

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2017-0052655 (43) 공개일자 2017년05월12일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07K 16/40 (2006.01)	(71) 출원인 시오노기 앤드 컴파니, 리미티드 일본국 오사카, 오사카-시, 추오-구, 도쇼-마치 3-초메 1-8	
(52) CPC특허분류 C07K 16/40 (2013.01) C12Y 301/01003 (2013.01)	(72) 발명자 나이토 쇼이치 일본 오사카후 도요나카시 후타바초 3초메 1반 1 고 시오노기 앤드 컴파니, 리미티드 내	
(21) 출원번호 10-2017-7009620	아이노 히로아키	
(22) 출원일자(국제) 2015년09월10일 심사청구일자 없음	일본 오사카후 도요나카시 후타바초 3초메 1반 1 고 시오노기 앤드 컴파니, 리미티드 내 (뒷면에 계속)	
(85) 번역문제출일자 2017년04월10일	(74) 대리인 제일특허법인	
(86) 국제출원번호 PCT/JP2015/075668		
(87) 국제공개번호 WO 2016/039402 국제공개일자 2016년03월17일		
(30) 우선권주장 JP-P-2014-184710 2014년09월11일 일본(JP)		

전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체

(57) 요약

동맥경화나 대사불균 신드롬의 치료에 유효한 혈관내피 리파제 활성을 선택적으로 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편, 및 이들을 유효 성분으로서 포함하는 의약 조성물을 제공한다.

(52) CPC특허분류

C07K 2317/24 (2013.01)
C07K 2317/565 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)

(72) 발명자

나카무라 에쓰오

일본 오사카후 도요나카시 후타바초 3초메 1반 1고
시오노기 앤드 컴파니, 리미티드 내

이마이 스나오

일본 오사카후 도요나카시 후타바초 3초메 1반 1고
시오노기 앤드 컴파니, 리미티드 내

야마네 쇼지

일본 오사카후 도요나카시 후타바초 3초메 1반 1고
시오노기 앤드 컴파니, 리미티드 내

명세서

청구범위

청구항 1

서열번호 1로 표시되는 아미노산 서열의 1위 내지 157위를 인식하는, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

서열번호 1로 표시되는 아미노산 서열의 50위 내지 100위를 인식하는, 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

서열번호 1로 표시되는 아미노산 서열의 50위의 아르기닌, 52위의 아스파라긴, 54위의 아르기닌, 58위의 아스파르트산, 60위의 글루탐산, 61위의 히스티딘, 63위의 글리신, 65위의 타이로신 또는 100위의 아스파라긴을 인식하는, 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편.

청구항 4

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

서열번호 1로 표시되는 아미노산 서열의 50위의 아르기닌, 60위의 글루탐산, 61위의 히스티딘, 65위의 타이로신 또는 100위의 아스파라긴을 인식하는, 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편.

청구항 5

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

서열번호 1로 표시되는 아미노산 서열의 65위의 타이로신을 인식하는, 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편.

청구항 6

서열번호 1로 표시되는 아미노산 서열의 202위 내지 305위를 인식하는, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

서열번호 1로 표시되는 아미노산 서열의 220위 내지 273위를 인식하는, 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편.

청구항 8

제 6 항 또는 제 7 항에 있어서,

서열번호 1로 표시되는 아미노산 서열의 220위의 히스티딘, 221위의 트레오닌, 222위의 타이로신, 223위의 트레오닌, 224위의 아르기닌, 226위의 페닐알라닌, 227위의 글리신, 231위의 글리신, 232위의 아이소류신, 233위의 글루타민, 234위의 메싸이오닌, 240위의 아스파르트산, 242위의 타이로신, 243위의 프롤린, 244위의 아스파라긴, 246위의 글리신, 249위의 글루타민, 250위의 프롤린, 251위의 글리신, 254위의 류신, 258위의 류신, 263위의 타이로신, 269위의 발린 또는 273위의 글루탐산을 인식하는, 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편.

청구항 9

제 6 항 또는 제 7 항에 있어서,

서열번호 1로 표시되는 아미노산 서열의 220위의 히스티딘, 221위의 트레오닌, 240위의 아스파르트산, 242위의 타이로신, 243위의 프롤린, 244위의 아스파라긴, 246위의 글리신, 249위의 글루타민, 250위의 프롤린 또는 251위의 글리신을 인식하는, 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편.

청구항 10

제 6 항 또는 제 7 항에 있어서,

서열번호 1로 표시되는 아미노산 서열의 220위의 히스티딘, 221위의 트레오닌, 240위의 아스파르트산, 242위의 타이로신, 243위의 프롤린, 244위의 아스파라긴, 246위의 글리신, 249위의 글루타민, 250위의 프롤린 및 251위의 글리신을 인식하는, 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편.

청구항 11

1) 서열번호 2, 서열번호 3 및 서열번호 4의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 5, 서열번호 6 및 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

2) 서열번호 2, 서열번호 3 및 서열번호 4의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 5, 서열번호 6 및 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

3) 서열번호 2, 서열번호 3 및 서열번호 4의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 5, 서열번호 6 및 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

4) 서열번호 2, 서열번호 3 및 서열번호 4의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 5, 서열번호 6 및 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

5) 서열번호 2, 서열번호 3 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 5, 서열번호 6 및 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

6) 서열번호 2, 서열번호 3 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 5, 서열번호 6 및 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

7) 서열번호 2, 서열번호 3 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 5, 서열번호 6 및 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

8) 서열번호 2, 서열번호 3 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변

을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

27) 서열번호 11, 서열번호 12 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 5, 서열번호 6 및 서열번호 9의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

28) 서열번호 11, 서열번호 12 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 5, 서열번호 6 및 서열번호 9의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

29) 서열번호 13, 서열번호 14 및 서열번호 15의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

30) 서열번호 13, 서열번호 14 및 서열번호 15의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

31) 서열번호 13, 서열번호 14 및 서열번호 15의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

32) 서열번호 13, 서열번호 14 및 서열번호 15의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

33) 서열번호 19, 서열번호 14 및 서열번호 20의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

34) 서열번호 19, 서열번호 14 및 서열번호 20의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

35) 서열번호 19, 서열번호 14 및 서열번호 20의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가

변 영역, 및

서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

36) 서열번호 19, 서열번호 14 및 서열번호 20의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

37) 서열번호 19, 서열번호 14 및 서열번호 20의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 21의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

38) 서열번호 19, 서열번호 14 및 서열번호 20의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 21의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

39) 서열번호 19, 서열번호 14 및 서열번호 20의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 21의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

40) 서열번호 19, 서열번호 14 및 서열번호 20의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 21의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

41) 서열번호 22, 서열번호 23 및 서열번호 24의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

42) 서열번호 22, 서열번호 23 및 서열번호 24의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

43) 서열번호 22, 서열번호 23 및 서열번호 24의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

44) 서열번호 22, 서열번호 23 및 서열번호 24의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

45) 서열번호 22, 서열번호 23 및 서열번호 24의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 21의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

46) 서열번호 22, 서열번호 23 및 서열번호 24의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 21의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

47) 서열번호 22, 서열번호 23 및 서열번호 24의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 21의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

48) 서열번호 22, 서열번호 23 및 서열번호 24의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 21의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

49) 서열번호 25, 서열번호 106 및 서열번호 24의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

50) 서열번호 25, 서열번호 106 및 서열번호 24의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

51) 서열번호 25, 서열번호 106 및 서열번호 24의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

52) 서열번호 25, 서열번호 106 및 서열번호 24의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

53) 서열번호 25, 서열번호 106 및 서열번호 24의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 21의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

54) 서열번호 25, 서열번호 106 및 서열번호 24의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 21의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

55) 서열번호 25, 서열번호 106 및 서열번호 24의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 21의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

56) 서열번호 25, 서열번호 106 및 서열번호 24의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 21의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

57) 서열번호 26, 서열번호 27 및 서열번호 28의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 29, 서열번호 30 및 서열번호 31의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

58) 서열번호 26, 서열번호 27 및 서열번호 28의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 29, 서열번호 30 및 서열번호 31의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

59) 서열번호 26, 서열번호 27 및 서열번호 28의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 29, 서열번호 30 및 서열번호 31의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

60) 서열번호 26, 서열번호 27 및 서열번호 28의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 29, 서열번호 30 및 서열번호 31의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

61) 서열번호 32, 서열번호 33 및 서열번호 34의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 35, 서열번호 36 및 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

62) 서열번호 32, 서열번호 33 및 서열번호 34의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 35, 서열번호 36 및 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

63) 서열번호 32, 서열번호 33 및 서열번호 34의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 35, 서열번호 36 및 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

64) 서열번호 32, 서열번호 33 및 서열번호 34의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 35, 서열번호 36 및 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

65) 서열번호 38, 서열번호 39 및 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 41, 서열번호 42 및 서열번호 43의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

66) 서열번호 38, 서열번호 39 및 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 41, 서열번호 42 및 서열번호 43의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

67) 서열번호 38, 서열번호 39 및 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 41, 서열번호 42 및 서열번호 43의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

68) 서열번호 38, 서열번호 39 및 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 41, 서열번호 42 및 서열번호 43의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

69) 서열번호 44, 서열번호 45 및 서열번호 46의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 47, 서열번호 48 및 서열번호 49의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖

는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

70) 서열번호 44, 서열번호 45 및 서열번호 46의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 47, 서열번호 48 및 서열번호 49의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

71) 서열번호 44, 서열번호 45 및 서열번호 46의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 47, 서열번호 48 및 서열번호 49의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

72) 서열번호 44, 서열번호 45 및 서열번호 46의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 47, 서열번호 48 및 서열번호 49의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

73) 서열번호 44, 서열번호 45 및 서열번호 50의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 47, 서열번호 48 및 서열번호 49의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

74) 서열번호 44, 서열번호 45 및 서열번호 50의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 47, 서열번호 48 및 서열번호 49의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

75) 서열번호 44, 서열번호 45 및 서열번호 50의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 47, 서열번호 48 및 서열번호 49의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

76) 서열번호 44, 서열번호 45 및 서열번호 50의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 47, 서열번호 48 및 서열번호 49의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

77) 서열번호 44, 서열번호 45 및 서열번호 51의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 47, 서열번호 48 및 서열번호 49의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

78) 서열번호 44, 서열번호 45 및 서열번호 51의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 47, 서열번호 48 및 서열번호 49의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

79) 서열번호 44, 서열번호 45 및 서열번호 51의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 47, 서열번호 48 및 서열번호 49의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

80) 서열번호 44, 서열번호 45 및 서열번호 51의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 47, 서열번호 48 및 서열번호 49의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

81) 서열번호 52, 서열번호 45 및 서열번호 53의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 47, 서열번호 48 및 서열번호 49의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

82) 서열번호 52, 서열번호 45 및 서열번호 53의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 47, 서열번호 48 및 서열번호 49의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

83) 서열번호 52, 서열번호 45 및 서열번호 53의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 47, 서열번호 48 및 서열번호 49의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

84) 서열번호 52, 서열번호 45 및 서열번호 53의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 47, 서열번호 48 및 서열번호 49의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

85) 서열번호 54, 서열번호 55 및 서열번호 56의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 57, 서열번호 58 및 서열번호 59의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

86) 서열번호 54, 서열번호 55 및 서열번호 56의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 57, 서열번호 58 및 서열번호 59의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

87) 서열번호 54, 서열번호 55 및 서열번호 56의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 57, 서열번호 58 및 서열번호 59의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

88) 서열번호 54, 서열번호 55 및 서열번호 56의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 57, 서열번호 58 및 서열번호 59의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편

으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편.

청구항 12

1) 서열번호 60의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 61의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

2) 서열번호 60의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 61의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

3) 서열번호 60의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 61의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

4) 서열번호 60의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 61의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

5) 서열번호 62의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 61의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

6) 서열번호 62의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 61의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

7) 서열번호 62의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 61의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

8) 서열번호 62의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 61의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

9) 서열번호 63의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

22) 서열번호 65의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 64의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경
 해 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

23) 서열번호 65의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 64의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

24) 서열번호 65의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 64의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경
 제 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

25) 서열번호 66의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 61의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

26) 서열번호 66의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 61의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경
 제 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

27) 서열번호 66의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 61의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

28) 서열번호 66의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 61의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경
 제 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

29) 서열번호 66의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 64의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

30) 서열번호 66의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 64의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경
 왜 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

31) 서열번호 66의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 64의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

32) 서열번호 66의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 64의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경
 왜 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

33) 서열번호 62의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 67의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편

34) 서열번호 62의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

중쇄 가변 영역, 및

서열번호 73의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

72) 서열번호 75의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 73의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경
쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

73) 서열번호 70의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 76의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

74) 서열번호 70의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 76의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경
 쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

75) 서열번호 70의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 76의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

76) 서열번호 70의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 76의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경
 쇠 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

77) 서열번호 77의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 78의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편.

78) 서열번호 77의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 78의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경
 쇠 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

79) 서열번호 77의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 78의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

80) 서열번호 77의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 78의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경
 쇠 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

81) 서열번호 77의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 79의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편

82) 서열번호 77의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 79의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경
쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

83) 서열번호 77의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

모노클로널 항체 또는 그의 항체 단편,

96) 서열번호 81의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 78의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경
 쇠 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

97) 서열번호 82의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 83의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

98) 서열번호 82의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 83의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경
 쇠 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

99) 서열번호 82의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 83의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

100) 서열번호 82의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 83의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경
 쇠 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

101) 서열번호 82의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 84의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

102) 서열번호 82의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 84의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경
 쇠 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

103) 서열번호 82의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 84의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

104) 서열번호 82의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 84의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경
 쇠 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

105) 서열번호 82의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 85의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

106) 서열번호 82의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 85의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경
쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

107) 서열번호 82의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 85의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

108) 서열번호 82의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 85의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경
 쇠 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

109) 서열번호 86의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 85의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

110) 서열번호 86의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 85의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경
 쇠 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

111) 서열번호 86의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 85의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

112) 서열번호 86의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 85의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경
 소 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

113) 서열번호 87의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 88의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편

114) 서열번호 87의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 88의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경
 쇠 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

115) 서열번호 87의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 88의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

116) 서열번호 87의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 88의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경
 쇠 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

117) 서열번호 87의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 89의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

118) 서열번호 87의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 89의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경
 왜 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

119) 서열번호 87의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 89의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

120) 서열번호 87의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖

서열번호 104의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

170) 서열번호 100의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 104의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

171) 서열번호 100의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 104의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

172) 서열번호 100의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 104의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

173) 서열번호 100의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 105의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

174) 서열번호 100의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 105의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

175) 서열번호 100의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 105의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

176) 서열번호 100의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 105의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편

으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편.

청구항 13

1) 서열번호 60의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 64의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

2) 서열번호 60의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 67의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

3) 서열번호 60의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 68의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

4) 서열번호 60의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 69의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

5) 서열번호 62의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

서열번호 64의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

6) 서열번호 63의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

[illegible]

서열번호 78의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
 25) 서열번호 74의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
 서열번호 79의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
 26) 서열번호 74의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
 서열번호 80의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
 27) 서열번호 75의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
 서열번호 76의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
 28) 서열번호 75의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
 서열번호 78의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
 29) 서열번호 75의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
 서열번호 79의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
 30) 서열번호 75의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
 서열번호 80의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
 31) 서열번호 77의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
 서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
 32) 서열번호 77의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
 서열번호 73의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
 33) 서열번호 77의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
 서열번호 76의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
 34) 서열번호 81의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
 서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
 35) 서열번호 81의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
 서열번호 73의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
 36) 서열번호 81의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
 서열번호 76의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
 37) 서열번호 81의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
 서열번호 80의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
 38) 서열번호 86의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
 서열번호 83의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
 39) 서열번호 86의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
 서열번호 84의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편
 으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편.

청구항 14

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 기재된 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편을 함유하는, 혈관 내피 리파제가 관련되는 질환의 치료 또는 예방을 위한 의약 조성물.

청구항 15

제 14 항에 있어서,

혈관내피 리파제가 관련되는 질환이 지질대사이상증인 의약 조성물.

청구항 16

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서,

혈관내피 리파제가 관련되는 질환의 치료 또는 예방을 위한, 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편.

청구항 17

제 16 항에 있어서,

혈관내피 리파제가 관련되는 질환이 지질대사이상증인 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편.

청구항 18

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 기재된 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편을 투여하는 것을 특징으로 하는, 혈관내피 리파제가 관련되는 질환의 예방 또는 치료 방법.

청구항 19

제 18 항에 있어서,

혈관내피 리파제가 관련되는 질환이 지질대사이상증인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은, 혈관내피 리파제(Endothelial Lipase, 이하, EL로 약칭하는 경우도 있다)의 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편에 관한 것이다. 구체적으로는, 본 발명은 EL의 효소 활성을 선택적으로 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편, 또는 이것을 함유하는 의약 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] EL은, Triglyceride lipase(이하, TG라 한다) 패밀리에 속하는 Phospholipase이다(비특허문헌 1). 인간 EL은 500잔기(NCBI Accession No. NP_006024.1, 서열번호: 1)의 아미노산으로 이루어진다. 인간 이외의 포유동물의 EL로서는, 예를 들면 토끼 EL(NCBI Accession No. NP_001182567.1), 필리핀 원숭이 EL(NCBI Accession No. EHH61805.1), 비비 EL(NCBI Accession No. XP_003914420.1), 마우스 EL(NCBI Accession No. NP_034850.3) 등이 알려져 있다. TG 패밀리에는, Lipoprotein lipase(이하, LPL이라 한다)나 Hepatic lipase(이하, HL이라 한다)가 포함된다.

[0003] EL은, 그의 강한 Phospholipase 활성에 의해 HDL 콜레스테롤(이하, HDL-c라 한다)의 대사에 관여한다는 것이 그의 녹아웃 마우스나 트랜스제닉 마우스의 해석으로부터 분명해져, 혈중 HDL-c량을 규정하는 인자로서 주목받고 있다(비특허문헌 2). 관동맥 질환(이하, CAD라 한다)과 혈중 HDL-c량에 음의 상관 관계가 성립한다는 것은 예로부터 알려져 있다. HDL-c는 항산화 작용·항염증 작용·콜레스테롤 역전송 작용 등을 통해서 항동맥경화 작용을 나타낸다고 여겨져, 저HDL-c 혈증은 CAD의 리스크 팩터의 하나로 인식되어 있다. 따라서, EL 저해제는 HDL-c의 상승을 통해서 CAD 치료약이 되고, 실제로 EL을 녹아웃한 병태 마우스에서는 HDL-c 상승과 동맥경화 병변 부위의 감소가 보고되어 있다(비특허문헌 3).

[0004] 이들 지견은, EL의 선택적 저해제는 지질대사이상증이나 동맥경화증에 있어서의 치료약으로서의 유용성을 나타내고 있다.

[0005] EL을 선택적으로 저해하는 것이, 지질대사이상증이나 동맥경화증에 있어서의 치료약으로서 유용하기 때문에, EL의 효소 활성을 저해하는 EL에 대한 항체의 제작은 중요한 접근법의 하나가 된다. 지금까지, 토끼로부터 얻은 EL의 효소 활성을 저해하는 폴리클로날의 항체를 제작하고, 마우스에 이 항체를 투여함으로써, 혈중 HDL-c 농도

가 상승했다는 것이 보고되어 있다(비특허문헌 4).

[0006] 그러나, EL의 다양한 부위를 인식하는 폴리클로날 항체에서는, EL에 대한 저해의 선택성은 높지 않다. 또한, EL이 관여하는 지질대사이상증이나 동맥경화증과 같은 만성 질환의 치료약은, 장기간에 걸쳐서 투약할 필요가 있으므로, 인간에 대해서 항원성이 높은 토끼 폴리클로날 항체를 의약품으로서 사용하는 것은 불가능하다. 더욱이, 항원성을 개선하고자 해도, 폴리클로날 항체에서는 그와 같은 것은 곤란하다.

[0007] 이들 사정에 의해, EL의 효소 활성을 선택적으로 저해하는 모노클로날 항체의 제작이 요구되고 있었다.

선행기술문헌

비특허문헌

- [0008] (비특허문헌 0001) Nature Genetics, 1999년, 제21권, 424페이지
(비특허문헌 0002) TCM, 제14권, 제5호, 2004년, p. 202-206
(비특허문헌 0003) The Journal of Biological Chemistry Vol. 279, No. 43, 22, 45085-45092, 2004
(비특허문헌 0004) J Clin Invest, 2003년, 제111권 3호, 357페이지

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명이 해결하고자 하는 과제는, EL의 효소 활성을 선택적으로 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편, 또는 이것을 함유하는 의약 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0010] 본 발명자들은, 예의 연구의 결과, EL의 효소 활성을 선택적으로 저해하는 인간화 모노클로날 항체를 발견하는 것에 의해 본 발명을 완성하기에 이르렀다.

[0011] 즉 본 발명은,

[0012] (1) 서열번호 1로 표시되는 아미노산 서열의 1위 내지 157위를 인식하는, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

[0013] (2) 서열번호 1로 표시되는 아미노산 서열의 50위 내지 100위를 인식하는, 상기 (1)에 기재된 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

[0014] (3) 서열번호 1로 표시되는 아미노산 서열의 50위의 아르기닌, 52위의 아스파라긴, 54위의 아르기닌, 58위의 아스파르트산, 60위의 글루탐산, 61위의 히스티딘, 63위의 글리신, 65위의 타이로신 또는 100위의 아스파라긴을 인식하는, 상기 (1) 또는 (2)에 기재된 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

[0015] (4) 서열번호 1로 표시되는 아미노산 서열의 50위의 아르기닌, 60위의 글루탐산, 61위의 히스티딘, 65위의 타이로신 또는 100위의 아스파라긴을 인식하는, 상기 (1) 또는 (2)에 기재된 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

[0016] (5) 서열번호 1로 표시되는 아미노산 서열의 65위의 타이로신을 인식하는, 상기 (1) 또는 (2)에 기재된 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편.

[0017] (6) 서열번호 1로 표시되는 아미노산 서열의 202위 내지 305위를 인식하는, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

[0018] (7) 서열번호 1로 표시되는 아미노산 서열의 220위 내지 273위를 인식하는, 상기 (6)에 기재된 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

[0019] (8) 서열번호 1로 표시되는 아미노산 서열의 220위의 히스티딘, 221위의 트레오닌, 222위의 타이로신, 223위의 트레오닌, 224위의 아르기닌, 226위의 페닐알라닌, 227위의 글리신, 231위의 글리신, 232위의 아이소류신, 233

위의 글루타민, 234위의 메싸이오닌, 240위의 아스파르트산, 242위의 타이로신, 243위의 프롤린, 244위의 아스파라긴, 246위의 글리신, 249위의 글루타민, 250위의 프롤린, 251위의 글리신, 254위의 류신, 258위의 류신, 263위의 타이로신, 269위의 발린 또는 273위의 글루탐산을 인식하는, 상기 (6) 또는 (7)에 기재된 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

- [0020] (9) 서열번호 1로 표시되는 아미노산 서열의 220위의 히스티딘, 221위의 트레오닌, 240위의 아스파르트산, 242위의 타이로신, 243위의 프롤린, 244위의 아스파라긴, 246위의 글리신, 249위의 글루타민, 250위의 프롤린 또는 251위의 글리신을 인식하는, 상기 (6) 또는 (7)에 기재된 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0021] (10) 서열번호 1로 표시되는 아미노산 서열의 220위의 히스티딘, 221위의 트레오닌, 240위의 아스파르트산, 242위의 타이로신, 243위의 프롤린, 244위의 아스파라긴, 246위의 글리신, 249위의 글루타민, 250위의 프롤린 및 251위의 글리신을 인식하는, 상기 (6) 또는 (7)에 기재된 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0022] (11) 혈관내피 리파제를, 10nM 이하의 IC50으로 저해하는, 상기 (1) 내지 (10) 중 어느 하나에 기재된 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0023] (12) 혈관내피 리파제를, 5nM 이하의 IC50으로 저해하는, 상기 (11)에 기재된 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0024] (13) 혈관내피 리파제를, 2nM 이하의 IC50으로 저해하는, 상기 (11)에 기재된 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0025] (14) 1) 서열번호 2, 서열번호 3 및 서열번호 4의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0026] 서열번호 5, 서열번호 6 및 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0027] 2) 서열번호 2, 서열번호 3 및 서열번호 4의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0028] 서열번호 5, 서열번호 6 및 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0029] 3) 서열번호 2, 서열번호 3 및 서열번호 4의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0030] 서열번호 5, 서열번호 6 및 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0031] 4) 서열번호 2, 서열번호 3 및 서열번호 4의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0032] 서열번호 5, 서열번호 6 및 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0033] 5) 서열번호 2, 서열번호 3 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0034] 서열번호 5, 서열번호 6 및 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0035] 6) 서열번호 2, 서열번호 3 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0036] 서열번호 5, 서열번호 6 및 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0037] 7) 서열번호 2, 서열번호 3 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1

또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

- [0038] 서열번호 5, 서열번호 6 및 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0039] 8) 서열번호 2, 서열번호 3 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0040] 서열번호 5, 서열번호 6 및 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0041] 9) 서열번호 2, 서열번호 3 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0042] 서열번호 5, 서열번호 6 및 서열번호 9의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0043] 10) 서열번호 2, 서열번호 3 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0044] 서열번호 5, 서열번호 6 및 서열번호 9의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0045] 11) 서열번호 2, 서열번호 3 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0046] 서열번호 5, 서열번호 6 및 서열번호 9의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0047] 12) 서열번호 2, 서열번호 3 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0048] 서열번호 5, 서열번호 6 및 서열번호 9의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0049] 13) 서열번호 2, 서열번호 3 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0050] 서열번호 5, 서열번호 6 및 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0051] 14) 서열번호 2, 서열번호 3 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0052] 서열번호 5, 서열번호 6 및 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0053] 15) 서열번호 2, 서열번호 3 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0054] 서열번호 5, 서열번호 6 및 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0055] 16) 서열번호 2, 서열번호 3 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

- [0056] 서열번호 5, 서열번호 6 및 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0057] 17) 서열번호 2, 서열번호 3 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0058] 서열번호 5, 서열번호 6 및 서열번호 9의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0059] 18) 서열번호 2, 서열번호 3 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0060] 서열번호 5, 서열번호 6 및 서열번호 9의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0061] 19) 서열번호 2, 서열번호 3 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0062] 서열번호 5, 서열번호 6 및 서열번호 9의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0063] 20) 서열번호 2, 서열번호 3 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0064] 서열번호 5, 서열번호 6 및 서열번호 9의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0065] 21) 서열번호 11, 서열번호 12 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0066] 서열번호 5, 서열번호 6 및 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0067] 22) 서열번호 11, 서열번호 12 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0068] 서열번호 5, 서열번호 6 및 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0069] 23) 서열번호 11, 서열번호 12 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0070] 서열번호 5, 서열번호 6 및 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0071] 24) 서열번호 11, 서열번호 12 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0072] 서열번호 5, 서열번호 6 및 서열번호 7의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0073] 25) 서열번호 11, 서열번호 12 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

- [0074] 서열번호 5, 서열번호 6 및 서열번호 9의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0075] 26) 서열번호 11, 서열번호 12 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0076] 서열번호 5, 서열번호 6 및 서열번호 9의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0077] 27) 서열번호 11, 서열번호 12 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0078] 서열번호 5, 서열번호 6 및 서열번호 9의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0079] 28) 서열번호 11, 서열번호 12 및 서열번호 10의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0080] 서열번호 5, 서열번호 6 및 서열번호 9의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0081] 29) 서열번호 13, 서열번호 14 및 서열번호 15의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0082] 서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0083] 30) 서열번호 13, 서열번호 14 및 서열번호 15의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0084] 서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0085] 31) 서열번호 13, 서열번호 14 및 서열번호 15의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0086] 서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0087] 32) 서열번호 13, 서열번호 14 및 서열번호 15의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0088] 서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0089] 33) 서열번호 19, 서열번호 14 및 서열번호 20의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0090] 서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0091] 34) 서열번호 19, 서열번호 14 및 서열번호 20의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역,

및

- [0092] 서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0093] 35) 서열번호 19, 서열번호 14 및 서열번호 20의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0094] 서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0095] 36) 서열번호 19, 서열번호 14 및 서열번호 20의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0096] 서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0097] 37) 서열번호 19, 서열번호 14 및 서열번호 20의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0098] 서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 21의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0099] 38) 서열번호 19, 서열번호 14 및 서열번호 20의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0100] 서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 21의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0101] 39) 서열번호 19, 서열번호 14 및 서열번호 20의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0102] 서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 21의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0103] 40) 서열번호 19, 서열번호 14 및 서열번호 20의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0104] 서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 21의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0105] 41) 서열번호 22, 서열번호 23 및 서열번호 24의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0106] 서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0107] 42) 서열번호 22, 서열번호 23 및 서열번호 24의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0108] 서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변

영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

- [0109] 43) 서열번호 22, 서열번호 23 및 서열번호 24의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0110] 서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0111] 44) 서열번호 22, 서열번호 23 및 서열번호 24의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0112] 서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0113] 45) 서열번호 22, 서열번호 23 및 서열번호 24의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0114] 서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 21의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0115] 46) 서열번호 22, 서열번호 23 및 서열번호 24의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0116] 서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 21의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0117] 47) 서열번호 22, 서열번호 23 및 서열번호 24의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0118] 서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 21의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0119] 48) 서열번호 22, 서열번호 23 및 서열번호 24의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0120] 서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 21의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0121] 49) 서열번호 25, 서열번호 106 및 서열번호 24의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0122] 서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0123] 50) 서열번호 25, 서열번호 106 및 서열번호 24의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0124] 서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0125] 51) 서열번호 25, 서열번호 106 및 서열번호 24의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄

가변 영역, 및

- [0126] 서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0127] 52) 서열번호 25, 서열번호 106 및 서열번호 24의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0128] 서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 18의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0129] 53) 서열번호 25, 서열번호 106 및 서열번호 24의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0130] 서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 21의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0131] 54) 서열번호 25, 서열번호 106 및 서열번호 24의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0132] 서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 21의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0133] 55) 서열번호 25, 서열번호 106 및 서열번호 24의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0134] 서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 21의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0135] 56) 서열번호 25, 서열번호 106 및 서열번호 24의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0136] 서열번호 16, 서열번호 17 및 서열번호 21의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0137] 57) 서열번호 26, 서열번호 27 및 서열번호 28의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0138] 서열번호 29, 서열번호 30 및 서열번호 31의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0139] 58) 서열번호 26, 서열번호 27 및 서열번호 28의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0140] 서열번호 29, 서열번호 30 및 서열번호 31의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0141] 59) 서열번호 26, 서열번호 27 및 서열번호 28의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0142] 서열번호 29, 서열번호 30 및 서열번호 31의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

- [0143] 60) 서열번호 26, 서열번호 27 및 서열번호 28의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0144] 서열번호 29, 서열번호 30 및 서열번호 31의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0145] 61) 서열번호 32, 서열번호 33 및 서열번호 34의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0146] 서열번호 35, 서열번호 36 및 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0147] 62) 서열번호 32, 서열번호 33 및 서열번호 34의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0148] 서열번호 35, 서열번호 36 및 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0149] 63) 서열번호 32, 서열번호 33 및 서열번호 34의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0150] 서열번호 35, 서열번호 36 및 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0151] 64) 서열번호 32, 서열번호 33 및 서열번호 34의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0152] 서열번호 35, 서열번호 36 및 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0153] 65) 서열번호 38, 서열번호 39 및 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0154] 서열번호 41, 서열번호 42 및 서열번호 43의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0155] 66) 서열번호 38, 서열번호 39 및 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0156] 서열번호 41, 서열번호 42 및 서열번호 43의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0157] 67) 서열번호 38, 서열번호 39 및 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0158] 서열번호 41, 서열번호 42 및 서열번호 43의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0159] 68) 서열번호 38, 서열번호 39 및 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및

- [0160] 서열번호 41, 서열번호 42 및 서열번호 43의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0161] 69) 서열번호 44, 서열번호 45 및 서열번호 46의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0162] 서열번호 47, 서열번호 48 및 서열번호 49의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0163] 70) 서열번호 44, 서열번호 45 및 서열번호 46의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0164] 서열번호 47, 서열번호 48 및 서열번호 49의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0165] 71) 서열번호 44, 서열번호 45 및 서열번호 46의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0166] 서열번호 47, 서열번호 48 및 서열번호 49의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0167] 72) 서열번호 44, 서열번호 45 및 서열번호 46의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0168] 서열번호 47, 서열번호 48 및 서열번호 49의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0169] 73) 서열번호 44, 서열번호 45 및 서열번호 50의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0170] 서열번호 47, 서열번호 48 및 서열번호 49의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0171] 74) 서열번호 44, 서열번호 45 및 서열번호 50의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0172] 서열번호 47, 서열번호 48 및 서열번호 49의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0173] 75) 서열번호 44, 서열번호 45 및 서열번호 50의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0174] 서열번호 47, 서열번호 48 및 서열번호 49의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0175] 76) 서열번호 44, 서열번호 45 및 서열번호 50의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0176] 서열번호 47, 서열번호 48 및 서열번호 49의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

