTGTGT AGCCTGGTATCAACAGAGACCAGGACAATCTCCTACACTACTGATTTAC TCAGCATCCAATCGGTACACTGGAGTCCCTGATCGCTTCACTGGCAGTG GATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATTAGCAATATGCAGTCGGAAAGA CCTGGCAGATTATTCTGTGCAATATAGCAGCTATCCTCTCAGTTCCG GTGCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA (서열번호 130)
	DIVMTQSQKFMSTTVGDRVSITCKASQNVGSVVAWYQQRPGQSPTLLIYSA SNRYTGV PDRFTGSGSGTDFLTISNMQSEDLADYFCQQYSSYPLTFGAGT KLELK (서열번호 131)
323E9D1	GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTTGTGTCGACAAGAGTTGGAG ACAGGGTCAGCATCACCTGCAAGGCCAGTCAGAATGTGGGCGCTGCTGT AGTCTGGTATCAACAGAAATCAGGCCAACCTCCTAAACTACTGATTAGG TCAGCATCCAATCGGTACATTGGAGTCCCTGATCGCTTACAGGCAGTG GGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCCTAGCGATGTGCAGTCTGGAGA CCTGGCAGATTATTCTGTGCAATATAGTAACTATCCTCTCAGTTCCG GTGCTGGGACCAAGCTGGAAGTACACA (서열번호 132)
	DIVMTQSQK FVSTRV GDRVSITCKASQNVGAAVVWYQQKSGQPPKLLIRS ASNRYIGV PDRFTGSGSGTDFLTIVSDVQSGDLADYFCQQYSNYPLTFGAG TKLELT (서열번호 133)
332C1B12	GACATTGTGCTGACACAGTCTCCTGCTTCTTACCTGTTTCTCTGGGGCA GAGGGCCACCATCTCCTGCAGGGCCAGCAAAGGTGTAGTACATCTAGC TATACTTTCATCACTGGTACCAACAGAAAACCTGGACAGCCGCCAAAC TCCTCATCAAGTATGCATCCAACCTAGAACTCTGGGGTCCCTGCCAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCAACCCTCAACATCCATCCTGTG GAGGAGGAGGATGTTGCAACATATTACTGTGACACAGTAGGGAGTTTC CTCGGACGTTCCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAATCAAAA (서열번호 134)
	DIVLTQSPASLPVSLGQRATISCRASKGVSTSSYTFIHWYQQKPGQPPKLLIK YASNLESGV PARFSGSGTDFLTNIHPVEEEDVATYYCQHSREFPRTFGGG TKLEIK (서열번호 135)
344B9D9	GACATCCAGATGACTCAGTCTCCAGCCTCCCTATCTGCATCTGTGGGAG AAACTGTCACCATCACATGTCGAGCAAGTGGGAATATTACAATTATT AGCATGGTATCAGCAGAAAACAGGGAAAATCTCCTCAGCTCCTGGTCTAT

[0095]

	AGTGCAATAACCTTAGCAGATGGTGTGCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTG GATCAGAAACACAATTTCTCTCAAGATCAACAGCCTGCAGCCTGAAGA TTTTGGGATTTACTGTCAACATTTTGAATACTCCGTACACGTTTCG GAGGGGGACCAAGCTGAAATAAAA (서열번호 136)
	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASGNHNYLAWYQKQKSPQLLVYSA ITLADGVPSRFSGSGSETQFSLKINSLQPEDFGIYYCQHFWNTPYTFGGGTL EIK (서열번호 137)
348A6C1	GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTATGTCCACAACAGTTGGAG ACAGGGTCAGCATCACCTGCAAGGCCAGTCAGAATGTGGGTGCTGCTGT AGCCTGGTATCAACAGAAACCAGGCCAACCTCCTAAACTACTGATTAGG TCAGCATCCAATCGGTACATTGGAGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTG GGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCGTTAGCGATGTGCAGTCTGTAGA CCTGGCAGATTATTTCTGTGCAATATAGCAACTATCCTCTCACGTTTCG GTGCTGGGACCAAGCTGGAAGTACACGGGCTGAT (서열번호 138)
	DIVMTQSQKFMSTTVGDRVSITCKASQNVGA AVAWYQKPGQPPKLLIRS ASNRYIGVPRFTGSGSGDFTLVSDVQSVDLADYFCQQYSNYPLTFGAG TKLELTRAD (서열번호 139)
352G11A10	GACATCAAGATGACCCAGTCTCCATCTCCATATATGCATCTCTAGGAG AGAGAGTCACTATCACTTGCAAGGCGAGTCAGGACATTCATAGCTATTT AAGTTGGTTCCAGCAGAAACCAGGAAATCTCCTAAGACCCTGATGTAT CGTACAAATAGATTGGTAGATGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTG GATCTGGGCAAGATTATTTCTCTCACCATCAGGAGCCTGGAATATGAAGA TATGGGAAATTAATTGTCTACAGTATGATGAATTTCCGTACACGTTTCG GCGGGGGGCCAAGTTGGAAGTAAAA (서열번호 140)
	DIKMTQSPSSYASLGERVTITCKASQDIHSYLSWFQKPGKSPKTLMYRTN RLVDGVPSRFSGSGSQDYSLTIRSLEYEDMGNYCLQYDEFYTFGGGAK LEVK (서열번호 141)
363D4A10	GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTCATGTCCACAACAGTAGGAG ACAGGGTCACCATCACCTGCAAGGCCAGTCAGAATGTGGGTAGTGTGT AGTCTGGTATCAACAGAAACCAGGACAATCTCCTATATTAAGTATTTCT CAGCATCCAATCGGTACACTGGAGTCCCTGATCGCATCACAGGCAGTGG GTCTGGGGCAGAAATTCCTCTCACCATTAGCAGTGTGCAGTCTGAAGAC CTGGCAGAAATATTTCTGTGCAATATAGCAGTATCCTCTCACGTTTCGG TGCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA (서열번호 142)
	DIVMTQSQKFMSTTVGDRVTITCKASQNVGSAVVWYQKPGQSPILLIFSA SNRYTGVPRITGSGSGAEFTLTISSVQSEDLAEYFCQQYSSYPLTFGAGTKL ELK (서열번호 143)

[0096]

381A6A9	GACATCAAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCATATATGCATCTCTAGGAG AGAGAGTCACTATCACTTGCAAGGCGAGTCAGGACATTAATAGCTATT AAGCTGGTTCCAGCAGAAACCAGGAAAATCTCCTAAGACCCTGATGTAT CGTGCAAACAGATTGGTAGATGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTG GATCTGGGCAAGATTATTCTCTCACCATCAGCAGCCTGGAATATGAAGA TATGGGAAATTATTATGTCTACAGTATGATGAGTTCCGTACACGTTTCG GAGGGGGGGCCAAGCTGGAATAAAA (서열번호 144)
	DIKMTQSPSSIYASLGERVTITCKASQDINSYLSWFQKPGKSPKTLMYRAN RLVDGVPSRFSGSGSQDYSLTISSLEYEDMGNYCYLQYDEFPPYTFGGGAK LEIK (서열번호 145)
384D5A2	GACATCCAGATGACTCAGTCTCCAGCCTCCATCTGTATCTGTGGGAG AAACTGTCACCATCACATGTCGATCAAGTGAGAATATTTACAGTAGTTT AGCATGGTATCAACAGAAACAGGGAAAATCTCCTCAGCTCCTGGTCTAT GCTGCAACAACTTAGCAAAAAGGTGTGCCGTCAGGTTCAAGTGGCAGTG GATCAGGCACACAGTATTCCCTCAAGATCAACAGCCTACAGTCTGAAGA TTTTGGGAGTTATTTCTGTCAACATTTTTGGGGTAGTCCATTCCGCTTCG GCTCGGGGACAAAGTTGGAATAAAA (서열번호 146)
	DIQMTQSPASLSVSVGETVTITCRSENIYSSLAWYQQKQKSPQLLVYAAT NLAKGVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQSEDFGSYFCQHFWSPPAFSGTKL EIK (서열번호 147)
394F5A5	GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTTATGTCCACAACAATAGGAG ACAGGGTCAGCATCACCTGCAAGGCCAGTCAGAATGTGGGTCTGCTGT GGCCTGGTATCAACAGAAACCAGGACAACCTCCCAAACTACTGATTTAC TCAACATCCAATCGGTACACTGGAGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTA GATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCGTTAGCAATATGCAGTCTGAAGA CCTGGCAGATTATTTCTGTCAAGCAATATGCCAGCTATCCTCTCACATTTCG GTACTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA (서열번호 148)
	DIVMTQSQKFMSTTIGDRVSITCKASQNVGSAVAWYQQKPGQPPELLIYST SNRYTGVDRFTGSRSGTDFLTIVSNMQSEDLADYFCQYASYPLTFGTGT KLELK (서열번호 149)
409F12A11	GACATTGTGCTGACACAGTCTCCTGCTTCCTTAGCTTTATCTCTGGGCA GAGGGCCACCATCTCATGCAGGGCCACCAAAGGGGTCAGTAAATCTGG CTATAGTTATATGCACTGGTACCAACAGAAACCAGGGCAGCCACCCAAA CTCCTCATCTATCTTGCATCCAACCTAGAATCTGGGGTCCCTGCCAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTACCCTCAATATCCATCCTGTG GAGGAGGAGGATGTTGCAACCTATTACTGTGACAGCAGTAGGGAGCTTC CGCTCACGTTCCGGTGTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA (서열번호 150)
	DIVLTQSPASLALSLGQRATISCRATKGVSKSGYSYMHWYQQKPGQPPELL

[0097]

	AGGCTGATGATGCTGCAACCTATTACTGTCAGCAAAATAATGAGGATCC TCGGACGTTCCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA (서열번호 158)
	NIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDNYGNSFMHWYQQKPGQPPKLLI SLASNLQSGVVPARFSGSGSRDFTLTIIDPVEADDAATYYCQNNEDPRTFGG GTKLEIK (서열번호 159)
436H6A9	GACATTGTGCTGACACAGTCTCCTGCTTCCTTAGGTGTATCTCTGGGGCA GAGGGCCACCATCTCTTGCAGGGCCACCAAAGGGTCACTAAATCTGGC TATAGTTATATTCAGTACCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAAAC TCCTCATCTATCTTGCATCCAACCTACAATCTGGGGTCCCTGCCAGGTTT AGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTACCCTCAACATCCATCCGGTGG AGGAGGAGGATGCTGCAACCTATTACTGTCAGCACAGTAGGGAGCTTCC GCTCACGTTCCGGTGTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA (서열번호 160)
	DIVLTQSPASLVSLGQRATISCRATKGVTKSGYSYIHWYQQKPGQPPKLLI YLASNLSQSGVVPARFSGSGSDFTLNIHPVEEDAATYYCQHSRELPLTFGA GTKLEIK (서열번호 161)
440E9D12	AACATTGTGCTGACCAATCTCCAGCTTCTTTGCCTGTGTCTTAGGGCA GAGGGCCACCATGCTCTGCAGAGCCAGTAAAAGTGTGATAGTTATGGC ACTAGTTTATGCACTGGTACCAACACAGACCAGGACAGCCACCCAAAC TCCTCATCTCTTGCATCCAACCTAGAATCTGGGGTCCCTGCCAGGTTT AGTGGCAGTGGGTCTAGGACAGACTTACCCTCACCATTGATCCTGTGG AGCCTGATGATGCTGCAACCTATTACTGTCAACAAAATAATGAGGATCC TCGGACGTTCCGGTGGAGGCACCACGCTGGAAATCAAA (서열번호 162)
	NIVLTQSPASLPVSLGQRATMSCRASKSVDSYGTSMHWYQHRPGQPPKLLI ISLASNLQSGVVPGRFSGSGSRDFTLTIIDPVEPDDAATYYCQNNEDPRTFG GGTTLEIK (서열번호 163)
441E6F2	AACATTGTGTTGACCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTTAGGACA GAGGGCCACCATATCCTGCAGAACAGTAAAAGTGTGATAGTTATGGC AATAGTTTATGTTCTGGTCCAGCAGAAACCAGGACAGGCACCCAAAC TCCTCATCTTTTACATCCAACCTCGAATCTGGGGTCCCTGCCAGGTTT AGTGGCAGTGGGTCTAGGACAGACTTACCCTCACCATTGATCCTGTGG AGGCTGATGATGCTGCAACCTATTACTGTCAGCAAAAGTAATGAGGATCC TCGGACGTTCCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA (서열번호 164)
	NIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRITSESVDSYGNSFMFWFQQKPGQAPKLLI FLTSNLQSGVVPARFSGSGSRDFTLTIIDPVEADDAATYYCQSNEDPRTFGG GTKLEIK (서열번호 165)
443C11A12	GACATCAAGATGACCCCGTCTCCTTCTCCATGTATGCATCTCTCGGAGA GAGAGTCACTATCACTTGAAGGCGAGTCAGGACATTAATAGCTATTTA

[0098]

	AGTTGGTTCCAGCAGAAAACCAGGGAAATCTCCTAAGACCCTGATCTATC GTGCAAAATAGATTGGTAGATGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGG ATCTGGCCAAGATTACTCTCTCACCATCAGCAGCCTGGAATATGAAGAT ATGGGAATTTATTATTGTCTACAGTATGATGAATTCCTTACACGTCCGG AGGGGGGACCAAGCTGGAATAAAG (서열번호 166)
	DIKMTPSPSSMYASLGERVTTTCKASQDINSYLSWFQKPGKSPKTLIYRAN RLVDGVPSRFSGSGSRDFTLTIIDRVEADDAATYYCQSNEDPRTFGG EIK (서열번호 167)
444G1A10	AACATTGTGTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGACA GAGGGCCACCATATCCTGCAGAGCCAGTAAAAGTGTGATAGTTATGGC AATAGTTTTATGTTCTGGTTCCAGCAGAAAACCAGGACAGGCACCCAAAC TCCTCATCTTTCTTACATCCAACCTCGAATCTGGGGTCCCTGCCAGGTTT AGTGGCAGTGGGTCTAGGACAGACTTCAACCTCACCATTGATCGTGTGG AGGCTGATGATGCTGCAACCTATTACTGTGCAAGTAATGAGGATCC TCGACGTTCCGTGGAGGCACCAAGCTGGAATCAAA (서열번호 168)
	NIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDSYGNSFMFWFQKPGQAPKLLI FLTSNLESGVPSRFSGSGSRDFTLTIIDRVEADDAATYYCQSNEDPRTFGG GTKLEIK (서열번호 169)
450A2A7	ATTGTGCTGACCCAATCTTCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGGCAGAG GGCCACCATATCCTGCAGAGCCAGTAAAAGTGTGATCGTTATGGCAAT AGTCTTATGCACTGGTACCAACAGCAGAAAACCAGGACAGCCACCCAACTCC TCATCTATATTGCATCCAACCTAGAATCTGGGGTCCCTGCCAGGTTCACT GGCAGTGGGTCTAGGACAGACTTCAACCTCACCATTGATCCTGTGGAGG CTGATGATGCTGCAACCTATTACTGTGCAAAAATAATGAGGATCCTCG GACGTTCCGTGGAGGCACCAAGCTGGAATCAAA (서열번호 170)
	IVLTQSSASLAVSLGQRATISCRASESVDRYGNLSMHWYQKPGQPPKLLIY IASNLESGVPSRFSGSGSRDFTLTIIDRVEADDAATYYCQNNEDPRTFGG TKLEIK (서열번호 171)
456H11B7	AACATTGTGTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGCCTGTGTCTCTAGGGCA GAGGGCCACCATGTCTGCAGAGCCAGTAAAAGTGTGATAGTTATGGC ACTAGTTTTATGCACTGGTACCAACACAGACCAGGACAGCCACCCAAAC TCCTCATCTCTTTGCATCCAACCTAGAATCTGGGGTCCCTGGCAGGTTT AGTGGCAGTGGGTCTAGGACAGACTTCAACCTCACCATTGATCCTGTGG AGCCTGATGATGCTGCAACCTATTACTGTCAAAAATAATGAGGATCC TCGGACGTTCCGTGGAGGCACCAAGCTGGAATCAAA (서열번호 172)
	NIVLTQSPASLPVSLGQRATMSRASKSVDSYGTSMHWYQHRPGQPPKLLI ISLANLESGVPSRFSGSGSRDFTLTIIDRVEADDAATYYCQNNEDPRTFG GGTTLEIK (서열번호 173)

[0099]

537G7A6	GACATTGTGCTGACACAGTCTCCTGCTTCTTTGGCTGTGTCTGTAGGGCA GAGGGCCACCGTATCCTGCAGAGTCAGTAAAAGTGTGATAGATATGCC GATAGTTTTATGCACTGGTACCAGCAGAAAACCAGGACAGCCACCCAAAC TCCTCATCTATCTTGCATCCAACCTAGAATCTGGGGTCCCTGCCAGGTTT AGTGGCAGTGGGTCTAGGACAGACTTCACCCCTACCATTGATCCTGTGG AGGCTGATGATGCTGCAACCTATTACTGTGAGCAAAAATAAAGAGGATCC GTACACGTTCCGAGGGGGGACCAAGCTGGAACCTAAA (서열번호 174)
	DIVLTQSPASLAVSVGQRATVSCRVSSEVDYADSFMHWYQQKPGQPPLK LIYLASNLESGVPARFSGSGSRTDFLTIDPVEADDAATYYCQNKEDPYTF GGGTKLELK (서열번호 175)
551H4D6	GACATTGTGCTGACCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTTAGGGCA GAGGGCCACCATGCTCCTGCAGAGCCAGTAAAAGTGTGATAGTTATGGC AATAGTTTTATACACTGGTACCAGCAGAAAACCAGGACAGCCACCCAGAC TCCTCATCTATCGTGCATCCAACCTAAAATTCTGGGATCCCTGCCAGGTTT AGTGGCAGTGGGTCTAGGACAGACTTCACCCCTACCATTAGTTCTGTGG AGGCTGATGATGTTGCAACCTATTACTGTACCAAAAATAATGAGGATCC TCGGACGTTCCGTGGAGGCACCAAGCTGAAAATCAA (서열번호 176)
	DIVLTQSPASLAVSLGQRATMSCRASESVDSYGNFSFIHWYQQKPGQPRLLI YRASNLNSGIPARFSGSGSRTDFLTISSVEADDVATYYCHQNNEDPRTFGG GTKLEIK (서열번호 177)
560H2A7	GACATTGTGCTGACCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTTAGGGCA GAGGGCCACCATCTCCTGCAGAGCCAGCGAAAAGTATTGATAATTATGGC CTTATTTTTATGAGCTGGTTCCAACAGAAAACCAGGACAGCCACCCAAAC TCCTCATCTATGCTGCATCCAACCGAGGATCCGGGGTCCCTGCCAGGTTT AGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCAGCCTCAACATCCATCCTATGG AGGAGGATGATACTGCAATGTATTTCTGTGAGCAAAAGTAAGGAGGTTCC GTGGACGTTCCGTGGAGGCACCAAGCTGGAAGTCAA (서열번호 178)
	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESIDNYGLIFMSWFQQKPGQPPLLIY AASNRRGSGVPARFSGSGSRTDFSLNIHPMEEDDTAMYFCQKSKEVPWTFGG GTKLEVK (서열번호 179)
606H7F8	GACATCCAGATGACTCAGTCTCCAGCCTCCCTATCTGCATCTGTGGGAG AAACTGTCACCATCACATGTCGAGCAAGTGGGAATATTCACAATTATTT AGCATGGTATCAGCAGAAAACAGGAAAATCTCCTCAGCTCCTGGTCTAT AATGCAAAAACCTTAGCAGATGGTGTGCCATCAAGGTTTCAAGTGGCAGTG GATCAGGAAACACAATTTTCTCTCAAGATCAACAGCCTGCAGCCTGAAGA TTTTGGGAGTATTACTGTCAACATTTTGGAGTACTCCGTACACGTTTCG GAGGGGGACCAAGCTGAAAATAAAA (서열번호 180)

[0100]

	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASGNIHNYLAWYQQKQKSPQLLVYNA KTLADGVPSRFSGSGSQTQFSLKINSLQPEDFGSYQCQHFWSPTPTFGGGTK LEIK (서열번호 181)
--	---

[0101]

표 2

항-BAFF 마우스 리드 - VH 서열

명칭	서열
206G9A10	CAGGTCCAAGCTGCAGCAGCCTGGGGCTGAGCTTGTGAAGCCTGGGGCT TCAGTGAAGCTGTCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTCAGTATCTTCT GTATACACTGGGTGCAACAGAGGCCTGGACGAGGCCTTGAGTGGATTG GAAGGATTGATCCTAGTAGTGGTGGTACTAAGTACAATGAGAAGTTTCG AGAGCAAGGCCCACTGACTGTAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACA TGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTATTGTGC AAGAGGGGAGGATTTATTAGTACGGACGGATGCTATGGACTACTGGGG TCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA (서열번호 58)
	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFSIFCIHWVQRPGRGLEWIGRI DPSSGGTKYNEKFESKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARGEDL LVRTDAMDYWGQTSVTVSS (서열번호 59)
227D5A7	CAGGTCCAAGCTGCAGCAGCCTGGGGCTGAACTTGTGAAGCCTGGGGCT TCAGTGAAGCTGTCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTCAGTATTTTCTG TGTACACTGGGTGCAACAGAGGCCTGGACGAGGCCTTGAGTGGATTGG AAGGATTGATCCTAGTAGTGGTGGTACTAAGTACAATGAGAAGTTTCGA GAGCAAGGCCCACTGACTGTAGACAAATCGTCCAGCACAGCCTACAT GCAGCTCAGCAGCCTGACACCTGAGGACTCTGCGGTCTATTATTGTGCA AGAGGGGAGGATTTATTAGTACGGACGGATGCTCTGGACTACTGGGGT CAAGGATCCTCAGTCACCGTCTCCTCA (서열번호 60)
	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFSIFCVHWVQRPGRGLEWIGRI IDPSSGGTKYNEKFESKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTPEDSAVYYCARGED LLVRTDALDYWGQSSVTVSS (서열번호 61)
250E5A11	CAGGTCCAAGCTGCAGCAGCCTGGGACTGAGCTTGTGAAGCCTGGGGCT TCAGTGAAGCTGTCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTCAGTATCTTCT GTATACACTGGGTGCAACAGAGGCCTGGACGAGGCCTTGAGTGGATTG GAAGGATTGATCCTAGTAGTGGTGGCACTAAATATAATGAGAGGTTTCG AAAACAAGGCCCACTGACTGTAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACA TGCAGCTCAGCAGTCTGACATTTGAGGACTCTGCGGTCTATTATTGTGC AAGAGGGGAGGATTTATTAGTACGGACGGATGCTATGGACTACTGGGG TCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA (서열번호 62)
	QVQLQQPGTELVKPGASVKLSCKASGYTFSIFCIHWVQRPGRGLEWIGRI DPSSGGTKYNERFENKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTFEDSAVYYCARGED LLVRTDAMDYWGQTSVTVSS (서열번호 63)
227D3B11	CAGGTCCAAGCTGCAGCAGCCTGGGGCTGAGCTTGTGAAGCCTGGGGCT

[0102]

	TCAGTGAAGCTGTCCTGTAAGGCTTCTGGCTACTCCTCAGCACCTTCTT TATACACTGGATACAGCAGAGGCTGGGCGAGGCCCTGAGTGGATTGG AAGGATTGATCCTAATAGTGGTGGTACTAAGTACAATGAGAAGTTCGA GAGTAAGGCCACACTGACTGTTGACAAAACCTCCAGTACAGCCTACAT GCACCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTATTGTGCA AGAGGGGAGGATTTATTGATACGGACGGATGCTATGGACTACTGGGGT CAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA (서열번호 64)
	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYFSFTHHWIQRPRGLEWIGRI DPNSGGTKYNEKFESKATLTVDKPSSTAYMHLSSLTSEDSAVYYCARGED LLIRTDAMDYWGQTSVTVSS (서열번호 65)
235F5B9	CAGGTCCAAGTGCAGCAGCCTGGGGCTGAGCTTGTGAAGCCTGGGGCT TCAGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACTCCTCAGTACCTTCTT TATACACTGGATACAGCAGAGGCTGGGCGAGGCCCTGAGTGGATTGG AAGGATTGATCCTAATAGTGGTGGTACTAAATACAATGAGAAGTTCGA GAGTAAGGCCACACTGACTGTTGACAAAACCTCCAGTACAGCCTACAT GCACCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTATTGTGCA AGAGGGGAGGATTTATTGATTCGGACGGATGCTCTGGACTACTGGGGT CAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA (서열번호 66)
	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYFSFTHHWIQRPRGLEWIGRI DPNSGATKYNEKFESKATLTVDKPSSTAYMHLSSLTSEDSAVYYCARGED LLIRTDALDYWGQTSVTVSS (서열번호 67)
217H12A7	CAGGTCCAAGTGCAGCAGCCTGGGGCTGAGCTTGTGAAGCCTGGGGCT TCAGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTCAGTACCTTCTT AATACACTGGGTGCAGCAGAGGCTGGACGAGGCCCTGAGTGGATTGG AAGGATTGATCCTAATAGTGGTGGTACTAAGTACAATGAGAAGTTCGA GAGGAAGGCCACACTGACTGTAGACAAAACCTCCAGCACAGCCTACAT GCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTATTGTGCA AGAGGGGAGGATTTATTACTACGGACGGATGCTATGGACTACTGGGGT CAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA (서열번호 68)
	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFSFTHHWVQRPRGLEWIGRI DPNSGGTKYNEKFERKVTLTVDKPSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARGED LLLRTDAMDYWGQTSVTVSS (서열번호 69)
210D9B8	CAGGTCCAAGTGCAGCAGCCTGGGACTGAATTTGTGAAGCCTGGGGCTT CAGTGAAGCTGTCCTGCGAGGCTTCTGGCTACACCTTCAACACTACTG GATGCACTGGGTGAAGCAGAGGCTGGACGAGGCCCTGAGTGGATTGG AGGGATTGATCCTAATAGTGGTGTATTAAAGTACAATGAGAAGTTCGA AGTAAGGCCACACTGACTGTAGACAAAACCTCCAGCACAGCCTACATG CAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTACTATTGTGCAA GAGGGGAGGATTTATTAATACGGACGGATGCTATGGACTACTGGGGTC

[0103]

	AAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA (서열번호 70)
	QVQLQQPGTEFVKPGASVKLSCEASGYTFITYWMHWVKQRPRGLEWIG GIDPNSGVIKYNEKFKSKATLTVDKPSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCARGE DLLIRTDAMDYWGQGTSTVTVSS (서열번호 71)
214G4B7	CAGGTCCAAGTGCAGCAGCCTGGGGCTGAGTTTGTGAAGCCTGGGGCTT CAGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACTCCTCAGTACCTTCTGT ATACACTGGGTGCAGCAGAGGCCTGGGCGAGGCCTGAGTGGATTGGA AGGATTGATCCTAATAGTGGTGGTACTAAATACAATGAGAAGTTTCGAG AGTAAGGCCACACTGACTATAGACAAACCCTCCAGTACAGCCTACGTG CACCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTATTGTGCAA GAGGGGAGGATTTATTGATACGGACGGATGCTATGGACTACTGGGGTC AAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA (서열번호 72)
	QVQLQQPGAIEFVKPGASVKLSCKASGYSFSTFCIHVWVQRPRGLEWIGRI DPNSGGTKYNEKFEKATLTIDKPSSTAYVHLSLTSSEDSAVYYCARGEDL LIRTDAMDYWGQGTSTVTVSS (서열번호 73)
13J018-1A4	CAGGTTCAAGTGCAGCAGTCTGGACCTGAGGTGGTGAAGCCTGGGGCT TCAGTGAAGATATCCTGCAAGGCTCCTGACCATATTTTCAGTATCCACT GGATGCAGTGGGTAAGACAGAGGCCTGGACCGGGCCTTGAAGTGGATTG GAGAGATTTTTCTGGAAGTGGTACTACTGATTATAATGAGAAATTCAA GGGCAAGGCCACAGTACGGTAGATAGAGGCTCCAGGTACAGCCTACAT GCAGTTCAACAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTCTGTGCA AGCGGAGCCTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCTT CA (서열번호 74)
	QVQLQQSGPEVVRPGASVKISCKAPDHIFSIHWMQWVRQRPGLWIGEI FPGSGTIDYNEKFKGKATVTVDRGSRSAVMQFNLSLTSSEDSAVYFCASGAF DYWGQGTTLTVSS (서열번호 75)
1002E8A6	GAGGTCCAGTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTAAAGCCTGGGGCT TCAGTGAAGATGTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACAATCACTAGTTATG TTATGCACTGGGTGAAGCAGAAGCCTGGGCGAGGCCTTGAAGTGGATTG GATATATTAATCCTAACAATGATGGCACTAAGTACAATGAGAAGTTCA AAGGCAAGGCCACACTGACTTCAGACAAATCCTCCAACACAGCCTACA TGGAGCTCAGCAGCCTGACTCTGAGGACTCTGCGGTCTATTATTGTGC AAGAGGGGACTATAGTAACTACTTCTACTGGTACTTCGATGTCTGGGGC GCAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA (서열번호 182)
	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTITSYVMHWVKQKPGQGLEWIG YINPNNDGTYNEKFKGKATLTSKSSNTAYMELSSLTSEDSAVYYCARG DYSNYFYWYFDVWGAGTTVTVSS (서열번호 183)

[0104]

1070A6B7	CAGGTCCCGCTGCAGCAGCCTGGGGCTGAGATGGTGAGGCCTGGGGCT TCAATGAGGTTGTCTGTAAAGCTTCTGGCTACACCTFCCCGGCTACT GGATGCACTGGGTGAAGCAGAGGCCTAGACAAGGCCTTGAGTGGATTG CTAAGATTGATCCCTCTGATAGTGAAACTACTACAATCAAAACTTCAA GGACAAGGCCACATTGACTGTAGACAAATATTCCAACACAGTCTACAT GCAGTCAACAGCCTGACATCTGAAGACTCTGCGGTCTATTACTGTGCA AACGAGGGTTGGGACAGCCTTACGAAAGTCTGGTTTGGTTGGTGGGGC CAAGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA (서열번호 184)
	QVPLQQPGAEMVRPGASMRLSCKASGYTFPGYWMHWKQRPQGLEWI AKIDPSDSETHYNQNFKDKATLTVDKYSNTVYMQNLSLTSEDSAVYYCAN EGWDSLTKVWFGWWGQTLVTVSA (서열번호 185)
1094C4E6	GAGGTTACAGCTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTTGTGAGGCCAGGGGCC TCAGTCAAGTTGTCTGCACAGCTTCTGGCTTAAACATTAAGACGACT ATATGCACTGGGTGAAGCAGACGCCTAACAGGGCCTGGAGTGGATTG GAAGGATTGATCCTGCGTATGGTAATGGTAAGTATGTCCCGAAGTTCCA GGACAAGGCCACTATAACTGCAGACACATCCTCCAACACAGCCTACCT GCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACACTGCCGTCTATTACTGTGCT AGACGGTACTACGCTGTAGTTCCGTAGACTATGCTCTGGACTACTGGG GTC AAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA (서열번호 186)
	EVQLQQSGAELVRPGASVKLSCTASGFNIKDDYMHVWKQTPEQGLEWIGR IDPAYGNKYPKFKDKATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCARRY AVSSVDYALDYWGQTSVTVSS (서열번호 187)
27I21-3C7	CAGGTTACAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGACTT CAGTGAAGATATCCTGCAAGGCTCCTGGCTATATCTTCAACAGCCACTG GATGCACTGGGTAAAGACAGAGCCTGGACAGGGCCTTGAGTGGATTGG AGACATTTTTCTGGAAGCGGTAAGTACTACTGATTATAATGAGAAGTTCAAG GACAAGGCCACAGTACGGTAGACAGATCCTCCAGTTCAGCCTACATG CAGTTCAACAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTCTGTGCAA GCGGAGCCTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTC A (서열번호 188)
	QVQLQQSGPELVRPGTSVKISCKAPGYIFTSHWMQWVRQRPQGLEWIGD IFPGSTTDYNEKFKDKATVTVDRSSSAYMQFNLSLTSEDSAVYFCASGAF DYWGQTTTLTVSS (서열번호 189)
317H2A6	CAGGTTACTCTGAAAGAGTCTGGCCCTGGGATATTGCAGCCCTCCAGA CCCTCAGTCTGACTGTTCCTTCTCTGGGTTTTCACTGAGGACTTTGGC ATGGGTGTAGGCTGGATTGCTCAGCCTTCAGGGAAGGGTCTGGAGTGG CTGGCACACATTTGGTGAATGGTGATAAATACTATGACCCAGCCCTGA AGAGTCGGCTACAATTTCCAAGGATACCTCCGAAAACCGGGTATTCTC CAATATCGCCAATGTGGACACTACAGATACTGCCCCATACTACTGTGTT

[0105]

	CGAATTGGTCTTCTATTACTACGGTAGCAGAGGGATTGCTTACTGGG GCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA (서열번호 190)
	QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFSGFSLRTFGMGVGVWIRQPSGKGLEWLA HIWWNGDKYYDPALKSRLTISKDTSENRVFLNIANVDTTDTAPYYCVRIGP SITTVAEGFAYWGQTLVTVSA (서열번호 191)
319B8A12	AAGGTTACTCTGAAAGAGTCTGGCCCTGGGATATTGCAGCCCTCCCAGA CCCTCAGTCTGACTTGTCTTCTCTGGATTTTCACTGAGGACTTTTGGT ATGGGTGTAGGCTGGATTCGTACGCCCTCAGGGAAGGGTCTGGAGTGG CTGGCACACATTTGGTGAATGATGAGAAATACTATAATCCAGACCTG AAGAGTCGGCTCACAGTTTCCAAGGATTCCTCCAAAAACCAGGTATTCC TCACGATCGCCAATGTGGACACTTCAGATACTGCCCCATACTACTGTAC TCGAGTTGGTCTTCTATTCTACGTTGCAGAGGGATTTCCTTACTGGG GCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA (서열번호 192)
	KVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFSGFSLRTFGMGVGVWIRQPSGKGLEWLA HIWWNDEKYYNPDLSRLTVSKDSSKNQVFLTIANVDTSDTAPYYCTRIGV PSITVAEGFPYWGQTLVTVSA (서열번호 193)
320F9C5	CAGGTTACTCTGAAAGAGTCTGGCCCTGGGATATTGCAGTCTCTCCCAGA CCCTCAGTCTGACTTGTCTTCTCTGGGTTTCACTGAGGACTTTTGGT ATGGGTGTAGGCTGGATTCGTCAACCTCAGGGAAGGGTCTGGAATGG CTGGCACACATTTGGTGAATGATGATAAGTCTCTCACCCAGCCCTGA AGAGTCGTCTACAATCTCCAAGGATACCTCCAAAAACCAGGTATTCTC CAAGATCGCCAATGTGGACACTGCAGAAACTGCCACATATTATTGTGTT CGAATAGGTCCTTCAATTACTACGTTGCAGAGGGGTTTGGTACTGGG GCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA (서열번호 194)
	QVTLKESGPGILQSSQTLSTCSFSGFSLRTFGMGVGVWIRQPSGKGLEWLA HIWWNDDKSSHPALKSRLTISKDTSKNQVFLKIANVDTAETATYYCVRIGP SITTVAEGFAYWGQTLVTVSA (서열번호 195)
323E9D1	CAGGTTACTCTGAAAGAGTCTGGCCCTGGGATATTGCAGCCCTCCCAGA CCCTCAGTCTGACTTGTCTTCTCTGGATTTTCAATGAGGACTTTTGGT ATGGGTGTAGGCTGGATTCGTACGCCCTCAGGGAAGGGTCTGGAGTGG CTGGCACACATTTGGTGAATGATGAGAAATACTATAATCCAGACCTG AAGAGTCGGCTCACAGTTTCCAAGGATTCCTCCAAAAACCAGGTATTCC TCACGATCGCCAATGTGGACACTTCAGATACTGCCCCATACTACTGTAC TCGAGTTGGTCTTCTATTCTACGATTGCAGAGGGATTTCCTTACTGGG GCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA (서열번호 196)
	QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFSGFSMRTFGMGVGVWIRQPSGKGLEWLA HIWWNDEKYYNPDLSRLTVSKDSSKNQVFLTIANVDTSDTAPYYCTRIGV PSISTIAEGFPYWGQTLVTVSA (서열번호 197)

[0106]

332C1B12	CAGGTCCAACCTGCAGCAGCCTGGGGCTGAATTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGCTGTCTGCAAGGCTTCTGGCTACACTTTCACCAACGACAATTACTGGATGAACTGGATGAAACAGAGGCCTGGACGAGGCCTCGAGTGGATTGGAAGGATTTCGTCCTTCTGATAGTGAACCTACTACAATCAAAAATTCACGAACAAGGCCCACTGACTGTAGACAAAATCCTCCAGCACAGCCTACATCCAACTCAGCAGCCTGACATCTGTGGACTCTGCGGTCTATTATTGTGCAAGATCTTGGGAAGATTATTACTACGATCGATGGAGGACTACTTTGACTACTGGGGCCAAAGGCACCACTCTCACAGTCTCTCA (서열번호 198)
	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTNDNYWMNWMKQRPGRGLEWIGRIRPSDSETHYNQKFTNKATLTVDKSSSTAYIQLSSLTSVDSAVVYCARSWEDLLLRSMEDYFDYWGQGTTLTVSS (서열번호 199)
344B9D9	GAGTTCCAACCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGGGAGCCTGGCGCTTCAGTGAATACTCTGCAAGGCTTCTGGTTTCTCATTCAGTACTACAACATAAATTGGGTGAAGCAGAGCAATGGAAAGAGTCTTGAGTGGATTGGAAAAGTTTCACTAAGGATGGTACTGCTACCTACAATCAGAAAGTTCCAGGACAAGGCCACATTGACTCTAGACCAGTCTCCAGCACAGCCTACATGCAACTCAGCAGCCTGACATCGGAGGACTCTGCAAGTCTATTACTGTCTCCCGCTCTACTATGATTCCTGACAAAAATTTGTTTGCTATTGGGGCCAAAGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA (서열번호 200)
	EFQLQQSGPELGEFGASVKISCKASGFSFSDYNINWVKQSNKGKLEWIGKVPKPDGATYVQKFDKATLTLQSSSTAYMQLSSLTSEDSAVVYCLPLYDLSLTKILFAYWGQGLTVTVSA (서열번호 201)
348A6C1	CAGGTTACTCTGAGAGAGTCTGGGCTGGGATATTGCAGCCCTCCCAGACCCTCAGTCTGACTTGTTCCTTCTCTGGGTTTTCACTGAGGACCTTTGGTATGGGTGTAAGCTGGATTTCGTGAGCCTTCAGGGAAGGGTCTGGAGTGGCTGGCACACATCTGGTGGAAATGATGAGAAATATTATAACCCAGCCCTGAAGAGTGGGCTCACAGTTTCCAAGGATTCCTCCGAAAACCAGGTATTCC TCAAGATCGCCAATGTGGACACTACAGATACTGCCCCATACTACTGTGCTCGACTTGGTCTTCTATTACTACGTTGCAGAGGGATTCCGTACTGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA (서열번호 202)
	QVTLRESGPGILQPSQTLSTLCSFSGFSLRTPGMGVGWIRQPSGKLEWLAHIWWNDEKYYPALKSRLTVSKDSSENQVFLKIANVDTTDTAPYYCARLGPSITVAEGFPYWGQGLTVTVSA (서열번호 203)
352G11A10	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCCGGGGTTCAGTGAAGATATCCTGCAAGGCTTCTGGTTACAGCCTCATAAGCTACTATATACTGGGTGAAAACAGAGCCGGGACAGGGCCTTGAGTGGATTGATTGACTTTTCTGGAAGTGGTAATTCTAAGTTCATTGAGAAGTCAA

[0107]

	GGGCAAGGCCACACTGACGGCAGACACATCCTCCAACACTGCCTACAT ACAGCTCAGCAGTCTAACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACA AGGGGGGACTTCGGTAACTACCTTGCTACTGGTACTTCGATGTCTGGG GCACAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA (서열번호 204)
	QVQLQQSGPELVKPGGSVRISCKASGYSLISYYIHWVKQRPGQGLEWIGLT FPGSGNSKFIEKFKGKATLTADTSSNTAYIQLSSLTSEDSAVYYCTRGDFGN YLAYWYFDVWGTGTTVTVSS (서열번호 205)
363D4A10	CAGGTTACTCTGAAAAGAGTCTGGCCCTGGGATATTGCAGTCTCCAGAG CCCTCAGTCTGACTTGTCTTTCTCTGGGTTTTCAGTGAAGACCTTTGGT ATGGGTGTGGGCTGGATTTCGTCAGCCTTCAGGGAAGGGTCTGGAGTGG CTGGCACACATTTGGTGAATGATGATAAAATCTATCACCCAGCCCTGA AGAGTCGGCTCACAATCTCCAAGGATACCTCCAAAAACCAGGTATTCTCT CAAGATCGCCAATGTGGACTGCAGAAAAGTCCACATACTACTGTGTT CGAATTGGTCTTCAATTACTACGGTAGCAGAGGGGTTGCTTACTGGG GCCAAGGGACTCTGGTACTGTCTCTGCA (서열번호 206)
	QVTLKESGPILQSSQTLSTCSFSGFSLKTFGMGVGWIRQPSGKGLEWLA HIWWNDKIFYHPALKSRLTISKDTSKNQVFLKIANVDTAETATYYCVRIGP SITVAEGFAYWGQTLVTVSA (서열번호 207)
381A6A9	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCCGGGGT TCAGTGAAGATATCCTGCAAGGCTGCTGGCTACAGCCTCACAAGCTACT ATATACTGGGTGAAGCAGAGGCCGGACAGGGACTTGAGTGGATTG GATTGATTTTCTGGAAAGTGGTAATTCTAAGTACATTGAGAAGTTCAA GGGCAAGGCCACACTGACGGCGGACACATCCTCCAACACTGCCTACAT GCAGCTCAGCAGCCTAACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTATTGTACA AGGGGGGACTTCGGTAACTACCTTGCTACTGGTACTTCGATGTCTGGG GCACAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA (서열번호 208)
	QVQLQQSGPELVKPGGSVKISCKAAGYSLTYYIHWVKQRPGQGLEWIGLI FPGSGNSKYIEKFKGKATLTADTSSNTAYMQLSSLTSEDSAVYYCTRGDFG NYLAYWYFDVWGTGTTVTVSS (서열번호 209)
384D5A2	CAGGTCACTCTGAAAAGAGTCTGGCCCTGGAATATTGCAGCCCTCCAGAG CCCTCAGTCTGACTTGTCTTTCTCTGGGTTTTCAGTGAACACTTATGGT ATGGGTGTGGGTTGGATTTCGTCAGCCTTCAGGGAAGGGTCTGGAGTGG CTGGCCAAACATTTGGTGAATGATGATAAGTACTATAACTCAGCCCTGA AGAGCCGGCTCGCAATCTCCAAAGATGCCTCCAACAGCCAGGTATTCTCT CAAGATCTCCAGTGTGGACACTACAGATACTGCCACATACTACTGTGCT CAAGTAGCCGCTACTATAGTAACTACGTACGGGGCCTGGTTTGCTTACT GGGGCCAAAGGACTCTGGTACTGTCTCTGCA (서열번호 210)
	QVTLKESGPILQPSQTLSTCSFSGFSLNTYGMGVGWIRQPSGKGLEWLA

