



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년02월21일  
(11) 등록번호 10-1235934  
(24) 등록일자 2013년02월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07K 16/28* (2006.01) *C12N 15/13* (2006.01)  
*A61K 39/395* (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2010-7021297  
(22) 출원일자(국제) 2009년03월17일  
심사청구일자 2010년09월24일  
(85) 번역문제출일자 2010년09월24일  
(65) 공개번호 10-2010-0117130  
(43) 공개일자 2010년11월02일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2009/037349  
(87) 국제공개번호 WO 2009/120530  
국제공개일자 2009년10월01일  
(30) 우선권주장  
61/039,907 2008년03월27일 미국(US)  
(56) 선행기술조사문헌  
Acta Crystallographica Section D Biological Crystallography. 2000, D56, pp.573-580

전체 청구항 수 : 총 5 항

심사관 : 이미옥

## (54) 발명의 명칭 글루카곤 수용체 길항제

## (57) 요약

본 발명은 글루카곤 호르몬이 이의 수용체에 결합하는 것을 억제하는 글루카곤 수용체 폴리펩티드 길항제에 관한 것이다. 더욱 특히, 본 발명은 글루카곤이 이의 수용체에 결합하는 것을 억제하는 고친화력 글루카곤 수용체 항체 또는 이의 Fab 단편, 및 포유류 종에서의 제2형 당뇨병 (NIDDM) 및 관련 장애의 치료 또는 예방에서의 이의 용도에 관한 것이다.

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

(i) CDRL1: S A S S S V S Y I H (서열 3);

CDRL2: T T S Y L A H (서열 5); 및

CDRL3: Q Q R S T L P P T (서열 6)

를 포함하는 경쇄; 및

(ii) CDRH1: G D D I T S G Y H D (서열 12);

CDRH2: Y I S Y S G S T X<sub>8</sub> Y X<sub>9</sub> P S L K S (서열 57); 및

CDRH3: P P G Y Y G F G P Y A L D Y (서열 21)

를 포함하는 중쇄

를 포함하고, 여기서, X<sub>8</sub>은 Y 또는 Q이고, X<sub>9</sub>는 S인, 글루카곤 수용체에 대한 글루카곤 결합을 억제하는 Fab 단편 또는 상기 Fab 단편을 포함하는 인간화 모노클로날 항체.

### 청구항 2

제1항에 있어서, (i) 경쇄가 서열 3의 CDRL1, 서열 5의 CDRL2 및 서열 6의 CDRL3을 포함하고, (ii) 중쇄가 서열 12의 CDRH1, 서열 17의 CDRH2 및 서열 21의 CDRH3을 포함하는 인간화 모노클로날 항체.

### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 경쇄가 서열 45의 가변 영역 서열을 포함하고, 상기 중쇄가 서열 47의 가변 영역 서열을 포함하는 인간화 모노클로날 항체.

### 청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 서열 65의 경쇄 2개 및 서열 67의 중쇄 2개를 포함하는 인간화 모노클로날 항체.

### 청구항 5

유효량의 제1항 또는 제2항에 따른 Fab 단편 또는 상기 Fab 단편을 포함하는 인간화 모노클로날 항체 및 제약상 허용가능한 부형제를 포함하는, 인간에서 제1형 또는 제2형 당뇨병을 치료하거나 체중 감소를 달성하기 위한 제약 조성물.

### 청구항 6

삭제

### 청구항 7

삭제

### 청구항 8

삭제

### 청구항 9

삭제

### 청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

## 명세서

### 기술 분야

[0001]

본 발명은 글루카곤 호르몬이 이의 수용체에 결합하는 것을 억제하는 글루카곤 수용체 폴리펩티드 길항제에 관한 것이다. 더욱 특히, 본 발명은 글루카곤이 이의 수용체에 결합하는 것을 억제하는 고친화력 글루카곤 수용체 항체 또는 이의 Fab 단편, 및 포유류 종에서의 제2형 당뇨병 (NIDDM) 및 관련 장애의 치료 또는 예방에서의 이의 용도에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002]

글루카곤은 낮은 혈당 수준에 응답하여 췌장  $\alpha$ -세포에 의해 생산되는 아미노산 29개의 펩티드 호르몬이다. 글루카곤은 간세포 표면 상의 막-회합형 글루카곤 수용체에 결합하고, 이는 G-단백질 신호 전달 케스케이드를 촉발하여, 세포내 고리형 AMP를 활성화시키고 신생(denovo) 합성 (글루코스신합성) 및 글리코겐 파괴 (글리코겐분해)를 통한 글루코스의 방출에 이른다.

[0003]

울슨(Unson) 등은 래트 수용체의 2개의 세포외 부분에 상응하는 합성 펩티드들에 대해 생성된 폴리클로날 항체를 개시하였다. 개시된 분석법에서, 아미노산 잔기 126-137 및 206-219에 대해 생성된 폴리클로날 항체가 래트 간 막 내의 수용체에 대한 글루카곤의 결합을 차단하는 것으로 발견되었다 ([Unson et al., PNAS Vol. 93, pp. 310-315, Jan 1996]).

[0004]

버기(Buggy) 등은 시험관내 분석법에서 수용체의 호르몬 결합 부위에 대해 글루카곤과 경쟁하는 것으로 언급된 모노클로날 항체의 제제를 개시하였다 ([Buggy et al., Horm. Metab. Res. 28 (1996) 215-219]). 개시된 분석법에서, CIV395.7A라는 명칭이 주어진 항체는 인간 및 래트 글루카곤 수용체를 인식하였지만, 마우스에 대해서는 그렇지 않았다. 인간의 치료적 처치를 위한 항체를 개발하기 위해, 검증된 래트 및/또는 뮤린(murine) 동물 모델에서 전-임상 효능 및 안정성 연구를 수행하는 것이 통상적으로 필요하다. 그러므로, 래트, 뮤린 및 인간 형태의 글루카곤 수용체에 결합할 수 있는 전-임상 치료 항체 후보물을 제공하는 것은 치료 항체의 약물을 개발을 매우 용이하게 할 것이고, 따라서 고도로 바람직할 것이다.

[0005] 라이트(Wright) 등은 hGR-2 F6으로 지정된 모노클로날 항체 및 이의 Fab 단편의 아미노산 서열을 개시하였다. 이러한 항체는 인간 글루카곤 수용체에 대해 마우스에서 생성되었고, 개시된 분석법에서 이러한 수용체에서의 경쟁적 길항제로서 기술되었다 ([Wright et al., Acta Cryst. (2000) D56, 573-580]). 본 출원인은 hGR-2 F6이 래트 및 뮤린 형태의 글루카곤 수용체에 낮은 친화력으로만 결합한다는 것을 발견하였고, 높은 용량에서 당뇨병 래트 생체내 모델에서 hGR-2F6에 대해 치료 효능이 발견되지 않았다. 특히, 이러한 항체는 래트 모델에서 어떠한 통계적 유의성으로도 혈청 글루코스를 감소시킬 수 없었다 (미공개).

[0006] 본 출원인은 당뇨병, 바람직하게는 제2형 당뇨병 및 관련 장애의 효과적인 치료를 제공하기 위해, 글루카곤 수용체에 높은 친화력으로 결합하고, 이에 의해 이러한 수용체에 글루카곤이 결합하는 것을 억제할 치료적 모노클로날 항체를 제공할 필요가 있음을 확인하였다. 더욱이, 항체의 전-임상 약물 개발을 허용하기 위해, 필수적인 전-임상 안전 및 효능 연구를 착수하도록 인간, 래트 및 뮤린 형태의 글루카곤 수용체에 결합할 수 있는 모노클로날 항체를 제공하는 것이 명백히 바람직하다.

### 발명의 내용

[0007] 본 발명은 인간, 래트 및 뮤린 기원의 천연 글루카곤 수용체에 높은 친화력으로 특이적으로 결합할 수 있는 신규 모노클로날 항체 또는 이의 Fab 단편에 관한 것이다. 또한, 본 발명가들은 다중 기원의 글루카곤 수용체에 결합하는 모노클로날 항체 또는 이의 Fab 단편을 제공할 뿐만 아니라, 혈청 글루코스를 감소시키는 능력에서 생체내 효능을 나타내는, 글루카곤 수용체에 결합하는 모노클로날 항체를 최초로 제공한다.

[0008] 첫번째 양상에서, 본 발명은 인간, 래트 및 뮤린 글루카곤 수용체에 결합할 수 있고 각각의 수용체에 대한 글루카곤 결합을 50 nM 미만의 Ki로 억제하는 Fab 단편 또는 상기 Fab 단편을 포함하는 인간화 모노클로날 항체에 관한 것이다.

[0009] 추가적인 뜻밖의 발견에서, 본 발명가들은 GLP-1의 생체내 혈청 농도를 유의하게 증가시킬 수 있는, 글루카곤 수용체에 특이적으로 결합할 수 있는 항체 또는 이의 Fab 단편을 최초로 제공한다. GLP-1의 혈청 수준을 증가시키는 것은  $\beta$ -세포 기능을 강화하고, 글루카곤 분비를 감소시키며, 위 배출을 자연시키는 것으로 당업계에 공지되어 있고, 제2형 당뇨병 및 관련 용태의 치료에서 고도로 유리한 것으로 인식된다.

[0010] 두번째 양상에서, 본 발명은 유효량의 본 발명에 따른 Fab 단편 또는 인간화 모노클로날 항체 및 제약상 허용가능한 부형제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0011] 세번째 양상에서, 본 발명은 유효량의 본 발명에 따른 Fab 단편 또는 인간화 모노클로날 항체를 제1형 또는 제2형 당뇨병의 치료 및 체중 감소 달성을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 인간에서 제1형 또는 제2형 당뇨병을 치료하고 체중 감소를 달성하는 방법을 제공한다.

[0012] 본 발명의 네번째 양상은 의약으로서 사용하기 위한 본 발명에 따른 Fab 단편 또는 인간화 모노클로날 항체를 포함한다.

[0013] 본 발명의 다섯번째 양상은 인간에서의 제1형 또는 제2형 당뇨병의 치료 또는 예방 또는 체중 감소 달성을 위한 의약의 제조에서의, 본 발명에 따른 Fab 단편 또는 인간화 모노클로날 항체의 용도에 관한 것이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] 본 발명은 인간, 래트 및 뮤린 글루카곤 수용체에 결합할 수 있고 각각의 수용체에 대한 글루카곤 결합을 50 nM 미만의 Ki로 억제하는 Fab 단편 또는 상기 Fab 단편을 포함하는 인간화 모노클로날 항체에 관한 것이다.

[0015] 본 발명은 인간, 래트 및 뮤린 기원의 글루카곤 수용체에 더하여, 사이노몰거스 원숭이의 글루카곤 수용체에 높은 친화력으로 또한 결합할 수 있는 모노클로날 항체를 또한 제공한다. 바람직하게는, 따라서 Fab 단편 또는 상기 Fab 단편을 포함하는 인간화 모노클로날 항체는 50 nM 미만의 Ki로 사이노몰거스 원숭이 글루카곤 수용체에 대한 글루카곤 결합을 또한 억제한다. 바람직하게는, Fab 단편 또는 상기 Fab 단편을 포함하는 인간화 모노클로날 항체는 지명된 글루카곤 수용체 각각에서의 Ki가 30 nM 미만, 더욱 바람직하게는 20 nM 미만, 더 바람직하게는 10 nM 미만이다. 추가로 바람직하게는, Fab 단편은 래트, 뮤린 및 사이노몰거스 수용체에서의 시험관내 Ki가 20 nM 미만이고, 인간 수용체에서의 시험관내 Ki가 5 nM 미만이다. 더욱 바람직하게는, Fab 단편의 Ki, 특히 인간 글루카곤 수용체에서의 Ki는 0.1 nM 내지 15 nM, 가장 바람직하게는 1 내지 10 nM이다.

[0016] 본 발명에 따른 Fab 단편 또는 상기 Fab 단편을 포함하는 인간화 모노클로날 항체는 바람직하게는 인간 및 래트

글루카곤 수용체에서의 기능적 결합 친화력 ( $K_b$ )이 적어도 100 nM이다. 더 바람직하게는, Fab 단편 또는 상기 Fab 단편을 포함하는 인간화 모노클로날 항체는 이러한 수용체들에서의 기능적 결합 친화력이 적어도 50 nM, 더욱 바람직하게는 적어도 10 nM이다. 가장 바람직한 실시양태에서, Fab 단편 또는 상기 Fab 단편을 포함하는 인간화 모노클로날 항체는 인간 및 래트 글루카곤 수용체에서의 기능적 결합 친화력이 1 내지 10 nM이다.

[0017] 특히 뜻밖인 발견에서, 본 출원인은 본 발명에 따라 확인된 결합 성질을 지니는 Fab 단편 또는 상기 Fab 단편을 포함하는 인간화 모노클로날 항체에 대한 생체내 노출 시 매우 빠른 속도로 혈청 GLP-1가 증가되고 혈청 혈당이 감소된다는 것을 주목하였다. 이러한 유리한 효과를 최대화하기 위해, Fab 단편 또는 상기 Fab 단편을 포함하는 인간화 모노클로날 항체가 GLP 수용체에 감지할 수 있는 정도로 결합하지 않는 것, 즉 5000 nM을 초과하는  $K_i$ 가 바람직하다.

[0018] 서열의 설명:

[0019] 서열 1 내지 22는 표 1의 경쇄 및 중쇄 CDR을 지칭한다.

[0020] 서열 23 내지 30은 본원에 기술된 바람직한 인간 프레임워크 영역을 지칭한다.

[0021] 서열 31 및 32는 인간 GluR의 아미노산 및 cDNA 서열이다.

[0022] 서열 33 및 34는 래트 GluR의 아미노산 및 cDNA 서열이다.

[0023] 서열 35 및 36은 뮤린 GluR의 아미노산 및 cDNA 서열이다.

[0024] 서열 37 및 38은 사이노몰거스 GluR의 아미노산 및 cDNA 서열이다.

[0025] 서열 39 및 40은 예 1 (Ab1)의 가변 영역 아미노산 서열이다.

[0026] 서열 41 및 42는 예 2 (Ab2)의 가변 영역 아미노산 서열이다.

[0027] 서열 43 및 44는 예 3 (Ab3)의 가변 영역 아미노산 서열이다.

[0028] 서열 45 및 46은 예 4 (Ab4)의 가변 영역 아미노산 서열이다.

[0029] 서열 45 및 47은 예 5 (Ab5)의 가변 영역 아미노산 서열이다.

[0030] 서열 45 및 48은 예 6 (Ab6)의 가변 영역 아미노산 서열이다.

[0031] 서열 45 및 49는 예 7 (Ab7)의 가변 영역 아미노산 서열이다.

[0032] 서열 50은 바람직한 카파 경쇄 IgG4 불변 영역을 지칭한다.

[0033] 서열 51은 바람직한 중쇄 CH1 불변 도메인을 지칭한다.

[0034] 서열 52는 바람직한 변형된 인간 IgG4 Fc 영역을 지칭한다.

[0035] 서열 53 내지 55는 바람직한 경쇄 CDR을 지칭한다.

[0036] 서열 56 내지 68은 바람직한 중쇄 CDR을 지칭한다.

[0037] 서열 59 및 60은 예 1 (Ab1)의 경쇄 및 중쇄 단백질 서열이다.

[0038] 서열 61 및 62는 예 2 (Ab2)의 경쇄 및 중쇄 단백질 서열이다.

[0039] 서열 63 및 64는 예 3 (Ab3)의 경쇄 및 중쇄 단백질 서열이다.

[0040] 서열 65 및 66은 예 4 (Ab4)의 경쇄 및 중쇄 단백질 서열이다.

[0041] 서열 65 및 67은 예 5 (Ab5)의 경쇄 및 중쇄 단백질 서열이다.

[0042] 서열 65 및 68은 예 6 (Ab6)의 경쇄 및 중쇄 단백질 서열이다.

[0043] 서열 65 및 69는 예 7 (Ab7)의 경쇄 및 중쇄 단백질 서열이다.

[0044] 서열 70 및 71은 예 1 (Ab1)의 경쇄 및 중쇄 DNA 서열이다.

[0045] 서열 72 및 73은 예 2 (Ab2)의 경쇄 및 중쇄 DNA 서열이다.

[0046] 서열 74 및 75는 예 3 (Ab3)의 경쇄 및 중쇄 DNA 서열이다.