- [0177] 77) 서열번호 44, 서열번호 45 및 서열번호 51의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0178] 서열번호 47, 서열번호 48 및 서열번호 49의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0179] 78) 서열번호 44, 서열번호 45 및 서열번호 51의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0180] 서열번호 47, 서열번호 48 및 서열번호 49의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0181] 79) 서열번호 44, 서열번호 45 및 서열번호 51의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0182] 서열번호 47, 서열번호 48 및 서열번호 49의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0183] 80) 서열번호 44, 서열번호 45 및 서열번호 51의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0184] 서열번호 47, 서열번호 48 및 서열번호 49의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0185] 81) 서열번호 52, 서열번호 45 및 서열번호 53의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0186] 서열번호 47, 서열번호 48 및 서열번호 49의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0187] 82) 서열번호 52, 서열번호 45 및 서열번호 53의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0188] 서열번호 47, 서열번호 48 및 서열번호 49의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0189] 83) 서열번호 52, 서열번호 45 및 서열번호 53의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0190] 서열번호 47, 서열번호 48 및 서열번호 49의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0191] 84) 서열번호 52, 서열번호 45 및 서열번호 53의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0192] 서열번호 47, 서열번호 48 및 서열번호 49의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0193] 85) 서열번호 54, 서열번호 55 및 서열번호 56의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0194] 서열번호 57, 서열번호 58 및 서열번호 59의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖

는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

- [0195] 86) 서열번호 54, 서열번호 55 및 서열번호 56의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0196] 서열번호 57, 서열번호 58 및 서열번호 59의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0197] 87) 서열번호 54, 서열번호 55 및 서열번호 56의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0198] 서열번호 57, 서열번호 58 및 서열번호 59의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0199] 88) 서열번호 54, 서열번호 55 및 서열번호 56의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및
- [0200] 서열번호 57, 서열번호 58 및 서열번호 59의 아미노산 서열을 갖는 3개의 CDR 중 하나 이상의 CDR에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산 서열로 이루어지는 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편
- [0201] 으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편.
- [0202] (15) 1) 서열번호 60의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0203] 서열번호 61의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0204] 2) 서열번호 60의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0205] 서열번호 61의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0206] 3) 서열번호 60의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0207] 서열번호 61의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0208] 4) 서열번호 60의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0209] 서열번호 61의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0210] 5) 서열번호 62의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0211] 서열번호 61의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0212] 6) 서열번호 62의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0213] 서열번호 61의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0214] 7) 서열번호 62의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0215] 서열번호 61의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0216] 8) 서열번호 62의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는

중쇄 가변 영역, 및

- [0217] 서열번호 61의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0218] 9) 서열번호 63의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0219] 서열번호 61의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0220] 10) 서열번호 63의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0221] 서열번호 61의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0222] 11) 서열번호 63의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0223] 서열번호 61의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0224] 12) 서열번호 63의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0225] 서열번호 61의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0226] 13) 서열번호 63의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0227] 서열번호 64의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0228] 14) 서열번호 63의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0229] 서열번호 64의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0230] 15) 서열번호 63의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0231] 서열번호 64의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0232] 16) 서열번호 63의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0233] 서열번호 64의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0234] 17) 서열번호 65의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0235] 서열번호 61의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0236] 18) 서열번호 65의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0237] 서열번호 61의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0238] 19) 서열번호 65의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0239] 서열번호 61의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0240] 20) 서열번호 65의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

- [0241] 서열번호 61의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0242] 21) 서열번호 65의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0243] 서열번호 64의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0244] 22) 서열번호 65의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0245] 서열번호 64의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0246] 23) 서열번호 65의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0247] 서열번호 64의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0248] 24) 서열번호 65의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0249] 서열번호 64의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0250] 25) 서열번호 66의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0251] 서열번호 61의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0252] 26) 서열번호 66의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0253] 서열번호 61의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0254] 27) 서열번호 66의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0255] 서열번호 61의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0256] 28) 서열번호 66의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0257] 서열번호 61의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0258] 29) 서열번호 66의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0259] 서열번호 64의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0260] 30) 서열번호 66의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0261] 서열번호 64의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0262] 31) 서열번호 66의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0263] 서열번호 64의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0264] 32) 서열번호 66의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0265] 서열번호 64의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경

쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

[0266] 33) 서열번호 62의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

[0267] 서열번호 67의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

[0268] 34) 서열번호 62의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

[0269] 서열번호 67의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

[0270] 35) 서열번호 62의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

[0271] 서열번호 67의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

[0272] 36) 서열번호 62의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

[0273] 서열번호 67의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

[0274] 37) 서열번호 62의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

[0275] 서열번호 68의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

[0276] 38) 서열번호 62의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

[0277] 서열번호 68의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

[0278] 39) 서열번호 62의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

[0279] 서열번호 68의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

[0280] 40) 서열번호 62의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

[0281] 서열번호 68의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

[0282] 41) 서열번호 62의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

[0283] 서열번호 69의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

[0284] 42) 서열번호 62의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

[0285] 서열번호 69의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

[0286] 43) 서열번호 62의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

[0287] 서열번호 69의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

[0288] 44) 서열번호 62의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

[0289] 서열번호 69의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

- [0290] 45) 서열번호 70의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0291] 서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0292] 46) 서열번호 70의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0293] 서열번호 71의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0294] 47) 서열번호 70의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0295] 서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0296] 48) 서열번호 70의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0297] 서열번호 71의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0298] 49) 서열번호 72의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0299] 서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0300] 50) 서열번호 72의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0301] 서열번호 71의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0302] 51) 서열번호 72의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0303] 서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0304] 52) 서열번호 72의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0305] 서열번호 71의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0306] 53) 서열번호 72의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0307] 서열번호 73의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0308] 54) 서열번호 72의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0309] 서열번호 73의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0310] 55) 서열번호 72의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0311] 서열번호 73의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0312] 56) 서열번호 72의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0313] 서열번호 73의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0314] 57) 서열번호 74의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

- [0315] 서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0316] 58) 서열번호 74의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0317] 서열번호 71의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0318] 59) 서열번호 74의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0319] 서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0320] 60) 서열번호 74의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0321] 서열번호 71의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0322] 61) 서열번호 74의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0323] 서열번호 73의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0324] 62) 서열번호 74의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0325] 서열번호 73의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0326] 63) 서열번호 74의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0327] 서열번호 73의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0328] 64) 서열번호 74의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0329] 서열번호 73의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0330] 65) 서열번호 75의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0331] 서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0332] 66) 서열번호 75의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0333] 서열번호 71의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0334] 67) 서열번호 75의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0335] 서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0336] 68) 서열번호 75의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0337] 서열번호 71의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0338] 69) 서열번호 75의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0339] 서열번호 73의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

- [0340] 70) 서열번호 75의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0341] 서열번호 73의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0342] 71) 서열번호 75의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0343] 서열번호 73의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0344] 72) 서열번호 75의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0345] 서열번호 73의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0346] 73) 서열번호 70의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0347] 서열번호 76의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0348] 74) 서열번호 70의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0349] 서열번호 76의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0350] 75) 서열번호 70의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0351] 서열번호 76의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0352] 76) 서열번호 70의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0353] 서열번호 76의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0354] 77) 서열번호 77의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0355] 서열번호 78의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0356] 78) 서열번호 77의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0357] 서열번호 78의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0358] 79) 서열번호 77의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0359] 서열번호 78의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0360] 80) 서열번호 77의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0361] 서열번호 78의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0362] 81) 서열번호 77의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0363] 서열번호 79의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0364] 82) 서열번호 77의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

- [0365] 서열번호 79의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0366] 83) 서열번호 77의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0367] 서열번호 79의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0368] 84) 서열번호 77의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0369] 서열번호 79의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0370] 85) 서열번호 77의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0371] 서열번호 80의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0372] 86) 서열번호 77의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0373] 서열번호 80의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0374] 87) 서열번호 77의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0375] 서열번호 80의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0376] 88) 서열번호 77의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0377] 서열번호 80의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0378] 89) 서열번호 81의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0379] 서열번호 79의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0380] 90) 서열번호 81의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0381] 서열번호 79의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0382] 91) 서열번호 81의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0383] 서열번호 79의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0384] 92) 서열번호 81의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0385] 서열번호 79의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0386] 93) 서열번호 81의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0387] 서열번호 78의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0388] 94) 서열번호 81의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0389] 서열번호 78의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경

쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

- [0390] 95) 서열번호 81의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0391] 서열번호 78의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0392] 96) 서열번호 81의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0393] 서열번호 78의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0394] 97) 서열번호 82의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0395] 서열번호 83의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0396] 98) 서열번호 82의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0397] 서열번호 83의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0398] 99) 서열번호 82의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0399] 서열번호 83의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0400] 100) 서열번호 82의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0401] 서열번호 83의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0402] 101) 서열번호 82의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0403] 서열번호 84의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0404] 102) 서열번호 82의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0405] 서열번호 84의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0406] 103) 서열번호 82의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0407] 서열번호 84의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0408] 104) 서열번호 82의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0409] 서열번호 84의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0410] 105) 서열번호 82의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0411] 서열번호 85의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0412] 106) 서열번호 82의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0413] 서열번호 85의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

- [0414] 107) 서열번호 82의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0415] 서열번호 85의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0416] 108) 서열번호 82의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0417] 서열번호 85의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0418] 109) 서열번호 86의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0419] 서열번호 85의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0420] 110) 서열번호 86의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0421] 서열번호 85의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0422] 111) 서열번호 86의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0423] 서열번호 85의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0424] 112) 서열번호 86의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0425] 서열번호 85의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0426] 113) 서열번호 87의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0427] 서열번호 88의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0428] 114) 서열번호 87의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0429] 서열번호 88의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0430] 115) 서열번호 87의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0431] 서열번호 88의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0432] 116) 서열번호 87의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0433] 서열번호 88의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0434] 117) 서열번호 87의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0435] 서열번호 89의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0436] 118) 서열번호 87의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0437] 서열번호 89의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0438] 119) 서열번호 87의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖

는 중쇄 가변 영역, 및

- [0439] 서열번호 89의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0440] 120) 서열번호 87의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0441] 서열번호 89의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0442] 121) 서열번호 87의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0443] 서열번호 90의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0444] 122) 서열번호 87의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0445] 서열번호 90의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0446] 123) 서열번호 87의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0447] 서열번호 90의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0448] 124) 서열번호 87의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0449] 서열번호 90의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0450] 125) 서열번호 91의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0451] 서열번호 92의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0452] 126) 서열번호 91의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0453] 서열번호 92의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0454] 127) 서열번호 91의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0455] 서열번호 92의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0456] 128) 서열번호 91의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0457] 서열번호 92의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0458] 129) 서열번호 93의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0459] 서열번호 92의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0460] 130) 서열번호 93의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0461] 서열번호 92의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0462] 131) 서열번호 93의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

- [0463] 서열번호 92의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0464] 132) 서열번호 93의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0465] 서열번호 92의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0466] 133) 서열번호 91의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0467] 서열번호 94의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0468] 134) 서열번호 91의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0469] 서열번호 94의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0470] 135) 서열번호 91의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0471] 서열번호 94의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0472] 136) 서열번호 91의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0473] 서열번호 94의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0474] 137) 서열번호 93의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0475] 서열번호 94의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0476] 138) 서열번호 93의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0477] 서열번호 94의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0478] 139) 서열번호 93의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0479] 서열번호 94의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0480] 140) 서열번호 93의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0481] 서열번호 94의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0482] 141) 서열번호 95의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0483] 서열번호 96의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0484] 142) 서열번호 95의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0485] 서열번호 96의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0486] 143) 서열번호 95의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0487] 서열번호 96의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화

모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

- [0488] 144) 서열번호 95의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0489] 서열번호 96의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0490] 145) 서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0491] 서열번호 96의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0492] 146) 서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0493] 서열번호 96의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0494] 147) 서열번호 97의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0495] 서열번호 96의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0496] 148) 서열번호 97의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0497] 서열번호 96의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0498] 149) 서열번호 98의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0499] 서열번호 96의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0500] 150) 서열번호 98의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0501] 서열번호 96의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0502] 151) 서열번호 98의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0503] 서열번호 96의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0504] 152) 서열번호 98의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0505] 서열번호 96의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0506] 153) 서열번호 99의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0507] 서열번호 96의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0508] 154) 서열번호 99의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0509] 서열번호 96의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0510] 155) 서열번호 99의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0511] 서열번호 96의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,

- [0512] 156) 서열번호 99의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0513] 서열번호 96의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0514] 157) 서열번호 100의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0515] 서열번호 101의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0516] 158) 서열번호 100의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0517] 서열번호 101의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0518] 159) 서열번호 100의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0519] 서열번호 101의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0520] 160) 서열번호 100의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0521] 서열번호 101의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0522] 161) 서열번호 100의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0523] 서열번호 102의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0524] 162) 서열번호 100의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0525] 서열번호 102의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0526] 163) 서열번호 100의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0527] 서열번호 102의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0528] 164) 서열번호 100의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0529] 서열번호 102의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0530] 165) 서열번호 100의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0531] 서열번호 103의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0532] 166) 서열번호 100의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0533] 서열번호 103의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0534] 167) 서열번호 100의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0535] 서열번호 103의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0536] 168) 서열번호 100의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖

는 중쇄 가변 영역, 및

- [0537] 서열번호 103의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0538] 169) 서열번호 100의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0539] 서열번호 104의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0540] 170) 서열번호 100의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0541] 서열번호 104의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0542] 171) 서열번호 100의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0543] 서열번호 104의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0544] 172) 서열번호 100의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0545] 서열번호 104의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0546] 173) 서열번호 100의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0547] 서열번호 105의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0548] 174) 서열번호 100의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0549] 서열번호 105의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0550] 175) 서열번호 100의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0551] 서열번호 105의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0552] 176) 서열번호 100의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0553] 서열번호 105의 아미노산 서열에 있어서 1 또는 수개의 아미노산이 결실, 치환 또는 부가된 아미노산을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖고, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편
- [0554] 으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편.
- [0555] (16) 1) 서열번호 60의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0556] 서열번호 64의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0557] 2) 서열번호 60의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0558] 서열번호 67의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0559] 3) 서열번호 60의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0560] 서열번호 68의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0561] 4) 서열번호 60의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0562] 서열번호 69의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0563] 5) 서열번호 62의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및

- [0600] 서열번호 76의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0601] 24) 서열번호 74의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0602] 서열번호 78의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0603] 25) 서열번호 74의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0604] 서열번호 79의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0605] 26) 서열번호 74의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0606] 서열번호 80의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0607] 27) 서열번호 75의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0608] 서열번호 76의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0609] 28) 서열번호 75의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0610] 서열번호 78의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0611] 29) 서열번호 75의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0612] 서열번호 79의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0613] 30) 서열번호 75의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0614] 서열번호 80의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0615] 31) 서열번호 77의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0616] 서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0617] 32) 서열번호 77의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0618] 서열번호 73의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0619] 33) 서열번호 77의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0620] 서열번호 76의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0621] 34) 서열번호 81의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0622] 서열번호 71의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0623] 35) 서열번호 81의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0624] 서열번호 73의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0625] 36) 서열번호 81의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0626] 서열번호 76의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0627] 37) 서열번호 81의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0628] 서열번호 80의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0629] 38) 서열번호 86의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0630] 서열번호 83의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0631] 39) 서열번호 86의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역, 및
- [0632] 서열번호 84의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편
- [0633] 으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편.
- [0634] (17) 상기 (1) 내지 (16) 중 어느 하나에 기재된 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편을 함유하는, 혈관내피 리파제가 관련되는 질환의 치료 또는 예방을 위한 의약 조성물,

- [0635] (18) 혈관내피 리파제가 관련되는 질환이 지질대사이상증인, (17)에 기재된 의약 조성물.
- [0636] (19) 혈관내피 리파제가 관련되는 질환의 치료 또는 예방을 위한, 상기 (1)~(16) 중 어느 하나에 기재된 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0637] (20) 혈관내피 리파제가 관련되는 질환이 지질대사이상증인, (19)에 기재된 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편,
- [0638] (21) 상기 (1)~(16) 중 어느 하나에 기재된 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편을 투여하는 것을 특징으로 하는, 혈관내피 리파제가 관련되는 질환의 예방 또는 치료 방법,
- [0639] (22) 혈관내피 리파제가 관련되는 질환이 지질대사이상증인, (21)에 기재된 방법
- [0640] 에 관한 것이다.

발명의 효과

- [0641] 본 발명의 인간화 모노클로날 항체는, EL의 효소 활성을 선택적으로 저해하는 활성을 가지므로, 본 발명의 인간화 모노클로날 항체를 포함하는 의약 조성물은, 의약품, 특히, 지질대사이상증, 고지혈증, 동맥경화, 아테롬성 동맥경화, 고콜레스테롤혈증, 고트라이글리세라이드혈증, 당뇨병, 비만 및/또는 신드롬 X의 치료 및/또는 예방을 위한 의약으로서 매우 유용하다.

도면의 간단한 설명

- [0642] 도 1a는 55A1 항체의 필리핀 원숭이 EL, 비비 EL 및 인간(1-157) 마우스 키메라 EL에 대한 효소 활성 저해능을 측정한 결과를 나타낸다.
- 도 1b는 7D4 항체의 필리핀 원숭이 EL, 비비 EL 및 인간(1-157) 마우스 키메라 EL에 대한 효소 활성 저해능을 측정한 결과를 나타낸다.
- 도 1c는 14A1 항체의 필리핀 원숭이 EL, 비비 EL 및 인간(1-157) 마우스 키메라 EL에 대한 효소 활성 저해능을 측정한 결과를 나타낸다.
- 도 1d는 2D5 항체의 필리핀 원숭이 EL, 비비 EL 및 인간(1-157) 마우스 키메라 EL에 대한 효소 활성 저해능을 측정한 결과를 나타낸다.
- 도 1e는 53A11 항체의 필리핀 원숭이 EL, 비비 EL 및 인간(1-157) 마우스 키메라 EL에 대한 효소 활성 저해능을 측정한 결과를 나타낸다.
- 도 1f는 13B3 항체의 필리핀 원숭이, 비비, 토끼, 인간(1-157) 마우스 키메라 EL에 대한 효소 활성 저해능을 측정한 결과를 나타낸다.
- 도 1g는 23H8 항체의 필리핀 원숭이, 비비, 토끼 및 인간(1-157) 마우스 키메라 EL에 대한 효소 활성 저해능을 측정한 결과를 나타낸다.
- 도 1h는 16B3 항체의 필리핀 원숭이 EL, 비비 EL, 토끼 EL, 인간(1-157) 마우스 키메라 EL 및 인간(1-305) 마우스 키메라 EL에 대한 효소 활성 저해능을 측정한 결과를 나타낸다.
- 도 1i는 16E7 항체의 필리핀 원숭이 EL, 비비 EL, 토끼 EL, 인간(1-157) 마우스 키메라 EL 및 인간(1-305) 마우스 키메라 EL에 대한 효소 활성 저해능을 측정한 결과를 나타낸다.
- 도 1j는 14E1 항체의 필리핀 원숭이 EL, 비비 EL, 토끼 EL, 인간(1-157) 마우스 키메라 EL 및 인간(1-305) 마우스 키메라 EL에 대한 효소 활성 저해능을 측정한 결과를 나타낸다.
- 도 1k는 19E7 항체의 필리핀 원숭이 EL, 비비 EL, 토끼 EL, 인간(1-157) 마우스 키메라 EL 및 인간(1-305) 마우스 키메라 EL에 대한 효소 활성 저해능을 측정한 결과를 나타낸다.
- 도 2a는 55A1 항체의, 인간 HL 및 인간 LPL에 대한 효소 활성 저해능을 측정한 결과를 나타낸다.
- 도 2b는 7D4 항체의, 인간 HL 및 인간 LPL에 대한 효소 활성 저해능을 측정한 결과를 나타낸다.
- 도 2c는 14A1 항체의, 인간 HL 및 인간 LPL에 대한 효소 활성 저해능을 측정한 결과를 나타낸다.

- 도 2d는 2D5 항체의, 인간 HL 및 인간 LPL에 대한 효소 활성 저해능을 측정한 결과를 나타낸다.
- 도 2e는 53A11 항체의, 인간 HL 및 인간 LPL에 대한 효소 활성 저해능을 측정한 결과를 나타낸다.
- 도 2f는 13B3 항체의, 인간 HL 및 인간 LPL에 대한 효소 활성 저해능을 측정한 결과를 나타낸다.
- 도 2g는 23H8 항체의, 인간 HL 및 인간 LPL에 대한 효소 활성 저해능을 측정한 결과를 나타낸다.
- 도 2h는 16B3 항체의, 인간 HL 및 인간 LPL에 대한 효소 활성 저해능을 측정한 결과를 나타낸다.
- 도 2i는 16E7 항체의, 인간 HL 및 인간 LPL에 대한 효소 활성 저해능을 측정한 결과를 나타낸다.
- 도 2j는 14E1 항체의, 인간 HL 및 인간 LPL에 대한 효소 활성 저해능을 측정한 결과를 나타낸다.
- 도 2k는 19E7 항체의, 인간 HL 및 인간 LPL에 대한 효소 활성 저해능을 측정한 결과를 나타낸다.
- 도 2l은 16F6 항체의, 인간 HL 및 인간 LPL에 대한 효소 활성 저해능을 측정한 결과를 나타낸다.
- 도 3a는 55A1 항체의, 필리핀 원숭이 EL, 비비 EL, 토끼 EL, 마우스 EL 및 인간(1-157) 마우스 키메라 EL에 대한 결합성을 측정한 결과를 나타낸다.
- 도 3b는 7D4 항체의, 필리핀 원숭이 EL, 비비 EL, 토끼 EL, 마우스 EL 및 인간(1-157) 마우스 키메라 EL에 대한 결합성을 측정한 결과를 나타낸다.
- 도 3c는 14A1 항체의, 필리핀 원숭이 EL, 비비 EL, 토끼 EL, 마우스 EL 및 인간(1-157) 마우스 키메라 EL에 대한 결합성을 측정한 결과를 나타낸다.
- 도 3d는 2D5 항체의, 필리핀 원숭이 EL, 비비 EL, 토끼 EL, 마우스 EL 및 인간(1-157) 마우스 키메라 EL에 대한 결합성을 측정한 결과를 나타낸다.
- 도 3e는 53A11 항체의, 필리핀 원숭이 EL, 비비 EL, 토끼 EL, 마우스 EL 및 인간(1-157) 마우스 키메라 EL에 대한 결합성을 측정한 결과를 나타낸다.
- 도 3f는 13B3 항체의, 필리핀 원숭이 EL, 비비 EL, 토끼 EL, 마우스 EL 및 인간(1-157) 마우스 키메라 EL에 대한 결합성을 측정한 결과를 나타낸다.
- 도 3g는 23H8 항체의, 필리핀 원숭이 EL, 비비 EL, 토끼 EL, 마우스 EL 및 인간(1-157) 마우스 키메라 EL에 대한 결합성을 측정한 결과를 나타낸다.
- 도 3h는 16B3 항체의, 필리핀 원숭이 EL, 비비 EL, 토끼 EL, 마우스 EL, 인간(1-157) 마우스 키메라 EL, 인간(1-305) 마우스 키메라 EL 및 인간(202-500) 마우스 키메라 EL에 대한 결합성을 측정한 결과를 나타낸다.
- 도 3i는 16E7 항체의, 필리핀 원숭이 EL, 비비 EL, 토끼 EL, 마우스 EL, 인간(1-157) 마우스 키메라 EL, 인간(1-305) 마우스 키메라 EL 및 인간(202-500) 마우스 키메라 EL에 대한 결합성을 측정한 결과를 나타낸다.
- 도 3j는 14E1 항체의, 필리핀 원숭이 EL, 비비 EL, 토끼 EL, 마우스 EL, 인간(1-157) 마우스 키메라 EL, 인간(1-305) 마우스 키메라 EL 및 인간(202-500) 마우스 키메라 EL에 대한 결합성을 측정한 결과를 나타낸다.
- 도 3k는 19E7 항체의, 필리핀 원숭이 EL, 비비 EL, 토끼 EL, 마우스 EL, 인간(1-157) 마우스 키메라 EL, 인간(1-305) 마우스 키메라 EL 및 인간(202-500) 마우스 키메라 EL에 대한 결합성을 측정한 결과를 나타낸다.
- 도 3l은 16F6 항체의, 비비 EL, 인간(1-305) 마우스 키메라 EL 및 인간(187-500) 마우스 키메라 EL에 대한 결합성을 측정한 결과를 나타낸다.
- 도 4a는 55A1 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.
- 도 4b는 7D4 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.
- 도 4c는 14A1 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.
- 도 4d는 2D5 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.
- 도 4e는 53A11 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.
- 도 4f는 13B3 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.

- 도 4g는 23H8 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.
- 도 4h는 16B3 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.
- 도 4i는 16E7 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.
- 도 4j는 14E1 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.
- 도 4k는 19E7 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.
- 도 4l은 16F6 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.
- 도 5a는 55A1 항체, 7D4 항체, 14A1 항체 및 2D5 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열의 얼라인먼트를 나타낸다.
- 도 5b는 55A1 항체, 7D4 항체, 14A1 항체 및 2D5 항체의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열의 얼라인먼트를 나타낸다.
- 도 5c는 53A11 항체, 13B3 항체 및 23H8 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열의 얼라인먼트를 나타낸다.
- 도 5d는 53A11 항체, 13B3 항체 및 23H8 항체의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열의 얼라인먼트를 나타낸다.
- 도 6a는 16B3 항체 및 16E7 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열의 얼라인먼트를 나타낸다.
- 도 6b는 16B3 항체 및 16E7 항체의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열의 얼라인먼트를 나타낸다.
- 도 6c는 14E1 항체 및 19E1 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열의 얼라인먼트를 나타낸다.
- 도 6d는 14E1 항체 및 19E1 항체의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열의 얼라인먼트를 나타낸다.
- 도 7a는 변이를 도입한 비비 EL에 대한 55A1 항체의 결합성을 나타낸다.
- 도 7b는 변이를 도입한 비비 EL에 대한 7D4 항체의 결합성을 나타낸다.
- 도 7c는 변이를 도입한 비비 EL에 대한 14A1 항체의 결합성을 나타낸다.
- 도 7d는 변이를 도입한 비비 EL에 대한 2D5 항체의 결합성을 나타낸다.
- 도 7e는 변이를 도입한 비비 EL에 대한 53A11 항체의 결합성을 나타낸다.
- 도 7f는 변이를 도입한 비비 EL에 대한 13B3 항체의 결합성을 나타낸다.
- 도 7g는 변이를 도입한 비비 EL에 대한 23H8 항체의 결합성을 나타낸다.
- 도 7h는 변이를 도입한 비비 EL에 대한 16B3 항체의 결합성을 나타낸다.
- 도 7i는 변이를 도입한 비비 EL에 대한 16E7 항체의 결합성을 나타낸다.
- 도 7j는 변이를 도입한 비비 EL에 대한 14E1 항체의 결합성을 나타낸다.
- 도 7k는 변이를 도입한 비비 EL에 대한 19E7 항체의 결합성을 나타낸다.
- 도 7l은 변이를 도입한 비비 EL에 대한 16F6 항체의 결합성을 나타낸다.
- 도 8a는 h16B3-S1~S7 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열의 얼라인먼트를 나타낸다.
- 도 8b는 h16B3-S1~S7 항체의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열의 얼라인먼트를 나타낸다.
- 도 8c는 h16B3-F1~F3 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열의 얼라인먼트를 나타낸다.
- 도 8d는 h16B3-F1~F3 항체의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열의 얼라인먼트를 나타낸다.
- 도 9a는 h55A1-S1~S7 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열의 얼라인먼트를 나타낸다.
- 도 9b는 h55A1-S1~S7 항체의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열의 얼라인먼트를 나타낸다.
- 도 9c는 h55A1-F1~F6 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열의 얼라인먼트를 나타낸다.
- 도 9d는 h55A1-F1~F6 항체의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열의 얼라인먼트를 나타낸다.

- 도 10a는 h53A11-S1~S4 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열의 얼라인먼트를 나타낸다.
- 도 10b는 h53A11-S1~S4 항체의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열의 얼라인먼트를 나타낸다.
- 도 11a는 h23H8-S1~S3 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열의 얼라인먼트를 나타낸다.
- 도 11b는 h23H8-S1~S3 항체의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열의 얼라인먼트를 나타낸다.
- 도 12a는 h13B3-S1~S4 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열의 얼라인먼트를 나타낸다.
- 도 12b는 h13B3-S1~S4 항체의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열의 얼라인먼트를 나타낸다.
- 도 13a는 h12B10-S1~S4 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열의 얼라인먼트를 나타낸다.
- 도 13b는 h12B10-S1~S4 항체의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열의 얼라인먼트를 나타낸다.
- 도 14a는 h16F6-S1~S5 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열의 얼라인먼트를 나타낸다.
- 도 14b는 h16F6-S1~S5 항체의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열의 얼라인먼트를 나타낸다.
- 도 15a는 h16B3-S1 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.
- 도 15b는 h16B3-S2 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.
- 도 15c는 h16B3-S3 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.
- 도 15d는 h16B3-S4 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.
- 도 15e는 h16B3-S5 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.
- 도 15f는 h16B3-S6 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.
- 도 15g는 h16B3-S7 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.
- 도 15h는 h16B3-S8 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.
- 도 15i는 h16B3-F1 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.
- 도 15j는 h16B3-F2 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.
- 도 15k는 h16B3-F3 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.
- 도 16a는 h55A1-S1 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.
- 도 16b는 h55A1-S2 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.
- 도 16c는 h55A1-S3 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.
- 도 16d는 h55A1-S4 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.
- 도 16e는 h55A1-S5 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.
- 도 16f는 h55A1-S6 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.
- 도 16g는 h55A1-S7 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.
- 도 16h는 h55A1-F1 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.
- 도 16i는 h55A1-F2 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.
- 도 16j는 h55A1-F3 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.
- 도 16k는 h55A1-F4 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.
- 도 16l은 h55A1-F5 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.
- 도 16m은 h55A1-F6 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.
- 도 17a는 h53A11-S1 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.
- 도 17b는 h53A11-S2 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.