[0108]

	NIWWNDDKYYNSALKSRLAISKDASNSQVFLKISSVDTTDTATYYCAQVA ATIVTTYGAWFAYWGQGLVTVSA (서열번호 211)
394F5A5	GTTACTCTGAAAGAGTCTGGCCCTGGGATATTGCAGCCCTCCAGACCC TCAGTCTGACTTGTTCCTTCTCTGGGTTTTCACTGAGGACTTTTGGTATG GGTGTAGGCTGGATTTCGTCAGCCTTCAGGGAAGGGTCTGGAGTGGCTG GCACACATTTGGTGGAATGATGAGAAAATATTATAATCCAACCCTGAAG AGTCGGCTCACAATTTCCAAGGATACCTCCAAAAACCAGGTATTCCTCA GGATCGCCAATGTGGACACTGCAGTTACTGCCGCATACTACTGTGCTCG AATAGGTCCTTCTATTACTACGGTAGTAGAGGGATTTCCTACTGGGGC CAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA (서열번호 212)
	VTLKESGPILQPSQTLSTCSFSGFSLRFTFGMGVGVWIRQPSGKLEWLAHI WWNDEKYYNPTLKSRLTISKDTSKNQVFLRIANVDTAVTAAYYCARIGPSI TTVVEGFPYWGQGLVTVSA (서열번호 213)
409F12A11	ATCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCA ATGAAGATATCGTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTCACTGACAAGTATA TAAACTGGGTGAAGCAGAGGCTGGACAGGGACTTGAGTGGATTGGAT GGATTTATCCTGGAAGCGGTAATACTAAGTACAATGAGAAGTTCAAGG GCATGGCCACATTGACTGTAGACACATCCTCCAATACAGCCTATATACA TCTCAGCAGCCTGACCTCTGAGGACTCTGCGGTCTATTCTGTGCACGA GGAATTATTTACTACGATGGTTCATACCCCTATGCTTTGGACTACTG GGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA (서열번호 214)
	IQLQQSGPELVKPGASMKISCKASGYTFTDKYINWVKQRPQGLEWIGWIY PGSGNTKYNEKFKGMATLTVDTSSNTAYIHLSSLTSEDSAVYFCARGHIYY YDGSYPYALDYWGQTSVTVSS (서열번호 215)
418F6D9	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAACTGGTGAAGCCTGGAGCT TCAGTGAAGTTGTCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTCACTGACTATA GTATACACTGGGTGAAGCAGAGTCTGGACAGGGACTTGAGTGGATTG GATGGATTTATCCTGGAAGTGGTAATACTAAGTACAATGACAAGTTCAA GGGCAAGGCCACAATGACTGCAGACAAAATCCTCCAGAACAGTCTACAT GCAGCTCAGCAGCCTGACGTCTGAGGAGTCTGCGGTCTATTTCTGTGCA AGAGACTACCGCGGATACTATGCTATAGACTACTGGGGTCAAGGAACC TCAGTCACCGTCTCCTCA (서열번호 216)
	QVQLQQSGPELVKPGASVKLSCKASGYTFTDYSIHVVKQSPQGLEWIGWIY IYPGSGNTKYNEKFKGMATLTVDTSSNTAYIHLSSLTSEESAIVYFCARDY RRYYAIDYWGQTSVTVSS (서열번호 217)
431G5A3	CAGTCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGAGCTTCACTG AAGCTGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTCACTGACTATAGTATAC ACTGGGTGAAACAGAGTCTGGACAGGGACTTGAGTGGATTGGATGGA

[0109]

	TTTATCCTGGAAGTGATAATACTAAGTACAATGACAAGTTCAAGGGCA AGGGCTCAATGACTGCAGACAAATCCTCCAGAACAGTCTACATGCACCT CAGCAGCCTGACGCTCTGAGGAATCTGCGGTCTATTTCTGTGCAAGAGAC TACCGGCGGTACTATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCA CCGTCTCCTCA (서열번호 218)
	QLQQSGPELVKPGASVKLSCKASGYTFDYSIHVWKQSPGQGLEWIGWIY PGSDNTKYNDKFKGKASMTADKSSRTVYMHLSLSTSEESAVYFCARDYRR YYAMDYWGQTSVTVSS (서열번호 219)
435A6B3	GAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTAAAGCCTGGGGCT TCAATGAAGATGTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACATTCAGTACTAGCTATG TTATGCACTGGATGAAGCAGAAGCCTGGGCAGGGCCTTGAGTGGATTG GATATCTTAATCCTAACAAATGATGGTACTAAGTACAATGAGAAAGTTCAA AGGCAAGGCCACACTGACTTCAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACAT GGAGCTCAGCAGCCTGACCTCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTGCA AGGGGGGACTATAGTAATTACTTCTACTGGTACTTCGATGCTGGGGCG CAGGGACCACGGTCTCCGTCTCCTCA (서열번호 220)
	EVQLQQSGPELVKPGASMKMSCKASGYTFYSYVMHWMKQKPGQGLEWI GYLNPNNNGTKYNEKFKGKATLTSKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCAR GDYSNYFYWYFDVWGAGTTVSVSS (서열번호 221)
436H2C12	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGAGCT TCAGTGAAGCTGTCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTCAGTACTATA CTATACACTGGGTGAAGCAGAGTCTGGACAGGGACTTGAGTGGATTG GATGGATTTACCCTGGAAGGGTAATACTAAGTACAATGACAAGTTCA AGGGCAAGGCCACAATGACTGCTGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACA TGCACTCAGCAGCCTGACGCTCTGAGGAATCTGCGGTCTATTTCTGTGC AAGAGACTACCGGCGTACTATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAAC CTCAGTACCGTCTCCTCA (서열번호 222)
	QVQLQQSGPELVKPGASVKLSCKASGYTFSDYTIHVKQSPGQGLEWIGW IYPGRGNTKYNDKFKGKATMTADKSSSTAYMQLSSLTSEESAVYFCARDY RRYYAMDYWGQTSVTVSS (서열번호 223)
436H6A9	CAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTG AAGATATCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTCACTGACAACCTTATAA ACTGGGTGAAACAGAGGCCTGGACAGGGACTTGAGTGGATTGGATGGA TTTCTCCTGGAAGCGGTAATACTAAGAACAATGAGAAAGTTCAAGGGCA AGGCCACAGTACTGTAGACACATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGC TCAGCAGCCTGACCTCTGAGGACTCTGCGGTCTATTTCTGTGCACGAGG AATTATTTATTATGATGGTACCTACCCCTATGCTCTGGACTACTGGG GTCAGGGAACCTCAGTACCGTCTCCTCA (서열번호 224)

[0110]

	QLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDNFINWVKQRPQGLEWIGWISP GSGNTKNNEKFKGKATVTVDTSSSTAYMQLSSLTSEDSA VYFCARGHIIYY DGTYPYALDYWGQTSVTVSS (서열번호 225)
440E9D12	CAGGTGCGGCTGAGGGAGTCAGGACCTGGCCTGGTGGCGCCCTCCAG AACCTGTTTCATCACATGCACCGTCTCAGGTTTCTCATTAACCTGACTATG AAATAAACTGGGTTCCAGCCTCCAGGAAAGAATCTGGAGTGGCTGG GAGTGATTTGGACTGGTGGAGGCACAAAATAAATTCAGTTCTCATATC CAGACTGAACATCAGCAAAGACAATCCAAGAGACAAGTTTTCTTAA AATGACAGTCTCCAGACTGATGACACAGCCATATATTACTGTGTAAGA GAGGGGAGGAGATACTATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACTCA GTCACCGTCTCCTCA (서열번호 226)
	QVRLRESGPGVLVAPSQLFITCTVSGFSLTDYEINWVRQPPGKNLEWLGVI WTGGGTKYNSAFISRLSITKDNSKRQVFFKMTSLQTDDETAIYYCVREGRR YYAMDYWGQTSVTVSS (서열번호 227)
441E6F2	CGGGTGCAGCTGAAGGAGTCAGGACCTGGCCTGGTGGCGCCCTCACAG AGCCTGTTTCATCACATGCACCGTCTCAGGTTTCTCATTAACCTATG AAATAAACTGGGTTCCAGTCTCCAGGAAAGGGTCTGGAGTGGCTGG GAGTGATATGGACTGGTGAACCACAAAATAAATTCAGTTTTCATATC CAGACTGAGCATCACAAAAGACAACCTCCAAGAGCCTCGTTTTCTTAAAA ATGAGCAGTCTGCAAAGTATGACACAGCCATATATTACTGTGTAAGA GAGGGGAGGAGGTAATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACTCA GTCACCGTCTCCTCA (서열번호 228)
	RVQLKESGPGVLVAPSQLFITCTVSGFSLTTEINWVRQSPGKLEWLGVI WTGGGTKYNSAFISRLSITKDNSKSLVFLKMSSLQTDDETAIYYCVREGRRY YAMDYWGQTSVTVSS (서열번호 229)
443C11A12	GAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTAAAGCCTGGGGCT TCAGTGAAGATGTCCTGCACGGCTTCTGGATACACATTCACTAGCTATG TTATACTGATGAAGCAGAAGCCTGGGCAGGGCCTTGAGTGGATTG GATATCTTTCATCGTAAACAATGATGGTACTAAGTACAATGAGAAAGTTCAA AGTCAAGGCCACACTGACTTCAGACGAATCCTCCAACACAGCCTACAT GGAAGTCAAGCAGCCTGACCTCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTGCA AGGGGGGACTATAGTAATTACTTCTACTGGTACTTCTGATGCTGGGGCG CAGGGACTACGGTCTCCGTCTCCTCA (서열번호 230)
	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCTASGYTFTSYVIHWMKQKPGQGLEWIG YLHRNNDGTYNEKFKVKATLTSESSNTAYMELSSLTSEDSA VYYCARG DYSNYFYWYFDVWGAGTTVS VSS (서열번호 231)
444G1A10	CGGGTGCAGCTGAAGGAGTCAGGACCTGGCCTGGTGGCGCCCTCACAG AGCCTGTTTCATCACATGCACCGTCTCAGGTTTCTCATTAACCTATG

[0111]

	AAATAAACTGGGTTCCGCCAGTCTCCAGGAAAGGGTCTGGAGTGGCTGG GAGTGATATGGACTGGTGGAAACCACAAAATATAATTCAGCTTTCATATC CAGACTGAGCATCACCAAGACAACCTCAAGAGCCTCGTTTCTTAAAA ATGAGCAGTCTGCAAAGTGTGACACAGCCATATATTACTGTGTAAGA GAGGGGAGGAGGTACTATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACTCA GTCACCGTCTCCTCA (서열번호 232)
	RVQLKESGGLVAPSQLFITCTVSGFSLTTYEINWVRQSPGKLEWLGV WTGGTTKYNSAFISRLSITKDNSKSLVFLKMSSLQDDTAIYYCVREGRRY YAMDYWGQTSVTVSS (서열번호 233)
450A2A7	CAGGTCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGAGCT TCAGTGAAGCTGTCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTCACTGACTATA GTATACACTGGGTGAAACAGAGTCTCTGGACAGGGACTTGAGTGGATTG GATGGATTTATCCTGGAAGTGATAATACTAAGTACAATGACAAGTTCAA GGGCAAGGCCTCAATGACTGCAGACAAATCCTCCAGAACAGTCTACAT GCACCTCAGCAGCCTGACGTCTGAGGAATCTGCGGTCTATTCTGTGCA AGAGACTACCGGCGGTACTATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACTCA TCAGTACCGTCTCCTCA (서열번호 236)
	QVQLQSGPELVKPGASVKLSCKASGYTFDYSIHVWKQSPGQLEWIGW IYPGSDNTKYNDKFKGKASMTADKSSRTVYMHLSLSEESA VYFCARDY RRYYAMDYWGQTSVTVSS (서열번호 235)
456H11B7a	CAGGTGCGGCTGAGGGAGTCAGGACCTGGCCTGGTGGCGCCCTCCAG AACCTGTTCATCACATGCACCGTCTCAGGTTTCTCATTAAGTACTATG AAATAAACTGGGTTCCGCCAGCCTCCAGGAAAGAATCTGGAGTGGCTGG GAGTGATTTGGACTGGTGGAGGCACAAAATATAATTCAGTTCTCATATC CAGACTGAACATCAGCAAAGACAATTCCAAGAGACAAGTTTCTTTAA AATGACCAGTCTCCAGACTGATGACACAGCCATATATTACTGTGTAAGA GAGGGGAGGAGATACTATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACTCA GTCACCGTCTCCTCA (서열번호 237)
	QVRLRESGGLVAPSQLNFITCTVSGFSLTDYEINWVRQPPGKNLEWLGV WTGGGTYNSVLSRLNISKDNSKRQVFFKMTSLQDDTAIYYCVREGRR YYAMDYWGQTSVTVSS (서열번호 238)
456H11B7b	CAGGTTACTCTGAAAGAGTCTGGCCCTGGGATATTGCAGCCCTCCAGA CCCTCAGTCTGACTTGTCTTTCTCTGGGTTTTCAGTACTGAGCACTTTGGT ATGGGTGATAGGCTGGATTCTGTCAGCCTCAGGGAAGGGTCTGGAGTGG CTGGCACACATTTGGTGGGATGATGATAAGTACTATAACCCAGCCCTGA AGAGTCGGCTCACAATCTCCAAGGATACCTCAAAAACCAGGTATTCTCT CAAGATCGCCAATGTGGACTGTCAGATACTGCCACATACTACTGTGCT CGAATAGAGGGCCCTACTACTGGTACTCGATGTCTGGGGCACAGGG ACCACGGTACCGTCTCCTCA (서열번호 239)

[0112]

	QVTLKESGPGILQPSQTLSTLCSFSGFSLSTFGMVGWIRQPSGKGLEWLAH IWWDDDKYYNPALKSRLTISKDTSKNQVFLKIANVDTADTATYYCARIEG PYYWYFDVWGTGTTVTVSS (서열번호 240)
537G7A6	CAGGTGCAGCTGAAGGAGTCAGGACCTGGCCTGGTGGCACCCCTCACAG AGCCTGTCCATCACATGCACGGTCTCTGGTTTCTCATTATCCAGATATA GTGTACACTGGATTTCGTCACTCCAGGAAAGGGTCTGGAGTGGCTGG GAATGATATGGGGGGGTGGAAACACAGACTACAATTCAGGTCTCAAAT CCAGACTGAGCATCAGCAAGGACAACCTCAAGAGCCAAGTTTCTTAA AAATGAACAGTCTGGAAAATGATGACACAGCCATGTATTACTGTGCCA GCCCTCCCTCTATTATTATGATGTTGCCTGGTTTCTTACTGGGGCCAA GGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA (서열번호 241)
	QVQLKESGPGILVAPSQSLSTCTVSGFSLSRYSVHWIRQSPGKGLEWLGMI WGGNTDYNGLKSRISKDNSKQVFLKMNSLENDTAMYCYCASPLY YYDVAWFPYWGQTLTVSA (서열번호 242)
551H4D6	GAGGTTCACTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTTGTGAGGCCAGGGGCC TCAGTCGAGTTGTCTGCACAGCTTCTGGCTTAATAATAAAAACGACT ATTTGCACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGAACAGGGCCTGGAATGGATTG GATGGATTGATTCCGCGAATGATAAGACTAAGTATGCCCGAAAGTTCCA GGACAAGGCCACTATAACTGCAGACCCATCTCCAACACAGCCTACCT GCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACACTGCCGTCTATTACTGTACT AGAGTTGGGGTTCAGGATGGTTACTACGTTAGGGACTTTGACTACTGGG GCCAGGGCACCCTCTCACAGTCTCTCA (서열번호 243)
	EVQLQSQGAELVRPGASVELSCTASGFNIKNDYLVHWVKRPEQGLEWIGW IDSANDKTKYAPKFDKATITADPSSNTAYLQLSSLTSEDYAVYYCTRVG VDYVAVWYWGQTLTVSS (서열번호 244)
560H2A7	GAGGTGAAGCTGGTGGAGTCTGGAGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGT TCTCTGAGTCTCTCTGTGCAGGTTCTGGATTACCTTCAGTGATTACTA CATGAGCTGGGTCGCCAGCCTCCAGGAAAGGCACTTGAGTGGTTGGC TTTGATTAGAAACAAAGCTCCTGTTACACAACAGAATACAGTGCATCT GTGAAGGGTCGTTTACCATCTCCAGAGATAATCCCAAAGCATCTCT ATCTCAAATGAATGCCCTGAGACCTGAGGACAGTGCCACTTATTACTG TGCAAGAGTCTTACGACGGGCAGACTGCTTAGACTACTGGGGCCAAGG CACCGCTCTCACAGTCTCTCA (서열번호 245)
	EVKLVESGGGLVQPGGSLSLSCAGSGFTFSDYYMSWVRQPPGKALEWLAL IRNKAPGYTTEYSASVKGRFTISRDNQSILYLQMNALRPEDSATYYCARV LRRADCLDYWGQGTALTVSS (서열번호 246)
606H7F8	GTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTACTGAAGCCTGGAGGGTCC CTGAAACTCTCTGTGCAGCCTCTGGATTCACTTTCAGTAGTTATGACAT

[0113]

	GTCTTGGGTTCCGAGACTCCAGAGAAGAGGCTGGAGTGGGTGCGAGC CATTAATAGTTATGGTGTAAACACCTACTATCCAGACTGTGAAGGAC CGATTACCATCTCCAGAGACAATGCCAAGAACCCTGTACCTGCAA ATGAGCAGTCTGAGGTCTGAGGACACAGCCTGTATTACTGTGCAAGAC TTTTAATTGGGCCTTATTACTATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAAC CTCAGTCACCGTCTCTCA (서열번호 247)
	VQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSSYDMSWVRQTPPEKRLEWVAI NSYGVNYYPTVKDRFTISRDNKNTLYLQMSLRSSEDTALYYCARLLIG PYYYAMDYWGQGTSTVTVSS (서열번호 248)

[0114]

표 3

V_K CDR 서열

명칭	서열
VLCDR1 9A10	KASQNAGAAVA (서열번호 1)
VLCDR2 9A10	SASNRYT (서열번호 2)
VLCDR3 9A10	QQYRSYPRT (서열번호 3)
VLCDR1 5A7	KASQNAGAAVA (서열번호 1)
VLCDR2 5A7	SASNRYT (서열번호 2)
VLCDR3 5A7	QQYRSFPRT (서열번호 4)
VLCDR1 5A11	KASQNAGAAVA (서열번호 1)
VLCDR2 5A11	SASNRYT (서열번호 2)
VLCDR3 5A11	QQYRSFPRT (서열번호 4)
VLCDR1 3B11	KASQNAGIDVA (서열번호 5)
VLCDR2 3B11	STSNRYT (서열번호 6)
VLCDR3 3B11	LQYRSYPRT (서열번호 7)
VLCDR1 5B9	KASQNAGIDVA (서열번호 5)
VLCDR2 5B9	SKSNRYT (서열번호 8)
VLCDR3 5B9	LQYRSYPRT (서열번호 9)
VLCDR1 12A7	KASQNAGTAVA (서열번호 10)
VLCDR2 12A7	SAFNRYT (서열번호 11)
VLCDR3 12A7	QQYRSYPRT (서열번호 12)
VLCDR1 9B8	KASQSVGIAVA (서열번호 13)
VLCDR2 9B8	STSNRYT (서열번호 6)
VLCDR3 9B8	QQYSRYPRT (서열번호 14)
VLCDR1 4B7	KASQNAGTAVA (서열번호 10)
VLCDR2 4B7	STSNRYT (서열번호 6)
VLCDR3 4B7	LQYRSYPRT (서열번호 7)
VLCDR1 1A4	RASQDIGNRLN (서열번호 15)
VLCDR2 1A4	ATSSLDS (서열번호 16)
VLCDR3 1A4	LQYASSPFT (서열번호 17)
VLCDR1 c04	RASQDIGNRLS (서열번호 76)
VLCDR2 c04	ATSSLDS (서열번호 16)
VLCDR3 c04	LQYASSPFT (서열번호 17)
VLCDR1 c68	RASQDIGNRLH (서열번호 77)
VLCDR2 c68	ATSSLDS (서열번호 16)
VLCDR3 c68	LQYASSPFT (서열번호 17)
VLCDR1 c44	RASQDIGNRLP (서열번호 78)
VLCDR2 c44	ATSSLDS (서열번호 16)

[0115]

VLCDR3 c44	LQYASSPFT (서열번호 17)
VLCDR1 c03	RASQDIGNRLR (서열번호 79)
VLCDR2 c03	ATSSLDS (서열번호 16)
VLCDR3 c03	LQYASSPFT (서열번호 17)
VLCDR1 c10	RASQDIGNRLM (서열번호 80)
VLCDR2 c10	ATSSLDS (서열번호 16)
VLCDR3 c10	LQYASSPFT (서열번호 17)
VLCDR1 c10.1	RASESVDSYGNIFMH (서열번호 249)
VLCDR2 c10.1	LASNLES (서열번호 276)
VLCDR3 c10.1	QQNNEAPWT (서열번호 293)
VLCDR1 c10.2	RASKSVSTSGYSYMH (서열번호 250)
VLCDR2 c10.2	LASNLES (서열번호 276)
VLCDR3 c10.2	QQNNEAPWT (서열번호 293)
VLCDR1 8A6	KASQDINSYLT (서열번호 251)
VLCDR2 8A6	RANRLVS (서열번호 277)
VLCDR3 8A6	LQYDEFPYT (서열번호 294)
VLCDR1 6B7	RCSQSLVHSGNTYLH (서열번호 252)
VLCDR2 6B7	KVSDRFS (서열번호 278)
VLCDR3 6B7	SQSTHVPLT (서열번호 295)
VLCDR1 4E6	KASQDVATAVA (서열번호 253)
VLCDR2 4E6	WASTRHT (서열번호 279)
VLCDR3 4E6	QQYSNYPYT (서열번호 296)
VLCDR1 3C7	RASQDIGNRLN (서열번호 15)
VLCDR2 3C7	ATSSLDS (서열번호 16)
VLCDR3 3C7	LQYASYPFT (서열번호 297)
VLCDR1 2A6	KASQNVGSAVV (서열번호 254)
VLCDR2 2A6	SASNRYS (서열번호 280)
VLCDR3 2A6	QQYSNYPLT (서열번호 298)
VLCDR1 8A12	KASQNVGAAVV (서열번호 255)
VLCDR2 8A12	SASNRYS (서열번호 281)
VLCDR3 8A12	QQYSNYPLT (서열번호 298)
VLCDR1 9C5	KASQNVGSVVA (서열번호 256)
VLCDR2 9C5	SASNRYS (서열번호 2)
VLCDR3 9C5	QQYSSYPLT (서열번호 299)
VLCDR1 1B12	RASKGVSTSSYTFIH (서열번호 257)
VLCDR2 1B12	YASNLES (서열번호 282)
VLCDR3 1B12	QHSREFPRT (서열번호 300)
VLCDR1 9D9	RASGNIHNYLA (서열번호 258)
VLCDR2 9D9	SAITLAD (서열번호 283)
VLCDR3 9D9	QHFWNTPYT (서열번호 301)

[0116]

VLCDR1 6C1	KASQNVGAAVA (서열번호 259)
VLCDR2 6C1	SASNRYI (서열번호 281)
VLCDR3 6C1	QQYSNYPLT (서열번호 298)
VLCDR1 11A10	KASQDIHSYLS (서열번호 260)
VLCDR2 11A10	RTNRLVD (서열번호 284)
VLCDR3 11A10	LQYDEFPYT (서열번호 294)
VLCDR1 4A10	KASQNVGSAVV (서열번호 254)
VLCDR2 4A10	SASNRYT (서열번호 2)
VLCDR3 4A10	QQYSSYPLT (서열번호 299)
VLCDR1 6A9	KASQDINSYLS (서열번호 261)
VLCDR2 6A9	RANRLVD (서열번호 285)
VLCDR3 6A9	LQYDEFPYT (서열번호 294)
VLCDR1 5A2	RSSENIYSSLA (서열번호 262)
VLCDR2 5A2	AATNLAK (서열번호 286)
VLCDR3 5A2	QHFVWGSPFA (서열번호 302)
VLCDR1 5A5	KASQNVGSAVA (서열번호 263)
VLCDR2 5A5	STSNRYT (서열번호 6)
VLCDR3 5A5	QQYASYPLT (서열번호 303)
VLCDR1 12A11	RATKGVSKSGYSYMH (서열번호 264)
VLCDR2 12A11	LASNLES (서열번호 276)
VLCDR3 12A11	QHSRELPLT (서열번호 304)
VLCDR1 6D9	RASESVDSYGNSLMH (서열번호 265)
VLCDR2 6D9	IASNLES (서열번호 287)
VLCDR3 6D9	QQNSDPRT (서열번호 305)
VLCDR1 5A3	RASESVDRYGNLSMH (서열번호 266)
VLCDR2 5A3	IASNLES (서열번호 287)
VLCDR3 5A3	QQNNEDPRT (서열번호 306)
VLCDR1 6B3	KASQDINRYLS (서열번호 267)
VLCDR2 6B3	RANRLVD (서열번호 285)
VLCDR3 6B3	LQYDEFPYT (서열번호 294)
VLCDR1 2C12	RASESVDNYGNSFMH (서열번호 268)
VLCDR2 2C12	LASNLES (서열번호 276)
VLCDR3 2C12	QQNNEDPRT (서열번호 306)
VLCDR1 H6A9	RATKGVTKSGYSYIH (서열번호 269)
VLCDR2 H6A9	LASNLS (서열번호 288)
VLCDR3 H6A9	QHSRELPLT (서열번호 304)
VLCDR1 9D12	RASKSVDSYGTSFMH (서열번호 270)
VLCDR2 9D12	LASNLES (서열번호 276)
VLCDR3 9D12	QQNNEDPRT (서열번호 306)
VLCDR1 6F2	RTSESVDSYGNSFMF (서열번호 271)

[0117]

VLCDR2 6F2	LTSNLES (서열번호 289)
VLCDR3 6F2	QQSNEDPRT (서열번호 307)
VLCDR1 1A10	RASESVDSYGNSFMF (서열번호 272)
VLCDR2 1A10	LTSNLES (서열번호 289)
VLCDR3 1A10	QQSNEDPRT (서열번호 307)
VLCDR1 2A7	RASESVDRYGNSLMH (서열번호 266)
VLCDR2 2A7	IASNLES (서열번호 287)
VLCDR3 2A7	QQNEDPRT (서열번호 306)
VLCDR1 11B7_a	RASKSVDSYGTSFMH (서열번호 270)
VLCDR2 11B7_a	LASNLES (서열번호 276)
VLCDR3 11B7_a	QQNEDPRT (서열번호 306)
VLCDR1 11B7_b	RASKSVDSYGTSFMH (서열번호 270)
VLCDR2 11B7_b	LASNLES (서열번호 276)
VLCDR3 11B7_b	QQNEDPRT (서열번호 306)
VLCDR1 7A6	RVSESVDRYADSFMH (서열번호 273)
VLCDR2 7A6	LASNLES (서열번호 276)
VLCDR3 7A6	QQNKEDPYT (서열번호 308)
VLCDR1 4D6	RASESVDSYGNSFIH (서열번호 274)
VLCDR2 4D6	RASNLS (서열번호 290)
VLCDR3 4D6	HQNEDPRT (서열번호 309)
VLCDR1 H2A7	RASESIDNYGLIFMS (서열번호 275)
VLCDR2 H2A7	AASNRGS (서열번호 291)
VLCDR3 H2A7	QQSKEVPWT (서열번호 310)
VLCDR1 7F8	RASGNIHNYLA (서열번호 258)
VLCDR2 7F8	NAKTLAD (서열번호 292)
VLCDR3 7F8	QHFWSTPYT (서열번호 311)

[0118]

표 4

VH CDR 서열

명칭	서열
VHCDR1 9A10	GYTFSIFCIH (서열번호 18)
VHCDR2 9A10	RIDPSSGGTKYNEKFES (서열번호 19)
VHCDR3 9A10	GEDLLVRTDAMDY (서열번호 20)
VHCDR1 5A7	GYTFSIFCVH (서열번호 21)
VHCDR2 5A7	RIDPSSGGTKYNEKFES (서열번호 19)
VHCDR3 5A7	GEDLLVRTDALDY (서열번호 22)
VHCDR1 5A11	GYTFSIFCIH (서열번호 23)
VHCDR2 5A11	RIDPSSGGTKYNERFEN (서열번호 24)
VHCDR3 5A11	GEDLLVRTDAMDY (서열번호 20)
VHCDR1 3B11	GYSFSTFFIH (서열번호 25)
VHCDR2 3B11	RIDPNSGGTKYNEKFES (서열번호 26)
VHCDR3 3B11	GEDLLIRTDAMDY (서열번호 27)
VHCDR1 5B9	GYSFSTFFIH (서열번호 28)
VHCDR2 5B9	RIDPNSGATKYNEKFES (서열번호 29)
VHCDR3 5B9	GEDLLIRTDALDY (서열번호 30)
VHCDR1 12A7	GYTFSTFLIH (서열번호 31)
VHCDR2 12A7	RIDPNSGGTKYNEKFER (서열번호 32)
VHCDR3 12A7	GEDLLLRTDAMDY (서열번호 33)
VHCDR1 9B8	GYTFITYWMH (서열번호 34)
VHCDR2 9B8	GIDPNSGVIKYNEKFKS (서열번호 35)
VHCDR3 9B8	GEDLLIRTDAMDY (서열번호 27)
VHCDR1 4B7	GYSFSTFCIH (서열번호 36)
VHCDR2 4B7	RIDPNSGGTKYNEKFES (서열번호 26)
VHCDR3 4B7	GEDLLIRTDAMDY (서열번호 27)
VHCDR1 1A4	DHIFSIHWMQ (서열번호 37)
VHCDR2 1A4	EIFPGSGTTDYNEKFKG (서열번호 38)
VHCDR3 1A4	GAFDY (서열번호 39)
VHCDR1 5B9AS	ASGYSFSTFFIH (서열번호 81)
VHCDR2 5B9AS	RIDPNSGATKYNEKFES (서열번호 29)
VHCDR3 5B9AS	GEDLLIRTDALDY (서열번호 30)
VHCDR1 c04	DHIFSIHWMQ (서열번호 37)
VHCDR2 c04	EIFPGSGTTDYNEKFKG (서열번호 38)
VHCDR3 c04	GAFDY (서열번호 39)
VHCDR1 c68	DHIFSIHWMQ (서열번호 37)
VHCDR2 c68	EIFPGSGTTDYNEKFKG (서열번호 38)

[0119]

VHCDR3 c68	GAFDY (서열번호 39)
VHCDR1 c44	DHIFSIHWMQ (서열번호 37)
VHCDR2 c44	EIFPGSGTTDYNEKFKG (서열번호 38)
VHCDR3 c44	GAFDY (서열번호 39)
VHCDR1 c03	DHIFSIHWMQ (서열번호 37)
VHCDR2 c03	EIFPGSGTTDYNEKFKG (서열번호 38)
VHCDR3 c03	GAFDY (서열번호 39)
VHCDR1 c10	DHIFSIHWMQ (서열번호 37)
VHCDR2 c10	EIFPGSGTTDYNEKFKG (서열번호 38)
VHCDR3 c10	GAFDY (서열번호 39)
VHCDR1 c10.1	GYTFTSDDIN (서열번호 312)
VHCDR2 c10.1	WIYPRDGRTKYNEKFKG (서열번호 337)
VHCDR3 c10.1	SRRVYAMDY (서열번호 368)
VHCDR1 c10.2	GYTFTSDDIN (서열번호 312)
VHCDR2 c10.2	WIYPRDGRTKYNEKFKG (서열번호 337)
VHCDR3 c10.2	SRRVYAMDY (서열번호 368)
VHCDR1 8A6	GYTITSYVMH (서열번호 313)
VHCDR2 8A6	YINPNNDGTYNEKFKG (서열번호 338)
VHCDR3 8A6	GDYSNYFYWYFDV (서열번호 369)
VHCDR1 6B7	GYTFPGYWMH (서열번호 314)
VHCDR2 6B7	KIDPSDSETHYNQNFKD (서열번호 339)
VHCDR3 6B7	EGWDSLTKVWFGW (서열번호 370)
VHCDR1 4E6	GFNIKDDYMH (서열번호 315)
VHCDR2 4E6	RIDPAYGNGKYVPKFQD (서열번호 340)
VHCDR3 4E6	RYYAVSSVDYALDY (서열번호 371)
VHCDR1 3C7	GYIFTSHWMQ (서열번호 316)
VHCDR2 3C7	DIFPGSGTTDYNEKFKD (서열번호 341)
VHCDR3 3C7	GAFDY (서열번호 39)
VHCDR1 2A6	GFSLRTFGMGVG (서열번호 317)
VHCDR2 2A6	HIWWNGDKYDPALKS (서열번호 342)
VHCDR3 2A6	IGPSITVAEGFAY (서열번호 372)
VHCDR1 8A12	GFSLRTFGMGVG (서열번호 317)
VHCDR2 8A12	HIWWNDEKYYPDLKS (서열번호 343)
VHCDR3 8A12	VGPSISTVAEGFPY (서열번호 373)
VHCDR1 9C5	GFSLRTFGMGVG (서열번호 317)
VHCDR2 9C5	HIWWNDDKSSH PALKS (서열번호 344)
VHCDR3 9C5	IGPSITVAEGFAY (서열번호 372)
VHCDR1 9D1	GFSMRTFGMGVG (서열번호 318)
VHCDR2 9D1	HIWWNDEKYYPDLKS (서열번호 343)
VHCDR3 9D1	VGPSISTIAEGFPY (서열번호 374)

[0120]

VHCDR1 1B12	GYTFTNDNYWMN (서열번호 319)
VHCDR2 1B12	RIRPSDSETHYNQKFTN (서열번호 345)
VHCDR3 1B12	SWEDLLLRSMEDYFDY (서열번호 375)
VHCDR1 9D9	GFSFSDYNIN (서열번호 320)
VHCDR2 9D9	KVHPKDGATATYNQKQD (서열번호 346)
VHCDR3 9D9	LYYDSLTKILFAY (서열번호 376)
VHCDR1 6C1	GFSLRTFGMGVG (서열번호 317)
VHCDR2 6C1	HIWWNDEKYYPALKS (서열번호 347)
VHCDR3 6C1	LGPSITVAEGFPY (서열번호 377)
VHCDR1 11A10	GYSLISYIYH (서열번호 321)
VHCDR2 11A10	LTFPGSGNSKFIEKFKG (서열번호 348)
VHCDR3 11A10	GDFGNLAYWYFDV (서열번호 378)
VHCDR1 4A10	GFSLKTFGMGVG (서열번호 322)
VHCDR2 4A10	HIWWNDKIFYHPALKS (서열번호 349)
VHCDR3 4A10	IGPSITVAEGFAY (서열번호 372)
VHCDR1 6A9	GYSLTSYIYH (서열번호 323)
VHCDR2 6A9	LIFPGSGNSKYIEKFKG (서열번호 350)
VHCDR3 6A9	GDFGNLAYWYFDV (서열번호 378)
VHCDR1 5A2	GFSLNITYGMGVG (서열번호 324)
VHCDR2 5A2	NIWWNDKYYNSALKS (서열번호 351)
VHCDR3 5A2	VAATIVTTYGAWFAY (서열번호 379)
VHCDR1 5A5	GFSLRTFGMGVG (서열번호 317)
VHCDR2 5A5	HIWWNDEKYYPNPLKS (서열번호 352)
VHCDR3 5A5	IGPSITVVEGFPY (서열번호 380)
VHCDR1 12A11	GYTFTDKYIN (서열번호 325)
VHCDR2 12A11	WIYPGSGNTKYNEKFKG (서열번호 353)
VHCDR3 12A11	GIIYYDGSYPYALDY (서열번호 381)
VHCDR1 6D9	GYTFTDYSIH (서열번호 326)
VHCDR2 6D9	WIYPGSGNTKYNDKFKG (서열번호 354)
VHCDR3 6D9	DYRRYYAIDY (서열번호 382)
VHCDR1 5A3	GYTFTDYSIH (서열번호 326)
VHCDR2 5A3	WIYPGSDNTKYNDKFKG (서열번호 355)
VHCDR3 5A3	DYRRYYAMDY (서열번호 383)
VHCDR1 6B3	GYTFTSYVMH (서열번호 327)
VHCDR2 6B3	YLNPNNDGTYNEKFKG (서열번호 356)
VHCDR3 6B3	GDYSNYFYWYFDV (서열번호 369)
VHCDR1 2C12	GYTFSDYTIH (서열번호 328)
VHCDR2 2C12	WIYPRGNTKYNDKFKG (서열번호 357)
VHCDR3 2C12	DYRRYYAMDY (서열번호 383)
VHCDR1 H6A9	GYTFTDNFIN (서열번호 329)

[0121]

VHCDR2 H6A9	WISPGSGNTKNNEKFKG (서열번호 358)
VHCDR3 H6A9	GIYYDYGTYPYALDY (서열번호 384)
VHCDR1 9D12	GFSLTDYEIN (서열번호 330)
VHCDR2 9D12	VIWTGGGKTYNSVLIS (서열번호 359)
VHCDR3 9D12	EGRRYYAMDY (서열번호 385)
VHCDR1 6F2	GFSLTTYEIN (서열번호 331)
VHCDR2 6F2	VIWTGGGKTYNSAFIS (서열번호 360)
VHCDR3 6F2	EGRRYYAMDY (서열번호 385)
VHCDR1 11A12	GYFTFSYVIH (서열번호 332)
VHCDR2 11A12	YLHRNNDGTYNEKFKV (서열번호 361)
VHCDR3 11A12	GDYSNYFYWYFDV (서열번호 386)
VHCDR1 1A10	GFSLTTYEIN (서열번호 331)
VHCDR2 1A10	VIWTGGGKTYNSAFIS (서열번호 362)
VHCDR3 1A10	EGRRYYAMDY (서열번호 385)
VHCDR1 2A7	GYFTFDYSIH (서열번호 326)
VHCDR2 2A7	WIYPGSDNTKYNDKFKG (서열번호 355)
VHCDR3 2A7	DYRRYYAMDY (서열번호 383)
VHCDR1 11B7 a	GFSLTDYEIN (서열번호 330)
VHCDR2 11B7 a	VIWTGGGKTYNSVLIS (서열번호 359)
VHCDR3 11B7 a	EGRRYYAMDY (서열번호 385)
VHCDR1 11B7 b	GFSLSTFGMGVVG (서열번호 392)
VHCDR2 11B7 b	HIWWDDDKYYPALKS (서열번호 363)
VHCDR3 11B7 b	IEGPYYWYFDV (서열번호 387)
VHCDR1 7A6	GFSLSRYSVH (서열번호 333)
VHCDR2 7A6	MIWGGGNTDYNSGLKS (서열번호 364)
VHCDR3 7A6	PSLYYYDVAWFPY (서열번호 388)
VHCDR1 4D6	GFNIKNDYLH (서열번호 334)
VHCDR2 4D6	WIDSANDKTKYAPKFQD (서열번호 365)
VHCDR3 4D6	VGVDGYYVRDFDY (서열번호 389)
VHCDR1 H2A7	GFTFSDYYMS (서열번호 335)
VHCDR2 H2A7	LIRNKAPGYTTEYSASVKG (서열번호 366)
VHCDR3 H2A7	VLRRADCLDY (서열번호 390)
VHCDR1 H7F8	GFTFSSYDMS (서열번호 336)
VHCDR2 H7F8	AINSYGVNTYYPDVTVD (서열번호 367)
VHCDR3 H7F8	LLIGPYYYAMDY (서열번호 391)

[0122]

[0123]

[0124]

표 3 및 표 4에 상기 열거된 CDR들은 초티아(Chothia) 넘버링 시스템(Al-Lazikani et al., JMB, 273, 927-948, (1997)) 또는 IGMT 넘버링 시스템(Lefranc, M.-P. et al., Dev. Comp. Immunol., 27, 55-77 (2003))을 이용하여 정의된다. IgAligner IGMT 알고리즘은 Chemical Computing Group(CCG)로부터의 것이다.