- [0047] 서열 76 및 77은 예 4 (Ab4)의 경쇄 및 중쇄 DNA 서열이다.
- [0048] 서열 76 및 78은 예 5 (Ab5)의 경쇄 및 중쇄 DNA 서열이다.
- [0049] 서열 76 및 79는 예 6 (Ab6)의 경쇄 및 중쇄 DNA 서열이다.
- [0050] 서열 76 및 80은 예 7 (Ab7)의 경쇄 및 중쇄 DNA 서열이다.
- [0051] 정의:
- [0052] "글루카곤 수용체" (본원에서 "Glur"로 또한 지칭됨)는 아미노 말단의 긴 세포외 도메인, 7개의 막횡단 절편 및 세포내 C-말단 도메인으로 구성된 G 단백질-커플링(coupled) 수용체 클래스 2 패밀리에 속한다. 글루카곤 수용체는 간세포의 표면에서 현저하게 발현되어, 이러한 표면에서 글루카곤에 결합하고 이에 의해 제공되는 신호를 세포 내로 변환시킨다. 래트 및 인간 기원의 글루카곤 수용체를 코딩하는 DNA 서열이 단리되었고, 당업계에 개시되어 있다 (EP0658200B1). 뮤린 및 사이노몰거스 원숭이 동족체 또한 단리되었고, 서열이 결정되었다 ([Burcelin, et al., Gene 164 (1995) 305-310]; [McNally et al., Peptides 25 (2004) 1171-1178]).
- [0053] 본 발명의 항체 또는 이의 Fab 단편의 활성과 관련하여 본원에서 사용된 용어 "억제하다"는 글루카곤 수용체의 생물학적 활성을 실질적으로 길항하는 능력을 의미한다. 이러한 능력은 본원에 기술된 [<sup>125</sup>I] 글루카곤 결합 분석법으로부터 계산된 Ki 값에서 반영된다.
- [0054] 본 발명의 모노클로날 항체와 관련하여 사용된 용어 "인간화"는 적어도 인간 프레임워크 및 불변 영역 (CL, CH 도메인 (예를 들어, CH1, CH2, CH3), 및 헌지), 및 글루카곤 수용체 결합 항체로부터 유래된 CDR이 있는 항체를 지칭한다. 인간 프레임워크는 인간 생식계열 서열, 뿐만 아니라 체세포 돌연변이가 있는 서열에 상응하는 프레임워크를 포함한다. 인간 프레임워크 및 불변 영역은 완전히 인간형일 수 있거나, 또는 하나 이상의 아미노산 치환, 말단 및 중간 부가 및 결실 등에 의해 천연 서열과 다를 수 있다. CDR은 임의의 항체 프레임워크의 환경 내의 본 출원에서의 글루카곤 특이적 수용체에 결합하는 하나 이상의 CDR로부터 유래될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 인간화 항체의 CDR은 마우스 항체 프레임워크의 환경 내의 글루카곤 수용체에 결합하는 CDR로부터 유래될 수 있고, 그후 인간 프레임워크의 환경 내에서 글루카곤 수용체에 결합하도록 조작된다.
- [0055] 용어 "모노클로날 항체"는 임의의 진핵생물, 원핵생물 또는 과지 클론이 예를 들어 포함되는 단일 카페 또는 클론으로부터 유래된 항체를 지칭하고, 항체가 생산되는 방법을 지칭하지 않는다. 바람직하게는, 본 발명의 모노클로날 항체는 균질하거나 실질적으로 균질한 집단으로 존재한다.
- [0056] 본 발명의 항체에 관하여 본원에서 사용된 용어 "생체내 효능"은 인간 또는 동물 모델에서 양성의 생물학적 효과를 부여하는 항체의 능력을 의미한다. 바람직하게는, 생체내 효능은 상승된 혈당을 나타내는 동물에 대한, 대조군 응답과 비교하여 본 발명의 항체에 대한 응답에서의 글루코스 정상화 효과를 지칭한다. 당뇨병성 주커 (Zucker) 당뇨병 비만(fatty) 래트 (ZDF) 모델 ([Horm Metab Res. 2005 Feb;37(2):79-83])이 생체내 효능을 평가하는데 적합하게 사용될 수 있고, 이때 바람직하게는 생체내 효능은 ≤ 30 mg/kg 투여량의 본 발명에 따른 인간화 항체에 동물을 노출시켰을 때의 100% 혈당 정상화를 의미한다. 더욱 바람직하게는, 생체내 효능은 ≤ 15 mg/kg 투여량의 항체, 더 바람직하게는 ≤ 10 mg/kg 투여량, 더욱 바람직하게는 0.1 내지 5 mg/kg에 동물을 노출시켰을 때의 100% 혈당 정상화를 의미한다. 가장 바람직한 실시양태에서, 생체내 효능은 1 내지 3 mg/kg 투여량의 본 발명에 따른 인간화 항체에 동물을 노출시켰을 때의 당뇨병성 ZDF 래트 모델에서의 100% 혈당 정상화를 의미하도록 사용된다.
- [0057] 용어 "글루코스 정상화"는 120 mg/dl 미만, 바람직하게는 110 내지 120 mg/dl 범위의 ZDF 래트 모델에서의 평균 혈장 글루코스 값을 의미하는 것을 가리킨다. 혈장 글루코스는 [Etgen et al., Metabolism 2000;49(5):684-688]에 따라 결정될 수 있거나, 또는 [D'Orazio et al., Clin. Chem. Lab. Med. 2006;44(12):1486-1490]에 따라 전체 혈당 농도의 변환으로부터 계산될 수 있다.
- [0058] 본원에서 사용된 "Fab 단편"은 CL 및 CH1 도메인에 더하여 경쇄 및 중쇄 CDR 및 프레임워크 서열의 아미노산 잔기를 함유하는, 가변 영역 내의 항체 분자의 일부분을 지칭한다.
- [0059] 중쇄의 3개의 CDR은 본원에서 "CDRH1, CDRH2, 및 CDRH3"으로 지칭되고, 경쇄의 3개의 CDR은 "CDRL1, CDRL2 및 CDRL3"으로 지칭된다. 각각의 도메인에 대한 아미노산의 할당은 주지된 관례에 따른다 ([Kabat, et al., Ann. NY Acad. Sci. 190:382-93 (1971)]; [Kabat, et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242 (1991)]). 항

원-결합 도메인, 또는 항원-결합 도메인의 CDR은 토끼, 마우스, 래트 또는 햄스터를 포함하지만 이에 한정되지 않는 또 다른 비-인간 종으로부터 유래될 수 있다.

[0060] 본 발명가들은 뮤린, 래트, 사이노몰거스 원숭이 및 인간 기원의 글루카곤 수용체에 대해 특히 높은 친화력을 나타내는 항체 Fab 단편이 제조되도록 조합되어 사용될 수 있는 중쇄 및 경쇄 CDR 서열들을 확인하였다. Fab 단편은 바람직하게는 하기의 것들을 포함한다;

- (i) 경쇄 CDRL1: S X S S S V S Y X<sub>1</sub> H (서열 53)
- (ii) 경쇄 CDRL2: T T S X<sub>2</sub> L A H (서열 54)
- (iii) 경쇄 CDRL3: X<sub>3</sub> X<sub>4</sub> R S T X<sub>5</sub> P P T (서열 55)
- (iv) 중쇄 CDRH1: G D D I T S G Y X<sub>6</sub> X<sub>7</sub> (서열 56)
- (v) 중쇄 CDRH2: Y I S Y S G S T X<sub>8</sub> Y X<sub>9</sub> P S L K S (서열 57)
- (vi) 중쇄 CDRH3: P P X<sub>10</sub> Y Y G F G P Y A X<sub>11</sub> D Y (서열 58)

[0061]

[식증]

[0062] X = Y 또는 A X<sub>6</sub> = W 또는 H[0063] X<sub>1</sub> = M 또는 I X<sub>7</sub> = N, D 또는 E[0064] X<sub>2</sub> = N 또는 Y X<sub>8</sub> = Y, Q, S 또는 V[0065] X<sub>3</sub> = Q 또는 L X<sub>9</sub> = N, S 또는 I[0066] X<sub>4</sub> = Q 또는 W X<sub>10</sub> = G 또는 A[0067] X<sub>5</sub> = L 또는 I X<sub>11</sub> = M 또는 L].

[0068] 더욱 바람직하게는, X는 Y 또는 A이고; X<sub>1</sub>은 I이고; X<sub>2</sub>는 Y이고; X<sub>3</sub>은 Q 또는 L이고; X<sub>4</sub>는 Q 또는 W이고; X<sub>5</sub>는 L 또는 I이고; X<sub>6</sub>은 W 또는 H이고; X<sub>7</sub>은 D 또는 E이고; X<sub>8</sub>은 Y, Q, S 또는 V이고; X<sub>9</sub>는 S이고; X<sub>10</sub>은 G 또는 A이고; X<sub>11</sub>은 L이다. 더 바람직하게는, X는 A이고; X<sub>1</sub>은 I이고; X<sub>2</sub>는 Y이고; X<sub>3</sub>은 Q이고; X<sub>4</sub>는 Q이고; X<sub>5</sub>는 L이고; X<sub>6</sub>은 H이고; X<sub>7</sub>은 D 또는 E이고; X<sub>8</sub>은 Y, Q 또는 S이고; X<sub>9</sub>는 S이고; X<sub>10</sub>은 G 또는 A이고; X<sub>11</sub>은 L이다.

[0069] 바람직하게는, 본 발명의 Fab 단편 또는 상기 Fab 단편을 포함하는 인간화 모노클로날 항체는

CDRL1	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
	S A S S S V S Y I H
CDRL2	1 2 3 4 5 6 7
	T T S Y L A H
CDRL3	1 2 3 4 5 6 7 8 9
	Q Q R S T L P P T
CDRH1	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
	G D D I T S G Y H D
CDRH2	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16
	Y I S Y S G S T Y Y S P S L K S
CDRH3	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14
	P P G Y Y G F G P Y A L D Y

[0070]

[0071] 의 CDR 서열을 포함하고, 이때 상기 Fab 단편은

[0072] CDRL1: A2Y, I9M;

[0073] CDRL2: Y4N;

[0074] CDRL3: Q1L, Q2W, L6I;

[0075] CDRH1: H9W, D10E, D10N;

- [0077] CDRH2: Y9Q, Y9S, Y9V, S11N, S11I;
- [0078] CDRH3: G3A, L12M
- [0079] 으로 구성된 군으로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 아미노산 치환을 갖는다.
- [0080] 더욱 바람직하게는, 상기 Fab 단편은 CDRH1: D10E; CDRH2: Y9Q, Y9S; CDRH3: G3A로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 아미노산 치환을 포함한다.
- [0081] 바람직하게는, 본 발명에 따른 Fab 단편 또는 상기 Fab 단편을 포함하는 인간화 모노클로날 항체는 하기로부터 선택된 CDR 서열을 포함한다:
- [0082] (i) 서열 2의 CDRL1; 서열 4의 CDRL2; 서열 7의 CDRL3이 있는 경쇄; 및 서열 11의 CDRH1; 서열 15의 CDRH2; 서열 21의 CDRH3이 있는 중쇄;
- [0083] (ii) 서열 1의 CDRL1; 서열 4의 CDRL2; 서열 6의 CDRL3이 있는 경쇄; 및 서열 10의 CDRH1; 서열 16의 CDRH2; 서열 20의 CDRH3이 있는 중쇄;
- [0084] (iii) 서열 3의 CDRL1; 서열 5의 CDRL2; 서열 8의 CDRL3이 있는 경쇄; 및 서열 11의 CDRH1; 서열 15의 CDRH2; 서열 21의 CDRH3이 있는 중쇄;
- [0085] (iv) 서열 3의 CDRL1; 서열 5의 CDRL2; 서열 6의 CDRL3이 있는 경쇄; 및 서열 12의 CDRH1; 서열 15의 CDRH2; 서열 21의 CDRH3이 있는 중쇄;
- [0086] (v) 서열 3의 CDRL1; 서열 5의 CDRL2; 서열 6의 CDRL3이 있는 경쇄; 및 서열 12의 CDRH1; 서열 17의 CDRH2; 서열 21의 CDRH3이 있는 중쇄;
- [0087] (vi) 서열 3의 CDRL1; 서열 5의 CDRL2; 서열 6의 CDRL3이 있는 경쇄; 및 서열 12의 CDRH1; 서열 15의 CDRH2; 서열 22의 CDRH3이 있는 중쇄; 및
- [0088] (vii) 서열 3의 CDRL1; 서열 5의 CDRL2; 서열 6의 CDRL3이 있는 경쇄; 및 서열 13의 CDRH1; 서열 18의 CDRH2; 서열 22의 CDRH3이 있는 중쇄.
- [0089] 본 발명에 따른 항체가 낮은 혈장 농도에서 생체내 효능을 나타내는 것이 특히 바람직하다. ZDF 래트 모델에서 30 mg/kg의 투여량, 바람직하게는 15 mg/kg 미만의 투여량, 더욱 바람직하게는 5 mg/kg 미만, 더 바람직하게는 0.1 내지 5 mg/kg 범위에서 생체내 효능이 관찰되어야 한다. 가장 바람직하게는, 본 발명에 따른 항체는 약 1 내지 3 mg/kg의 투여량에서 ZDF 래트 모델에서 100% 글루코스 정상화를 달성한다. 특히 바람직한 본 발명에 따른 항체들은 3 mg/kg의 낮은 투여량에서 생체내 ZDF 래트 모델에서 100% 글루코스 정상화를 나타낼 수 있다는 것이 발견되었다. 따라서, 바람직하게는 본 발명은
- [0090] (i) 서열 3의 CDRL1; 서열 5의 CDRL2; 서열 6의 CDRL3이 있는 경쇄; 및 서열 12의 CDRH1; 서열 15의 CDRH2; 서열 21의 CDRH3이 있는 중쇄;
- [0091] (ii) 서열 3의 CDRL1; 서열 5의 CDRL2; 서열 6의 CDRL3이 있는 경쇄; 및 서열 12의 CDRH1; 서열 17의 CDRH2; 서열 21의 CDRH3이 있는 중쇄;
- [0092] (iii) 서열 3의 CDRL1; 서열 5의 CDRL2; 서열 6의 CDRL3이 있는 경쇄; 및 서열 12의 CDRH1; 서열 15의 CDRH2; 서열 22의 CDRH3이 있는 중쇄; 또는
- [0093] (iv) 서열 3의 CDRL1; 서열 5의 CDRL2; 서열 6의 CDRL3이 있는 경쇄; 및 서열 13의 CDRH1; 서열 18의 CDRH2; 서열 22의 CDRH3이 있는 중쇄
- [0094] 를 포함하는 Fab 단편 또는 상기 Fab 단편을 포함하는 인간화 모노클로날 항체를 포함한다.
- [0095] 추가적인 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 서열 3의 CDRL1; 서열 5의 CDRL2; 서열 6의 CDRL3이 있는 경쇄; 및 서열 12의 CDRH1; 서열 17의 CDRH2; 서열 21의 CDRH3이 있는 중쇄를 포함하는 Fab 단편 또는 상기 Fab 단편을 포함하는 인간화 모노클로날 항체에 관한 것이다. 기술된 부류 내의 또 다른 유사한 항체들과 비교하여 이러한 실시양태에 따른 Fab 단편을 포함하는 항체가 장기간에 걸쳐 생체내 효능을 유지하는 특히 유리한 성질이 있다는 것이 발견되었다.
- [0096] 본 발명의 Fab 단편 또는 상기 Fab 단편을 포함하는 인간화 모노클로날 항체는 바람직하게는 인간 기원의 경쇄 및 중쇄 가변 사슬 프레임워크 영역을 포함한다. 또한, 다양한 상이한 인간 프레임워크 서열들이 본 발명의 인

간화 면역글로불린에 대한 기초로서 단독으로 또는 조합되어 사용될 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 Fab 단편 또는 인간화 모노클로날 항체의 프레임워크 영역은 인간 기원의 영역이거나 또는 실질적으로 인간 기원의 영역이다 (적어도 95%, 97% 또는 99%의 인간 기원). 인간 기원의 프레임워크 영역의 서열을 ImMunoGenetics (IMGT)로부터 이의 웹사이트 <http://imgt.cines.fr/textes/IMGTindex/FR.html>을 통해 또는 [The immunoglobulin Factsbook, Marie-Paule Lefranc, Gerard Lefranc, Academic Press 2001, ISBN 012441351]로부터 수득할 수 있다. 예를 들어, 생식계열 경쇄 프레임워크가 A11, A17, A18, A19, A20, A27, A30, L1, L1I, L12, L2, L5, L15 L6, L8, 012, 02, 및 08로 구성된 군으로부터 선택될 수 있고, 생식계열 중쇄 프레임워크 영역이 VH2-5, VH2-26, VH2-70, VH3-20, VH3-72, VHI-46, VH3-9, VH3-66, VH3-74, VH4-31, VH I-18, VH I-69, VI-13-7, VH3-11, VH3-15, VH3-21, VH3-23, VH3-30, VH3-48, VH4-39, VH4-59, 및 VH5-5I로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다.