도 17c는 h53A11-S3 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.
 도 17d는 h53A11-S4 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.
 도 18a는 h23H8-S1 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.
 도 18b는 h23H8-S2 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.
 도 18c는 h23H8-S3 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.
 도 19a는 h13B3-S1 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.
 도 19b는 h13B3-S2 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.
 도 19c는 h13B3-S3 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.
 도 19d는 h13B3-S4 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.
 도 20a는 h12B10-S1 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.
 도 20b는 h12B10-S2 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.
 도 20c는 h12B10-S3 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.
 도 20d는 h12B10-S4 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.
 도 21a는 h16F6-S1 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.
 도 21b는 h16F6-S2 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.
 도 21c는 h16F6-S3 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.
 도 21d는 h16F6-S4 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.
 도 21e는 h16F6-S5 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0643] 본 발명은, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 선택적으로 저해하는 것을 특징으로 하는 인간화 모노클로날 항체를 제공한다. 본 발명의 항체는, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 선택적으로 저해하는 활성을 가지므로, 동맥경화나 메타볼릭 신드롬의 예방·치료약으로서 유용하다.
- [0644] 본 발명의 모노클로날 항체를 조제하기 위해서 사용되는 항원으로서, 서열번호 1의 1위 내지 157위 또는 202위 내지 305위의 아미노산 서열을 포함하는 연속된 아미노산 잔기를 갖는 것이 중요하다. 길이는 특별히 한정되지 않지만, 면역원성을 갖는 길이인 6잔기 이상인 것이 바람직하다. 이와 같은 항원의 구체예로서, 천연으로 또는 인공적으로 고발현되는 세포주, 그의 막 획분, 또는 그의 정제물, 그 밖의 단백질 또는 펩타이드(예를 들면, FLAG-tag, HIS-tag, GST-tag, C2 태그 등의 태그 단백질, GFP, EGFP 등의 형광 단백질 등)와의 융합 단백질, 또는 화학적으로 합성된 펩타이드 등 어느 것도 사용할 수 있다(이하, 이들을 간단히 본 발명의 항원이라고 칭하는 경우도 있다). 한편, 이들 면역원의 조제법은 모두 당업자에게 공지이다.
- [0645] 본 발명의 모노클로날 항체는, 기지의 일반적인 제조 방법에 의해 조제할 수 있다. 구체적으로는, 본 발명의 항원을, 필요에 따라서 프로인트 아주반트와 함께, 포유동물, 바람직하게는, 마우스, 래트, 햄스터, 모르모트 또는 토끼의 피하내, 근육내, 정맥내, 발바닥내 또는 복강내에 1 내지 수회 주사하는 것에 의해 면역 감작을 실시한다. 통상, 초회 면역으로부터 약 1~21일마다 1~4회 면역을 행해서, 최종 면역으로부터 약 1~10일 후에 면역 감작된 포유동물로부터 항체 산생 세포를 취득할 수 있다. 면역을 실시하는 횟수 및 시간적 인터벌은, 사용하는 면역원의 성질 등에 따라 적절히 변경할 수 있다.
- [0646] 모노클로날 항체를 분비하는 하이브리도마의 조제는, 켈러 및 밀슈타인 등의 방법(Nature, 1975, vol. 256, p495~497) 및 그에 준한 방법에 따라서 행할 수 있다. 즉, 전술과 같이 면역 감작된 포유동물로부터 취득되는 비장, 림프절, 골수 또는 편도 등, 바람직하게는 비장에 포함되는 항체 산생 세포와, 바람직하게는 마우스, 래트, 모르모트, 햄스터, 토끼 또는 인간 등의 포유동물, 보다 바람직하게는 마우스, 래트 또는 인간 유래의 자기 항체 산생능이 없는 미엘로마 세포를 세포 융합시키는 것에 의해 하이브리도마를 조제할 수 있다.
- [0647] 세포 융합에 이용되는 미엘로마 세포로서는, 일반적으로는 마우스로부터 얻어진 주화(株化) 세포, 예를 들면

P3-U1, NS-1, SP-2, 653, X63, AP-1 등을 사용할 수 있다.

- [0648] 모노클로날 항체를 생성하는 하이브리도마 클론의 스크리닝은, 하이브리도마를, 예를 들면 마이크로타이터 플레이트 중에서 배양하고, 증식이 보인 웰의 배양 상청의, 전술의 마우스 면역 감작에서 이용한 본 발명의 항원에 대한 반응성을, RIA, ELISA, FACS 등의 측정법에 의해 측정하여, 당해 항원 또는 합텐에 대해서 특이적 결합을 나타내는 모노클로날 항체를 생성하는 클론을 선택하는 것에 의해 행한다. 그리고, 통상은 항원을 고상화하여 거기에 결합하는 배양 상청 중의 항체를, 방사성 물질, 형광 물질, 효소 등으로 표지한 2차 항체로 검출하는 방법이 이용된다. 또한, 항원의 발현 세포를 이용하는 경우에는, 해당 세포에 하이브리도마 배양 상청을 첨가하고, 다음으로 형광으로 표지한 2차 항체를 반응시킨 후, 플루오로시토펙터 등의 형광 검출 장치로 해당 세포의 형광 강도를 측정하는 것에 의해, 해당 세포막 상의 본 발명의 항원에 결합할 수 있는 모노클로날 항체를 검출할 수 있다.
- [0649] 선택한 하이브리도마로부터의 모노클로날 항체의 제조는, 하이브리도마를 인 비트로(in vitro)로 배양하거나, 또는 마우스, 래트, 모르모트, 햄스터 또는 토끼 등, 바람직하게는 마우스 또는 래트, 보다 바람직하게는 마우스의 복수(服水) 중 등에서 배양하고, 얻어진 배양 상청, 또는 포유동물의 복수로부터 단리하는 것에 의해 행할 수 있다. 인 비트로로 배양하는 경우에는, 배양하는 세포종의 특성, 시험 연구의 목적 및 배양 방법 등의 여러 가지 조건에 맞추어, 하이브리도마를 증식, 유지 및 보존시켜, 배양 상청 중에 모노클로날 항체를 생성시키기 위해서 이용되는 기저 영양 배지 또는 기저의 기본 배지로부터 유도 조제되는 모든 영양 배지를 이용해서 실시하는 것이 가능하다.
- [0650] 기본 배지로서는, 예를 들면 Ham'F12 배지, MCDB153 배지 또는 저칼슘 MEM 배지 등의 저칼슘 배지 및 MCDB104 배지, MEM 배지, D-MEM 배지, RPMI1640 배지, ASF104 배지 또는 RD 배지 등의 고칼슘 배지 등을 들 수 있고, 해당 기본 배지는, 목적에 따라서, 예를 들면 혈청, 호르몬, 사이토카인 및/또는 여러 가지 무기 또는 유기 물질 등을 함유할 수 있다.
- [0651] 모노클로날 항체의 단리, 정제는, 전술의 배양 상청 또는 복수를, 포화 황산 암모늄, 이온 교환 크로마토그래피(DEAE 또는 DE52 등), 항이뮤노글로불린 칼럼 또는 프로테인 A 칼럼 등의 어피니티 칼럼 크로마토그래피에 제공하는 것 등에 의해 행할 수 있다.
- [0652] 또한, 본 발명의 모노클로날 항체로서, 항체 유전자를 항체 산생 세포, 예를 들면 하이브리도마로부터 클로닝하고, 적당한 벡터에 조립하고, 이것을 숙주에 도입하여, 유전자 재조합 기술을 이용해서 산생시킨 재조합형 항체를 이용할 수 있다(예를 들면, Carl 등, THERAPEUTIC MONOCLONAL ANTIBODIES, 1990년 발행).
- [0653] 구체적으로는, 목적으로 하는 항체를 산생하는 하이브리도마나 항체를 산생하는 면역 세포, 예를 들면 감작 림프구 등을 암 유전자 등에 의해 불사화(不死化)시킨 세포로부터, 항체의 가변 영역(V 영역)을 코딩하는 mRNA를 단리한다. mRNA의 단리는, 공지된 방법, 예를 들면 구아니딘 초원심법(Chirgwin, J. M. 등, Biochemistry(1979) 18, 5294-5299) 등에 의해 전체 RNA를 조제하고, mRNA Purification Kit(파마시아제) 등을 이용해서 mRNA를 조제한다.
- [0654] 얻어진 mRNA로부터 역전사 효소를 이용해서 항체 V 영역의 cDNA를 합성한다. cDNA의 합성은, AMV Reverse Transcriptase First-strand cDNA Synthesis Kit 등을 이용해서 행할 수 있다. 또한, cDNA의 합성 및 증폭을 행하기 위해서는 5'-Ampli FINDER RACEKit(클론테크제) 및 PCR을 이용한 5'-RACE법(Frohman, M. A. 등, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1988년, 제85권, 8998페이지 등)을 사용할 수 있다. 얻어진 PCR 산물로부터 목적으로 하는 DNA 단편을 정제하여, 벡터 DNA와 연결한다. 또, 이것으로부터 재조합 벡터를 제작하고, 대장균 등에 도입해서 콜로니를 선택하여 원하는 재조합 벡터를 조제한다. 목적으로 하는 DNA의 염기 서열을 공지의 방법, 예를 들면 데옥시법에 의해 확인한다.
- [0655] 목적으로 하는 항체의 V 영역을 코딩하는 DNA가 얻어지면, 이것을 원하는 항체 정상 영역(C 영역)을 코딩하는 DNA와 연결하고, 이것을 발현 벡터에 조립한다. 또는, 항체의 V 영역을 코딩하는 DNA를, 항체 C 영역의 DNA를 포함하는 발현 벡터에 조립해도 된다. 본 발명에서 사용되는 항체를 제조하기 위해서는, 항체 유전자를 발현 제어 영역, 예를 들면 인핸서/프로모터의 제어하에서 발현하도록 발현 벡터에 조립한다. 다음으로, 이 발현 벡터에 의해 숙주 세포를 형질전환하여, 항체를 발현시킬 수 있다.
- [0656] 항체 유전자의 발현은, 항체의 중쇄(H쇄) 또는 경쇄(L쇄)를 따로따로 발현 벡터에 조립하여 숙주를 동시 형질전환시켜도 되고, 또는 H쇄 및 L쇄를 코딩하는 DNA를 단일의 발현 벡터에 조립하여 숙주를 형질전환시켜도 된다(W094/11523 참조).

- [0657] 상기 이외의 본 발명의 모노클로날 항체의 제작 방법에는, 이른바 파지 디스플레이 기술(Nature Biotechnology 23, 1105(2005))도 이용할 수 있다. 구체적으로는, 예를 들면 인간이나 동물(예를 들면, 토끼, 마우스, 래트, 햄스터 등)의 B 림프구를 재료로 해서 공지의 방법에 의해 제작된 항체 유전자 라이브러리, 또는 인간이나 동물의 Germ Line 서열로부터 선별, 및 개변해서 완전 합성한 항체 유전자 라이브러리를, 박테리오파지, 대장균, 효모, 동물 세포 등의 세포 표면이나 리보솜 상 등에 제시시킨다. 이때, 세포 표면에 제시시키는 항체의 형태로서는 IgG 분자, IgM 분자, Fab 프래그먼트, 1본쇄 Fv(scFv) 프래그먼트 등을 들 수 있다.
- [0658] 이렇게 해서 얻은 모노클로날 항체 프래그먼트 유전자는 공지의 방법에 의해 IgG 항체 유전자의 대응 영역과 재조합하는 것에 의해, 항체 유전자를 얻을 수 있다. 그리고, 이와 같이 해서 얻어진 유전자를 적당한 벡터에 조립하고, 이것을 숙주에 도입하여, 유전자 재조합 기술을 이용해서 항체를 산생할 수 있다(예를 들면, Carl 등, THERAPEUTIC MONOCLONAL ANTIBODIES, 1990년 발행).
- [0659] 본 발명의 모노클로날 항체는, 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 것이 특징이다. 이하, EL의 효소 활성 저해능의 측정 순서의 일례를 기재한다.
- [0660] EL을 코딩하는 DNA를 클로닝한 pcDNA3.1(인비트로젠사제)을 FreeStyle HEK293F 세포에 트랜스펙션하고, 37℃, 8% CO₂에서 2일간 배양한다. 배양액을 원심하고, 세포를 회수해서, 20U/mL의 헤파린을 포함하는 PBS로 현탁하고, 37℃에서 45분간 인큐베이션하고, 그 후, 원심에 의해 세포를 제거해서 얻은 상청을 EL 효소 용액으로 해서, 저해 활성 측정에 사용한다. 20mM 트리스염산 완충액(pH 7.5), 0.5% 소 혈청 알부민, 4mM 염화 칼슘, 150mM 염화 나트륨, 2mg/mL 인간 HDL(Athens Research&Technology사제)로 구성되는 반응 용액에 모노클로날 항체를 첨가한 후에, EL 효소 용액을 첨가한다. 37℃에서 2시간 반응 후, EL 효소에 의해 HDL로부터 생성되는 유리 지방산(NEFA)을 NEFA C-테스트와코(와코순야쿠공업사제)로 측정하여, 그 NEFA량을 효소 활성 지표로 한다. 항체를 첨가하지 않을 때의 효소 활성을 컨트롤값으로 하고, 항체의 각 농도에서의 컨트롤값에 대한 비활성을 산출, 그 저해 곡선으로부터 항체의 50% 저해 농도(IC50값)를 구할 수 있다.
- [0661] EL 효소의 저해 활성의 저해율이 50%를 나타내는 항체의 유효 농도(IC50)는, 종종 EL 저해 활성을 나타내는 지표의 하나로서 이용되고 있다.
- [0662] 본 발명에 있어서, 혈관내피 리파제를, 10nM 이하의 IC로 저해하는 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편이란, 상기 [0661]의 방법으로 측정한 IC50이 10nM 이하인 모노클로날 항체 또는 그의 단편을 의미한다. 측정에서 사용하는 EL은, 포유동물 유래의 EL이면, 특별히 좋은 상관없고, 어느 종의 EL을 이용한 경우에 10nM 이하이면, 혈관내피 리파제를, 10nM 이하의 IC로 저해하는 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편에 해당한다.
- [0663] 또한, 본 발명의 모노클로날 항체는, EL 효소를 선택적으로 저해하는 것이 특징이다. 이하, EL 효소를 선택적으로 저해하는 것, 바꾸어 말하면, LPL 및 HL의 효소 활성을 저해하지 않는 것의 확인 순서의 일례를 나타낸다.
- [0664] HL을 코딩하는 DNA를 클로닝한 pcDNA3.1(인비트로젠사제)을 FreeStale HEK293F 세포에 트랜스펙션하고, 37℃, 8% CO₂에서 2일간 배양한다. 배양액을 원심하고, 세포를 회수해서, 20U/mL의 헤파린을 포함하는 PBS로 현탁하고, 37℃에서 45분간 인큐베이션하고, 그 후, 원심에 의해 세포를 제거해서 얻은 상청을 HL 효소 용액으로 한다. 마찬가지로의 조작에 의해, LPL 효소 용액을 조제한다. 20mM 트리스염산 완충액(pH 7.5), 0.5% 소 혈청 알부민, 4mM 염화 칼슘, 150mM 염화 나트륨, 0.5mg/mL 인간 VLDL(INTRACEL사제)로 구성되는 반응 용액에, 모노클로날 항체를 첨가한 후에, HL 또는 LPL 효소 용액을 첨가한다. 37℃에서 2시간 반응 후, HL 또는 LPL 효소에 의해, VLDL로부터 생성되는 유리 지방산(NEFA)을 NEFA C-테스트와코(와코순야쿠공업사제)로 측정하여, 그 NEFA량을 효소 활성 지표로 해서, 모노클로날 항체를 첨가하지 않을 때의 효소 활성을 컨트롤값으로 하고, 컨트롤값에 대한 비활성을 산출한다.
- [0665] EL 효소에 대해서 선택적인 저해 활성을 갖는다면, EL에 대한 IC50에 상당하는 양의 모노클로날 항체를 넣었을 때에 있어서, LPL 및 HL의 효소 활성을 3퍼센트 이상 저해하지 않는 경우를 의미한다. 본 발명의 모노클로날 항체는, LPL 및 HL의 효소 활성을 저해하지 않고, EL 효소를 선택적으로 저해하는 것이 특징이므로, 에피토프 부위는, EL이 LPL이나 HL과 상동성을 갖지 않는 영역인 것이 바람직하다.
- [0666] 본 발명의 인간화 모노클로날 항체는, 전술한 특징을 갖는 모노클로날 항체의 인간화판이다. 인간화 모노클로날 항체는, 인간 이외의 포유동물, 예를 들면 마우스 항체의 상보성 결정 영역(CDR; complementarity determining region)을 인간 항체의 프레임워크 영역(FR; framework region)으로 이식한 것이다. 따라서, 인간화 모노클로날 항체의 FR은 인간 유래의 것이다. 적당한 FR은 Kabat E. A. 등의 문헌을 참조하면 선택할 수

있다. 이 경우의 FR로서는, CDR이 양호한 항원 결합 부위를 형성하는 것이 선택된다. 필요에 따라, 재구성한 인간화 항체의 CDR이 적절한 항원 결합 부위를 형성하도록 항체의 가변 영역의 FR의 아미노산을 치환해도 된다 (Sato, K. 등, Cancer Res. 1993년, 제53권, 851페이지). 치환되는 FR의 아미노산의 비율은 전체 FR 영역의 0~15%, 바람직하게는 0~5%이다.

[0667] 인간화 모노클로날 항체의 일반적인 제조 방법도 알려져 있다(예를 들면, W095/14041호 공보, W096/02576호 공보 참조). 구체적으로는, 우선 마우스 항체의 CDR과 인간 항체의 FR을 연결하도록 설계한 가변 영역을 코딩하는 DNA 서열을, 말단부에 오버랩되는 부분을 갖도록 제작한 수개의 올리고뉴클레오타이드로부터 PCR법에 의해 합성한다(W098/13388호 공보 참조). 얻어진 DNA를, 인간 항체의 정상 영역을 코딩하는 DNA와 연결하고, 이어서 발현 벡터에 조립한다. 또는, 항체의 가변 영역을 코딩하는 DNA를, 항체의 정상 영역의 DNA를 포함하는 발현 벡터에 조립해도 된다. 본 발명에서 사용되는 항체를 제조하기 위해서는, 항체 유전자를 발현 제어 영역, 예를 들면 인핸서/프로모터의 제어하에서 발현하도록 발현 벡터에 조립한다. 다음으로, 이 발현 벡터에 의해 숙주 세포를 형질전환하여, 항체를 발현시킬 수 있다. 숙주 세포로서는 예를 들면, COS 세포나 CHO 세포 등의 척추 동물 세포, 원핵 세포, 효모 등을 들 수 있다.

[0668] 항체 유전자의 발현은, 항체의 중쇄(H쇄) 또는 경쇄(L쇄)를 따로따로 발현 벡터에 조립하여 숙주를 동시 형질전환시켜도 되고, 또는 H쇄 및 L쇄를 코딩하는 DNA를 단일의 발현 벡터에 조립하여 숙주를 형질전환시켜도 된다(W094/11523 참조).

[0669] 상기에서 얻어지는 원하는 형질전환체는, 당업자에게 주지의 방법에 따라서 배양할 수 있고, 해당 배양에 의해, 형질전환체 세포 내 또는 세포 밖에 EL의 인간화 모노클로날 항체가 산생된다. 해당 배양에 이용되는 배지로서는, 채용한 숙주 세포에 따라서 관용되는 각종의 것을 적절히 선택할 수 있고, 예를 들면 상기 COS 세포의 경우, RPMI-1640 배지나 둘베코 수정 이글 최소 필수 배지(DMEM) 등의 배지에, 필요에 따라 소 태아 혈청(FBS) 등의 혈청 성분을 첨가한 것을 사용할 수 있다. 해당 형질전환체의 배양 시의 배양 온도는, 세포 내의 단백질 합성능을 현저하게 저하시키지 않는 온도이면 어느 것이어도 되지만, 적합하게는 32~42℃, 가장 적합하게는 37℃에서 배양하는 것이 바람직하다. 또한 필요에 따라서, 1~10%(v/v)의 탄산 가스를 포함하는 공기 중에서 배양할 수 있다.

[0670] 상기에 의해 형질전환체의 세포 내 또는 세포 밖에 생산되는 본 발명의 EL의 인간화 모노클로날 항체를 포함하는 획분은, 해당 단백질의 물리적 성질이나 화학적 성질 등을 이용한 각종 공지의 분리 조작법에 의해, 분리·정제할 수 있다. 이러한 방법으로서, 구체적으로는 예를 들면 통상의 단백질 침전제에 의한 처리, 한외여과, 분자 체 크로마토그래피(겔 여과), 흡착 크로마토그래피, 이온 교환 크로마토그래피, 어피니티 크로마토그래피, 고속 액체 크로마토그래피(HPLC) 등의 각종 크로마토그래피, 투석법, 및 이들의 조합 등을 채용할 수 있다.

[0671] 상기 방법에 의해, 용이하게 고수율, 고순도로 원하는 EL의 인간화 모노클로날 항체를 제조할 수 있다. 이와 같이 해서, 마우스 모노클로날 항체(16B3, 55A1, 53A11, 23H8, 13B3, 12B10 및 16F6)를 인간화하기 위해서 결정된 CDR 서열 전체 및 FR 서열의 일부의 아미노산 잔기를, 인간 항체로 이식하는 것에 의해 최적화된 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 도 15~도 21에 나타낸다.

[0672] 이들 인간화 항체는, 하이브리도마에 의해 산생되는 마우스 항체(16B3, 55A1, 53A11, 23H8, 13B3, 12B10 및 16F6)와 비교하면, 동등한 강한 EL의 효소 저해 활성능을 갖고 있었다. 항체의 인간화에 있어서, 통상, 유래가 된 항체의 활성을 유지한 채로 인간화를 행하는 것은 곤란하지만, 본 발명에 있어서는, 유래가 된 마우스 항체와 동등한 활성을 갖는 인간화 항체의 취득에 성공했다. 인간화 항체는 인간 체내에 있어서의 항원성이 저하되고 있기 때문에, 치료 목적 등으로 인간에게 투여하는 경우에 유용하다.

[0673] 본 발명의 인간화 모노클로날 항체에는, 인간 항체의 정상 영역이 사용된다. 바람직한 인간 항체의 정상 영역으로서, 중쇄로서는 C γ 를 들 수 있고, 예를 들면 C γ 1, C γ 2, C γ 3, C γ 4를, 경쇄로서는 C κ , C λ 를 사용할 수 있다. 또한, 항체 또는 그의 산생의 안정성을 개선하기 위해서, 인간 항체의 C 영역을 수식해도 된다. 인간화 시에 이용되는 인간 항체는, IgG, IgM, IgA, IgE, IgD 등 어떠한 아이소타입의 인간 항체여도 되지만, 본 발명에 있어서는 IgG를 이용하는 것이 바람직하고, 나아가 IgG1 또는 IgG4가 바람직하다.

[0674] 본 발명의 인간화 모노클로날 항체는, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 방사성 물질, 독신 등의 각종 분자와 결합한 콘주게이트 항체여도 된다. 이와 같은 콘주게이트 항체는, 얻어진 항체에 화학적인 수식을 실시하는 것에 의해 얻을 수 있다. 한편, 항체의 수식 방법은 이 분야에 있어서 이미 확립되어 있다. 본 발명에 있어서의 인간화

모노클로날 항체에는 이들 콘주게이트 항체도 포함된다.

- [0675] 또한 본 발명의 인간화 모노클로날 항체는, 그의 N 말단 또는 C 말단에 다른 단백질을 융합해도 된다(Clinical Cancer Research, 2004, 10, 1274-1281). 융합하는 단백질은 당업자가 적절히 선택할 수 있다.
- [0676] 본 발명에 있어서 「모노클로날 항체의 항체 단편」이란, 전술하는 본 발명의 모노클로날 항체의 일부로서, 당해 모노클로날 항체와 마찬가지로 혈관내피 리파제에 특이적인 결합성을 갖는 단편, 또는 당해 모노클로날 항체와 마찬가지로 혈관내피 리파제에 특이적인 결합성을 갖고, 또한 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 작용을 갖는 단편을 의미한다.
- [0677] 구체적으로는, 전술하는 인간 EL에 대해서 특이적 결합성을 갖는 Fab(fragment of antigen binding), F(ab')₂, Fab', 1본쇄 항체(single chain Fv; 이하, scFv로 표기함), 다이설파이드 안정화 항체(disulfide stabilized Fv; 이하, dsFv로 표기함), 2량화체 V 영역 단편(이하, Diabody로 표기함), CDR을 포함하는 펩타이드 등을 들 수 있다(엑스퍼트·오피니언·온·테라퓨틱·페이턴츠, 제6권, 제5호, 제441~456페이지, 1996년).
- [0678] Fab는, IgG의 힌지 영역에서 2본의 H쇄를 가교하고 있는 2개의 다이설파이드 결합(S-S 결합)의 상부의 펩타이드 부분을 효소 파파인으로 분해해서 얻어지는, H쇄의 N 말단측 약 절반과 L쇄 전체로 구성되는, 분자량 약 5만의 항원 결합 활성을 갖는 항체 단편이다. 본 발명에서 사용되는 Fab는, 상기 본 발명의 모노클로날 항체를 파파인 처리해서 얻을 수 있다. 또는, 상기 본 발명의 모노클로날 항체의 Fab를 코딩하는 DNA를 세포용 발현 벡터에 삽입하고, 해당 벡터를 세포에 도입함으로써 발현시키는 것에 의해서도 Fab를 제조할 수 있다.
- [0679] F(ab')₂는, IgG의 힌지 영역의 2개의 S-S 결합의 하부를 효소 펩신으로 분해해서 얻어지는, 2개의 Fab' 영역이 힌지 부분에서 결합해서 구성되는, 분자량 약 10만의 항원 결합 활성을 갖는 항체 단편이다. 본 발명에서 사용되는 F(ab')₂는, 상기 본 발명의 모노클로날 항체를 펩신 처리해서 얻을 수 있다. 또는, 당해 모노클로날 항체의 F(ab')₂를 코딩하는 DNA를 세포용 발현 벡터에 삽입하고, 해당 벡터를 대장균, 효모, 또는 동물 세포에 도입함으로써 발현시키는 것에 의해서도 F(ab')₂를 제조할 수 있다.
- [0680] Fab'는, 상기 F(ab')₂의 힌지간의 S-S 결합을 절단한 분자량 약 5만의 항원 결합 활성을 갖는 항체 단편이다. 본 발명에서 사용되는 Fab'는, 상기 본 발명의 모노클로날 항체의 F(ab')₂를 환원제 다이싸이오트레이톨 처리해서 얻을 수 있다. 또는, 당해 모노클로날 항체의 Fab'를 코딩하는 DNA를 세포용 발현 벡터에 삽입하고, 해당 벡터를 대장균, 효모, 또는 동물 세포에 도입함으로써 발현시키는 것에 의해서도 Fab'를 제조할 수 있다.
- [0681] scFv는, 1본의 VH와 1본의 VL을 적당한 펩타이드 링커(이하, P로 표기함)를 이용해서 연결한, VH-P-VL 내지는 VL-P-VH 폴리펩타이드이며, 항원 활성을 갖는 항체 단편이다. 본 발명에서 사용되는 scFv에 포함되는 VH 및 VL은, 상기 본 발명의 모노클로날 항체의 것이면 된다. 본 발명에서 사용되는 scFv는, 본 발명의 모노클로날 항체를 산생하는 하이브리도마로부터 VH 및 VL을 코딩하는 cDNA를 취득하고, scFv 발현 벡터를 구축하여, 대장균, 효모, 또는 동물 세포에 도입하는 것에 의해 발현시켜 제조할 수 있다.
- [0682] dsFv는, VH 및 VL 중의 각각 1 아미노산 잔기를 시스테인 잔기로 치환한 폴리펩타이드를 S-S 결합을 통해서 결합시킨 것을 말한다. 시스테인 잔기로 치환하는 아미노산 잔기는 Reiter 등에 의해 나타난 방법(Protein Engineering, 7, 697(1994))에 따라서, 항체의 입체 구조 예측에 기초해서 선택할 수 있다. 본 발명에서 사용되는 dsFv에 포함되는 VH 또는 VL은, 본 발명의 모노클로날 항체의 것이면 된다. 본 발명에서 사용되는 dsFv는, 본 발명의 모노클로날 항체를 산생하는 하이브리도마로부터 VH 및 VL을 코딩하는 cDNA를 취득하고, 적당한 발현 벡터에 삽입해서 dsFv 발현 벡터를 구축하고, 해당 발현 벡터를 대장균, 효모, 또는 동물 세포에 도입하여, 발현시키는 것에 의해 제조할 수 있다.
- [0683] Diabody는, 항원 결합 특이성이 동일하거나 또는 상이한 scFv가 2량체를 형성한 항체 단편으로, 동일한 항원에 대한 2가의 항원 결합 활성, 또는 상이한 항원에 대한 2종류의 특이적인 항원 결합 활성을 갖는 항체 단편이다. 예를 들면, 본 발명의 모노클로날 항체에 특이적으로 반응하는 2가의 Diabody는, 본 발명의 모노클로날 항체의 VH 및 VL을 코딩하는 cDNA를 취득하고, 3~10잔기의 펩타이드 링커를 갖는 scFv를 코딩하는 DNA를 구축하고, 해당 DNA를 세포용 발현 벡터에 삽입하고, 해당 발현 벡터를 대장균, 효모, 또는 동물 세포에 도입함으로써 Diabody를 발현시키는 것에 의해 제조할 수 있다.
- [0684] CDR을 포함하는 펩타이드는, VH 또는 VL의 CDR 중 적어도 1영역 이상을 포함해서 구성된다. 복수의 CDR은, 직접 또는 적당한 펩타이드 링커를 통해서 결합시킬 수 있다. 본 발명에서 사용되는 CDR을 포함하는 펩타이드는,

본 발명의 모노클로날 항체의 VH 및 VL을 코딩하는 cDNA를 취득한 후, CDR을 코딩하는 DNA를 구축하고, 해당 DNA를 동물 세포용 발현 벡터에 삽입하고, 해당 벡터를 대장균, 효모, 또는 동물 세포에 도입함으로써 발현시키는 것에 의해 제조할 수 있다. 또한, CDR을 포함하는 펩타이드는, Fmoc법(플루오렌일메틸옥시카보닐법), tBoc법(t-부틸옥시카보닐법) 등의 화학 합성법에 의해 제조할 수도 있다.

[0685] 본 발명의 모노클로날 항체 또는 그의 일부는, 본 발명에 적합하게 사용될 수 있는 한, 그의 수식물이어도 된다. 수식물로서, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 등의 각종 분자와 결합한 항체를 사용할 수 있다. 항체에 이루어지는 수식이란, 화학적 결합을 도입하는 것에 의한 수식이어도 되고, 항체의 아미노산 서열에 이루어지는 수식이어도 된다. 본 발명의 모노클로날 항체 또는 그의 일부에는 이들의 항체 수식물도 포함된다. 이와 같은 항체 수식물을 얻기 위해서는, 얻어진 항체에 수식을 실시하는 것에 의해 얻을 수 있다. 이들 방법은 이 분야에 있어서 이미 확립되어 있다.

[0686] 다른 관점에 있어서는, 본 발명은, 본 발명의 인간화 모노클로날 항체의 중쇄 가변 영역 또는 경쇄 가변 영역을 코딩하는 폴리뉴클레오타이드를 제공한다. 또한, 해당 폴리뉴클레오타이드와 엄격한(stringent) 조건하에서 하이브리다이징하고, 또한 본 발명의 항체와 동등한 활성을 갖는 항체를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드도 본 발명의 범위 내이다.

[0687] 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는, 본 발명의 항체를 코딩하는 한, 특별히 한정되지 않고, 복수의 데옥시리보핵산(DNA) 또는 리보핵산(RNA) 등의 뉴클레오타이드로 이루어지는 중합체이다. 천연 이외의 염기를 포함하고 있어도 된다. 본 발명의 폴리뉴클레오타이드는, 항체를 유전자 공학적인 수법에 의해 제조하기 위해서 사용할 수 있다. 또한 본 발명의 항체와 동등한 기능을 갖는 항체를 스크리닝하기 위해서, 프로브로서 이용할 수도 있다. 즉 본 발명의 항체를 코딩하는 폴리뉴클레오타이드, 또는 그의 일부를 프로브로서 이용하여, 하이브리다이제이션, 유전자 증폭 기술(예를 들면 PCR) 등의 기술에 의해, 해당 폴리뉴클레오타이드와 엄격한 조건하에서 하이브리다이징하고, 또한 본 발명의 항체와 동등한 활성을 갖는 항체를 코딩하는 DNA를 얻을 수 있다. 이와 같은 DNA도 본 발명의 폴리뉴클레오타이드에 포함된다.

[0688] 하이브리다이제이션 기술(Sambrook, J et al., Molecular Cloning 2nd ed., 9.47-9.58, Cold Spring Harbor Lab. press, 1989)은 당업자에게 잘 알려진 기술이다. 하이브리다이제이션의 조건으로서는, 예를 들면 덜 엄격한 조건을 들 수 있다. 덜 엄격한 조건이란, 하이브리다이제이션 후의 세정에 있어서, 예를 들면 42℃, 0.1×SSC, 0.1% SDS의 조건이고, 바람직하게는 50℃, 0.1×SSC, 0.1% SDS의 조건이다. 보다 바람직한 하이브리다이제이션의 조건으로서는, 매우 엄격한 조건을 들 수 있다. 매우 엄격한 조건이란, 예를 들면 65℃, 5×SSC 및 0.1% SDS의 조건이다. 이들 조건에 있어서, 온도를 올릴수록 높은 상동성을 갖는 폴리뉴클레오타이드가 효율적으로 얻어지는 것을 기대할 수 있다. 단, 하이브리다이제이션의 엄격함에 영향을 주는 요소로서는 온도나 염농도 등 복수의 요소가 생각되고, 당업자이면 이들 요소를 적절히 선택함으로써 마찬가지로의 엄격함을 실현하는 것이 가능하다.