키메라 모 Fab와 비교하여 보다 우수하거나 이와 동등한 결합을 나타낸 Fab들이 IgG로의 전환을 위해 선택되었다. IgG1K0 포맷으로 전환되었다. IgG1K0(이펙터 기능의 녹-아웃(knock-out))는 Fc 영역에 FcγR 및 보체 결합과 같은 이펙터 기능을 감소시키는 2개의 돌연변이, Leu234A1a 및 Leu235A1a를 갖는다. IgG 포맷은 문헌[예를 들면, Hezareh et al. (2001) Journal of Virology 75: 12161-12168을 참조한다]에 기술되어 있다. 실시예 2는 사람화 프로세스를 더 상세하게 기술한다. 이러한 사람화의 결과는 사람화된 항체 서열을 초래하였다. 마우스 항체 5B9 및 1A4로부터 유도된 사람화된 경쇄 및 중쇄 가변 영역의 대표적 번호가 제공되고 표 5 및 표 6에 나타내어진다.

표 5

사람화된 5B9 및 1A4 Vκ 서열

명칭	서열
148c04VK	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIGNRLSWLQQEFGKAPKRLI YATSSLDSGVPSRFSGRSGTEFTLTISLQPEDFVTTYCLQYASSPFT GQGTKLEIK (서열번호 82)
	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCAAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTC GGCGACCGCGTGACCATCACCTGCCGCGCCAGCCAGGACATCGGC AACCGCTGTCGTGGCTGCAGCAGGAGCCAGGCAAGGCCAAAA GCGCCTGATCTACGCCACCAGCAGCCTGGACAGCGGTGTCCCAAG CCGCTTCAGCGGCAGCCGACGCGCACCGAGTTCACCCTGACCAT CAGCAGCCTGCAACCAGAGGACTTCGTACCTACTACTGCCTGCA ATACGCCAGCAGCCATTACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGGA GATCAAG (서열번호 234)
148c18VK	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIGNRLNWLQQEFGKAPKRLI YATSSLDSGVPKRFSRSGTEFTLTISLQPEDFVDYYCLQYASSPFT GTGTKLEIK (서열번호 83)
148c19VK	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIGNRLNWLQQEFGKAPKRLI YATSSLDSGVPKRFSRSGTEFTLTISLQPEDFVDYYCLQYASSPFT FGTGTKLEIK (서열번호 84)
148c68VK	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIGNRLHWYQQKPGKAPKRLI YATSSLDSGVPKRFSRSGTEFTLTISLQPEDFVTTYCLQYASSPFT FGQGTKLEIK (서열번호 85)
148c77VK	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIGNRLNWLQQKPGKAPKRLI YATSSLDSGVPKRFSRSGTEFTLTISLQPEDFVDYYCLQYASSPFT FGTGTKLEIK (서열번호 86)
148c92VK	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIGNRLNWLQQKPGKAPKRLI YATSSLDSGVPSRFSGRSGTEFTLTISLQPEDFVDYYCLQYASSPFT GTGTKLEIK (서열번호 87)
160c16VK	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIGNRLNWLQQKPGKAPKRLI YATSSLDSGVPSRFSGRSGTEFTLTISLQPEDFVTTYCLQYASSPFT GQGTKLEIK (서열번호 88)
	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCAAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTC GGCGACCGCGTGACCATCACCTGCCGCGCCAGCCAGGACATCGGC AACCGCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCAAGGCCAAAA GCGCCTGATCTACGCCACCAGCAGCCTGGACAGCGGTGTCCCAAG CCGCTTCAGCGGCAGCCGACGCGCACCGAGTTCACCCTGACCAT CAGCAGCCTGCAACCAGAGGACTTCGTACCTACTACTGCCTGCA ATACGCCAGCAGCCATTACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGGA GATCAAG (서열번호 393)
148c44VK	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIGNRLPWLQQKPGKAPKRLI YATSSLDSGVPSRFSGSGTEFTLTISLQPEDFVDYYCLQYASSPFT

[0125]

	FGTGTKLEIK (서열번호 89)
148c03VK	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIGNRLRWYQQKPGKAPKRLI YATSSLDGVPSPRFRSGSRSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQYASSPFT GQGTKLEIK (서열번호 90)
148c10VK	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIGNRLMWYQQKPGKAPKRLI IYATSSLDGVPSPRFRSGSRSGTEFTLTISLQPEDFVTTYCLQYASSPFT FGTGTKLEIK (서열번호 91)
145c02VK	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQNAAGIDVAWFQKPGKAPKLLI YSKSNRYTGVPSRFRSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQYRSYPRT FGQGTKLEIK (서열번호 92)
145c08VK	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQNAAGIDVAWFQKPGKAPKLLI YSKSNRYTGVPSRFRSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQYRSYPRT FGQGTKLEIK (서열번호 93)
	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCAAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTC GGCGACCGCGTGAGCATCACCTGCAAGGCCAGCCAGAACGCCGG CATCGAGCTGGCTTGGTTCCAGCAGAAGCCTGGCAAGGCCCAAA GCTGCTGATCTACAGCAAGAGCAACCGCTACACGGCGTGCCAAGC CGCTTACGCGGACGCGGCAGCGGCACCGACTTACCCTGACCATC AGCAGCTCCAGCCAGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTCCAG TACCGCAGCTACCCACGCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGGAG ATCAAG (서열번호 394)
145c15VK	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQNAAGIDVAWFQKPGKAPKLLI YSKSNRYTGVPSRFRSGSGTDFTLTISLQPEDFADYYCLQYRSYPRT TFGGGTKLEIK (서열번호 94)
	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCAAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTC GGCGACCGCGTGAGCATCACCTGCAAGGCCAGCCAGAACGCCGG CATCGAGCTGGCTTGGTTCCAGCAGAAGCCTGGCAAGGCCCAAA GCTGCTGATCTACAGCAAGAGCAACCGCTACACGGCGTGCCAAGC CGCTTACGCGGACGCGGCAGCGGCACCGACTTACCCTGACCATC AGCAGCTCCAGCCAGAGGACTTCGCCGACTACTACTGCCTCCAG TACCGCAGCTACCCACGCACCTTCGGCGGCGGCACCAAGCTGGAG ATCAAG (서열번호 395)
145c18VK	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQNAAGIDVAWFQKPGKAPKLLI FSKSNRYTGVPSRFRSGSGTDFTLTISLQPEDFADYYCLQYRSYPRT TFGQGTKLEIK (서열번호 95)
145c28VK	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQNAAGIDVAWFQKPGKAPKLLI FSKSNRYTGVPSRFRSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQYRSYPRT FGQGTKLEIK (서열번호 96)
145c36VK	DIVMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQNAAGIDVAWFQKPGKAPKLLI YSKSNRYTGVPSRFRSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQYRSYPRT TFGQGTKLEIK (서열번호 97)
참조 1	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWYQQKPGQAPRLLI YDASNRATGIPARFSGSGSDSTLTISLQPEDFAVYYCQQRSNWPR TFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHK

[0126]

	VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열번호 98)
참조 2	SSELTQDPAVSVVALGQTVRVTCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLV IYGKNNRPSGIPDRFSGSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCSSRDSSGN HWVFGGTELTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYP GAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKS HRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (서열번호 99)

[0127]

표 6

사람화된 5B9 및 1A4 VH 서열

명칭	서열
148c04VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKAPDHIFSIHWMQWVRQRPQGGL WIGEIFPGSGTTDYNEKFKGKVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAV FCASGAFDYWGQTTVTVSS (서열번호 100)
148c18VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKAPDHIFSIHWMQWVRQAPQGGL WMGEIFPGSGTTDYNEKFKGKVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAV YYCASGAFDYWGQTTVTVSS (서열번호 101)
	CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGCGCCGAGGTGAAGAAGCCAGG CAGCAGCGTGAAGTCACTGCAAGGCCCCGACCACATCTTCA CATCCACTGGATGCAGTGGGTCCGCCAAGCCCCAGGCCAGGGCCT GGAGTGGATGGGCGAGATTTCCAGGCAGCGGCACCACCGACTA CAACGAGAAGTTCAAGGGCAAGGTGACCATCACCGTCGACAAGA GCACCAGCACCGCTACATGAGACTGAGCAGCCTGCGCAGCGAGG ACACCGCGTCTACTACTGCGCCAGCGGCGCCTTCGACTACTGGG GCCAGGCACCACCGTGACCGTGAGCAGC (서열번호 396)
148c19VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKISCKAPDHIFSIHWMQWVRQRPQGGL WIGEIFPGSGTTDYNEKFKGKVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAV YYCASGAFDYWGQTTVTVSS (서열번호 102)
148c68VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKISCKASDHIFSIHWMQWVRQRPQGGL WIGEIFPGSGTTDYNEKFKGKVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAV YFCARGAFDYWGQTTVTVSS (서열번호 103)
148c75VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKAPDHIFSIHWMQWVRQRPQGGL WMGEIFPGSGTTDYNEKFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAV YFCASGAFDYWGQTTVTVSS (서열번호 104)
148c77VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKISCKASDHIFSIHWMQWVRQAPQGGL WMGEIFPGSGTTDYNEKFKGKVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAV YFCASGAFDYWGQTTVTVSS (서열번호 105)
148c92VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKAPDHIFSIHWMQWVRQAPQGGL WIGEIFPGSGTTDYNEKFKGRATITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAV YFCASGAFDYWGQTTVTVSS (서열번호 106)
161c01VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASDHIFSIHWMQWVRQAPQGGL WMGEIFPGSGTTDYNEKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAV YYCARGAFDYWGQTTVTVSS (서열번호 107)
148c03VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKISCKAPDHIFSIHWMQWVRQAPQGGL WIGEIFPGSGTTDYNEKFKGKVTITVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAV YYCASGAFDYWGQTTVTVSS (서열번호 108)
148c10VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKISCKASDHIFSIHWMQWVRQRPQGGL WIGEIFPGSGTTDYNEKFKGKVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAV YCASGAFDYWGQTTVTVSS (서열번호 109)

[0128]

145c02VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSFSTFFIHVIQRRPGGLEW MGRIDPNSGATKYNEKFESRVMTDRDTSISTAYMELSRRLSDDTAVY YCARGEDLLIRTDALDYWGQGLVTVSS (서열번호 110)
145c08VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSFSTFFIHVIQRRPGGLEW MGRIDPNSGATKYNEKFESKVTLVDTISISTAYMELSRRLSDDTAVY YCARGEDLLIRTDALDYWGQGTSVTVSS (서열번호 111)
145c15VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSFSTFFIHWVRRPGGLE WIGRIDPNSGATKYNEKFESKVTLRDTSISTAYMELSRRLSDDTAVY YCARGEDLLIRTDALDYWGQGTSVTVSS (서열번호 112)
	CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCTGAGGTGAAGAAGCCAGG CGCCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCCAGCGCTACAGCTTCAG CACCTTCTTCATCCACTGGGTCCGCCAACGCCAGGCCAGGGCCT GGAGTGGATCGGCCGCATCGACCCAAACAGCGGCGCCACCAAGT ACAACGAGAAGTTCGAGAGCAAGGTACCCCTGACCCGCGACACC AGCATCAGCACCCTACATGGAGCTGAGCCGCTGCGCAGCGAC GACACCGCGTCTACTACTGCGCCCGCGGCGAGGACCTGCTGATC CGCACCAGCCCTGGATTACTGGGGTCAGGGTACTAGCGTGACC GTGAGCAGC (서열번호 397)
145c18VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSFSTFFIHWVRRPGGLE WMGRIDPNSGATKYNEKFESKVTLRDTSISTAYMELSRRLSDDTAV YYCARGEDLLIRTDALDYWGQGLVTVSS (서열번호 113)
145c28VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSFSTFFIHWVRRPQGLE WIGRIDPNSGATKYNEKFESRVMTDRDTSISTAYMELSRRLSDDTAV YYCARGEDLLIRTDALDYWGQGTSVTVSS (서열번호 114)
	CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGCGCTGAGGTGAAGAAGCCAGG CGCCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCCAGCGCTACAGCTTCAG CACCTTCTTCATCCACTGGGTCCGCCAACGCCAGGCCAGGGCCT GGAGTGGATCGGCCGCATCGACCCAAACAGCGGCGCCACCAAGT ACAACGAGAAGTTCGAGAGCGCGCTACCATGACCCGCGACACCA GCATCAGCACCCTACATGGAGCTGAGCCGCTGCGCAGCGACG ACACCGCGTCTACTACTGCGCCCGCGGCGAGGACCTGCTGATCC GCACCGAGCCCTGGATTACTGGGGTCAGGGTACTAGCGTGACCG TGAGCAGC (서열번호 398)
145c36VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSFSTFFIHWVRRPQGLE WMGRIDPNSGATKYNEKFESRATLVDTISISTAYMELSRRLSDDTAV YYCARGEDLLIRTDALDYWGQGTSVTVSS (서열번호 115)
참조 1	QVQLQVWGAGLLKPSSETLSLTCVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLE WIGENHSGSTNYPNPKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYY CARGYDILTGYYFDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFLAPCSRST SESTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLS SSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPVETCVVVDVSDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEVESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV

[0129]

	FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (서열번호 116)
참조 2	QVQLQQSGAEVKKPGSSVRRVSCASGGTFNNAINWVRRPQGLE WMGGIIPMFGTAKYSQNFQGRVAITADESTGTASMESSLRSEDVAV YYCARSRLLLFPFHALSPWGRGTMVTVSSASTKGPSVFLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLS SSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPEP APPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPVETCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPDIAVEVESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열번호 117)

[0130]

[0131]

사람화된 항-BAFF 항체는 임의로 컨센서스 또는 생식선 프레임워크 영역에 특정 아미노산 치환을 포함한다. 이들 프레임워크 위치에서의 아미노산 잔기들의 특정 치환은, 사람 생식선 프레임워크 영역에의 CDR 또는 HVL의 "직접적인 스왑(swap)"에 의해 형성된 사람화된 항체에서 입증된 것에 비하여, 결합 친화성 및/또는 안정성을 포함한 항체 성능의 각종 양상을 향상시킬 수 있다.

[0132]

몇몇의 실시형태에서, 본 발명은 서열번호 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 119, 121, 123, 125, 127, 129, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179 또는 181에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 다른 모노클로날 항체를 기술한다. 몇몇의 실시형태에서, 본 발명은 서열번호 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 183, 185, 187, 189, 191, 193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 207, 209, 211, 213, 215, 217, 219, 221, 223, 225, 227, 229, 231, 233, 235, 238, 240, 242, 244, 246 또는 248에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역을 갖는 다른 모노클로날 항체를 기술한다(상기 표 1 및 표 2 참조). 이들 마우스 항체의 CDR 서열들은 표 3 및 표 4에 나타난다. 이러한 CDR들을 사람 컨센서스 중쇄 및 경쇄 가변 도메인의 FR들에 위치시키는 것은 본 발명의 유용한 사람화된 항체를 획득할 것이다.

- [0133] 특히, 본 발명은 서열번호 41/59, 43/61, 45/63, 47/65, 49/67, 51/69, 53/71, 55/73, 57/75, 119/183, 121/185, 123/187, 125/189, 127/191, 129/193, 131/195, 133/197, 135/199, 137/201, 139/203, 141/205, 143/207, 145/209, 147/211, 149/213, 151/215, 153/217, 155/219, 157/221, 159/223, 161/225, 163/227, 165/229, 167/231, 169/233, 171/235, 173/238, 173/240, 175/242, 177/244, 179/246 또는 181/248의 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역의 조합을 갖는 모노클로날 항체를 제공한다. 이러한 가변 영역들은 사람 불변 영역들과 조합될 수 있다.
- [0134] 몇몇의 실시형태에서, 본 발명은 서열번호 82 내지 서열번호 97에 제시된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역 서열을 갖는 다른 사람화된 항체를 기술한다. 몇몇의 실시형태에서, 본 발명은 서열번호 100 내지 서열번호 115에 제시된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 서열을 갖는 다른 사람화된 항체를 기술한다(상기 표 5 및 표 6 참조). 이들 항체의 CDR 서열들은 표 3 및 표 4에 나타난다. 이러한 가변 영역들은 사람 불변 영역들과 조합될 수 있다.
- [0135] 몇몇의 특정 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 사람화된 항-BAFF 항체는 적어도, 상기 표 1 내지 표 6에 나타난 유리 모노클로날 항체 또는 사람화된 항체의 CDR들 또는 HVL들 및 사람 생식선 중쇄 및 경쇄 가변 도메인의 FR들을 포함하는 중쇄 또는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.
- [0136] 이들 서열의 CDR들은 표 3 및 표 4에 나타난다. 한 실시형태에서, 본 발명은 서열번호 1, 서열번호 5, 서열번호 10, 서열번호 13, 서열번호 15, 서열번호 76, 서열번호 77, 서열번호 78, 서열번호 79, 서열번호 80, 서열번호 249, 서열번호 250, 서열번호 251, 서열번호 252, 서열번호 253, 서열번호 254, 서열번호 255, 서열번호 256, 서열번호 257, 서열번호 258, 서열번호 259, 서열번호 260, 서열번호 261, 서열번호 262, 서열번호 263, 서열번호 264, 서열번호 265, 서열번호 266, 서열번호 267, 서열번호 268, 서열번호 269, 서열번호 270, 서열번호 271, 서열번호 272, 서열번호 273, 서열번호 274 및 서열번호 275로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 CDR1; 서열번호 2, 서열번호 6, 서열번호 8, 서열번호 11, 서열번호 16, 서열번호 276, 서열번호 277, 서열번호 278, 서열번호 279, 서열번호 280, 서열번호 281, 서열번호 282, 서열번호 283, 서열번호 284, 서열번호 285, 서열번호 286, 서열번호 287, 서열번호 288, 서열번호 289, 서열번호 290, 서열번호 291 및 서열번호 292로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 CDR2; 및 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 7, 서열번호 9, 서열번호 12, 서열번호 14, 서열번호 17, 서열번호 293, 서열번호 294, 서열번호 295, 서열번호 296, 서열번호 297, 서열번호 298, 서열번호 299, 서열번호 300, 서열번호 301, 서열번호 302, 서열번호 303, 서열번호 304, 서열번호 305, 서열번호 306, 서열번호 307, 서열번호 308, 서열번호 309, 서열번호 310 및 서열번호 311로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 CDR3을 갖는 경쇄 가변 도메인; 및 서열번호 18, 서열번호 21, 서열번호 23, 서열번호 25, 서열번호 28, 서열번호 31, 서열번호 34, 서열번호 36, 서열번호 37, 서열번호 81, 서열번호 312, 서열번호 313, 서열번호 314, 서열번호 315, 서열번호 316, 서열번호 317, 서열번호 318, 서열번호 319, 서열번호 320, 서열번호 321, 서열번호 322, 서열번호 323, 서열번호 324, 서열번호 325, 서열번호 326, 서열번호 327, 서열번호 328, 서열번호 329, 서열번호 330, 서열번호 331, 서열번호 332, 서열번호 392, 서열번호 333, 서열번호 334, 서열번호 335 및 서열번호 336으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 CDR1; 서열번호 19, 서열번호 24, 서열번호 26, 서열번호 29, 서열번호 32, 서열번호 35, 서열번호 38, 서열번호 337, 서열번호 338, 서열번호 339, 서열번호 340, 서열번호 341, 서열번호 342, 서열번호 343, 서열번호 344, 서열번호 343, 서열번호 345, 서열번호 346, 서열번호 347, 서열번호 348, 서열번호 349, 서열번호 350, 서열번호 351, 서열번호 352, 서열번호 353, 서열번호 354, 서열번호 355, 서열번호 356, 서열번호 357, 서열번호 358, 서열번호 359, 서열번호 360, 서열번호 361, 서열번호 362, 서열번호 363, 서열번호 364, 서열번호 365, 서열번호 366 및 서열번호 367로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 CDR2; 및 서열번호 20, 서열번호 22, 서열번호 27, 서열번호 30, 서열번호 33, 서열번호 39, 서열번호 368, 서열번호 369, 서열번호 370, 서열번호 371, 서열번호 372, 서열번호 373, 서열번호 374, 서열번호 375, 서열번호 376, 서열번호 377, 서열번호 378, 서열번호 378, 서열번호 379, 서열번호 380, 서열번호 381, 서열번호 382, 서열번호 383, 서열번호 384, 서열번호 385, 서열번호 386, 서열번호 387, 서열번호 388, 서열번호 389, 서열번호 390 및 서열번호 391로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 CDR3을 갖는 중쇄 가변 도메인을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자를 제공한다.
- [0137] 다른 실시형태에서, 본 발명은 (a) 경쇄 가변 도메인이 서열번호 1의 CDR1, 서열번호 2의 CDR2 및 서열번호 3의 CDR3을 포함하고 중쇄 가변 도메인이 서열번호 18의 CDR1, 서열번호 19의 CDR2 및 서열번호 20의 CDR3을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자; (b) 경쇄 가변 도메인이 서열번호 1의 CDR1, 서열번호 2의 CDR2 및 서열번호 4의 CDR3을 포함하고 중쇄 가변 도메인이 서열번호 21의 CDR1, 서열번호 19의 CDR2 및 서열번호 22의 CDR3을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자; (c) 경쇄 가변 도메인이 서열번호 1의 CDR1, 서열번호 2의 CDR2 및 서열번호 4의 CDR3을 포

번호 347의 CDR2 및 서열번호 377의 CDR3을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자; (cc) 경쇄 가변 도메인이 서열번호 260의 CDR1, 서열번호 284의 CDR2 및 서열번호 294의 CDR3을 포함하고 중쇄 가변 도메인이 서열번호 321의 CDR1, 서열번호 348의 CDR2 및 서열번호 378의 CDR3을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자; (dd) 경쇄 가변 도메인이 서열번호 254의 CDR1, 서열번호 2의 CDR2 및 서열번호 299의 CDR3을 포함하고 중쇄 가변 도메인이 서열번호 322의 CDR1, 서열번호 349의 CDR2 및 서열번호 372의 CDR3을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자; (ee) 경쇄 가변 도메인이 서열번호 261의 CDR1, 서열번호 285의 CDR2 및 서열번호 294의 CDR3을 포함하고 중쇄 가변 도메인이 서열번호 323의 CDR1, 서열번호 350의 CDR2 및 서열번호 378의 CDR3을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자; (ff) 경쇄 가변 도메인이 서열번호 262의 CDR1, 서열번호 286의 CDR2 및 서열번호 302의 CDR3을 포함하고 중쇄 가변 도메인이 서열번호 324의 CDR1, 서열번호 351의 CDR2 및 서열번호 379의 CDR3을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자; (gg) 경쇄 가변 도메인이 서열번호 263의 CDR1, 서열번호 6의 CDR2 및 서열번호 303의 CDR3을 포함하고 중쇄 가변 도메인이 서열번호 317의 CDR1, 서열번호 352의 CDR2 및 서열번호 380의 CDR3을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자; (hh) 경쇄 가변 도메인이 서열번호 264의 CDR1, 서열번호 276의 CDR2 및 서열번호 304의 CDR3을 포함하고 중쇄 가변 도메인이 서열번호 325의 CDR1, 서열번호 353의 CDR2 및 서열번호 381의 CDR3을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자; (ii) 경쇄 가변 도메인이 서열번호 265의 CDR1, 서열번호 287의 CDR2 및 서열번호 305의 CDR3을 포함하고 중쇄 가변 도메인이 서열번호 326의 CDR1, 서열번호 354의 CDR2 및 서열번호 382의 CDR3을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자; (jj) 경쇄 가변 도메인이 서열번호 266의 CDR1, 서열번호 287의 CDR2 및 서열번호 306의 CDR3을 포함하고 중쇄 가변 도메인이 서열번호 326의 CDR1, 서열번호 355의 CDR2 및 서열번호 383의 CDR3을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자; (kk) 경쇄 가변 도메인이 서열번호 267의 CDR1, 서열번호 285의 CDR2 및 서열번호 294의 CDR3을 포함하고 중쇄 가변 도메인이 서열번호 327의 CDR1, 서열번호 356의 CDR2 및 서열번호 369의 CDR3을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자; (ll) 경쇄 가변 도메인이 서열번호 268의 CDR1, 서열번호 276의 CDR2 및 서열번호 306의 CDR3을 포함하고 중쇄 가변 도메인이 서열번호 328의 CDR1, 서열번호 357의 CDR2 및 서열번호 383의 CDR3을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자; (mm) 경쇄 가변 도메인이 서열번호 269의 CDR1, 서열번호 288의 CDR2 및 서열번호 304의 CDR3을 포함하고 중쇄 가변 도메인이 서열번호 329의 CDR1, 서열번호 358의 CDR2 및 서열번호 384의 CDR3을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자; (nn) 경쇄 가변 도메인이 서열번호 270의 CDR1, 서열번호 276의 CDR2 및 서열번호 306의 CDR3을 포함하고 중쇄 가변 도메인이 서열번호 330의 CDR1, 서열번호 359의 CDR2 및 서열번호 385의 CDR3을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자; (oo) 경쇄 가변 도메인이 서열번호 271의 CDR1, 서열번호 289의 CDR2 및 서열번호 307의 CDR3을 포함하고 중쇄 가변 도메인이 서열번호 331의 CDR1, 서열번호 360의 CDR2 및 서열번호 385의 CDR3을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자; (pp) 경쇄 가변 도메인이 서열번호 261의 CDR1, 서열번호 285의 CDR2 및 서열번호 294의 CDR3을 포함하고 중쇄 가변 도메인이 서열번호 332의 CDR1, 서열번호 361의 CDR2 및 서열번호 386의 CDR3을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자; (qq) 경쇄 가변 도메인이 서열번호 272의 CDR1, 서열번호 289의 CDR2 및 서열번호 307의 CDR3을 포함하고 중쇄 가변 도메인이 서열번호 331의 CDR1, 서열번호 362의 CDR2 및 서열번호 385의 CDR3을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자; (rr) 경쇄 가변 도메인이 서열번호 266의 CDR1, 서열번호 287의 CDR2 및 서열번호 306의 CDR3을 포함하고 중쇄 가변 도메인이 서열번호 326의 CDR1, 서열번호 355의 CDR2 및 서열번호 383의 CDR3을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자; (ss) 경쇄 가변 도메인이 서열번호 270의 CDR1, 서열번호 276의 CDR2 및 서열번호 306의 CDR3을 포함하고 중쇄 가변 도메인이 서열번호 330의 CDR1, 서열번호 359의 CDR2 및 서열번호 285의 CDR3을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자; (tt) 경쇄 가변 도메인이 서열번호 270의 CDR1, 서열번호 276의 CDR2 및 서열번호 306의 CDR3을 포함하고 중쇄 가변 도메인이 서열번호 392의 CDR1, 서열번호 363의 CDR2 및 서열번호 387의 CDR3을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자; (uu) 경쇄 가변 도메인이 서열번호 273의 CDR1, 서열번호 276의 CDR2 및 서열번호 308의 CDR3을 포함하고 중쇄 가변 도메인이 서열번호 333의 CDR1, 서열번호 364의 CDR2 및 서열번호 388의 CDR3을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자; (vv) 경쇄 가변 도메인이 서열번호 274의 CDR1, 서열번호 290의 CDR2 및 서열번호 309의 CDR3을 포함하고 중쇄 가변 도메인이 서열번호 334의 CDR1, 서열번호 365의 CDR2 및 서열번호 389의 CDR3을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자; (ww) 경쇄 가변 도메인이 서열번호 275의 CDR1, 서열번호 291의 CDR2 및 서열번호 310의 CDR3을 포함하고 중쇄 가변 도메인이 서열번호 335의 CDR1, 서열번호 366의 CDR2 및 서열번호 390의 CDR3을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자; 및 (xx) 경쇄 가변 도메인이 서열번호 258의 CDR1, 서열번호 292의 CDR2 및 서열번호 311의 CDR3을 포함하고 중쇄 가변 도메인이 서열번호 336의 CDR1, 서열번호 367의 CDR2 및 서열번호 391의 CDR3을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자를 제공한다.

[0138] 본 발명의 다른 실시형태에서, 항-BAFF 항체 분자는 서열번호 82 내지 서열번호 97 중 임의의 하나의 경쇄 가변 영역, 및 서열번호 100 내지 서열번호 115 중 임의의 하나의 중쇄 가변 영역을 포함한다. 바람직한 실시형태에서, 본 발명은 서열번호 82/101, 88/101, 94/112 또는 93/114의 경쇄 가변 영역 및 중쇄 가변 영역의 조합을 갖

는 모노클로날 항체를 제공한다. 이러한 가변 영역들은 사람 불변 영역들과 조합될 수 있다.

- [0139] 본 발명의 추가의 실시형태에서, 항-BAFF 항체 분자는 3개의 형태의 사람 BAFF를 모두 중화시키고, 이의 형태들은 막 결합된 BAFF(mbBAFF), 가용성 삼량체 BAFF 및 60량체 BAFF가 포함된다. 특히, 본 발명의 항-BAFF 항체 분자는 사람 가용성 60량체 BAFF를 중화시킨다. 추가로, 본 발명의 항-BAFF 항체 분자는 사람 가용성 삼량체 BAFF를 중화시킨다. 마지막으로, 본 발명의 항-BAFF 항체 분자는 사람 막-결합된 BAFF를 중화시킨다.
- [0140] 추가의 실시형태에서, 본 발명은 서열번호 76, 16 및 17의 CDR들 및 서열번호 82의 가변 도메인 경쇄 아미노산 서열의 프레임워크 영역의 아미노산 서열과 90% 이상 동일하거나, 93% 이상 동일하거나, 95% 이상 동일한 아미노산 서열을 갖는 프레임워크 영역들을 포함하는 사람화된 경쇄 가변 도메인, 및 서열번호 37, 38 및 39의 CDR들 및 서열번호 101의 가변 도메인 중쇄 아미노산 서열의 프레임워크 영역의 아미노산 서열과 90% 이상 동일하거나, 93% 이상 동일하거나, 95% 이상 동일한 아미노산 서열을 갖는 프레임워크 영역들을 포함하는 사람화된 중쇄 가변 도메인을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자에 관한 것이다. 한 실시형태에서, 항-BAFF 항체 분자는 사람화된 모노클로날 항체이다.
- [0141] 추가의 실시형태에서, 본 발명은 서열번호 15, 16 및 17의 CDR들 및 서열번호 88의 가변 도메인 경쇄 아미노산 서열의 프레임워크 영역의 아미노산 서열과 90% 이상 동일하거나, 93% 이상 동일하거나, 95% 이상 동일한 아미노산 서열을 갖는 프레임워크 영역들을 포함하는 사람화된 경쇄 가변 도메인, 및 서열번호 37, 38 및 39의 CDR들 및 서열번호 101의 가변 도메인 중쇄 아미노산 서열의 프레임워크 영역의 아미노산 서열과 90% 이상 동일하거나, 93% 이상 동일하거나, 95% 이상 동일한 아미노산 서열을 갖는 프레임워크 영역들을 포함하는 사람화된 중쇄 가변 도메인을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자에 관한 것이다. 한 실시형태에서, 항-BAFF 항체 분자는 사람화된 모노클로날 항체이다.
- [0142] 추가의 실시형태에서, 본 발명은 서열번호 5, 8 및 9의 CDR들 및 서열번호 94의 가변 도메인 경쇄 아미노산 서열의 프레임워크 영역의 아미노산 서열과 90% 이상 동일하거나, 93% 이상 동일하거나, 95% 이상 동일한 아미노산 서열을 갖는 프레임워크 영역들을 포함하는 사람화된 경쇄 가변 도메인, 및 서열번호 81, 29 및 30의 CDR들 및 서열번호 112의 가변 도메인 중쇄 아미노산 서열의 프레임워크 영역의 아미노산 서열과 90% 이상 동일하거나, 93% 이상 동일하거나, 95% 이상 동일한 아미노산 서열을 갖는 프레임워크 영역들을 포함하는 사람화된 중쇄 가변 도메인을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자에 관한 것이다. 한 실시형태에서, 항-BAFF 항체 분자는 사람화된 모노클로날 항체이다.
- [0143] 추가의 실시형태에서, 본 발명은 서열번호 5, 8 및 9의 CDR들 및 서열번호 93의 가변 도메인 경쇄 아미노산 서열의 프레임워크 영역의 아미노산 서열과 90% 이상 동일하거나, 93% 이상 동일하거나, 95% 이상 동일한 아미노산 서열을 갖는 프레임워크 영역들을 포함하는 사람화된 경쇄 가변 도메인, 및 서열번호 81, 29 및 30의 CDR들 및 서열번호 114의 가변 도메인 중쇄 아미노산 서열의 프레임워크 영역의 아미노산 서열과 90% 이상 동일하거나, 93% 이상 동일하거나, 95% 이상 동일한 아미노산 서열을 갖는 프레임워크 영역들을 포함하는 사람화된 중쇄 가변 도메인을 포함하는, 항-BAFF 항체 분자에 관한 것이다. 한 실시형태에서, 항-BAFF 항체 분자는 사람화된 모노클로날 항체이다.
- [0144] 특정 실시형태에서, 이들 예시의 면역글로불린들 사이에 스위칭된 CDR 영역들을 갖는(즉, 예를 들면, 마우스 항체 또는 이로부터 유도된 사람화된 항체 중 하나의 1개 또는 2개의 CDR을 다른 마우스 항체 또는 이로부터 유도된 사람화된 항체 유래의 유사한 CDR로 스위칭한) 키메라 항체는 유용한 항체를 획득할 수 있음이 고려된다.
- [0145] 소정 실시형태에서, 사람화된 항-BAFF 항체는 항체 단편이다. 각종 항체 단편은 상기에 일반적으로 논의되었고, 항체 단편의 생산을 위해 개발되어온 기술들이 존재한다. 단편은 온전한 항체의 단백질분해적 분해(proteolytic digestion)를 통해 유도될 수 있다(예를 들면, 문헌[Morimoto et al., 1992, Journal of Biochemical and Biophysical Methods 24:107-117; 및 Brennan et al., 1985, Science 229:81]을 참조한다). 대안으로, 단편은 재조합 숙주 세포에서 직접적으로 생산될 수 있다. 예를 들면, Fab'-SH 단편은 이. 콜라이(E. coli)로부터 직접 회수하여 화학적으로 커플링시켜 F(ab')₂ 단편을 형성할 수 있다(예를 들면, 문헌[Carter et al., 1992, Bio/Technology 10:163-167]을 참조한다). 다른 접근법에 의해, F(ab')₂ 단편은 재조합 숙주 세포 배양물로부터 직접 단리할 수 있다. 항체 단편의 생산을 위한 다른 기술들은 당해 분야 숙련가에게 명백할 것이다. 따라서, 한 양상에서, 본 발명은 본원에 기술되어 있는 CDR들, 특히, 본원에 기술되어 있는 L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3, H-CDR1, H-CDR2 및 H-CDR3의 조합들 중 하나를 포함하는 항체 단편을 제공한다. 추가의 양상에서, 본 발명은 본원에 기술되어 있는 가변 영역, 예를 들면, 본원에 기술되어 있는 경쇄 가변 영역 및

중쇄 가변 영역의 조합들 중 하나를 포함하는 항체 단편을 제공한다.

- [0146] 몇몇의 실시형태에서, 항체 또는 항체 단편은 이펙터 기능을 매개하는 불변 영역을 포함한다. 불변 영역은 BAFF 발현 표적 세포에 대해 항체-의존적 세포의 세포독성(ADCC), 항체-의존적 세포의 식세포작용(ADCP) 및/또는 보체-의존적 세포독성(CDC) 반응을 제공한다. 이펙터 도메인(들)은 예를 들면, Ig 분자의 Fc 영역일 수 있다.
- [0147] 항체의 이펙터 도메인은 임의의 적합한 척추동물 중 및 이소타입 유래일 수 있다. 상이한 동물 종 유래의 이소타입은 이펙터 기능을 매개하는 능력에 있어서 상이하다. 예를 들면, CDC 및 ADCC/ADCP를 매개하는 사람 면역글로불린의 능력은 일반적으로 각각 $IgM \sim IgG_1 \sim IgG_3 > IgG_2 > IgG_4$ 및 $IgG_1 \sim IgG_3 > IgG_2 / IgM / IgG_4$ 의 순서이다. 무린 면역글로불린은 일반적으로 CDC 및 ADCC/ADCP를 각각 무린 $IgM \sim IgG_3 >> IgG_{2b} > IgG_{2a} >> IgG_1$ 및 $IgG_{2b} > IgG_{2a} > IgG_1 >> IgG_3$ 의 순서로 매개한다. 다른 실시형태에서, 무린 IgG_{2a} 는 ADCC를 매개하고, 한편, 무린 IgG_{2a} 및 IgM 둘 다는 CDC를 매개한다.
- [0148] 항체 변형
- [0149] 사람화된 항-BAFF 항체 및 제제는 사람화된 항-BAFF 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 변형을 포함할 수 있다. 예를 들면, 암을 치료하는데 있어서의 항체의 유효성을 향상시키도록 이펙터 기능에 관하여 항체를 변형시키는 것이 바람직할 수 있다. 하나의 이러한 변형은 Fc 영역에서의 시스템인 잔기(들)의 도입이고, 이에 의해 이러한 영역에서의 쇠간 디설파이드 결합 형성이 가능해진다. 이로써 생성된 동종이량체성 항체는 개선된 내재화(internalization) 능력 및/또는 증가된 보체-매개된 세포 사멸 및/또는 항체-의존적 세포의 세포독성(ADCC)을 가질 수 있다. 예를 들면, 문헌[Caron et al., 1992, J. Exp Med. 176:1191-1195; 및 Shopes, 1992, J. Immunol. 148:2918-2922]을 참조한다. 향상된 항-종양 활성을 갖는 동종이량체성 항체는 또한 문헌[Wolff et al., 1993, Cancer Research 53: 2560-2565]에 기술되어 있는 바와 같이 이중기능성 가교-링커(cross-linker)를 이용하여 제조할 수 있다. 대안으로, 항체는 이원 Fc 영역들을 포함하도록 조작될 수 있고, 이는 항체의 보체 분해 및 ADCC 능력을 향상시킨다. 문헌[Stevenson et al., 1989, Anti-Cancer Drug Design 3: 219-230]을 참조한다.
- [0150] ADCC를 지지하는 개선된 능력을 갖는 항체는 이들의 Fc 영역의 글리코실화 패턴을 변형시킴으로써 생성되었다. 이는, C_{H2} 도메인의 N297, 아스파라긴 잔기에서의 항체 글리코실화가 ADCC에 선행하는 IgG와 Fc γ 수용체 사이의 상호작용에 관여하므로 가능하다. 숙주 세포주는 변경된 글리코실화, 예를 들면, 증가된 이분화(bisecting) N-아세틸글루코사민 또는 환원된 푸코스를 갖는 항체를 발현하도록 조작되었다. 푸코스 환원은 이분화 N-아세틸글루코사민의 존재를 증가시키는 것보다 ADCC 활성에 더 큰 향상을 제공한다. 또한, 저 푸코스 항체에 의한 ADCC의 향상은 Fc γ RIIIa V/F 다형성과는 관계가 없다.
- [0151] 항체의 Fc 영역의 아미노산 서열을 변형시키는 것은 ADCC를 향상시키도록 조작되는 글리코실화에 대한 대안이다. Fc γ 수용체에 대한 사람 IgG1 상의 결합 부위는 광범위한 돌연변이 분석에 의해 결정되었다. 이는, 시험관내에서 ADCC를 향상시키고 Fc γ RIIIa에 대한 결합 친화도를 증가시키는 Fc 돌연변이를 갖는 사람화된 IgG1 항체의 생성을 유도하였다. 추가로, Fc 변이체는, 다른 Fc γ R 수용체에 대해 변하지 않거나 감소된 결합을 갖는 결합 특성, 예를 들면, 특정 Fc γ R 수용체에의 개선된 결합 특성의 다수의 상이한 교환(permutation)으로 얻어졌다.
- [0152] 다른 양상은 화학치료제, 독소(예를 들면, 세균, 진균, 식물 또는 동물 기원의 효소적으로 활성인 독소 또는 이의 단편), 또는 방사성 동위원소(즉, 방사성 접합체)와 같은 세포독성제에 접합된 사람화된 항체 또는 이의 단편을 포함하는 면역접합체를 포함한다.
- [0153] 이러한 면역접합체의 생성에 유용한 화학치료제는 상기 기술되어 있다. 유용한 면역접합체를 형성하는데 사용될 수 있는 효소적으로 활성인 독소 및 이의 단편으로는 디프테리아 A 쇠, 디프테리아 독소의 비결합 활성 단편, 외독소(exotoxin) A 쇠(슈도모나스 아에루기노사(Pseudomonas aeruginosa) 유래), 리신(ricin) A 쇠, 아브린 A 쇠, 모데신(modeccin) A 쇠, 알파-사르신(sarcin), 유동(Aleurites fordii) 단백질, 디안틴 단백질, 미국자리공(Phytolaca americana) 단백질(PAPI, PAPII 및 PAP-S), 여주(Momordica charantia) 억제제, 쿠르신(curcin), 크로틴, 사파오나리아 오피시날리스(Sapaonaria officinalis) 억제제, 켈로닌, 미토켈린, 레스트릭토신(restrictocin), 페노마이신, 에노마이신, 및 트리코테센 등이 포함된다. 각종 방사성 핵종(radionuclide)은

방사성 접합된 사람화된 항-BAFF 항체의 생산에 이용가능하다. 이의 예로는 ²¹²Bi, ¹³¹I, ¹³¹In, ⁹⁰Y, 및 ¹⁸⁶Re가 포함된다.