[0097]

본원에 개시된 특정 항체는 추가적인 본 발명의 항체를 제조하기 위한 주형 또는 어버이 항체로서 사용될 수 있다. 한 접근법에서, 어버이 항체 CDR이 어버이 항체 프레임워크와의 서열 동일성이 높은 인간 프레임워크 내로 그래프팅(grafting)된다. 새로운 프레임워크의 서열 동일성은 일반적으로 어버이 항체 내의 상응하는 프레임워크와 80% 이상, 85% 이상, 또는 90% 이상일 것이다. 이러한 그래프팅은 어버이 항체와 비교하여 결합 친화력에서의 감소를 초래할 수 있다. 그러한 경우, [Queen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88, 2869 (1991)]에 공개된 구체적인 기준을 기초로 특정 위치에서 프레임워크가 어버이 프레임워크로 역-돌연변이될 수 있다. 사용될 수 있는 추가적인 방법에는, 예를 들어, [Jones et al., Nature, 321:522 (1986)]; [Riechmann et al., Nature, 332:323-327 (1988)]; [Verhoeyen et al., Science, 239:1534 (1988)]이 포함된다.

[0098]

가장 바람직하게는, 본 발명에 따른 Fab 단편 또는 상기 Fab 단편을 포함하는 인간화 모노클로날 항체는 FR1 서열 23; FR2 서열 24; FR3 서열 25; FR4 서열 26의 경쇄 프레임워크 (FR) 서열; 및 FR5 서열 27; FR6 서열 28; FR7 서열 29; FR8 서열 30의 중쇄 가변 사슬 프레임워크 서열을 포함하고, 이때 이들은 경쇄 가변 서열 FR1 - CDRL1 - FR2 - CDRL2 - FR3 - CDRL3 - FR4 및 중쇄 가변 서열 FR5 - CDRH1 - FR6 - CDRH2 - FR7 - CDRH3 - FR8로서 배열된다.

[0099]

본 출원인은 시험관내 경쟁적 글루카곤 결합 분석법의 사용을 통해 글루카곤 수용체 길항작용 항체의 생체내 효능을 예측할 때, Fab 단편의 친화력이 생체내 효능과 양성으로 상관된다는 것을 뜻밖에 결정하였다. 역으로, 글루카곤 수용체에 대한 전장 항체의 결합 친화력 ( $K_i$ )은 반드시 생체내 효능의 유효한 예보물인 것은 아니다. 따라서 바람직하게는, 본원에서 추구되는 유리한 성질이 있는 모노클로날 항체의 제조 방법은 이종성으로 발현된 글루카곤 수용체 유전자를 사용하는 시험관내 경쟁적 글루카곤 결합 분석법에서 50 nM 미만의  $K_i$ 로 각각의 글루카곤 수용체에 결합하는 Fab 단편을 선택하는 단계를 포함한다. 더욱 바람직하게는, 상기 방법은 각각의 글루카곤 수용체에서의 시험관내  $K_i$ 가 30 nM 미만, 더욱 바람직하게는 20 nM 미만, 더 바람직하게는 10 nM 미만인 Fab 단편을 선택하는 단계를 포함한다. 더욱 바람직하게는, 래트, 뮤린 및 사이노몰러스 수용체에서의 20 nM 미만의 시험관내  $K_i$  및 인간 수용체에서의 5 nM 미만의 시험관내  $K_i$ 에 의해 Fab 단편이 선택된다. 더욱 바람직하게는, 선택된 Fab 단편의  $K_i$ , 특히 인간 글루카곤 수용체에서의  $K_i$ 는 0.1 nM 내지 15 nM, 가장 바람직하게는 1 내지 10 nM이다. 그후, 이러한 방법에 의해 확인된 Fab 단편이 당업계에 통상적으로 공지된 기술에 의해 치료적 사용을 위한 전장 항체로서 적절하게 발현될 수 있다.

[0100]

본 발명의 교시내용을 적용할 때, 당업자가 통상적인 기술, 예를 들어 부위 지정 돌연변이유발을 사용하여 본원에 개시된 특정 CDR 및 프레임워크 서열 내의 아미노산을 치환시킬 수 있고, 이렇게 함으로써 본원에서 제공된 서열로부터 유래된 가변 영역 아미노산 서열을 추가로 생성시킬 수 있는 것으로 이해될 것이다. 모두 20개까지의 별법적인 천연 발생 아미노산이 특정 치환 부위에서 도입될 수 있다. 그후, 상기에서 본원에 정의된 시험관내 선택 방법을 적절하게 사용하여, 청구된 교차 반응성 및 시험관내  $K_i$  (생체내 효능을 가리키는 것으로 본 출원인에 의해 발견됨)를 지니는 Fab 단편에 대해 이러한 추가적인 가변 영역 아미노산 서열들을 스크리닝할 수 있다. 이러한 방식으로, 본 발명에 따른 인간화 항체의 제조에 적절한 추가적인 Fab 단편들이 확인된다. 바람직하게는, 프레임워크 내에서의 아미노산 치환은 본원에 개시된 프레임워크 서열 중 하나 또는 각각 내의 1개, 2개 또는 3개의 위치에 제한된다. 바람직하게는, CDR 내에서의 아미노산 치환은 CDR 중 하나 또는 각각 내의 1개 내지 3개의 위치에 제한되고, 더욱 바람직하게는, CDR 중 하나 또는 각각 내의 1개 또는 2개의 아미노산 위치에서의 치환이 수행된다. 더 바람직하게는, 아미노산 치환이 중쇄 가변 영역의 CDR를 내의 1개 또는 2개의 아미노산 위치에서 수행된다. 가장 바람직하게는, 아미노산 치환이 CDRH2 내의 1개 또는 2개의 아미노산 위치에서 수행된다.

[0101]

본원에 기술된 항체를 어버이 항체로 사용하여, CDR 및 프레임워크 치환을 조합하여 별법적인 본 발명에 따른

항체를 제조하기 위한 적절한 방법이 [Wu et al., J. Mol. Biol., 294: 151-162]에 기술되어 있다.

[0102] 본원에서 사용된, 면역글로불린의 Fc 부분은 비-공유결합성 상호작용 및 디슬피드 결합을 통해 회합된 양쪽 중쇄로부터의 항체의 불변 영역을 지칭한다. Fc 부분은 힌지 영역을 포함할 수 있고, CH2 및 CH3 도메인을 지나 항체의 C-말단까지 연장될 수 있다. Fc 부분은 하나 이상의 글리코실화 부위를 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 모노글로날 항체에는 면역글로불린 클래스 IgA, IgD, IgG, IgM 및 IgE 중 임의의 것으로부터 선택된 중쇄 불변 영역이 있을 수 있다. 바람직하게는, 다른 IgG 아유형에 비해 Fc $\gamma$ R 및 보체 인자에 결합하는 능력 감소로 인해, 본 발명의 항체는 인간 IgG4 Fc 영역으로부터 유래된 Fc 부분을 함유한다. 더욱 바람직하게는, 본 발명의 항체의 IgG4 Fc 영역은 이펙터 기능을 추가로 감소시키는 치환을 함유한다 ([Issacs et al., (1996) Clin. Exp. Immunol. 106:427-433]). 이는 잔기 233의 글루타메이트에 대한 프롤린, 잔기 234의 페닐알라닌에 대한 알라닌 또는 발린 및 알라닌 또는 잔기 235의 류신에 대한 알라닌 또는 글루타메이트를 포함하는 군 중 하나 이상으로부터 선택될 수 있다 (EU 번호매김, [Kabat, E.A. et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. U.S. Dept. of Health and Human Services, Bethesda, MD, NIH Publication no. 91-3242]). 이러한 잔기들은 서열 52에서의 위치 15, 16 및 17 및 서열 67의 위치 235, 236 및 237에 상응한다. 추가로, 서열 52의 위치 79에 상응하는 잔기 297 (EU 번호매김)의 Asn을 Ala로 치환함으로써 IgG4 Fc 영역 내의 N-연결 글리코실화 부위를 제거하는 것은 인간화 항체의 환경에서 잔류 이펙터 활성이 제거되는 것을 확실하게 하는 또다른 방식이다.

[0103] 또한, 바람직하게는, 본 발명의 인간화 모노글로날 항체와 함께 사용하기 위한 IgG4 Fc 부분은 중쇄 이량체 형성을 안정화시키고 절반-IgG4 Fc 사슬의 형성을 방지하는 치환을 함유한다. 이러한 구축물은 228 위치 (EU 번호매김)의 세린이 프롤린으로 치환되어 구성된다 (서열 52에서의 아미노산 잔기 10). 천연 분자 내에 존재하는 C-말단 라이신 잔기가 본원에서 논의된 항체의 IgG4 유도체 Fc 부분에서 또한 결실될 수 있다 (서열 52의 위치 229; 결실된 라이신은 des-K로 지칭됨). 서열 67의 아미노산 221 내지 448에 의해 가장 바람직한 IgG4 Fc 부분이 제공된다.

[0104] 추가로 본 발명은 본 발명의 항체를 코딩하는 단리된 핵산 서열; 이러한 핵산 (임의적으로, 벡터로 형질전환된 숙주 세포가 인식하는 제어 서열에 작동가능하게 연결됨)을 포함하는 벡터 (또는 벡터들); 이러한 벡터를 포함하는 숙주 세포; 핵산이 발현되도록 숙주 세포를 배양하는 단계 및 숙주 세포 배양 배지로부터 항체를 회수하는 임의적인 단계를 포함하는, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 Fab 단편을 생산하는 방법에 관한 것이다.

[0105] 또다른 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 Fab 단편 또는 인간화 모노글로날 항체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 본 발명의 제약 조성물은 제약상 허용가능한 담체를 추가로 포함할 수 있다. 상기 제약 조성물에서, 본 발명의 Fab 단편 또는 인간화 모노글로날 항체는 유효 성분이다. 바람직하게는, 제약 조성물은 본 발명의 Fab 단편 또는 인간화 모노글로날 항체의 균질한 또는 실질적으로 균질한 집단을 포함한다. 치료적 용도를 위한 조성물은 무균성이어야 하고, 동결건조될 수 있으며, 임의적으로는 적합한 희석제가 보충된다.

[0106] 본 발명의 추가적인 실시양태는 임의의 본 발명의 단리된 폴리뉴클레오티드 또는 본 발명의 HCVR, LCVR, 모노글로날 항체 또는 Fab 단편을 코딩하는 서열을 포함하는 임의의 재조합 벡터(들)의 수용체(recipient)인 숙주 세포 또는 세포 배양물을 포함한다. 숙주 세포는 단일 숙주 세포의 자손을 포함하고, 이러한 자손은 천연적, 우발적 또는 고의적 돌연변이 및/또는 변화로 인해 원래의 어버이 세포와 반드시 완전하게 동일하지는 않을 수 있다 (형태학 또는 전체 DNA 함량 면에서). 숙주 세포는 생체 내에서 또는 시험관 내에서 본 발명의 모노글로날 항체 또는 이의 경쇄 또는 중쇄를 발현하는 하나 이상의 재조합 벡터 또는 폴리뉴클레오티드로 형질전환되었거나, 이들이 형질도입되었거나, 또는 이들로 감염된 세포를 포함한다. 본 발명의 재조합 벡터 (숙주 염색체 내로 안정적으로 흡입되었거나 또는 그렇지 않음)를 포함하는 숙주 세포는 "재조합 숙주 세포"로 또한 지칭될 수 있다. 본 발명에서 사용하기 위한 바람직한 숙주 세포는 CHO 세포, NS0 세포, HeLa, SP2/0 세포 또는 COS 세포이다. 본 발명에서 사용하기 위한 추가적인 숙주 세포에는 식물 세포, 효모 세포, 기타 포유류 세포 및 원핵생물 세포가 포함된다.

[0107] 포장재 및 상기 포장재 내에 함유된 본 발명의 Fab 단편 또는 인간화 모노글로날 항체를 포함하는 제조품이 본 발명에서 구현되고, 이때 포장재는 Fab 단편 또는 인간화 모노글로날 항체가 GluR을 중화하거나 환자의 GluR 활성 수준을 감소시킨다는 것을 가리키는 포장 삽입물을 포함한다.

[0108] 생물학적 분석법:

[0109] 글루카곤 수용체 (GlucR) 막 제제

[0110] 결합 연구를 위한 막 제제를 클로닝된 인간, 마우스, 사이노몰거스 원숭이 또는 래트 글루카곤 수용체를 발현하는 293HEK 세포로부터 제조한다. 각각의 클론 세포주를 먼저 혼탁 배양물로서 성장시키고, 동결된 세포 펠렛을 4°C에서 25 mM 트리스(Tris), pH 7.5, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 컴플리트(Complete)<sup>R</sup> EDTA-프리(free) 프로티에이스 억제제 정제 (Roche Applied Science), 및 20 U/ml DNase I (Sigma Chemical Company)로 구성된 막 프렙(prep) 완충제에 재현탁시킨다. 세포를 25 스트로크를 사용하여 모터-구동 태플론(Teflon)-유리 포터-엘비헴(Potter-Elvehjem) 균질화기로 균질화시킨 후, 4°C에서 15분 동안 1800×g에서 원심분리한다. 상등액을 수집하고, 펠렛을 막 프렙 완충제에 재현탁시키고, 다시 균질화시키고, 원심분리한다. 제2 상등액을 제1 상등액과 합하고, 1800×g에서 15분 동안 재원심분리하여 청정화시킨다. 청정화된 상등액을 고속 퓨브로 옮기고, 4°C에서 30분 동안 25000×g에서 원심분리한다. 막 펠렛 (P2)을 막 프렙 완충제 (DNAase 없음)에 재현탁시키고, 분취하고, 드라이 아이스 상에서 급속 동결시키고, 필요할 때까지 -80°C에서 보관한다.

[0111] 섬광 근접 분석법 (SPA)에 의한 [<sup>125</sup>I]-글루카곤 결합

[0112] 경쟁적 수용체/리간드 결합 실험을 섬광 근접 분석법 (SPA) 양식으로 개조한다. 바닥이 투명한 불투명 96-웰 마이크로플레이트에서 인큐베이션을 수행한다. 화합물을 25 mM HEPES, pH 7.4, 2.5 mM CaCl<sub>2</sub>, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.1 % 무지방산 BSA, 0.003% 트윈(tween)-20 및 컴플리트(Complete)<sup>R</sup> EDTA-프리 프로티에이스 억제제 정제로 구성된 결합 완충제에서 3배 단계 희석한다. P2 막 (상기에서 제조됨)을 각각의 수용체 제제로부터 결합 완충제에 희석한 후, 희석된 화합물에 첨가하고 나서, 1% 무지방산 BSA로 미리 차단된 0.15 mg의 밀 배아 응집소 (WGA) SPA 비드 (GE Healthcare), 및 0.15 nM [<sup>125</sup>I]-글루카곤 (Perkin-Elmer)을 첨가한다. 플레이트를 접착성 밀봉 테이프로 밀봉하고, 엔드-오버-엔드(end over end) 혼합하고, 실온에서 12시간 동안 인큐베이션한다. 수용체에 결합된 방사성 (WGA SPA 비드에 매우 근접함)을 PE 라이프 앤 어널리티컬 사이언스(PE Life and Analytical Sciences)의 트릴룩스 마이크로베타(Trilux Microbeta) 플레이트 섬광 카운터 상에서 정량하고, 이는 분당 카운트 (CPM)로 표현된다. 첨가된 화합물의 부재 하에 전체적인 결합을 결정하고, 1 uM 글루카곤 (Lilly Research Labs)을 첨가함으로써 비-특이적 결합을 결정한다. 최종 농도 1 uM의 미표지 글루카곤이 배경 수준으로 [<sup>125</sup>I]-글루카곤 결합을 완전히 억제할 수 있다.

[0113] [<sup>125</sup>I]-글루카곤 결합 데이터 분석

[0114] 비-특이적 결합을 개별적인 CPM 값으로부터 차감하고 전체 결합 신호 (비-특이적 결합에 대해 또한 수정됨)로 나눔으로써, 화합물의 농도 곡선에 대한 미처리(raw) CPM 데이터가 억제 백분율로 변환된다. 4-파라메터 (곡선 최대값, 곡선 최소값, IC<sub>50</sub>, 힐(Hill) 경사) 비-선형 회귀 루틴(routine) (XLFit 버전 3.0: Activity Base, IDBS)을 사용하여 데이터를 분석한다. 경쟁물 억제 방사성 리간드 결합에 의해 결정되는 평형 해리 상수 Ki가식 [Ki = IC<sub>50</sub>/(1+D/Kd)] (식중 D는 실험에서 사용된 방사성 리간드의 농도이고, Kd는 각각의 개별적인 수용체에 대한 분석법에서의 [<sup>125</sup>I] 글루카곤의 평형 결합 친화력 상수이다)를 기초로 절대 IC<sub>50</sub> 값으로부터 계산된다.