[0689] 이들 하이브리다이제이션 기술이나 유전자 증폭 기술에 의해 얻어지는 폴리뉴클레오타이드가 코딩하는, 본 발명의 항체와 기능적으로 동등한 항체는, 통상, 이들 항체와 아미노산 서열에 있어서 높은 상동성을 갖는다. 본 발명의 항체에는, 본 발명의 항체와 기능적으로 동등하고, 또한 해당 항체의 아미노산 서열과 높은 상동성을 갖는 항체도 포함된다. 높은 상동성이란, 아미노산 레벨에 있어서, 통상, 적어도 50% 이상의 동일성, 바람직하게는 75% 이상의 동일성, 더 바람직하게는 85% 이상의 동일성, 더 바람직하게는 95% 이상의 동일성을 가리킨다. 폴리펩타이드의 상동성을 결정하기 위해서는, 문헌(Wilbur, W. J. and Lipman, D. J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1983) 80, 726-730)에 기재된 알고리즘에 따르면 된다.

[0690] 본 발명의 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편은, 서열번호 1로 표시되는 아미노산 서열의 1위 내지 157위를 인식하거나, 서열번호 1로 표시되는 아미노산 서열의 202위 내지 305위를 인식하는 것 중 어느 하나를 특징으로 한다. 서열번호 1로 표시되는 아미노산 서열의 1위 내지 157위를 인식한다란, 항체가 이 영역 내에 있는 아미노산을 인식하는 것을 의미한다.

[0691] 본 발명의 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편은, 의약 조성물로서 유용하다. 따라서 본 발명의 인간화 모노클로날 항체 및 그의 항체 단편을 포함하는 의약 조성물은, 경구적 또는 비경구적으로 전신 또는 국소적으로 투여할 수 있다. 비경구적 투여로서는, 예를 들면 점적(点滴) 등의 정맥내 주사, 근육내 주사, 복강내 주사, 피하 주사, 비강내 투여, 흡입 등을 선택할 수 있다.

[0692] 또한, 본 발명의 인간화 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편은, 혈관내피 리파제에 대해서 특이적 결합성을

가지므로, 지질대사이상증, 고지혈증, 동맥경화, 아테롬성 동맥경화, 고콜레스테롤혈증, 고트라이글리세라이드 혈증, 당뇨병, 비만 및/또는 신드롬 X의 진단에도 응용 가능하다.

[0693] 본 발명의 의약 조성물의 대상 환자는 동맥경화나 메타볼릭 신드롬인 것이 상정된다. 유효 투여량은, 1회에 대하여 체중 1kg당 0.01mg 내지 100mg의 범위로부터 선택된다. 또는, 환자당 5~5000mg, 바람직하게는 10~500mg의 투여량을 선택할 수 있다. 그러나, 본 발명의 모노클로날 항체 또는 그의 항체 단편을 포함하는 의약 조성물은 이들 투여량에 제한되는 것은 아니다. 또한, 투여 기간은, 환자의 연령, 증상에 따라 적절히 선택할 수 있다. 본 발명의 의약 조성물은, 투여 경로에 따라 의약적으로 허용되는 담체나 첨가물을 함께 포함하는 것이어도 된다. 이와 같은 담체 및 첨가물의 예로서, 물, 의약적으로 허용되는 유기 용매, 콜라겐, 폴리바이닐 알코올, 폴리바이닐 피롤리돈, 알긴산 나트륨, 수용성 텍스트란, 펙틴, 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 카제인, 다이글리세린, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 바셀린, 인간 혈청 알부민(HSA), 만니톨, 소르비톨, 락토스, 의약 첨가물로서 허용되는 계면활성제 등을 들 수 있다. 사용되는 첨가물은, 제형에 따라서 상기 중에서 적절히 또는 조합해서 선택되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.

[0694] (참고예 1)

[0695] 비비 EL 발현 아데노바이러스 조제

[0696] pShuttle 벡터(클론테크사제)에, PCR법, 제한 효소를 이용한 수법에 의해, C2 태그를 부가한 비비 ELcDNA 서열을 클로닝했다. 이 서브클론 벡터와, 아데노바이러스 골격 유전자를 갖는 벡터를, PI-SceI 및 I-CeuI 효소에 의해 소화했다(Adeno-x Accessory Kit, 클론테크사제). 소화 단편의 라이게이션 반응을 16℃, 3시간 행하고(ligation high, 도요보사제), 라이게이션 산물을 대장균주(원샷 Stb13 케미컬 컴피턴트 셀, 인비트로젠사제)에 트랜스포맷했다. 암피실린 선택 후, 얻어진 클론으로부터 플라스미드를 정제하고(QIAprep spin Miniprep Kit, QIAGEN사제), 이어서 PacI 효소(New England Biolabs사제) 처리에 의한 대장균 생육 영역의 절출(切出)을 행했다. 이상에 의해, 아데노바이러스 벡터 제작을 위한 플라스미드 DNA를 얻었다. 얻어진 플라스미드 DNA를 HEK293 세포(ATCC로부터 입수)에 Lipofectamine2000(인비트로젠사제)을 이용해서 트랜스펙션하고, 10% 소 혈청 함유 DMEM 배지 중, 37℃, 5% CO₂하에서 배양했다. 트랜스펙션 후에는 5일 간격으로 배지 교환을 행하여, 세포 변성 효과(CPE)가 확인될 때까지 배양을 계속했다. CPE의 확인 후, 배양 상청 및 세포를 회수했다. 회수한 세포는, 트라이아이스·메탄올육과 온수육을 이용하여 동결 용해를 5회 정도 반복한 후, 3000rpm에서 15분 원심해서 얻어진 상청을, 세포 추출액으로서 회수했다. 이 세포 추출액과 배양 상청을 혼합하여, 바이러스 벡터 함유액으로 했다. 이 바이러스 벡터 함유액을 HEK293 세포에 첨가하고, 마찬가지로의 조작을 반복하는 것에 의해, 바이러스 벡터의 증폭을 행했다. 증폭 후, 최종적으로 얻어진 세포 추출액을, Benzonase(Merck-Novagen사제)로 37℃, 30분간 처리 후 원심하고, 얻어진 상청을, 이하의 밀도 구배 원심에 의한 바이러스 벡터 정제에 이용했다. 1.5, 1.35, 1.25g/cm³의 염화 세슘을 포함하는 PBS(Phosphate buffered saline)를 원심관 내에 중층(重層)하고, 이어서 상기 상청을 중층했다. 이것을 35000rpm, 16℃에서 1시간 원심하고, 육안에 의해 얻어진 바이러스 벡터를 회수했다. 회수한 바이러스 벡터는, 10% 글리세롤 함유 PBS에 대해서 투석을 행하여, 정제 아데노바이러스 벡터로 했다. 바이러스 벡터는 일부를 타이터 측정(Adeno-X rapid titer kit, 클론테크사제) 및 자기 증식능 획득형 출현 판정에 이용하여, 이상이 없는 것만을 이하의 면역에 사용했다.

[0697] (참고예 2)

[0698] 비비 EL 발현 아데노바이러스 벡터 면역

[0699] 정제한 비비 EL 발현 아데노바이러스 벡터 2×10^9 i. f. u. 상당을, 6주령의 암컷 마우스(A/J Jms Slc종, 니혼에스엘로부터 입수)의 정맥내, 피하, 또는 후지근육내에 투여했다. 투여 후에는, 7일마다 미(尾)정맥으로부터 혈액을 채취하고, 이것으로부터 조제한 혈청을 이용해서 항체가의 측정을 행했다. 또한, 초회의 아데노바이러스 벡터 투여에 더하여, 추가 면역으로서 동량의 아데노바이러스 벡터를 정맥내, 피하, 또는 후지근육내에 투여했다. 항체가의 상승을 확인한 마우스에 대해서, 최종 면역으로서, 미정맥으로부터 부스터 면역을 실시했다.

[0700] (참고예 3)

[0701] 항체 산출 하이브리도마의 제작

[0702] 최종 면역의 3일 후에, 비비 EL에 대한 항체가의 상승이 확인된 개체에 대해서 개복하고, 비장을 적출하여, 비장 세포를 회수했다. 비장 세포와 마우스 미엘로마 세포(p3×63-Ag8. U1, 도요종류(腫瘍)연구소)를 50%의 폴리에틸렌 글리콜 4000을 이용해서 융합시키고, 하이포크산틴, 아미노프테린, 및 타이미딘을 포함하는 배지로 선택

했다.

[0703] (참고예 4)

[0704] 비비 EL에 결합하는 항체를 산출하는 하이브리도마의 선정

[0705] 세포 융합 10일 후에 특이 항체 산생 세포의 스크리닝을 행했다. 스크리닝에 이용한 ELSIA는 이하와 같다. 384웰 마이크로타이터 플레이트(눈크사제)의 각 웰에 0.35 μ g의 항마우스 IgG-Fc 항체(Jackson Immuno Research사제)를 포함하는 트리스 완충액(50mM Tris-HCl, pH 7.5)을 35 μ l 가하고 4℃, 16시간 고정했다. 이들 웰을 90 μ l의 세정액(0.01% Tween20을 포함하는 생리 식염수)으로 1회 세정한 후, 블로케이스(다이넛폰제약 사제)를 100 μ l 가하고 실온에서 2시간 방치해서, 블로킹을 행했다(항마우스 IgG-Fc 항체 고정화 플레이트). 각 웰을 90 μ l의 세정액으로 1회 세정한 후, 15 μ l의 하이브리도마 배양 상청을 가하고 2시간 방치했다. 이들 웰을 90 μ l의 세정액으로 3회 세정한 후, 15 μ l의 비비 EL 헤파린 추출액을 포함하는 어세이 버퍼(4% 블로케이스, 0.05% Tween20, 150mM NaCl을 포함하는 50mM 트리스 완충액 pH 7.4)를 가하고, 4℃에서 16시간 방치했다. 이들 웰을 90 μ l의 세정액으로 3회 세정한 후, 15 μ l의 비오틴 표지 항C2 태그 항체(Fab)와 HRP 표지 스트렙트 아비딘(Thermo scientific사제)을 포함하는 어세이 버퍼를 가하고, 실온에서 1시간 방치했다. 이들 웰을 90 μ l의 세정액으로 3회 세정한 후에, 15 μ l의 TMB+Substrate-Chromogen(DAKO사제)을 첨가해서 실온에서 30분간 발 색시킨 후에, 15 μ l의 0.05M의 황산을 첨가하여 반응을 정지해서, 450nm에 있어서의 흡광도를 측정했다.

[0706] 스크리닝의 결과, 비비 EL과 결합한 하이브리도마의 클론을 11개(55A1, 7D4, 14A1, 2D5, 53A11, 13B3, 23H8, 16B3, 16E7, 14E1 및 19E7) 얻었다. 55A1, 7D4, 14A1, 2D5, 53A11, 13B3, 23H8, 16B3, 16E7, 14E1 및 19E7의 클론이 산출하는 항체를, 각각 55A1, 7D4, 14A1, 2D5, 53A11, 13B3, 23H8, 16B3, 16E7, 14E1 및 19E7 항체라고 명명했다. 마우스 모노클로날 항체 아이소타이핑 키트(BD Bioscience)를 이용해서, 항체의 서브클래스를 결정 했다.

[0707] 항체의 서브클래스는, 55A1 항체가 IgG2a, 7D4 항체가 IgG1, 14A1 항체가 IgG1, 2D5 항체가 IgG2a, 53A11 항체가 IgG2a, 13B3 항체가 IgG2a, 23H8 항체가 IgG2a, 16B3 항체가 IgG2a, 16E7 항체가 IgG1, 14E1 항체가 IgG1, 19E7 항체가 IgG2a였다.

[0708] (참고예 5)

[0709] 각 EL 항체의 EL 효소 활성 저해능의 측정

[0710] 55A1, 7D4, 14A1, 2D5, 53A11, 13B3, 23H8, 16B3, 16E7, 14E1 및 19E7의 각 항체에 대해서, 비비 EL, 필리핀 원숭이 EL, 인간(1-157) 마우스 키메라 EL, 인간(1-53) 마우스 키메라 EL, 인간(61-111) 마우스 키메라 EL, 토끼 EL, 마우스 EL, 인간(1-305) 마우스 키메라 EL 또는 인간(202-500) 마우스 키메라 EL에 대한 EL 활성 저해능을 측정했다. 구체적인 방법을 이하에 나타낸다.

[0711] 20mM 트리스염산 완충액(pH 7.5), 0.5% 소 혈청 알부민, 4mM 염화 칼슘, 150mM 염화 나트륨, 2mg/mL 인간 HDL(Athens Research&Technology사제)로 구성되는 반응 용액에 EL 항체를 첨가한 후에, EL 효소 용액을 첨가 했다(전량으로 10 μ l). 37℃에서 90분의 반응 후, EL 효소에 의해 HDL로부터 생성되는 유리 지방산(NEFA)을 NEFA C-테스트와코(와코준야쿠공업사제)로 측정하여, 그 NEFA량을 효소 활성 지표로 했다. EL 항체를 첨가하지 않을 때의 효소 활성을 컨트롤값으로 하고, 항체의 각 농도에서의 컨트롤값에 대한 비활성을 산출해서 플로팅했다(도 1a~도 1k). 도 1a~도 1k의 저해 곡선으로부터, 각 항체의 50% 저해 농도(IC50값)를 구했다.

[0712] (참고예 6)

[0713] 각 EL 항체의 HL 및 LPL 효소 활성 저해능의 측정

[0714] 인간 HL을 코딩하는 DNA를 클로닝한 pcDNA3.1(인비트로젠사제)을 FreeStyle HEK293F 세포에 트랜스펙션하고, 37℃, 8% CO₂에서 2일간 배양했다. 배양액을 원심하고, 세포를 회수해서, 20U/mL의 헤파린을 포함하는 PBS로 현탁하고, 37℃에서 45분간 인큐베이션했다. 그 후, 원심에 의해 세포를 제거해서 얻은 상청을 인간 HL 효소 용액으로 했다. 마찬가지로의 조작에 의해, 인간 LPL 효소 용액을 조제했다. 20mM 트리스염산 완충액(pH 7.5), 0.5% 소 혈청 알부민, 4mM 염화 칼슘, 150mM 염화 나트륨, 0.5mg/mL 인간 VLDL(INTRACEL사제)로 구성되는 반응 용액에 EL 항체 용액을 첨가한 후, 인간 HL, 또는 인간 LPL 효소 용액을 첨가했다(전량으로 10 μ l). 37℃에서 2시간 반응 후, HL 또는 LPL 효소에 의해, VLDL로부터 생성되는 유리 지방산(NEFA)을 NEFA C-테스트와코(와코준야쿠공업사제)로 측정하여, 그 NEFA량을 효소 활성 지표로 했다. EL 항체를 첨가하지 않을 때의 효소 활성을

컨트롤값으로 하고, 컨트롤값에 대한 비활성을 산출했다. 비교를 위해, 결과를 필리핀 원숭이 EL의 저해 곡선과 나란히 놓고 기재했다(도 2a~도 2k).

[0715] 그 결과, 55A1, 7D4, 14A1, 2D5, 53A11, 13B3, 23H8, 16B3, 16E7, 14E1 및 19E7 항체 전부가, HL과 LPL의 효소 활성을 저해하지 않는다는 것을 알 수 있었다.

[0716] (참고예 7)

[0717] 각 EL 항체와 EL의 결합능 측정

[0718] 항마우스 IgG-Fc 항체 고정화 플레이트에, 15 μ l의 EL 항체(1 μ g/mL로부터 3배 희석 계열)를 포함하는 어세이 버퍼를 가하고 2시간 방치했다. 이들 웰을 90 μ l의 세정액으로 3회 세정한 후, 15 μ l의 필리핀 원숭이 EL, 비비 EL, 토끼 EL, 마우스 EL, 인간(1-157) 마우스 키메라 EL, 인간(1-305) 마우스 키메라 EL 또는 인간(202-500) 마우스 키메라 EL 헤파린 추출액을 포함하는 어세이 버퍼를 가하고, 4°C에서 16시간 방치했다. 이들 웰을 90 μ l의 세정액으로 3회 세정한 후, 15 μ l의 비오틴 표지 항C2 태그 항체(Fab)와 HRP 표지 스트렙타비딘을 포함하는 어세이 버퍼를 가하고, 실온에서 1시간 방치했다. 이들 웰을 90 μ l의 세정액으로 3회 세정한 후에, 15 μ l의 TMB+-Substrate-Chromogen(DAKO사제)을 첨가해서 실온에서 30분간 발색시킨 후에, 15 μ l의 0.05M의 황산을 첨가하여 반응을 정지해서, 450nm에 있어서의 흡광도를 측정했다. 측정 결과를 도 3a~도 3k에 나타냈다.

[0719] 55A1, 7D4, 14A1, 2D5, 53A11, 13B3 및 23H8 항체는, 필리핀 원숭이, 비비, 인간(1-157) 마우스 키메라 EL에 결합하지만, 마우스 EL에는 결합하지 않는다는 것이 나타났다. 또한, 13B3 및 23H8 항체는 토끼 EL에 결합하지만, 55A1, 7D4, 14A1, 2D5 및 53A11 항체는 토끼 EL에 결합하지 않는다는 것이 나타났다(도 3a~도 3g).

[0720] 한편, 16B3, 16E7, 14E1 및 19E7 항체는, 필리핀 원숭이 EL, 비비 EL, 인간(1-305) 마우스 키메라 EL 및 인간(202-500) 마우스 키메라 EL에 결합하지만, 마우스 EL 및 인간(1-157) 마우스 키메라 EL에 결합하지 않는다는 것이 나타났다. 또한, 16B3, 14E1 및 19E7 항체는 토끼 EL에 결합하지만, 16E7 항체는 토끼 EL에 결합하지 않는다는 것이 나타났다(도 3h~도 3k).

[0721] (참고예 8)

[0722] 각 EL 항체의 결합 친화성 측정

[0723] 각 EL 항체의 결합 친화성을 Biacore를 이용해서 측정했다. 항C2 태그 항체를 Sensor Chip CM5(GE HealthCare 사제)에 아민 커플링법에 의해 고정화하고, HBS-P(GE HealthCare사제)로 희석한 비비 EL 헤파린 추출액, 필리핀 원숭이 EL, 또는 인간(1-305) 마우스 키메라 EL 헤파린 추출액을 첨가하고, Sensor Chip에 EL을 트랩했다. 그 후, HBS-P로 희석한 EL 항체를 첨가하고, BIAevaluation software를 이용해서, Bivalent fitting에 의해 결합 친화성을 산출했다. 각 항체의 비비 EL에 대한 결합 친화성을 표 1에 나타내고, 필리핀 원숭이 EL에 대한 결합 친화성을 표 2에 나타내며, 인간(1-305) 마우스 키메라 EL에 대한 결합 친화성을 표 3에 나타냈다.

[0724] [표 1]

Affinity for Baboon EL				
No.	클론	$k_a[1/Ms]$	$k_d[1/s]$	$K_D [nM]$
1	55A1	3.5×10^5	4.2×10^{-4}	1.2×10^{-9}
2	7D4	7.8×10^4	3.5×10^{-4}	4.5×10^{-9}
3	14A1	1.9×10^5	6.2×10^{-4}	3.3×10^{-9}
4	2D5	7.7×10^5	1.7×10^{-4}	2.2×10^{-9}
5	53A11	1.7×10^5	2.6×10^{-4}	1.6×10^{-9}
6	13B3	6.1×10^4	3.1×10^{-4}	5.1×10^{-9}
7	23H8	1.5×10^5	4.4×10^{-4}	2.9×10^{-9}
8	16B3	3.1×10^4	9.8×10^{-5}	3.2×10^{-9}
9	16E7	5.3×10^4	2.5×10^{-4}	4.7×10^{-9}
10	14E1	1.5×10^5	8.5×10^{-4}	5.8×10^{-9}
11	19E7	6.7×10^4	8.3×10^{-4}	1.2×10^{-9}

[0725]

[0726] [표 2]

Affinity for Cynomolgus EL				
No.	클론	$k_a[1/Ms]$	$k_d[1/s]$	$K_D [nM]$
1	55A1	2.5×10^5	4.4×10^{-4}	1.7×10^{-9}
2	7D4	1.2×10^5	2.3×10^{-4}	1.9×10^{-9}
3	14A1	2.1×10^5	8.1×10^{-4}	3.9×10^{-9}
4	2D5	7.4×10^5	2.8×10^{-4}	3.8×10^{-9}
5	53A11	9.1×10^5	3.8×10^{-4}	4.2×10^{-9}
6	13B3	4.7×10^4	4.1×10^{-4}	8.7×10^{-9}
7	23H8	1.2×10^5	7.5×10^{-4}	6.1×10^{-9}
8	16B3	4.2×10^5	8.9×10^{-5}	2.1×10^{-9}
9	16E7	8.5×10^4	3.2×10^{-4}	3.7×10^{-9}
10	14E1	1.2×10^5	6.9×10^{-4}	5.9×10^{-9}
11	19E7	5.5×10^4	1.8×10^{-4}	3.3×10^{-9}

[0727]

[0728] [표 3]

Affinity for Human[1-305]mouse chimeric EL				
No.	클론	중화 활성 IC50 [nM]		
		ka[1/Ms]	kd[1/s]	K _D [nM]
1	55A1	1.9×10^5	1.4×10^{-4}	7.3×10^{-10}
2	7D4	1.1×10^5	1.1×10^{-4}	9.7×10^{-10}
3	14A1	2.1×10^5	1.0×10^{-4}	5.0×10^{-10}
4	2D5	8.5×10^4	9.3×10^{-5}	1.1×10^{-9}
5	53A11	1.8×10^5	1.1×10^{-4}	6.3×10^{-10}
6	13B3	1.5×10^5	1.4×10^{-4}	9.1×10^{-10}
7	23H8	1.2×10^5	1.1×10^{-4}	8.7×10^{-10}
8	16B3	5.1×10^4	1.9×10^{-4}	3.7×10^{-9}
9	16E7	9.5×10^5	1.0×10^{-4}	1.1×10^{-9}
10	14E1	4.2×10^4	2.3×10^{-4}	5.4×10^{-9}

[0729]

[0730] 참고예 5~8에서 판명된 각 EL 항체의 특징을 하기의 표 4에 정리했다.

[0731] [표 4]

No.	클론	서브클래스	중화 활성 IC50 [nM]				결합에 중요한 영역
			비비	인간-마우스 키메라	필리핀 원숭이	토끼	
1	55A1	IgG2a	2.0	1.1	1.5	N.T.	1-157
2	7D4	IgG1	2.6	3.7	2.1	N.T.	1-157
3	14A1	IgG1	2.7	5.8	3.1	N.T.	1-157
4	2D5	IgG2a	2.9	2.7	3.0	N.T.	1-157
5	53A11	IgG2a	2.4	2.3	1.9	N.T.	1-157
6	13B3	IgG2a	2.6	4.1	1.7	13	1-157
7	23H8	IgG2a	3.2	1.7	2.7	67	1-157
8	16B3	IgG2a	3.0	1.3	1.9	6.3	202-305
9	16E7	IgG1	2.1	1.1	2.5	>40	202-305
10	14E1	IgG1	3.3	1.4	2.4	5.9	202-305
11	19E7	IgG2a	2.0	2.4	1.7	5.7	202-305

[0732]

[0733] (참고예 9)

[0734] 인간 EL 및 마우스 EL에 결합하는 항체 제작

[0735] 참고예 1과 마찬가지로의 방법으로 마우스 EL을 발현하는 아데노바이러스를 조제하여, EL 녹아웃 마우스에 참고예 2와 마찬가지로의 방법으로 면역했다. 실시예 3 및 4와 마찬가지로의 방법으로 인간 및 마우스 EL에 결합하는 항체 (16F6)를 획득했다. 마우스 모노클로날 항체 아이소타이핑 키트(BD Bioscience)를 이용해서, 항체의 서브클래스를 결정하여, 16F6의 서브클래스는 IgG1이었다. 16F6의 중화 활성과 결합 친화성을 측정하여, 그 결과를 표 5 및 6에 나타냈다.

[0736] [표 5]

클론	EL	중화 활성 IC50 [nM]
		비비
16F6	비비 EL	2.8
	인간-마우스 키메라 EL	4.0
	마우스 EL	2.5
	토끼 EL	2.3

[0737]

[0738] [표 6]

클론	항원	결합 친화성		
		ka[1/Ms]	kd[1/s]	K _D [M]
16F6	인간-마우스 키메라 EL	3.3×10^5	4.0×10^{-3}	1.4×10^{-8}
	마우스 EL	2.2×10^5	1.5×10^{-4}	6.8×10^{-10}
	비비 EL	2.4×10^5	1.0×10^{-4}	4.2×10^{-10}

[0739]

[0740] (참고예 10)

[0741] 비비 EL의 변이체를 이용한 EL 항체의 결합에 기여하는 부위의 매핑

[0742] EL 항체의 결합에 중요한 EL의 아미노산 잔기를 결정하기 위해서, 비비 EL의 아미노산 잔기에 변이를 가하여, EL 항체의 결합을 ELISA로 조사했다. 구체적으로는, Quikchange Site-Directed Mutagenesis Kit(애질런트·테크놀로지 주식회사)를 이용해서 비비 EL의 cDNA에 변이를 가하여, 알라닌으로 치환했다. 단, 비비 EL과 마우스 EL에서 아미노산 잔기가 상이한 경우는, 마우스 EL의 아미노산 잔기로 치환했다. 변이를 도입한 비비 EL을 발현하는 플라스미드 DNA를 이용해서, 실시예 2와 마찬가지로의 방법으로 세포를 배양하여, 실시예 8과 마찬가지로의 ELISA법으로 항체와의 결합을 조사했다. 비비 EL의 아미노산 잔기의 상대적인 기여율을 평가하기 위해서, 상대적인 결합 활성([A450이 1.0이 되는 항체 농도_변이형 EL]/[A450이 1.0이 되는 항체 농도_야생형 EL])을 산출했다. 변이를 도입한 비비 EL의, 55A1, 7D4, 14A1, 2D5, 53A11, 13B3 및 23H8 항체에 대한 상대적인 결합 활성을 도 7a-g에 나타냈다. 또한, 변이를 도입한 비비 EL의, 16B3, 16E7, 14E1, 19E7 및 16F6 항체에 대한 상대적인 결합 활성을 도 7h-l에 나타냈다.

[0743] 도 7a-g를 비교한 결과, 55A1, 7D4, 14A1, 2D5, 53A11, 13B3 및 23H8 항체의 EL과의 결합에 중요한 아미노산은, 서열번호 1로 표시되는 아미노산 서열의 50위의 아르기닌, 60위의 글루탐산, 61위의 히스티딘, 65위의 타이로신, 100위의 아스파라긴이라는 것이 판명되었다.

[0744] 도 7h-k를 비교한 결과, 16B3, 16E7, 14E1 및 19E7 항체의, EL과의 결합에 중요한 아미노산은, 서열번호 1로 표시되는 아미노산 서열의 220위의 히스티딘, 221위의 트레오닌, 222위의 타이로신, 223위의 트레오닌, 224위의 아르기닌, 226위의 페닐알라닌, 227위의 글리신, 231위의 글리신, 232위의 아이소류신, 233위의 글루타민, 234위의 메싸이오닌, 240위의 아스파르트산, 242위의 타이로신, 243위의 프롤린, 244위의 아스파라긴, 246위의 글리신, 249위의 글루타민, 250위의 프롤린, 251위의 글리신, 254위의 류신, 258위의 류신, 263위의 타이로신, 269위의 발린, 273위의 글루탐산이라는 것이 판명되었다.

[0745] (참고예 11)

[0746] 각 항체의 가변 영역의 아미노산 서열 결정

[0747] EL 항체에 대해서, 통상적 방법을 이용해서 가변 영역의 서열을 결정하여, 도 4a-4l에 나타냈다.

[0748] 이하, 실시예를 나타내어서 본 발명을 구체적으로 설명하지만, 본 발명은 하기 실시예에 제한되는 것은 아니다. 한편, 항체 제작 수법으로서, 특별히 예고하지 않는 한, Immunochemistry in Practice(Blackwell Scientific Publications)에 기재되어 있는 방법을 이용했다. 또한, 유전자 조작적 수법으로서, 특별히 예고하지 않는 한, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd Edition(Cold Spring Harbor Laboratory)에 기재되어 있는 방법을 이용했다.

[0749] **실시예 1**

[0750] 마우스 모노클로날 항체의 인간화

- [0751] 상기와 같이 제작한 16B3, 55A1, 53A11, 23H8, 13B3 및 16F6의 마우스 모노클로날 항체, 및 W02013/054830에 기재되어 있는 12B10의 마우스 모노클로날 항체의 합계 7개의 모노클로날 항체를 토대로 해서, 인간화 항체의 제작을 행했다.
- [0752] 구체적으로는, 각 마우스 모노클로날 항체의 CDR 잔기를 인간 항체 프레임워크에 도입한 인간화 가변 영역을 인간 κ 정상 도메인 및 인간 $\gamma 1$ 정상 도메인을 함유하는 pcDNA를 토대로 한 플라스미드 유도체에 삽입하는 것에 의해, 인간화를 행했다.
- [0753] 상기의 방법에 의해, 16B3 항체를 토대로 해서, h16B3-S1, h16B3-S2, h16B3-S3, h16B3-S4, h16B3-S5, h16B3-S6, h16B3-S7, h16B3-S8, h16B3-F1, h16B3-F2 및 h16B3-F3의 합계 11종류의 인간화 항체를 제작했다. 이들 11종류의 인간화 항체의 가변 영역의 얼라인먼트를 도 8a, 도 8b, 도 8c 및 도 8d에 나타냈다.
- [0754] 상기의 방법에 의해, 55A1 항체를 토대로 해서, h55A1-S1, h55A1-S2, h55A1-S3, h55A1-S4, h55A1-S5, h55A1-S6, h55A1-S7, h55A1-F1, h55A1-F2, h55A1-F3, h55A1-F4, h55A1-F5 및 h55A1-F6의 합계 13종류의 인간화 항체를 제작했다. 이들 13종류의 인간화 항체의 가변 영역의 얼라인먼트를 도 9a, 도 9b, 도 9c 및 도 9d에 나타냈다.
- [0755] 상기의 방법에 의해, 53A11 항체를 토대로 해서, h53A11-S1, h53A11-S2, h53A11-S3 및 h53A11-S4의 합계 4종류의 인간화 항체를 제작했다. 4종류의 인간화 항체의 가변 영역의 얼라인먼트를 도 10a 및 도 10b에 나타냈다.
- [0756] 상기의 방법에 의해, 23H8 항체를 토대로 해서, h23H8-S1, h23H8-S2 및 h23H8-S3의 합계 3종류의 인간화 항체를 제작했다. 이들 3종류의 인간화 항체의 가변 영역의 얼라인먼트를 도 11a 및 도 11b에 나타냈다.
- [0757] 상기의 방법에 의해, 13B3 항체를 토대로 해서, h13B3-S1, h13B3-S2, h13B3-S3 및 h13B3-S4의 합계 4종류의 인간화 항체를 제작했다. 이들 4종류의 인간화 항체의 가변 영역의 얼라인먼트를 도 12a 및 도 12b에 나타냈다.
- [0758] 상기의 방법에 의해, 12B10 항체를 토대로 해서, h12B10-S1, h12B10-S2, h12B10-S3 및 h12B10-S4의 합계 4종류의 인간화 항체를 제작했다. 이들 4종류의 인간화 항체의 가변 영역의 얼라인먼트를 도 13a 및 도 13b에 나타냈다.
- [0759] 상기의 방법에 의해, 16F6 항체를 토대로 해서, h16F6-S1, h16F6-S2, h16F6-S3, h16F6-S4 및 h16F6-S5의 합계 5종류의 인간화 항체를 제작했다. 이들 5종류의 인간화 항체의 가변 영역의 얼라인먼트를 도 14a 및 도 14b에 나타냈다.
- [0760] 이들 44종류의 인간화 항체의 가변 영역의 아미노산 서열의 개요를 표 7-1 및 7-2에 정리하고, 이들 인간화 항체의 가변 영역의 아미노산 서열을 도 15~도 21에 나타냈다.