[0154] 사람화된 항-BAFF 항체의 접합체들 및 세포독성제 또는 화학치료제는 N-석신이미딜-3-(2-피리딜티오펜) 프로피오네이트(SPDP), 이미노티올란(IT), 이미도에스테르(예를 들면, 디메틸 아디피메이트 HCL)의 이기능성 유도체, 활성 에스테르(예를 들면, 디석신이미딜 수베레이트), 알데하이드(예를 들면, 글루타르알데하이드), 비스-아지도 화합물(예를 들면, 비스 (p-아지도벤조일) 핵산디아민), 비스-디아조늄 유도체(예를 들면, 비스-(p-디아조늄벤조일)-에틸렌디아민), 디이소시아네이트(예를 들면, 톨루엔 2,6-디이소시아네이트) 및 비스-활성 불소 화합물(예를 들면, 1,5-디플루오로-2,4-디니트로벤젠)과 같은 각종 이기능성 단백질 커플링제를 이용하여, 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들면, 리신 면역독소는 문헌[Vitetta et al., 1987, Science 238:1098]에 기술되어 있는 바와 같이 제조될 수 있다. 탄소-14-표지된 1-이소티오시아나토벤질-3-메틸디에틸렌 트리아민펜타아세트산(MX-DTPA)는 항체에의 방사성 핵종의 접합을 위한 예시의 킬레이팅제이다. 또한, 접합체는 절단가능한 링커를 이용하여 형성될 수 있다.

[0155] 본원에 개시되어 있는 사람화된 항-BAFF 항체는 또한 면역리포솜으로서 제형화될 수 있다. 항체를 함유하는 리포솜은 문헌[Epstein et al., 1985, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:3688; Hwang et al., 1980, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4030; 및 U.S. Pat. 제4,485,045호 및 제4,544,545호]에 기술된 바와 같은 당해 분야에 공지되어 있는 방법에 의해 제조된다. 순환이 향상된 리포솜은 예를 들면, U.S. Pat. 제5,013,556호에 개시되어 있다.

[0156] 특히 유용한 리포솜은 포스파티딜콜린, 콜레스테롤 및 PEG-유도체화된 포스파티딜에탄올아민(PEG-PE)을 포함하는 지질 조성물을 이용한 역상 증발법에 의해 생성될 수 있다. 리포솜은 규정된 세공 크기의 필터를 통해 압출하여 원하는 직경을 갖는 리포솜이 수득된다. 본원에 개시되어 있는 항체의 Fab' 단편은 문헌[Martin et al., 1982, J. Biol. Chem. 257:286-288]에 기술되어 있는 리포솜에 디설파이드 교환 반응을 통해 접합될 수 있다. 화학치료제(예를 들면, 독소루비신)는 임의로 리포솜 내에 포함된다. 예를 들면, 문헌[Gabizon et al., 1989, J. National Cancer Inst. 81(19):1484]을 참조한다.

[0157] 또한, 본원에 기술되고 개시되어 있는 항체는 상기 항체를 프로드럭(예를 들면, 펩티딜 화학치료제)을 활성 항암 약물로 전환시키는 프로드럭-활성화 효소에 접합시킴으로써 ADEPT(Antibody-Directed Enzyme Prodrug Therapy: 항체-지시된 효소 프로드럭 치료요법) 절차에서도 사용될 수 있다. 예를 들면, 문헌[WO 81/01145, WO 88/07378, 및 U.S. Pat. 제4,975,278호]을 참조한다. ADEPT에 유용한 면역접합체의 효소 구성성분은, 보다 활성인 세포독성 형태로 전환되도록 하는 방식으로 프로드럭에 작용할 수 있는 효소이다. ADEPT에 유용한 특정 효소들로는 포스페이트-함유 프로드럭을 유리 약물로 전환시키기 위한 알칼리성 포스파타제; 설페이트-함유 프로드럭을 유리 약물로 전환시키기 위한 아릴설파타제; 비-독성 5-플루오로사이토신을 항암 약물인 5-플루오로우라실로 전환시키기 위한 사이토신 데아미나제; 펩타이드-함유 프로드럭을 유리 약물로 전환시키기 위한 프로테아제, 예를 들면, 세라타아 프로테아제, 썬모라이신, 서브틸리신, 카르복시펩티다제, 및 카텝신(예를 들면, 카텝신 B 및 L); 프로드럭 함유 D-아미노산 치환체를 전환시키기 위한 D-알라닐카르복시펩티다제; 글리코실화된 프로드럭을 유리 약물로 전환시키기 위한 탄수화물-절단 효소, 예를 들면, β-갈락토시다제 및 뉴라미니다제; β-락탐으로 유도체화된 약물을 유리 약물로 전환시키기 위한 β-락타마제; 및 아민 질소에서 페녹시아세틸 또는 페닐아세틸 그룹으로 유도체화된 약물을 각각 유리 약물로 전환시키기 위한 페니실린 아마이드제, 예를 들면, 페니실린 V 아마이드제 또는 페니실린 G 아마이드제가 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 대안으로, 효소적 활성을 갖는 항체("항체효소(abzyme)")를 사용하여 프로드럭을 유리 활성 약물로 전환시킬 수 있다(예를 들면, 문헌[Massey, 1987, Nature 328: 457-458]을 참조한다). 항체-항체효소 접합체는 중앙 세포 집단에 항체 효소를 전달하기 위한 공지의 방법에 의해, 예를 들면, 효소를 상기 논의된 사람화된 항-BAFF 항체/이종이기능성 가교링크 시약에 공유결합적으로 결합시킴으로써 제조될 수 있다. 대안으로, 적어도 상기 기술된 효소의 적어도 기능적으로 활성인 부분에 링크된 본원에 개시되어 있는 항체의 항원 결합 영역을 적어도 포함하는 융합 단백질은 재조합 DNA 기술을 이용하여 작제될 수 있다(예를 들면, 문헌[Neuberger et al., 1984, Nature 312:604-608]을 참조한다).

[0158] 소정 실시형태에서, 예를 들면, 조직 침투를 증가시키기 위해서 온전한 항체보다는 사람화된 항-BAFF 항체 단편을 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 항체 단편의 혈청 반감기를 증가시키기 위해서는 항체 단편을 변형시키는 것이 바람직할 수 있다. 이는 예를 들면, 항체 단편에의 샬비지(salvage) 수용체 결합 에피토프의 합입에 의해 달성될 수 있다. 한 방법에서, 항체 단편의 적절한 영역이 변경(예를 들면, 돌연변이)될 수 있거나, 또는 이어

서, 예를 들면, DNA 또는 펩타이드 합성에 의해 말단에서 또는 중간에서 항체 단편에 융합될 펩타이드 태그에 에피토프가 합입될 수 있다. 예를 들면, 문헌[WO 96/32478]을 참조한다.

[0159] 다른 실시형태에서, 사람화된 항-BAFF 항체의 공유결합적 변형도 포함된다. 공유결합적 변형으로는 시스테인 잔기, 히스티딘 잔기, 라이시닐 및 아미노-말단 잔기, 아르기닌 잔기, 티로실 잔기, 카르복실 측쇄 그룹(아스파틸 또는 글루타밀), 글루타미닐 및 아스파라기닌 잔기, 또는 세틸, 또는 트레오닐 잔기의 변형이 포함된다. 공유결합적 변형의 다른 유형은 항체에의 화학적 또는 효소적 커플링 글리코사이드를 포함한다. 이러한 변형은 화학적 합성에 의해 또는 적용가능한 경우 항체의 효소적 또는 화학적 절단에 의해 이루어질 수 있다. 항체의 공유결합적 변형의 다른 유형은, 항체의 표적으로 하는 아미노산 잔기를, 선택된 측쇄 또는 아미노- 또는 카복시-말단 잔기와 반응할 수 있는 유기 유도체화제와 반응시킴으로써 분자에 도입될 수 있다.

[0160] 항체 상에 존재하는 임의의 탄수화물 모이어티의 제거는 화학적으로 또는 효소적으로 달성될 수 있다. 화학적 탈글리코실화는 문헌[Hakimuddin et al., 1987, Arch. Biochem. Biophys. 259:52]에 의해 그리고 문헌[Edge et al., 1981, Anal. Biochem., 118:131]에 의해 기술되어 있다. 항체 상의 탄수화물 모이어티의 효소적 절단은 문헌[Thotakura et al., 1987, Meth. Enzymol 138:350]에 기술되어 있는 각종 내(endo)- 및 외(exo)-글리코시다제의 사용에 의해 달성될 수 있다.

[0161] 유용한 공유결합적 변형의 다른 유형은 문헌들[U.S. Pat. 제4,640,835호, U.S. Pat. 제4,496,689호, U.S. Pat. 제4,301,144호, U.S. Pat. 제4,670,417호, U.S. Pat. 제4,791,192호 및 U.S. Pat. 제4,179,337호] 중 하나 이상에 제시되어 있는 방식으로 각종 비단백질성 중합체를 중 하나, 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 또는 폴리옥시알킬렌에 항체를 링크시키는 것을 포함한다.

[0162] *사람화 및 아미노산 서열 변이체*

[0163] 항-BAFF 항체의 아미노산 서열 변이체는 항-BAFF 항체 DNA에 적절한 뉴클레오타이드 변화를 도입함으로써 또는 펩타이드 합성에 의해 제조될 수 있다. 이러한 변이체로는 예를 들면, 본원의 실시형태의 항-BAFF 항체의 아미노산 서열로부터의 잔기의 결실, 및/또는 이들 아미노산 서열에의 잔기의 삽입 및/또는 이들 아미노산 서열 내의 잔기의 치환이 포함된다. 결실, 삽입 및 치환의 임의의 조합이 이루어져 최종 작제물에 도달하고, 단, 최종 작제물은 바람직한 특성을 갖는다. 또한, 아미노산 변화는 사람화된 또는 변이체 항-BAFF 항체의 번역-후 프로세스를 변경시킬 수 있고, 예를 들면, 글리코실화 부위의 수 또는 위치를 변화시킬 수 있다.

[0164] 돌연변이유발에 바람직한 위치인 항-BAFF 항체의 소정 잔기 또는 영역의 동정에 유용한 방법은 문헌[Cunningham and Wells (Science, 244:1081-1085 (1989))]에 기술되어 있는 바와 같이 "알라닌 스캐닝 돌연변이유발"이라고 칭한다. 여기서, 잔기 또는 표적 잔기들의 그룹이 동정되고(예를 들면, arg, asp, his, lys 및 glu와 같은 하전된 잔기들), 중성의 또는 음으로 하전된 아미노산(전형적으로는 알라닌)에 의해 대체되어 아미노산의 BAFF 항원과의 반응에 영향을 미친다. 이어서, 치환에 대한 기능적 민감성을 입증하는 이들 아미노산 위치는 치환의 부위에 추가의 또는 다른 변이체를 도입함으로써 개선된다. 따라서, 아미노산 서열 변이를 도입하기 위한 부위는 사전에 결정되지만, 돌연변이 자체의 특성은 사전에 결정될 필요가 없다. 예를 들면, 주어진 부위에서의 돌연변이의 성능을 분석하기 위해서, 표적 코돈 또는 영역에서 알라닌 스캐닝 또는 무작위 돌연변이유발을 수행하고, 발현된 항-BAFF 항체 변이체를 원하는 활성에 대해 스크리닝한다.

[0165] 아미노산 서열 삽입은 1개의 잔기 내지 100개 이상의 잔기를 함유하는 폴리펩타이드 길이 범위의 아미노- 및/또는 카복시-말단 융합, 및 단일 또는 다중 아미노산 잔기들의 서열내 삽입을 포함한다. 말단 삽입의 예로는 에피토프 태그에 융합된 항-BAFF 항체가 포함된다. 항-BAFF 항체 분자의 다른 삽입 변이체는, 항체의 혈청 반감기를 증가시키는 폴리펩타이드 또는 효소의 항-BAFF 항체의 N- 또는 C-말단에의 융합을 포함한다.

[0166] 변이체의 다른 유형은 아미노산 치환 변이체이다. 이들 변이체는 제거된 항-BAFF 항체 분자에 1개 이상의 아미노산 잔기들 및 이 위치에 삽입된 상이한 잔기를 갖는다. 치환 돌연변이유발에 대해 가장 흥미로운 부위로는 추가변성 영역이 포함되지만, FR 변경도 고려된다. 보존적 치환은 하기에 "바람직한 치환"의 소재목 하에 나뉜다. 이러한 치환이 생물학적 활성에 있어서 변화를 초래하는 경우, "예시적 치환"으로서 명명되거나 하기에 아미노산 클래스를 참조하여 추가로 기술되는 보다 치환성인 변화가 도입될 수 있고, 생성물은 스크리닝된다.

본래 잔기	예시적 치환	바람직한 치환
Ala (A)	val; leu; ile	val
Arg (R)	lys; gln; asn	lys
Asn (N)	gln; his; asp, lys; arg	gln
Asp (D)	glu; asn	glu
Cys (C)	ser; ala	ser
Gln (Q)	asn; glu	asn
Glu (E)	asp; gln	asp
Gly (G)	ala	ala
His (H)	arg; asn; gln; lys;	arg
Ile (I)	leu; val; met; ala; phe; norleucine	leu
Leu (L)	ile; norleucine; val; met; ala; phe	ile
Lys (K)	arg; gln; asn	arg
Met (M)	leu; phe; ile	leu
Phe (F)	tyr; leu; val; ile; ala;	tyr
Pro (P)	ala	ala
Ser (S)	thr	thr
Thr (T)	ser	ser
Trp (W)	tyr; phe	tyr
Tyr (Y)	phe; trp; thr; ser	phe
Val (V)	leu; ile; met; phe ala; norleucine;	leu

[0167]

[0168] 단백질 화학에서, 항체의 생물학적 특성은, (a) 치환 영역에서의 예를 들면, 시트 또는 나선 입체구조로서의 폴리펩타이드 백본의 구조, (b) 표적 부위에서의 분자의 전하 또는 소수성, 또는 (c) 측쇄의 벌크(bulk)를 유지하는 것에 대한 이들의 효과에 있어 유의하게 상이한 치환을 선택함으로써 달성될 수 있음이 일반적으로 용인된다. 자연 발생 잔기는 통상적 측쇄 특성에 기초하여 하기 그룹들로 나뉜다:

[0169]

(1) 소수성: 노르류신, met, ala, val, leu, ile;

[0170]

(2) 중성 친수성: cys, ser, thr;

[0171]

(3) 산성: asp, glu;

[0172]

(4) 염기성: asn, gin, his, lys, arg;

[0173]

(5) 쇠 배향에 영향을 미치는 잔기: gly, pro; 및

[0174]

(6) 방향족: trp, tyr, phe.

[0175]

비-보존적 치환은 이들 클래스들 중 하나의 구성원을 다른 클래스로 교환하는 것을 수반할 것이다.

[0176]

사람화된 또는 변이체 항-BAFF 항체의 적절한 입체구조를 유지하는데 관여하지 않는 임의의 시스테인 잔기는 또한, 분자의 산화 안정성을 향상시키거나, 이상 가교링크를 방지하거나, 세포독성 또는 세포증식 억제성 (cytostatic) 화합물에 확립된 접합점을 제공하기 위해서 일반적으로 세린으로 치환될 수 있다. 반대로, (특히, 항체가 Fv 단편과 같은 항체 단편인 경우) 이의 안정성을 향상시키기 위해 항체에 시스테인 결합(들)을 추가할 수 있다.

[0177]

한 유형의 치환 변이체는 모 항체(예를 들면, 사람화된 또는 사람 항체)의 하나 이상의 초가변성 영역 잔기들을 치환하는 것을 포함한다. 일반적으로, 추가의 발달(development)을 위해 선택된 얻어진 변이체(들)은 모항체로부터 이들이 생성되는 모 항체에 비하여 개선된 생물학적 특성을 가질 것이다. 이러한 치환 변이체를 생성하기 위해 편리한 방법은 과거 디스플레이를 이용한 친화성 성숙이다. 간략하게, 몇몇의 초가변성 영역 부위(예를 들면, 6 내지 7 부위)를 돌연변이시켜 각각의 부위에서 모든 가능한 아미노산 치환을 생성시킨다. 이로써 생성된 항체 변이체는 사상 과거 입자로부터의 1가의 방식으로, 각각의 입자 내에 패키징된 M13의 유전자 III 생성 물로의 융합으로서 디스플레이된다. 이어서, 과거-디스플레이된 변이체를 이들의 생물학적 활성(예를 들면, 결합 친화성)에 대해 스크리닝한다. 변형을 위한 후보 초가변성 영역 부위를 동정하기 위해, 알려진 스캐닝 돌연 변이유발을 수행하여 항원 결합에 유의하게 기여하는 초가변성 영역 잔기들을 동정할 수 있다. 대안으로 또는 추가로, 항체와 사람 BAFF 사이의 접촉점을 동정하기 위해서 항원-항체 복합체의 결정 구조를 분석하는 것이 이루어질 수 있다. 이러한 접촉 잔기 및 인접한 잔기들은 본원에 상술된 기술에 따른 치환에 대한 후보물이다. 일

단 이러한 변이체들이 생성되면, 변이체들의 패널은 본원에 기술된 바와 같이 스크리닝하고, 하나 이상의 관련 검정들에서 우수한 특성을 갖는 항체들을 추가의 발달을 위해 선택할 수 있다.

- [0178] 항체의 다른 유형의 아미노산 변이체는 항체의 본래 글리코실화 패턴을 변경시킨다. "변경"은 항체에서 발견되는 하나 이상의 탄수화물 모이어티의 결실, 및/또는 항체에 존재하지 않는 하나 이상의 글리코실화 부위의 부가를 의미한다.
- [0179] 몇몇의 실시형태에서, 본 발명의 항체를 변형시켜 글리코실화 부위를 부가하는 것이 바람직할 수 있다. 항체의 글리코실화는 전형적으로 N-링크되거나 O-링크된다. N-링크는 아스파라긴 잔기의 측쇄에의 탄수화물 모이어티의 부착을 말한다. 트리펩타이드 서열 아스파라긴-X-세린 및 아스파라긴-X-트레오닌(여기서, X는 프롤린을 제외한 임의의 아미노산이다)은 아스파라긴 측쇄에의 탄수화물 모이어티의 효소적 부착을 위한 인식 서열이다. 따라서, 폴리펩타이드 내의 이들 트리펩타이드 서열 중 어느 하나의 존재는 잠재적 글리코실화 부위를 생성시킨다. O-링크된 글리코실화는, 하이드록시아미노산, 5-하이드록시프롤린 또는 5-하이드록시라이신도 사용할 수 있지만 가장 통상적으로는 세린 또는 트레오닌에의 당류 N-아세틸갈락토사민, 갈라토스, 또는 크실로스 중 하나의 부착을 말한다. 따라서, 주어진 단백질, 예를 들면, 항체를 글리코실화하기 위해서, 상기-기술된 트리펩타이드 서열들 중 하나 이상을 포함하도록 단백질의 아미노산 서열을 조작한다(N-링크된 글리코실화 부위의 경우). 또한, 변경은 본래 항체의 서열에의 하나 이상의 세린 또는 트레오닌 잔기들의 부가 또는 이들 잔기에 의한 치환에 의해 이루어질 수 있다(O-링크된 글리코실화 부위의 경우).
- [0180] 항-BAFF 항체의 아미노산 서열 변이체를 암호화하는 핵산 분자는 당해 분야에 공지되어 있는 각종 방법에 의해 제조된다. 이들 방법으로는 (자연 발생 아미노산 서열 변이체의 경우에는) 천연 공급원으로부터의 단리 또는 올리고뉴클레오타이드-매개된(또는 부위-지시된) 돌연변이유발에 의한 제조, PCR 돌연변이유발, 및 이전에 제조된 변이체 또는 비-변이체 버전의 항-BAFF 항체의 카세트 돌연변이유발이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.
- [0181] *폴리뉴클레오타이드, 벡터, 숙주 세포, 및 제조합 방법*
- [0182] 다른 실시형태는 사람화된 항-BAFF 항체를 암호화하는 서열을 포함하는 단리된 폴리뉴클레오타이드, 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 벡터 및 숙주 세포, 및 사람화된 항체의 생산을 위한 제조합 기술을 포함한다. 단리된 폴리뉴클레오타이드는 예를 들면, 전장 모노클로날 항체, Fab, Fab', F(ab')₂, 및 Fv 단편, 디아마디, 선형 항체, 단일쇄 항체 분자, 및 항체 단편들로 이루어진 다특이적 항체를 포함하는 임의의 원하는 형태의 항-BAFF 항체를 암호화할 수 있다.
- [0183] 한 실시형태에서, 본 발명은, 서열번호 40/58, 42/60, 44/62, 46/64, 48/66, 50/68, 52/70, 54/72, 56/74, 118/182, 120/184, 122/186, 124/188, 126/190, 128/192, 130/194, 132/196, 134/198, 136/200, 138/202, 140/204, 142/206, 144/208, 146/210, 148/212, 150/214, 152/216, 154/218, 156/220, 158/222, 160/224, 162/226, 164/228, 166/230, 168/232, 170/236, 172/237, 172/239, 174/241, 176/243, 178/245 또는 180/247의 경쇄 가변 및 중쇄 가변 영역들의 조합을 포함하는 단리된 폴리뉴클레오타이드를 제공한다.
- [0184] 몇몇의 실시형태는, 서열번호 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 또는 97 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖는 항체 또는 항체 단편의 경쇄 가변 영역을 암호화하는 서열을 포함하는 단리된 폴리뉴클레오타이드를 포함한다. 이러한 아미노산 서열을 암호화하는 예시의 폴리뉴클레오타이드 서열은 서열번호 234, 392, 393 및 394이다. 다른 실시형태는, 서열번호 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114 또는 115 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖는 항체 또는 항체 단편의 중쇄 가변 영역을 암호화하는 서열을 포함하는 단리된 폴리뉴클레오타이드를 포함한다. 이러한 아미노산 서열을 암호화하는 예시의 폴리뉴클레오타이드 서열은 서열번호 395, 396 및 397이다.
- [0185] 한 실시형태에서, 경쇄 가변 영역이 서열번호 234이고 중쇄 가변 영역이 서열번호 396이거나, 경쇄 가변 영역이 서열번호 393이고 중쇄 가변 영역이 서열번호 396이거나, 경쇄 가변 영역이 서열번호 395이고 중쇄 가변 영역이 서열번호 397이거나, 경쇄 가변 영역이 394이고 중쇄 가변 영역이 서열번호 398인, 단리된 폴리뉴클레오타이드가 포함된다.
- [0186] 사람화된 항-BAFF 항체 또는 이의 단편 또는 쇄를 암호화하는 서열을 포함하는 폴리뉴클레오타이드(들)는 당해 분야에 공지되어 있는 하나 이상의 조절 또는 제어 서열에 융합될 수 있고, 당해 분야에 공지되어 있는 적합한 발현 벡터 또는 숙주 세포에 포함될 수 있다. 중쇄 또는 경쇄 가변 도메인을 암호화하는 각각의 폴리뉴클레오타이드 분자는 불변 도메인, 예를 들면, 사람 불변 도메인을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열에 독립적으로

융합되어 온전한 항체의 생산을 가능하게 할 수 있다. 대안으로, 폴리뉴클레오타이드 또는 이의 부분은 함께 융합되어 단일쇄 항체의 생산을 위한 주형을 제공할 수 있다.

[0187] 제조합 생산을 위해, 항체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 클로닝(DNA의 증폭)을 위한 또는 발현을 위한 복제가 가능한 벡터에 삽입된다. 제조합 항체를 발현시키기 위한 다수의 적합한 벡터가 입수가 가능하다. 벡터 구성성분으로는 일반적으로 하기 중 하나 이상이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다: 신호 서열, 복제의 오리진(origin), 하나 이상의 마커 유전자, 인핸서 요소, 프로모터, 및 전사 종결 서열.

[0188] 또한, 사람화된 항-BAFF 항체는 융합 폴리펩타이드로서 생산될 수 있고, 여기서, 상기 항체는 이중 폴리펩타이드, 예를 들면, 신호 서열 또는 성숙 단백질 또는 폴리펩타이드의 아미노 말단에 특정 절단 부위를 갖는 다른 폴리펩타이드와 융합된다. 선택된 이중 신호 서열은 통상적으로 숙주 세포에 의해 인식되고 프로세싱되는(즉, 신호 펩티다제에 의해 절단되는) 서열이다. 사람화된 항-BAFF 항체 신호 서열을 인식하고 프로세싱하지 않는 원핵생물 숙주 세포에 대해, 신호 서열은 원핵생물 신호 서열로 치환될 수 있다. 신호 서열은 예를 들면, 알칼리성 포스파타제, 페니실리나제, 지단백질, 및 열-안정성 장내독소 II 리더 등일 수 있다. 효모 분비를 위해, 본래 신호 서열은 예를 들면, 효모 인버타제 알파-인자(사카로마이세스(Saccharomyces) 및 클루이베로마이세스(Kluyveromyces) α-인자 리더), 산 포스파타제, 씨. 알비칸스(C. albicans) 글루코아밀라제, 또는 W090/13646에 기술된 신호로부터 수득된 리더 서열로 치환될 수 있다. 포유동물 세포에서, 포유동물 신호 서열 및 바이러스성 분비 리더, 예를 들면, 헤르페스 심플렉스 gD 신호를 사용할 수 있다. 이러한 전구체 영역에 대한 DNA는 관독 프레임 내에서 사람화된 항-BAFF 항체를 암호화하는 DNA에 라이게이션된다.

[0189] 발현 및 클로닝 벡터는, 하나 이상의 선택된 숙주 세포에서 벡터가 복제되는 것을 가능하게 하는 핵산 서열을 포함한다. 일반적으로, 클로닝 벡터에서, 이러한 서열은, 벡터가 숙주 염색체 DNA를 독립적으로 복제하는 것을 가능하게 하는 서열이고, 복제의 오리진 또는 자가 복제 서열을 포함한다. 이러한 서열은 각종 세균, 효모 및 바이러스에 대해 익히 공지되어 있다. 플라스미드 pBR322로부터의 복제의 오리진은 대부분의 그람-음성 세균, 2- μ 에 적합하다. 플라스미드 오리진은 효모에 적합하고, 각종 바이러스 오리진(SV40, 폴리오마, 아데노바이러스, VSV 및 BPV)은 포유동물 세포에서의 클로닝 벡터에 유용하다. 일반적으로, 복제 구성성분의 오리진은 포유동물 발현 벡터에 요구되지 않는다(SV40 오리진은 초기 프로모터를 포함한다는 이유만으로 통상적으로 사용될 수 있다).

[0190] 발현 및 클로닝 벡터는, 발현의 확인을 가능하게 하기 위해 선택가능한 마커를 암호화하는 유전자를 포함할 수 있다. 전형적인 선택가능한 마커 유전자는 항생제 또는 다른 독소에 대한 내성을 부여하거나, 대안으로, 보체 영양요구성 결핍이거나, 다른 대안으로는 복합 배지에 존재하지 않는 특정 영양소, 예를 들면, 바실러스에 대한 D-알라닌 라세마제를 암호화하는 유전자를 공급하는, 단백질, 예를 들면, 암피실린, 네오마이신, 메토틱세이트, 또는 테트라사이클린을 암호화한다.

[0191] 선택 스킴(scheme)의 한 예는 숙주 세포의 성장을 저지하기 위한 약물을 이용한다. 이중 유전자를 이용하여 성공적으로 형질전환되는 이들 세포는, 약물 내성을 부여하는 단백질을 생산하고, 따라서 선택 용법에 대해 생존한다. 이러한 우세한 선택의 예는 약물 네오마이신, 마이코페놀산, 및 하이그로마이신을 사용한다. 포유동물 세포에 대한 통상의 선택가능한 마커는 사람화된 항-BAFF 항체, 예를 들면, DHFR(디하이드로폴레이트 리덕타제), 티미딘 키나제, 메탈로티오네인-I 및 -II(예를 들면, 영장류 메탈로티오네인 유전자), 아데노신 데아미나제, 및 오르니틴 데카르복실라제 등을 암호화하는 핵산을 차지하는데 적격인(competent) 세포의 동정을 가능하게 하는 마커이다. DHFR 선택 유전자로 형질전환된 세포는, 우선 DHFR의 경쟁적 길항제인 메토틱세이트(Mt x)를 포함하는 배양 배지에서 형질전환체 전부를 배양함으로써 동정된다. 야생형 DHFR이 사용되는 경우 적절한 숙주 세포는 DHFR 활성이 결핍된 차이니스 햄스터 난소(CHO) 세포주(예를 들면, DG44)이다.

[0192] 대안으로, 항-BAFF 항체를 암호화하는 DNA 서열, 야생형 DHFR 단백질 및 다른 선택가능한 마커, 예를 들면, 아미노글리코사이드 3'-포스포트랜스퍼라제(APH)를 이용하여 형질전환되거나 동시-형질전환된(co-transformed) 숙주 세포(특히 내인성 DHFR을 포함하는 야생형 숙주)는, 선택가능한 마커, 예를 들면, 아미노글리코사이드 항생제, 예를 들면, 카나마이신, 네오마이신, 또는 G418에 대한 선택 제제를 함유하는 배지에서의 세포 성장에 의해 선택될 수 있다. 예를 들면, 문헌[U.S. Pat. 제4,965,199호]을 참조한다.

[0193] 제조합 생산이 숙주 세포로서의 효모 세포에서 수행되는 경우, 효모 플라스미드 YRp7에 존재하는 TRP1 유전자(Stinchcomb et al., 1979, Nature 282: 39)를 선택가능한 마커로서 사용할 수 있다. TRP1 유전자는 트립토판에서 성장하는 능력이 결여되어 있는 효모의 돌연변이체 균주, 예를 들면, ATCC 제44076호 또는 PEP4-1(Jones, 1977, Genetics 85:12)에 대한 선택 마커를 제공한다. 이어서, 효모 숙주 세포 계능에서의 trp1 손상(lesion

n)의 존재는 트립토판의 부재 하의 성장에 의한 형질전환을 검출하기 위한 효과적인 환경을 제공한다. 유사하게, Leu2p-결핍 효모 균주, 예를 들면, ATCC 20,622 및 38,626은 LEU2 유전자를 지닌 공지의 플라스미드에 의해 보충된다.

- [0194] 또한, 1.6/μm 환형 플라스미드 pKD1로부터 유도된 벡터를 클루이베로마이세스 효모의 형질전환에 사용할 수 있다. 대안으로, 재조합 소 카이모신의 대규모 생산을 위한 발현 시스템이 케이. 락티스(K. lactis)에 대해 보고되었다(Van den Berg, 1990, Bio/Technology 8:135). 클루이베로마이세스의 상업적 균주에 의한 성숙한 재조합 사람 혈청 알부민의 분비를 위한 안정한 다중-카피(multi-copy) 발현 벡터도 개시되어 왔다(Fleer et al., 1991, Bio/Technology 9:968-975).
- [0195] 발현 및 클로닝 벡터는 일반적으로 숙주 유기체에 의해 인식되고 항-BAFF 항체 또는 이의 폴리펩타이드 쇄를 암호화하는 핵산 분자에 작동적으로 링크되어 있는 프로모터를 포함한다. 원핵생물 숙주와 함께 사용하기에 적합한 프로모터들로는 phoA 프로모터, β-락타마제 및 락토스 프로모터 시스템, 알칼리성 포스포타제, 트립토판(trp) 프로모터 시스템, 및 하이브리드 프로모터, 예를 들면, tac 프로모터가 포함된다. 다른 공지의 세균성 프로모터들도 적합하다. 세균 시스템에서 사용하기 위한 프로모터도 사람화된 항-BAFF 항체를 암호화하는 DNA에 작동적으로 링크되어 있는 샤인-달가노(Shine-Dalgarno)(S.D.) 서열을 포함할 것이다.
- [0196] 다수의 진핵생물 프로모터 서열이 공지되어 있다. 사실상 모든 진핵생물 유전자는 전사가 개시되는 부위로부터 대략 25 내지 30개 염기 업스트림에 위치한 AT-농축 영역을 갖는다. 다수의 유전자의 전사의 개시로부터 70 내지 80개 염기 업스트림에서 발견된 다른 서열은 CNCAAT 영역이고, 여기서, N은 임의의 뉴클레오타이드일 수 있다. 대부분의 진핵생물 유전자의 3' 말단에는 암호화 서열의 3' 말단의 폴리 A 테일의 부가를 위한 신호일 수 있는 AATAAA 서열이 존재한다. 이들 서열은 모두 진핵생물 발현 벡터에 적합하게 삽입된다.
- [0197] 효모 숙주와 사용하기에 적합한 프로모팅(promoting) 서열의 예로는 3-포스포글리세레이트 키나제 또는 다른 해당 효소, 예를 들면, 에놀라제, 글리세르알데하이드-3-포스페이트 데하이드로게나제, 핵소키나제, 피루베이트 데카르복실라제, 포스포프럭토키나제, 글루코스-6-포스페이트 이소머라제, 3-포스포글리세레이트 뮤타제, 피루베이트 키나제, 트리오포스페이트 이소머라제, 포스포글루코스 이소머라제 및 글루코키나제에 대한 프로모터들이 포함된다.
- [0198] 유도가능한 프로모터는 성장 조건에 의해 제어되는 전사의 추가의 이점을 갖는다. 이들은 알콜 데하이드로게나제 2, 이소사이토크롬 C, 산 포스포타제, 질소 대사와 관련된 유도체 효소, 메탈로티오네인, 글리세르알데하이드-3-포스페이트 데하이드로게나제, 및 말토스 및 갈락토스 이용에 관여하는 효소에 대한 효모 프로모터 영역을 포함한다. 효모 발현에 사용하기에 적합한 벡터 및 프로모터는 EP 73,657에 추가로 기술되어 있다. 또한, 효모 인헨서는 효모 프로모터와 함께 유리하게 사용된다.
- [0199] 포유동물 숙주 세포에서 벡터로부터의 사람화된 항-BAFF항체 전사는 예를 들면, 폴리오마 바이러스, 계두 바이러스, 아데노바이러스(예를 들면, 아데노바이러스 2), 소 유두종 바이러스, 조류 육종 바이러스, 사이토메갈로 바이러스, 레트로바이러스, 간염-B 바이러스 및 시미안 바이러스 40(SV40)와 같은 바이러스의 게놈으로부터 얻어진 프로모터에 의해, 이중 포유동물 프로모터, 예를 들면, 액틴 프로모터 또는 면역글로불린 프로모터로부터, 또는 열-충격 프로모터로부터 제어되고, 단, 이러한 프로모터들은 숙주 세포 시스템에 컴패터블(compatible)하다.
- [0200] SV40 바이러스의 초기 및 후기 프로모터는, SV40 바이러스 복제 오리진도 포함하는 SV40 제한 단편으로서 편리하게 얻어진다. 사람 사이토메갈로바이러스의 전초기 프로모터는 HindIII E 제한 단편으로서 편리하게 얻어진다. 벡터로서 소 유두종 바이러스를 이용하는 포유동물 숙주에서 DNA를 발현시키기 위한 시스템은 U.S. Pat. 제4,419,446호에 개시되어 있다. 이러한 시스템의 변형은 U.S. Pat. 제4,601,978호에 기술되어 있다. 또한, 헤르페스 심플렉스 바이러스 유래의 티미딘 키나제 프로모터의 제어 하의 마우스 세포에서의 사람 p-인터페론 cDNA의 발현을 개시하는 문헌[Reyes et al., 1982, Nature 297:598-601]을 참조한다. 대안으로, 라우스(Rous) 육종 바이러스 긴 말단 반복(long terminal repeat)을 프로모터로서 사용할 수 있다.
- [0201] 재조합 발현 벡터에서 사용될 수 있는 다른 유용한 요소는 인헨서 서열이고, 이는 보다 고등 진핵생물에 의한 사람화된 항-BAFF 항체를 암호화하는 DNA의 전사를 증가시키기 위해 사용된다. 현재 포유동물 유전자(예를 들면, 글루빈, 엘라스타제, 알부민, α-태아단백질, 및 인슐린) 유래의 다수의 인헨서 서열이 알려져 있다. 그러나, 통상적으로, 진핵생물 세포 바이러스 유래의 인헨서가 사용된다. 예로는 복제 오리진의 후기 측(bp 100-270) 상의 SV40 인헨서, 사이토메갈로바이러스 초기 프로모터 인헨서, 복제 오리진의 후기 측 상의 폴리오마 인

헨서, 및 아데노바이러스 인헨서가 포함된다. 또한, 진핵생물 프로모터의 활성화의 개선 요소들의 상세한 설명에 관한 문헌[Yaniv, 1982, Nature 297:17-18]을 참조한다. 인헨서는 5' 또는 3' 위치에서 사람화된 항-BAFF 항체-암호화 서열에 스플라이싱될 수 있지만, 바람직하게는 프로모터로부터 5' 부위에 위치한다.

[0202] 진핵생물 숙주 세포(효모, 진균, 곤충, 식물, 동물, 사람 또는 다른 다세포 유기체로부터의 유핵 세포)에서 사용된 발현 벡터는 또한 전사의 종결 및 mRNA 안정화에 필요한 서열을 포함할 수 있다. 이러한 서열은 통상적으로 5' 그리고 때때로 진핵생물 또는 바이러스 DNA 또는 cDNA의 비번역 영역인 3'으로부터 이용가능하다. 이들 영역은, 항-BAFF 항체를 암호화하는 mRNA의 비번역 부분에서 폴리아데닐화된 단편으로서 전사된 뉴클레오타이드 절편을 포함한다. 하나의 유용한 전사 종결 구성성분은 소 성장 호르몬 폴리아데닐화 영역이다. W094/11026 및 이 문헌에 개시되어 있는 발현 벡터를 참조한다. 몇몇의 실시형태에서, 사람화된 항-BAFF 항체는 CHEF 시스템을 이용하여 발현될 수 있다. (예를 들면, U.S. Pat. 제5,888,809호를 참조하고; 이의 개시는 본원에 인용에 의해 포함된다.)

[0203] 본원의 벡터에서의 DNA의 클로닝 또는 발현에 적합한 숙주 세포는 상기 기술되는 원핵생물, 효모, 또는 보다 고등 진핵생물 세포이다. 이러한 목적에 적합한 원핵생물로는 진정세균(eubacteria), 예를 들면, 그람-음성 또는 그람-양성 유기체, 예를 들면, 엔테로박테리아세에(Enterobacteriaceae), 예를 들면, 에스케리키아(Escherichia), 예를 들면, 이. 콜라이(E. coli), 엔테로박터, 에르위니아, 클렙시엘라, 프로테우스, 살모넬라, 예를 들면, 살모넬라 타이피무리움, 세라티아, 예를 들면, 세라티아 마르세스칸스, 및 시겔라, 예를 들면, 바실러스, 예를 들면, 비. 셉틸리스 및 비. 리케니포르미스(예를 들면, 1989년 4월 12일에 공개된 DD 266,710에 개시되어 있는 비. 리케니포르미스 41 P), 슈도모나스, 예를 들면, 피. 아에루기노사 및 스테프토마이세스가 포함된다. 한 바람직한 이. 콜라이 클로닝 숙주는 이. 콜라이 294(ATCC 31,446)이지만, 다른 균주, 예를 들면, 이. 콜라이 비, 이. 콜라이 X1776(ATCC 31, 537) 및 이. 콜라이 W3110(ATCC 27,325)이 적합하다. 이들 예시는 제한되기보다는 설명을 위한 것이다.

[0204] 원핵생물 이외에도, 진핵생물 미생물, 예를 들면, 사상 진균 또는 효모가 사람화된 항-BAFF 항체-암호화 벡터에 대한 적합한 클로닝 또는 발현 숙주이다. 보다 저등 진핵생물 숙주 미생물 중에서도 사카로마이세스 세레비시애, 또는 통상의 제빵 효모가 가장 흔하게 사용된다. 그러나, 다수의 다른 속, 종 및 균주, 예를 들면, 스킴조사카로마이세스 폼베; 클루이베로마이세스 숙주, 예를 들면, 케이. 락티스, 케이. 프라길리스(ATCC 12,424), 케이. 불가리쿠스(ATCC 16,045), 케이. 위커라미(ATCC 24,178), 케이. 왈티(ATCC 56,500), 케이. 드로소필라룸(ATCC 36,906), 케이. 써모톨레란스, 및 케이. 막시아누스; 야로위아(EP 402,226); 피치아 파스토르스(EP 183,070); 캔디다; 트리코더마 레에시아(EP 244,234); 뉴로스포라 크랏사; 슈반니오마이세스, 예를 들면, 슈반니오바이세스 옥시덴탈리스; 및 사상 진균, 예를 들면, 뉴로스포라, 페니실리움, 툴리코클라디움 및 아스페르길루스 숙주, 예를 들면, 에이. 니들란스 및 에이. 나이저는 흔히 입수가 가능하고, 본원에서 유용하다.

[0205] 글리코실화된 사람화된 항-BAFF 항체의 발현에 적합한 숙주 세포는 다세포 유기체로부터 유도된다. 척추동물 세포의 예로는 예를 들면, 다수의 배콜로바이러스 균주 및 변이체 및 스포도프테라 프루기페르다(모충), 아에테스 아에킵티(모기), 아에테스 알보픽투스(모기), 드로소필라 멜라노가스테르(초파리), 및 봄박스 모리(누에)와 같은 숙주 유래의 상용되는 허용되는 곤충 숙주 세포를 포함하는, 식물 및 곤충 세포가 포함된다. 형질감염을 위한 각종 바이러스 균주, 예를 들면, 아우토그라파 칼리포르니카 NPV의 L-1 변이체 및 봄박스 모리 NPV의 Bm-5 균주는 공공으로 입수가 가능하고, 이러한 바이러스들은 특히 스포도프테라 프루기페르다 세포의 형질감염에 사용할 수 있다.

[0206] 목화, 옥수수, 감자, 대두, 페튜니아, 토마토, 및 담배의 식물 세포 배양물도 숙주로서 사용할 수 있다.