[0115] 글루카곤-자극 cAMP 기능적 길항제 분석법

[0116] 동일한 클론형 래트, 마우스, 사이노몰거스, 및 인간 글루카곤 수용체-293HEK 세포주를 사용하여 준-최대 용량의 글루카곤으로의 세포내 cAMP 증가의 용량-의존적 억제로부터 기능적 길항제 활성이 결정된다. 퍼킨 엘머 (Perkin Elmer)로부터의 증폭형 발광 근접 균질성 분석법(Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay) (Alpha Screen) (6760625R)으로 세포내 cAMP 수준을 정량한다. 간략하게, 세포 내에서 생성된 cAMP는 비오틴화 cAMP-스트렙타비딘이 코팅된 도너(Donor) 비드와 코팅된 항-cAMP 항체 어셉터(Aceptor) 비드의 결합에 대해 경쟁한다. 세포 내의 cAMP 수준이 증가하면, 어셉터 비드-비오틴화 cAMP-도너 비드 복합체의 파괴가 발생한다. 10 mM HEPES, pH 7.4 + Mg<sup>2+</sup> 및 Ca<sup>2+</sup>를 함유하는 HBSS 내의 0.25 mM IBMX에서 기능적 분석법이 수행된다. 클론형 글루카곤 수용체-293HEK 세포를 웰 당 2500개의 세포로 혼탁시키고, 1 유닛/웰로 총 부피 20 μl의 키트로부터의 비오틴화 cAMP를 첨가한다. 세포를 30분 동안 실온에서 20 μl의 3배 단계 희석 화합물 또는 3배 단계 희석 cAMP (표준 곡선용)와 함께 예비-인큐베이션한다. 최대 세포내 cAMP의 90%를 생산하는데 충분한 용량인 20 μl의 300 pM 글루카곤 (3×)을 첨가함으로써 반응이 시작된다. 암실, 실온에서의 60분 후, 웰 당 1 유닛의 각각의 키트 도너 및 어셉터 비드를 함유하는 10 mM HEPES, pH 7.4 내의 1% IGEPAL CA630 (Sigma) 및 0.1% 무지방산 BSA (Gibco)로 제조된 용해 완충제 30 μl를 첨가함으로써 반응이 정지된다. 플레이트를 호

일로 감싸서 도너 및 어셉터 비드를 빛으로부터 보호하고, 타이터텍(Titertek) 진탕기에서 중간 속도로 30초 동안 혼합한다. 실온에서 하룻밤 동안 인큐베이션한 후, 플레이트를 패커드 퓨전(Packard Fusion)™-a 기기 상에서 판독한다.

[0117] 기능적 cAMP 활성에 대한 데이터 분석

[0118] 알파 스크린 유닛을 cAMP 표준 곡선을 기초로 웰 당 생성된 cAMP의 pM로 전환시킨다. 화합물의 존재 하에 생산된 cAMP의 pM을 준-최대 용량의 단독 글루카곤으로의 최대 응답의 %로 전환시킨다. 각각의 실험에서, cAMP의 pM에서의 50% 응답을 일으키는데 필요한 글루카곤의 농도가 결정된다. 이러한 EC50 농도를 사용하여 실행들 간의 결과를 Kb로 표준화시키고, 이때  $K_b = (EC50 \text{ 화합물}/[1+(사용된 글루카곤의 pM/글루카곤 용량 응답에 대한 EC50 (pM 단위))])$ 이다. 4-파라메터 (곡선 최대값, 곡선 최소값,  $IC_{50}$ , 헬 경사) 비-선형 회귀 루틴 (XLFit 버전 3.0: Activity Base, IDBS)을 사용하여 데이터를 분석한다.

실시예:

[0120] 당업계에 공지된 바와 같이 항체 예 Ab-1, Ab-2, Ab-3, Ab-4, Ab-5, Ab-6 및 Ab-7을 제조하고 정제하였다. 적합한 숙주 세포, 예컨대 HEK 293 EBNA 또는 CHO를 경쇄 (서열 70, 72, 74, 76에 기재됨) 및 중쇄 (서열 71, 73, 75, 77, 78, 79, 80에 기재됨) 양쪽 모두를 코딩하는 단일 벡터 시스템 또는 최적의 미리 결정된 경쇄 대중쇄 벡터 비율을 사용하는 항체를 분비시키기 위한 발현 시스템으로 일시적으로 또는 안정적으로 형질감염시켰다. 항체가 내부로 분비된 청정화된 배지를 다수의 통상적으로 사용되는 기술 중 임의의 것을 사용하여 정제하였다. 예를 들어, 상용성 완충제, 예컨대 포스페이트 완충 염수 (pH 7.4)로 평형화된 단백질 A 또는 G 세파로스 FF 칼럼에 간편하게 배지를 적용할 수 있었다. 칼럼을 세정하여 비-특이적 결합 성분을 제거하였다. 예를 들어, pH 구배 (예컨대 0.1 M 인산나트륨 완충제 pH 6.8 → 0.1 M 시트르산나트륨 완충제 pH 2.5)에 의해, 결합된 항체를 용출시켰다. 예컨대 SDS-PAGE에 의해, 항체 분획을 검출한 후, 풀링(pooling)하였다. 의도되는 용도에 따라, 추가적인 정제를 선택할 수 있었다. 통상적인 기술을 사용하여 항체를 농축 및/또는 무균성 여과할 수 있었다. 크기 배제, 소수성 상호작용, 이온 교환, 또는 하이드록시아파타이트 크로마토그래피가 포함되는 통상적인 기술에 의해, 안정적인 응집물 및 다양체를 효과적으로 제거할 수 있었다. 이러한 크로마토그래피 단계 이후의 항체의 순도는 99%를 초과하였다. 생성물을 즉각적으로 -70°C에서 동결시키거나, 또는 동결건조시킬 수 있었다.

[0121] 대장균에서 Fab 발현이 달성되었고, 이때 Fab 분자가 원형질막 주위공간 내로 분비되었다. 삼투압 충격에 의해 세포벽을 파괴하고, His 태그를 함유하는 Fab를 IMAC 칼럼 상에서 정제하였다.

[0122] 본 발명에 따른 항체 예들에서 사용된 CDR 조합이 표 1에 기재된다. 전장 항체 경쇄에서는 3개의 경쇄 CDR이 사이에 있는 경쇄 프레임워크 서열들이 조합된다; 프레임워크 1 (서열 23) - CDRL1 - 프레임워크 2 (서열 24) - CDRL2 - 프레임워크 3 (서열 25) - CDRL3 - 프레임워크 4 (서열 26) 및 경쇄 불변 영역 (서열 53). 중쇄 프레임워크 서열에는 3개의 중쇄 CDR이 사이에 있다: 프레임워크 5 (서열 27) - CDRH1 - 프레임워크 6 (서열 28) - CDRH2 - 프레임워크 7 (서열 29) - CDRH3 - 프레임워크 8 (서열 30) 및 중쇄 CH1 불변 영역 (서열 51). 여기에 Ab의 경우에는 Fc 도메인이 이어지고, 이는 Fab 단편에서는 존재하지 않는다 (서열 52, 식중  $X_{10}=P$ ;  $X_{15}=E$ ;  $X_{16}=A$ ;  $X_{17}=A$ ;  $X_{79}=N$ ;  $X_{229}=$  부재).

**표 1**

예	CDRL 1 서열 번호	CDRL 2 서열 번호	CDRL 3 서열 번호	CDRH 1 서열 번호	CDRH 2 서열 번호	CDRH 3 서열 번호
Ab - 1	2	4	7	11	15	21
Ab - 2	1	4	6	10	16	20
Ab - 3	3	5	8	11	15	21
Ab - 4	3	5	6	12	15	21
Ab - 5	3	5	6	12	17	21
Ab - 6	3	5	6	12	15	22
Ab - 7	3	5	6	13	18	22

[0123]

[0124] 항체 예 1 내지 7 및 이의 Fab 단편 모두가 상기 글루카곤 수용체 결합 분석법에서 50 nM 미만의  $K_i$ 로 인간, 마우스, 사이노몰거스 원숭이 및 래트 글루카곤 수용체에 대한 글루카곤 결합을 억제하였다.

[0125]

예 4의 항체 (Ab4)의 시험관내 활성

표 2

기능적 cAMP 길항작용

화합물	래트 GluR		인간 GluR		
	K <sub>b</sub> (nM)	n	K <sub>b</sub> (nM)	표준 편차	n
Ab4	6.85	1	6.49	0.34	2

[0126]

[0127] 이러한 분석법에서, 나노몰 농도에서 GluR에 대한 Ab4 결합이 래트 또는 인간 글루카곤 수용체 세포주의 하류 활성을 차단할 수 있고, 세포에 의한 cAMP 생산을 감소시킬 수 있음이 실연되었다.

표 3

예 4의 전장 항체 및 각각의 Fab에 대한 시험관내 K<sub>i</sub> (nM)

화합물	인간 GlucR	마우스 GlucR	래트 GlucR	사이노몰거스 GlucR	인간 GLP-1 R
글루카곤	3.13	2.72	12.77	5.78	
Ab4	1.34	0.83	1.24	6.00	>5000
Fab4	2.90	2.43	3.30	9.42	ND

[0128]

[0129] 본 분석법에서, 시험관내 글루카곤 경쟁 결합 분석법에서 Ab4가 인간, 마우스, 래트, 사이노몰거스 원숭이 기원의 글루카곤 수용체에 높은 친화력 (K<sub>i</sub>)으로 결합하고 인간 GLP-1 수용체에는 낮은 친화력으로 결합한다는 것이 실연되었다.

[0130]

예 4의 항체 (Ab4)의 생체내 활성

[0131]

체중이 약 400 g인 약 8주령의 ZDF 래트에게 예 4의 항체 (즉, Ab4) 또는 인간 IgG (hIgG4) 대조군을 단일 피하 주사로 투약하였다. 각각의 처리군은 6마리의 동물로 구성되었다. 투약 전에, 그리고 3 또는 15 mg/kg 용량의 Ab4 또는 15 mg/kg의 hIgG 대조군의 단일 피하 주입 후 13일 동안 매일 글루코스 측정을 위해 혈액 샘플을 취하였다. 투약 전 및 3 또는 15 mg/kg의 Ab4 또는 15 mg/kg의 hIgG 대조군의 피하 투약 후 제2일, 제4일, 제6일 및 제8일에 GLP-1 분석용 혈액 샘플을 취하였다.

표 4

3 또는 15 mg/kg의 Ab4 또는 15 mg/kg의 음성 대조군을 ZDF 래트에게 단일 피하 투약한 후의 혈당 수준

시간 (일)	Ab4, 3mg/kg		Ab4, 15mg/kg		대조군 (15 mg/kg hIgG)	
	평균 글루코스 농도 (mg/dL)	S.D.	평균 글루코스 농도 (mg/dL)	S.D.	평균 글루코스 농도 (mg/dL)	S.D.
0	345.3	37.8	359	29.2	366.5	22.9
1	225.7	53.5	143.8	27.2	374.3	22.4
2	97.5	4.3	85.7	5.7	389.3	22.3
3	92.0	7.8	89.8	9.6	361	51.5
4	103.7	20.6	90.0	14.2	381.7	69.0
5	105.3	8.9	97.3	5.2	400.8	62.2
6	108.3	13.8	99.3	10.0	401.2	61.3
7	113.7	7.8	97.5	12.2	451.7	45.5
8	135.8	15.5	104.3	11.4	452.8*	33.6
9	151.0	21.1	109.2	7.0	394.3	40.8
10	149.0	9.2	103.0	15.3	418.3	33.3
11	159.3	28.9	106.3	10.3	410.0	34.4
12	151.7	29.9	108.2	9.5	417.7	58.8
13	218.5	88.1	114.8	11.5	443.0	48.9

[0132]

[0133] 1마리가 AQL로 측정되어 n=5인 1개의 값 (\*)을 제외하고는 군 당 6마리의 래트가 있었다.

## 표 5

3 또는 15 mg/kg의 Ab4 또는 15 mg/kg의 음성 대조군을 ZDF 래트에게 단일 회복 투약한 후의 혈장 GLP-1 수준

시간 (일)	Ab4, 3 mg/kg			Ab4, 15 mg/kg			대조군 (15 mg/kg hIgG)		
	평균 GLP-1 (pM)	SD	n	평균 GLP-1 (pM)	SD	n	평균 GLP-1 (pM)	SD	n
0	< 6	N.D.	0	<6	N.D.	0	< 6	N.D.	0
2	< 6	N.D.	0	10	3	2	< 6	N.D.	0
4	15	N.D.	1	13	3	5	< 6	N.D.	0
6	21	2	3	29	2	5	< 6	N.D.	0
8	36	5	3	112	54	6	< 6	N.D.	0

[0134]

[0135] 정량가능한 GLP-1 수준이 있는 래트로부터만 평균 및 SD가 결정되었고, n은 정량가능한 GLP-1 수준이 있는 동물의 수/군을 나타낸다. 정량가능한 GLP-1 수준이 있는 동물이 없으면, 결과가 < 6 pM으로 기입된다. N.D.는 값이 결정되지 않았음을 의미한다.

## 서열 목록

## SEQUENCE LISTING

&lt;110&gt; Eli Lilly and Company

Millican, Rohn

Korytko, Andrew

Ondek, Brian

&lt;120&gt; Glucagon Receptor Antagonists

&lt;130&gt; X17255

&lt;150&gt; US 61/039,907

&lt;151&gt; 2008-03-27

&lt;160&gt; 80

&lt;170&gt; PatentIn version 3.3

&lt;210&gt; 1

&lt;211&gt; 10

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic sequence: Humanized CDRL 1

&lt;400&gt; 1

Ser Tyr Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His

1 5 10

&lt;210&gt; 2

&lt;211&gt; 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized CDRL 1

<400> 2

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His

1 5 10

<210> 3

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized CDRL 1

<400> 3

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile His

1 5 10

<210> 4

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized CDRL 2

<400> 4

Thr Thr Ser Asn Leu Ala His

1 5

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized CDRL 2

<400> 5

Thr Thr Ser Tyr Leu Ala His

1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized CDRL 3

<400> 6

Gln Gln Arg Ser Thr Leu Pro Pro Thr

1 5

<210> 7

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized CDRL 3

<400> 7

Gln Trp Arg Ser Thr Leu Pro Pro Thr

1 5

<210> 8

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized CDRL 3

<400> 8

Leu Gln Arg Ser Thr Leu Pro Pro Thr

1 5

<210> 9

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized CDRL 3

<400> 9

Gln Gln Arg Ser Thr Ile Pro Pro Thr

1 5

<210> 10

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized CDRH 1

<400> 10

Gly Asp Asp Ile Thr Ser Gly Tyr Trp Asn

1 5 10

<210> 11

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized CDRH 1

<400> 11

Gly Asp Asp Ile Thr Ser Gly Tyr Trp Asp

1 5 10

<210> 12

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized CDRH 1

<400> 12

Gly Asp Asp Ile Thr Ser Gly Tyr His Asp

1 5 10

<210> 13

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized CDRH 1

<400> 13

Gly Asp Asp Ile Thr Ser Gly Tyr His Glu

1 5 10

<210> 14

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized CDRH 2

<400> 14

Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1	5	10	15
---	---	----	----

<210> 15

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized CDRH 2

<400> 15

Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ser Pro Ser Leu Lys Ser

1	5	10	15
---	---	----	----

<210> 16

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized CDRH 2

<400> 16

Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ile Pro Ser Leu Lys Ser

1	5	10	15
---	---	----	----

<210> 17

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized CDRH 2

<400> 17

Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Gln Tyr Ser Pro Ser Leu Lys Ser

1	5	10	15
---	---	----	----

<210> 18

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized CDRH 2

<400> 18

Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ser Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 19

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized CDRH 2

<400> 19

Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Val Tyr Ser Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 20

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized CDRH 3

<400> 20

Pro Pro Gly Tyr Tyr Gly Phe Gly Pro Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210>

21

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized CDRH 3

<400> 21

Pro Pro Gly Tyr Tyr Gly Phe Gly Pro Tyr Ala Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 22