[0761] [표 7-1]

mAb	Heavy chain			Light chain		
	VH	JH	Mutation	VK	JK	Mutation
h16B3-S1	3-23*04	6*01		4-1*01	2*01	
h16B3-S2	3-23*04	6*01	K94R	4-1*01	2*01	
h16B3-S3	3-23*04	6*01	K94R, R98K, Y100BF	4-1*01	2*01	
h16B3-S4	3-23*04	6*01	K94R, R98K, Y100BF	4-1*01	2*01	K93R
h16B3-S5	3-23*04	6*01	K94R, R98K, H100R, Y100BF, V102L	4-1*01	2*01	
h16B3-S6	3-23*04	6*01	K94R, R98K, H100R, Y100BF, V102L	4-1*01	2*01	K93R
h16B3-S7	3-23*04	6*01	G31A, E50D, K94R, R98K, H100R, Y100BF, V102L	4-1*01	2*01	
h16B3-S8	3-23*04	6*01	G31A, E50D, K94R, R98K, H100R, Y100BF, V102L	4-1*01	2*01	K93R
h16B3-F1	3-23*04	6*01	K94R	1-39*01	2*01	
h16B3-F2	3-23*04	6*01	K94R	3-15*01	2*01	
h16B3-F3	3-23*04	6*01	K94R	3-20*01	2*01	
h55A1-S1	7-4-1*01	6*03		7-3*01	4*02	
h55A1-S2	7-4-1*01	6*03	M34L, Y100BF	7-3*01	4*02	
h55A1-S3	7-4-1*01	6*03	M34L, Y100BF	7-3*01	4*02	Q90N
h55A1-S4	7-4-1*01	6*03	G33A, P57G, Y97F, Y100BF	7-3*01	4*02	
h55A1-S5	7-4-1*01	6*03	G33A, P57G, Y97F, Y100BF	7-3*01	4*02	Q90N
h55A1-S6	7-4-1*01	6*03	G33A, M34L, P57G, D62E, Y97F, Y100BF	7-3*01	4*02	
h55A1-S7	7-4-1*01	6*03	G33A, M34L, P57G, D62E, Y97F, Y100BF	7-3*01	4*02	Q90N
h55A1-F1	7-4-1*01	6*03		1-33*01	4*02	
h55A1-F2	1-18*01	6*03		3-15*01	4*02	

[0762]

[0763] [표 7-2]

h55A1-F3	1-18*01	6*03		1-39*01	4*02	
h55A1-F4	1-18*01	6*03		3-20*01	4*02	
h55A1-F5	1-46*01	6*03		1-39*01	4*02	
h55A1-F6	1-46*01	6*03		3-15*01	4*02	
h53A11-S1	1-3*01	6*02	R94K	3-15*01	2*01	P8L, Y49K
h53A11-S2	1-3*01	6*02	R94K	3-15*01	2*01	P8L
h53A11-S3	1-3*01	6*02	R94K	3-15*01	2*01	Y49K
h53A11-S4	1-3*01	6*02		3-15*01	2*01	Y49K
h23H8-S1	1-2*02	6*02		1-39*01	2*01	
h23H8-S2	1-2*02	6*02		1-39*01	2*01	Y49S, P80R
h23H8-S3	1-2*02	6*02		1-39*01	2*01	Y49S
h13B3-S1	1-46*03	6*01		3-20*01	4*01	
h13B3-S2	1-2*01	6*01		3-20*01	4*01	
h13B3-S3	1-46*03	6*01		3-11*01	4*01	
h13B3-S4	1-2*01	6*01		3-11*01	4*01	
h12B10-S1	3-33*01	5*01	S95D, Y96H, D97L, G98A, S99Y, P100Y, P101D, S102V	1-33*01	2*04	
h12B10-S2	3-33*01	5*01	S95D, Y96H, D97L, G98A, S99F, P100Y, P101D, S102L	1-33*01	2*04	
h12B10-S3	3-33*01	5*01	S95D, Y96H, D97L, G98A, S99F, P100F, P101D, S102L	1-33*01	2*04	
h12B10-S4	3-33*01	5*01	T31S, S95D, Y96H, D97L, G98V, S99F, P100F, P101D, S102L	1-33*01	2*04	
h16F6-S1	1-46*01	6*01	R94V	1-39*01	4*01	A43S
h16F6-S2	1-46*01	6*01	R94V	1-39*01	4*01	A43S, S67A
h16F6-S3	1-46*01	6*01	R94V	1-39*01	4*01	A43S, S63T, S67A
h16F6-S4	1-46*01	6*01	R94V	1-39*01	4*01	A43S, S63T, S67A, L73F
h16F6-S5	1-46*01	6*01	R94V	1-39*01	4*01	T20S, A43S, S63T, S67A, L73F

[0764]

[0765] **실시예 2**

[0766] 인간화 EL 항체의 EL 효소 저해 활성의 측정

[0767] 실시예 1에서 제작한 플라스미드를 이용해서, 인간화 항체의 단백질을 발현시키고, ProteinA를 이용해서 항체를 정제했다. 인간화 항체에 의한 EL 효소 저해 활성은 이하의 방법으로 실시했다.

[0768] 구체적으로는, 20mM 트리스염산 완충액(pH 7.5), 0.5% 소 혈청 알부민, 4mM 염화 칼슘, 150mM 염화 나트륨, 2mg/mL 인간 HDL(Athens Research&Technology사제)로 구성되는 반응 용액에 EL 항체를 첨가한 후에, EL 효소 용액을 첨가했다(전량으로 10 μ l). 37℃에서 90분의 반응 후, EL 효소에 의해 HDL로부터 생성되는 유리 지방산(NEFA)을 NEFA C-테스트와코(와코순야쿠공업사제)로 측정하여, 그 NEFA량을 효소 활성 지표로 했다. EL 항체를 첨가하지 않을 때의 효소 활성을 컨트롤값으로 하고, 항체의 각 농도에서의 컨트롤값에 대한 비활성을 산출하여, 인간 EL, 인간(1-305) 마우스 키메라 EL, 인간(331-459) 마우스 키메라 EL, 필리핀 원숭이 EL 또는 마우스 EL에 대한 각 항체의 50% 저해 농도(IC50값)를 표 8-11에 나타냈다.

[0769] 16B3 항체에 대해서는, h16B3-S1, h16B3-S2, h16B3-S3, h16B3-S4, h16B3-S5, h16B3-S6, h16B3-S7, h16B3-S8,

16B3-F1, 16B3-F2 및 16B3-F3의 인간화 항체는, 토대의 16B3 항체와 거의 동등하거나 또는 증강한 중화 활성을 나타냈다. 이 결과로부터, 중쇄 94번의 아미노산은 K 또는 R이 허용된다고 생각되고, 중쇄의 31번의 아미노산은 G 또는 A가 허용된다고 생각되고, 중쇄의 50번의 아미노산은 E 또는 D가 허용된다고 생각되고, 중쇄 98번의 아미노산은 R 또는 K가 허용된다고 생각되고, 중쇄 100번의 아미노산은 H 또는 R이 허용된다고 생각되고, 중쇄 100B번의 아미노산은 Y 또는 F가 허용된다고 생각되고, 중쇄 102번의 아미노산은 V 또는 L이 허용된다고 생각되며, 경쇄 93번의 아미노산은 K 또는 R이 허용된다고 생각된다. 또한, 인간화 항체에 이용되는 germline 서열은 경쇄 가변 영역이 IGKV4-1*01, IGKV1-39*01, IGKV3-15*01 또는 IGKV3-20*01이 허용된다고 생각된다.

[0770] 55A1 항체에 대해서는, h55A1-S1, h55A1-S2, h55A1-S3, h55A1-S4, h55A1-S5, h55A1-S6, h55A1-S7, h55A1-F1, h55A1-F2, h55A1-F3, h55A1-F4, h55A1-F5 및 h55A1-F6의 인간화 항체는, 토대의 55A1 항체와 거의 동등하거나 또는 증강한 중화 활성을 나타냈다. 이 결과로부터, 중쇄 33번의 아미노산은 G 또는 A가 허용된다고 생각되고, 중쇄 34번의 아미노산은 M 또는 L이 허용된다고 생각되고, 중쇄 57번째의 아미노산은 P 또는 G가 허용된다고 생각되고, 중쇄 62번의 아미노산은 D 또는 E가 허용된다고 생각되고, 중쇄 97번의 아미노산은 Y 또는 F가 허용된다고 생각되고, 중쇄 100B번의 아미노산은 Y 또는 F가 허용된다고 생각되며, 경쇄 90번의 아미노산은 Q 또는 N이 허용된다고 생각된다. 또한, 인간화 항체에 이용되는 germline 서열은 중쇄 가변 영역이 IGHV7-4-1*02, IGHV1-18*01 또는 IGHV1-46*01이 허용된다고 생각되고, 경쇄 가변 영역이 IGKV7-3*01, IGKV1-33*01, IGKV1-39*01, IGKV3-15*01 또는 IGKV3-20*01이 허용된다고 생각된다.

[0771] 53A11 항체에 대해서는, h53A11-S4의 인간화 항체는, 중화 활성이 감약됐다. 그러나, h53A11-S1, h53A11-S2 및 h53A11-S3의 인간화 항체는, 토대의 53A11 항체와 거의 동등하거나 또는 증강한 중화 활성을 나타냈다. 이 결과로부터, 중쇄 R94K 및 경쇄 P8L의 변이의 조합, 또는 중쇄의 R94K와 경쇄 Y49K의 변이의 조합은, 인간화 항체의 중화 활성에 바람직하다고 생각된다

[0772] 23H8 항체에 대해서는, h23H8-S1의 인간화 항체는 중화 활성이 감약됐다. 그러나, h23H8-S2 및 h23H8-S3의 인간화 항체는, 토대의 23H8 항체와 거의 동등하거나 또는 증강된 중화 활성을 나타냈다. 이 결과로부터, 경쇄의 Y49S, P80R의 변이는, 인간화 항체의 중화 활성에 바람직하다고 생각된다.

[0773] 13B3 항체에 대해서는, h13B3-S1, h13B3-S2, h13B3-S3 및 h13B3-S4의 인간화 항체는, 토대의 13B3 항체와 거의 동등하거나 또는 증강한 중화 활성을 나타냈다.

[0774] 12B10 항체에 대해서는, h12B10-S1, h12B10-S2, h12B10-S3 및 h12B10-S4의 인간화 항체는, 토대의 12B10 항체와 거의 동등하거나 또는 증강한 중화 활성을 나타냈다.

[0775] 16F6 항체에 대해서는, h16F6-S1, h16F6-S2, h16F6-S3, h16F6-S4 및 h16F6-S5의 인간화 항체는, 토대의 16F6 항체와 거의 동등하거나 또는 증강한 중화 활성을 나타냈다. 이 결과로부터, 중쇄 R94V의 변이, 및 경쇄 A43S의 변이는 인간화 항체의 중화 활성에 바람직하다고 생각되고, 경쇄 20번째의 아미노산은 T 또는 S가 허용된다고 생각되고, 경쇄 63번째의 아미노산은 S 또는 T가 허용된다고 생각되고, 경쇄 67번째의 아미노산은 S 또는 A가 허용된다고 생각되며, 경쇄 73번째의 아미노산은 L 또는 F가 허용된다고 생각된다.

[0776] [표 8]

mAb	Neutralizing activity IC50 [nM]
	Human EL
h16B3-S2	4.6
h55A1-S1	3.9
h53A11-S1	9.7
h23H8-S2	4.5
h13B3-S1	2.3

[0777]

[0778] [표 9-1]

mAb	Neutralizing activity IC50 [nM]
	Chimeric EL
16B3 (mouse mAb)	1.3
h16B3-S1	2.7
h16B3-S2	5.3
h16B3-S3	1.9
h16B3-S4	1.7
h16B3-S5	1.2
h16B3-S6	1.0
h16B3-S7	1.4
h16B3-S8	1.4
h16B3-F1	2.3
h16B3-F2	2.4
h16B3-F3	2.0
55A1 (mouse mAb)	1.1
h55A1-S1	2.2
h55A1-S2	1.1
h55A1-S3	1.2
h55A1-S4	1.1
h55A1-S5	1.3
h55A1-S6	1.2
h55A1-S7	1.0
h55A1-F1	1.9
h55A1-F2	2.1
h55A1-F3	1.1
h55A1-F4	2.4
h55A1-F5	1.3

[0779]

[0780] [표 9-2]

h55A1-F6	2.3
53A11 (mouse mAb)	2.6
h53A11-S1	2.1
h53A11-S2	2.7
h53A11-S3	1.8
23H8 (mouse mAb)	1.7
h23H8-S2	1.7
h23H8-S3	2.0
13B3 (mouse mAb)	4.1
h13B3-S1	3.0
h13B3-S2	9.0
h13B3-S3	2.1
h13B3-S4	2.6
12B10 (mouse mAb)	15
h12B10-S1	6.0
h12B10-S2	5.4
h12B10-S3	4.9
h12B10-S4	6.2

[0781]

[0782] [표 10]

mAb	Neutralizing activity IC50 [nM]
	Cynomolgus monkey EL
16B3 (mouse mAb)	1.8
h16B3-S1	3.6
h16B3-S2	1.9
55A1 (mouse mAb)	1.3
h55A1-S1	1.6
53A11 (mouse mAb)	2.7
h53A11-S1	1.7
h53A11-S2	1.8
h53A11-S3	1.2
h53A11-S4	12
23H8 (mouse mAb)	1.4
h23H8-S1	26
h23H8-S2	1.7
h23H8-S3	1.8
13B3 (mouse mAb)	3.1
h13B3-S1	2.4
h13B3-S2	3.6
h13B3-S3	4.1
h13B3-S4	2.9

[0783]

[0784] [표 11]

mAb	Neutralizing activity IC50 [nM]	
	Baboon EL	Mouse
h16F6-S1	2.6	3.1
h16F6-S2	3.3	3.0
h16F6-S3	3.1	3.3
h16F6-S4	2.6	2.0
h16F6-S5	2.0	2.1

[0785]

[0786] **실시예 3**

[0787] 인간화 EL 항체의 HL 및 LPL 효소 활성 저해능의 측정

[0788] 인간 HL을 코딩하는 DNA를 클로닝한 pcDNA3.1(인비트로젠사제)을 FreeStyle HEK293F 세포에 트랜스펙션하고, 37℃, 8% CO₂에서 2일간 배양했다. 배양액을 원심하고, 세포를 회수해서, 20U/mL의 헤파린을 포함하는 PBS로 현탁하고, 37℃에서 45분간 인큐베이션했다. 그 후, 원심에 의해 세포를 제거해서 얻은 상청을 인간 HL 효소 용액으로 했다. 마찬가지로의 조작에 의해, 인간 LPL 효소 용액을 조제했다. 20mM 트리스염산 완충액(pH 7.5), 0.5% 소 혈청 알부민, 4mM 염화 칼슘, 150mM 염화 나트륨, 0.5mg/mL 인간 VLDL(INTRACEL사제)로 구성되는 반응 용액에 EL 항체 용액을 첨가한 후, 인간 HL, 또는 인간 LPL 효소 용액을 첨가했다(전량으로 10 μl). 37℃에서 2시간 반응 후, HL 또는 LPL 효소에 의해, VLDL로부터 생성되는 유리 지방산(NEFA)을 NEFA C-테스트와코(와코순야쿠공업사제)로 측정하여, 그 NEFA량을 효소 활성 지표로 했다. EL 항체를 첨가하지 않을 때의 효소 활성을 컨트롤값으로 하고, 컨트롤값에 대한 비활성을 산출하여, 각 항체의 50% 저해 농도(IC50값)를 표 12에 나타냈다.

[0789] 그 결과, h16B3-S2, h55A1-S1, h53A11-S1, h23H8-S2 및 h13B3-S1의 인간화 항체가, HL과 LPL의 효소 활성을 저해하지 않는다는 것을 알 수 있었다.

[0790] [표 12]

mAb	Neutralizing activity IC50 [nM]	
	Human HL	Human LPL
h16B3-S2	>400	>400
h55A1-S1	>1800	>1800
h53A11-S1	>400	>400
h23H8-S2	>400	>400
h13B3-S1	>400	>400

[0791]

[0792] **실시예 4**

[0793] 인간화 EL 항체의 결합 친화성 측정

[0794] 각 인간화 EL 항체의 결합 친화성을 Biacore를 이용해서 측정했다. 항C2 태그 항체를 Sensor Chip CM5(GE HealthCare사제)에 아민 커플링법에 의해 고정화하고, HBS-P(GE HealthCare사제)로 희석한 인간(1-305) 마우스 키메라 EL, 인간(331-459) 마우스 키메라 EL, 필리핀 원숭이 EL 또는 마우스 EL 헤파린 추출액을 첨가하고, Sensor Chip에 EL을 트랩했다. 그 후, HBS-P로 희석한 EL 항체를 첨가하고, BIAevaluation software를 이용해서, Bivalent fitting에 의해 결합 친화성을 산출했다. 각 항체의 인간(1-305) 마우스 키메라 EL, 인간(331-459) 마우스 키메라 EL, 필리핀 원숭이 EL 또는 마우스 EL에 대한 결합 친화성을 표 13-1, 표 13-2, 표 14 및 표 15에 나타냈다.

[0795] [표 13-1]

mAb	Affinity for human-mouse chimeric EL		
	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
h16B3-S2	2.4×10^4	2.2×10^{-4}	9.3×10^{-9}
h16B3-S3	3.0×10^4	1.3×10^{-4}	4.5×10^{-9}
h16B3-S4	6.1×10^4	1.8×10^{-4}	3.0×10^{-9}
h16B3-S5	5.4×10^4	5.7×10^{-5}	1.0×10^{-9}
h16B3-S6	6.0×10^4	5.8×10^{-5}	1.0×10^{-9}
h16B3-S7	5.0×10^4	5.9×10^{-5}	1.2×10^{-9}
h16B3-S8	5.2×10^4	4.0×10^{-5}	7.8×10^{-10}
h16B3-F1	3.8×10^4	2.0×10^{-4}	5.2×10^{-9}
h16B3-F2	2.9×10^4	1.1×10^{-4}	3.8×10^{-9}
h16B3-F3	1.9×10^4	2.0×10^{-4}	1.0×10^{-8}
h55A1-S1	2.7×10^4	8.6×10^{-4}	3.1×10^{-8}
h55A1-S2	3.5×10^4	3.7×10^{-4}	1.1×10^{-8}
h55A1-S3	1.2×10^5	5.1×10^{-4}	4.2×10^{-9}
h55A1-S4	8.0×10^4	2.4×10^{-4}	3.0×10^{-9}
h55A1-S5	2.7×10^4	3.3×10^{-4}	1.2×10^{-8}
h55A1-S6	4.7×10^4	6.3×10^{-5}	1.4×10^{-9}
h55A1-S7	1.1×10^5	5.5×10^{-4}	5.1×10^{-9}

[0796]

[0797] [표 13-2]

h55A1-F1	2.0×10^5	1.7×10^{-6}	8.4×10^{-11}
h55A1-F2	1.6×10^5	2.6×10^{-6}	1.7×10^{-10}
h55A1-F3	1.1×10^5	3.3×10^{-5}	2.9×10^{-10}
h55A1-F4	1.4×10^5	3.0×10^{-6}	2.2×10^{-10}
h55A1-F5	1.4×10^5	1.6×10^{-5}	1.1×10^{-10}
h55A1-F6	1.6×10^5	4.8×10^{-6}	3.0×10^{-10}
h12B10-S1	1.9×10^5	3.5×10^{-4}	1.9×10^{-9}
h12B10-S2	2.4×10^5	3.3×10^{-5}	1.4×10^{-10}
h12B10-S3	1.5×10^5	1.7×10^{-5}	1.1×10^{-10}
h12B10-S4	5.5×10^5	3.9×10^{-5}	7.2×10^{-10}

[0798]

[0799] [표 14]

mAb	Affinity for Cynomolgus monkey EL		
	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
h16B3-S1	9.4×10^4	1.0×10^{-3}	1.1×10^{-8}
h16B3-S2	5.1×10^4	1.0×10^{-4}	2.0×10^{-9}
h55A1-S1	4.4×10^5	2.6×10^{-4}	5.9×10^{-10}
h53A11-S1	1.3×10^5	3.0×10^{-4}	2.3×10^{-9}
h53A11-S2	1.5×10^5	6.5×10^{-4}	4.3×10^{-9}
h53A11-S3	1.2×10^5	7.0×10^{-4}	5.8×10^{-9}
h23H8-S1	1.0×10^5	3.6×10^{-3}	3.6×10^{-8}
h23H8-S2	2.3×10^5	9.9×10^{-4}	4.3×10^{-9}
h23H8-S3	3.7×10^5	1.5×10^{-4}	4.1×10^{-10}
h13B3-S1	7.6×10^4	4.3×10^{-4}	5.7×10^{-9}
h13B3-S2	4.5×10^4	1.4×10^{-4}	3.1×10^{-9}
h13B3-S3	6.6×10^4	8.5×10^{-4}	1.3×10^{-8}
h13B3-S4	1.1×10^5	3.8×10^{-4}	3.5×10^{-9}

[0800]

[0801] [표 15]

mAb	Affinity for Baboon EL			Affinity for Mouse EL		
	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
h16F6-S1	1.3×10^6	7.4×10^{-4}	5.7×10^{-10}	1.2×10^6	1.9×10^{-4}	1.6×10^{-10}

[0802]

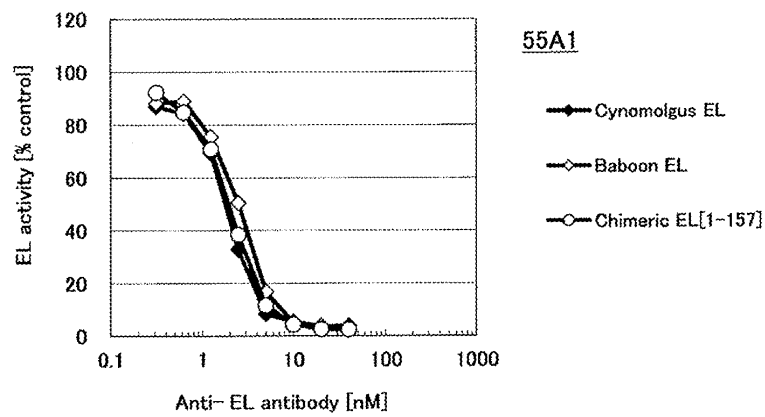
산업상 이용가능성

[0803]

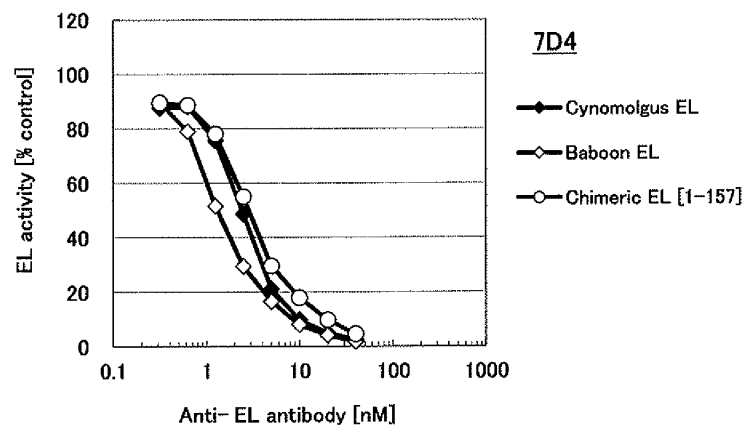
본 발명의 혈관내피 리파제의 효소 활성을 저해하는 인간화 항체는, 혈관내피 리파제에 대해서 선택적인 저해 활성을 갖고 있으므로, 지질대사이상증, 고지혈증, 동맥경화, 아테롬성 동맥경화, 고콜레스테롤혈증, 고트라이글리세라이드혈증, 당뇨병, 비만 및/또는 신드롬 X의 치료 및/또는 예방을 위한 의약으로서 유용하다.