[0207] 다른 양상에서, 사람화된 항-BAFF의 발현은 척추동물 세포에서 수행한다. 배양물(조직 배양물)에서의 척추동물 세포의 증식은 일상적 절차가 되었고, 기술은 광범위하게 이용가능하다. 유용한 포유동물 숙주 세포주의 예는 SV40에 의해 형질전환된 원숭이 신장 CV1 세포주(COS-7, ATCC CRL 1651), 사람 배아 신장 세포주(293 또는 현탁 배양물에서의 성장을 위해 서브클로닝된 293 세포, (Graham et al., 1977, J. Gen Virol. 36: 59)), 새끼 햄스터 신장 세포(BHK, ATCC CCL 10), 차이나이즈 햄스터 난소 세포/-DHFR1(CHO, Urlaub et al., 1980, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77: 4216; 예를 들면, DG44), 마우스 세르틀리 세포(TM4, Mather, 1980, Biol. Reprod. 23:243-251), 원숭이 신장 세포(CV1 ATCC CCL 70), 아프리카 녹색 원숭이 신장 세포(VERO-76, ATCC CRL-1587), 사람 자궁경부 암종 세포(HELA, ATCC CCL 2), 개 신장 세포(MDCK, ATCC CCL 34), 버팔로 래트 간 세포(BRL 3A, ATCC CRL 1442), 사람 폐 세포(W138, ATCC CCL75), 사람 간 세포(Hep G2, HB 8065), 마우스 유방 종양(MMT 060562, ATCC CCL51), TR1 세포(Mather et al., 1982, Annals N.Y. Acad. Sci. 383: 44-68), MRC 5 tph, FS4

세포, 및 사람 간세포암 세포주(HEP G2)이다. 숙주 세포는 사람화된 항-BAFF 항체 생산을 위해 상기-기술된 발현 또는 클로닝 벡터로 형질전환되고, 프로모터를 유도하거나 형질전환체를 선택하거나 원하는 서열을 암호화하는 유전자를 증폭시키기 위해 적절하게 변형된 종래 영양 배지에서 배양된다.

[0208] 본원에 기술된 사람화된 항-BAFF 항체를 생산하기 위해 사용되는 숙주 세포는 각종 배지에서 배양될 수 있다. 상업적으로 입수가 가능한 배지, 예를 들면, Ham's F10(Sigma-Aldrich Co., St. Louis, Mo.), 최소 요구 배지((MEM), (Sigma-Aldrich Co.), RPMI-1640(Sigma-Aldrich Co.), 및 돌베코 변형 이글 배지(DMEM: Dulbecco's Modified Eagle's Medium), Sigma-Aldrich Co.)가 숙주 세포를 배양하는데 적합하다. 또한, 문헌들[Ham et al., 1979, Meth. Enz. 58: 44, Barnes et al., 1980, Anal. Biochem. 102: 255, U.S. Pat. 제4,767,704호, U.S. Pat. 제4,657,866호, U.S. Pat. 제4,927,762호, U.S. Pat. 제4,560,655호, U.S. Pat. 제5,122,469호, WO 90/103430, 및 WO 87/00195] 중 하나 이상에 기술되어 있는 배지 중 임의의 것을 숙주 세포를 위한 배양 배지로서 사용할 수 있다. 이들 배지 중 임의의 것에는 필요에 따라 호르몬 및/또는 다른 성장 인자들(예를 들면, 인슐린, 트랜스페린 또는 표피 성장 인자), 염(예를 들면, 염화 나트륨, 칼슘, 마그네슘, 및 포스페이트), 완충제(예를 들면, HEPES), 뉴클레오타이드(예를 들면, 아데노신 및 티미딘), 항생제(예를 들면, 겐타마이신), 미량 원소(일반적으로 마이크로몰 범위의 최종 농도로 존재하는 무기 화합물로서 정의됨), 및 글루코스 또는 등가의 에너지 공급원이 보충될 수 있다. 또한, 다른 보충물도 당해 분야 숙련자에게 공지되어 있을 수 있는 적절한 농도로 포함될 수 있다. 배양 조건, 예를 들면, 온도, 및 pH 등은 이전에 발현을 위해 선택된 숙주 세포와 함께 사용된 조건들이고, 당해 분야 숙련자에게 명백할 것이다.

[0209] 제조할 기술을 사용하는 경우, 항체는 주변세포질 공간에서 세포내 생산될 수 있거나, 배지에 직접적으로 분비될 수 있다. 항체가 세포내 생산되는 경우, 세포는 제1 단계로서 단백질을 방출시키기 위해 파괴시킬 수 있다. 숙주 세포 또는 용해된 단편 중 어느 하나의 미립자 잔해는 예를 들면, 원심분리 또는 한외여과에 의해 제거될 수 있다. 문헌[Carter et al., 1992, Bio/Technology 10:163-167]은 이. 콜라이의 주변세포질 공간에 분비된 항체를 단리하기 위한 절차를 기술한다. 간략하게, 세포 페이스트는 아세트산 나트륨(pH 3.5), EDTA 및 페닐메틸설포닐플루오라이드(PMSF) 하에 약 30분에 걸쳐 해동시킨다. 세포 잔해는 원심분리에 의해 제거될 수 있다. 항체가 배지에 분비되는 경우, 이러한 발현 시스템으로부터의 상청액을 우선 일반적으로 상업적으로 입수가 가능한 단백질 농축 필터, 예를 들면, Amicon 또는 Millipore Pellicon 한외여과 유닛을 이용하여 농축시킨다. 프로테아제 억제제, 예를 들면, PMSF는 단백질 분해를 억제하기 위해 상기 단계들 중 어느 하나에 포함될 수 있고, 항생제는 우발적 오염물질의 성장을 방지하기 위해 포함될 수 있다. 숙주 세포로부터 항체를 단리하기 위한 각종 방법들을 사용할 수 있다.

[0210] 세포로부터 제조된 항체 조성물은 예를 들면, 하이드록실아파타이트 크로마토그래피, 젤 전기영동, 투석, 및 친화성 크로마토그래피를 이용하여 정제될 수 있고, 친화성 크로마토그래피가 전형적인 정제 기술이다. 친화성 리간드로서의 단백질 A의 적합성은 항체 내에 존재하는 임의의 면역글로불린 Fc 도메인의 중 및 이소타입에 의존한다. 단백질 A는 사람 감마1, 감마2, 또는 감마4 중쇄를 기반으로 하는 항체들을 정제하는데 사용될 수 있다(예를 들면, 문헌[Lindmark et al., 1983 J. Immunol. Meth. 62:1-13]을 참조한다). 단백질 G는 모든 마우스 이소타입에 대해 그리고 사람 감마 3에 대해 권고된다(예를 들면, 문헌[Guss et al., 1986 EMBO J. 5:1567-1575]을 참조한다). 친화성 리간드가 부착되는 매트릭스는 가장 흔하게는 아가로스이지만, 다른 매트릭스들도 이용가능하다. 기계적으로 안정한 매트릭스들, 예를 들면, 조절 공극 유리(controlled pore glass) 또는 폴리(스티렌디비닐)벤젠은 아가로스로 달성될 수 있는 것보다 더 빠른 속도 및 더 짧은 프로세싱 시간을 가능하게 한다. 항체가 CH3 도메인을 포함하는 경우, Bakerbond ABX™ 수지(J. T. Baker, Phillipsburg, N.J.)가 정제에 유용하다. 단백질 정제를 위한 다른 기술, 예를 들면, 이온-교환 컬럼 상의 분별(fractionation), 에탄올 침전, 역상 HPLS, 실리카 상의 크로마토그래피, 헤파린 상의 크로마토그래피, 음이온 또는 양이온 교환 수지(예를 들면, 폴리아스파르트산 컬럼) 상의 SEPHAROSE™ 크로마토그래피, 크로마토포커싱, SDS-PAGE, 및 황산 암모늄 침전도, 회수되는 항체에 따라 이용가능하다.

[0211] 임의의 예비 정제 단계(들) 후, 목적하는 항체 및 오염물질을 포함하는 혼합물은, 전형적으로 저염 농도(예를 들면, 약 0 내지 0.25M 염)에서 수행되는, 약 2.5 내지 4.5의 pH의 용출 완충액을 이용한 저 pH 소수성 상호작용 크로마토그래피를 행할 수 있다.

[0212] 또한, 본원에서 정의되는 저, 중간정도 및 고 스트린젠시(stringency) 조건 하에, 본 발명의 항체 또는 항체 단편을 암호화하는 단리된 폴리뉴클레오타이드 서열(들)에 의해 제시되는 뉴클레오타이드 서열의 전부 또는 일부(예를 들면, 가변 영역을 암호화하는 부분)로 하이브리드화하는 핵산이 포함된다. 하이브리드화 핵산의 하이브리드화 부분은 전형적으로 15개 이상(예를 들면, 20, 25, 30 또는 50개) 뉴클레오타이드 길이이다. 하이브리드

화 핵산의 하이브리드화 부분은 항-BAFF 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산(예를 들면, 중쇄 또는 경쇄 가변 영역) 또는 이의 보체의 일부 또는 전부의 서열과 80% 이상, 예를 들면, 90% 이상, 95% 이상, 또는 98% 이상 동일하다. 본원에 기술된 유형의 하이브리드화 핵산은 예를 들면, 클로닝 프로브, 프라이머, 예를 들면, PCR 프라이머, 또는 진단학적 프로브로서 사용될 수 있다.

[0213] 몇몇의 실시형태는, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114 또는 115 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 갖는 항체 또는 항체 단편을 암호화하고, 서열번호 234, 393, 394, 395, 396, 397 또는 398의 폴리뉴클레오타이드 서열과 80% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상 동일한 서열을 포함하는, 단리된 폴리뉴클레오타이드를 포함한다.

[0214] 본원에서 사용되는 용어 "동일한" 또는 "동일성 백분율"은, 2개 이상의 핵산 또는 폴리펩타이드 서열과 관련하여, 최대 대응으로 정렬하여 비교하는 경우, 동일하거나, 동일한 뉴클레오타이드들 또는 아미노산 잔기들의 명시된 백분율을 갖는, 2개 이상의 서열 및 서브서열을 나타낸다. 동일성 백분율을 측정하기 위해, 서열을 최적 비교 목적을 위해 정렬시킨다(예를 들면, 제2 아미노산 또는 핵산 서열과 최적 정렬을 위해 제1 아미노산 또는 핵산 서열의 서열에 갭이 도입될 수 있다). 이어서, 상응하는 아미노산 위치 또는 뉴클레오타이드 위치에서의 아미노산 잔기 또는 뉴클레오타이드를 비교한다. 제1 서열에서의 위치가 제2 서열에서의 상응하는 위치와 동일한 아미노산 잔기 또는 뉴클레오타이드에 의해 점유되는 경우, 분자는 그 위치에서 동일하다. 2개의 서열들 사이의 동일성 백분율은 서열에 의해 공유되는 동일한 위치의 수의 상호관계(function)이다(즉, 동일성 % = 동일한 위치의 # / 위치들(예를 들면, 오버랩핑 위치들)의 총 # × 100). 몇몇의 실시형태에서, 비교되는 2개의 서열들은, 상기 서열들 내에 갭이 적절하게 도입된 후 동일한 길이이다(예를 들면, 비교되는 서열들 이상으로 연장되는 추가의 서열 제외). 예를 들면, 가변 영역 서열들이 비교되는 경우, 리더 및/또는 불변 도메인 서열들은 고려되지 않는다. 2개의 서열들 사이의 서열 비교에 관해, "상응하는" CDR은 상기 서열 둘 다에서 동일한 위치의 CDR(예를 들면, 각각의 서열의 CDR-H1)을 말한다.

[0215] 2개의 서열들 사이의 동일성 백분율 또는 유사성 백분율의 측정은 수학적 알고리즘을 이용하여 달성될 수 있다. 2개의 서열들의 비교를 위해 사용되는 수학적 알고리즘의 바람직한 비-제한적 예는 문헌[Karlin and Altschul, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5877]에서와 같이 변형된 문헌[Karlin and Altschul, 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2264-2268]의 알고리즘이다. 이러한 알고리즘은 문헌[Altschul et al., 1990, J. Mol. Biol. 215:403-410]의 NBLAST 및 XBLAST 프로그램에 포함된다. BLAST 뉴클레오타이드 연구는 NBLAST 프로그램, 스코어=100, 워드길이=12로 수행하여 목적하는 단백질을 암호화하는 핵산에 상동성인 뉴클레오타이드 서열이 수득될 수 있다. BLAST 단백질 연구는 XBLAST 프로그램, 스코어=50, 워드길이=3으로 수행하여 목적하는 단백질에 상동성인 아미노산 서열이 수득될 수 있다. 비교 목적을 위한 갭이 삽입된(gapped) 정렬을 수득하기 위해, 갭이 삽입된 BLAST를 문헌[Altschul et al., 1997, Nucleic Acids Res. 25:3389-3402]에 기술되어 있는 바와 같이 이용할 수 있다. 대안으로, PSI-Blast를 이용하여 분자들 사이의 먼 관계를 검출하는 반복(iterated) 연구를 수행할 수 있다(Id.). BLAST, 갭이 삽입된 BLAST 및 PSI-Blast 프로그램을 이용하는 경우, 각각의 프로그램(예를 들면, XBLAST 및 NBLAST)의 디폴트 매개변수를 사용할 수 있다. 서열들의 비교를 위해 이용되는 수학적 알고리즘의 다른 바람직한 비-제한적 예는 문헌[Myers and Miller, CABIOS (1989)]의 알고리즘이다. 이러한 알고리즘은 GCG 서열 정렬 소프트웨어 패키지의 부분인 ALIGN 프로그램(버전 2.0)에 포함된다. 아미노산 서열들을 비교하기 위한 ALIGN 프로그램을 이용하는 경우, PAM120 중량 잔기 테이블, 12의 갭 길이 패널티, 및 4의 갭 패널티를 사용할 수 있다. 서열 분석을 위한 추가의 알고리즘은 당해 분야에 공지되어 있고, 문헌[Torellis and Robotti, 1994, Comput. Appl. Biosci. 10:3-5]에 기술되어 있는 ADVANCE 및 ADAM; 및 문헌[Pearson and Lipman, 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:2444-8]에 기술되어 있는 FASTA를 포함한다. FASTA 내에서, ktup는 연구의 감도 및 속도를 설정하는 제어 옵션이다. ktup=2이면, 비교되는 2개의 서열들에서 유사한 영역은 정렬된 잔기들의 쌍들을 검토함으로써 발견되고; ktup=1이면, 단일 정렬된 아미노산을 검사한다. ktup는 단백질 서열에 대해 2 또는 1, 또는 DNA 서열에 대해 1 내지 6으로 설정될 수 있다. ktup가 명시되지 않으면 디폴트는 단백질에 대해 2 그리고 DNA에 대해 6이다. 대안으로, 단백질 서열 정렬은 문헌[Higgins et al., 1996, Methods Enzymol. 266:383-402]에 기술되어 있는 CLUSTAL W 알고리즘을 이용하여 수행할 수 있다.

[0216] 비-치료학적 용도

[0217] 본원에 기술되는 항체는 친화성 정제 제제로서 유용하다. 이러한 프로세스에서, 당해 분야에 익히 공지되어 있는 방법을 이용하여 항체를 단백질 A 수지와 같은 고체상에 고정화시킨다. 고정화된 항체를 정제되는 BAFF 단

백질(또는 이의 단편)을 포함하는 샘플과 접촉시키고, 그 후, 고정화된 항체에 결합되어 있는 BAFF 단백질을 제외한 샘플 중의 실질적으로 모든 물질을 제거할 적합한 용매로 지지체를 세척한다. 마지막으로, 지지체를, 항체로부터 BAFF 단백질을 방출시킬 다른 적합한 용매로 세척한다.

- [0218] 또한, 항-BAFF 항체, 예를 들면, 사람화된 항-BAFF 항체는 예를 들면, 특정 세포, 조직, 또는 혈청에서의 BAFF 발현을 검출하는, BAFF 단백질을 검출하고/하거나 정량하기 위한 진단학적 검정에 유용하다. 항-BAFF 항체는, 예를 들면, 주어진 치료 및/또는 예방 용법의 효능을 측정하기 하기 위한 임상학적 시험 절차의 부분으로서 질환의 발달 또는 진행을 모니터링하기 위해 진단학적으로 사용할 수 있다. 검출은 항-BAFF 항체를 커플링함으로써 가능해질 수 있다. 검출가능한 물질의 예로는 각종 효소, 보결분자단, 형광성 재료, 발광성 재료, 생물발광성 재료, 방사성 재료, 각종 양전자 방출 토모그래피를 이용한 양전자 방출 금속 및 비방사성 상자성 금속 이온이 포함된다. 예를 들면, 본 발명에 따른 진단체로서 사용하기 위한 항체에 접합될 수 있는 금속 이온에 관한 문헌[U.S. 특허 제4,741,900호]을 참조한다.
- [0219] 항-BAFF 항체는 BAFF-관련 장애(예를 들면, BAFF의 비정상적 발현을 특징으로 하는 장애)를 진단하거나 대상체가 BAFF-관련 장애를 발병할 증가된 위험을 갖는지를 측정하기 위한 방법에 사용할 수 있다. 이러한 방법은 대상체로부터의 생물학적 샘플을 BAFF 항체와 접촉시키고 BAFF에 대한 항체의 결합을 검출하는 것을 포함한다. "생물학적 샘플"은 BAFF를 잠재적으로 발현하는 개체, 세포주, 조직 배양물, 또는 세포의 다른 공급원으로부터의 임의의 생물학적 샘플인 것으로 의도된다. 포유동물로부터 조직 생검 및 체액을 수득하기 위한 방법은 당해 분야에 익히 공지되어 있다.
- [0220] 몇몇의 실시형태에서, 당해 방법은 추가로 환자에서의 BAFF 수준을 대조군 샘플(예를 들면, BAFF-관련 장애를 갖지 않는 대상체)에 대해 비교하여 환자가 BAFF-관련 장애를 갖거나 BAFF-관련 장애를 발병할 위험이 있는지를 결정하는 것을 포함할 수 있다.
- [0221] 몇몇의 실시형태에서, 예를 들면, 항체를 검출가능한 모이어티로 표지하기 위한 진단학적 목적에 이로운 것이다. 방사성 동위원소, 형광성 표지, 및 효소 기질 표지 등을 포함하는 다수의 검출가능한 표지들이 이용가능하다. 표지는 각종 공지의 기술을 이용하여 항체와 간접적으로 접합시킬 수 있다. 예를 들면, 항체는 비오틴과 접합시킬 수 있거나, 상기 언급된 표지들의 3개의 광범위한 카테고리들 중 임의의 것을 아비딘에 접합시킬 수 있거나, 그 반대일 수 있다. 비오틴은 아비딘에 선택적으로 결합하고, 따라서, 표지는 이러한 간접적 방식으로 항체와 접합될 수 있다. 대안으로, 표지의 항체와의 간접적 접합을 달성하기 위해서, 항체를 소형 합텐(예를 들면, 디곡신)과 접합시킬 수 있고, 상기 언급된 표지들의 상이한 유형들 중 하나를 항-합텐 항체(예를 들면, 항-디곡신 항체)와 접합시킬 수 있다. 따라서, 표지의 항체와의 간접적 접합이 달성될 수 있다.
- [0222] 예시의 방사성 동위원소 표지로는 ³⁵S, ¹⁴C, ¹²⁵I, ³H, 및 ¹³¹I가 포함된다. 항체는 예를 들면, 문헌[Current Protocols in Immunology, Volumes 1 and 2, 1991, Coligen et al., Ed. Wiley-Interscience, New York, N.Y., Pubs]에 기술되어 있는 기술을 이용하여 방사성 동위원소로 표지될 수 있다. 방사성은 예를 들면, 섬광 계수에 의해 측정될 수 있다.
- [0223] 예시의 형광성 표지로는 희토류 킬레이트(유로퓸 킬레이트)로부터 유도된 표지가 포함되거나, 플루오레세인 및 이의 유도체, 로다민 및 이의 유도체, 단실, 리사민, 피코에리트린, 및 텍사스 레드가 이용가능하다. 형광성 표지는 예를 들면, 문헌[Current Protocols in Immunology]에 개시되어 있는 바와 같은 공지의 기술을 통해 항체에 접합될 수 있다. 형광도는 형광계를 이용하여 정량할 수 있다.
- [0224] 당해 분야에는 익히-특성확인된 각종 효소-기질 표지들이 공지되어 있다(예를 들면, U.S. Pat. 제4,275,149호 참조). 효소는, 일반적으로 각종 기술을 이용하여 측정될 수 있는 발색성 기질의 화학적 변형을 촉진시킨다. 예를 들면, 변형은 분광분석적으로 측정될 수 있는 기질의 색 변화일 수 있다. 대안으로, 효소는 기질의 형광도 또는 화학발광도를 변경시킬 수 있다. 형광도의 변화를 정량하기 위한 기술은 상기에 기술되어 있다. 화학발광성 기질은 화학 반응에 의해 전자적으로 여기되고, 이어서, 예를 들면, 화학발광계를 이용하여 측정될 수 있는 광을 발광하거나, 에너지를 형광 액셉터에 제공할 수 있다.
- [0225] 효소적 표지의 예로는 루시페라제, 예를 들면, 초파리 루시페라제 및 세균 루시페라제(U.S. Pat. 제4,737,456호), 루시페린, 2,3-디하이드로프탈라진디온, 말레이트 데하이드로게나제, 우레아제, 퍼옥시다제, 예를 들면, 서양 고추냉이 퍼옥시다제(HRPO), 알칼리성 포스파타제, β-갈락토시다제, 글루코아미라제, 리소자임, 사카라이드 옥시다제(예를 들면, 글루코스 옥시다제, 갈락토스 옥시다제, 및 글루코스-6-포스페이트 데하이드로게나제), 헤테로사이딕(heterocyclic) 옥시다제(예를 들면, 우리카제 및 크산틴 옥시다제), 락토퍼옥시다제,

및 마이크로퍼옥시다제 등이 포함된다. 효소를 항체에 접합시키기 위한 기술은, 예를 들면, 문헌[O'Sullivan et al., 1981, Methods for the Preparation of Enzyme-Antibody Conjugates for use in Enzyme Immunoassay, in Methods in Enzym. (J. Langone & H. Van Vunakis, eds.), Academic press, N.Y., 73: 147-166]에 기술되어 있다.

- [0226] 효소-기질 조합의 예로는 예를 들면: 기질로서의 하이드로젠 퍼옥시다제와 서양 고추냉이 퍼옥시다제(HRPO)(여기서, 상기 하이드로젠 퍼옥시다제는 염료 전구체, 예를 들면, 오르토펜렌 디아민(OPD) 또는 3,3',5,5'-테트라메틸 벤지딘 하이드로클로라이드(TMB)를 산화시킨다); 발색성 기질로서의 파라-니트로페닐 포스페이트와 알칼리성 포스파타제(AP); 및 발색성 기질, 예를 들면, p-니트로페닐-β-D-갈락토시다제 또는 형광성 기질 4-메틸움벨리페틸-β-D-갈락토시다제와 β-D-갈락토시다제(β-D-Gal)가 포함된다.
- [0227] 다수의 다른 효소-기질 조합은 당해 분야의 숙련자들에게 입수가능하다. 이들의 일반적 검토에 관해서는 문헌[U.S. Pat. 제4,275,149호 및 U.S. Pat. 제4,318,980호]을 참조한다.
- [0228] 다른 실시형태에서, 비표지된 사람화된 항-BAFF 항체가 사용되고, 사람화된 항-BAFF 항체에 결합하는 표지된 항체로 검출된다.
- [0229] 본원에 기술된 항체는 임의의 공지의 검정 방법, 예를 들면, 경쟁적 결합 검정, 직접 및 간접 샌드위치 검정, 및 면역침전 검정에 사용될 수 있다. 예를 들면, 문헌[Zola, Monoclonal Antibodies: A Manual of Techniques, pp. 147-158 (CRC Press, Inc. 1987)]을 참조한다.
- [0230] 항-BAFF 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 사용하여 BAFF 수용체들 중 하나에의 BAFF의 결합을 억제할 수 있다. 이러한 방법은 세포(예를 들면, 포유동물 세포) 또는 세포 환경에 항-BAFF 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 것을 포함하고, 이에 의해 BAFF 수용체에 의해 매개된 신호전달이 억제된다. 이들 방법은 시험관내에서 또는 생체내에서 수행될 수 있다. "세포 환경"은 조직, 배지, 또는 세포 주위의 세포외 매트릭스인 것으로 의도된다. 항-BAFF 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항체 또는 단편이 세포의 외부의 그리고 주위의 BAFF 분자에 결합할 수 있는 방식으로 세포의 세포 환경에 투여되고, 따라서, 이의 수용체에의 BAFF의 결합이 방지된다.
- [0231] *진단학적 키트*
- [0232] 항-BAFF 항체는 진단학적 키트, 즉, 진단학적 검정을 수행하기 위한 지침서와 소정량의 시약의 패키징된 조합에 사용될 수 있다. 항체가 효소로 표지되는 경우, 키트는 검출가능한 발색단 또는 형광단을 제공하는 기질 전구체와 같은 효소에 의해 요구되는 기질들 및 보조인자들 포함할 수 있다. 또한, 안정화제, 및 완충제(예를 들면, 블록 완충제 또는 용해 완충제) 등과 같은 다른 첨가제를 포함할 수 있다. 각종 시약의 상대적 양은 검정의 감도를 실질적으로 최적화하는 시약 용액 중의 농도를 제공하기 위해 광범위하게 다를 수 있다. 시약은 용해시 적절한 농도를 갖는 시약 용액을 제공할 것인 부형제를 포함하는, 일반적으로 감압동결건조된, 건조 분말로서 제공될 수 있다.
- [0233] *치료학적 용도*
- [0234] 다른 실시형태에서, 본원에 개시되어 있는 사람화된 항-BAFF 항체는 본원에 기술되어 있는 BAFF의 발현과 관련된 각종 장애의 치료에 유용하다. BAFF 관련 장애를 치료하는 방법은 BAFF 관련 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 사람화된 항-BAFF 항체의 치료학적 유효량을 투여하는 것을 포함한다.
- [0235] 사람화된 항-BAFF 항체 또는 제제는 비경구, 피하, 복강내, 폐내 및 비강내, 그리고 국소 면역억제 치료에 필요한 경우 병변내 투여(관류 또는 이식 전에 절편의 항체와의 접촉을 포함함)를 포함하는 임의의 적합한 수단에 의해 투여된다. 사람화된 항-BAFF 항체 또는 제제는 예를 들면, 주입으로서 또는 볼루스로서 투여될 수 있다. 비경구 주입으로는 근육내, 정맥내, 동맥내, 복강내, 또는 피하 투여가 포함된다. 또한, 사람화된 항-BAFF 항체는 펄스 주입에 의해 적합하게, 구체적으로는 항체의 용량을 감소시키면서 투여한다. 한 양상에서, 투약은 투여가 간략한지 또는 만성적인지 여부에 일부 의존하여 주입, 가장 바람직하게는 정맥내 또는 피하 주사에 의해 제공된다.
- [0236] 질환의 예방 또는 치료를 위해, 항체의 적절한 용량은 상기 정의된 바와 같은 치료되는 질환의 유형, 질환의 중증도 및 과정, 항체가 예방학적 또는 치료학적 목적을 위해 투여되는지의 여부, 이전의 치료요법, 환자의 임상학적 병력 및 항체에 대한 반응, 및 담당의의 재량과 같은 각종 인자들에 의존할 것이다. 항체는 한자에게 1회 또는 일련의 치료에 걸쳐 적합하게 투여된다.
- [0237] 질환의 유형 및 중증도에 따라, 약 1mg/kg 내지 20mg/kg(예를 들면, 0.1 내지 15mg/kg)의 항체는 예를 들면, 하

나 이상의 별도의 투여에 의해 또는 연속적 주입에 의해 환자에게 투여하기 위한 초기 후보 용량이다. 전형적인 1일 용량은 상기 언급된 인자들에 의존하여 약 1 μ g/kg 내지 100mg/kg 또는 그 이상의 범위일 수 있다. 수일 또는 그 이상에 걸친 반복 투여에 관해, 병태에 따라서, 치료는 질환 증상의 원하는 억제가 발생할 때까지 지속된다. 그러나, 다른 투약 용법이 유용할 수 있다. 이러한 치료요법의 진행은 종래 기술 및 검정에 의해 쉽게 모니터링된다. 예시의 투약 용법은 문헌[WO 94/04188]에 개시되어 있는 용법이다.

[0238] 용어 "억제"는 본원에서 질환의 하나 이상의 특징의 경감으로 의미하는 "개선" 및 "완화"와 동일한 의미로 사용된다. 항체 조성물은 양호한 의료 행위와 일치하는 방식으로 제형화되고, 투약되고, 투여될 것이다. 이러한 문맥에서 고려할 인자들로는 치료되는 특정 장애, 치료되는 특정 포유동물, 개별 환자의 임상학적 병태, 장애의 원인, 제제의 전달 부위, 투여 방법, 투여 스케줄, 및 의사에게 공지되어 있는 다른 인자들이 포함된다. 투여되는 항체의 "치료학적 유효량"은 이러한 고려에 의해 지배될 것이고, BAFF 발현과 관련된 장애를 예방하거나, 개선하거나, 치료하는데 필요한 최소량이다.

[0239] 항체는 의심스러운 장애를 예방하거나 치료하는데 현재 사용되고 있는 하나 이상의 제제와 함께 제형화될 필요는 없지만, 임의로 이들 제제와 함께 제형화된다. 이러한 다른 제제의 유효량은 제형 내에 존재하는 사람화된 항-BAFF 항체의 양, 장애 또는 치료의 유형, 및 상기 논의되는 다른 인자들에 의존한다. 이들은 일반적으로 본원의 이전에 사용된 바와 동일한 용량으로 그리고 투여 경로로 또는 이전에 사용된 용량의 약 1 내지 99%로 사용된다.

[0240] *BAFF-관련 장애*

[0241] 항-BAFF 항체 또는 제제는 BAFF의 비정상적 발현을 특징으로 하는 면역학적 장애를 치료하거나 예방하는데 유용하다. 항-BAFF 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 또한 호흡기 장애, 대사 장애, 예를 들면, 진성 당뇨병, 및 소정 암의 치료 또는 예방에도 사용된다. 본원에 기술되어 있는 방법에 따른 면역학적 장애, 호흡기 장애, 대사 장애 또는 암의 치료 또는 예방은 이러한 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 항-BAFF 항체 또는 제제의 유효량을 투여하여 항체가 질환 상태와 관련된 BAFF의 활성을 감소시킴으로써 달성된다.

[0242] 면역 세포의 부적절한 활성화를 특징으로 하고 본원에 기술되어 있는 방법에 의해 치료되거나 예방될 수 있는 면역학적 질환은 예를 들면, 장애의 기저가 되는 과민성 반응(들)의 유형(들)에 의해 분류될 수 있다. 이들 반응은 전형적으로 4개의 유형들로 분류된다: 아나필락시스성(anaphylactic) 반응, 세포독성(세포용해성) 반응, 면역 복합체 반응, 또는 세포-매개된 면역성(CMI) 반응(지연된-유형의 과민성(DTH) 반응으로서도 나타냄). (예를 들면, 문헌[Fundamental Immunology (William E. Paul ed., Raven Press, N.Y., 3rd ed. 1993)]을 참조한다.) 면역학적 질환으로는 염증성 질환 및 자가면역 질환이 포함된다.

[0243] 이러한 면역학적 질환의 구체예로는 하기가 포함된다: 류마티스 관절염, 자가면역 탈수초성 질환(예를 들면, 다발성 경화증, 알레르기성 뇌척수염), 내분비 안병증, 포도막염, 전신성 홍반성 낭창, 중증 근무력증, 그레이브스 질환, 사구체신염, 자가면역 간 장애, 염증성 장 질환(예를 들면, 크론 질환 또는 궤양성 결장염), 아나필락시스, 알레르기 반응, 쇼그렌 증후군, I형 진성 당뇨병, 원발성 담즙성 간 경변증, 베그너 육아종증, 섬유근육통, 다발성 근염, 피부근염, 염증성 근염, 다발성 내분비 부전, 슈미트 증후군, 자가면역 포도막염, 애디슨 질환, 부신염, 갑상선염, 하시모토 갑상선염, 자가면역 갑상선 질환, 악성 빈혈, 위 위축증, 만성 감염, 루포이드 간염, 죽상 동맥경화증, 아급성 피부 홍반성 낭창, 부갑상선 기능저하증, 드레슬러 증후군, 자가면역 혈소판 감소증, 특발성 혈소판감소성 자반증, 용혈성 빈혈, 심상성 천포창, 천포창, 포진형 피부염, 원형 탈모증, 유친포창, 피부경화증, 진행성 전신성 경화증, CREST 증후군(석회증, 레이노이드 현상, 식도 운동장애, 수지경화증), 및 모세혈관확장증), 남성 및 여성 자가면역 불임, 강직성 척추염, 궤양성 결장염, 혼합된 결합 조직 질환, 결절성 다발동맥염, 전신성 괴사성 혈관염, 아토피성 피부염, 아토피성 비염, 굿패스튜어 증후군, 샤가스 질환, 유육종증, 류마티스성 발열, 천식, 재발성 유산, 항-인지질 증후군, 농부 폐, 다형 홍반, 심장절개 후 증후군, 쿠싱 증후군, 자가면역 만성 활성 간염, 조류 사육자 폐, 독성 표피 괴사, 알포트 증후군, 폐포염, 알레르기성 폐포염, 섬유성 폐포염, 간질성 폐 질환, 결절성 홍반, 괴저 농피증, 수혈 반응, 타카야스 동맥염, 류마티스성 다발근육통, 측두 동맥염, 주혈흡충증, 거세포 동맥염, 회충증, 아스페르길루스증, 샘프터(Sampter) 증후군, 습진, 림프종모양 육아종증, 베체트 질환, 카플란 증후군, 카와사키 질환, 탕기열, 뇌척수염, 심내막염, 심내막 심근 섬유증, 내안구염, 지속 용기 홍반, 건선, 건선성 관절염, 태아성 적아구증, 호산성 근막염, 술만 증후군, 펠티 증후군, 필라리아증, 모양체염, 만성 모양체염, 이색성 모양체염, 폭스 모양체염(Fuch's cyclitis), IgA 신장병증, 헤노흐-선라인 자반증, 이식편 대 숙주 질환, 항-호중구 세포질 항체(ANCA)-관련 혈관염, 이식 거부, 심근증, 이튼-램버트 증후군, 재발성 다발연골염, 저온 글로불린혈증, 발덴스트롬 마

크로글로불린혈증, 에반 증후군, 급성 호흡 곤란 증후군, 폐 염증, 골다공증, 지연형 과민증 및 자가면역 생식선 부전.

[0244] 다른 양상에서, 본원에 기술되어 있는 항-BAFF 항체 및 제제는 또한 BAFF가 비정상적으로 발현되는 암을 치료하는데 유용하다.

[0245] 본원에 기술되어 있는 방법에 의해 치료될 수 있는 BAFF-발현 암으로는 예를 들면, 백혈병, 예를 들면, 급성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수세포 백혈병(예를 들면, 골수아구성, 전골수세포성, 골수단핵구성, 단핵구성, 또는 적백혈병), 만성 백혈병, 만성 골수세포성 (과립구성) 백혈병, 또는 만성 림프구성 백혈병; 진성적혈구증가증; 림프종(예를 들면, 호지킨 질환 또는 비-호지킨 질환); 다발성 골수종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증; 중쇄 질환; 육종 및 암종과 같은 고형 종양(예를 들면, 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 골원성육종, 골육종, 척삭종, 혈관육종, 내피육종, 림프관육종, 림프관내피육종, 활막종, 중피종, 유잉 종양, 평활근육종, 횡문근육종, 결장 암종, 결장직장 암종, 췌장암, 유방암, 난소암, 전립선암, 평활 세포 암종, 기저 세포 암종, 선암종, 한선 암종, 피지선 암종, 유두 암종, 유두 선암종, 낭포선암종, 수질 암종, 기관지원성 암종, 신장 세포 암종, 간세포종, 담관 암종, 용모막암종, 고환종, 배아 암종, 빌름스 종양, 자궁경부암, 자궁암, 고환암, 폐 암종, 소세포 폐 암종, 비-소세포 폐 암종, 방광 암종, 상피 암종, 신경교종, 성상세포종, 수모세포종, 두개인두종, 상의세포종, 송과체종, 혈관모세포종, 청신경초종, 희소돌기아교세포종, 수막종, 흑색종, 신경모세포종, 망막모세포종, 비인두 암종, 또는 식도 암종)이 포함된다.

[0246] *약제학적 조성물 및 이의 투여*

[0247] BAFF 결합제(예를 들면, 항-BAFF 항체)를 포함하는 조성물은 면역학적 장애, 호흡기 장애 또는 암을 갖는 대상체 또는 이를 가질 위험이 있는 대상체에게 투여될 수 있다. 본 발명은 암, 호흡기 장애 또는 면역학적 장애의 예방 또는 치료를 위한 의학의 제조시 BAFF 결합제(예를 들면, 항-BAFF 항체)의 용도를 추가로 제공한다. 본원에서 사용되는 용어 "대상체"는 BAFF 결합제가 투여될 수 있는 임의의 포유동물 환자를 의미하고, 예를 들면, 사람 및 비-사람 포유동물, 예를 들면, 영장류, 설치류 및 개가 포함된다. 본원에 기술된 방법을 이용한 치료를 위해 구체적으로 의도되는 대상체로는 사람이 포함된다. 항체 또는 제제는 면역학적 장애, 호흡기 장애 또는 암의 예방 또는 치료시 단독으로 또는 다른 조성물과 병용하여 투여할 수 있다. 항체 또는 제제와 병용하여 투여될 수 있는 이러한 조성물로는 메토티렉세이트(MTX) 및 면역조절인자, 예를 들면, 항체 또는 소분자가 포함된다. 이러한 약제학적 조성물에 사용하기 위한 항체의 예로는 서열번호 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 또는 97 중 어느 하나의 경쇄 가변 영역 아미노산 서열을 갖는 사람화된 항체 또는 항체 단편을 포함하는 항체들이 있다. 이러한 약제학적 조성물에 사용하기 위한 항체의 예로는 서열번호 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114 또는 115 중 어느 하나의 중쇄 가변 영역 아미노산 서열을 갖는 사람화된 항체 또는 항체 단편을 포함하는 항체들이 있다.

[0248] 각종 전달 시스템이 공지되어 있고, BAFF 결합제를 투여하는데 사용될 수 있다. 도입 방법으로는 피부내, 근육내, 복강내, 정맥내, 피하, 비강내, 경막외 및 경구 경로가 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. BAFF 결합제는 예를 들면, 주입, 볼루스 또는 주사에 의해 투여될 수 있고, 화학치료제와 같은 다른 생물학적 활성제와 함께 투여될 수 있다. 투여는 전신적이거나 국소적일 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 투여는 피하 주사에 의한 것이다. 이러한 주사용 제형은 예를 들면, 격주마다 1회 투여될 수 있는 사전충전된 시린지로 제조될 수 있다.

[0249] 특정 실시형태에서, BAFF 결합제 조성물은 주사에 의해, 카테터 방법에 의해, 좌제의 수단에 의해, 또는 시알라스틱(sialastic) 막과 같은 막 또는 섬유를 포함하는 다공성, 비-다공성, 또는 젤라틴성 재료인 이식물의 수단에 의해 투여된다. 전형적으로, 조성물을 투여할 때, 이에 항-BAFF 항체 또는 제제가 흡수되지 않는 재료를 사용한다.

[0250] 다른 실시형태에서, 항-BAFF 항체 또는 제제는 제어 방출 시스템으로 전달된다. 한 실시형태에서, 펌프를 사용할 수 있다(예를 들면, 문헌[Langer, 1990, Science 249:1527-1533; Sefton, 1989, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201; Buchwald et al., 1980, Surgery 88:507; Saudek et al., 1989, N. Engl. J. Med. 321:574]을 참조한다). 다른 실시형태에서, 중합체성 재료를 사용할 수 있다. (예를 들면, 문헌[Medical Applications of Controlled Release (Langer and Wise eds., CRC Press, Boca Raton, Fla., 1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance (Smolen and Ball eds., Wiley, New York, 1984); Ranger and Peppas, 1983, Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61. See also Levy et al., 1985, Science 228:190; During et al., 1989, Ann. Neurol. 25:351; Howard et al., 1989, J. Neurosurg. 71:105]

을 참조한다). 다른 제어 방출 시스템은 예를 들면, 문헌[Langer, supra]에 논의된다.