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized CDRH 3

<400> 22

Pro Pro Ala Tyr Tyr Gly Phe Gly Pro Tyr Ala Leu Asp Tyr

1 5 10

&lt;210&gt; 23

&lt;211&gt; 23

&lt;212&gt;

&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 23

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

20

&lt;210&gt; 24

&lt;211&gt; 15

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 24

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

1 5 10

15

&lt;210&gt; 25

&lt;211&gt; 32

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 25

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

1 5 10

15

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

20 25

30

&lt;210&gt; 26

&lt;211&gt; 10

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 26

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

1 5 10

&lt;210&gt; 27

&lt;211&gt; 25

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 27

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser

20 25

&lt;210&gt; 28

&lt;211&gt; 14

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 28

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

1 5 10

&lt;210&gt; 29

&lt;211&gt; 32

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 29

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

1 5 10 15

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

20 25 30

&lt;210&gt; 30

&lt;211&gt; 11

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 30

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

&lt;210&gt; 31

&lt;211&gt; 451

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 31

Gln Val Met Asp Phe Leu Phe Glu Lys Trp Lys Leu Tyr Gly Asp Gln

1 5 10 15

Cys His His Asn Leu Ser Leu Leu Pro Pro Pro Thr Glu Leu Val Cys

20 25 30

Asn Arg Thr Phe Asp Lys Tyr Ser Cys Trp Pro Asp Thr Pro Ala Asn

35 40 45

Thr Thr Ala Asn Ile Ser Cys Pro Trp Tyr Leu Pro Trp His His Lys

50 55 60

Val Gln His Arg Phe Val Phe Lys Arg Cys Gly Pro Asp Gly Gln Trp

65 70 75 80

Val Arg Gly Pro Arg Gly Gln Pro Trp Arg Asp Ala Ser Gln Cys Gln

85 90 95

Met Asp Gly Glu Glu Ile Glu Val Gln Lys Glu Val Ala Lys Met Tyr

100 105 110

Ser Ser Phe Gln Val Met Tyr Thr Val Gly Tyr Ser Leu Ser Leu Gly

115 120 125

Ala Leu Leu Leu Ala Leu Ala Ile Leu Gly Leu Ser Lys Leu His

130 135 140

Cys Thr Arg Asn Ala Ile His Ala Asn Leu Phe Ala Ser Phe Val Leu

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Gln Lys Ile Gly Asp Asp Leu Ser Val Ser Thr Trp Leu Ser Asp

180 185 190

Gly Ala Val Ala Gly Cys Arg Val Ala Ala Val Phe Met Gln Tyr Gly

195 200 205

Ile Val Ala Asn Tyr Cys Trp Leu Leu Val Glu Gly Leu Tyr Leu His

210 215 220

Asn Leu Leu Gly Leu Ala Thr Leu Pro Glu Arg Ser Phe Phe Ser Leu  
 225 230 235 240  
 Tyr Leu Gly Ile Gly Trp Gly Ala Pro Met Leu Phe Val Val Pro Trp  
 245 250 255  
 Ala Val Val Lys Cys Leu Phe Glu Asn Val Gln Cys Trp Thr Ser Asn  
 260 265 270  
 Asp Asn Met Gly Phe Trp Trp Ile Leu Arg Phe Pro Val Phe Leu Ala  
 275 280 285

Ile Leu Ile Asn Phe Phe Ile Phe Val Arg Ile Val Gln Leu Leu Val  
 290 295 300  
 Ala Lys Leu Arg Ala Arg Gln Met His His Thr Asp Tyr Lys Phe Arg  
 305 310 315 320  
 Leu Ala Lys Ser Thr Leu Thr Leu Ile Pro Leu Leu Gly Val His Glu  
 325 330 335  
 Val Val Phe Ala Phe Val Thr Asp Glu His Ala Gln Gly Thr Leu Arg  
 340 345 350

Ser Ala Lys Leu Phe Phe Asp Leu Phe Leu Ser Ser Phe Gln Gly Leu  
 355 360 365  
 Leu Val Ala Val Leu Tyr Cys Phe Leu Asn Lys Glu Val Gln Ser Glu  
 370 375 380  
 Leu Arg Arg Arg Trp His Arg Trp Arg Leu Gly Lys Val Leu Trp Glu  
 385 390 395 400  
 Glu Arg Asn Thr Ser Asn His Arg Ala Ser Ser Pro Gly His Gly  
 405 410 415

Pro Pro Ser Lys Glu Leu Gln Phe Gly Arg Gly Gly Ser Gln Asp  
 420 425 430  
 Ser Ser Ala Glu Thr Pro Leu Ala Gly Gly Leu Pro Arg Leu Ala Glu  
 435 440 445  
 Ser Pro Phe  
 450  
 <210> 32  
 <211> 2034

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 32

ggatctggca gcgcgcgaa gacgagcgtt caccgggcc cgacccgagc ggcggccagag	60
gacggcgggg agccaagccg acccccgagc agcgccgcg gggccctgag gctcaaaggg	120

gcagcttcag gggaggacac cccactggcc aggaccccc aggctctgt gctctgccac	180
tcaagctgccc tcggaggagc gtacacacac accaggactg cattgccccca gtgtgcagcc	240
cctgccagat gtgggaggca gctagctgcc cagaggcatg ccccccgtcc agccacagcg	300
acccctgtt ctgttgctgc tgctgtggc ctgcccggca caggtccccct ccgtctcgat	360
gatggacttc ctgttgaga agtggaaagct ctacgggtac cagtgtcacc acaacctgag	420
cctgctgccc cctccacgg agctgggtgtg caacagaacc ttggacaagt attctgttg	480
ggccggacacc cccgccaata ccacggccaa catctctgc ccctggtaacc tgccttggca	540

ccacaaagtg caacaccgct tcgtgttcaa gagatgcggg cccgacggc agtgggtgcg	600
tggaccccg gggcgcctt ggcgtgtgc ctccctgtc cagatggatg gcggaggat	660
tgagggtccag aaggagggtgg ccaagatgtc cagcagcttc caggtgtatg acacagtggg	720
ctacagcctg tccctgggg ccctgtctt cgccttggcc atcctgggg gcctcagcaa	780
gctgcactgc acccgcaatg ccatccacgc gaatctgtt gggtcccttc tgctgaaagc	840
cagctccgtg ctggtcattt atgggtgtt caggacccgc tacagccaga aaattggcga	900
cgaccctcgt gtacgtcacct ggctcgtga tggagcggtg gctggctgcc gtgtggccgc	960

gggtttcatg caaatggca tcgtggccaa ctactgtgg ctgtgtgg agggcctgtta	1020
cctgcacaac ctgtgtggcc tggccaccct ccccgagagg agttttca gcctctacct	1080
ggccatcgcc tgggtgccc ccatgtgtt cgtgtcccc tggcagtgg tcaagtgtct	1140
gttcgagaac gtccagtgtt ggaccagcaa tgacaacatg ggtttctgtt ggatccgtcg	1200
gttccccgtc ttccctggcca tcctgtatcaa ctttttcatc ttgtccgca tcgttcagct	1260
gctcgtggcc aagctgcggg cacggcagat gcaccacaca gactacaatg tccggctggc	1320
caagtccacg ctgaccctca tccctctgtt gggcgccac gaagtggtct ttgccttcgt	1380

gacggacgag cacgcccagg gcaccctgcg ctccgccaag cttttttcg acctttctt	1440
cagctccatc cagggcctgc tgggtggctgt cctctactgc ttctcaaca aggagggtc	1500
gtcgagctg cggccggcgtt ggcaccgcgt ggcctggc aaagtgttat gggaggagcg	1560
gaacaccaggc aaccacaggg cctcatcttc gcccggccac ggcctccca gcaaggagct	1620
gcagtttggg aggggtgggtg gcagccagga ttcatctgcg gagacccct tggctgggg	1680

cctccctaga ttggctgaga gccccttctg aaccctgctg ggaccccagc tagggctgga 1740  
 ctctggcacc cagaggcgtc gctggacaac ccagaactgg acgcccagct gaggctgggg 1800

gcgggggagc caacagcagc ccccacctac cccccacccc cagtgtggct gtctgcgaga 1860  
 ttggcctcc tctccctgca cctgccttgt ccctggtgca gaggtgagca gaggagtcca 1920  
 gggcgggagt ggggctgtg ccgtgaactg cgtgccagt tccccacgta tgtcggcacg 1980  
 tcccatgtgc atgaaatgt cctccaacaa taaagagctc aagtggcac cgtg 2034

&lt;210&gt; 33

&lt;211&gt; 458

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Rattus sp.

&lt;400&gt; 33

Gln Val Met Asp Phe Leu Phe Glu Lys Trp Lys Leu Tyr Ser Asp Gln

1 5 10 15

Cys His His Asn Leu Ser Leu Leu Pro Pro Pro Thr Glu Leu Val Cys

20 25 30

Asn Arg Thr Phe Asp Lys Tyr Ser Cys Trp Pro Asp Thr Pro Pro Asn

35 40 45

Thr Thr Ala Asn Ile Ser Cys Pro Trp Tyr Leu Pro Trp Tyr His Lys

50 55 60

Val Gln His Arg Leu Val Phe Lys Arg Cys Gly Pro Asp Gly Gln Trp

65 70 75 80

Val Arg Gly Pro Arg Gly Gln Ser Trp Arg Asp Ala Ser Gln Cys Gln

85 90 95

Met Asp Asp Asp Glu Ile Glu Val Gln Lys Gly Val Ala Lys Met Tyr

100 105 110

Ser Ser Tyr Gln Val Met Tyr Thr Val Gly Tyr Ser Leu Ser Leu Gly

115 120 125

Ala Leu Leu Leu Ala Leu Val Ile Leu Leu Gly Leu Arg Lys Leu His

130 135 140

Cys Thr Arg Asn Tyr Ile His Gly Asn Leu Phe Ala Ser Phe Val Leu

145 150 155 160

Lys Ala Gly Ser Val Leu Val Ile Asp Trp Leu Leu Lys Thr Arg Tyr

165 170 175

Ser Gln Lys Ile Gly Asp Asp Leu Ser Val Ser Val Trp Leu Ser Asp

180 185 190

Gly Ala Val Ala Gly Cys Arg Val Ala Thr Val Ile Met Gln Tyr Gly

195 200 205

Ile Ile Ala Asn Tyr Cys Trp Leu Leu Val Glu Gly Val Tyr Leu Tyr

210 215 220

Ser Leu Leu Ser Ile Thr Thr Phe Ser Glu Lys Ser Phe Phe Ser Leu

225 230 235 240

Tyr Leu Cys Ile Gly Trp Gly Ser Pro Leu Leu Phe Val Ile Pro Trp

245 250 255

Val Val Val Lys Cys Leu Phe Glu Asn Val Gln Cys Trp Thr Ser Asn

260 265 270

Asp Asn Met Gly Phe Trp Trp Ile Leu Arg Ile Pro Val Leu Leu Ala

275 280 285

Ile Leu Ile Asn Phe Phe Ile Phe Val Arg Ile Ile His Leu Leu Val

290 295 300

Ala Lys Leu Arg Ala His Gln Met His Tyr Ala Asp Tyr Lys Phe Arg

305 310 315 320

Leu Ala Arg Ser Thr Leu Thr Leu Ile Pro Leu Leu Gly Val His Glu

325 330 335

Val Val Phe Ala Phe Val Thr Asp Glu His Ala Gln Gly Thr Leu Arg

340 345 350

Ser Thr Lys Leu Phe Phe Asp Leu Phe Ser Ser Phe Gln Gly Leu

355 360 365

Leu Val Ala Val Leu Tyr Cys Phe Leu Asn Lys Glu Val Gln Ala Glu

370 375 380

Leu Leu Arg Arg Trp Arg Arg Trp Gln Glu Gly Lys Ala Leu Gln Glu

385 390 395 400

Glu Arg Met Ala Ser Ser His Gly Ser His Met Ala Pro Ala Gly Thr

405	410	415
Cys His Gly Asp Pro Cys Glu Lys Leu Gln Leu Met Ser Ala Gly Ser		
420	425	430
Ser Ser Gly Thr Gly Cys Glu Pro Ser Ala Lys Thr Ser Leu Ala Ser		
435	440	445
Ser Leu Pro Arg Leu Ala Asp Ser Pro Thr		
450	455	
<210> 34		
<211> 1875		
<212> DNA		
<213> Rattus sp.		
<400> 34		
gaattcgccgg ccgcgcgcgg gccccagatc ccagtgcgcg aggagccag tcctagaccc		60
agcaaacctga ggagagggtgc acacacccccc aaggacccag gcacccaacc tctgccagat		120
gtgggggggt ggctacccag aggcattgtc ctcacccagc tccactgtcc ctacctgtcg		180
ctgtgtgtgg tgggtgtgtc atgtctgcca aaggcacccct ctgcccaggtaatggacttt		240
ttgtttgaga agtgaaagct ctatagtgtc cagtgccacc acaacctaag cctgctgccc		300
ccaccaactg agctggctcg caacagaact ttcgacaagt actcctgtcg gcctgacacc		360
cctcccaaca ccactgcca catttctgc ccctggtaacc tacttggta ccacaaagtgc		420
cagcacccggcc tagtgttcaa gaggtgtggg cctgatggc agtgggttcg agggccacgg		480
ggcagtcat ggccgcacgc ctccaaatgt cagatggatg atgacgagat cgaggccatcg		540
aaggggtag ccaagatgt a tagcagctac caggtgtatgt acactgtggg ctacagtctg		600
tccctgggg ctttgcctc ggcgtggc atccgtgtgg gcctcaggaa gctgcactgc		660
acccggaaact acatccacgg gaaacctgttc gcttcctcg tgctcaaggc tggctctgt		720
ctggtcattt atgggtgtc caagacacgc tataggcaga agattggaga tgacctcgt		780
gtgagcgtct ggctcagtga tggggcggtg gctggctgca gagtgccac agtgtatgt		840
cagtagggca tcatagccaa ctactgtgg ttgtggtaagggtgtta cctgtacagc		900
ctgctgagca tcaccacccct ctcggagaag agttttttcccttatct gtgcattggc		960
tggggatctc ccctgtgtt tgtcatcccc tgggtggtg tcaagtgtct gtttggaaat		1020
gtccagtgt ggaccagcaa tgacaatatggattctgtt ggatctgtcg tatccctgt		1080
ctctggcca tactgtatcaa tttttcatc tttgtccgca tcattcatct tcttggcc		1140
aagctgcgtg cccatcagat gcactatgtt gattacaagt tccggctagc caggtccacg		1200

ctgaccctca ttccctgtct gggagtccac gaagtggctt ttgcctttgt gactgatgag 1260  
 catgccagg gcaccctgcg ctccaccaag ctcttttg acctgttctt cagctcctt 1320

cagggctcgc tgggtggctgt tctctactgt ttccctcaaca aggaggtgca ggcagagcta 1380  
 ctgcggcggt ggaggcgatg gcaagaaggc aaagctctc aggagggaaag gatggccagc 1440  
 agccatggca gccacatggc cccagcaggc acttgtcatg gtatccctg tgagaaactt 1500  
 cagcttatga gtgcaggcag cagcagtggg actggctgtg agccctctgc gaagacctca 1560  
 ttggccagta gtctccaaag gctggctgac agccccacct gaatctccac tggactccag 1620  
 ccaagttgga ttcaagaaagg gcctcacaag acaaccaga aacagatgcc tggccaaggc 1680  
 tgaagaggca aagcagcaag acagcagttt gtactatcca cactccctt acctgtcctg 1740

gccgggtaca gcccacattt atggagtagg ggctggatat gatggagtag ccatgctatg 1800  
 aactatgggt gtcccatga gtgttgcattt gttccatgca cacagatatg accttcagta 1860  
 aagagctccc gtagg 1875