도면

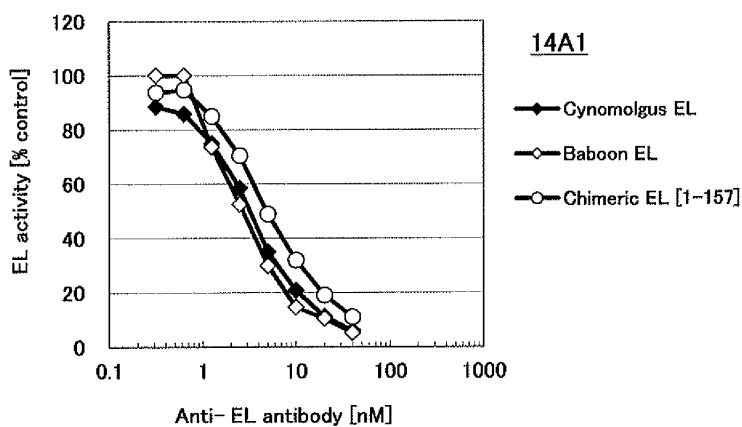
도면1a



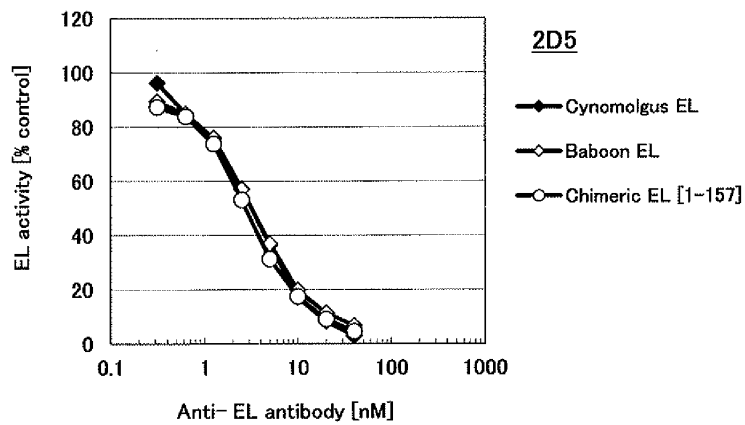
도면1b



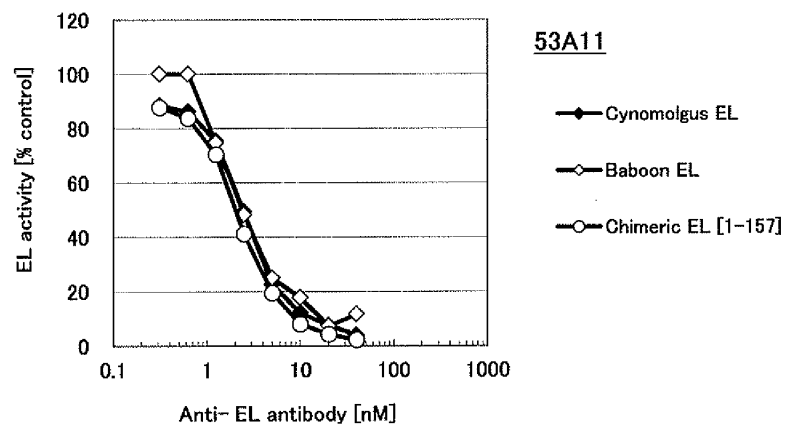
도면1c



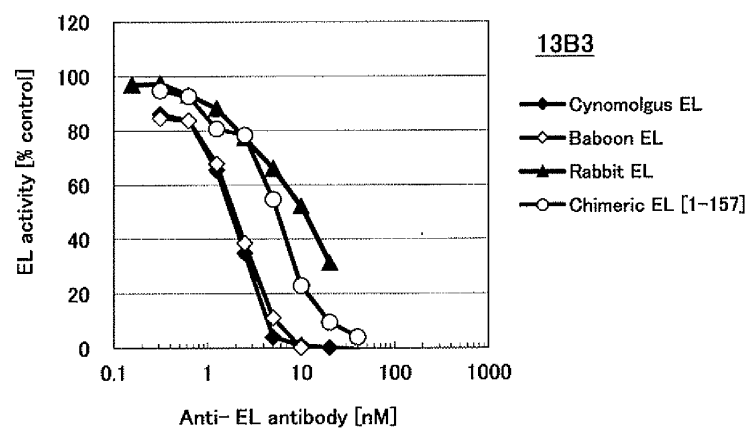
도면1d



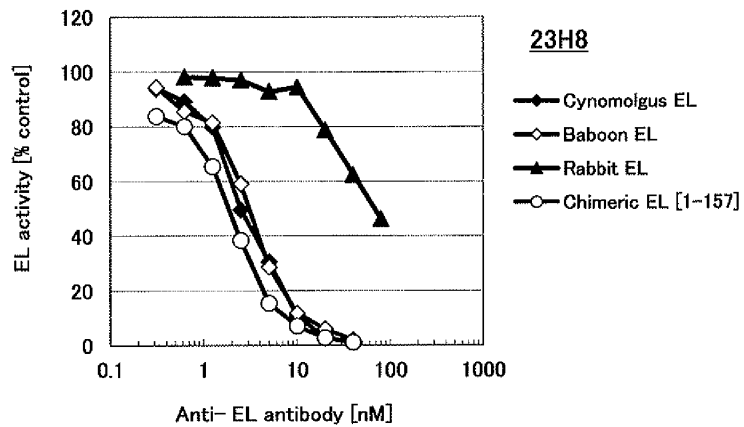
도면1e



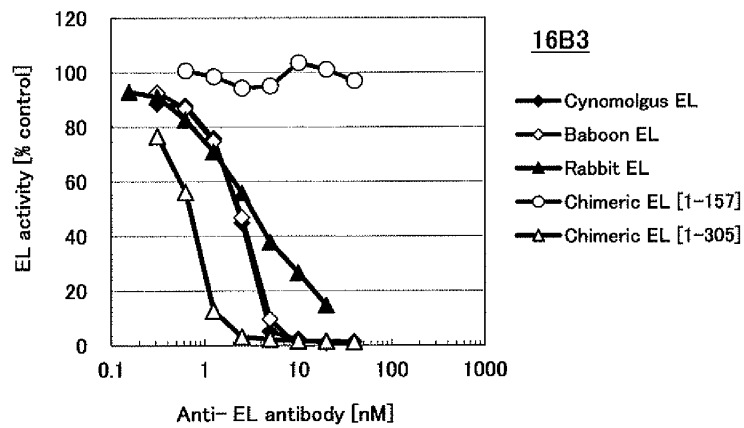
도면1f



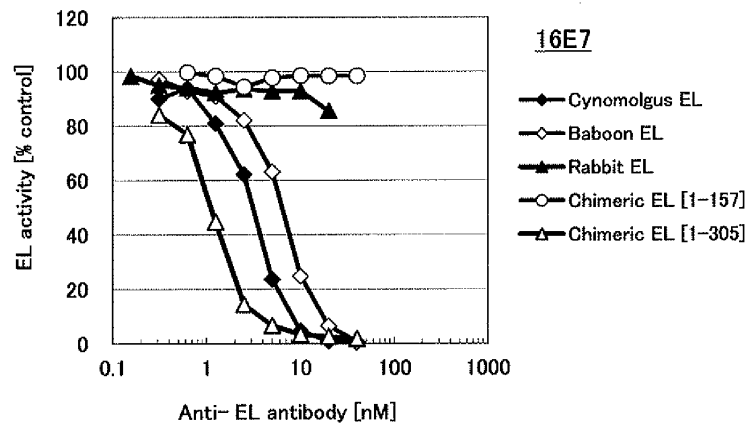
도면1g



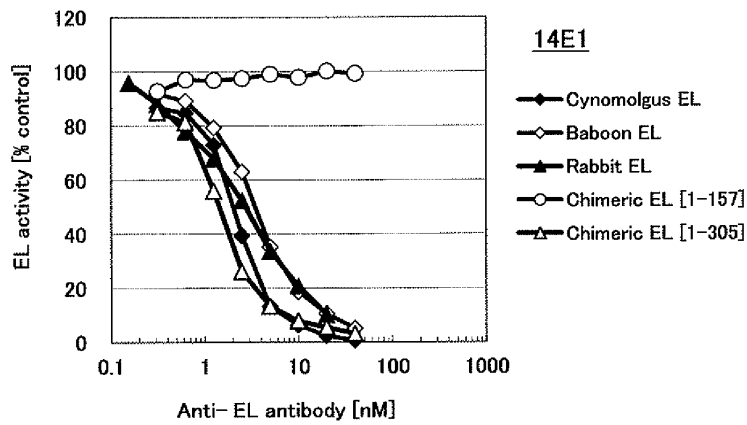
도면1h



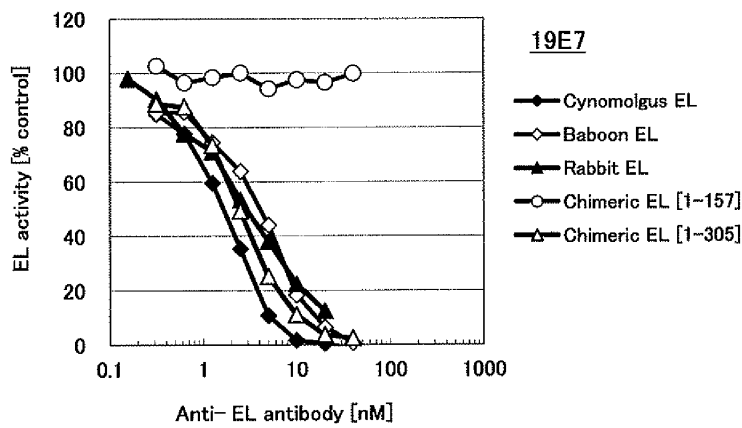
도면1i



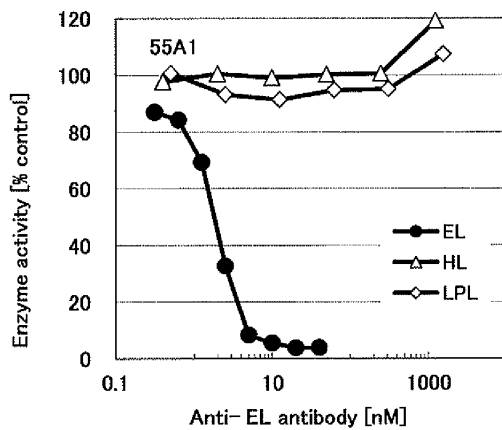
도면1j



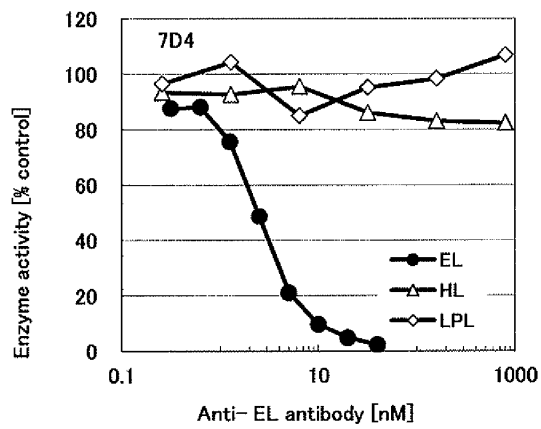
도면1k



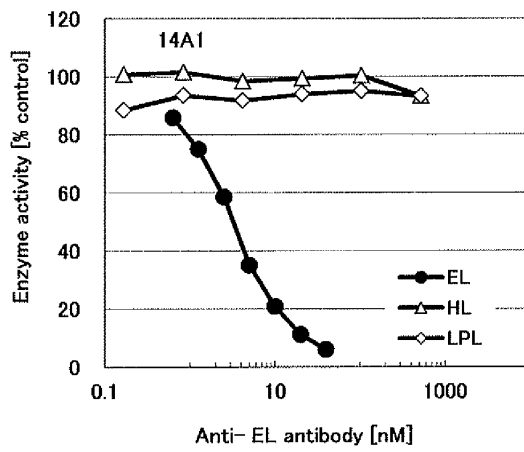
도면2a



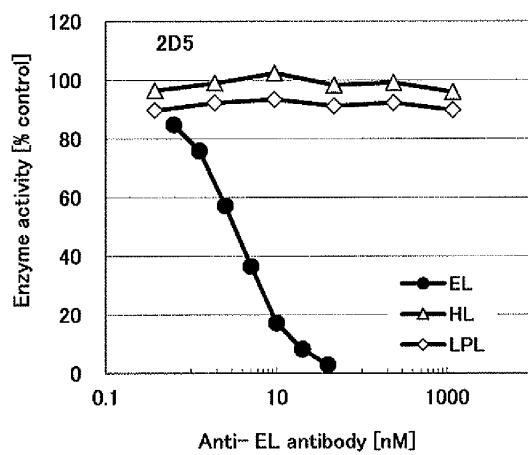
도면2b



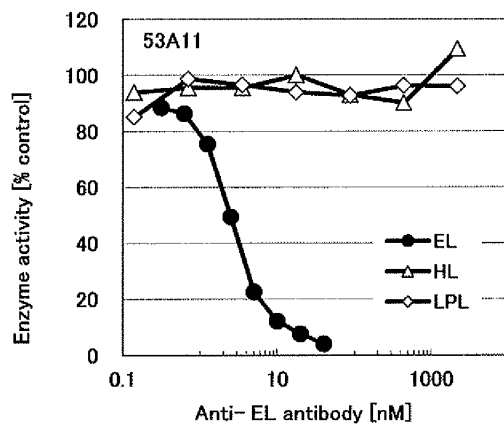
도면2c



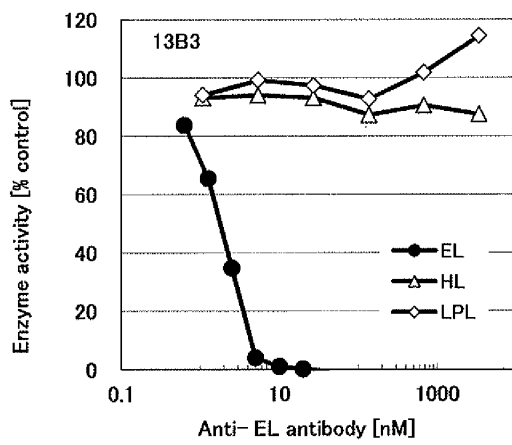
도면2d



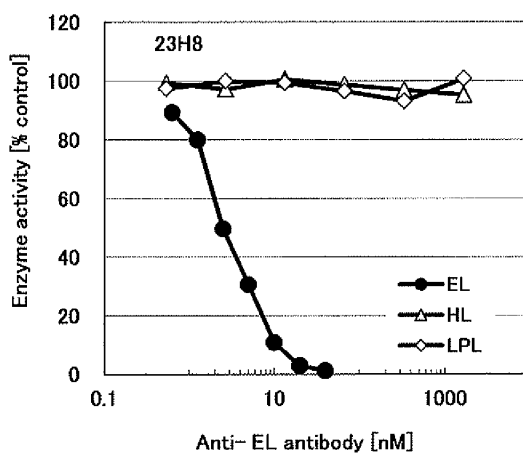
도면2e



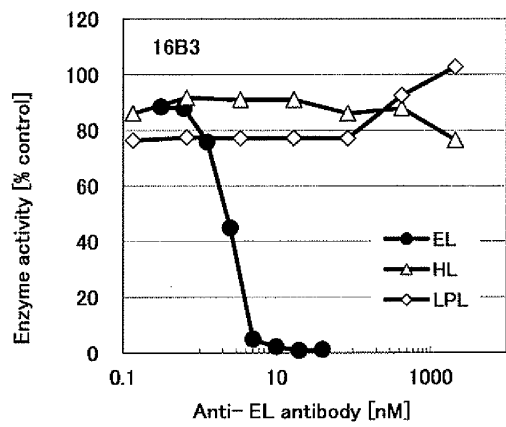
도면2f



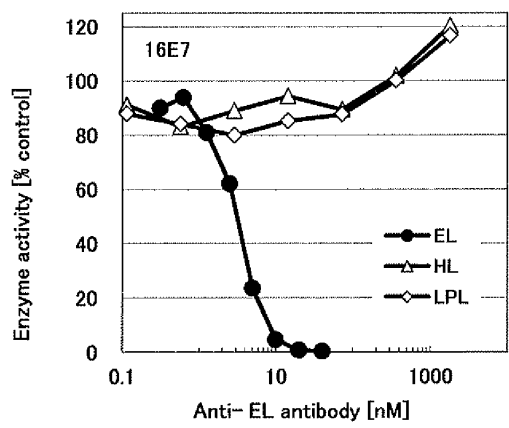
도면2g



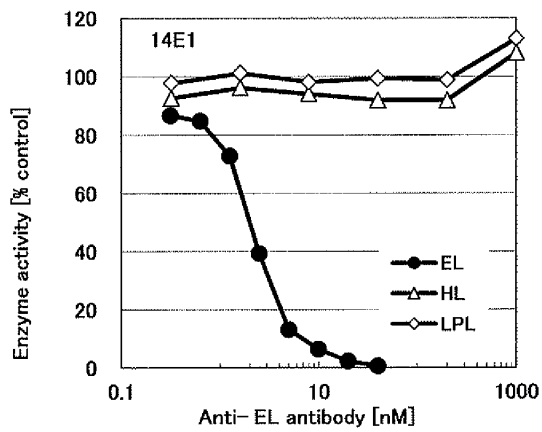
도면2h



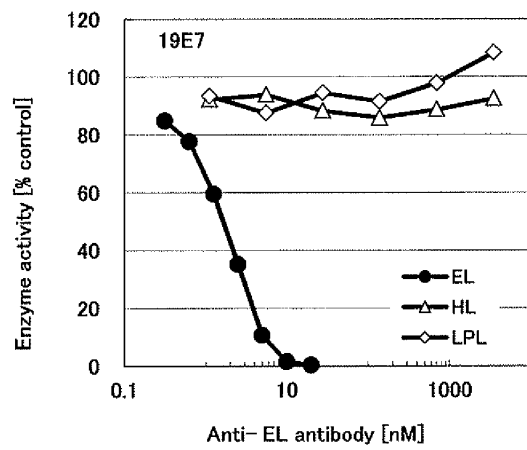
도면2i



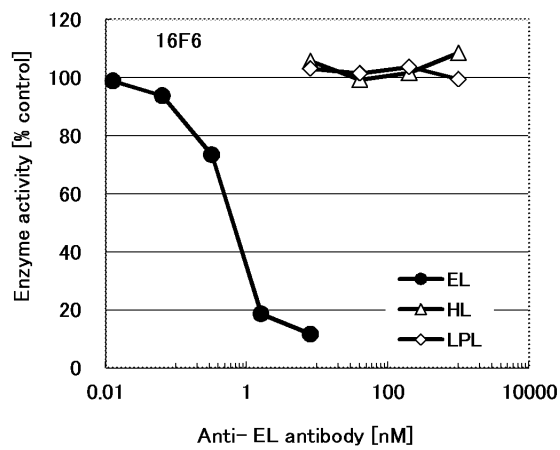
도면2j



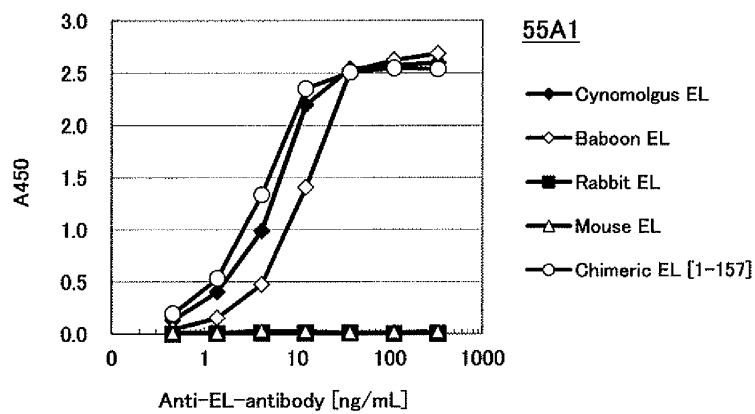
도면2k



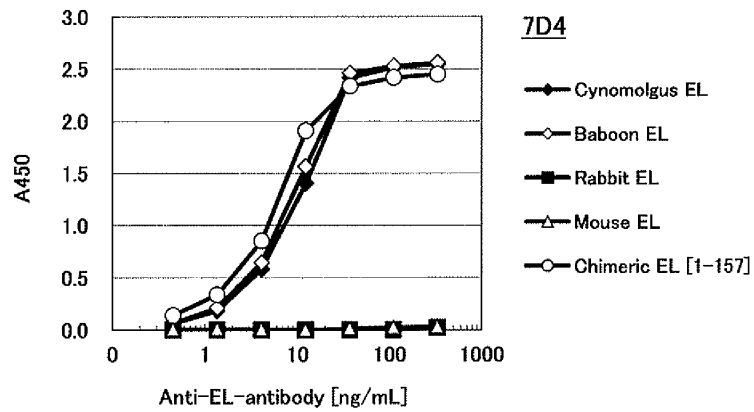
도면2l



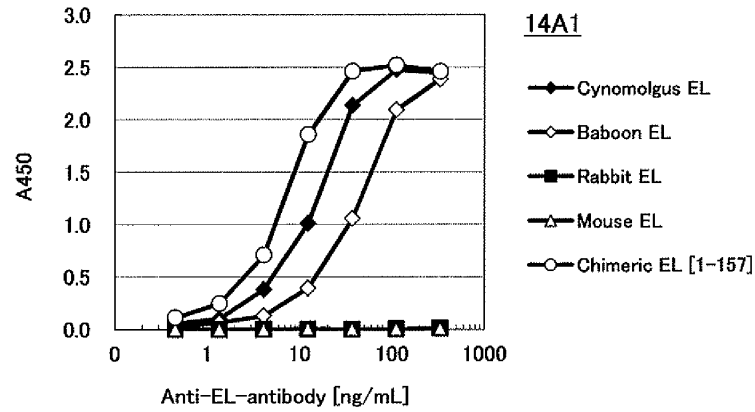
도면3a



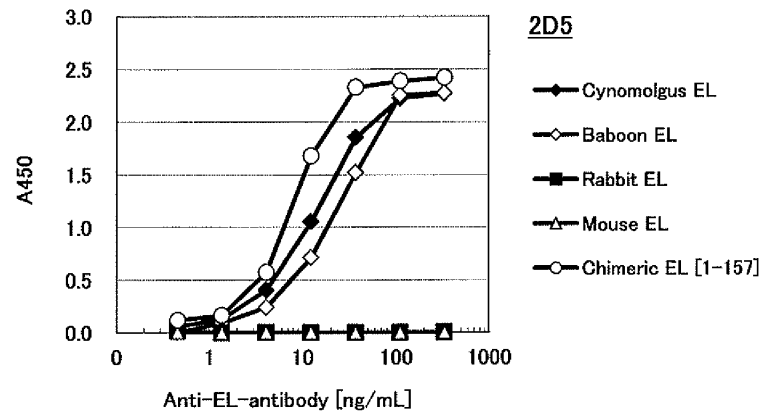
도면3b



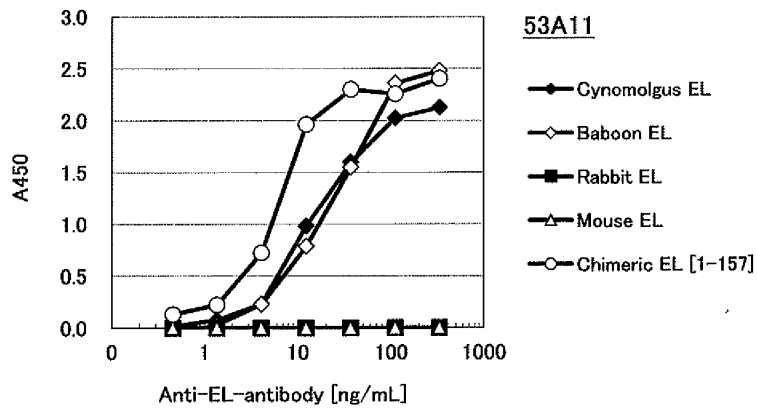
도면3c



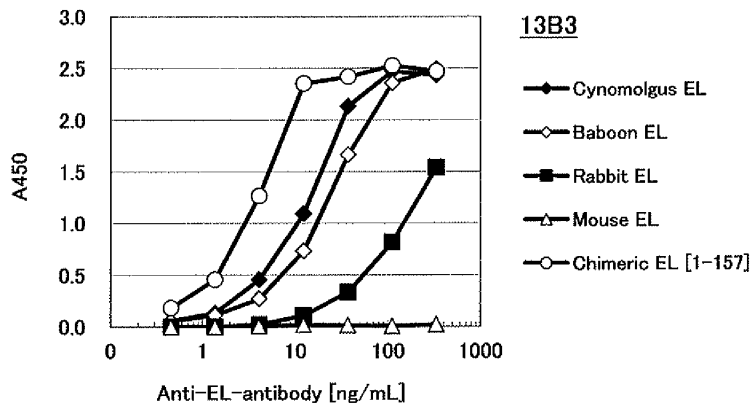
도면3d



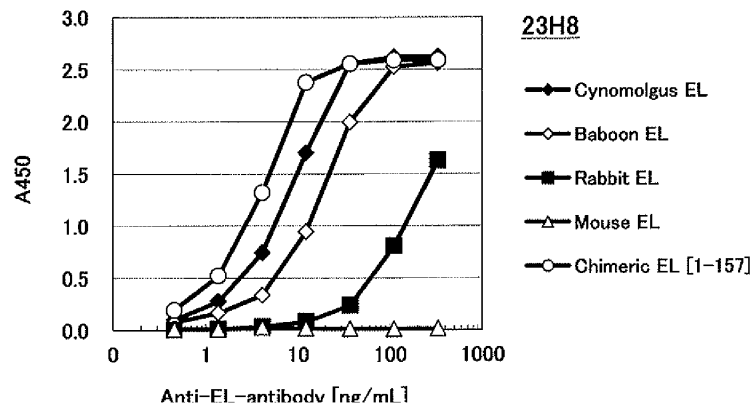
도면3e



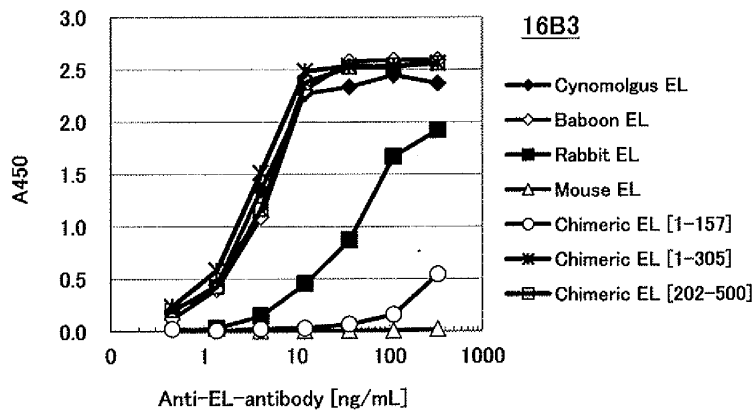
도면3f



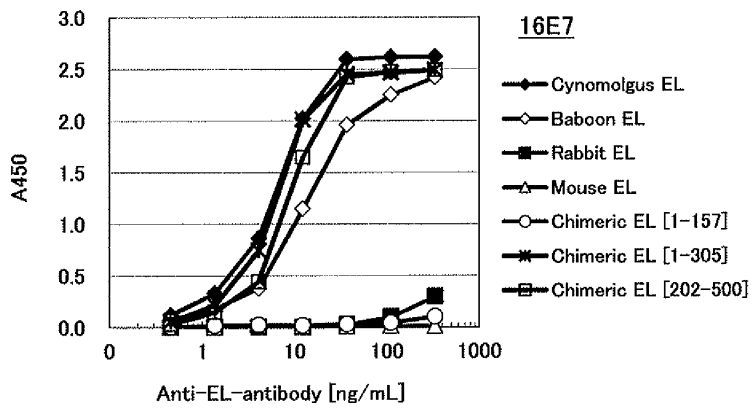
도면3g



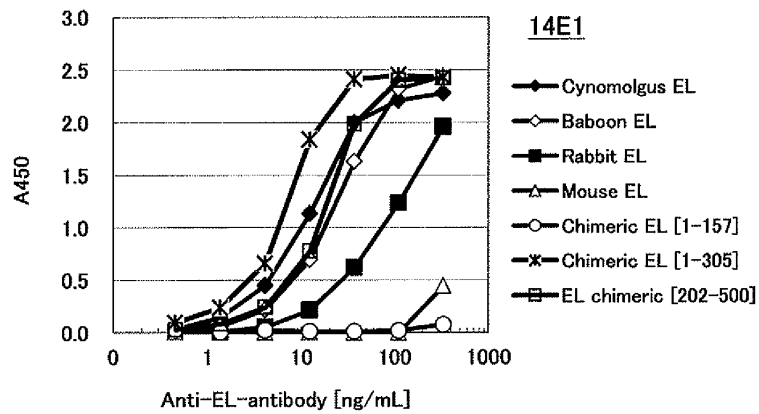
도면3h



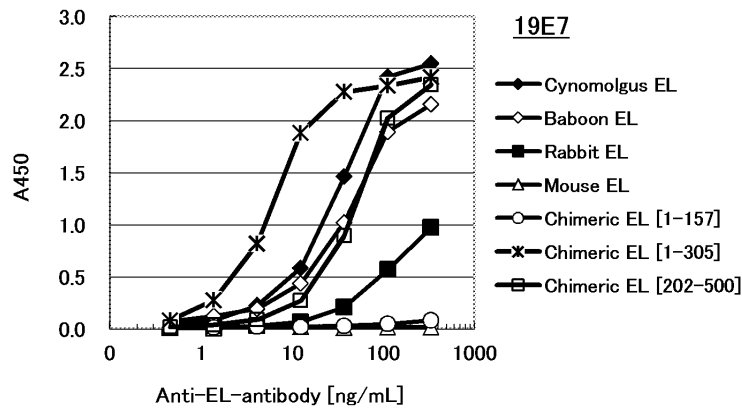
도면3i



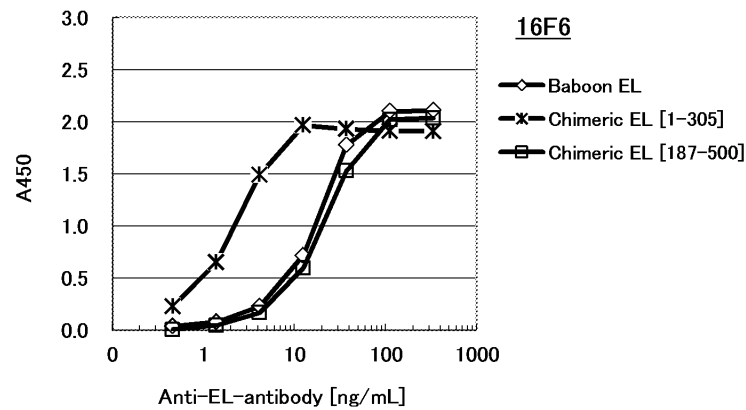
도면3j



도면3k



도면3l



도면4a

Heavy chain of 55A1

CDR1CDR2

QIHLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTNYGMNWKQAPGKGLKWMGWINTYSGVPTYAGDF

KGRFAFSLETSASTAYLQINNLNKNETATYFCARRGYYGRRYFDVWGTGTTVTVSS

CDR3

Light chain of 55A1

CDR1CDR2

DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDDVDVSYMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNLASGI

PARFSGGGSGTDFTLNHPVEEEDVATYYCQQTIEDPPTFGGGTKLEIK

CDR3

도면4b

Heavy chain of 7D4

	CDR1	CDR2
QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTNYGMNWKQAPGKDLKWMGWINTYSGVPTYADDF		
KGRFAFSLETSASTAYLQINNLIKNEEDTATYFCARFSYYGRHYFDYWGQGTTLTVSS		
	CDR3	

Light chain of 7D4

	CDR1	CDR2
DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVVDYDGDSYMNWYQQKPGQPPQLLIYAASNLGSGI		
PARFSGSGSGTDFTLNHPVEEEDAATYYCHQSTDDPPWTFGGGTKLEIK		
	CDR3	

도면4c

Heavy chain of 14A1

	CDR1	CDR2
QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTNYGMNWKQAPGKGLKWMGWINTYSGVPTYADDF		
KGRFAFSLETSASTAYLQINNFKNEDTATYFCARFSYYGRHYFDYWGQGTALTASS		
	CDR3	

Light chain of 14A1

	CDR1	CDR2
DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVVDYDGDSYMNWYQQKPGQPPKLLIYAASNLSGI		
PARFSGSGSGTDFTLNHPVEEEDAATYYCQQTDDPPWTFGGGTKLEIK		
	CDR3	

도면4d

Heavy chain of 2D5

	CDR1	CDR2
QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTNYGMNWKQAPGKGLKWMGWINTYSGVPTYTDDF		
KGRFAFSLETSASTAFLQINNLIKNEEDTATYFCARFSYYGRHYFDYWGQGTTLTVSS		
	CDR3	

Light chain of 2D5

	CDR1	CDR2
DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVVDYDGDSYMHYQQKPGQPPKLLIYAASNLESIGI		
PARFSGSGSGTDFTLNHPVEEEDAATYYCQQTNDPPWTFGGGTKLEIK		
	CDR3	

도면4e

Heavy chain of 53A11

	CDR1	CDR2
EVQLQQSGPELLKPGASVKISCKASGYTFTD	<u>YTMHWVKQSHGKSLEWIGGINPYYGGTTYNEKF</u>	
<u>KDKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCAKGDY</u>	<u>YGGSYNYWGQGTTLTVSS</u>	
	CDR3	

Light chain of 53A11

	CDR1	CDR2
DIVLTQSLATLSVTPGDSVSLSCRASQDISNSLHWYQQKSHESPRLLIKYASQ	<u>SISGIPSRF</u>	
SGSGSGTDFTLSINSVETEDFGMYFC	<u>QQSNSWPYTFGGGTKLEIK</u>	
	CDR3	

도면4f

Heavy chain of 13B3

	CDR1	CDR2
EVQLQQSGPELLKPGASVKISCKASGYTFTE	<u>YTMHWVKQSHGKSLEWIGSINPYYGGTSYNEKF</u>	
<u>KDKATLTVDKSSNTAYMEFRSLTSEDCAVYYCARYGN</u>	<u>YVGYFDYWGQGTTLTVSS</u>	
	CDR3	

Light chain of 13B3

	CDR1	CDR2
ENVLTQSPAIMASASLGEKVTMSCRASSSVHYMYWYQQKSDASPKLWIYYT	<u>SNLAPGVPDFRS</u>	
SGSGSNSYSLTISSMEGEDAATYYC	<u>QQFTSSPYTFGGGTKLEIK</u>	
	CDR3	

도면4g

Heavy chain of 23H8

	CDR1	CDR2
EVQLQQSGPELLKPGASVKISCKASGYTFTD	<u>NTIHWVKQSHGKSLEWIGHINPYYGGTNNNEKF</u>	
<u>KDKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAIYYCARKGI</u>	<u>YSSPFDYWGQGTTLTVSS</u>	
	CDR3	

Light chain of 23H8

	CDR1	CDR2
DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDINNYLNWYQQKPDGTVKLLIS	<u>YTSKLHSGVPS</u>	
RFSGSGSGTDYSLTISNLEREDFATYFC	<u>QOGNTLPFTFGSGTNLEIK</u>	
	CDR3	

도면4h

Heavy chain of 16B3

	CDR1	CDR2
DVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCTASGFTFSGYTMSWVRQTPEKRLELVAEISFARDRAFYPTV		
KGRFTISRDNANTLYLQMSSLKSEDTAMYYCTRLGGRNHDYWFVDVWGTGTTVTVSS		
	CDR3	

Light chain of 16B3

	CDR1	CDR2
DIVLTQSPTSLAVSPGQRATISCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQRPQLLIYAASNVESGV		
PARFSGSGSGTDFSLNIHPVEEDDIAVYFCQQSWKVPFTFGSGTKLEIK		
	CDR3	

도면4i

Heavy chain of 16E7

	CDR1	CDR2
EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFSSTYTMSSWVRQTPEKRLELVAEISFTRSRFYPTV		
KGRFTISRDNANTLYLQMSSLKSEDTAMYYCARLGNNYDYWFVDVWGTGTTVTVSS		
	CDR3	

Light chain of 16E7

	CDR1	CDR2
DIVLTQSPTSLAVSLGQRATISCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQRPKLLIYAASNVESGV		
PARFSGSGSGTDFSLNIHPVEEDDIAVYFCQQSWKVPFTFGSGTKLEIK		
	CDR3	

도면4j

Heavy chain of 14E1

	CDR1	CDR2
QVQLQQSGAELVKPGASVRLSCKASGYTFTKYTIHWVKQRSGGLEWIGWIFYPGSDSIKYNEKF		
KDKATLTADKSSRTVYMELSRLTSEDSAVYFCARHEEYTNLAYWGQGLVTVSA		
	CDR3	

Light chain of 14E1

	CDR1	CDR2
DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQQPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPSRF		
SGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGYTLPWTFGGGTNLEIK		
	CDR3	

도면4k

Heavy chain of 19E7

CDR1 CDR2
QVQLQQPGSVLVRPGASVKLSCKASGYTFFTTYMMHWVKQRPGGLEWIGEIHPYSGNNNNNEKF
KGKATLTVDTSSSTAYVDLSRLTSEDSAVYYCARYDSNYVFAYWGQGLTVTVSA
CDR3

Light chain of 19E7

CDR1' CDR2

QIVLTQSPAIMSASPGEVTTITCSASSSVSYMHWFQQKPGTSPKLEWIIYSTSNLASGVPARFS

GS GSGTSYSLTISRMEADAATYYCQQRDSYLTFGSGTKLEVK

CDR3

도면41

Heavy chain of 16F6

heavy chain of IgG

CDR1 CDR2

QVQLQQSGAELMKPGASVKISCKATGYTFSYTWIAVWKQRPGLGLEWIGELPGSAKTKYNKKF

KGKATFTADTSSNTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAVYDYGADYWGQGTSTVTVSS

CDR3

Light chain of 16F6

Light chain of 6F6
 CDR1 CDR2
 DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVYTAVAWYQQKPGQSPKLLIYSASYRFTGVPDRF
 TGSAGTEFTFTINSVQAEDLAVYYCQQHYSIPRTFGGGTKLEIK
 CDR3

도면5a

55A1	1:QIHLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTNYGMNVVKQAPGKGLKWMGWINTYSGVPTY	60
7D4	1:QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTNYGMNVVKQAPGKDLKWMGWINTYSGVPTY	60
14A1	1:QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTNYGMNVVKQAPGKGLKWMGWINTYSGVPTY	60
2D5	1:QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFTNYGMNVVKQAPGKGLKWMGWINTYSGVPTY	60
55A1	61:AGDFKGRFAFSLETSASTAYLQINNKNEDTATYFCARRGYGRYFDYVWGTGTTTVVSS	120
7D4	61:ADDFKGRFAFSLETSASTAYLQINNKNEDTATYFCARFSYYGRHYFDYWGQGTTLTVSS	120
14A1	61:ADDFKGRFAFSLETSASTAYLQINNFKNEDTATYFCARFSYYGRHYFDYWGQGTALTASS	120
2D5	61:TDDFKGRFAFSLETSASTAYLQINNKNEDTATYFCARFSYYGRHYFDYWGQGTTLTVSS	120

도면5b

55A1	1:DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSDVDYDVDSYMHWYQQKPGQPPLLIIYAASNLAS	60
7D4	1:DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSDVDYDGDSYMNWYQQKPGQPPLLIIYAASNLGS	60
14A1	1:DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSDVDYDGDSYMNWYQQKPGQPPLLIIYAASNLKS	60
2D5	1:DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSDVDYDGDSYMHWYQQKPGQPPLLIIYAASNLSE	60
55A1	61:GIPARFSGSGSGTDFTLNHPVEEEDVATYYCQQTIEDPP-TFGGGTKLEIK	111
7D4	61:GIPARFSGSGSGTDFTLNHPVEEEDAATYYCHQSTDDPPWTFGGGTKLEIK	112
14A1	61:GIPARFSGSGSGTDFTLNHPVEEEDAATYYCQQTDDPPWTFGGGTKLEIK	112
2D5	61:GIPARFSGSGSGTDFTLNHPVEEEDAATYYCQQTNDPPWTFGGGTKLEIK	112

도면5c

53A11 1:EVQLQQSGPELLKPGASVKISCKASGYTFTDYTMHWVKQSHGKSLEWIGGINPYYGTTY 60
 13B3 1:EVQLQQSGPELLKPGASVKISCKASGYTFTDYTMHWVKQSHGKSLEWIGSINPYYGTSY 60
 23H8 1:EVQLQQSGPELLKPGASVKISCKASGYTFTDNTIHWVKQSHGKSLEWIGHINPYYGTTNN 60

53A11 61:NEKFKDKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCAKGD-YYGGSYNYWGQGTTLTVSS 119
 13B3 61:NEKFKDKATLTVDKSSSTAYMEFRSLTSEDCAVYYCARYG-NYVGIFYDWGQGTTLTVSS 119
 23H8 61:NEKFKDKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAIYYCARKGIYYSSPFDYWGQGTTLTVSS 120