- [0251] BAFF 결합제(예를 들면, 항-BAFF 항체)는 결합제의 치료학적 유효량 및 하나 이상의 약제학적으로 적합한 성분들을 포함하는 약제학적 조성물로서 투여될 수 있다.
- [0252] 전형적 실시형태에서, 약제학적 조성물은 일상적 절차에 따라 사람에게의 정맥내 또는 피하 투여용으로 적합한 약제학적 조성물로서 제형화된다. 전형적으로, 주사에 의한 투여용 조성물은 멸균 등장성 수성 완충액 중의 용액이다. 필요한 경우, 약제는 또한 가용화제 및 리도카인과 같은 국소 마취제를 포함하여 주사 부위에서의 통증을 가볍게 할 수 있다. 일반적으로, 성분들은 별도로 공급되거나, 활성제의 양이 표시된 앰플 또는 사체와 같은 용봉된 컨테이너 내에 단위 용량형으로, 예를 들면, 건조 감압동결건조 분말 또는 물 불포함 농축물로서 함께 혼합된다. 약제가 주입에 의해 투여되는 경우, 멸균 약제 등급수(grade water) 또는 염수를 함유하는 주입 보틀로 조제될 수 있다. 약제가 주사에 의해 투여되는 경우, 투여하기 전에 성분들이 혼합될 수 있도록 주사용 멸균수 또는 염수의 앰플이 제공될 수 있다.
- [0253] 추가로, 약제학적 조성물은 (a) 감압동결건조 형태로의 BAFF 결합제(예를 들면, 항-BAFF 항체)를 포함하는 컨테이너 및 (b) 주사용 약제학적으로 허용되는 희석제(예를 들면, 멸균수)를 포함하는 제2 컨테이너를 포함하는 약제학적 키트로서 제공될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 희석제는 감압동결건조된 항-BAFF 항체 또는 제제의 재구성(reconstitution) 또는 희석에 사용될 수 있다. 임의로, 약제 또는 생물학적 생성물의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태로의 공지문(notice)은 이러한 컨테이너(들)와 관련될 수 있고, 이 공지문은 사람 투여를 위한 제조, 사용 또는 판매 기관에 의한 허가를 반영한다.
- [0254] 면역학적 장애 또는 암의 치료 또는 예방에 유효한 BAFF 결합제(예를 들면, 항-BAFF 항체)의 양은 표준 임상 기술에 의해 측정될 수 있다. 또한, 시험관내 검정은 임의로 최적 용량 범위를 확인하는 것을 보조하는데 사용될 수 있다. 제형에 사용되는 정확한 용량은 또한 투여 경로, 및 면역학적 장애 또는 암의 단계에 의존할 것이고, 의사의 판단 및 각각의 환자의 환경에 따라 결정되어야만 한다. 유효 용량은 시험관내 또는 동물 모델 시험 시스템으로부터 유도된 용량-반응 곡선으로부터 추론될 수 있다.
- [0255] 일반적으로, 면역학적 장애를 지닌 환자에게 투여되는 항-BAFF 항체 또는 BAFF 결합제의 용량은 전형적으로 0.1mg/kg 내지 약 100mg/kg 대상체 체중이다. 대상체에게 투여되는 용량은 약 0.1mg/kg 내지 약 50mg/kg, 약 1mg/kg 내지 약 30mg/kg, 약 1mg/kg 내지 약 20mg/kg, 약 1mg/kg 내지 약 15mg/kg, 또는 약 1mg/kg 내지 약 10mg/kg 대상체 체중이다.
- [0256] 예시의 용량으로는 1ng/kg 내지 100mg/kg이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 몇몇의 실시형태에서, 용량은 약 0.5mg/kg, 약 1mg/kg, 약 2mg/kg, 약 3mg/kg, 약 4mg/kg, 약 5mg/kg, 약 6mg/kg, 약 7mg/kg, 약 8mg/kg, 약 9mg/kg, 약 10mg/kg, 약 11mg/kg, 약 12mg/kg, 약 13mg/kg, 약 14mg/kg, 약 15mg/kg, 또는 약 16mg/kg이다. 용량은 예를 들면, 매일, 주당(매주) 1회, 주당 2회, 주당 3회, 주당 4회, 주당 5회, 주당 6회, 2주마다 또는 매달, 2개월마다, 또는 3개월마다 투여될 수 있다. 특정 실시형태에서, 용량은 약 0.5mg/kg/주, 약 1mg/kg/주, 약 2mg/kg/주, 약 3mg/kg/주, 약 4mg/kg/주, 약 5mg/kg/주, 약 6mg/kg/주, 약 7mg/kg/주, 약 8mg/kg/주, 약 9mg/kg/주, 약 10mg/kg/주, 약 11mg/kg/주, 약 12mg/kg/주, 약 13mg/kg/주, 약 14mg/kg/주, 약 15mg/kg/주 또는 약 16mg/kg/주이다. 몇몇의 실시형태에서, 용량은 약 1mg/kg/주 내지 약 15mg/kg/주의 범위이다.
- [0257] 몇몇의 실시형태에서, BAFF 결합제를 포함하는 약제학적 조성물은 결합제에 접합되거나 접합되지 않은, 치료학적 제제를 추가로 포함할 수 있다. 항-BAFF 항체 또는 BAFF 결합제는 면역학적 장애 또는 암의 치료 또는 예방을 위한 하나 이상의 치료학적 제제와 병용하여 동시-투여될 수 있다.
- [0258] 이러한 병용 치료요법 투여는 질환 매개변수(예를 들면, 증상의 증중도, 증상의 수, 또는 재발의 빈도)에 대한 추가의 또는 상승작용적 효과를 가질 수 있다.
- [0259] 조합적 투여를 위한 치료학적 용법에 관해서, 특정 실시형태에서, 항-BAFF 항체 또는 BAFF 결합제는 치료학적 제제와 동시에 투여된다. 다른 특정 실시형태에서, 치료학적 제제는 항-BAFF 항체 또는 BAFF 결합제의 투여 전에 또는 이의 투여 후에, 적어도 1시간까지 그리고 수개월까지, 예를 들면, 항-BAFF 항체 또는 BAFF 결합제의 투여 전에 또는 이의 투여 후에 적어도 1시간, 5시간, 12시간, 1일, 1주, 1개월, 또는 3개월 투여된다.
- [0260] 제조 물품
- [0261] 다른 양상에서, 상기 기술되어 있는 장애의 치료에 유용한 재료를 포함하는 제조 물품이 포함된다. 제조 물품

은 컨테이너 및 표지를 포함한다. 적합한 컨테이너로는 예를 들면, 보틀, 바이알, 시린지 및 시험관이 포함된다. 컨테이너는 글래스 또는 플라스틱과 같은 각종 재료들로 이루어질 수 있다. 컨테이너는 병태를 치료하는데 유효한 조성물을 갖고 멸균 접근 포트를 가질 수 있다. 예를 들면, 컨테이너는 정맥내 용액 백(bag) 또는 피하 주사 바늘에 의해 뚫을 수 있는 스톱퍼(stopper)를 갖는 바이알일 수 있다. 조성물 중의 활성제는 사람화된 항-BAFF 항체이다. 컨테이너 상의 또는 컨테이너와 관련된 라벨은 조성물이 선택된 병태를 치료하는데 사용된다는 것을 나타낸다. 제조 물품은 추가로 약제학적으로 허용되는 완충제, 예를 들면, 포스페이트-완충된 염수, 링거액, 및 텍스트로스 용액을 포함하는 제2 컨테이너를 포함할 수 있다. 다른 완충제, 희석제, 필터, 니들, 시린지, 및 패키지 삽입물을 사용하기 위한 지침서와 함께 포함하는 상업적 및 사용자 관점에서 바람직한 다른 재료를 추가로 포함할 수 있다.

[0262] 본 발명은 하기 실시예들에 추가로 기술되고, 이들 실시예는 본 발명의 범위를 한정하도록 의도되는 것은 아니다.

[0263] 실시예

[0264] 실시예 1: 마우스 항체의 생성

[0265] 본 발명의 리드 마우스 항체는 마우스 하이브리도마로부터 유도되었다. 각종 스트레인의 마우스들은 6개월 이하 동안 다수 회 면역접종하였다. 마우스의 면역접종은 당해 분야에 포함되는 적합한 기술을 이용하여 수행하였다. 예를 들면, 특정 면역학적 반응을 수득하기 위해, 사람 BAFF 융합 단백질 항원 면역접종을 포함하는 제조합 가용성 사람 BAFF 단백질(아미노산 72 내지 285)의 각종 버전을 사용하였다. 또한, 몇몇의 마우스에는, 세포 표면 상에 사람 BAFF를 발현시키도록 형질감염된 마우스 세포주를 면역접종하였다. 항원보강제를 포함하는 면역원성 항원의 제조 및 면역접종 경로는 또한 당해 분야에 공지되어 있는 적합한 기술을 이용하여 행할 수 있다. 혈청 결합 역가의 충분한 요건이 충족되었고, 마우스 림프구는 확립된 분야의 각종 방법을 이용하여 마우스 골수종 세포에 융합되었다. 하이브리도마의 스크리닝을 수행하여 높은 친화도 및 특정 항체를 수득하였다.

[0266] 실시예 2: 사람화된 항-BAFF Fab의 생성

[0267] 마우스 리드 항체 13J018 및 235F5를 각각 1A4 및 5B9의 마우스 가변 도메인, 및 사람 불변 IgG1K0 도메인으로 이루어진 키메라 항체로 전환시켰다. 마우스 항체 1A4 및 5B9는 상기 표 3 및 표 4에 나타낸다. IgG1K0(knock out: 녹아웃)은 Fc γ R과 같은 이펙터 기능 및 보체 결합을 감소시킴으로써 ADCC 및 CDC 활성을 제거하는 2개의 대체 돌연변이(Leu234A1a 및 Leu235A1a)를 갖는다. 마우스 및 키메라 항체의 가변 도메인은 동일하다. 키메라 항체는 항체의 기능을 확인하기 위해 그리고 정확한 서열이 수득되었음을 확실히 하기 위해 생성된다. 일단 정확한 서열이 동정되었으면, 마우스 가변 도메인을 이용하여 마우스 Vk 및 Vh 잔기가 각각 사람 Ck 및 Ch1 잔기와 프레임 내에 존재하는 키메라 Fab를 생성하였다. 이들 키메라 Fab를 벤치마크 분자로서 사용하여 스크리닝 프로세스 동안 사람화된 Fab를 스크리닝하였다. 이어서, 마우스 가변 영역(Vk 및 Vh)을 고안 및 스크리닝 프로세스를 통해 사람화시켰다. 임의의 주어진 위치에 사람 또는 마우스 잔기 중 어느 하나가 존재할 수 있는 방식으로 사람 및 마우스 잔기들이 다양한 라이브러리가 제조되었다. 이러한 라이브러리는 사람 생식선과 마우스 항체 사이에 상이하였던 이들 아미노산에 대해 제조되었다. 키메라 Fab를 이용하여 모 마우스 항체의 기능을 보유하는 클론만을 선택하였다. 항체 1A4(13J018) 및 5B9(235F5)에 관한 대표적 사람화된 가변 영역은 표 5 및 표 6에 나타낸다.

[0268] 실시예 3: 제조합 가용성 삼량체성 사람 BAFF 단백질의 생성

[0269] N-말단 His-태그를 갖는 사람 BAFF(72-285)(서열번호 398)는 표준 액체-기반 형질감염을 통해 HEK293-6E 세포에서 일시적으로 발현되었다. 형질감염 96시간 n, 세포를 펠렛화시켰고, 상청액 중의 단백질 발현을 항 6xHis 웨스턴 블롯(서열번호 407로서 개시되어 있는 "6xHis")을 통해 확인하였다. Ni-세파로스 친화성 크로마토그래피를 이용하여 상청액 정제를 완료하였다. 정제된 His-BAFF를 His-태그된 푸린 프로테아제로 절단하여 C-말단 단편(아미노산 134-285, 서열번호 399)을 생성시켰다. 샘플로부터 푸린 및 절단된 N-말단 단편 중을 제거하기 위해, 총 단백질 샘플을 Ni/NTA 드립 컬럼을 통과시켰고, 통과액(flow through)을 수집하였다. 푸린 절단된-huBAFF를 크기 배제 크로마토그래피에 의해 폴리싱하였다. 삼량체성 상태는 분석적 한외여과 분석에 의해 확인되었다.

[0270] His-태그된 사람 BAFF에 대한 서열(72-285):

[0271] HHHHHHNLVYFQGLQGDLSLRAELQGHHAIEKLPAGAGAPKAGLEEAPAVTAGLKIFEPAPGEGNSSQNSRNKRAVQGPETVTQDCLQLIADSETPTIQK

GSYTFVPWLLSFKRGSAL EEKENKILVKETGYFFIYGQVLYTDKTYAMGHLIQRKKVHVFGEDELSLVTFRFCIQNMPETLPNNSCYSAGIAKLEEGDELQLA
IPRENAQISLDGDTVFFGALKLL(서열번호 399)

[0272] 푸린-절단된 사람 BAFF에 대한 서열(134-285):

[0273] AVQGPEETVTQDCLQLIADSETPTIQKGSYTFVPWLLSFKRGSAL EEKENKILVKETGYFFIYGQVLYTDKTYAMGHLIQRKKVHVFGEDELSLVTFRFCIQNM
PETLPNNSCYSAGIAKLEEGDELQLAIPRENAQISLDGDTVFFGALKLL(서열번호 400)

[0274] 실시예 4: 항-BAFF 항체에 대한 결합 및 친화성 데이터(표 7 및 표 8에 나타냄)

[0275] 단백질 A/G 표면 상의 상이한 표면 밀도로 항체를 포획하는 표면 플라즈몬 공명을 이용하여 겔보기 결합 친화도를 평가하였다. 상이한 농도의 가용성 삼량체성 BAFF가 포획된 항체에 걸쳐 유동되었다. 운동학적 값은 1:1 랭뮤어 모델을 이용하여 모든 표면 밀도의 글로벌 피트로부터 값이 얻어지고, 표 7 및 표 8에 보고된다. 임상학적 참조 항체(서열번호 98 및 116을 포함하는 참조 1 및 서열번호 99 및 117을 포함하는 참조 2)를 비교인자들로써 사용하였다.

표 7

항-BAFF 항체의 기능적 억제 및 친화도 측정.

명칭	가용성 삼량체성 huBAFF(52pM) 증화	가용성 60-량체 huBAFF(4.2pM) 증화	mbBAFF 증화	겔보기 친화도
	IC90 (pM) n=2	IC90 (pM) n=2	IC90 (pM) n=1	K _D (pM)**
참조 1	290.0	21.0	1052	<10
참조 2	1000.0	93% @ 67nM	151000	22.2
206G9A10	35.1	0.2	ND*	<10
227D5A7	56.8	0.8	ND	<10
250E5A11	97.5	0.3	ND	<10
235F5B9	107.4	2.2	1050	<10
227D3B11	127.7	1.6	ND	<10
217H12A7	129.4	13.4	ND	<10
210D9B8	155.6	14.0	ND	<10
214G4B7	296.1	3.0	ND	<10
13J018-1A4	304.8	23.0	4650	<10
218H1C10.1	370	41	ND	ND
218H1C10.2	370	ND	ND	ND

* ND: 측정되지 않음

** 검출 한계에서

[0276]

표 8

항-BAFF 항체의 기능적 억제 및 친화도 측정.

명칭	가용성 삼량체성 huBAFF(50pM) 중화		가용성 60-량체 huBAFF(4pM) 중화		잠재적 mbBAFF 중화	
	IC90 (pM)	IC50 (pM)	IC90 (pM)	IC50 (pM)	IC90 (pM)	IC50 (pM)
참조 1	290		102	40	1052	177
참조 2	1000		197985	38298	151000	2180
1002E8A6	824	107	79	29	2087	141
1070A6B7	677	43	56	20	1065	147
1094C4E6	1099	384	20925	4048	175030	2561
27I21-3C7	326	55	33	11	ND*	ND
317H2A6	327	97	13	4	ND	ND
319B8A12	331	91	24	8	ND	ND
320F9C5	3107	110	24	10	ND	ND
323E9D1	312	148	23	6	ND	ND
332C1B12	457	99	40	12	ND	ND
344B9D9	352	102	32	11	ND	ND
348A6C1	329	110	29	9	ND	ND
352G11A10	444	99	90	21	ND	ND
363D4A10	473	21	23	9	ND	ND
381A6A9	240	44	42	17	ND	ND
384D5A2	765	42	44	15	ND	ND
394F5A5	433	16	29	7	ND	ND
409F12A11	390	31	44	16	ND	ND
418F6D9	491	38	154	27	ND	ND
431G5A3	336	28	100	21	ND	ND
435A6B3	294	23	26	10	ND	ND
436H2C12	408	27	37	15	ND	ND
436H6A9	266	26	27	10	ND	ND
440E9D12	259	31	31	11	ND	ND
441E6F2	293	43	37	16	ND	ND
443C11A12	309	33	30	13	ND	ND
444G1A10	284	25	35	12	ND	ND
450A2A7	602	36	130	24	ND	ND
456H11B7	299	32	37	12	ND	ND
537G7A6	329	28	39	13	ND	ND
551H4D6	257	110	1979	234	ND	ND
560H2A7	324	35	30	13	ND	ND
606H7F8	378	29	44	12	ND	ND

* ND: 측정되지 않음

[0277]

[0278]

실시예 5: 가용성 삼량체성 사람 BAFF에 대한 항체의 기능적 억제(표 7 및 표 8, 및 도 1에 나타냄)

[0279]

항체를, 사람 BAFF 수용체(BAFFR)의 가용성 삼량체성 사람 BAFF 활성화를 중화시키는 능력에 대해 평가하였다. 고정 농도의 삼량체성(52pM) BAFF를, 검정 배지 중에 재조합 사람 BAFFR을 발현하는 CHO 세포 및 루시페라제 리포터 시스템과 함께 혼합시켰고, 변하는 용량의 항-BAFF 항체 존재 하에 37°C, 5% CO₂의 인큐베이터에서 24시간 동안 자극하였다. 인큐베이션 종료시 루시페라제 발현을 평가하여 달성된 중화의 수준을 정량하였다. 항체 용량 적정 루시페라제 억제 결과의 플롯으로부터 IC50 및 IC90 값을 측정하였다. 임상학적 참조 항체(참조 1 및 참조 2)를 비교인자들로써 사용하였다.

[0280]

실시예 6: 재조합 가용성 60-량체 사람 BAFF 단백질의 생성

[0281]

Clontech(pLVX-IRES-ZsGreen)로부터의 렌티바이러스 기반 기술을 이용하여 N-말단 His-태그(서열번호 401)를 갖는 사람 BAFF(134-285)를 발현하는 안정한 HEK293F 세포를 생성시켰다. 렌티바이러스 세포주는 Clontech의 표준 프로토콜을 이용하여 생성되었고, 녹색 형광성 단백질을 발현하는 세포를 분류함으로써 고-발현 세포를 농축시켰다. BAFF(134-285) 발현 HEK293F 세포를 펠렛화하기 전에 세포를 96시간 동안 인큐베이션하였고, 상청액의 발현은 항 6xHis 웨스턴 블롯(서열번호 407로서 개시되어 있는 "6xHis")으로 확인하였다. 상청액 정제는 제 1 단계로서 Ni-세파로스 친화성 크로마토그래피를 이용하여 완료하였다. 친화성 정제된 BAFF(134-285)는 Sephacryl S-400 수지를 이용한 크기 배제 크로마토그래피에 의해 폴리싱하였다. 60-량체 BAFF는 보다 큰 응집체 및 소 분자량 중 돌 다로부터 분리된 주요 피크로서 용출되었다. 60-량체 BAFF의 분자량은 분석적 한외여과 및 SEC-다중 각 레이저 광 산란 검출기 시스템에 의해 확인하였다.

[0282]

His-HuBAFF(134-285)에 대한 서열:

- [0283] HHHHHHNLVYFGAVQGPETVTQDCLQLIADSETPTIQKGSYTFVWPWLLSFKRGSALAEKKNKILVKETGYFFIYGVLYTDKTYAMGHLIQRKKVHVFGE LSLVTLFRCIQNMPETLPNNSCYSAGIAKLEEGDELQLAIPRENAQISLDGDTVFFGALKLL(서열번호 401)
- [0284] 실시예 7: 가용성 60-량체 사람 BAFF에 대한 항체의 기능적 억제(표 7 및 표 8에 나타냄)
- [0285] 항체를, 사람 BAFF 수용체(BAFFR)의 가용성 60-량체 사람 BAFF 활성화를 중화시키는 능력에 대해 평가하였다. 고정 농도의 60-량체(4.2pM) BAFF를, 검정 배지 중에 재조합 사람 BAFFR을 발현하는 CHO 세포 및 루시페라제 리포터 시스템과 함께 혼합시켰고, 변하는 용량의 항-BAFF 항체 존재 하에 37°C, 5% CO₂의 인큐베이터에서 24시간 동안 자극하였다. 인큐베이션 종료시 루시페라제 발현을 평가하여 달성된 중화의 수준을 정량하였다. 항체 용량 적정 루시페라제 억제 결과의 플롯으로부터 IC50 및 IC90 값을 측정하였다. 임상학적 참조 항체(참조 1 및 참조 2)를 비교인자들로써 사용하였다.
- [0286] 실시예 8: mbBAFF에 대한 항체의 기능적 억제(표 7 및 표 8, 및 도 2에 나타냄)
- [0287] 항체를, 사람 BAFF 수용체(BAFFR)의 사람 막-결합된 BAFF(mbBAFF) 활성화를 중화시키는 능력에 대해 평가하였다. 간략하게, 재조합 사람 전장 BAFF 서열을 과발현하는 차이니스 햄스터 난소(CHO) 세포를 생성시켰고, 세포 관련(mbBAFF) BAFF의 공급원으로서 사용하였다. mbBAFF-CHO를 실온에서 1시간 동안 간헐적으로 혼합 하면서 파라포름알데하이드 중에 고정시켰다. 고정된 세포를 세척하였고, 37°C 및 5% CO₂에서 밤새 인큐베이션 하기 위해 완전 배지에 재현탁시켰다. 다음날, 고정된 mbBAFF 세포를 검정 배지 중에 재조합 사람 BAFFR 및 루시페라제 리포터 시스템을 발현하는 CHO 세포와 1:3 비로 혼합하였고, 변하는 용량의 항-BAFF 항체의 존재 하에 37°C 및 5% CO₂의 인큐베이터에서 24시간 동안 자극하였다. 인큐베이션 종료시 루시페라제 발현을 평가하여 달성된 중화의 수준을 정량하였다. 항체 용량 적정 루시페라제 억제 결과의 플롯으로부터 IC50 및 IC90 값을 측정하였다. 임상학적 참조 항체(참조 1 및 참조 2)를 비교인자들로써 사용하였다.
- [0288] BAFF는 3개의 형태: 막 결합된 BAFF(mbBAFF), 가용성 삼량체 BAFF(sBAFF) 및 가용성 60-량체 BAFF로 존재할 수 있다. 정상 및 질환 생리에서의 BAFF의 각종 형태들의 상대적 중요성은 익히 이해되어 있지 않다. 이전의 연구에서, 가용성 BAFF는 단일 실체로서 처리되었다(Manetta et al., Journal of Inflammation Research, 2014:7, 121-131). 본 발명에서, 가용성 삼량체 및 60-량체 사람 BAFF 단백질, 및 사람 mbBAFF가 명확하게 생성되었고, 이들의 중합체성 상태가 확인되었다. 기능적 검정에서, 본원에 기술된 신규한 항-BAFF 항체는, 사람 BAFF 수용체(BAFFR)의 가용성 삼량체 사람 BAFF, 가용성 60-량체 사람 BAFF 및 막-결합된 사람 BAFF 활성화를 중화시키는 이들의 능력에 있어서 2개의 참조 항체(참조 1 및 참조 2)와는 상이한 프로파일을 나타냈다.
- [0289] 실시예 9: 항체의 에피토프 맵핑
- [0290] 수소/중수소 교환 질량 분광법(HXMS)을 이용하여 사람 BAFF(부분서열(subsequence) 아미노산 위치 134-285, 중앙 피사 인자 리간드 상과 구성원 13b, 가용성 형태)에 결합하는 마우스 가변 영역(표 1 및 표 2)을 포함하는 IgG 항체의 에피토프를 맵핑하였다. 이러한 방법은 BAFF의 아미드 백본 수소의 D₂O로 교환되는 감수성을 측정 하였다. BAFF 단독으로 그리고 (중수소와 함께) 항체가 부가된 BAFF로 실험을 수행하였다. 따라서, 항체의 결합으로 인해 교환으로부터 유의한 보호를 나타내는 BAFF 서열의 영역이 동정되었다. 상기 방법의 해상도는 펩신으로의 분해에 의해 생성된 펩타이드에 의해 측정된다. 이들 BAFF 유도된 펩타이드는, 표준 정밀 질량 및 HPLC MS/MS 기술을 사용하는 교환되지 않은 샘플을 이용한 추가의 대조군 실험에 의해 확인되었다.
- [0291] 재조합 사람 BAFF를 사용하였다(서열번호 401). 각각의 단백질 + 항체 샘플에 대해, 등몰량의 BAFF(0.48mg/mL) 및 항체를 실온에서 15분 동안 인큐베이션하였다. 모든 샘플 취급에 대해 LEAP HDX-PAL 시스템을 사용하였다. LEAP 로봇 시스템(25°C로 유지된 교환 플레이트, 샘플/4°C로 유지된 켄치 플레이트)을 이용하여, 8mL의 샘플을 80mL의 교환 완충액(D₂O 중의 10mM NaH₂PO₄, pH=7.4 또는 H₂O 중의 10mM NaH₂PO₄, pH=7.4)에 첨가하였고, 혼합하였고, 다양한 시간(60, 120 및 240초) 동안 교환되도록 하였다. 이어서, 이 용액의 80mL를 80mL의 켄치 완충액(4M 구아니딘-HCl, 0.5M TCEP-HCl)에 이동시켰고, 혼합하였고, 4°C에서 60초 동안 유지하였다. 이어서, 이 용액의 60mL를 펩신 컬럼(2.1mm x 30mm, Applied Biosystems)에 주입하여 유동시켰고, Michrom C18 트랩 카트리 지 상에 유동시켰다. 카트리지를 H₂O + 0.1% 포름산으로 100 μ l/분으로 2분 동안 세척하였다. 이어서, 밸브를 전환하였고, 카트리지는 Phenomenex Jupiter C5 컬럼, 1.0 x 50mm, 5 μ m, 300A 상에 용출되었다. 이동상 A는 물/아세트니트릴/포름산(99/1/0.1)이었고, 이동상 B는 아세트니트릴/물/포름산(95/5/0.1)이었다. 유속은 100 μ l/분이었다. 농도구배는 0분(0%B), 6분(40%B), 7분(40%B), 8분(90%B), 10분(90%B), 11분(0%B)이었다. LEAP 시스템은 이동상을 약 4°C로 사전냉각시킨다. 질량 분광법은 Thermo Orbitrap Velos(0900865)에 대해 수

행한다. (D20 완충제로의 교환을 정량하기 위해 사용된) MS 실험에 관해서, 14분 동안의 300 내지 2000의 단일 스캔 방법을 해상도 60,000으로 사용하였다. (H20 교환 완충제로의 ID 펩타이드에 사용된) MS/MS 실험에 관해서, 7회 스캔을 이용한 방법을 14분 동안 사용하였다. 제1 스캔은 해상도 60,000으로 300 내지 2000의 전체 범위 스캔이었다. 후속적 스캔들은 스캔 #1로부터의 6개의 가장 강력한 이온들의 CID 스캔이었다. 단리 폭은 1.5amu이었고, 충돌 에너지는 35V였고, 활성화 시간은 30msec이었다.

[0292] MS/MS 데이터는 프로그램 Proteome Discoverer 1.3(ThermoScientific)으로 분석하였다. 간략하게, 당해 프로그램은 단백질 서열의 영역을 매칭하기 위해 정확한 분자량의 전구체 이온 및 생성물 이온에 대한 단편화 데이터를 사용한다. 이러한 분석으로부터, 펩신으로부터 생성된 펩타이드가 동정되었다. MS 데이터는 인-하우스 프로그램 BI-SHAFT로 분석하였다. 간략하게, 펩신 펩타이드의 목록 미 이들의 전하 상태 및 체류 시간, 및 단백질 서열을 입력하였다. 이어서, 프로그램은 정확한 질량 기준을 충족시키는 데이터를 서칭하고 동위원소 분포의 평균 분자량을 산출한다. 오류를 확인하기 위해 데이터를 검사하고, 오류가 발생하는 경우, 필요에 따라 마이크로소프트 엑셀을 이용하여 수동 계산을 수행한다. 보호 영역은 대조군 데이터(단백질 단독)를 실험 데이터(항체를 갖는 단백질)에 비교함으로써 확인된다. 보호 영역은 결합의 지표이다.

[0293] 항체의 결합으로 인하여 교환으로부터의 유의한 보호를 나타내는 BAFF 서열의 영역(서열번호 49/67, 57/75, 41/58, 43/61, 45/63, 47/65, 51/69 및 53/71을 포함하는 경/중쇄)은 아미노산 잔기 17 내지 31(서열번호 403), 68 내지 90(서열번호 404), 126 내지 137(서열번호 405) 및 137 내지 145(서열번호 406)로서 동정되었다.

표 9

에피토프 맵핑 서열.

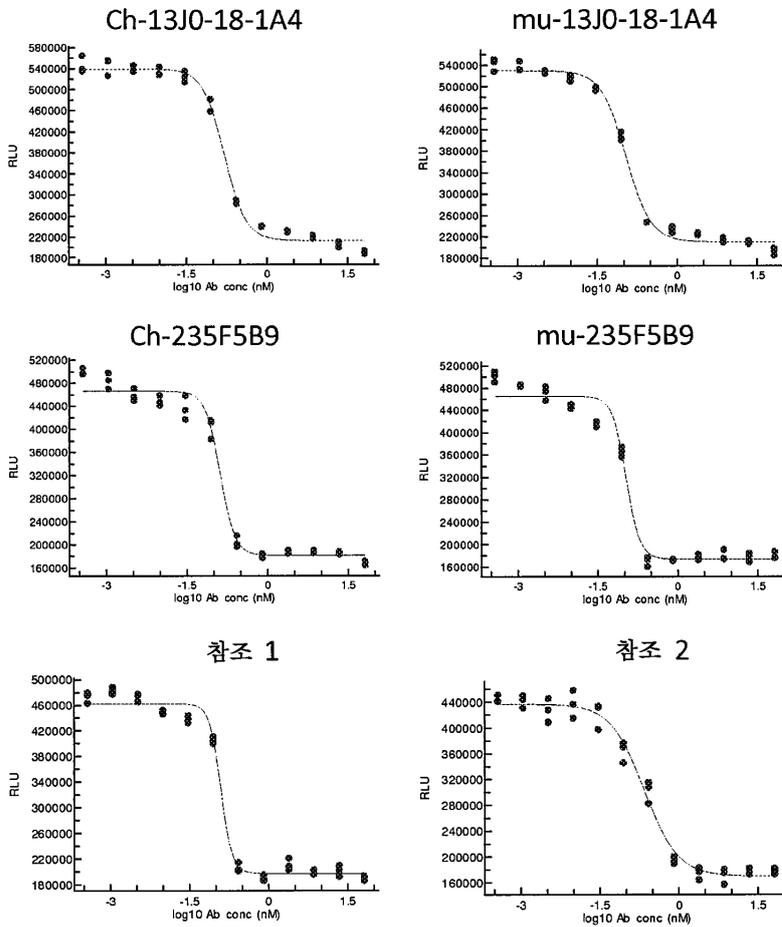
명칭	아미노산 서열
제조합 사람 BAFF	MAVQGPHEETVTQDCLQLIADSETPTIQKGSYTFVPWLLSF KRGSALEEKENKIVKETGYFFIYGQVLYTDKTYAMGHLI QRKKVHVFGEDELSVTLFRICIQNMPETLPNNSCYSAGIAK LEEGDELQLAIPRENAQISLDGDVTFFGALKLL (서열번호 402)
아미노산 위치 17-31*	IADSETPTIQKGSYT (서열번호 403)
아미노산 위치 68-90*	YTDKTYAMGHLIQRKKVHVFGEDE (서열번호 404)
아미노산 위치 126-137*	LQLAIPRENAQI (서열번호 405)
아미노산 위치 137-145*	ISLDGDVTF (서열번호 406)

*N^o 양자 수에 대해 계수되지 않은 제조합 사람 BAFF의 메티오닌.

[0294]

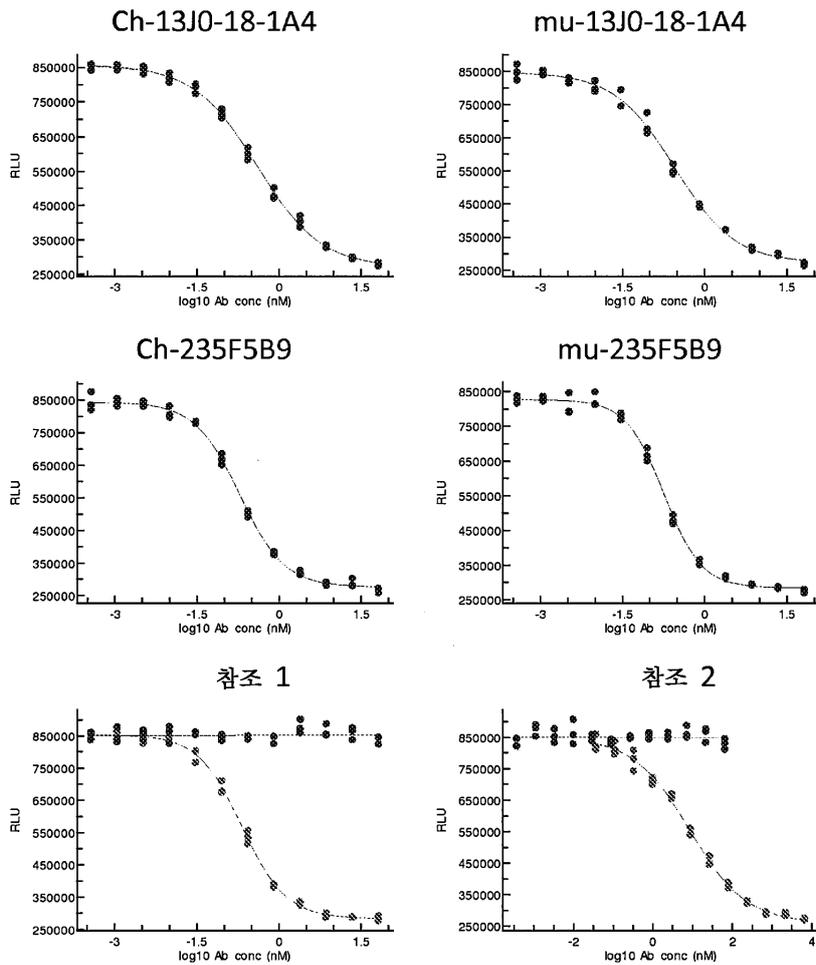
도면

도면1



명칭	IC90 nM	IC50 nM
Ch-13J0-18-1A4	0.45	0.16
mu-13J0-18-1A4	0.35	0.11
Ch-235F5B9	0.27	0.13
mu-235F5B9	0.21	0.11
참조 1	0.21	0.12
참조 2	1.12	0.22

도면2



명칭	IC90 nM	IC50 nM
Ch-13J0-18-1A4	7.85	0.41
mu-13J0-18-1A4	4.65	0.29
Ch-235F5B9	1.55	0.19
mu-235F5B9	1.05	0.18
참조 1	1.64	0.21
참조 2	>90% @ 200 nM	8.60

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

<120> NOVEL ANTI-BAFF ANTIBODIES

<130> 09-0625-US-2

<150> US 61/934,124

<151> 2014-01-31

<160> 407

<170> KopatentIn 3.0

<210> 1

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 1

Lys Ala Ser Gln Asn Ala Gly Ala Ala Val Ala

1 5 10

<210> 2

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 2

Ser Ala Ser Asn Arg Tyr Thr

1 5

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 3

Gln Gln Tyr Arg Ser Tyr Pro Arg Thr

1 5

<210> 4

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 4

Gln Gln Tyr Arg Ser Phe Pro Arg Thr

1 5

<210> 5

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 5

Lys Ala Ser Gln Asn Ala Gly Ile Asp Val Ala

1 5 10

<210> 6

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 6

Ser Thr Ser Asn Arg Tyr Thr

1 5

<210> 7

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 7

Leu Gln Tyr Arg Ser Tyr Pro Arg Thr

1 5

<210> 8

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 8

Ser Lys Ser Asn Arg Tyr Thr

1 5

<210> 9

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 9

Leu Gln Tyr Arg Ser Tyr Pro Arg Thr

1 5

<210> 10

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 10

Lys Ala Ser Gln Asn Ala Gly Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 11

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 11

Ser Ala Phe Asn Arg Tyr Thr

1 5

<210> 12

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 12

Gln Gln Tyr Arg Ser Tyr Pro Arg Thr

1 5

<210> 13

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 13

Lys Ala Ser Gln Ser Val Gly Ile Ala Val Ala

1 5 10

<210> 14

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 14

Gln Gln Tyr Ser Arg Tyr Pro Arg Thr

1 5

<210> 15

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 15

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Asn Arg Leu Asn

1 5 10

<210> 16

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 16

Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser

1 5

<210> 17

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 17

Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Phe Thr

1 5

<210> 18

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 18

Gly Tyr Thr Phe Ser Ile Phe Cys Ile His

1 5 10

<210> 19

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 19

Arg Ile Asp Pro Ser Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Glu

1 5 10 15

Ser

<210> 20

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 20

Gly Glu Asp Leu Leu Val Arg Thr Asp Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 21

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 21

Gly Tyr Thr Phe Ser Ile Phe Cys Val His

1 5 10

<210> 22

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 22

Gly Glu Asp Leu Leu Val Arg Thr Asp Ala Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 23

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 23

Gly Tyr Thr Phe Ser Ile Phe Cys Ile His

1 5 10

<210> 24

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 24

Arg Ile Asp Pro Ser Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Arg Phe Glu

1 5 10 15

Asn

<210> 25

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 25

Gly Tyr Ser Phe Ser Thr Phe Phe Ile His

1 5 10

<210> 26

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 26

Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Glu

1 5 10 15

Ser

<210> 27

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 27

Gly Glu Asp Leu Leu Ile Arg Thr Asp Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 28

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 28

Gly Tyr Ser Phe Ser Thr Phe Phe Ile His

1 5 10

<210> 29

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 29

Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ala Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Glu

1 5 10 15

Ser

<210> 30

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 30

Gly Glu Asp Leu Leu Ile Arg Thr Asp Ala Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 31

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 31

Gly Tyr Thr Phe Ser Thr Phe Leu Ile His

1 5 10

<210> 32

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 32

Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Glu

1 5 10 15

Arg

<210> 33

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 33

Gly Glu Asp Leu Leu Leu Arg Thr Asp Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 34

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 34

Gly Tyr Thr Phe Ile Thr Tyr Trp Met His

1 5 10

<210> 35

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 35

Gly Ile Asp Pro Asn Ser Gly Val Ile Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Ser

<210> 36

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 36

Gly Tyr Ser Phe Ser Thr Phe Cys Ile His

1 5 10

<210> 37

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 37

Asp His Ile Phe Ser Ile His Trp Met Gln

1 5 10

<210> 38

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 38

Glu Ile Phe Pro Gly Ser Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 39

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 39

Gly Ala Phe Asp Tyr

1 5

<210> 40

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 40

```

gacattgtga tgaccagtc tcaaaaattc atgtccacaa cagtaggaga cagggtcagc      60
atcacctgca aggccagtc gaatgcggtt gctgctgtag cctggtttca acagaaacca    120

ggacaatctc ctaaactact gatttactca gcatccaatc ggtatactgg agtcctgat     180
cgcttcacag gcagtggatc ggggacagat ttactctca ccattagcaa tgtgcagtct    240
gaggacctgg cagattatat ctgtcaacaa tacagaagct atcctcggac gttcggagga    300
ggcaccaagc tggaaatcaa a                                             321
    
```

<210> 41

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 41

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Thr Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ala Gly Ala Ala

20 25 30

Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Ile Cys Gln Gln Tyr Arg Ser Tyr Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 42

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 42

gacattgtga tgaccagtc tcaaaaattc atgtccaca cagtaggaga cagggtcagc 60

atcacctgca aggccagtca gaatgcgggt gctgctgtag cctggtttca acagaaaccg 120

ggacaatctc ctaaattact gatttactca gcatccaatc ggtatactgg agtccctgat 180

cgcttcacag gcagtggatc ggggacagat ttactctca ccattagcaa tgtgcagtct 240

gaggacctgg cagattatat ctgtcaacaa tacagaagct ttctcggac gttcggagga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa a 321

<210> 43

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 43

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Thr Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ala Gly Ala Ala

20 25 30

Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Ile Cys Gln Gln Tyr Arg Ser Phe Pro Arg
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 44

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 44

gacattgtga tgaccagtc tcaaaaattc atgtccacaa cagtaggaga cagggtcagc 60
 atcacctgca aggccagtc gaatgcgggt gctgctgtag cctggttca acagaaacca 120
 ggacaatctc ctaaactact gatttactca gcatccaate ggtatactgg agtcctgat 180
 cgcttcacag gcagtggatc ggggacagat ttcactctca ccattaccaa tgtgcagtct 240
 gaggacctgg cagattatat ctgtcaacaa tacagaagct ttcctcggac gttcggagga 300
 ggcaactaagc tggaaatcaa a 321

<210> 45

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 45

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Thr Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ala Gly Ala Ala
 20 25 30
 Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
 50 55 60

Phe Ser Thr Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ala Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Tyr Asn Val Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Leu Gln Tyr Arg Ser Tyr Pro Arg
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 48

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 48

gacattgtga tgaccagtc tcaaaaaatc atgtccacaa cagtgggaga cagggtcagc 60
 atcacctgca aggccagtc gaatgagggt attgatgtag cctggtttca acagaaacca 120
 agacaatctc ctaaactact gattttctca aaatccaatc gatatactgg agtcccagat 180
 cgcttcgcag gcagtggatc ggggacagat ttactctca ccatttaca tgtgcagtct 240
 gaagacctgg cagattatit ctgtctgcaa tatagaagtt atcctcggac gttcggagga 300
 ggcaccaagc tggaaatcaa a 321

<210> 49

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 49

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Ile Met Ser Thr Thr Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ala Gly Ile Asp
 20 25 30

Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Arg Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45
 Phe Ser Lys Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ala Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Tyr Asn Val Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Leu Gln Tyr Arg Ser Tyr Pro Arg
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 50

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 50

gacattgtga tgaccagtc tcaaaaattc atgtccacaa cagtaggaga cagggtcagc 60
 atcacctgca aggccagtca gaatcgggt actgctgtag cctggtttca acagaaacca 120
 ggacaatctc ctaaactact gatttactca gcatttaatc ggtatactgg agtcctgat 180
 cgcttcacag gcagtggatc ggggacagat ttactctca ccattagcaa tatgcagtct 240
 gaagacctgg cagattatat ctgtcaacaa tatagaagct atcctcggac gttcggagga 300

gacaccaagc tggaaatcaa a 321

<210> 51

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 51

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Thr Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ala Gly Thr Ala
 20 25 30
 Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Phe Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Met Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Ile Cys Gln Gln Tyr Arg Ser Tyr Pro Arg
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 52