<210> 35

<211> 458

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 35

Gln Val Met Asp Phe Leu Phe Glu Lys Trp Lys Leu Tyr Ser Asp Gln

1 5 10 15

Cys His His Asn Leu Ser Leu Leu Pro Pro Pro Thr Glu Leu Val Cys

20 25 30

Asn Arg Thr Phe Asp Asn Tyr Ser Cys Trp Pro Asp Thr Pro Pro Asn

35 40 45

Thr Thr Ala Asn Ile Ser Cys Pro Trp Tyr Leu Pro Trp Cys His Lys

50 55 60

Val Gln His Arg Leu Val Phe Lys Arg Cys Gly Pro Asp Gly Gln Trp

65 70 75 80

Val Arg Gly Pro Arg Gly Gln Pro Trp Arg Asn Ala Ser Gln Cys Gln

85 90 95

Leu Asp Asp Glu Glu Ile Glu Val Gln Lys Gly Val Ala Lys Met Tyr

100 105 110

Ser Ser Gln Gln Val Met Tyr Thr Val Gly Tyr Ser Leu Ser Leu Gly

115 120 125

Ala Leu Leu Leu Ala Leu Val Ile Leu Leu Gly Leu Arg Lys Leu His

130 135 140

Cys Thr Arg Asn Tyr Ile His Gly Asn Leu Phe Ala Ser Phe Val Leu

145 150 155 160

Lys Ala Gly Ser Val Leu Val Ile Asp Trp Leu Leu Lys Thr Arg Tyr

165 170 175

Ser Gln Lys Ile Gly Asp Asp Leu Ser Val Ser Val Trp Leu Ser Asp

180 185 190

Gly Ala Met Ala Gly Cys Arg Val Ala Thr Val Ile Met Gln Tyr Gly

195 200 205

Ile Ile Pro Asn Tyr Cys Trp Leu Leu Val Glu Gly Val Tyr Leu Tyr

210 215 220

Ser Leu Leu Ser Leu Ala Thr Phe Ser Glu Arg Ser Phe Phe Ser Leu

225 230 235 240

Tyr Leu Gly Ile Gly Trp Gly Ala Pro Leu Leu Phe Val Ile Pro Trp

245 250 255

Val Val Val Lys Cys Leu Phe Glu Asn Val Gln Cys Trp Thr Ser Asn

260 265 270

Asp Asn Met Gly Phe Trp Trp Ile Leu Arg Ile Pro Val Phe Leu Ala

275 280 285

Leu Leu Ile Asn Phe Phe Ile Phe Val His Ile Ile Gln Leu Leu Val

290 295 300

Ala Lys Leu Arg Ala His Gln Met His Tyr Ala Asp Tyr Lys Phe Arg

305 310 315 320

Leu Ala Arg Ser Thr Leu Thr Leu Ile Pro Leu Leu Gly Val His Glu

325 330 335

Val Val Phe Ala Phe Val Thr Asp Glu His Ala Gln Gly Thr Leu Arg

340 345 350

Ser Thr Lys Leu Phe Phe Asp Leu Phe Leu Ser Ser Phe Gln Gly Leu

355	360	365
Leu Val Ala Val Leu Tyr Cys Phe Leu Asn Lys Glu Val Gln Ala Glu		
370	375	380
Leu Met Arg Arg Trp Arg Gln Trp Gln Glu Gly Lys Ala Leu Gln Glu		
385	390	395
Glu Arg Leu Ala Ser Ser His Gly Ser His Met Ala Pro Ala Gly Pro		
405	410	415
Cys His Gly Asp Pro Cys Glu Lys Leu Gln Leu Met Ser Ala Gly Ser		
420	425	430
Ser Ser Gly Thr Gly Cys Val Pro Ser Met Glu Thr Ser Leu Ala Ser		
435	440	445
Ser Leu Pro Arg Leu Ala Asp Ser Pro Thr		
450	455	
<210> 36		
<211> 1944		
<212> DNA		
<213> Mus sp.		
<400> 36		
cagggctcc ctgcaacct gaggagaggt gcacacactc tgaggaccta ggtgtgcaac 60		
ctctgccaga tgtgggcgt ggctacccag aggcatgccc ctcacccagc tccactgtcc 120		
ccacctgctg ctgtgctgt tggctgctgc atgtctgcca gaggcacct ctgcccaggt 180		
aatggacttt ttgttgaga agtggaaagct ctatagtgc acatgtcacc acaacctaag 240		
cctgctgccc ccacctactg agctggctg taacagaacc ttgcacaact actcctgctg 300		
gcctgacacc cctcccaaca ccactgccaa catttcctgc ccctggtacc taccttggtg 360		
ccacaaagtg cagcacccgc tagtgtcaa gaggtgtggg cccgatggc agtgggttcg 420		
agggccacgg gggcagccgt ggcgcaacgc ctcccaatgt cagttggatg atgaagagat 480		
cgaggtccag aaggggttgg ccaagatgta tagcagccag caggtgtatgt acaccgtgg 540		
ctacagtctg tccctgggg cttgtctct tgctgctggc atcctgctgg gcctcagggaa 600		
gctgcactgc accgaaact acatccatgg gaacctgttt gctgccttgc tgctcaaggc 660		
tggctctgtg ttggctatcg attggctgtc gaagacacgg tacagccaga agattggcga 720		
tgacctcagt gtgagcgtct ggctcagtga cggggcgtatg gcccgtgc gagttggccac 780		
agtgtatcatg cagtacggca tcataccaa ctattgctgg ttgctggtag agggcgtgt 840		

cctgtacagc ctgctgagcc ttgccaccc ctctgagagg agttcttt ccctctacct 900  
 gggcattggc tgggtgcgc ccctgcttt tgcataccc tgggtggtgg tcaagtgtct 960

gtttgagaat gttcagtgt ggaccagcaa tgacaacatg ggattctggt ggatccctgcg 1020  
 tattcctgtc ttccctggct tactgatcaa tttttcatac tttgtccaca tcattcaact 1080  
 tcttggcc aagctcggtg cccatcagat gcactatgct gattacaagt tccggctggc 1140  
 caggtccacg ctgaccctca tccctctgtt ggggtccac gaggtggtct ttgcctttgt 1200  
 gactgacgag catgccaag gcaccctgcg ctccaccaag ctcttttg acctgttcct 1260  
 cagctccttc cagggctgtc tgggtggctgt tctctactgt ttccctcaaca aggaggtgca 1320  
 ggcagagctg atgcggcggtt ggaggcaatg gcaagaaggc aaagctcttc aggagggaaag 1380

gttggccagc agccatggca gccacatggc cccagcaggc cttgtcatg gtgatccctg 1440  
 tgagaaactt cagcttatga gtgcaggcag cagcagtggg actggctgtg tgcccttat 1500  
 ggagacctcg ctggccagta gtctcccaag gttggctgac agccccacct gaatctccac 1560  
 ttggagccata ggcagggtgt gttcaagaaa gggcctcaga ggacaaccca gagccagatg 1620  
 cccggccaag gttgaagagc caaaggcagca agacaggcagc ttgtactgtg cacactcccc 1680  
 taacctgtcc tagcctggca caggccacag tgacagagta ggggttggat atgatggaga 1740  
 agccatgtta tctatgaact ctgagtgttc ccatgtgtgt tgacatggc cctgtaccca 1800

gataatgtcct tcagtaaaaaa gctcgagtttgg agctgtgca cagctcggttgg acagcaggct 1860  
 tgaagcccccc agggacgggg tttggggaggc cggggatgag cagcacactc agcaggtgga 1920  
 gcgcctgtgc aacccaggaa agaa 1944

<210> 37

<211> 451

<212> PRT

<213> Macaca fascicularis

<400> 37

Gln Val Met Asp Phe Leu Phe Glu Lys Trp Lys Leu Tyr Gly Asp Gln

1 5 10 15

Cys His His Asn Leu Ser Leu Leu Pro Pro Pro Thr Glu Leu Val Cys

20 25 30

Asn Arg Thr Phe Asp Lys Tyr Ser Cys Trp Pro Asp Thr Pro Ala Asn

35 40 45

Thr Thr Ala Asn Ile Ser Cys Pro Trp Tyr Leu Pro Trp His His Lys

50	55	60
Val Gln His Arg Phe Val Phe Lys Arg Cys Gly Pro Asp Gly Gln Trp		
65	70	75
Val Arg Gly Pro Arg Gly Gln Pro Trp Arg Asp Ala Ser Gln Cys Gln		
85	90	95
Met Asp Gly Glu Glu Leu Glu Val Gln Lys Glu Val Ala Lys Met Tyr		
100	105	110
Ser Ser Phe Gln Val Met Tyr Thr Val Gly Tyr Ser Leu Ser Leu Gly		
115	120	125
Ala Leu Leu Leu Ala Leu Ala Val Leu Gly Gly Ile Ser Lys Leu His		
130	135	140
Cys Thr Arg Asn Ala Ile His Ala Asn Leu Phe Val Ser Phe Val Leu		
145	150	155
160		
Lys Ala Ser Ser Val Leu Val Ile Asp Gly Leu Leu Arg Thr Arg Tyr		
165	170	175
Ser Gln Lys Ile Gly Asp Asp Leu Ser Val Ser Ile Trp Leu Ser Asp		
180	185	190
Gly Ala Val Ala Gly Cys Arg Val Ala Ala Val Phe Met Gln Tyr Gly		
195	200	205
Val Val Ala Asn Tyr Cys Trp Leu Leu Val Glu Gly Leu Tyr Leu His		
210	215	220
Asn Leu Leu Gly Leu Ala Thr Leu Pro Glu Arg Ser Phe Phe Ser Leu		
225	230	235
240		
Tyr Leu Gly Ile Gly Trp Gly Ala Pro Met Leu Phe Ile Ile Pro Trp		
245	250	255
Val Val Val Arg Cys Leu Phe Glu Asn Ile Gln Cys Trp Thr Ser Asn		
260	265	270
Asp Asn Met Gly Phe Trp Trp Ile Leu Arg Phe Pro Val Phe Leu Ala		
275	280	285
Ile Leu Ile Asn Phe Phe Ile Phe Ile Arg Ile Val His Leu Leu Val		
290	295	300

Ala Lys Leu Arg Ala Arg Glu Met His His Thr Asp Tyr Lys Phe Arg  
 305 310 315 320

Leu Ala Lys Ser Thr Leu Thr Leu Ile Pro Leu Leu Gly Val His Glu  
 325 330 335

Val Val Phe Ala Phe Val Thr Asp Glu His Ala Gln Gly Thr Leu Arg  
 340 345 350

Phe Ala Lys Leu Phe Phe Asp Leu Phe Leu Ser Ser Phe Gln Gly Leu  
 355 360 365

Leu Val Ala Val Leu Tyr Cys Phe Leu Asn Lys Glu Val Gln Ser Glu  
 370 375 380

Leu Arg Arg His Trp His Arg Trp Arg Leu Gly Lys Val Leu Gln Glu  
 385 390 395 400

Glu Arg Gly Thr Ser Asn His Lys Ala Pro Ser Ala Pro Gly Gln Gly  
 405 410 415

Leu Pro Gly Lys Lys Leu Gln Ser Gly Arg Asp Gly Gly Ser Gln Asp  
 420 425 430

Ser Ser Ala Glu Ile Pro Leu Ala Gly Leu Pro Arg Leu Ala Glu  
 435 440 445

Ser Pro Phe

450

<210> 38

<211> 1434

<212> DNA

<213> Macaca fascicularis

<400> 38

atgccgcgtt gccagccgctg ccgccccgtg ctgctgtgc tgctgtgtc ggcgtgccag 60  
 ccgcaggcgc ctagcgccca ggtgatggat tttctgtttt aaaaatggaa actgtatggc 120

gatcagtgcc atcataacct gagcctgctg ccggccgcga ccgaacttgt gtgcacccgc 180

acctttata aatatacgctg ctggccggat accccggcga acaccaccgc gaacattagc 240

tgcgggtt atctgccgtg gcatcataaa gtgcagcatc gctttgttt taaacgctgc 300

ggcccggtt gccagtggtt gcgccggcccg cgccggccagc cgtggccgca tgccggccag 360

tgcctatgg atggcgaaga actggaagtg cagaaagaag tggcgaaaat gtatagcagc 420

tttcaggta tgtataccgt gggctatagc ctgagcctgg ggcgcgtgt gctggcgtg 480  
 gcgggtctgg cggcattag caaactgcat tgcacccca acgcgattca tgcgaacctg 540

tttgtgagct ttgtgctgaa a诶cgagcagc gtgctggta ttgtatggcct gctgcgcacc 600  
 cgctatagcc agaaaattgg ccatgatctg a诶cgtgagca ttggctgag ccatggcgc 660  
 gtggcgggct gcccgtggc ggccgtgtt atgcagtatg gcgtggtgc gaactattgc 720  
 tggctgctgg tggaaaggcct gtatctgcat aacctgctgg gcctggcgc acctggaa 780  
 cgcagcttt ttagcctgta tctggcatt ggctggggcg cgccgatgct gtttattatt 840  
 ccgtgggtgg tggtgcgctg cctgttggaa aacattcagt gctggaccag caacgataac 900  
 atggcgttt ggtggattct gcgcttccg gtgttctgg cgattctgat taacttttt 960

attttattc gcattgtgca tctgctggc gcgaaactgc ggcgcgcga aatgcacatcat 1020  
 accgattata aatttcgcct ggcaaaagc accctgaccc tgattccgct gctggcgtg 1080  
 catgaagtgg tggcgctt tggaccgat gaacatgcgc agggcaccc ggcgttgcg 1140  
 aaactgttt ttgatctgat tctgagcagc ttccaggcc tgcgtggc ggtgtgtat 1200  
 tgcttctga acaaagaagt gcagagcga ctgcgcgc attggcatcg ctggcgcctg 1260  
 ggcaaaagtgc tgcaggaaga acgcggcacc agcaaccata aagcgcgcg cgcgcggc 1320  
 caggcctgc cggcaaaaa actgcagagc ggccgcgatg gcccgcgcca ggtatagcagc 1380

gcggaaattc cgctggcggg cggcctgccc cgcctgggg aaagcccggtt ttaa 1434

<210> 39

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized variable light chain

<400> 39

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 Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

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

35 40 45

Thr Thr Ser Asn Leu Ala His Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

&lt;210&gt; 40

&lt;211&gt; 122

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic sequence: Humanized variable heavy chain

&lt;400&gt; 40

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

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

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

&lt;210&gt; 41

&lt;211&gt; 106

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized variable light chain

<400> 41

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 Ser Tyr Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

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

35 40 45

Thr Thr Ser Asn Leu Ala His Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Thr Leu Pro Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 42

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized variable heavy chain

<400> 42

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Asp Ile Thr Ser Gly

20 25 30

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

35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ile Pro Ser Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala  
 85 90 95  
 Arg Pro Pro Gly Tyr Tyr Gly Phe Gly Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp  
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 43

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized variable light chain

<400> 43

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 Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile  
 20 25 30

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

35 40 45

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

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

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

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 44

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized variable heavy chain

<400> 44

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

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

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120  
 <210> 45  
 <211> 106  
 <212> PRT  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> Synthetic sequence: Humanized variable light chain  
 <400> 45  
 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 Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile  
 20 25 30  
 His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

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

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Thr Leu Pro Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 46

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized variable heavy chain

<400> 46

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Asp Ile Thr Ser Gly

20 25 30

Tyr His Asp Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ser Pro Ser Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 47

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized variable heavy chain

<400> 47

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Asp Ile Thr Ser Gly

20 25 30

Tyr His Asp Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Gln Tyr Ser Pro Ser Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 48

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized variable heavy chain

<400> 48

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Asp Ile Thr Ser Gly

20 25 30

Tyr His Asp Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ser Pro Ser Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala  
 85 90 95

Arg Pro Pro Ala Tyr Tyr Gly Phe Gly Pro Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp  
 100 105 110

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

<210> 49

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized variable heavy chain

<400> 49

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Asp Ile Thr Ser Gly

20 25 30

Tyr His Glu Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ser Pro Ser Leu Lys  
 50 55 60

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

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

85 90 95

Arg Pro Pro Ala Tyr Tyr Gly Phe Gly Pro Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp  
 100 105 110

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

<210> 50

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 50

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

&lt;210&gt; 51

&lt;211&gt; 98

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 51

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Arg Val

<210> 52

<211> 229

<212>

> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Modified human IgG4 Fc sequence

<220><221> VARIANT

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Ser or Pro

<220><221> VARIANT

<222> (15)..(15)

<223> Xaa is Pro or Glu

<220><221> VARIANT

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is Ala or Val or Phe

<220><221> VARIANT

<222> (17)..(17)

<223> Xaa is Ala or Glu or Leu

<220><221> VARIANT

<222> (79)..(79)

<223> Xaa is Ala or Asn

<220><221> VARIANT

<222> (229)..(229)

<223> Xaa is Lys or deleted

<400> 52

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Xaa Cys Pro Ala Pro Xaa Xaa

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

50	55	60
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Xaa Ser		
65	70	75
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu		
85	90	95
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser		
100	105	110
Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro		
115	120	125
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln		
130	135	140
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala		
145	150	155
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr		
165	170	175
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu		
180	185	190
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser		
195	200	205
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser		
210	215	220
Leu Ser Leu Gly Xaa		
225		
<210> 53		
<211> 10		
<212> PRT		
<213> Artificial sequence		
<220><223> Synthetic sequence: Light chain CDR1		
<220><221> VARIANT		
<222> (2)..(2)		
<223> Xaa is Tyr or Ala		