도면5d

53A11 1:DIVLTQSLATLSVTPGDSVSLSCRASQDISNSLHWYQQKSHESPRLLIKYASQSIISGIPS 60
 13B3 1:ENVLTQSPAIMASLGEKVTMSCRASSSV-HYMYWYQQKSDASPKLWIYYTSNLAPGVPD 59
 23H8 1:DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDINNLYNHWYQQKPDGTVKLLISYTSKLHSGVPS 60

53A11 61:RFSGSGSGTDFTLSINSVETEDFGMYFCQQSNSWPYTFGGGTKLEIK 107
 13B3 60:RFSGSGSGNSYSLTISSMEGEDAATYYCQQTSSPYTFGGGTKLEIK 106
 23H8 61:RFSGSGSGTDYSLTISNLEREDFATYFCQQGNTLPFTFGSGTNLEIK 107

도면6a

16B3 1:DVKLVESGGGLVQPGGSLKLSTASGFTFSGYTMSWVRQTPEKRLELVAEISFARDRAFY 60
 16E7 1:EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSSYTMSWVRQTPEKRLELVAEISFTRSRIFY 60

16B3 61:PDTVKGKFTISRDNKNTLYLQMSSLKSEDTAMYYCTRLGGRNHDYWFYFDVWGTGTTVTV 120
 16E7 61:PDTVKGKFTISRDNKNTLYLQMSSLKSEDTAMYYCARLGNNYDYWFYFDVWGTGTTVTV 120

16B3 121:SS 122
 16E7 121:SS 122

도면6b

16B3 1:DIVLTQSPTSLAVSPGQRATISCRASESVEYYGTSMLQWYQQKPGQRPQLLIYAASNVES 60
 16E7 1:DIVLTQSPTSLAVSLGQRATISCRASESVEYYGTSMLQWYQQKPGQRPKLLIYAASNVES 60

16B3 61:GVPARFSGSGSGTDFTSLNIHPVEEDDIAMVYFCQQSWKVPFTFGSGTKLEIK 111
 16E7 61:GVPARFSGSGSGTDFTSLNIHPVEEDDIAMVYFCQQSWKVPFTFGSGTKLEIK 111

도면6c

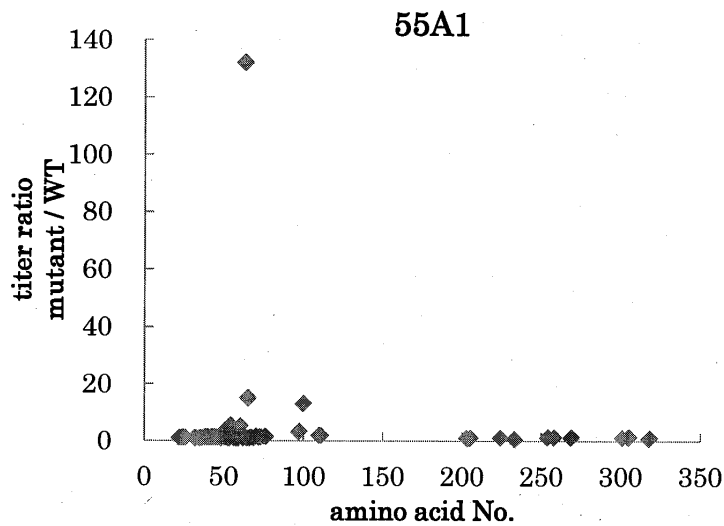
14E1 1:QVQLQQSGAELVKPGASVRLSCKASGYTFTKYTIHWVKQRSGQGLEWIGWFYPGSDSIKY 60
 19E7 1:QVQLQQPGSVLVRPGASVKLSCKASGYTFTTYWMHWVKQRPGQGLEWIGIEIHPYSGNNNN 60

14E1 61:NEKFKDKATLTADKSSRTVYMELSRSLTSEDSAVYFCARHEEYTNLAYWGQGTTLTVSA 119
 19E7 61:NEKFKGKATLTVDTSSTAYVDLSRLTSEDSAVYYCARYDS-NYVFAYWGQGTTLTVSA 118

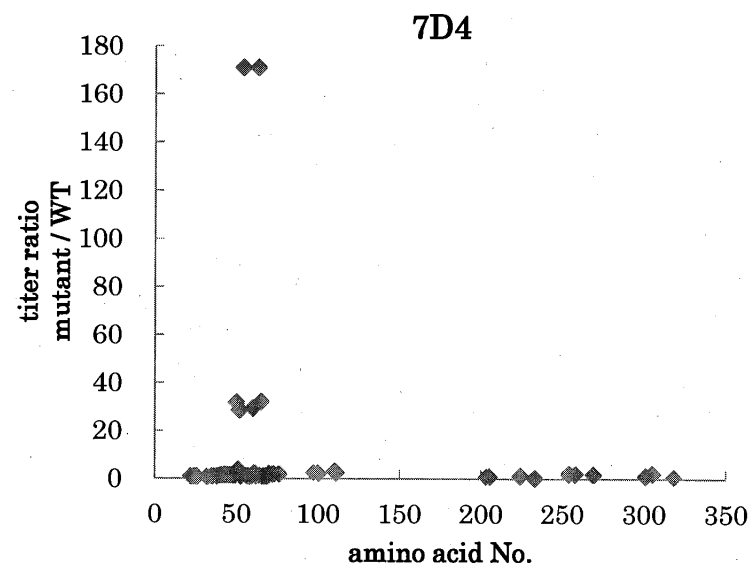
도면6d

14E1	1:DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQDISNYLNWYQQQPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPS	60
19E7	1:QIVLTQSPAIMSASPGEGVTITCSASSSVS-YMHWFQQKPGTSPKLWIYSTSNLASGVPA	59
14E1	61:RFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGYTLPWTFGGGTNLEIK	107
19E7	60:RFSGSGSGTSYSLTISRMEAEDAATYYCQQRDSY-LTFGSGTKLEVK	105

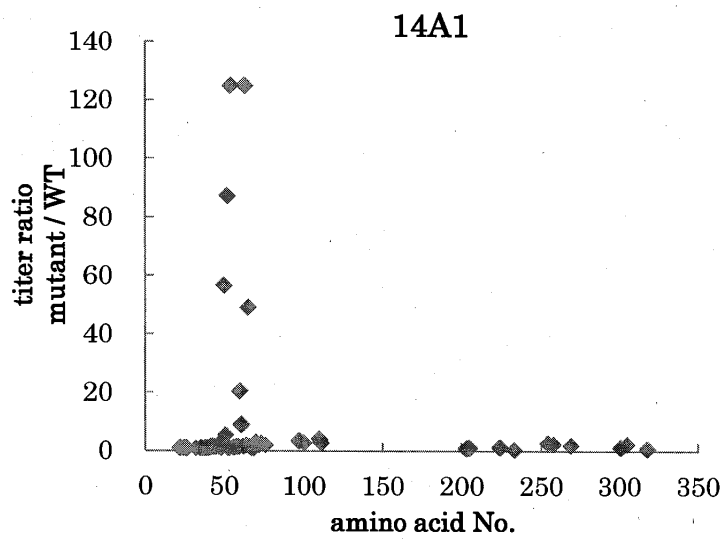
도면7a



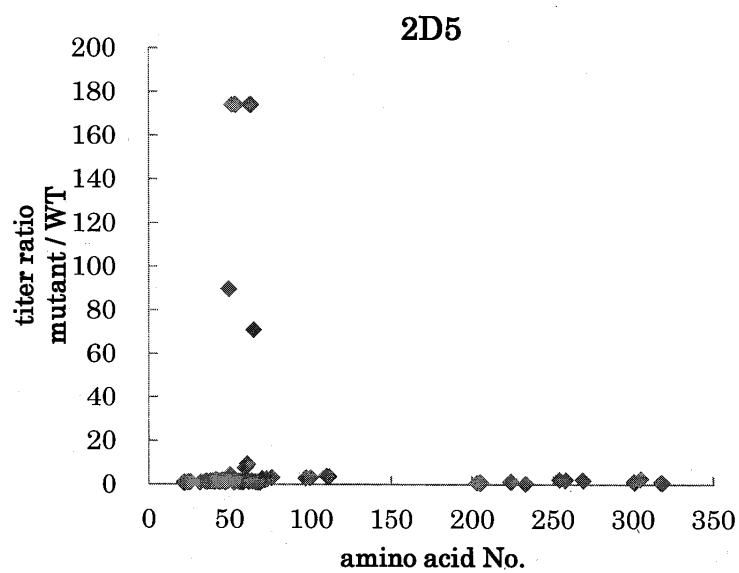
도면7b



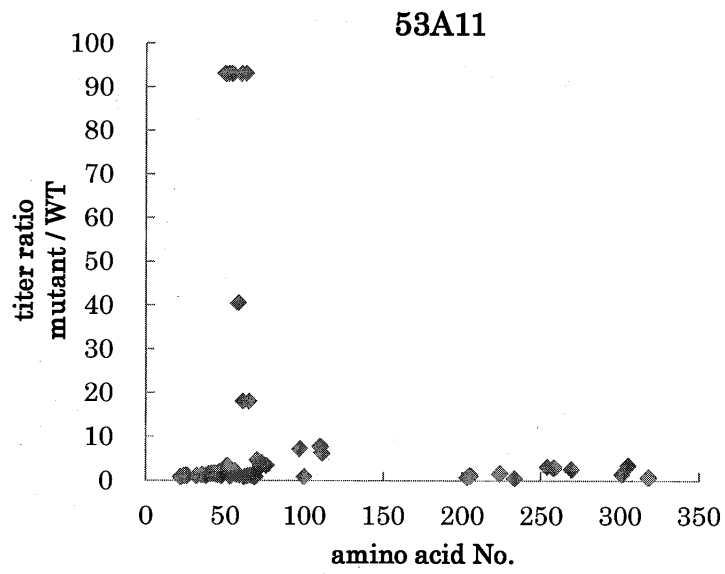
도면7c



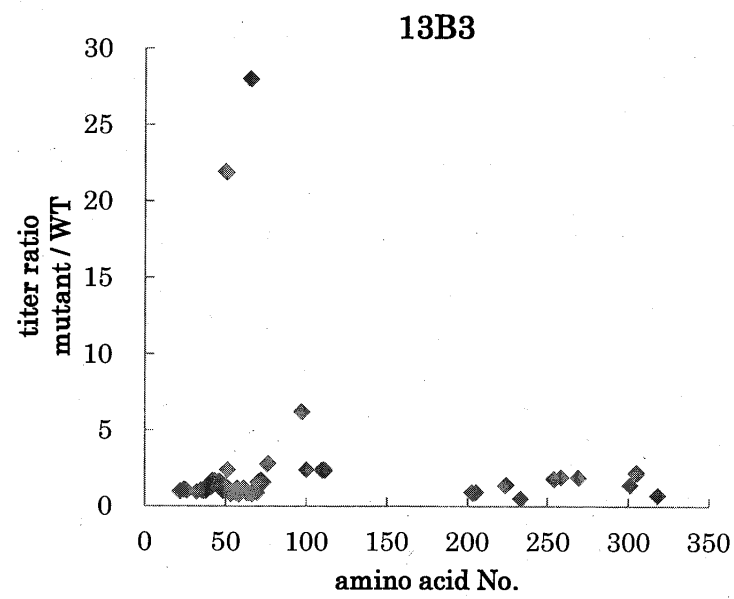
도면7d



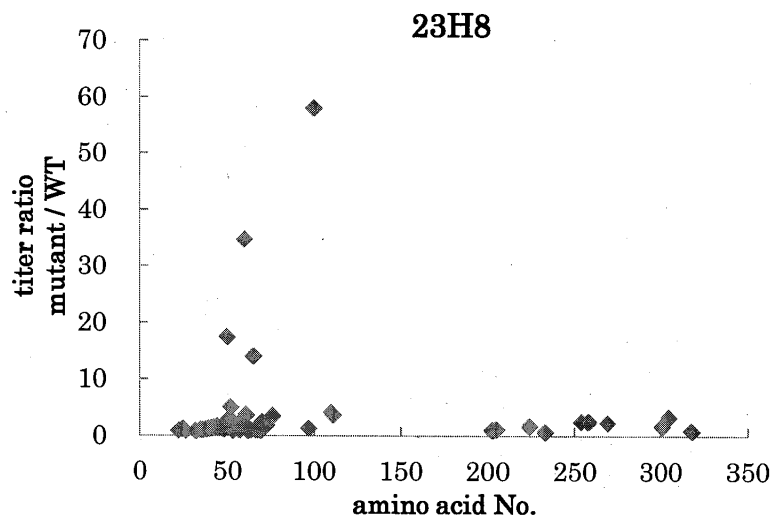
도면7e



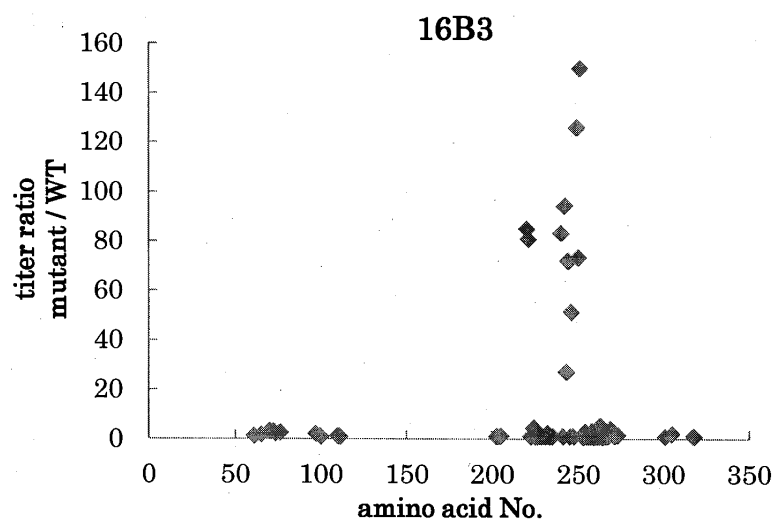
도면7f



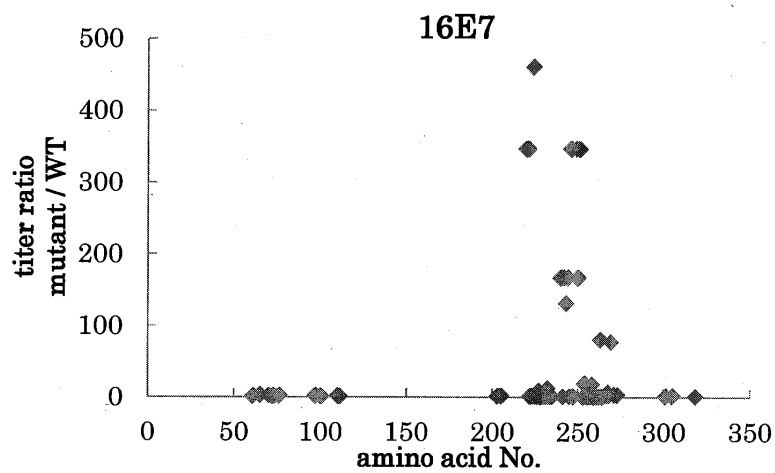
도면7g



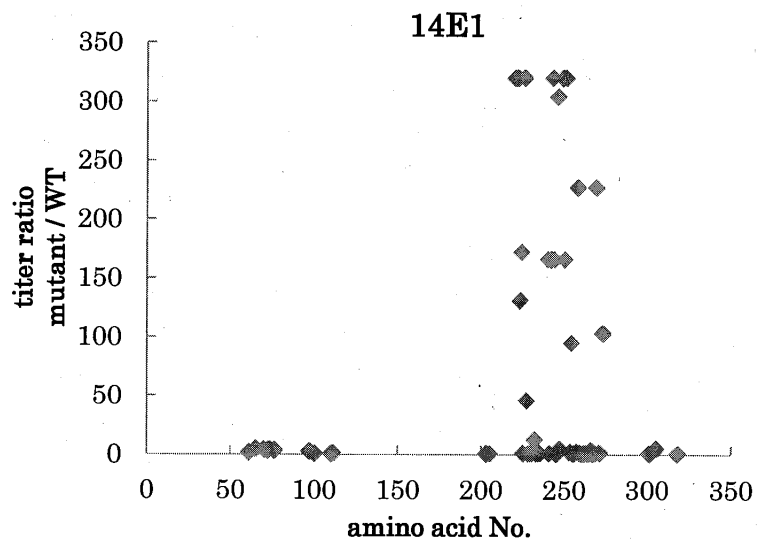
도면7h



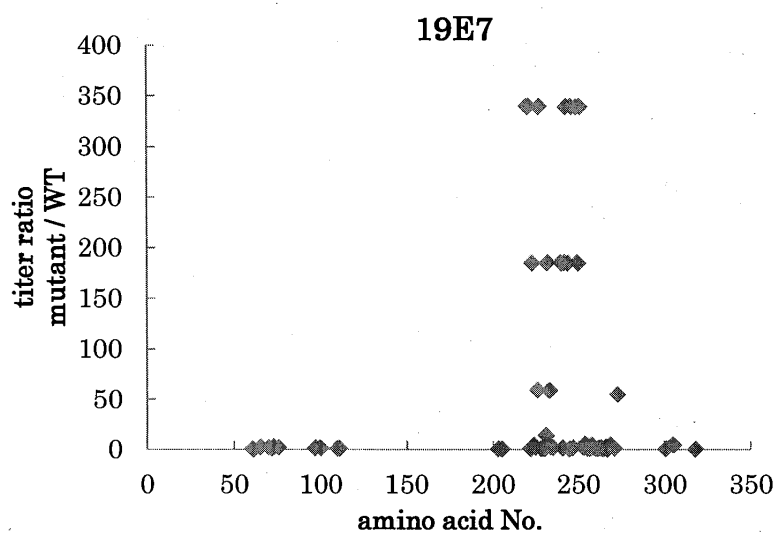
도면7i



도면7j



도면7k



도면 8b

Light chain of h16B3

Kabat numbering

```

123456789 1111111111222222222222223333333333444444444455555555
01234567890123456777778901234567890123456789012345678901234567
ABCD
h16B3 S1-L DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSIMQWYQQKPGQPPKLLIYAASNVES
h16B3 S2-L .....
h16B3 S3-L .....
h16B3 S4-L .....
h16B3 S5-L .....
h16B3 S6-L .....
h16B3 S7-L .....
h16B3 S8-L .....
5556666666666677777777778888888888889999999999111111111
78901234567890123456789012345678901234567890123456789000000000
01234567
h16B3 S1-L GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQSQGWKVPFTFGQGTKLEIK
h16B3 S2-L .....
h16B3 S3-L .....
h16B3 S4-L .....
h16B3 S5-L .....
h16B3 S6-L .....
h16B3 S7-L .....
h16B3 S8-L .....

```

도면8c

Heavy chain of h16B3

[illegible]

도면 8d

Light chain of h16B3

[illegible]

도면9c

Heavy chain of h55A1

	Kabat numbering
	123456789 11111111112222222222333333333344444444445555555555
	012345678901234567890123456789012345678901234567890123456789
h55A1 F1-H	QVQLVQSGSELAKPGASVKVSKASGYTFITNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTY
h55A1 F2-H	A.V.....
h55A1 F3-H	A.V.....
h55A1 F4-H	A.V.....
h55A1 F5-H	A.V.....
h55A1 F6-H	A.V.....

	66666666667777777777888888888899999999991111111111111111
	012345678901234567890123456789012345678901234567890123456789
	ABC 0 ABC 0 ABC 1234567890123
h55A1 F1-H	AGDFKGRFVFSIDTSMSTAYLQISSLKAEIDTAVYYCARRGYGRRYFDVWNGKGTITVTSS
h55A1 F2-H	VIMIT...T...MELR...RSD.....
h55A1 F3-H	VIMIT...T...MELR...RSD.....
h55A1 F4-H	VIMIT...T...MELR...RSD.....
h55A1 F5-H	T.I.T...T...MELR...RSD.....
h55A1 F6-H	T.I.T...T...MELR...RSD.....

도면9d

Light chain of h55A1

	Kabat numbering
	123456789 11111111112222222222333333333344444444445555555555
	012345678901234567890123456789012345678901234567890123456789
h55A1 F1-L	ITCLTQSSSSLSASVEDRMTITCKASQSVSDYDVSIMHWYQQRPGKAPKLLIYAASNLAS
h55A1 F2-L	E.VM...AT...V.P.E.A.LS.....Q.P.....
h55A1 F3-L	VIMIT...T...MELR...RSD.....
h55A1 F4-L	E.VM...GT...L.P.E.A.LS.....Q.P.....
h55A1 F5-L	VIMIT...T...MELR...RSD.....
h55A1 F6-L	E.VM...AT...V.P.E.A.LS.....Q.P.....

	555666666666667777777777888888888899999999991111111111
	789012345678901234567890123456789012345678901234567890123456789
	ABC 0 ABC 0 ABC 1234567
h55A1 F1-L	GVESRFSGSGSGTDFTTFFISSLPEDLATYTCQQTIEDPPTFGGGTKVEIK
h55A1 F2-L	I.P.A.....E.L.....S.F.V.....
h55A1 F3-L	I.D.....L.....R.F.....F.V.....
h55A1 F4-L	I.D.....L.....R.F.....F.V.....
h55A1 F5-L	I.D.....L.....R.F.....F.V.....
h55A1 F6-L	I.D.....L.....R.F.....F.V.....

도면10a

Heavy chain of h53A11

	Kabat numbering
	123456789 11111111112222222222333333333344444444445555555555
	012345678901234567890123456789012345678901234567890123456789
h53A11 S1-H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFITDYMHWVRQAPGQRLWMMGGINPYGGTTY
h53A11 S2-H	
h53A11 S3-H	
h53A11 S4-H	

	666666666666667777777777888888888899999999991111111111111111
	012345678901234567890123456789012345678901234567890123456789
	ABC 0 ABC 0 ABC 1234567890123
h53A11 S1-H	NEKFRDRTITRDTASTAYMELSSLRSEDYAVYYCAKGDYGGSYNHWCGGTTVTSS
h53A11 S2-H	
h53A11 S3-H	
h53A11 S4-H	F.....

도면 10b

Light chain of h53A11

[illegible]

도면11a

Heavy chain of h23H8

[illegible]

도면11b

Light chain of h23H8

[illegible]

도면12a

Heavy chain of h13B3

		Kabat numbering	
		123456789	11111111112222222222333333333344444444445555555555
		012345678901234567890123456789012345678901234567890123456789	012345678901234567890123456789012345678901234567890123456789
h13B3 S1-H		QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTEYTMHWVRQAPGQGLEWMGSINPYYGGSY	
h13B3 S2-H			
h13B3 S3-H			
h13B3 S4-H			
		66666666667777777777888888888899999999991111111111111111	
		012345678901234567890123456789012345678901234567890123456789	
h13B3 S1-H		NEKFKDRVITFRDTSISTVMELSSLRSEDTAVYYCARYGNVVGYPDYWGQGITVTVSS	
h13B3 S2-H		S.....I.....A.....E.....L.....V.....	
h13B3 S3-H		S.....I.....A.....E.....L.....V.....	
h13B3 S4-H		S.....I.....A.....E.....L.....V.....	

도면12b

Light chain of h13B3

		Kabat numbering	
		123456789	11111111112222222222333333333344444444445555555555666
		01234567890123456789012345678901234567890123456789012345678901	01234567890123456789012345678901234567890123456789012345678901
h13B3 S1-L		EIVLTQSPSTLSLSPGERATLSCRASSSVHYMYWYQKPGQAPRLIYYTSNLA PGIPDR	
h13B3 S2-L			
h13B3 S3-L		A.....	
h13B3 S4-L		A.....	
		66666666667777777777888888888899999999991111111111	
		234567890123456789012345678901234567890123456789012345678901234566	
h13B3 S1-L		FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFTSSPYTFGGGTVEIK	
h13B3 S2-L			
h13B3 S3-L		S.....	
h13B3 S4-L		S.....	

도면13a

Heavy chain of h12B10

		Kabat numbering	
		123456789	11111111112222222222333333333344444444445555555555
		012345678901234567890123456789012345678901234567890123456789	012345678901234567890123456789012345678901234567890123456789
h12B10 S1-H		EVQLVESGGGLVKPGGSLALSCAASGFSLSTSGMGVGVWRQAPGKGLEWLAHIWVNDKY	
h12B10 S2-H			
h12B10 S3-H			
h12B10 S4-H			
		56666666667777777777888888888899999999991111111111111111	
		901234567890123456789012345678901234567890123456789012345678901	
h12B10 S1-H		YNPSLKSRTFISRDDSKNTLYLQMNLSKTEDTAVYYCARDHLAYYFQWGQGITVTVSS	
h12B10 S2-H		F.....L.....	
h12B10 S3-H		F.....L.....	
h12B10 S4-H		F.....L.....	

도면15a

Heavy chain of h16B3-S1

```

                                CDR1                                CDR2
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGYTMSWVRQAPGKGLEWVSEISFARDRAFYPTVKG
RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLGGRNHDYWFFDVWGQGTTTVTVSS
                                CDR3
  
```

Light chain of h16B3-S1

```

                                CDR1                                CDR2
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYYGTSLMQWYQQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFS
GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQSQSWKVPFTFGQGTKLEIK
                                CDR3
  
```

도면15b

Heavy chain of h16B3-S2

```

                                CDR1                                CDR2
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGYTMSWVRQAPGKGLEWVSEISFARDRAFYPTVKG
RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLGGRNHDYWFFDVWGQGTTVTVSS
                                CDR3
  
```

Light chain of h16B3-S2

```

                                CDR1                                CDR2
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYYGTSLMQWYQQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFS
GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQSQSWKVPFTFGQGTKLEIK
                                CDR3
  
```

도면15c

Heavy chain of h16B3-S3

```

                                CDR1                                CDR2
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGYTMSWVRQAPGKGLEWVSEISFARDRAFYPTVKG
RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLGGKNHDFWYFDVWGQGTTTVTVSS
                                CDR3
  
```

Light chain of h16B3-S3

```

                                CDR1                                CDR2
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYYGTSLMQWYQQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFS
GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQSQSWKVPFTFGQGTKLEIK
                                CDR3
  
```

도면15d

Heavy chain of h16B3-S4

```

                CDR1                      CDR2
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGYTMSWVRQAPGKGLEWVSEISFARDRAFYPDTVKG
RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLGGKNHDFWYFDLVWGQGTITVTVSS
                CDR3
    
```

Light chain of h16B3-S4

```

                CDR1                      CDR2
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFS
GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSWRVPFTFGQGTKLEIK
                CDR3
    
```

도면15e

Heavy chain of h16B3-S5

```

                CDR1                      CDR2
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGYTMSWVRQAPGKGLEWVSEISFARDRAFYPDTVKG
RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLGGKNRDFWYFDLVWGQGTITVTVSS
                CDR3
    
```

Light chain of h16B3-S5

```

                CDR1                      CDR2
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFS
GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSWKVPFTFGQGTKLEIK
                CDR3
    
```

도면15f

Heavy chain of h16B3-S6

```

                CDR1                      CDR2
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGYTMSWVRQAPGKGLEWVSEISFARDRAFYPDTVKG
RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLGGKNRDFWYFDLVWGQGTITVTVSS
                CDR3
    
```

Light chain of h16B3-S6

```

                CDR1                      CDR2
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFS
GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSWRVPFTFGQGTKLEIK
                CDR3
    
```

도면15g

Heavy chain of h16B3-S7

```

                                CDR1                CDR2
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSAYTMSWVRQAPGKGLEWVSDISFARDRAFYPTVKG
RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLGGKNRDFWYFDLWGQGTTVTVSS
                                CDR3

```

Light chain of h16B3-S7

```

                                CDR1                CDR2
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSMLQWYQQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFS
GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSWKVPFTFGQGTKLEIK
                                CDR3

```

도면15h

Heavy chain of h16B3-S8

```

                                CDR1                CDR2
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSAYTMSWVRQAPGKGLEWVSDISFARDRAFYPTVKG
RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLGGKNRDFWYFDLWGQGTTVTVSS
                                CDR3

```

Light chain of h16B3-S8

```

                                CDR1                CDR2
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSMLQWYQQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFS
GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSWKVPFTFGQGTKLEIK
                                CDR3

```

도면15i

Heavy chain of h16B3-F1

```

                                CDR1                CDR2
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGYTMSWVRQAPGKGLEWVSEISFARDRAFYPTVKG
RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLGGRNHDYWFVDVWGQGTTVTVSS
                                CDR3

```

Light chain of h16B3-F1

```

                                CDR1                CDR2
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVEYYGTSMLQWYQQKPGKAPKLLIYAASNVESGVPSRFS
GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSWKVPFTFGQGTKLEIK
                                CDR3

```

도면15j

Heavy chain of h16B3-F2

```

                CDR1                      CDR2
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGYTMSWVRQAPGKGLEWVSEISFARDRAFYPTVKG
RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLGGRNHDYWFYFDVWGQGTITVTVSS
                CDR3

```

Light chain of h16B3-F2

```

                CDR1                      CDR2
EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQAPRLLIYAASNVESGIPARFS
GSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQSWKVPFTFGQGTKLEIK
                CDR3

```

도면15k

Heavy chain of h16B3-F3

```

                CDR1                      CDR2
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSGYTMSWVRQAPGKGLEWVSEISFARDRAFYPTVKG
RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLGGRNHDYWFYFDVWGQGTITVTVSS
                CDR3

```

Light chain of h16B3-F3

```

                CDR1                      CDR2
EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPGQAPRLLIYAASNVESGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQSWKVPFTFGQGTKLEIK
                CDR3

```

도면16a

Heavy chain of h55A1-S1

```

                CDR1                      CDR2
QVQLVQSGSELKKPGASVKVSKASGYTFTNYGMNWRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAGDFKG
RFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARRGYGRRYFDVWGKGTITVTVSS
                CDR3

```

Light chain of h55A1-S1

```

                CDR1                      CDR2
DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCKASQSVDDYDVSVMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNLASGVPARFS
GSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCQQTIEDPPTFGGGTKVEIK
                CDR3

```

도면16b

Heavy chain of h55A1-S2

CDR1 CDR2
QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNYGLNWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAGDFKG
RFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARRGYGRRFFDVWGKGTTTVSS
CDR3

Light chain of h55A1-S2

CDR1 CDR2
DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCKASQSVSDYDVDSYMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNLAGVPAFES
GSGSGTDFLTINPVEANDTANYYCQQTIEDPPTFGGGTKVEIK
CDR3

도면16c

Heavy chain of h55A1-S3

CDR1 CDR2
QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNYGLNWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAGDFKG
RFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARRGYGRRFFDVWGKGTTTVSS
CDR3

Light chain of h55A1-S3

CDR1 CDR2
DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCKASQSVSDYDVDSYMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNLAGVPAFES
GSGSGTDFLTINPVEANDTANYYCQNTIEDPPTFGGGTKVEIK
CDR3

도면16d

Heavy chain of h55A1-S4

CDR1 CDR2
QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNYAMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVGTYAGDFKG
RFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARRGFYGRFFDVWGKGTTTVSS
CDR3

Light chain of h55A1-S4

CDR1 CDR2
DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCKASQSVSDYDVDSYMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNLAGVPAFES
GSGSGTDFLTINPVEANDTANYYCQQTIEDPPTFGGGTKVEIK
CDR3

도면16e

Heavy chain of h55A1-S5

	CDR1	CDR2
QVQLVQSGSELKKPGASVKVSC	ASGYTFTNYAMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVGT	YAGDFKG
RFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARRGFYGR	RRFFDVWGKGTTTV	VSS
	CDR3	

Light chain of h55A1-S5

	CDR1	CDR2
DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCKASQSV	DYDVDSYMHWYQQKPGQPPKLLIYAASN	LASGVPARFS
GS	SGTDFTLTINPVEANDTANYYCQNTIEDPPTFGG	GKVEIK
	CDR3	

도면16f

Heavy chain of h55A1-S6

	CDR1	CDR2
QVQLVQSGSELKKPGASVKVSC	ASGYTFTNYALNWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVGT	YAGEFKG
RFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARRGFYGR	RRFFDVWGKGTTTV	VSS
	CDR3	

Light chain of h55A1-S6

	CDR1	CDR2
DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCKASQSV	DYDVDSYMHWYQQKPGQPPKLLIYAASN	LASGVPARFS
GS	SGTDFTLTINPVEANDTANYYCQQTIEDPPTFGG	GKVEIK
	CDR3	