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide

<400> 52

gacattgtga tgaccagtc tcaaaaattc gtgtccacaa cactagggga cagggtcagc 60
 atcacctgca aggccagtca gagtgtgggt attgctgtag cctggtatca acagaaacca 120
 ggacattctc ctaacctact gattttctca acatccaatc gctacactgg agtcctgat 180
 cgcttcacag gcagcggatc tgggacagat ttcactctca ccattagcga tgtgcagtct 240
 gaagacctgg cagattattt ctgtcagcaa tatagcaggt atcctcggac gttcgggtgga 300

ggcaccaage tggagatcaa a 321

<210> 53

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 53

<210> 59

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 59

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

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

 20 25 30

Cys Ile His Trp Val Gln Gln Arg Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile

 35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ser Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

 50 55 60

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

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

 85 90 95

Ala Arg Gly Glu Asp Leu Leu Val Arg Thr Asp Ala Met Asp Tyr Trp

 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

 115 120

<210> 60

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 60

caggtccaac tgcagcagcc tggggctgaa cttgtgaagc ctggggcttc agtgaagctg 60

tcttgcaagg ctcttggtca caccttcagt attttctgtg tacactgggt gcaacagagg 120

cctggacgag gccttgagtg gattggaagg attgaccta gtagtggagg tactaagtac 180
aatgagaagt tcgagagcaa ggccacactg actgtagaca aatcgtccag cacagcctac 240
atgcagctca gcagcctgac acctgaggac tctgcggtct attattgtgc aagaggggag 300
gatttattag tacggacgga tgctctggac tactggggtc aaggatcctc agtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 61

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 61

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Cys Val His Trp Val Gln Gln Arg Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ser Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Pro Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Glu Asp Leu Leu Val Arg Thr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Ser Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 62

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 62

```

caggtccaac tgcagcagcc tgggactgag cttgtgaagc ctggggcttc agtgaagctg      60
tcctgcaagg ctcttgcta caccttcagt atcttctgta tacactgggt gcaacagagg      120
cctggacgag gccttgagtg gattggaagg attgatccta gtagtggtgg cactaaatat      180
aatgagaggt tcgaaaacaa ggccacactg actgtagaca aatcctccag cacagcctac      240
atgcagctca gcagtctgac atttgaggac tctgcggtct attattgtgc aagaggggag      300
gatttattag tacggacgga tgctatggac tactggggtc aaggaacctc agtcaccgtc      360

```

tcctca 366

<210> 63

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 63

```

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

```


<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 71

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Thr Glu Phe Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ile Thr Tyr

 20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile

 35 40 45

Gly Gly Ile Asp Pro Asn Ser Gly Val Ile Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

 50 55 60

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Pro Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

 85 90 95

Ala Arg Gly Glu Asp Leu Leu Ile Arg Thr Asp Ala Met Asp Tyr Trp

 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

 115 120

<210> 72

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 72

caggtccaac tgcagcagcc tggggctgag tttgtgaagc ctggggcttc agtgaagctg 60

tcctgcaagg ctcttggcta ctcttcagt accttctgta tacactgggt gcagcagagg 120

cctgggcgag gccttgagtg gattggaagg attgatccta atagtgggtg tactaaatac 180

aatgagaagt tcgagagtaa ggccacactg actatagaca aacctccag tacagcctac 240

gtgcacctca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attattgtgc aagaggggag 300

gatttattga tacggacgga tgctatggac tactggggtc aaggaacctc agtcaccgtc 360

tctctca 366

<210> 73

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 73

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Phe Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Cys Ile His Trp Val Gln Gln Arg Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Val His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Glu Asp Leu Leu Ile Arg Thr Asp Ala Met Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 74

<211> 342

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 74
 caggttcagc tgcagcagtc tggacctgag gtggtgaggc ctggggcttc agtgaagata 60
 tcttgaagg ctctgacca tattttcagt atccactgga tgcagtgggt aagacagagg 120

 cctggaccgg gccttgagtg gattggagag attttctctg gaagtgttac tactgattat 180
 aatgagaaat tcaagggcaa ggccacagtg acggtagata gaggctccag gtcagcctac 240
 atgcagtcca acagcctgac atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagcggagcc 300
 tttgactact ggggccaagg caccactctc acagtctctt ca 342

<210> 75

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 75

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Val Val Arg Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Pro Asp His Ile Phe Ser Ile His

20 25 30

Trp Met Gln Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Pro Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Gly Ser Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Val Thr Val Asp Arg Gly Ser Arg Ser Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Phe Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Ser Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 76

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 76

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Asn Arg Leu Ser

1 5 10

<210> 77

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 77

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Asn Arg Leu His

1 5 10

<210> 78

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 78

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Asn Arg Leu Pro

1 5 10

<210> 79

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 79

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Asn Arg Leu Arg

1 5 10

<210> 80

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 80

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Asn Arg Leu Met

1 5 10

<210> 81

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 81

Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Thr Phe Phe Ile His

1 5 10

<210> 82

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 82

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Asn Arg

20 25 30

Leu Ser Trp Leu Gln Gln Glu Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile

35 40 45

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

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 84

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Asn Arg

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Glu Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Lys Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Val Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 85

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 85

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Asn Arg

20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Lys Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Phe
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 86

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 86

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Asn Arg
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Lys Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Arg Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Val Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Phe
 85 90 95
 Thr Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 87

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 87

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Asn Arg

 20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile

 35 40 45

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

 50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Val Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Phe

 85 90 95

Thr Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

 100 105

<210> 88

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 88

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Asn Arg

 20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile

 35 40 45

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

 50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

<400> 90

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Asn Arg
 20 25 30
 Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
 35 40 45

 Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Arg Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Ser Pro Phe
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 91

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 91

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Asn Arg
 20 25 30
 Leu Met Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
 35 40 45

 Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Arg Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ala Gly Ile Asp
 20 25 30
 Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

 Tyr Ser Lys Ser Asn Arg Tyr Thr 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 Leu Gln Tyr Arg Ser Tyr Pro Arg
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 94

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 94

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ala Gly Ile Asp
 20 25 30
 Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

 Tyr Ser Lys Ser Asn Arg Tyr Thr 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 Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Arg Ser Tyr Pro Arg

1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ala Gly Ile Asp
 20 25 30
 Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

 Phe Ser Lys Ser Asn Arg Tyr Thr 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 Leu Gln Tyr Arg Ser Tyr Pro Arg
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 97

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 97

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ala Gly Ile Asp
 20 25 30
 Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

 Tyr Ser Lys Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp 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 Leu Gln Tyr Arg Ser Tyr Pro Arg
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 98

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 98

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

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

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 99
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 99
 Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln

 1 5 10 15
 Thr Val Arg Val Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
 20 25 30
 Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
 35 40 45
 Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu

 65 70 75 80
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His
 85 90 95
 Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
 100 105 110
 Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
 115 120 125
 Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly

 130 135 140
 Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly

<210> 101

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 101

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Pro Asp His Ile Phe Ser Ile His

 20 25 30

Trp Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

 35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Gly Ser Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Glu Lys Phe

 50 55 60

Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

 85 90 95

Ala Ser Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val

 100 105 110

Ser Ser

<210> 102

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 102

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Pro Asp His Ile Phe Ser Ile His

20 25 30

Trp Met Gln Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Glu Ile Phe Pro Gly Ser Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Val Thr Val Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Ser Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
 100 105 110
 Ser Ser

<210> 103

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 103

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Asp His Ile Phe Ser Ile His
 20 25 30

Trp Met Gln Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Glu Ile Phe Pro Gly Ser Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Val Thr Val Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
 100 105 110

Ser Ser

<210> 104

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 104

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Pro Asp His Ile Phe Ser Ile His
 20 25 30

Trp Met Gln Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Gly Ser Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Lys Val Thr Val Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95

Ala Ser Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
 100 105 110

Ser Ser

<210> 105

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 105

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Asp His Ile Phe Ser Ile His

 20 25 30

Trp Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

 35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Gly Ser Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Glu Lys Phe

 50 55 60

Lys Gly Lys Val Thr Val Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

 85 90 95

Ala Ser Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val

 100 105 110

Ser Ser

<210> 106

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 106

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Pro Asp His Ile Phe Ser Ile His

 20 25 30

Trp Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

 35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Gly Ser Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Ala Thr Val Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95

Ala Ser Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
 100 105 110
 Ser Ser

<210> 107

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 107

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Asp His Ile Phe Ser Ile His
 20 25 30

Trp Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Gly Ser Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
 100 105 110
 Ser Ser

<210> 108

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 108

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Pro Asp His Ile Phe Ser Ile His
 20 25 30

Trp Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Gly Ser Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Lys Val Thr Val Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Ser Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
 100 105 110

Ser Ser

<210> 109

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 109

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Asp His Ile Phe Ser Ile His
 20 25 30

Trp Met Gln Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Glu Ile Phe Pro Gly Ser Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Lys Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Ser Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
 100 105 110

Ser Ser

<210> 110

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 110

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Thr Phe
 20 25 30

Phe Ile His Trp Ile Gln Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ala Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

Glu Ser Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Glu Asp Leu Leu Ile Arg Thr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 111
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide
 <400> 111

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Thr Phe
 20 25 30

Phe Ile His Trp Ile Gln Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ala Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

Glu Ser Lys Val Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Glu Asp Leu Leu Ile Arg Thr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 112
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 112

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Ile His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ala Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Glu Ser Lys Val Thr Leu Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Glu Asp Leu Leu Ile Arg Thr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 113

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 113

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Ile His Trp Val Gln Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ala Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

Glu Ser Lys Val Thr Leu Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Glu Asp Leu Leu Ile Arg Thr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 114

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 114

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ala Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Glu Ser Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Glu Asp Leu Leu Ile Arg Thr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 115

<211> 122

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 115

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Thr Phe
 20 25 30
 Phe Ile His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ala Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Glu Ser Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Glu Asp Leu Leu Ile Arg Thr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 116

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 116

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

1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
 20 25 30
 Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60
 Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Gly Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Phe Asp Tyr
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 130 135 140
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
 195 200 205
 Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
 210 215 220
 Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
 225 230 235 240
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
 260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
 405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 435 440 445

Gly Lys
 450

<210> 117
 <211> 452
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 117

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Asn Asn Asn
 20 25 30
 Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Gly Ile Ile Pro Met Phe Gly Thr Ala Lys Tyr Ser Gln Asn Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Ala Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Gly Thr Ala Ser
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Arg Asp Leu Leu Leu Phe Pro His His Ala Leu Ser Pro
 100 105 110
 Trp Gly Arg Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
 130 135 140
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
 195 200 205
 Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
 210 215 220
 Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 225 230 235 240

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide

<400> 118

```

gacatcaaaa tgaccagtc tccatcttc atgtatgcat ctctaggaga gagagtcact      60
atcacttgca aggcgagtc ggacattaat agctatttaa cctggttcca gcagaaacca      120
gggaaatctc ctgagacct gatctatcgt gcaaacagat tggatatctgg ggtcccatca      180
aggttcagtg gcagtggatc tgggcaagat tattctctca ccatcagcag cctggaatat      240
gaagatatgg gaatttattc ttgtctacag tatgatgagt ttccgtacac gttcggaggg      300
gggaccaagc tggaaataaa a                                             321
  
```

<210> 119

<211> 107

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 119

```

Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly
1           5           10           15
Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr
           20           25           30
Leu Thr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Glu Thr Leu Ile
           35           40           45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
           50           55           60
Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr
65           70           75           80
Glu Asp Met Gly Ile Tyr Ser Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr
           85           90           95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
           100          105
  
```

<210> 120

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 120

```

gatgttgga tgacccaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc      60
atctcttga gatgtagtca gacgcttgta cacagtaatg gaaacacgta ttacattgg      120
tacctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtttc cgaccgattt      180
tctggggccc cagacaggtt cagtggcagt ggatcagga cagatttcac actcaggatc      240
agcagagtgg aggctgacga tctgggagtt tatttctgct ctcaaagtac acatgttccg      300

ctcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaa                                336
    
```

<210> 121

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 121

```

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1           5           10          15
Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Cys Ser Gln Ser Leu Val His Ser
           20           25           30
Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

           35           40           45
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asp Arg Phe Ser Gly Val Pro
           50           55           60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Arg Ile
65           70           75           80
Ser Arg Val Glu Ala Asp Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
           85           90           95
    
```

Thr His Val Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105 110

<210> 122

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 122

gacattgtga tgaccagtc tcacaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcacc 60
 atcacctgca aggccagtca ggatgtggct actgctgtag cctggtatca acagaaacca 120
 gggcaatctc ctaaactact aatttactgg gcatccacc ggacactgg agtccctgat 180
 cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccattagcaa tgtgcagtct 240

gaagacttgg caaattatit ctgtcagcaa tatagcaact atccgtacac gttcggaggg 300
 gggaccacgc tggaaataaa a 321

<210> 123

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 123

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ala Thr Ala
 20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
 65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Asn Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser Asn Tyr Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Thr Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 124

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide

<400> 124

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ttatctgcct ctctgggaga aagagtcagt 60
 ctcaattgtc gggcaagtca ggacattggt aataggttaa actggcttca gcaggcacca 120
 gatggaacta ttaaacgect gatctacgcc acatccagtt tagattctgg tgtccccaaa 180
 aggttcagtg gcagtcggtc tgggtcagat tattctctca ccatcagcag ccttgaatct 240

gaagattttg tagactatta ctgtctacaa tatgctagtt atccattcac gttcggcacg 300
 gggacaaaat tggaaataaa a 321

<210> 125

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 125

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Val Ser Leu Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Asn Arg
 20 25 30

Leu Asn Trp Leu Gln Gln Ala Pro Asp Gly Thr Ile Lys Arg Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Asp Ser Gly Val Pro Lys Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Thr Ser Ala Ser Asn Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Val Ser Asn Val Gln Ser
 65 70 75 80
 Val Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser Asn Tyr Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105

<210> 128

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 128

gacattgtga tgaccagtc tcaaaaattt gtgtcgacaa gattggaga cagggtcagc 60
 atcacctgca aggccagtc gaatgtgggc gctgctgtag tctggtatca acagaaatca 120
 ggccaacctc ctaaactact gattaggtca gcatccaatc ggtacattgg agtccctgat 180
 cgcttcacag gcagtgggtc tgggacagat ttactctca ccgtagcga tgtgcagtct 240

ggagacctgg cagattattt ctgtcagcaa tatagcaact atcctctcac gttcgggtgct 300

gggaccaagc tggactgac acgggctgat 330

<210> 129

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 129

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Val Ser Thr Arg Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Ala Ala
 20 25 30

Val Val Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Arg Ser Ala Ser Asn Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Val Ser Asp Val Gln Ser
 65 70 75 80
 Gly Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser Asn Tyr Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Thr Arg Ala Asp
 100 105 110

<210> 130

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 130

gacattgtga tgaccagtc tcaaaaattc atgtccacaa cagtaggaga cagggtcagc 60
 atcacctgca aggccagtc gaatgtgggt agtgtttag cctggtatca acagagacca 120
 ggacaatctc ctacactact gatttactca gcatccaatc ggtacactgg agtcctgat 180
 cgcttactg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccattagcaa tatgcagtcg 240

gaagacctgg cagattatit ctgtcagcaa tatagcagct atcctctcac gttcgggtgct 300
 gggaccaagc tggagctgaa a 321

<210> 131

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 131

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Thr Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Ser Val

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Thr Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Met Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105

<210> 132

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 132

gacattgtga tgaccagtc tcaaaaattt gtgtcgacaa gattggaga cagggtcagc 60
 atcacctgca aggccagtc gaatgtgggc gctgctgtag tctggtatca acagaaatca 120
 ggccaacctc ctaaactact gattaggtca gcatccaatc ggtacattgg agtccctgat 180
 cgcttcacag gcagtgggtc tgggacagat ttcactctca ccgtagcga tgtgcagtct 240

ggagacctgg cagattatct ctgtcagcaa tatagtaact atcctctcac gttcgggtgct 300

gggaccaagc tggaaactgac a 321

<210> 133

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 133

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Val Ser Thr Arg Val Gly

1 5 10 15
 Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Ala Ala
 20 25 30

Val Val Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Arg Ser Ala Ser Asn Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Val Ser Asp Val Gln Ser
 65 70 75 80
 Gly Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser Asn Tyr Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Thr
 100 105

<210> 134

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 134

gacattgtgc tgacacagtc tctgcttcc ttacctgttt ctctggggca gagggccacc 60

atctcctgca gggccagcaa aggtgtcagt acatctagct ataacttcat tcaactgtac 120

caacagaaac ctggacagcc gcccaaactc ctcatcaagt atgcatccaa cctagaatct 180

ggggtccctg ccaggttcag tggcagtggg tctgggacag acttcacct caacatccat 240

cctgtggagg aggaggatgt tgcaacatat tactgtcagc acagtaggga gtttctcgg 300

acgttcggtg gaggcaccaa gctggaatc aaa 333

<210> 135

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 135

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser
 20 25 30

 Ser Tyr Thr Phe Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45
 Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
 65 70 75 80
 Pro Val Glu Glu Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
 85 90 95

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

<210> 136

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide

<400> 136

gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc 60
 atcacatgtc gagcaagtgg gaatattcac aattatttag catggtatca gcagaaacag 120
 ggaaaatctc ctcagctcct ggtctatagt gcaataacct tagcagatgg tgtgccatca 180

 aggttcagtg gcagtggatc agaaacacaa ttttctctca agatcaacag cctgcagcct 240
 gaagattttg ggattttatta ctgtcaacat ttttgggaata ctccgtacac gttcggaggg 300
 gggaccaagc tggaaataaa a 321

<210> 137

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 137

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr

 20 25 30

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

 35 40 45

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

 50 55 60

Ser Gly Ser Glu Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ile Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Asn Thr Pro Tyr

 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

 100 105

<210> 138

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 138

gacattgtga tgaccagtc tcaaaaattt atgtccaaa cagttggaga cagggtcagc 60

atcacctgca aggccagtc gaatgtgggt gctgctgtag cctggtatca acagaaacca 120

ggccaacctc ctaaactact gattaggtca gcatccaatc ggtacattgg agtcctgat 180

cgcttcacag gcagtggttc tgggacagat ttcactetca ccgtagcga tgtgcagtct 240

gtagacctgg cagattattt ctgtcagcaa tatagcaact atcctctcac gttcgggtgct 300

gggaccaagc tggaactgac acgggctgat 330

<210> 139

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 139

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Thr Val Gly

1 5 10 15
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Ala Ala

 20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile

 35 40 45
Arg Ser Ala Ser Asn Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

 50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Val Ser Asp Val Gln Ser

65 70 75 80
Val Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser Asn Tyr Pro Leu

 85 90 95
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Thr Arg Ala Asp

 100 105 110

<210> 140

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 140

gacatcaaga tgaccagtc tccatcttc atatatgcat ctctaggaga gagagtcact 60

atcacttgca aggcgagtc ggacattcat agctatttaa gttggttcca gcagaaacca 120

gggaaatctc ctaagacct gatgtatcgt acaaatagat tggtagatgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggcaagat tattctctca ccatcaggag cctggaatat 240

gaagatatgg gaaattatta ttgtctacag tatgatgaat ttccgtacac gttcggcggg 300

gggccaagt tggaagtaaa a 321

<210> 141

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 141

Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Ile Tyr Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile His Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Met
 35 40 45
 Tyr Arg Thr Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

 Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Arg Ser Leu Glu Tyr
 65 70 75 80
 Glu Asp Met Gly Asn Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Ala Lys Leu Glu Val Lys
 100 105

<210> 142

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 142

gacattgtga tgaccagtc tcaaaaattc atgtccacaa cagtaggaga cagggtcacc 60
 atcacctgca aggccagtca gaatgtgggt agtgcctgtag tctggatca acagaaacca 120
 ggacaatctc ctatattact gattttctca gcatccaatc ggtacactgg agtcctgat 180
 cgcacacag gcagtgggtc tggggcagaa ttactctca ccattagcag tgtgcagtct 240

gaagacctgg cagaatattt ctgtcagcaa tatagcagct atcctctcac gttcgggtgct 300
 gggaccaagc tggagctgaa a 321
 <210> 143
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 143
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Thr Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Ser Ala
 20 25 30
 Val Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Ile Leu Leu Ile
 35 40 45
 Phe Ser Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Ile Thr Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Ala Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105

<210> 144
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide

<400> 144
 gacatcaaga tgaccagtc tccatcttcc atatatgcat ctctaggaga gagagtcact 60
 atcacttga aggcgagtc gacattaat agctatttaa gctggttcca gcagaaacca 120

gggaaatctc ctaagacct gatgtatcgt gcaaacagat tggtagatgg ggtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtggatc tgggcaagat tattctctca ccatcagcag cctggaatat 240
 gaagatatgg gaaattatta ttgtctacag tatgatgagt ttccgtacac gttcggaggg 300
 ggggccaagc tggaaataaa a 321

<210> 145

<211

> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 145

Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Ile Tyr Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Met
 35 40 45

 Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr
 65 70 75 80
 Glu Asp Met Gly Asn Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Ala Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 146

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide

<400> 146

gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgtat ctgtgggaga aactgtcacc 60
 atcacatgtc gatcaagtga gaatatctac agtagtttag catggtatca acagaaacag 120
 ggaaaatctc ctcagctcct ggtctatgct gcaacaaact tagcaaaaagg tgtgccgtca 180
 aggttcagtg gcagtggtac aggcacacag tattccctca agatcaacag cctacagtct 240
 gaagatcttg ggagttatct ctgtcaacat ttttgggta gtccattcgc gttcggtcgc 300

gggacaaaagt tggaaataaa a 321

<210> 147

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 147

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

<210> 148

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 148

gacattgtga tgaccagtc tcaaaaattt atgtccacaa caataggaga cagggtcagc 60
 atcacctgca aggccagtc gaatgtgggt tctgctgtgg cctggatca acagaaacca 120
 ggacaacctc ccaaactact gatttactca acatccaatc ggtacactgg agtcctgat 180
 cgcttcacag gcagtagatc tgggacagat ttactctca ccgtagcaa tatgcagtct 240
 gaagacctgg cagattattt ctgtcagcaa tatgccagct atcctctcac attcgtact 300

gggaccaagc tggagctgaa a 321

<210> 149

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 149

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

<210> 150

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 150

```

gacattgtgc tgacacagtc tctgtcttcc ttagctttat ctctggggca gagggccacc      60
atctcatgca gggccaccaa aggggtcagt aaatctggct atagtatat gacttggtac      120
caacagaaac cagggcagcc acccaaactc ctcatctatc ttgcatccaa cctagaatct      180
ggggtccctg ccaggttcag tggcagtggg tctgggacag acttcacct caatatccat      240
cctgtggagg aggaggatgt tgcaacctat tactgtcagc acagtaggga gettccgctc      300

acgttcgggtg ctgggaccaa gctggagctg aaa                                    333

```

<210> 151

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 151

```

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Leu Ser Leu Gly
1           5           10          15
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Thr Lys Gly Val Ser Lys Ser
           20          25          30
Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

           35          40          45
Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
           50          55          60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65           70           75           80
Pro Val Glu Glu Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
           85           90           95
Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

           100          105          110

```

<210> 152

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 152

```
attgtgctga cccaatcttc agcttctttg gctgtgtctc tagggcagag ggccaccata    60
tctgcagag ccagtgaag tgttgatagt tatggcaata gtcttatgca ctggtaccag    120
cagaaaccag gacagccacc caaactcttc atctatattg catccaacct agaactctggg    180
gtccctgcca gggtcagtgg cagtgggtct aggacagact tcaccctcac cattgatcct    240

gtggaggctg atgatgctgc aacctattac tgcagcaaa atagtgagga tcctcggacg    300
ttcgggtggag gcaccaagct ggaaatcaaa                                330
```

<210> 153

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 153

```
Ile Val Leu Thr Gln Ser Ser Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln
1           5           10          15
Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr Gly
           20           25           30

Asn Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys
           35           40           45
Leu Leu Ile Tyr Ile Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala Arg
           50           55           60
Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Pro
65           70           75           80
Val Glu Ala Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Ser Glu
           85           90           95

Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
```

100 105 110

<210> 154

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide

<400> 154

aaaattgtgc tgaccaaatc ttcagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 60

atcctctgca gagccagtga aagtgttgat cgttatggca atagtcttat gcactggtac 120

cagcagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctata ttgcatcaa cctagaatct 180

ggggtccctg ccaggttcag tggcagtggg tctaggacag acttcaccct caccattgat 240

cctgtggagg ctgatgatgc tgcaacctat tactgtcagc aaaataatga ggatcctcgg 300

acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaa 333

<210> 155

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 155

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

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Arg Tyr

20 25 30

Gly Asn Ser Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ile Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Val Glu Ala Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn

85 90 95

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 156

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 156

gacatcaaga tgaccccgtc tccttcttcc atgtatgcat ctctcggaga gagagtcact 60

atcacttgca aggcgagtcg ggacattaat agatatttaa gctggttcca gcagaaacca 120

gggaaatctc ctaagaccct gatctatcgt gcaaatagat tggtagatgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggcaagat tactctetca ccatcagcag cctggagtat 240

gaagatatgg gaatttatta ttgtctacag tatgatgaat ttccttacac gttcggaggg 300

gggaccaagc tggaaataaa a 321

<210> 157

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 157

Asp Ile Lys Met Thr Pro Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Arg Tyr

20 25 30

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile

35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr

50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp

65 70 75 80
 Pro Val Glu Ala Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn

85 90 95
 Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 160

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 160

gacattgtgc tgacacagtc tctgtcttcc ttaggtgtat ctctggggca gagggccacc 60

atctcttgca gggccaccaa aggggtcact aaatctggct atagttatat tctactgtac 120

caacagaaac caggacagcc acccaaaactc ctcatctate ttgcatccaa cctacaatct 180

ggggtccctg ccaggttcag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240

ccggtggagg aggaggatgc tgcaacctat tactgtcagc acagtaggga gcttccgctc 300

acgttcggtg ctgggaccaa gctggagctg aaa 333

<210> 161

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 161

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

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Thr Lys Gly Val Thr Lys Ser

20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45
 Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ala
 50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
 65 70 75 80
 Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
 85 90 95
 Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105 110

<210> 162

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 162

aacattgtgc tgacceaatc tccagcttct ttgcctgtgt ctctagggca gagggccacc 60
 atgtcctgca gagccagtaa aagtgttgat agttatggca ctagttttat gactggtac 120
 caacacagac caggacagcc acccaaaactc ctcactcttc ttgcatcaa cctagaatct 180
 ggggtccctg gcaggttcag tggcagtggg tctaggacag acttcaccct caccattgat 240
 cctgtggagc ctgatgatgc tgcaacctat tactgtcaac aaaataatga ggatcctcgg 300
 acgttcggtg gaggcaccac gctggaaatc aaa 333

<210> 163

<211>

> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 163

Asn Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Arg Ala Thr Met Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Asp Ser Tyr

20 25 30
 Gly Thr Ser Phe Met His Trp Tyr Gln His Arg Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

Lys Leu Leu Ile Ser Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Gly
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp
 65 70 75 80
 Pro Val Glu Pro Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn
 85 90 95
 Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Thr Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 164

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 164

aacattgtgt tgaccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctaggaca gagggccacc 60
 atatcctgca gaaccagtga aagtgtgat agttatggca atagttttat gttctggttc 120
 cagcagaaac caggacaggc acccaaactc ctcatctttc ttacatcaa cctcgaatct 180
 ggggtccctg ccaggttcag tggcagtggg tctaggacag acttcaccct caccattgat 240
 cctgtggagg ctgatgatgc tgcaacctat tactgtcagc aaagtaatga ggatcctcgg 300

acgttcggtg gaggcaccaa gctggaatc aaa 333

<210> 165

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 165

Asn Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15
 Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Thr Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Asn Ser Phe Met Phe Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
 35 40 45
 Lys Leu Leu Ile Phe Leu Thr Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp
 65 70 75 80
 Pro Val Glu Ala Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
 85 90 95
 Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110
 <210> 166
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide

<400> 166
 gacatcaaga tgaccccgtc tccttcttcc atgtatgcat ctctcggaga gagagtcact 60
 atcacttgca aggcgagtcg ggacattaat agctatttaa gttggttcca gcagaaacca 120
 gggaaatctc ctaagaccct gatctatcgt gcaaatagat tggtagatgg ggtcccatca 180
 aggttcagtg gcagtgatc tggccaagat tactctctca ccatcagcag cctggaatat 240

 gaagatatgg gaatttatta ttgtctacag tatgatgaat ttccttacac gtccggaggg 300
 gggaccaagc tggaaataaa g 321

<210> 167
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 167

Asp Ile Lys Met Thr Pro Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr

 20 25 30

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile

 35 40 45

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr

65 70 75 80

Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr

 85 90 95

Thr Ser Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

 100 105

<210> 168

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 168

aacattgtgt tgaccaaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctaggaca gagggccacc 60

atatcctgca gagccagtga aagtgtgat agttatggca atagttttat gttctggttc 120

cagcagaaac caggacaggc acccaaaactc ctcatcttcc ttacatccaa cctcgaatct 180

ggggtccctg ccaggttcag tggcagtggg tctaggacag acttcaccct caccattgat 240

cggtgtggagg ctgatgatgc tgcaacctat tactgtcagc aaagtaatga ggatcctcgg 300

acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaa 333

<210> 169

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 169

Asn Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr

 20 25 30

Gly Asn Ser Phe Met Phe Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

 35 40 45

Lys Leu Leu Ile Phe Leu Thr Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala

 50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Val Glu Ala Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn

 85 90 95

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

 100 105 110

<210> 170

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 170

attgtgctga cccaatcttc agcttctttg gctgtgtctc tagggcagag ggccaccata 60

tcttcagag ccagtgaaag tgttgatcgt tatggcaata gtcttatgca ctggtaccag 120

cagaaaccag gacagccacc caaactctc atctatattg catccaacct agaatctggg 180

gtccctgcc a ggttcagtgg cagtgggtct aggacagact tcaccctcac cattgatcct 240

gtggaggctg atgatgctgc aacctattac tgcagcaaa ataatgagga tctcggacg 300

ttcggtgag gcaccaagct ggaaatcaaa 330

<210> 171

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 171

Ile Val Leu Thr Gln Ser Ser Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln
 1 5 10 15

Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Arg Tyr Gly
 20 25 30

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

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

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

Val Glu Ala Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Glu
 85 90 95

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

<210> 172

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 172

aacattgtgc tgaccaatc tccagcttct ttgcctgtgt ctctagggca gagggccacc 60

atgtcctgca gagccagtaa aagtgttgat agttatggca ctagttttat gcactggtac 120

caacacagac caggacagcc acccaaactc ctcatctctc ttgcatcaa cctagaatct 180

ggggtccctg gcaggttcag tggcagtggt tctaggacag acttcaccct caccattgat 240

cctgtggagc ctgatgatgc tgcaacctat tactgtcaac aaaataatga ggatcctcgg 300

acgttcggtg gaggcaccac gctggaaatc aaa 333

<210> 173

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 173

Asn Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly

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

<210> 174

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 174

gacattgtgc tgacacagtc tctgcttct ttggctgtgt ctgtagggca gagggccacc	60
gtatcctgca gagtcagtga aagtgtgat agatatgccg atagttttat gcactggtac	120
cagcagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatc ttgcatccaa ctagaatct	180
ggggtccctg ccaggttcag tggcagtggg tctaggacag acttcacct caccattgat	240

cctgtggagg ctgatgatgc tgcaacctat tactgtcagc aaaataaaga ggatccgtac 300
 acgttcggag gggggaccaa gctggaactt aaa 333

<210> 175

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 175

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

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Val Ser Cys Arg Val Ser Glu Ser Val Asp Arg Tyr

20 25 30

Ala Asp Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Val Glu Ala Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Lys

85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105 110

<210> 176

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide

<400> 176

gacattgtgc tgaccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctaggca gagggccacc 60

atgtcctgca gagccagtga aagtgttgat agttatggca atagttttat acactggtac 120

cagcagaaac caggacagcc acccagactic ctcatctatc gtgcatccaa cctaaattct 180
 gggatccctg ccaggttcag tggcagtggg tctaggacag acttcaccct caccattagt 240
 tctgtggagg ctgatgatgt tgcaacctat tactgtcacc aaaataatga ggatcctcgg 300
 acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaa 333

<210> 177

<211

> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 177

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Arg Ala Thr Met Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Asn Ser Phe Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

 Arg Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Asn Ser Gly Ile Pro Ala
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 65 70 75 80
 Ser Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Asn Asn
 85 90 95
 Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 178

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide

<400> 178

gacattgtgc tgaccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctaggca gagggccacc 60
 atctcctgca gagccagcga aagtattgat aattatggcc ttatTTTTat gagctggttc 120
 caacagaaac caggacagcc acccaaaactc ctcatctatg ctgcatccaa cggaggatcc 180
 ggggtccctg ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcagcct caacatccat 240
 cctatggagg aggatgatac tgcaatgtat ttctgtcagc aaagtaagga ggttccgtgg 300

acgttcggtg gaggcaccaa gctggaagtc aaa 333

<210> 179

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 179

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

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Ile Asp Asn Tyr

20 25 30

Gly Leu Ile Phe Met Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Arg Gly Ser Gly Val Pro Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Met Glu Glu Asp Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Val Lys

100 105 110

<210> 180

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 180

gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc 60
 atcacatgtc gagcaagtgg gaatattcac aattatttag catggtatca gcagaaacag 120
 ggaaaatctc ctcagctcct ggtctataat gcaaaaacct tagcagatgg tgtgcatca 180
 aggttcagtg gcagtggatc aggaacacaa ttttctctca agatcaacag cctgcagcct 240

 gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat ttttgagta ctccgtacac gttcggaggg 300
 gggaccaagc tggaaataaa a 321

<210> 181

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 181

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
 20 25 30

 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
 35 40 45
 Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Thr Pro Tyr
 85 90 95

 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 182

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 182

```

gaggtccagc tgcagcagtc tggacctgag ctggtaaagc ctggggcttc agtgaagatg      60
tcttgcgaagg cttctggata cacaatcaact agttatgtta tgcaactgggt gaagcagaag    120
cctgggcagg gccttgagtg gattggatat attaatccta acaatgatgg cactaagtac      180
aatgagaagt tcaaaggcaa ggccacactg acttcagaca aatcctcaa cacagcctac      240

atggagctca gcagcctgac ctctgaggac tctgcggtct attattgtgc aagaggggac      300
tatagtaact acttctactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtcaccgtc      360
tcctca                                             366
    
```

<210> 183

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 183

```

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

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Ile Thr Ser Tyr
           20           25           30

Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
           35           40           45

Gly Tyr Ile Asn Pro Asn Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
           50           55           60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65           70           75           80

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

Ala Arg Gly Asp Tyr Ser Asn Tyr Phe Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp
           100          105          110
    
```

Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 184

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 184

caggtcccg c tgcagcagcc tggggctgag atggtgaggc ctggggcttc aatgaggttg 60

tctgtgaagg cttctggcta caccttcccc ggctactgga tgcactgggt gaagcagagg 120

cctagacaag gccttgagtg gattgctaag attgatccct ctgatagtga aactcactac 180

aatcaaaact tcaaggacaa ggccacattg actgtagaca aatattcca cacagtctac 240

atgcagctca acagcctgac atctgaagac tctgcggtct attactgtgc aaacgagggt 300

tgggacagcc ttacgaaagt ctggtttgggt tgggtggggcc aagggactct ggtcactgtc 360

tctgca 366

<210> 185

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 185

Gln Val Pro Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Met Val Arg Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Met Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Pro Gly Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Arg Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Ala Lys Ile Asp Pro Ser Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Asn Phe

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Tyr Ser Asn Thr Val Tyr

Tyr Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Arg Ile Asp Pro Ala Tyr Gly Asn Gly Lys Tyr Val Pro Lys Phe
 50 55 60
 Gln Asp Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Arg Tyr Tyr Ala Val Ser Ser Val Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 188

<211> 342

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide

<400> 188

caggttcagc tgcagcagtc tggacctgag ctggtgaggc ctgggacttc agtgaagata 60

tctctgaagg ctctggcta tatcttcacc agccactgga tgcagtgggt aagacagagg 120

cttgacagg gccttgagtg gattggagac attttctctg gaagcggtac tactgattat 180

aatgagaagt tcaaggacaa ggccacagtg acggtagaca gatcctccag ttcagcctac 240

atgcagtta acagcctgac atctgaggac tctgcgtctt atttctgtgc aagcggagcc 300

tttgactact ggggccaagg caccactctc acagtctcct ca 342

<210> 189

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 189

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Pro Gly Tyr Ile Phe Thr Ser His

20 25 30

Trp Met Gln Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Asp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Val Thr Val Asp Arg Ser Ser Ser Ser Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Phe Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Ser Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 190

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 190

caggttactc tgaagagtc tggcctggg atattgcagc cctcccagac cctcagtctg 60

actgttctct tcctcgggtt ttaactgagg acttttggca tgggtgtagg ctggattcgt 120

cagccttcag ggaagggctc ggagtggtcg gcacacattt ggtggaatgg tgataaatac 180

tatgaccag cctgaagag tcggctcaca atttccaagg atacctccga aaaccgggta 240

ttcctcaata tcgccaatgt ggacactaca gatactgccc catactactg tgttcgaatt 300

ggtccttcta ttactacggt agcagagga tttgcttact ggggccaagg gactctggtc 360

actgtctctg ca 372

<210> 191

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 191

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Arg Thr Phe
 20 25 30
 Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asn Gly Asp Lys Tyr Tyr Asp Pro Ala

 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Glu Asn Arg Val
 65 70 75 80
 Phe Leu Asn Ile Ala Asn Val Asp Thr Thr Asp Thr Ala Pro Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Val Arg Ile Gly Pro Ser Ile Thr Thr Val Ala Glu Gly Phe Ala
 100 105 110
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

115 120

<210> 192

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 192

aaggttactc tgaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac ctcagtctg 60
 acttgttcct tctctggatt ttactgagg acttttgta tgggtgtagg ctggattcgt 120
 cagccttcag ggaaggtct ggagtggctg gcacacattt ggtggaatga tgagaaatac 180

tataatccag acctgaagag tgggtcaca gttccaagg attcctcaa aaaccagta 240

ttctcacga tcgccaatgt ggacacttca gatactgcc cactactg tactcgagtt 300

ggtccttcta ttctacggt tgcagagga tttccttact gggccaagg gactctggtc 360

actgtctctg ca 372

<210> 193

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 193

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Arg Thr Phe
20 25 30

Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asn Asp Glu Lys Tyr Tyr Asn Pro Asp
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Val Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80

Phe Leu Thr Ile Ala Asn Val Asp Thr Ser Asp Thr Ala Pro Tyr Tyr
85 90 95

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

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 194

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 194

```

caggttactc tgaagagtc tggcctggg atattgcagt cctcccagac cctcagtcg      60
acttgttctt tcctgggtt ttcactgagg acctttggta tgggtgtagg ctggattcgt    120
caaccttcag ggaagggctt ggaatggctg gcacacattt ggtggaatga tgataagtcc    180
tctcaccag cctgaagag tcgtetcaca atctccaagg atacctcaa aaaccagta      240
ttcctcaaga tcgccaatgt ggacactgca gaaactgcca catattattg tgttcgaata    300
ggtccttcaa ttactacgt tgcagagggg tttgcttact ggggccaagg gactctggtc    360
actgtctctg ca                                                           372
  
```

<210> 195

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 195

```

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Ser Ser Gln
1           5           10          15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Arg Thr Phe
          20          25          30
Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu
          35          40          45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asn Asp Asp Lys Ser Ser His Pro Ala
          50          55          60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65          70          75          80
Phe Leu Lys Ile Ala Asn Val Asp Thr Ala Glu Thr Ala Thr Tyr Tyr
          85          90          95
Cys Val Arg Ile Gly Pro Ser Ile Thr Thr Val Ala Glu Gly Phe Ala
          100         105         110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
  
```

115 120

<210> 196

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide

<400> 196

caggttactc tgaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac ctcagtcctg	60
acttgttctt tctctggatt ttcaatgagg acttttggta tgggtgtagg ctggattcgt	120
cagccttcag ggaagggctc ggagtggtc gcacacattt ggtggaatga tgagaaatac	180
tataatccag acctgaagag tcggetcaca gtttccaagg attcctccaa aaaccaggta	240
ttcctcacga tcgccaatgt ggacacttca gatactgcc catactactg tactcgagtt	300
ggtccttcta tttctacgat tgcagagga tttccttact ggggccaagg gactctggtc	360
actgtctctg ca	372

<210> 197

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 197

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln	
1 5 10 15	
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Met Arg Thr Phe	
20 25 30	
Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu	
35 40 45	
Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asn Asp Glu Lys Tyr Tyr Asn Pro Asp	
50 55 60	
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Val Ser Lys Asp Ser Ser Lys Asn Gln Val	
65 70 75 80	

Glu Phe Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Gly Glu Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Asp Tyr

20 25 30

Asn Ile Asn Trp Val Lys Gln Ser Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Lys Val His Pro Lys Asp Gly Thr Ala Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Asp Lys Ala Thr Leu Thr Leu Asp Gln Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Leu Pro Leu Tyr Tyr Asp Ser Leu Thr Lys Ile Leu Phe Ala Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

115 120

<210> 202

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 202

caggttactc tgagagagtc tgggcctggg atattgcagc cctcccagac cctcagtctg 60
 acttgttcct tcctcggggtt ttcaactgagg acctttggta tgggtgtagg ctggattcgt 120
 cagccttcag ggaagggctc ggagtggctg gcacacatct ggtggaatga tgagaaatat 180
 tataaccag cctgaagag tcggctcaca gttccaagg attcctccga aaaccagga 240
 ttctcaaga tcgccaatgt ggacactaca gatactgccc catactactg tgctcgactt 300
 ggtccttcta ttactacggt tgcagagga tttccgtact ggggccaagg gactctggtc 360
 actgtctctg ca 372

<210> 203

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 203

Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Arg Thr Phe
 20 25 30
Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asn Asp Glu Lys Tyr Tyr Asn Pro Ala
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Val Ser Lys Asp Ser Ser Glu Asn Gln Val
65 70 75 80