<220><221> VARIANT

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is Met or Ile

<400> 53

Ser Xaa Ser Ser Ser Val Ser Tyr Xaa His

1 5 10

<210> 54

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Light chain CDR2

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is Asn or Tyr

<400> 54

Thr Thr Ser Xaa Leu Ala His

1 5

<210> 55

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Light chain CDR3

<220><221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> Xaa is Gln or Leu

<220><221> VARIANT

<222> (2)..(2)

<223> Xaa is Gln or Trp

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223> Xaa is Leu or Ile

<400> 55

Xaa Xaa Arg Ser Thr Xaa Pro Pro Thr

1 5

<210> 56

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Heavy chain CDR1

<220><221> VARIANT

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is Trp or His

<220><221> VARIANT

<222> (10)..(10)

<223> Xaa is Asn, Asp or Glu

<400> 56

Gly Asp Asp Ile Thr Ser Gly Tyr Xaa Xaa

1 5 10

<210> 57

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Heavy chain CDR2

<220><221> VARIANT

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is Tyr, Gln, Ser or Val

<220><221> VARIANT

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is Asn, Ser or Ile

<400> 57

Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Xaa Tyr Xaa Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 58

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Heavy chain CDR3

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is Gly or Ala

<220><221> VARIANT

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is Met or Leu

<400> 58

Pro Pro Xaa Tyr Tyr Gly Phe Gly Pro Tyr Ala Xaa Asp Tyr

1 5 10

<210> 59

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized monoclonal antibody light chain

<400> 59

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 Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

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

35 40 45

Thr Thr Ser Asn Leu Ala His Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Trp Arg Ser Thr Leu Pro Pro Thr

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys  
 130 135 140  
 Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu  
 145 150 155 160  
 Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser  
 165 170 175  
 Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala  
 180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe  
 195 200 205  
 Asn Arg Gly Glu Cys

210  
 <210> 60  
 <211> 448  
 <212> PRT  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> Synthetic sequence: Humanized monoclonal antibody heavy chain  
 <400> 60

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

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

85 90 95  
 Arg Pro Pro Gly Tyr Tyr Gly Phe Gly Pro Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp  
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro  
 115 120 125  
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr  
 130 135 140  
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
  
 145 150 155 160  
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
 165 170 175  
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
 180 185 190  
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp  
 195 200 205  
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr  
  
 210 215 220  
 Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Pro  
 225 230 235 240  
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
 245 250 255  
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp  
 260 265 270  
 Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
  
 275 280 285  
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
 290 295 300  
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
 305 310 315 320  
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys  
 325 330 335  
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
  
 340 345 350  
 Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400

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

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

435 440 445

&lt;210&gt; 61

&lt;211&gt; 213

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic sequence: Humanized monoclonal antibody light chain

&lt;400&gt; 61

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 Ser Tyr Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

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

35 40 45

Thr Thr Ser Asn Leu Ala His Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Thr Leu Pro Pro Thr

85 90 95

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

100 105 110

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

115

120

125

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

130

135

140

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

145 150 155 160

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

165

170

175

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

180

185

190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe

195

200

205

Asn Arg Gly Glu Cys

210

&lt;210&gt; 62

&lt;211&gt; 448

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic sequence: Humanized monoclonal antibody heavy chain

&lt;400&gt; 62

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Asp Ile Thr Ser Gly

20

25

30

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

35

40

45

Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ile Pro Ser Leu Lys

50

55

60

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

65 70 75 80

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

85

90

95

Arg Pro Pro Gly Tyr Tyr Gly Phe Gly Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

180 185 190

Val Pro Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp

195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr

210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro

225 230 235 240

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

245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp

260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400

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

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

435 440 445

&lt;210&gt; 63

&lt;211&gt; 213

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic sequence: Humanized monoclonal antibody light chain

&lt;400&gt; 63

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 Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Arg Ser Thr Leu Pro Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro  
 100 105 110  
 Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr  
 115 120 125  
 Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys  
 130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu  
 145 150 155 160  
 Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser  
 165 170 175  
 Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala  
 180 185 190  
 Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe  
 195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys

210  
 <210> 64  
 <211> 448  
 <212> PRT  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> Synthetic sequence: Humanized monoclonal antibody heavy chain  
 <400> 64

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

Tyr Trp Asp Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala  
 85 90 95  
 Arg Pro Pro Gly Tyr Tyr Gly Phe Gly Pro Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp  
 100 105 110  
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro  
 115 120 125  
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr  
 130 135 140  
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
 145 150 155 160  
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
 165 170 175  
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
 180 185 190  
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp  
 195 200 205  
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr  
 210 215 220  
 Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro  
 225 230 235 240  
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
 245 250 255  
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp  
 260 265 270  
 Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
 275 280 285  
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
 290 295 300  
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
 305 310 315 320  
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys

325	330	335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr		
340	345	350
Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr		
355	360	365
Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu		
370	375	380
Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu		
385	390	395
Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys		
405	410	415
Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu		
420	425	430
Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly		
435	440	445
<210> 65		
<211> 213		
<212> PRT		
<213> Artificial sequence		
<220><223> Synthetic sequence: Humanized monoclonal antibody light chain		
<400> 65		
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
1	5	10
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile		
20	25	30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr		
35	40	45
Thr Thr Ser Tyr Leu Ala His Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser		
50	55	60
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu		
65	70	75
80		

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Thr Leu Pro Pro Thr

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe

195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210

> 66

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized monoclonal antibody heavy chain

<400> 66

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Asp Ile Thr Ser Gly

20 25 30

Tyr His Asp Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ser Pro Ser Leu Lys

50	55	60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu		
65	70	75
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala		
85	90	95
Arg Pro Pro Gly Tyr Tyr Gly Phe Gly Pro Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp		
100	105	110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro		
115	120	125
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr		
130	135	140
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr		
145	150	155
160		
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro		
165	170	175
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr		
180	185	190
Val Pro Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp		
195	200	205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr		
210	215	220
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Pro		
225	230	235
240		
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser		
245	250	255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp		
260	265	270
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn		
275	280	285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val		
290	295	300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
 305 310 315 320  
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys  
 325 330 335  
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
 340 345 350  
 Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
 370 375 380  
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
 385 390 395 400  
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys  
 405 410 415  
 Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly  
 435 440 445  
 <210> 67  
 <211> 448  
 <212> PRT  
 <213> Artificial sequence  
 <220><223> Synthetic sequence: Humanized monoclonal antibody heavy chain  
 <400> 67  
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu  
 1 5 10 15  
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Asp Ile Thr Ser Gly  
 20 25 30

Tyr His Asp Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile  
 35 40 45  
 Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Gln Tyr Ser Pro Ser Leu Lys  
 50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu  
 65 70 75 80  
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala  
 85 90 95

Arg Pro Pro Gly Tyr Tyr Gly Phe Gly Pro Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp  
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro  
 115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr  
 130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
 145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
 165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
 180 185 190

Val Pro Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp  
 195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr  
 210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro  
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
 245 250 255

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

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

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

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400

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

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

435 440 445

<210> 68

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized monoclonal antibody heavy chain

<400> 68

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Asp Ile Thr Ser Gly

20 25 30

Tyr His Asp Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ser Pro Ser Leu Lys

50 55 60

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

65	70	75	80
----	----	----	----

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

85	90	95
----	----	----

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

100	105	110
-----	-----	-----

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

115	120	125
-----	-----	-----

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

130	135	140
-----	-----	-----

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

145	150	155	160
-----	-----	-----	-----

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

165	170	175
-----	-----	-----

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

180	185	190
-----	-----	-----

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp

195	200	205
-----	-----	-----

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr

210	215	220
-----	-----	-----

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro

225	230	235	240
-----	-----	-----	-----

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

245	250	255
-----	-----	-----

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp

260	265	270
-----	-----	-----

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

275	280	285
-----	-----	-----

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290	295	300
-----	-----	-----

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305	310	315	320
-----	-----	-----	-----

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

325 330 335

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

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400

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

405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

435 440 445

<210> 69

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: Humanized monoclonal antibody heavy chain

<400> 69

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Asp Ile Thr Ser Gly

20 25 30

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

35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Ser Pro Ser Leu Lys

50 55 60

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

65	70	75	80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala			
85	90	95	
Arg Pro Pro Ala Tyr Tyr Gly Phe Gly Pro Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp			
100	105	110	
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro			
115	120	125	
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr			
130	135	140	
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr			
145	150	155	160
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro			
165	170	175	
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr			
180	185	190	
Val Pro Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp			
195	200	205	
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr			
210	215	220	
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro			
225	230	235	240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser			
245	250	255	
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp			
260	265	270	
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn			
275	280	285	
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val			
290	295	300	
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu			
305	310	315	320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys  
 325 330 335  
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
 340 345 350  
 Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
 355 360 365  
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
 385 390 395 400  
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys  
 405 410 415  
 Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
 420 425 430  
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly  
 435 440 445

&lt;210&gt; 70

&lt;211&gt; 639

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: DNA sequence encoding the humanized  
 monoclonal antibody light chain of SEQ ID NO: 59

&lt;400&gt; 70

gatattcaga tgaccagag cccgagcgc ctgagcgcga gcgtggcga tcgcgtgacc 60  
 attacctgca gcgcgagcag cagcgtgagc tatatgcatt ggtatcagca gaaaccggc 120  
 aaagcgcga aactgctgat ttataccacc agcaacctgg cgcatggcgt gccgagccgc 180  
 ttttagcggca gccgcagcgg caccgattt accctgacca ttagcagcct gcagccggaa 240  
 gattttgcga cctattattg ccagtggcgc agcacccctgc cgccgacctt tggcggcggc 300

accaaagtgg aaattaaacg caccgtggcg gcgcgcgacg tgtttattt tccggcggac 360  
 gatgaacagc tggaaagcgg caccgcgagc gtgggtgtgcc tgctgaacaa cttttatccg 420  
 cgcgaaagcga aagtgcagtg gaaagtggat aacgcgcgtgc agagcggcaa cagccaggaa 480  
 agcgtgaccg aacaggatag caaagatgc acctatagcc tgagcagcac cctgaccctg 540

agcaaagcgg attatgaaaa acataaagt tatgcgtgcg aagtgaccca tcagggctg 600  
 agcagccgg tgacccaaag cttaaccgc ggcgaatgc 639  
 <210> 71  
 <211> 1344  
 <212> DNA  
 <213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: DNA sequence encoding the humanized  
 monoclonal antibody heavy chain of SEQ ID NO: 60

<400> 71  
 caggtgcagc tgcaggaaag cggccgggc ctggtaaaac cgagcggaaac cctgaggctg 60  
 acctgcaccc tgagcggcga tgatattacc agcggtatt gggattggat tcggcagccg 120  
 cggggcaaaag gcctggaatg gattggctat attagctata gggcagcac ctattatagc 180  
 ccgagcctga aaagccgcgt gaccattagc gtggatacca gcaaaaacca gtttagcctg 240  
 aaactgagca gcgtgaccgc ggcggatacc gcgggttatt attgcgcgcg cccggccggc 300

tattatggct ttggcccgta tgcgtggat tattggggcc agggcacccct ggtgaccgtg 360  
 agcagcgcga gcaccaaagg cccgagcgtg tttccgctgg cggcgtgcag cggcagcacc 420  
 agcggaaagca cggcggcgct gggctgcctg gtgaaagatt atttccgga accgggtgacc 480  
 gtgagctgga acagcggcgc gctgaccagc ggcgtgcata cttccggc ggtgctgcag 540  
 agcagcggcc tggatagcct gaggcgcgt gtgaccgtgc cgaggcgcg cctggcacc 600  
 aaaaacctata cctgcaacgt ggatcataaa ccgagcaaca ccaaagtgga taaacgcgtg 660  
 gaaagcaaat atggcccgcc gtgcccggc tgccggcgc cgaaagcggc gggccggcccg 720

agcgtgtttc tttccgccc gaaaccgaaa gataccctga tgattagccg caccggaa 780  
 gtgaccctgcg tgggggtgga tgtgagccag gaagatccgg aagtgcgtt taactggat 840  
 gtggatggcg tggaaagtgc taacgcggaa accaaaccgc gcaagaaca gtttaacagc 900  
 acctatcgcg tggtgacgcgt gctgaccgtg ctgcattcagg attggctgaa cggcaagaa 960  
 tataaatgca aagtgagcaa caaaggcctg ccgagcgcgtt tggaaaaac cattagcaaa 1020  
 gcgaaaggcc agccgcgcga accgcgggtg tataccctgc cgccgagcc ggaagaaatg 1080  
 accaaaaacc aggtgacgcct gacctgcctg gtgaaaggct ttatccgag cgatattgcg 1140

gtgaaatggg aaagcaacgg ccagccggaa aacaactata aaaccacccc gccgggtgcg 1200  
 gatagcgatg gcagctttt tctgtatagc cgcctgaccg tggataaaag cggctggcag 1260  
 gaaggcaacg tggtagctg cagcgtgatg catgaagcgc tgcataacca ttatccag 1320

aaaagcctga gcctgagcct gggc 1344

<210> 72

<211> 639

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: DNA sequence encoding the humanized

monoclonal antibody light chain of SEQ ID NO: 61

<400> 72

gatattcaga tgacccagag cccgagcagc ctgagcgcga gcgtggcga tcgcgtgacc 60

attacctgca gctatagcag cagcgtgagc tatatgcatt ggtatcagca gaaaccggc 120

aaagcgcga aactgctgat ttataccacc agcaacctgg cgcatggcgt gccgagccgc 180

tttagcggca gccgcagcgg caccgattt accctgacca ttagcagcct gcagccggaa 240

gattttcga cctattattt ccagcagcgc agcacccgc cgccgacctt tggccggcgc 300

accaaagtgg aaattaaacg caccgtggcg ggcgcgagcg tgtttatttt tccggcgagc 360

gatgaacagc taaaagcgg caccgcgac gtgggtgcc tgctgaacaa ctttatccg 420

cgcgaagcga aagtgcagtg gaaagtggat aacgcgcgtc agagcggcaa cagccaggaa 480

agcgtgaccc aacaggatag caaagatagc acctatagcc tgagcagcac cctgaccctg 540

agcaaaggcg attataaaa acataaagtg tatgcgtgac aagtgaccca tcagggcctg 600

agcagcccg tgacccaaag cttaaccgc ggcgaatgc 639

<210> 73

<211> 1344

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: DNA sequence encoding the humanized

monoclonal antibody heavy chain of SEQ ID NO: 62

<400> 73

caggtgcagc tgcaggaaag cggccgggc ctggtaaac cgagcgaac cctgagcctg 60

acctgcaccc tgagcggcga tgcattacc agcggctatt ggaactggat tcgcccggc 120

ccggcggaaag gcctggaaatg gattggctat attagctata gcggcagcac ctattatatt 180

ccgagcctga aaagccgcgt gaccattagc gtggatacca gcaaaaacca gtttagcctg 240

aaactgagca gcgtgaccgc ggcggatacc gcggtgtatt attgcgcgc cccggccggc 300

tattatggct ttggcccgta tgcgtggat tattggggcc agggcaccct ggtgaccgtg 360

agcagcgcga gcaccaaagg cccgagcgtg tttccgctgg cgccgtgcag ccgcagcacc	420
agcgaaagca ccggcgct gggctgcctg gtgaaagatt atttccgga accggtgacc	480
gtgagctgga acagcggcgc gctgaccaggc ggcgtgcata ccttccggc ggtgctgcag	540

agcagcggcc tgtatagcct gagcagcgtg gtgaccgtgc cgagcagcag cctggcacc	600
aaaacctata cctgcaacgt ggatcataaa ccgagcaaca ccaaagtgga taaacgcgtg	660
gaaagcaaat atggcccgcc gtgcccggc tgccggcgc cggaagcggc gggcggcccg	720
agcgtttc tttccgccc gaaaccgaaa gataccctga tgattagccg caccggaa	780
gtgacctgct tggtggtgga tgtgagccag gaagatccgg aagtgcagtt taactggat	840
gtggatggcg tggaaagtgca taacgcgaaa accaaaccgc gcgaagaaca gtttaacagc	900
acctatcgcg tggtgagcgt gctgaccgtg ctgcatcagg attggctgaa cggcaaagaa	960

tataaatgca aagtgagcaa caaaggcctg ccgagcagca ttgaaaaaac cattagcaa	1020
gcgaaaggcc accgcgcgca accgcagggtg tataccctgc cgccgagcca ggaagaaatg	1080
accaaaaacc aggtgagcct gacctgcctg gtgaaaggct ttatccgag cgatattgcg	1140
gtgaaatggg aaagcaacgg ccagccggaa aacaactata aaaccacccc gccgggtgtg	1200
gatagcgatg gcagctttt tctgtatagc cgcctgaccg tggataaaag ccgctggcag	1260
gaaggcaacg ttttagctg cagcgtgtatg catgaagcgc tgcataacca ttataccag	1320
aaaagcctga gcctgagcct gggc	1344