도면16g

Heavy chain of h55A1-S7

	CDR1	CDR2
QVQLVQSGSELKKPGASVKVSC	ASGYTFTNYALNWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVGT	YAGEFKG
RFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARRGFYGR	RRFFDVWGKGTTTV	VSS
	CDR3	

Light chain of h55A1-S7

	CDR1	CDR2
DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCKASQSV	DYDVDSYMHWYQQKPGQPPKLLIYAASN	LASGVPARFS
GS	SGTDFTLTINPVEANDTANYYCQNTIEDPPTFGG	GKVEIK
	CDR3	

도면16h

Heavy chain of h55A1-F1

CDR1 CDR2
QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAGDFKG
RFVFSLDTSVSTAYLQISSSLKAEDTAVYYCARRGYGRRYFDVWGKGTITVTVSS
CDR3

Light chain of h55A1-F1

CDR1 CDR2
DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSVSDYDVDSYMHWYQQKPGKAPKLLIYAASNLAGVPSRFS
GSGSGTDFITISSLPEDVATYYCQQTIEDPPTFGGGTKVEIK
CDR3

도면16i

Heavy chain of h55A1-F2

CDR1 CDR2
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAGDFKG
RVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARRGYGRRYFDVWGKGTITVTVSS
CDR3

Light chain of h55A1-F2

CDR1 CDR2
EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCASQSVSDYDVDSYMHWYQQKPGQAPRLIYAASNLAGIPARFS
GSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQTIEDPPTFGGGTKVEIK
CDR3

도면16j

Heavy chain of h55A1-F3

CDR1 CDR2
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAGDFKG
RVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARRGYGRRYFDVWGKGTITVTVSS
CDR3

Light chain of h55A1-F3

CDR1 CDR2
DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQSVSDYDVDSYMHWYQQKPGKAPKLLIYAASNLAGVPSRFS
GSGSGTDFITLTISSLPEDFATYYCQQTIEDPPTFGGGTKVEIK
CDR3

도면16k

Heavy chain of h55A1-F4

CDR1 CDR2
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAGDFKG
RVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARRGYGRRYFDVWGKGTITVTVSS
CDR3

Light chain of h55A1-F4

CDR1 CDR2
EIVLTQSPGTLSTLSPGERATLSCASQSVSDYDVDSYMHWYQQKPGQAPRLLIYAASNLAGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQTIEDPPTFGGGTKVEIK
CDR3

도면16l

Heavy chain of h55A1-F5

CDR1 CDR2
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAGDFKG
RFTFTLDTSTSTAYMELSSLRSEDFAVYYCARRGYGRRYFDVWGKGTITVTVSS
CDR3

Light chain of h55A1-F5

CDR1 CDR2
DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCKASQSVSDYDVDSYMHWYQQKPGKAPKLLIYAASNLAGVPSRFS
GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTIEDPPTFGGGTKVEIK
CDR3

도면16m

Heavy chain of h55A1-F6

CDR1 CDR2
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTYSGVPTYAGDFKG
RFTFTLDTSTSTAYMELSSLRSEDFAVYYCARRGYGRRYFDVWGKGTITVTVSS
CDR3

Light chain of h55A1-F6

CDR1 CDR2
EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCASQSVSDYDVDSYMHWYQQKPGQAPRLLIYAASNLAGIPARFS
GSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQTIEDPPTFGGGTKVEIK
CDR3

도면17a

Heavy chain of h53A11-S1

CDR1 CDR2
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYTMHWVRQAPGQRLEWMGGINPYGGTTYNEKFKD
RVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCAKGDYYGGSYNYWGQGTTVTVSS
CDR3

Light chain of h53A11-S1

CDR1 CDR2
EIVMTQSLATLSVSPGERATLSCRASQDISNSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSISGIPARFSGSGS
GTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQSNSWPYTFGQGTKLEIK
CDR3

도면17b

Heavy chain of h53A11-S2

CDR1 CDR2
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYTMHWVRQAPGQRLEWMGGINPYGGTTYNEKFKD
RVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCAKGDYYGGSYNYWGQGTTVTVSS
CDR3

Light chain of h53A11-S2

CDR1 CDR2
EIVMTQSLATLSVSPGERATLSCRASQDISNSLHWYQQKPGQAPRLLIYASQSISGIPARFSGSGS
GTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQSNSWPYTFGQGTKLEIK
CDR3

도면17c

Heavy chain of h53A11-S3

CDR1 CDR2
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYTMHWVRQAPGQRLEWMGGINPYGGTTYNEKFKD
RVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCAKGDYYGGSYNYWGQGTTVTVSS
CDR3

Light chain of h53A11-S3

CDR1 CDR2
EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDISNSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSISGIPARFSGSGS
GTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQSNSWPYTFGQGTKLEIK
CDR3

도면17d

Heavy chain of h53A11-S4

CDR1 CDR2
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYTMHWVRQAPGQRLEWMGGINPYYGGTTYNEKFKD
RVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGDYGGSYNYWGQGT¹TVTVSS
CDR3

Light chain of h53A11-S4

CDR1 CDR2
EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDISNSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSISGIPARFSGSGS
GTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQSNSWPYTFGQGTKLEIK
CDR3

도면18a

Heavy chain of h23H8-S1

CDR1 CDR2
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDNTIHWVRQAPGQGLEWMGHINPYYGGTNNNEKFKD
RVTMTRDTSISTAYMELSR¹LRSDDTAVYYCARKGIYSSPF²FDYWGQGT³TVTVSS
CDR3

Light chain of h23H8-S1

CDR1 CDR2
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDINNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSKLHSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGNTLPF¹TFGQGTKLEIK
CDR3

도면18b

Heavy chain of h23H8-S2

CDR1 CDR2
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDNTIHWVRQAPGQGLEWMGHINPYYGGTNNNEKFKD
RVTMTRDTSISTAYMELSR¹LRSDDTAVYYCARKGIYSSPF²FDYWGQGT³TVTVSS
CDR3

Light chain of h23H8-S2

CDR1 CDR2
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDINNYLNWYQQKPGKAPKLLISYTSKLHSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISSLQREDFATYYCQQGNTLPF¹TFGQGTKLEIK
CDR3

도면18c

Heavy chain of h23H8-S3

CDR1 CDR2
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDNTIHWVRQAPGQGLEWMGHINPYYGGTNNNEKFKD
RVTMTRDTSISTAYMELSR¹LRSDDTAVYYCARKGIYSSPF²FDYWGQGT³TVTVSS
CDR3

Light chain of h23H8-S3

CDR1 CDR2
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDINNYLNWYQQKPGKAPKLLISYTSKLHSGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGNTLPF¹TFGQGTKLEIK
CDR3

도면19a

Heavy chain of h13B3-S1

CDR1 CDR2
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTEYTMHWVRQAPGQGLEWMGSINPYYGGTSYNEKFKD
RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED~~TAVYYCARYGNYVG~~YFDYWGQGT~~TVTVSS~~
CDR3

Light chain of h13B3-S1

CDR1 CDR2
EIVLTQSPGTL~~SLSPGERATL~~SCRASSSVHYMYWYQQKPGQAPRL~~LIYYTS~~NLAPGIPDRFSGSGSG
TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQTSSPYTFGGG~~TKVEIK~~
CDR3

도면19b

Heavy chain of h13B3-S2

CDR1 CDR2
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTEYTMHWVRQAPGQGLEWMGSINPYYGGTSYNEKFKD
RVTSTRDTSTISTAYMELSLRSDDTVYYCARYGNYVG~~YFDYWGQGT~~TVTVSS
CDR3

Light chain of h13B3-S2

CDR1 CDR2
EIVLTQSPGTL~~SLSPGERATL~~SCRASSSVHYMYWYQQKPGQAPRL~~LIYYTS~~NLAPGIPDRFSGSGSG
TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQTSSPYTFGGG~~TKVEIK~~
CDR3

도면19c

Heavy chain of h13B3-S3

CDR1 CDR2
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTEYTMHWVRQAPGQGLEWMGSINPYYGGTSYNEKFKD
RVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED~~TAVYYCARYGNYVG~~YFDYWGQGT~~TVTVSS~~
CDR3

Light chain of h13B3-S3

CDR1 CDR2
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVHYMYWYQQKPGQAPRL~~LIYYTS~~NLAPGIPARFSGSGSG
TDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQTSSPYTFGGG~~TKVEIK~~
CDR3

도면19d

Heavy chain of h13B3-S4

	CDR1	CDR2
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT	<u>EYTMHWVRQAPGQGLEWMGSINPY</u>	<u>YGTSYNEKFKD</u>
RVTSTRDTSISTAYMELSLRSDDTVVYYC	<u>ARYGNYVGYFDYWGQGT</u>	TVTVSS
	CDR3	

Light chain of h13B3-S4

	CDR1	CDR2
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVHYMYWYQQKPGQAPRLLIYYT	<u>SNLAPGIPARFSGSGSG</u>	
TDFTLTISLLEPEDFAVYYC	<u>QQTSSPYTFGGG</u>	TKVEIK
	CDR3	

도면20a

Heavy chain of h12B10-S1

	CDR1	CDR2
EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFSLS	<u>TSGMGVGVWRQAPGKGLEWLAHIWWNDEKY</u>	<u>NPSLKS</u>
RFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYC	<u>ARDHLAYYFDVWGQGT</u>	LVTVSS
	CDR3	

Light chain of h12B10-S1

	CDR1	CDR2
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINKYIAWYQQKPGKAPKLLMAY	<u>PFTLQPGVPSRFSGSGS</u>	
GTDFTLTISLQPEDFATYYC	<u>LQYDNLLWTFGQGT</u>	TKVEIK
	CDR3	

도면20b

Heavy chain of h12B10-S2

	CDR1	CDR2
EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFSLS	<u>TSGMGVGVWRQAPGKGLEWLAHIWWNDEKY</u>	<u>NPSLKS</u>
RFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYC	<u>ARDHLAFYFDLWGQGT</u>	LVTVSS
	CDR3	

Light chain of h12B10-S2

	CDR1	CDR2
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINKYIAWYQQKPGKAPKLLMAY	<u>PFTLQPGVPSRFSGSGS</u>	
GTDFTLTISLQPEDFATYYC	<u>LQYDNLLWTFGQGT</u>	TKVEIK
	CDR3	

도면20c

Heavy chain of h12B10-S3

CDR1 CDR2
EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFSLSSTSGMGVGVVRQAPGKGLEWLAHIWWNDEKYYNPSLKS
RFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCARDHLAFFFFDLWGQGTIVTVSS
CDR3

Light chain of h12B10-S3

CDR1 CDR2
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINKYIAWYQQKPGKAPKLLMAYPFTLQPGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFATYYCLQYDNLLWTFGQGTKVEIK
CDR3

도면20d

Heavy chain of h12B10-S4

CDR1 CDR2
EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFSLSSSSGMGVGVVRQAPGKGLEWLAHIWWNDEKYYNPSLKS
RFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCARDHLVFFFDLWGQGTIVTVSS
CDR3

Light chain of h12B10-S4

CDR1 CDR2
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINKYIAWYQQKPGKAPKLLMAYPFTLQPGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFATYYCLQYDNLLWTFGQGTKVEIK
CDR3

도면21a

Heavy chain of h16F6-S1

CDR1 CDR2
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWIAWVRQAPGQGLEWMGEILPGSAKTKYNKKFKG
RVIMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDVAVYYCAVDYGADYWGQGTIVTVSS
CDR3

Light chain of h16F6-S1

CDR1 CDR2
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVYTAVAWYQQKPGKSPKLLIYSASYRFTGVPSRFSGSGS
GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYSIPRTFGGGGTKVEIK
CDR3

도면21b

Heavy chain of h16F6-S2

CDR1	CDR2
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWIAWVRQAPGQGLEWMGEILPGSAKTKYNKKFKG	
RVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCAVDYDYGADYWGQGTITVTVSS	
CDR3	

Light chain of h16F6-S2

CDR1	CDR2
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVYTAVAWYQQKPGKSPKLLIYSASYRFTGVPSRFTGSGA	
GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYSIPRTFGGGTKVEIK	
CDR3	

도면21c

Heavy chain of h16F6-S3

CDR1	CDR2
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWIAWVRQAPGQGLEWMGEILPGSAKTKYNKKFKG	
RVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCAVDYDYGADYWGQGTITVTVSS	
CDR3	

Light chain of h16F6-S3

CDR1	CDR2
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVYTAVAWYQQKPGKSPKLLIYSASYRFTGVPSRFTGSGA	
GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYSIPRTFGGGTKVEIK	
CDR3	

도면21d

Heavy chain of h16F6-S4

CDR1	CDR2
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWIAWVRQAPGQGLEWMGEILPGSAKTKYNKKFKG	
RVTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCAVDYDYGADYWGQGTITVTVSS	
CDR3	

Light chain of h16F6-S4

CDR1	CDR2
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVYTAVAWYQQKPGKSPKLLIYSASYRFTGVPSRFTGSGA	
GTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYSIPRTFGGGTKVEIK	
CDR3	

도면21e

Heavy chain of h16F6-S5

CDR1 CDR2
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF^TTY^WIAVWRQAPGGLEWMGEILPGSAKTKYNKKFKG
RVTMTRDTSTSTVYME^LSSLRSED^TAVYYCAVY^DYGADYWGQGT^TTVTVSS
CDR3

Light chain of h16F6-S5

CDR1 CDR2
DIQMTQSPSSLSASVGDVRSITCKASQDVYTAVAWYQQKPGKSPKLLIYSASYRFTGVPSRFTGSGA
GTDFFTTISLQPEDFATYYCQQHYSIPRTFGGGTKVEIK
CDR3

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> SHIONOGI & CO., LTD.

 $\langle 120 \rangle$

<130> 15P00051W0

<160> 106

<170> PatentIn version 3.5

 $\langle 210 \rangle$ 1

<211> 500

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Ser Asn Ser Val Pro Leu Leu Cys Phe Trp Ser Leu Cys Tyr Cys

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Lys Leu His Lys Pro Lys Ala Thr Gln Thr Glu Val Lys Pro Ser

35 40 45

Val Arg Phe Asn Leu Arg Thr Ser Lys Asp Pro Glu His Glu Gly Cys

50 55 60

Tyr Leu Ser Val Gly His Ser Gln Pro Leu Glu Asp Cys Ser Phe Asn

65 70 75 80

Met Thr Ala Lys Thr Phe Phe Ile Ile His Gly Trp Thr Met Ser Gly

85 90 95
Ile Phe Glu Asn Trp Leu His Lys Leu Val Ser Ala Leu His Thr Arg

100 105 110
Glu Lys Asp Ala Asn Val Val Val Asp Trp Leu Pro Leu Ala His

115 120 125
Gln Leu Tyr Thr Asp Ala Val Asn Asn Thr Arg Val Val Gly His Ser

130 135 140
Ile Ala Arg Met Leu Asp Trp Leu Gln Glu Lys Asp Asp Phe Ser Leu

145 150 155 160
Gly Asn Val His Leu Ile Gly Tyr Ser Leu Gly Ala His Val Ala Gly

165 170 175
Tyr Ala Gly Asn Phe Val Lys Gly Thr Val Gly Arg Ile Thr Gly Leu

180 185 190
Asp Pro Ala Gly Pro Met Phe Glu Gly Ala Asp Ile His Lys Arg Leu

195 200 205
Ser Pro Asp Asp Ala Asp Phe Val Asp Val Leu His Thr Tyr Thr Arg

210 215 220
Ser Phe Gly Leu Ser Ile Gly Ile Gln Met Pro Val Gly His Ile Asp

225 230 235 240
Ile Tyr Pro Asn Gly Gly Asp Phe Gln Pro Gly Cys Gly Leu Asn Asp

245 250 255
Val Leu Gly Ser Ile Ala Tyr Gly Thr Ile Thr Glu Val Val Lys Cys

260 265 270
Glu His Glu Arg Ala Val His Leu Phe Val Asp Ser Leu Val Asn Gln

275 280 285
Asp Lys Pro Ser Phe Ala Phe Gln Cys Thr Asp Ser Asn Arg Phe Lys

290 295 300
Lys Gly Ile Cys Leu Ser Cys Arg Lys Asn Arg Cys Asn Ser Ile Gly

305 310 315 320
Tyr Asn Ala Lys Lys Met Arg Asn Lys Arg Asn Ser Lys Met Tyr Leu

325 330 335

Lys Thr Arg Ala Gly Met Pro Phe Arg Val Tyr His Tyr Gln Met Lys

340 345 350

Ile His Val Phe Ser Tyr Lys Asn Met Gly Glu Ile Glu Pro Thr Phe

355 360 365

Tyr Val Thr Leu Tyr Gly Thr Asn Ala Asp Ser Gln Thr Leu Pro Leu

370 375 380

Glu Ile Val Glu Arg Ile Glu Gln Asn Ala Thr Asn Thr Phe Leu Val

385 390 395 400

Tyr Thr Glu Glu Asp Leu Gly Asp Leu Leu Lys Ile Gln Leu Thr Trp

405 410 415

Glu Gly Ala Ser Gln Ser Trp Tyr Asn Leu Trp Lys Glu Phe Arg Ser

420 425 430

Tyr Leu Ser Gln Pro Arg Asn Pro Gly Arg Glu Leu Asn Ile Arg Arg

435 440 445

Ile Arg Val Lys Ser Gly Glu Thr Gln Arg Lys Leu Thr Phe Cys Thr

450 455 460

Glu Asp Pro Glu Asn Thr Ser Ile Ser Pro Gly Arg Glu Leu Trp Phe

465 470 475 480

Arg Lys Cys Arg Asp Gly Trp Arg Met Lys Asn Glu Thr Ser Pro Thr

485 490 495

Val Glu Leu Pro

500

<210> 2

<211> 5

<212> PRT

<213> chimera

<400> 2

Gly Tyr Thr Met Ser

1 5

<210> 3

<211> 17

<212> PRT

<213> chimera

<400> 3

Glu Ile Ser Phe Ala Arg Asp Arg Ala Phe Tyr Pro Asp Thr Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 4

<211> 13

<212> PRT

<213> chimera

<400> 4

Leu Gly Gly Arg Asn His Asp Tyr Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 5

<211> 15

<212> PRT

<213> chimera

<400> 5

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Ser Leu Met Gln

1 5 10 15

<210> 6

<211> 7

<212> PRT

<213> chimera

<400> 6

Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser

1 5

<210> 7

<211> 9

<212> PRT

<213> chimera

<400> 7

Gln Gln Ser Trp Lys Val Pro Phe Thr

1 5

<210>

8

<211> 13

<212> PRT

<213> chimera

<400> 8

Leu Gly Gly Lys Asn His Asp Phe Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 9

<211> 9

<212> PRT

<213> chimera

<400> 9

Gln Gln Ser Trp Arg Val Pro Phe Thr

1 5

<210> 10

<211> 13

<212> PRT

<213> chimera

<400> 10

Leu Gly Gly Lys Asn Arg Asp Phe Trp Tyr Phe Asp Leu

1 5 10

<210> 11

<211> 5

<212> PRT

<213> chimera

<400> 11

Ala Tyr Thr Met Ser

1 5

<210> 12

<211> 17

<212> PRT

<213> chimera

<400> 12

Asp Ile Ser Phe Ala Arg Asp Arg Ala Phe Tyr Pro Asp Thr Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 13

<211> 5

<212> PRT

<213> chimera

<400> 13

Asn Tyr Gly Met Asn

1 5

<210> 14

<211> 17

<212> PRT

<213> chimera

<400> 14

Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Gly Asp Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 15

<211> 11

<212> PRT

<213> chimera

<400> 15

Arg Gly Tyr Tyr Gly Arg Arg Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 16

<211> 15

<212> PRT

<213> chimera

<400> 16

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Val Asp Ser Tyr Met His

1 5 10 15

<210> 17

<211> 7

<212> PRT

<213> chimera

<400> 17

Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 18

<211> 9

<212> PRT

<213> chimera

<400> 18

Gln Gln Thr Ile Glu Asp Pro Pro Thr

1 5

<210> 19

<211> 5

<212> PRT

<213> chimera

<400> 19

Asn Tyr Gly Leu Asn

1 5

<210> 20

<211> 11

<212> PRT

<213> chimera

<400> 20

Arg Gly Tyr Tyr Gly Arg Arg Phe Phe Asp Val

1 5 10

<210> 21

<211> 9

<212> PRT

<213> chimera

<400> 21

Gln Asn Thr Ile Glu Asp Pro Pro Thr

1 5

<210> 22

<211> 5

<212> PRT

<213> chimera

<400> 22

Asn Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 23

<211> 17

<212> PRT

<213> chimera

<400> 23

Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Gly Thr Tyr Ala Gly Asp Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 24

<211> 11

<212> PRT

<213> chimera

<400> 24

Arg Gly Phe Tyr Gly Arg Arg Phe Phe Asp Val

1 5 10

<210> 25

<211> 5

<212> PRT

<213> chimera

<400> 25

Asn Tyr Ala Leu Asn

1 5

<210> 26

<211> 5

<212> PRT

<213> chimera

<400> 26

Asp Tyr Thr Met His

1 5

<210> 27

<211> 17

<212> PRT

<213> chimera

<400> 27

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

1 5 10 15

Asp

<210> 28

<211> 10

<212> PRT

<213> chimera

<400> 28

Gly Asp Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Asn Tyr

1 5 10

<210> 29

<211> 11

<212> PRT

<213> chimera

<400> 29

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Ser Leu His

1 5 10

<210> 30

<211> 7

<212> PRT

<213> chimera

<400> 30

Tyr Ala Ser Gln Ser Ile Ser

1 5

<210> 31

<211> 9

<212> PRT

<213> chimera

<400> 31

Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Tyr Thr

1 5

<210> 32

<211> 5

<212> PRT

<213> chimera

<400> 32

Asp Asn Thr Ile His

1 5

<210> 33

<211> 17

<212> PRT

<213> chimera

<400> 33

His Ile Asn Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Asn Asn Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 34

<211> 11

<212> PRT

<213> chimera

<400> 34

Lys Gly Ile Tyr Tyr Ser Ser Pro Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 35

<211> 11

<212> PRT

<213> chimera

<400> 35

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 36

<211> 7

<212> PRT

<213> chimera

<400> 36

Tyr Thr Ser Lys Leu His Ser

1 5

<210> 37

<211> 9

<212> PRT

<213> chimera

<400> 37

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Phe Thr

1 5

<210> 38

<211> 5

<212> PRT

<213> chimera

<400> 38

Glu Tyr Thr Met His

1 5

<210> 39

<211> 17

<212> PRT

<213> chimera

<400> 39

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

1 5 10 15

Asp

<210> 40

<211> 10

<212> PRT

<213> chimera

<400> 40

Tyr Gly Asn Tyr Val Gly Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 41

<211> 10

<212> PRT

<213> chimera

<400> 41

Arg Ala Ser Ser Ser Val His Tyr Met Tyr

1 5 10

<210> 42

<211> 7

<212> PRT

<213> chimera

<400> 42

Tyr Thr Ser Asn Leu Ala Pro

1 5

<210>

43

<211> 9

<212> PRT

<213> chimera

<400> 43

Gln Gln Phe Thr Ser Ser Pro Tyr Thr

1 5

<210> 44

<211> 7

<212> PRT

<213> chimera

<400> 44

Thr Ser Gly Met Gly Val Gly

1 5

<210> 45

<211> 16

<212> PRT

<213> chimera

<400> 45

His Ile Trp Trp Asn Asp Glu Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 46

<211> 9

<212> PRT

<213> chimera

<400> 46

Asp His Leu Ala Tyr Tyr Phe Asp Val

1 5

<210> 47

<211> 11

<212> PRT

<213> chimera

<400> 47

Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr Ile Ala

1 5 10

<210> 48

<211> 7

<212> PRT

<213> chimera

<400> 48

Tyr Pro Phe Thr Leu Gln Pro

1 5

<210> 49

<211> 9

<212> PRT

<213> chimera

<400> 49

Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Leu Trp Thr

1 5

<210> 50

<211> 9

<212> PRT

<213> chimera

<400> 50

Asp His Leu Ala Phe Tyr Phe Asp Leu

1 5

<210> 51

<211> 9

<212> PRT

<213> chimera

<400> 51

Asp His Leu Ala Phe Phe Phe Asp Leu

1 5

<210> 52

<211> 7

<212> PRT

<213> chimera

<400> 52

Ser Ser Gly Met Gly Val Gly

1 5

<210> 53

<211> 9

<212> PRT

<213> chimera

<400> 53

Asp His Leu Val Phe Phe Phe Asp Leu

1 5

<210> 54

<211> 5

<212> PRT

<213> chimera

<400> 54

Thr Tyr Trp Ile Ala

1 5

<210> 55

<211> 17

<212> PRT

<213> chimera

<400> 55

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

1 5 10 15

Gly

<210> 56

<211> 7

<212> PRT

<213> chimera

<400> 56

Tyr Asp Tyr Gly Ala Asp Tyr

1 5

<210> 57

<211> 11

<212>

> PRT

<213> chimera

<400> 57

Lys Ala Ser Gln Asp Val Tyr Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 58

<211> 7

<212> PRT

<213> chimera

<400> 58

Ser Ala Ser Tyr Arg Phe Thr

1 5

<210> 59

<211> 9

<212> PRT

<213> chimera

<400> 59

Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Arg Thr

1 5

<210> 60

<211> 122

<212> PRT

<213> chimera

<400> 60

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Glu Ile Ser Phe Ala Arg Asp Arg Ala Phe Tyr Pro Asp Thr Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Leu Gly Gly Arg Asn His Asp Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 61

<211> 111

<212> PRT

<213> chimera

<400> 61

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

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

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

<210> 62

<211> 122

<212> PRT

<213> chimera

<400> 62

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

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

65						70						75						80	
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys				
					85					90					95				
Ala	Arg	Leu	Gly	Gly	Arg	Asn	His	Asp	Tyr	Trp	Tyr	Phe	Asp	Val	Trp				
					100					105					110				
Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser										
					115					120									
<210>	63																		
<211>	122																		
<212>	PRT																		
<213>	chimera																		
<400>	63																		
Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly				
1					5					10					15				

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

[illegible]

<213> chimera

<400> 64

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

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

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

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

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

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Trp
85 90 95

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

<210> 65

<211> 122

<212> PRT

<213> chimera

<400> 65

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

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

20 25 30

Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Glu Ile Ser Phe Ala Arg Asp Arg Ala Phe Tyr Pro Asp Thr Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85

90

95

Ala Arg Leu Gly Gly Lys Asn Arg Asp Phe Trp Tyr Phe Asp Leu Trp

100

105

110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 66

<211> 122

<212> PRT

<213> chimera

<400> 66

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1

5

10

15

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

20

25

30

Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35

40

45

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

50

55

60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65

70

75

80

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

85

90

95

Ala Arg Leu Gly Gly Lys Asn Arg Asp Phe Trp Tyr Phe Asp Leu Trp

100

105

110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 67

<211> 111

<212> PRT

<213> chimera

<400> 67

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 Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
20 25 30
Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
35 40 45
Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Val Pro Ser
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Trp
85 90 95
Lys Val Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
<210> 68
<211> 111
<212> PRT
<213> chimera
<400> 68
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Tyr
20 25 30
Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45
Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Trp
85 90 95

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

100 105 110

<210> 69

<211> 111

<212> PRT

<213> chimera

<400> 69

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Thr Ser Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Glu Ser Gly Ile Pro Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 70

<211> 120

<212> PRT

<213> chimera

<400> 70

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 71

<211> 111

<212> PRT

<213> chimera

<400> 71

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

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

<210> 72

<211> 120

<212> PRT

<213> chimera

<400> 72

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Gly Asp Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Gly Tyr Tyr Gly Arg Arg Phe Phe Asp Val Trp Gly Lys

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 73

<211> 111

<212> PRT

<213> chimera

<400> 73

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Asp Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

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

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

<210> 74

<211> 120

<212> PRT

<213> chimera

<400> 74

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

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

<210> 75

<211> 120

<212> PRT

<213> chimera

<400> 75

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

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

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

<210> 76

<211> 111

<212> PRT

<213> chimera

<400> 76

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

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

Glu Asp Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 77

<211> 120

<212> PRT

<213> chimera

<400> 77

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 Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Gly Asp Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Arg Gly Tyr Tyr Gly Arg Arg Tyr Phe Asp Val Trp Gly Lys

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 78

<211> 111

<212> PRT

<213> chimera

<400> 78

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Ile

85 90 95

Glu Asp Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 79

<211> 111

<212> PRT

<213> chimera

<400> 79

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Ile

85 90 95

Glu Asp Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 80

<211> 111

<212> PRT

<213> chimera

<400> 80

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Ile

85 90 95

Glu Asp Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 81

<211> 120

<212> PRT

<213> chimera

<400> 81

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 Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Pro Thr Tyr Ala Gly Asp Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Phe Thr Leu Asp Thr 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 Arg Gly Tyr Tyr Gly Arg Arg Tyr Phe Asp Val Trp Gly Lys

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 82

<211> 119

<212> PRT

<213> chimera

<400> 82

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 Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Gly Asp Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Asn Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 83

<211> 107

<212> PRT

<213> chimera

<400> 83

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

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

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

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

<210> 84

<211> 107

<212> PRT

<213> chimera

<400> 84

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

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

<210> 85

<211> 107

<212> PRT

<213> chimera

<400> 85

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

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

<210> 86

<211> 119

<212> PRT

<213> chimera

<400> 86

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

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

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

Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Asn Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 87

<211> 120

<212> PRT

<213> chimera

<400> 87

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 Thr Phe Thr Asp Asn
20 25 30

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

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

Lys Asp 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 Lys Gly Ile Tyr Tyr Ser Ser Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 88

<211> 107

<212> PRT

<213> chimera

<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 Asn Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Lys Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

<210> 89

<211> 107

<212> PRT

<213> chimera

<400> 89

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 Asn Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Ser Tyr Thr Ser Lys Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Phe

85

90

95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100

105

<210> 90

<211> 107

<212> PRT

<213> chimera

<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 Asn Asn Tyr

20

25

30

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

35

40

45

Ser Tyr Thr Ser Lys Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50

55

60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65

70

75

80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Phe

85

90

95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100

105

<210> 91

<211> 119

<212> PRT

<213> chimera

<400> 91

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 Thr Phe Thr Glu Tyr

20

25

30

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

35 40 45
 Gly Ser Ile Asn Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

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

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 92

<211> 106

<212> PRT

<213> chimera

<400> 92

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

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

<210> 93

<211> 119

<212> PRT

<213> chimera

<400> 93

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 Thr Phe Thr Glu Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Ser 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 Val Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Gly Asn Tyr Val Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 94

<211> 106

<212> PRT

<213> chimera

<400> 94

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 Ser Ser Val His Tyr Met

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60
 Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
 65 70 75 80

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Thr Ser Ser Pro Tyr Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 95

<211> 119

<212> PRT

<213> chimera

<400> 95

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

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

Cys Ala Arg Asp His Leu Ala Tyr Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 96

<211> 107

<212> PRT

<213> chimera

<400> 96

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 Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Tyr Pro Phe Thr Leu Gln Pro 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 Asp Asn Leu Leu Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 97

<211> 119

<212> PRT

<213> chimera

<400> 97

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asn Asp Glu Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Asp His Leu Ala Phe Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 98

<211> 119

<212> PRT

<213> chimera

<400> 98

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

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

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asn Asp Glu Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Asp His Leu Ala Phe Phe Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 99

<211> 119

<212> PRT

<213> chimera

<400> 99

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Ser
 20 25 30
 Gly Met Gly Val Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 100

<211> 116

<212> PRT

<213> chimera

<400> 100

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 Thr Phe Thr Thr Tyr
 20 25 30
 Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 101

<211> 107

<212> PRT

<213> chimera

<400> 101

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 Lys Ala Ser Gln Asp Val Tyr Thr Ala

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Phe 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 Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Arg

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 102

<211> 107

<212> PRT

<213> chimera

<400> 102

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 Lys Ala Ser Gln Asp Val Tyr Thr Ala

20 25 30

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

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

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

<210> 103

<211> 107

<212> PRT

<213> chimera

<400> 103

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 Lys Ala Ser Gln Asp Val Tyr Thr Ala

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

85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 104

<211> 107

<212> PRT

<213> chimera

<400> 104

```

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

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

```

<210> 105

<211> 107

<212> PRT

<213> chimera

<400> 105

```

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 Asp Val Tyr Thr Ala
           20           25           30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Leu Leu Ile
           35           40           45
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Phe Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Thr Gly

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

```

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 106

<211> 17

<212> PRT

<213> chimera

<400> 106

Trp Ile Asn Thr Tyr Ser Gly Val Gly Thr Tyr Ala Gly Glu Phe Lys

1

5

10

15

Gly