Phe Leu Lys Ile Ala Asn Val Asp Thr Thr Asp Thr Ala Pro Tyr Tyr
 85 90 95

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

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
 115 120

<210> 204

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 204

caggtccagc tgcagcagtc tggacctgag ctggtgaagc ccgggggttc agtgaggata 60
tcctgcaagg ctctcgttta cagcctcata agctactata tacactgggt gaaacagagg 120
ccgggacagg gccttgagtg gattggattg acttttctcg gaagtggtaa ttctaagttc 180

attgagaagt tcaagggcaa ggccacactg acggcagaca catcctccaa cactgcctac 240

atacagctca gcagtctaac atctgaggac tctgCGTctt attactgtac aaggggggac 300

ttcggtaact accttgCcta ctggTacttc gatgtctggg gcacaggGac cacggTcacc 360

gtctcctca 369

<210> 205

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 205

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Val Arg Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Leu Ile Ser Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Thr Phe Pro Gly Ser Gly Asn Ser Lys Phe Ile Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Gly Asp Phe Gly Asn Tyr Leu Ala Tyr Trp Tyr Phe Asp Val
100 105 110

Trp Gly Thr Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 206

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 206

```

caggttactc tgaagagtc tggcctggg atattgcagt cctcccagac cctcagtcg      60
acttgttctt tcctgggtt ttcactgaag acctttggta tgggtgtggg ctggattcgt    120
cagccttcag ggaagggctc ggagtggctg gcacacattt ggtggaatga tgataaatc    180
tatcaccag cctgaagag tcggetcaca atctccaagg atacctcaa aaaccagta      240
ttctcaaga tcgccaatgt ggacactgca gaaactgcca catactactg tgttcgaatt    300
ggtccttcaa ttactacgt agcagagggg tttgcttact ggggccaagg gactctggtc    360
actgtctctg ca                                                           372
    
```

<210> 207

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 207

```

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Ser Ser Gln
1           5           10          15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Lys Thr Phe
          20          25          30
Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu
          35          40          45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asn Asp Asp Lys Phe Tyr His Pro Ala
          50          55          60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65          70          75          80
Phe Leu Lys Ile Ala Asn Val Asp Thr Ala Glu Thr Ala Thr Tyr Tyr
          85          90          95
Cys Val Arg Ile Gly Pro Ser Ile Thr Thr Val Ala Glu Gly Phe Ala
          100         105         110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
    
```

115 120

<210> 208

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide

<400> 208

caggtccagc tgcagcagtc tggacctgag ctggtgaagc cggggggttc agtgaagata	60
tcttgcaagg ctgctggcta cagcctcaca agctactata tacactgggt gaagcagagg	120
ccgggacagg gacttgagtg gattggattg attttctctg gaagtggtaa ttctaagtac	180
attgagaagt tcaagggcaa ggccacactg acggcggaca catctccaa cactgcctac	240
atgcagctca gcagcctaac atctgaggac tctgcggtct attattgtac aaggggggac	300
ttcggtaact accttgccata ctggfactic gatgtctggg gcacagggac cacggtcacc	360
gtctctca	369

<210> 209

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 209

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Gly	
1 5 10 15	
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ala Gly Tyr Ser Leu Thr Ser Tyr	
20 25 30	
Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile	
35 40 45	
Gly Leu Ile Phe Pro Gly Ser Gly Asn Ser Lys Tyr Ile Glu Lys Phe	
50 55 60	
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr	
65 70 75 80	

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

Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Arg Thr Phe Gly
 20 25 30

Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 35 40 45

Leu Ala His Ile Trp Trp Asn Asp Glu Lys Tyr Tyr Asn Pro Thr Leu
 50 55 60

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

Leu Arg Ile Ala Asn Val Asp Thr Ala Val Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys
 85 90 95

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

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
 115 120

<210> 214

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 214

atccagctgc agcagtctgg acctgagctg gtgaagcctg gggcttcaat gaagatatcg 60
 tgcaaggcctt ctggctacac cttcactgac aagtatataa actgggtgaa gcagaggcct 120
 ggacagggac ttgagtggat tggatggatt taccctggaa gcggtaatc taagtacaat 180
 gagaagtcca agggcatggc cacattgact gtagacacat cctccaatac agcctatata 240
 catctcagca gcctgacctc tgaggactct gcggtctatt tctgtgcagc aggaattatt 300
 tattactacg atggttcata ccctatgct ttggactact ggggtcaagg aacctcagtc 360
 accgtctcct ca 372

<210> 215

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 215

Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser

1 5 10 15

Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Lys Tyr

 20 25 30

Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly

 35 40 45

Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

 50 55 60

Gly Met Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr Ile

65 70 75 80

His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala

 85 90 95

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

 100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

 115 120

<210> 216

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 216

caggtccagc tgcagcagtc tggacctgaa ctggtgaagc ctggagcttc agtgaagttg 60

tcttgcaagg cttctggeta caccttcaact gactatagta tacactgggt gaagcagagt 120

cctggacagg gacttgagtg gattggatgg atttatcctg gaagtggtaa tactaagtac 180

aatgacaagt tcaagggcaa ggccacaatg actgcagaca aatcctccag aacagtctac 240

atgcagctca gcagcctgac gtctgaggag tctgcggtct atttctgtgc aagagactac 300

cggcgatact atgctataga ctactgggggt caaggaacct cagtcaccgt ctctca 357

<210> 217

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 217

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Ile His Trp Val Lys Gln Ser Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Asp Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Ser Arg Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Glu Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Arg Arg Tyr Tyr Ala Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 218

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 218

cagctgcagc agtctggacc tgagctggtg aagcctggag cttcagtga gctgtcctgc 60
 aaggcttctg gctacacctt cactgactat agtatacact gggtgaaaca gagtctctgga 120
 cagggacttg agtggattgg atggatttat cctggaagtg ataatactaa gtacaatgac 180

aagttcaagg gcaaggcctc aatgactgca gacaaatcct ccagaacagt ctacatgcac 240
 ctcagcagcc tgacgtctga ggaatctgcg gtctatttct gtgcaagaga ctaccggcgg 300
 tactatgcta tggactactg gggtaagga acctcagtca ccgtctctc a 351

<210> 219

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 219

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

Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Ser Ile
 20 25 30

His Trp Val Lys Gln Ser Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Trp
 35 40 45

Ile Tyr Pro Gly Ser Asp Asn Thr Lys Tyr Asn Asp Lys Phe Lys Gly
 50 55 60

Lys Ala Ser Met Thr Ala Asp Lys Ser Ser Arg Thr Val Tyr Met His
 65 70 75 80

Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Glu Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
 85 90 95

Asp Tyr Arg Arg Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 220

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 220

gaggtccagc tgcagcagtc tggacctgag ctggtaaagc ctggggcttc aatgaagatg 60
 tcttgcgaagg ctcttgata cacattcact agctatgtta tgcactggat gaagcagaag 120
 cctgggcagg gccttgagtg gattggatat cttaatccta acaatgatgg tactaagtac 180
 aatgagaagt tcaaaggcaa ggccacactg acttcagaca aatcctccag cacagcctac 240
 atggagctca gcagcctgac ctctgaggac tctgcggtct attactgtgc aaggggggac 300
 tatagtaatt acttctactg gtacttcgat gtctggggcg cagggaccac ggtctccgtc 360
 tctca 366

<210> 221

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 221

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Met Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Val Met His Trp Met Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Tyr Leu Asn Pro Asn Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Asp Tyr Ser Asn Tyr Phe Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100 105 110
 Gly Ala Gly Thr Thr Val Ser Val Ser Ser
 115 120

<210> 222
 <211> 357
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide

<400> 222
 caggtccagc tgcagcagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggagcttc agtgaagctg 60
 tctctcaagg ctcttggeta caccttcagt gactatacta tacactgggt gaagcagagt 120
 cctggacagg gacttgagtg gattggatgg atttacctg gaaggggtaa tactaagtac 180
 aatgacaagt tcaagggcaa ggccacaatg actgctgaca aatcctccag cacagcctac 240
 atgcagctca gcagcctgac gtctgaggaa tctgcggtct atttctgtgc aagagactac 300

cggcgttact atgctatgga ctactggggt caaggaacct cagtcaccgt ctctca 357

<210> 223
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 223
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30
 Thr Ile His Trp Val Lys Gln Ser Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Arg Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Asp Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Lys Ala Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Glu Ser Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Tyr Arg Arg Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

 100 105 110
 Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 224

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 224

cagctgcagc agtctggacc tgagctggtg aagcctgggg cttcagttaa gatatcctgc 60

aaggcttctg gctacacctt cactgacaac ttataaact gggtgaaaca gaggcctgga 120

cagggacttg agtggattgg atggatttct cctggaagcg gtaataactaa gaacaatgag 180

aagttcaagg gcaaggccac agtgactgta gacacatcct ccagcacagc ctacatgcag 240

ctcagcagcc tgacctctga ggactctgcg gtctatttct gtgcacgagg aattatttat 300

tattatgatg gtacctaccc ctatgctctg gactactggg gtcaggaac ctcagtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 225

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 225

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

1 5 10 15

Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn Phe Ile

20 25 30

Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Trp
 35 40 45
 Ile Ser Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Asn Asn Glu Lys Phe Lys Gly
 50 55 60
 Lys Ala Thr Val Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln
 65 70 75 80
 Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
 85 90 95
 Gly Ile Ile Tyr Tyr Tyr Asp Gly Thr Tyr Pro Tyr Ala Leu Asp Tyr
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 226

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 226

caggtgctggc tgagggagtc aggacctggc ctggtggcgc cctcccagaa cctgttcac 60
 acatgcaccg tctcaggttt ctcattaact gactatgaaa taaactgggt tcgccagcct 120
 ccaggaaaga atctggagtg gctgggagtg atttggactg gtggaggcac aaaatataat 180
 tcagttctca tatccagact gaacatcagc aaagacaatt ccaagagaca agttttcttt 240
 aaaatgacca gtctccagac tgatgacaca gccatatatt actgtgtaag agaggggagg 300
 agatactatg ctatggacta ctggggctcaa ggaacctcag tcaccgtctc ctca 354

<210> 227

<211>

> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 227

Gln Val Arg Leu Arg Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Asn Leu Phe Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Glu Ile Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Asn Leu Glu Trp Leu
 35 40 45

 Gly Val Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr Lys Tyr Asn Ser Val Leu Ile
 50 55 60
 Ser Arg Leu Asn Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Arg Gln Val Phe Phe
 65 70 75 80
 Lys Met Thr Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Val
 85 90 95
 Arg Glu Gly Arg Arg Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 228

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 228

cgggtgcagc tgaaggagtc aggacctggc ctggtggcgc cctcacagag cctgttcate 60

acatgcaccg tctcagggtt ctcatataacc acctatgaaa taaactgggt tcgccagtct 120

ccaggaaagg gtctggagtg gctgggagtg atatggactg gtggaaccac aaaatataat 180

tcagctttca tatccagact gagcatcacc aaagacaact ccaagacct cgttttctta 240

aaaatgagca gtctgcaaac tgatgacaca gccatatatt actgtgtaag agaggggagg 300

aggtactatg ctatggacta ctgggggtcaa ggaacctcag tcaccgtctc ctca 354

<210> 229

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 229

Arg Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln

1 5 10 15

Ser Leu Phe Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr

 20 25 30

Glu Ile Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

 35 40 45

Gly Val Ile Trp Thr Gly Gly Thr Thr Lys Tyr Asn Ser Ala Phe Ile

 50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Leu Val Phe Leu

65 70 75 80

Lys Met Ser Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Val

 85 90 95

Arg Glu Gly Arg Arg Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

 100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser

 115

<210> 230

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 230

gaggtccagc tgcagcagtc tggacctgag ctggtaaagc ctggggcttc agtgaagatg 60

tcttgcacgg ctcttgata cacattcact agctatgtta tacactggat gaagcagaag 120

cctgggcagg gccttgagtg gattggatat ctctcatgta acaatgatgg tactaagtac 180

aatgagaagt tcaaagtcaa ggccacactg acttcagacg aatcctcaa cacagcctac 240

atggaactca gcagcctgac ctctgaggac tctgcggtct attactgtgc aaggggggac 300

tatagtaatt acctctactg gtacttcgat gtctggggcg cagggactac ggtctccgtc 360
 tcctca 366

<210> 231

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 231

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

1	5	10	15
Ser Val Lys Met Ser Cys Thr Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr			
	20	25	30
Val Ile His Trp Met Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile			
	35	40	45
Gly Tyr Leu His Arg Asn Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe			
	50	55	60
Lys Val Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Glu Ser Ser Asn Thr Ala Tyr			

65	70	75	80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys			
	85	90	95
Ala Arg Gly Asp Tyr Ser Asn Tyr Phe Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp			
	100	105	110
Gly Ala Gly Thr Thr Val Ser Val Ser Ser			
	115	120	

<210> 232

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide

<400> 232

cgggtgcagc tgaaggagtc aggacctggc ctggtggcgc cctcacagag cctgttcac 60
 acatgcaccg tctcagggtt ttcattaacc acctatgaaa taaactgggt tcgccagtct 120
 ccaggaaagg gtctggagtg gctgggagtg atatggactg gtggaaccac aaaatataat 180
 tcagctttca tatccagact gagcatcacc aaagacaact ccaagagcct cgttttctta 240
 aaaatgagca gtctgcaaac tgatgacaca gccatatatt actgtgtaag agaggggagg 300
 aggtactatg ctatggacta ctgggggtcaa ggaacctcag tcaccgtctc ctca 354

<210> 233

<211

> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 233

Arg Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln

1 5 10 15

Ser Leu Phe Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr

20 25 30

Glu Ile Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Val Ile Trp Thr Gly Gly Thr Thr Lys Tyr Asn Ser Ala Phe Ile

50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Leu Val Phe Leu

65 70 75 80

Lys Met Ser Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Val

85 90 95

Arg Glu Gly Arg Arg Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 234

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 234

```

gacatccaga tgaccagag cccaagcagc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgcgtgacc      60
atcacctgcc gcgccagcca ggacatcggc aaccgcctgt cgtggctgca gcaggagcca      120
ggcaaggccc caaagcgctt gatctacgcc accagcagcc tggacagcgg tgtccaagc      180
cgcttcagcg gcagccgag cggcaccgag ttcacctga ccatcagcag cctgcaacca      240

gaggacttcg tcacctacta ctgcctgcaa tacgccagca gccattcac cttcgccag      300
ggcaccaagc tggagatcaa g                                             321
    
```

<210> 235

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 235

```

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1           5           10           15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
           20           25           30

Ser Ile His Trp Val Lys Gln Ser Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
           35           40           45
Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Asp Asn Thr Lys Tyr Asn Asp Lys Phe
           50           55           60
Lys Gly Lys Ala Ser Met Thr Ala Asp Lys Ser Ser Arg Thr Val Tyr
65           70           75           80
Met His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Glu Ser Ala Val Tyr Phe Cys
           85           90           95

Ala Arg Asp Tyr Arg Arg Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
           100          105          110
Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
    
```

115

<210> 236

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 236

caggtccagc tgcagcagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggagcttc agtgaagctg 60

tctctgaagg ctctctggcta caccttcact gactatagta tacactgggt gaaacagagt 120

cctggacagg gacttgagtg gattggatgg atttatctg gaagtataa tactaagtac 180

aatgacaagt tcaagggcaa ggcctcaatg actgcagaca aatcctccag aacagtctac 240

atgcacctca gcagcctgac gtctgaggaa tctgcggtct atttctgtgc aagagactac 300

cggcggtact atgctatgga ctactgggt caaggaacct cagtaccgt ctctca 357

<210> 237

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 237

caggtgcggc tgaggagtc aggacctggc ctggtggcgc cctcccagaa cctgttcac 60

acatgcaccg tctcagttt ctattaact gactatgaaa taaactgggt tcgccagcct 120

ccaggaaaga atctggagtg gctgggagtg atttgactg gtggaggcac aaaatataat 180

tcagttctca tatccagact gaacatcagc aaagacaatt ccaagagaca agttttcttt 240

aaaatgacca gtctccagac tgatgacaca gccatatatt actgtgtaag agaggggagg 300

agatactatg ctatggacta ctgggtcaa ggaacctcag tcaccgtctc ctca 354

<210> 238

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<210> 240

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 240

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Phe

20 25 30

Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu

35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ala

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val

65 70 75 80

Phe Leu Lys Ile Ala Asn Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Ile Glu Gly Pro Tyr Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly

100 105 110

Thr Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 241

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 241

caggtgcage tgaaggagtc aggacctggc ctggtggcac cctcacagag cctgtccatc 60

acatgcacgg tcctctggttt ctcatatcc agatatagtg tacactggat tcgtcagtct 120

ccaggaagg gtctggagtg gctgggaatg atatgggggg gtggaaacac agactacaat 180

tcaggctca aatccagact gagcatcagc aaggacaact ccaagagcca agttttctta 240

aaaatgaaca gtctggaaaa tgatgacaca gcatgtatt actgtgccag cccctcctc 300

tattattatg atgttgctg gtttcttac tggggccaag ggactctggt cactgtctct 360

gca 363

<210> 242

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 242

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

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Arg Tyr
20 25 30

Ser Val His Trp Ile Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Met Ile Trp Gly Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Ser Gly Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65 70 75 80

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

Ser Pro Ser Leu Tyr Tyr Tyr Asp Val Ala Trp Phe Pro Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 243

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 243

gaggttcagc tgcagcagtc tggggctgag cttgtgaggc caggggcctc agtcgagttg 60

tctgcacag cttctggctt taatattaaa aacgactatt tgcactgggt gaagcagagg 120

cctgaacagg gcctggaatg gattggatgg attgattccg cgaatgataa gactaagtat 180

gccccgaagt tccaggacaa ggccactata actgcagacc catctccaa cacagcctac 240

ctgcagctca gcagcctgac atctgaggac actgccgtct attactgtac tagagttggg 300

gttcaggatg gttactactg tagggacttt gactactggg gccagggcac cactctcaca 360

gtctctca 369

<210> 244

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 244

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Glu Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asn Asp

20 25 30

Tyr Leu His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Ser Ala Asn Asp Lys Thr Lys Tyr Ala Pro Lys Phe

50 55 60

Gln Asp Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Pro Ser Ser Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Val Gly Val Gln Asp Gly Tyr Tyr Val Arg Asp Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 245

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 245

gaggtgaagc tggtagagtc tggaggagc ttggtacagc ctgggggttc tctgagtctc	60
tcctgtgcag gttctggatt caccttcagt gattactaca tgagctgggt cgccagcct	120
ccagggaagg cacttgagtg gttggctttg attagaaaca aagctcctgg ttacacaaca	180
gaatacagtg catctgtgaa gggtcgtttc accatctcca gagataattc ccaaagcatc	240
ctctatcttc aaatgaatgc cctgagacct gaggacagtg ccacttatta ctgtgcaaga	300
gtcttacgac gggcagactg cttagactac tggggccaag gcaccgctct cacagtctec	360
tca	363

<210> 246

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 246

Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
1 5 10 15	
Ser Leu Ser Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr	
20 25 30	
Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu	
35 40 45	
Ala Leu Ile Arg Asn Lys Ala Pro Gly Tyr Thr Thr Glu Tyr Ser Ala	
50 55 60	
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Gln Ser Ile	
65 70 75 80	

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ala Leu Arg Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr
 85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Val Leu Arg Arg Ala Asp Cys Leu Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Ala Leu Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 247

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide

<400> 247

gtgcagctgg tggagtctgg gggaggctta gtgaagcctg gaggtccct gaaactctcc 60
 tgtgcagcct ctggattcac tttcagtagt tatgacatgt cttgggttcg ccagactcca 120

gagaagagge tggagtgggt cgcagccatt aatagttatg gtgttaacac ctactatcca 180
 gacactgtga aggaccgatt caccatctcc agagacaatg ccaagaacac cctgtacctg 240
 caaatgagca gtctgaggtc tgaggacaca gccttgtatt actgtgcaag acttttaatt 300
 gggccttatt actatgctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 360

<210> 248

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 248

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly Ser

1 5 10 15
 Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp
 20 25 30
 Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val Ala
 35 40 45

Ala Ile Asn Ser Tyr Gly Val Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val Lys
 50 55 60
 Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Leu Leu Ile Gly Pro Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 249

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 249

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr Gly Asn Ile Phe Met His
 1 5 10 15

<210> 250

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 250

Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Met His
 1 5 10 15

<210> 251

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 251

Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr Leu Thr

1 5 10

<210> 252

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 252

Arg Cys Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His

1 5 10 15

<210> 253

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 253

Lys Ala Ser Gln Asp Val Ala Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 254

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 254

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Ser Ala Val Val

1 5 10

<210> 255

<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<400> 255

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Ala Ala Val Val

1 5 10

<210> 256
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<400> 256

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Ser Val Val Ala

1 5 10

<210> 257
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<400> 257

Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser Ser Tyr Thr Phe Ile His

1 5 10 15

<210> 258
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide
<400> 258

Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 259

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 259

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Ala Ala Val Ala

1 5 10

<210> 260

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 260

Lys Ala Ser Gln Asp Ile His Ser Tyr Leu Ser

1 5 10

<210> 261

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 261

Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr Leu Ser

1 5 10

<210> 262

<211> 11

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 262

Arg Ser Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Ser Leu Ala

1 5 10

<210> 263

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 263

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Ser Ala Val Ala

1 5 10

<210> 264

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 264

Arg Ala Thr Lys Gly Val Ser Lys Ser Gly Tyr Ser Tyr Met His

1 5 10 15

<210> 265

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 265

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr Gly Asn Ser Leu Met His

1 5 10 15

<210> 266

<211> 15

<212
 > PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <400> 266
 Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Arg Tyr Gly Asn Ser Leu Met His
 1 5 10 15
 <210> 267
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <400> 267
 Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Arg Tyr Leu Ser
 1 5 10
 <210> 268
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <400> 268
 Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Asn Ser Phe Met His
 1 5 10 15
 <210> 269
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <400> 269
 Arg Ala Thr Lys Gly Val Thr Lys Ser Gly Tyr Ser Tyr Ile His

1 5 10 15

<210> 270

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 270

Arg Ala Ser Lys Ser Val Asp Ser Tyr Gly Thr Ser Phe Met His

1 5 10 15

<210> 271

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 271

Arg Thr Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr Gly Asn Ser Phe Met Phe

1 5 10 15

<210> 272

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 272

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr Gly Asn Ser Phe Met Phe

1 5 10 15

<210> 273

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 273

Arg Val Ser Glu Ser Val Asp Arg Tyr Ala Asp Ser Phe Met His

1 5 10 15

<210> 274

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 274

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr Gly Asn Ser Phe Ile His

1 5 10 15

<210> 275

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 275

Arg Ala Ser Glu Ser Ile Asp Asn Tyr Gly Leu Ile Phe Met Ser

1 5 10 15

<210> 276

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 276

Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 277

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 277

Arg Ala Asn Arg Leu Val Ser

1 5

<210> 278

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 278

Lys Val Ser Asp Arg Phe Ser

1 5

<210> 279

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 279

Trp Ala Ser Thr Arg His Thr

1 5

<210> 280

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 280

Ser Ala Ser Asn Arg Tyr Ser

1 5

<210

> 281

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 281

Ser Ala Ser Asn Arg Tyr Ile

1 5

<210> 282

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 282

Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 283

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 283

Ser Ala Ile Thr Leu Ala Asp

1 5

<210> 284

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 284

Arg Thr Asn Arg Leu Val Asp

1 5

<210> 285

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 285

Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp

1 5

<210>

> 286

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 286

Ala Ala Thr Asn Leu Ala Lys

1 5

<210> 287

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 287

Ile Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 288

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 288

Leu Ala Ser Asn Leu Gln Ser

1 5

<210> 289

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 289

Leu Thr Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 290

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 290

Arg Ala Ser Asn Leu Asn Ser

1 5

<210>

> 291

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 291

Ala Ala Ser Asn Arg Gly Ser

1 5

<210> 292

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 292

Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp

1 5

<210> 293

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 293

Gln Gln Asn Asn Glu Ala Pro Trp Thr

1 5

<210> 294

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 294

Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr Thr

1 5

<210> 295

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 295

Ser Gln Ser Thr His Val Pro Leu Thr

1 5

<210> 296

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 296

Gln Gln Tyr Ser Asn Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 297

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 297

Leu Gln Tyr Ala Ser Tyr Pro Phe Thr

1 5

<210> 298

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 298

Gln Gln Tyr Ser Asn Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 299

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 299

Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 300

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 300

Gln His Ser Arg Glu Phe Pro Arg Thr

1 5

<210> 301

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 301

Gln His Phe Trp Asn Thr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 302

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 302

Gln His Phe Trp Gly Ser Pro Phe Ala

1 5

<210> 303

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 303

Gln Gln Tyr Ala Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 304

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 304

Gln His Ser Arg Glu Leu Pro Leu Thr

1 5

<210> 305

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 305

Gln Gln Asn Ser Glu Asp Pro Arg Thr

1 5

<210> 306

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 306

Gln Gln Asn Asn Glu Asp Pro Arg Thr

1 5
<210> 307
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 307
Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Arg Thr

1 5
<210> 308
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 308
Gln Gln Asn Lys Glu Asp Pro Tyr Thr

1 5
<210> 309
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 309
His Gln Asn Asn Glu Asp Pro Arg Thr

1 5
<210> 310
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 310

Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Trp Thr

1 5

<210> 311

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 311

Gln His Phe Trp Ser Thr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 312

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 312

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Asp Asp Ile Asn

1 5 10

<210> 313

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 313

Gly Tyr Thr Ile Thr Ser Tyr Val Met His

1 5 10

<210> 314

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 314

Gly Tyr Thr Phe Pro Gly Tyr Trp Met His

1 5 10

<210> 315

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 315

Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asp Tyr Met His

1 5 10

<210> 316

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 316

Gly Tyr Ile Phe Thr Ser His Trp Met Gln

1 5 10

<210> 317

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 317

Gly Phe Ser Leu Arg Thr Phe Gly Met Gly Val Gly

1 5 10

<210> 318

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 318

Gly Phe Ser Met Arg Thr Phe Gly Met Gly Val Gly

1 5 10

<210> 319

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 319

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Asp Asn Tyr Trp Met Asn

1 5 10

<210> 320

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 320

Gly Phe Ser Phe Ser Asp Tyr Asn Ile Asn

1 5 10

<210> 321

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 321

Gly Tyr Ser Leu Ile Ser Tyr Tyr Ile His

1 5 10

<210> 322

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 322

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

1 5 10

<210> 323

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 323

Gly Tyr Ser Leu Thr Ser Tyr Tyr Ile His

1 5 10

<210> 324

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 324

Gly Phe Ser Leu Asn Thr Tyr Gly Met Gly Val Gly

1 5 10

<210> 325

<211> 10

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 325

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Lys Tyr Ile Asn

1 5 10

<210> 326

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 326

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Ser Ile His

1 5 10

<210> 327

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 327

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Val Met His

1 5 10

<210> 328

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 328

Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Tyr Thr Ile His

1 5 10

<210> 329

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 329

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn Phe Ile Asn

1 5 10

<210> 330

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 330

Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr Glu Ile Asn

1 5 10

<210> 331

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 331

Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr Glu Ile Asn

1 5 10

<210> 332

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 332

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Val Ile His

1 5 10

<210> 333

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 333

Gly Phe Ser Leu Ser Arg Tyr Ser Val His

1 5 10

<210> 334

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 334

Gly Phe Asn Ile Lys Asn Asp Tyr Leu His

1 5 10

<210> 335

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 335

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser

1 5 10

<210> 336

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 336

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp Met Ser
1 5 10

<210> 337

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 337

Trp Ile Tyr Pro Arg Asp Gly Arg Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 338

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 338

Tyr Ile Asn Pro Asn Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 339

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 339

Lys Ile Asp Pro Ser Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Asn Phe Lys
1 5 10 15

Asp

<210> 340

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 340

Arg Ile Asp Pro Ala Tyr Gly Asn Gly Lys Tyr Val Pro Lys Phe Gln
1 5 10 15

Asp

<210> 341

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 341

Asp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Thr Thr Asp Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 342

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 342

His Ile Trp Trp Asn Gly Asp Lys Tyr Tyr Asp Pro Ala Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 343

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 343

His Ile Trp Trp Asn Asp Glu Lys Tyr Tyr Asn Pro Asp Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 344

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 344

His Ile Trp Trp Asn Asp Asp Lys Ser Ser His Pro Ala Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 345

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 345

Arg Ile Arg Pro Ser Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe Thr

1 5 10 15

Asn

<210> 346

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 346

Lys Val His Pro Lys Asp Gly Thr Ala Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Asp

<210> 347

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 347

His Ile Trp Trp Asn Asp Glu Lys Tyr Tyr Asn Pro Ala Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 348

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 348

Leu Thr Phe Pro Gly Ser Gly Asn Ser Lys Phe Ile Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 349

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 349

His Ile Trp Trp Asn Asp Asp Lys Phe Tyr His Pro Ala Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 350

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 350

Leu Ile Phe Pro Gly Ser Gly Asn Ser Lys Tyr Ile Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 351

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 351

Asn Ile Trp Trp Asn Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 352

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 352

His Ile Trp Trp Asn Asp Glu Lys Tyr Tyr Asn Pro Thr Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 353

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 353

Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 354

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 354

Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Asp Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 355

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 355

Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Asp Asn Thr Lys Tyr Asn Asp Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 356

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 356

Tyr Leu Asn Pro Asn Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15
Gly

<210> 357

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 357

Trp Ile Tyr Pro Gly Arg Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Asp Lys Phe Lys

1 5 10 15
Gly

<210> 358

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 358

Trp Ile Ser Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Asn Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15
Gly

<210> 359

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 359

Val Ile Trp Thr Gly Gly Gly Thr Lys Tyr Asn Ser Val Leu Ile Ser

1 5 10 15

<210> 360

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 360

Val Ile Trp Thr Gly Gly Thr Thr Lys Tyr Asn Ser Ala Phe Ile Ser

1 5 10 15

<210> 361

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 361

Tyr Leu His Arg Asn Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Val

<210> 362

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 362

Val Ile Trp Thr Gly Gly Thr Thr Lys Tyr Asn Ser Ala Phe Ile Ser

1 5 10 15

<210> 363

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 363

His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ala Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 364

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 364

Met Ile Trp Gly Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Ser Gly Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 365

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 365

Trp Ile Asp Ser Ala Asn Asp Lys Thr Lys Tyr Ala Pro Lys Phe Gln

1 5 10 15

Asp

<210> 366

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 366

Leu Ile Arg Asn Lys Ala Pro Gly Tyr Thr Thr Glu Tyr Ser Ala Ser

1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 367

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 367

Ala Ile Asn Ser Tyr Gly Val Asn Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 368

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 368

Ser Arg Arg Val Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 369

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 369

Gly Asp Tyr Ser Asn Tyr Phe Tyr Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 370

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 370

Glu Gly Trp Asp Ser Leu Thr Lys Val Trp Phe Gly Trp

1 5 10

<210> 371

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 371

Arg Tyr Tyr Ala Val Ser Ser Val Asp Tyr Ala Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 372

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 372

Ile Gly Pro Ser Ile Thr Thr Val Ala Glu Gly Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 373

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 373

Val Gly Pro Ser Ile Ser Thr Val Ala Glu Gly Phe Pro Tyr

1 5 10

<210> 374

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 374

Val Gly Pro Ser Ile Ser Thr Ile Ala Glu Gly Phe Pro Tyr

1 5 10

<210> 375

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 375

Ser Trp Glu Asp Leu Leu Leu Arg Ser Met Glu Asp Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 376

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 376

Leu Tyr Tyr Asp Ser Leu Thr Lys Ile Leu Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 377

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 377

Leu Gly Pro Ser Ile Thr Thr Val Ala Glu Gly Phe Pro Tyr

1 5 10

<210> 378

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 378

Gly Asp Phe Gly Asn Tyr Leu Ala Tyr Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 379

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 379

Val Ala Ala Thr Ile Val Thr Thr Tyr Gly Ala Trp Phe Ala Tyr

1 5 10 15

<210> 380

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 380

Ile Gly Pro Ser Ile Thr Thr Val Val Glu Gly Phe Pro Tyr

1 5 10

<210> 381

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 381

Gly Ile Ile Tyr Tyr Tyr Asp Gly Ser Tyr Pro Tyr Ala Leu Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 382

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 382

Asp Tyr Arg Arg Tyr Tyr Ala Ile Asp Tyr

1 5 10

<210> 383

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 383

Asp Tyr Arg Arg Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 384

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 384

Gly Ile Ile Tyr Tyr Tyr Asp Gly Thr Tyr Pro Tyr Ala Leu Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 385

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 385

Glu Gly Arg Arg Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 386

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 386

Gly Asp Tyr Ser Asn Tyr Phe Tyr Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 387

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 387

Ile Glu Gly Pro Tyr Tyr Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 388

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 388

Pro Ser Leu Tyr Tyr Tyr Asp Val Ala Trp Phe Pro Tyr

1 5 10

<210> 389

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 389

Val Gly Val Gln Asp Gly Tyr Tyr Val Arg Asp Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 390

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 390

Val Leu Arg Arg Ala Asp Cys Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 391

<211> 12

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 394

gacatccaga tgaccagag cccaagcagc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgctgagc	60
atcacctgca aggccagcca gaacgccgc atcgactgg cttggttcca gcagaagcct	120
ggcaaggccc caaagctgct gatctacagc aagagcaacc gctacacggc gtgccaagcc	180
gcttcagcgg cagcggcagc ggcaccgact tcacctgac catcagcagc ctccagccag	240
aggacttcgc cacctactac tgctccagt accgcagcta cccacgcacc ttcggccagg	300
gcaccaagct ggagatcaag	320

<210> 395

<211> 320

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 395

gacatccaga tgaccagag cccaagcagc ctgagcgcca gcgtcggcga ccgctgagc	60
atcacctgca aggccagcca gaacgccgc atcgactgg cttggttcca gcagaagctg	120
gcaaggcccc aaagctgctg atctacagca agagcaaccg ctacaccggc gtgccaagcc	180
gcttcagcgg cagcggcagc ggcaccgact tcacctgac catcagcagc ctccagccag	240
aggacttcgc cgactactac tgctccagt accgcagcta cccacgcacc ttcggcggcg	300
gcaccaagct ggagatcaag	320

<210> 396

<211> 342

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 396

caggtgcagc tggcgcagag cggcggcag gtgaagaagc caggcagcag cgtgaagtc	60
agctgcaagg cccccacca catcttcagc atccactgga tgcagtgggt ccgccaagcc	120
ccaggccagg gcctggagtg gatgggcgag attttcccag gcagcggcac caccgactac	180

aacgagaagt tcaagggcaa ggtgaccatc accgtcgaca agagcaccag caccgcctac 240
 atggagctga gcagcctgcg cagcgaggac accgccgtct actactgcbc cagcggcgcc 300
 ttcgactact ggggccaggg caccaccgtg accgtgagca gc 342

<210> 397

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 397

caggtgcagc tggcgcagag cggcgtgag gtgaagaagc caggcgccag cgtgaaggtg 60
 agctgcaagg ccagcggcta cagcttcagc accttcttca tccactgggt cgccaacgc 120
 ccaggccagg gcctggagtg gatcgccgc atcgaccaa acagcggcgc caccaagtac 180
 aacgagaagt tcgagagcaa ggtcacctg acccgcgaca ccagcatcag caccgcctac 240
 atggagctga gccgcctgcg cagcgacgac accgccgtct actactgcbc cgcggcgag 300
 gacctgctga tccgaccga cgcctggat tactggggtc aggtactag cgtgaccgtg 360
 agcagc 366

<210> 398

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 398

caggtgcagc tggcgcagag cggcgtgag gtgaagaagc caggcgccag cgtgaaggtg 60
 agctgcaagg ccagcggcta cagcttcagc accttcttca tccactgggt cgccaagcc 120
 ccaggccagg gcctggagtg gatcgccgc atcgaccaa acagcggcgc caccaagtac 180
 aacgagaagt tcgagagccg cgteacatg acccgcgaca ccagcatcag caccgcctac 240
 atggagctga gccgcctgcg cagcgacgac accgccgtct actactgcbc cgcggcgag 300

 gacctgctga tccgaccga cgcctggat tactggggtc aggtactag cgtgaccgtg 360
 agcagc 366

<210> 399

<211> 227

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 399

His His His His His His Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Leu Gln Gly

1 5 10 15

Asp Leu Ala Ser Leu Arg Ala Glu Leu Gln Gly His His Ala Glu Lys

 20 25 30

Leu Pro Ala Gly Ala Gly Ala Pro Lys Ala Gly Leu Glu Glu Ala Pro

 35 40 45

Ala Val Thr Ala Gly Leu Lys Ile Phe Glu Pro Pro Ala Pro Gly Glu

 50 55 60

Gly Asn Ser Ser Gln Asn Ser Arg Asn Lys Arg Ala Val Gln Gly Pro

65 70 75 80

Glu Glu Thr Val Thr Gln Asp Cys Leu Gln Leu Ile Ala Asp Ser Glu

 85 90 95

Thr Pro Thr Ile Gln Lys Gly Ser Tyr Thr Phe Val Pro Trp Leu Leu

 100 105 110

Ser Phe Lys Arg Gly Ser Ala Leu Glu Glu Lys Glu Asn Lys Ile Leu

 115 120 125

Val Lys Glu Thr Gly Tyr Phe Phe Ile Tyr Gly Gln Val Leu Tyr Thr

 130 135 140

Asp Lys Thr Tyr Ala Met Gly His Leu Ile Gln Arg Lys Lys Val His

145 150 155 160

Val Phe Gly Asp Glu Leu Ser Leu Val Thr Leu Phe Arg Cys Ile Gln

 165 170 175

Asn Met Pro Glu Thr Leu Pro Asn Asn Ser Cys Tyr Ser Ala Gly Ile

 180 185 190

Ala Lys Leu Glu Glu Gly Asp Glu Leu Gln Leu Ala Ile Pro Arg Glu

 195 200 205

Asn Ala Gln Ile Ser Leu Asp Gly Asp Val Thr Phe Phe Gly Ala Leu
 210 215 220

Lys Leu Leu

225

<210> 400

<211> 151

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 400

Ala Val Gln Gly Pro Glu Glu Thr Val Thr Gln Asp Cys Leu Gln Leu
 1 5 10 15

Ile Ala Asp Ser Glu Thr Pro Thr Ile Gln Lys Gly Ser Tyr Thr Phe
 20 25 30

Val Pro Trp Leu Leu Ser Phe Lys Arg Gly Ser Ala Leu Glu Glu Lys
 35 40 45

Glu Asn Lys Ile Leu Val Lys Glu Thr Gly Tyr Phe Phe Ile Tyr Gly
 50 55 60

Val Leu Tyr Thr Asp Lys Thr Tyr Ala Met Gly His Leu Ile Gln Arg
 65 70 75 80

Lys Lys Val His Val Phe Gly Asp Glu Leu Ser Leu Val Thr Leu Phe
 85 90 95

Arg Cys Ile Gln Asn Met Pro Glu Thr Leu Pro Asn Asn Ser Cys Tyr
 100 105 110

Ser Ala Gly Ile Ala Lys Leu Glu Glu Gly Asp Glu Leu Gln Leu Ala
 115 120 125

Ile Pro Arg Glu Asn Ala Gln Ile Ser Leu Asp Gly Asp Val Thr Phe
 130 135 140

Phe Gly Ala Leu Lys Leu Leu
 145 150

<210> 401

<211> 164

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 401

His His His His His His Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ala Val Gln

1 5 10 15

Gly Pro Glu Glu Thr Val Thr Gln Asp Cys Leu Gln Leu Ile Ala Asp

20 25 30

Ser Glu Thr Pro Thr Ile Gln Lys Gly Ser Tyr Thr Phe Val Pro Trp

35 40 45

Leu Leu Ser Phe Lys Arg Gly Ser Ala Leu Glu Glu Lys Glu Asn Lys

50 55 60

Ile Leu Val Lys Glu Thr Gly Tyr Phe Phe Ile Tyr Gly Val Leu Tyr

65 70 75 80

Thr Asp Lys Thr Tyr Ala Met Gly His Leu Ile Gln Arg Lys Lys Val

85 90 95

His Val Phe Gly Asp Glu Leu Ser Leu Val Thr Leu Phe Arg Cys Ile

100 105 110

Gln Asn Met Pro Glu Thr Leu Pro Asn Asn Ser Cys Tyr Ser Ala Gly

115 120 125

Ile Ala Lys Leu Glu Glu Gly Asp Glu Leu Gln Leu Ala Ile Pro Arg

130 135 140

Glu Asn Ala Gln Ile Ser Leu Asp Gly Asp Val Thr Phe Phe Gly Ala

145 150 155 160

Leu Lys Leu Leu

<210> 402

<211> 152

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 402

Met Ala Val Gln Gly Pro Glu Glu Thr Val Thr Gln Asp Cys Leu Gln

1 5 10 15
Leu Ile Ala Asp Ser Glu Thr Pro Thr Ile Gln Lys Gly Ser Tyr Thr

 20 25 30
Phe Val Pro Trp Leu Leu Ser Phe Lys Arg Gly Ser Ala Leu Glu Glu

 35 40 45
Lys Glu Asn Lys Ile Val Lys Glu Thr Gly Tyr Phe Phe Ile Tyr Gly

 50 55 60
Gln Val Leu Tyr Thr Asp Lys Thr Tyr Ala Met Gly His Leu Ile Gln

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

 85 90 95
Phe Arg Cys Ile Gln Asn Met Pro Glu Thr Leu Pro Asn Asn Ser Cys

 100 105 110
Tyr Ser Ala Gly Ile Ala Lys Leu Glu Glu Gly Asp Glu Leu Gln Leu

 115 120 125
Ala Ile Pro Arg Glu Asn Ala Gln Ile Ser Leu Asp Gly Asp Val Thr

 130 135 140
Phe Phe Gly Ala Leu Lys Leu Leu

145 150

<210> 403

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 403

Ile Ala Asp Ser Glu Thr Pro Thr Ile Gln Lys Gly Ser Tyr Thr

1 5 10 15

<210> 404

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 404

Tyr Thr Asp Lys Thr Tyr Ala Met Gly His Leu Ile Gln Arg Lys Lys

1 5 10 15

Val His Val Phe Gly Asp Glu

20

<210> 405

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 405

Leu Gln Leu Ala Ile Pro Arg Glu Asn Ala Gln Ile

1 5 10

<210> 406

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 406

Ile Ser Leu Asp Gly Asp Val Thr Phe

1 5

<210> 407

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

6xHis tag

<400> 407

His His His His His His

1

5