<210> 74

<211> 639

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: DNA sequence encoding the humanized

monoclonal antibody light chain of SEQ ID NO: 63

<400> 74

gatattcaga tgaccagag cccgagcagc ctgagcgcga gcgtggcga tcgcgtgacc	60
attacctgca gcgcgagcag cagcgtgagc tatattcatt ggtatcagca gaaaccggc	120
aaagcgcga aactgctgat ttataccacc agctatctgg cgcattgcgt gccgagccgc	180
tttagcggca gcggcagcgg caccgatcc accctgacca ttagcagcct gcagccggaa	240
gatttgcga cctattattt cctgcagcgc agcaccctgc cgccgacctt tggccggcgc	300

accaaagtgg aaatcaaagc caccgtggcg ggcggagcg tgtttatttt tccggcagc	360
gatgaacagc tgaaaagcgg caccgcgagc gtgggtgtcc tgctgaacaa cttttatccg	420

cgcgaagcga aagtgcagtg gaaagtggat aacgcgctgc agagcggcaa cagccaggaa 480  
 agcgtgaccg aacaggatag caaagatgc acctatagcc tgagcagcac cctgaccctg 540  
 agcaaagcgg attatgaaaa acataaagtg tatgcgtgca aagtgaccca tcagggcctg 600  
 agcagcccg tgacccaaag cttaaccgc ggcgaatgc 639  
 <210> 75  
 <211> 1344  
 <212> DNA  
 <213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: DNA sequence encoding the humanized  
 monoclonal antibody heavy chain of SEQ ID NO: 64

<400> 75  
 caggtgcagc tgcaggaaag cggccgggc ctggtaaac cgagcgaac cctgagcctg 60  
 acctgcaccg tgagcggcga tggatattacc agcggctatt gggattggat tcggcagccg 120  
 ccggcaaaag gcctggatg gattggctat attagctata gcggcagcac ctattatagc 180  
 ccgagcctga aaagccgcgt gaccattagc gtggatacca gaaaaacca gtttagcctg 240  
 aaactgagca gcgtgaccgc ggccgatacc gcgggttatt attgcgcgc cccggccggc 300

tattatggct ttggccgta tgcgtggat tattggggcc agggcacccct ggtgaccgtg 360  
 agcagcgcga gcaccaaagg cccgagcgtg tttccgcgtg cggcgtgcag ccgcagcacc 420  
 agcgaagca ccggcgct gggctgcgtg gtgaaagatt atttccgga accggtgacc 480  
 gtgagctgga acagccgcgc gtcgaccgc ggcgtgcata cttccggc ggtgctgcag 540  
 agcagcggcc tggatagcct gagcagcgtg gtgaccgtgc cgagcagcag cctggcacc 600  
 aaaaacctata cctgcaacgt ggatcataaa ccgagcaaca ccaaagtgga taaacgcgtg 660  
 gaaagcaaat atggccgccc gtgcccggc tgccggcgc cgaaagcggc gggccggcccg 720

agcgtgttgc ttgtccgccc gaaaccgaaa gataccctga tgattagccg caccggaa 780  
 gtgacccgtcg tggatggatgaa tggatggccatg gaaatccgg aagtgcgtt taactggat 840  
 gtggatggcg tggatggatgca taacgcgaaa accaaaccgc gcgaagaaca gtttaacagc 900  
 acctatcgat tggatggcgat gtcgaccgtg ctgcattcagg attggctgaa cggcaaaagaa 960  
 tataaatgca aagtgcgtt gaaaccggccatg ccgagcagca ttggaaaaac cattagcaaa 1020  
 gcgaaaggcc accggcgatg accgcgttgc tataccctgc cggcgtgc ggaagaaatg 1080  
 accaaaaacc accgtgacccgtt gacccgttgc gtgaaaggct ttatccgat cgtatattgcg 1140

gtgaaatggg aaagcaacgg ccagccggaa aacaactata aaaccacccc gccgggtgcg 1200

gatagcgatg gcagctttt tctgtatagc cgccgtgaccg tggataaaag ccgctggcag 1260  
 gaaggcaacg tggtagctg cagcgtgatg catgaagcgc tgcataacca ttataccag 1320  
 aaaagcctga gcctgagcct gggc 1344

<210> 76

<211> 639

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: DNA sequence encoding the humanized  
 monoclonal antibody light chain of SEQ ID NO: 65

<400> 76

gatattcaga tgaccagag cccgagcgc ctgagcgcga gcgtggcga tcgcgtgacc 60

attacctgca gcgcgagcag cagcgtgagc tatattcatt ggtatcagca gaaaccggc 120  
 aaagcgccga aactgctgat ttataccacc agctatctgg cgcatggcgt gccgagccgc 180  
 ttttagcggca gcccggcgg caccgattt accctgacca ttagcggcgt gcagccggaa 240  
 gatTTTgcga ctttatttg ccagcggcgc agcaccctgc cgccgaccc ttggcggcggc 300  
 accaaagtgg aaatTAACG caccgtggcg gcccggagcg tgTTTatTTT tccggcggc 360  
 gatgaacagc tggaaagcgg caccggcgcgt gtgggtgccc tgctgaacaa ctTTTatCCG 420  
 cgcgaagcga aagtgcgtg gaaagtggat aacgcgcgtc agagcggcaa cagccaggaa 480

agcgtgaccg aacaggatag caaagatagc acctatagcc tgagcagcac cctgaccctg 540  
 agcaaagcgg attatgaaaa acataaaatgt tatgcgtgctg aagtgacccca tcagggcctg 600  
 agcagccgg tgacccaaag cttaaccgc ggcgaatgc 639

<210> 77

<211> 1344

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: DNA sequence encoding the humanized  
 monoclonal antibody heavy chain of SEQ ID NO: 66

<400> 77

cagggtgcagc tgcaggaaag cggccgggc ctgggtgaaac cgagcggaaac cctgagcctg 60  
 acctgcaccg tgagcggcga tggatattacc agcggctatc atgattggat tcggccagccg 120

ccggcggaaag gcctggaatg gattggctat attagctata gcggcagcac ctattatagc 180  
 ccgagcctga aaagccgcgt gaccattagc gtggataccca gcaaaaacca gtttagcctg 240

aaactgagca gcgtgaccgc ggccgatacc gcggtgtatt attgcgcgcg cccgcccggc	300
tattatggct ttggcccgta tgcgctggat tattggggcc agggcacccct ggtgaccgtg	360
agcagcgcga gcaccaaagg cccgagcgtg tttccgctgg cgccgtgcag ccgcagcacc	420
agcgaaagca ccgcggcgct gggctgcctg gtgaaagatt atttccgga accggtgacc	480
gtgagctgga acagcggcgc gctgaccagg gggctgcata cttttccggc ggtgctgcag	540

agcagcggcc	tgtatagcct	gagcagcgtg	gtgaccgtgc	cgagcagcag	cctggcacc	600
aaaacctata	cctgcaacgt	ggatcataaa	ccgagcaaca	ccaaagtgg	taaacgcgtg	660
gaaagcaaat	atggcccgcc	gtgcccgcg	tgcccgccgc	cggaagcggc	ggcgcccg	720
agcgtgttcc	tgttccgccc	gaaaccgaaa	gataccctga	tgattagccg	caccccgaa	780
gtgacctgcg	tggtggtgga	tgtgagccag	gaagatccgg	aagtgcagt	taactggtat	840
gtggatggcg	tggaagtgca	taacgcgaaa	accaaaccgc	gcgaagaaca	gtttaacagc	900
acctatcgcg	tggtgagcgt	gctgaccgtg	ctgcattcagg	attggctgaa	cggcaaagaa	960

tataaatgca aagtggcaaa caaaggcctg ccgagcagca ttgaaaaaac cattagcaaa	1020
gcgaaaggcc agccgcgcga accgcagggtg tataccctgc cgccgagcca ggaagaaatg	1080
accaaaaacc aggtgagcct gacctgcctg gtgaaaggct tttatccgag cgatattgcg	1140
gtggaatggg aaagcaacgg ccagccggaa aacaactata aaaccacccc gccggtgctg	1200
gatagcgatg gcagctttt tctgtatagc cgccctgaccg tggataaaag ccgctggcag	1260
gaaggcaacg tgtttagctg cagcgtatgc catgaagcgc tgcataacca ttatacccg	1320
aaaaggcctga gcctgagcct ggcc	1344

<210> 78

<211> 1344

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: DNA sequence encoding the humanized

monoclonal antibody heavy chain of SEQ ID NO: 67

<400> 78

cagggtgcagc	tgccaggaaag	cggccgggc	ctgggtgaaac	cgagcgaac	cctgagcctg	60
acctgcacccg	tgagcggcga	tgtatattacc	agccggctatc	atgattggat	tcggccagccg	120
ccgggcaaaag	gcctggaatg	gattggctat	attagctata	gcggcagcac	ccagttatagc	180
cccgagcctgaa	aaagccgcgt	gaccattagc	gtggatacc	gcaaaaacca	gttttagcctg	240
aaactggggca	gcgtgaccgc	ggccggatacc	gcgggtgtatt	attgcgcg	cccgccggc	300

tattatggct ttggcccgta tgcgctggat tattggggcc agggcaccct ggtgaccgtg	360
agcagcgcga gcaccaaagg cccgagcgtg tttccgctgg cgccgtgcag ccgcagcacc	420
agcgaagca ccgcggcgct gggctgcctg gtgaaagatt atttccgga accggtgacc	480
gtgagctgga acagcggcgc gctgaccagg ggcgtgcata cctttccggc ggtgcgtcag	540
agcagcggcc tgtatagcct gagcagcgtg gtgaccgtgc cgagcagcag cctggcacc	600
aaaacctata cctgcaacgt ggatcataaa ccgagcaaca ccaaagtgga taaacgcgtg	660
gaaagcaaata atggcccgcc gtgcccggcgt tgcccgccgc cggaagcggc gggcggcccg	720

agcgtgtttc tggcccgcc gaaaccgaaa gataccctga tgattagccg caccggaa	780
gtgacctgct tgggtgtgaa tggatggccag gaagatccgg aagtgcagt taactggat	840
gtggatggcg tggaaagtgcata taacgcgaaa accaaaccgc gcgaagaaca gtttaacagc	900
acctatcgct tggtgagcgt gtcgaccgtg ctgcattcagg attggctgaa cggcaagaa	960
tataaatgca aagtgagcaa caaaggcctg ccgagcagca ttgaaaaaac cattagcaaa	1020
gcgaaaggcc agccgcgcg accgcagggtg tataccctgc cgccgagcca ggaagaaatg	1080
accaaaaacc aggtgagcct gacctgcctg gtgaaaggct tttatccgag cgatattgcg	1140

gtggaatggg aaagcaacgg ccagccggaa aacaactata aaaccacccc gccgggtgtg	1200
gatacgatg gcagctttt tctgtatagc cgccctgaccg tggataaaag ccgcgtggcag	1260
gaaggcaacg tggtagctg cagcgtatg catgaagcgc tgcataacca ttatacccg	1320
aaaagcctga gcctgagcct gggc	1344

&lt;210&gt; 79

&lt;211&gt; 1344

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial sequence

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthetic sequence: DNA sequence encoding the humanized

monoclonal antibody heavy chain of SEQ ID NO: 68

&lt;400&gt; 79

caggtgcagc tgcaggaaag cggccggcgt tggtgaaac cgagcggaaac cctgagcctg	60
---	----

acctgcaccc tgagcggcga tgcatttacc agcggctatc atgattggat tgcgcggccg	120
ccggccaaag gcctgaaatg gattggctat attagctata gcggcagcac ctattatagc	180
ccgagcctga aaagccgcgt gaccattagc gtggatacca gcaaaaacca gtttagcctg	240
aaactgagca gctgtaccgc ggcggatacc gcgggttatt attgcgcgc cccggccggc	300
tattatggct ttggcccgta tgcgctggat tattggggcc agggcaccct ggtgaccgtg	360
agcagcgcga gcaccaaagg cccgagcgtg tttccgctgg cgccgtgcag ccgcagcacc	420

agcgaagca ccgcggcgct gggctgcctg gtgaaagatt atttccgga accggtgacc 480

gtgagctgga acagcggcgc gctgaccaggc ggcgtgcata ccttcggc ggtgctgcag 540

agcagcggcc tgtatagcct gagcagcgtg gtgaccgtgc cgagcagcag cctggcacc 600

aaaacctata cctgcaacgt ggatcataaa ccgagcaaca ccaaagtgga taaacgcgtg 660

gaaagcaaat atggccgcgt gtcggccgc tgccggcgc cggaagcggc gggcggcccg 720

agcgtgttc tttccgccc gaaaccgaaa gataccctga tgattagccg caccggaa 780

gtgacctgctg tgggtggta tggatggccag gaagatccgg aagtgcgtt taactggat 840

gtggatggcg tggaaagtgcata acggcgtt accaaaccgc gcgaagaaca gtttaacagc 900

acctatcgctg tggatggcgt gctgaccgtg ctgcattcagg attggctgaa cggcaaaagaa 960

tataaatgca aagtggcaaa caaaggcgtg ccggcgtcgtt tggaaaaac cattagcaaa 1020

gcgaaaggcc accggcgtcgtt tataccctgc cgccgagccca ggaagaaatg 1080

accaaaaacc aggtggccct gacctgcctg gtgaaaggct ttatccgag cgatattgcg 1140

gtgaaatggg aaagcaacgg ccagccggaa aacaactata aaaccacccc gccggtgctg 1200

gatagcgatg gcagctttt tctgtatagc cgcctgaccg tggataaaag ccgctggcag 1260

gaaggcaacg tggatggcgtt cagcgtatgc catgaaggcgc tgcataacca ttataccag 1320

aaaaggctgaa gcctgaggcct gggc 1344

<210> 80

<211> 1344

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthetic sequence: DNA sequence encoding the humanized

monoclonal antibody heavy chain of SEQ ID NO: 69

<400> 80

cagggtgcaggc tgcaggaaag cggccggggc ctggtaaaac cgaggcgtt cctgaggcctg 60

acctgcaccc tgaggccgcga tggatattacc agcggctatc atggatggat tcggccggcc 120

ccggccaaatg gcctggaaatg gattggctat attagctata gcggcagcac cagctatgc 180

ccgaggctgaa aaagccgcgtt gaccattagc gtggatccca gcaaaaacca gtttagcctg 240

aaactgagca gcgtgaccgc ggcggatacc gcggtgtatt attgcgcgcg cccggccggcg 300

tattatggctt ttggccgtt tgcgtggat tattggggcc agggcaccctt ggtgaccgtt 360

agcagcgcga gcaccaaagg cccgagcgtt ttccgcgtt cgccgtgcag ccgcagcacc 420

agcgaagca ccgcggcgctt gggctgcctg gtgaaagatt atttccgga accggtgacc 480

gtgagctgga acagcggcgc gctgaccagc ggcgtcata cttccggc ggtgctgcag	540
agcagcggcc tgtatagcct gagcagcgtg gtgaccgtc cgagcagcag cctggcacc	600
aaaacctata cctgcaacgt ggatcataaa ccgagcaaca ccaaagtgga taaacgcgtg	660
gaaagcaaat atggcccgcc gtgcccggc tgccggcgc cgaaagcggc gggcgcccg	720
agcgtttc tggccggcc gaaaccgaaa gataccctga tgattagccg caccggaa	780
gtgacctgctg tgggtggta tgtgagccag gaagatccgg aagtgcagtt taactggat	840
gtggatggcg tggaaagtgc taacgcgaaa accaaaccgc gcgaagaaca gtttaacagc	900
acctatcgct tggtgagcgt gctgaccgtg ctgcattcagg attggctgaa cggcaaagaa	960
tataaatgca aagtgagcaa caaaggctg ccgagcagca ttgaaaaac cattagcaa	1020
gcgaaaggcc agccgcgcga accgcagggtg tataccctgc cgccgagccca ggaagaaatg	1080
acccaaaaacc aggtgagcct gacctgcctg gtgaaaggct ttatccgag cgatattgcg	1140
gtgaaatggg aaagcaacgg ccagccggaa aacaactata aaaccacccc gccggtgctg	1200
gatagcgatg gcagctttt tctgtatagc cgcctgaccg tggataaaag ccgctggcag	1260
gaaggcaacg tggtagctg cagcgtatg catgaagcgc tgcataacca ttataccag	1320
aaaagcctga gcctgagcct gggc	1344