

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0135637

(43) 공개일자 2023년09월25일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/2827 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7028708
- (22) 출원일자(국제) 2022년01월28일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2023년08월23일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2022/014423
- (87) 국제공개번호 WO 2022/165258
국제공개일자 2022년08월04일
- (30) 우선권주장
63/142,832 2021년01월28일 미국(US)

- (71) 출원인
넥스트포인트 테라퓨틱스, 인코포레이티드
미국 매사추세츠주 02142 캄브릿지 5쓰 플로어 메
인 스트리트 238
- (72) 발명자
샤멜 스콧
미국 매사추세츠주 02142 캄브릿지 5쓰 플로어 켄
달 스트리트 450 넥스트포인트 테라퓨틱스, 인코
포레이티드
비니스츠키에비치 데틀레브
미국 매사추세츠주 02142 캄브릿지 5쓰 플로어 켄
달 스트리트 450 넥스트포인트 테라퓨틱스, 인코
포레이티드
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 44 항

(54) 발명의 명칭 새로운 활성을 갖는 HHLA2 결합제

(57) 요약

본 개시내용은 새로운 활성을 갖는 HHLA2 결합제 및 이의 용도에 관한 것이다.

대표도

Ab-60638 VH QVQNYGGAEVKKPGASVKVSCRASGYFTSSMHVYRQAPGQRERMGWNAGTNTKSKFQGRVT
Ab-60665 VH QVQLVQGGAEVKKPGASVKVSCRASGCTSSNYAISVYRQAPGGDERMGGLPIIFGTANAKRFQGRVT

Ab-60638 VH RRTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDLPHRGAFDPWGQGTIVTVSS
Ab-60665 VH ADEISTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSG--GTIWHDIWGQGTIVTVSS

중쇄

(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)

C07K 2317/76 (2013.01)

C07K 2317/92 (2013.01)

(72) 발명자

에테마드-길버트슨 비안

미국 매사추세츠주 02142 캄브릿지 5쓰 플로어 켄
달 스트리트 450 넥스트포인트 테라퓨틱스, 인코포
레이티드

볼랜드 나드타칸

미국 뉴햄프셔주 03766 레바논 루센트 드라이브 7
아디맘 엘엘시

닐슨 벨스

미국 뉴햄프셔주 03766 레바논 루센트 드라이브 7
아디맘 엘엘시

프린츠 비앙카

미국 뉴햄프셔주 03766 레바논 루센트 드라이브 7
아디맘 엘엘시

명세서

청구범위

청구항 1

하기가 가능할 수 있는 HHLA2:

- (i) KIR3DL3에 대한 HHLA2 결합을 억제하는 것; 그리고
- (ii) TMIGD2에 대한 HHLA2 결합을 강화하는 것.

청구항 2

제1항에 있어서, HHLA2 결합제는 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 소분자, 폴리펩티드, 또는 압타머이거나 이를 포함하는, HHLA2 결합제.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기이거나 하기를 포함하는, HHLA2 결합제:

- (i) 키메라 항체, 인간 항체, 또는 인간화 항체, 또는 이의 항원 결합 단편;
- (ii) 단일특이성 항체 또는 이중특이성 항체, 또는 이의 항원 결합 단편; 및/또는
- (iii) 단클론성 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 항원 결합 단편은 scFv, Fab, Fab', F(ab')₂, Fc, 나노바디, 또는 낙타류 항체를 포함하는, HHLA2 결합제.

청구항 5

제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기이거나 하기를 포함하는, HHLA2 결합제:

- (i) IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4로부터 선택된 중쇄 불변 영역, 및/또는
- (ii) 카파 또는 람다의 경쇄 불변 영역으로부터 선택된 경쇄 불변 영역.

청구항 6

제2항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기이거나 하기를 포함하는, HHLA2 결합제:

- (a) 각각 표 1의 VH CDR과 적어도 약 90% 동일성을 갖는 1개, 2개, 또는 3개의 VH CDR 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는
- (b) 각각 표 1의 VL CDR과 적어도 약 90% 동일성을 갖는 1개, 2개, 또는 3개의 VL CDR 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL).

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기이거나 하기를 포함하는, HHLA2 결합제:

- (a) 각각 표 1의 VH CDR과 적어도 약 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 또는 이를 초과하는 동일성을 갖는 1개, 2개, 또는 3개의 VH CDR 서열을 포함하는 VH; 및/또는
- (b) 각각 표 1의 VL CDR과 적어도 약 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 또는 이를 초과하는 동일성을 갖는 1개, 2개, 또는 3개의 VL CDR 서열을 포함하는 VL.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기이거나 하기를 포함하는, HHLA2 결합제:

- (a) 각각 표 1의 VH CDR을 포함하거나 이로 구성되는 1개, 2개, 또는 3개의 VH CDR 서열을 포함하는 VH; 및/또는
- (b) 각각 표 1의 VL CDR을 포함하거나 이로 구성되는 1개, 2개, 또는 3개의 VL CDR 서열을 포함하는 VL.

청구항 9

제2항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기이거나 하기를 포함하는, HHLA2 결합제:

- (a) 표 1의 VH와 적어도 약 90% 이상의 동일성을 갖는 VH; 및/또는
- (b) 표 1의 VL과 적어도 약 90% 이상의 동일성을 갖는 VL.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기이거나 하기를 포함하는, HHLA2 결합제:

- (a) 표 1의 VH와 적어도 약 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 또는 이를 초과하는 동일성을 갖는 VH; 및/또는
- (b) 표 1의 VL과 적어도 약 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 또는 이를 초과하는 동일성을 갖는 VL.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기이거나 하기를 포함하는, HHLA2 결합제:

- (a) 표 1의 VH를 포함하거나 이로 구성되는 VH; 및/또는
- (b) 표 1의 VL을 포함하거나 이로 구성되는 VL.

청구항 12

제2항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기이거나 하기를 포함하는, HHLA2 결합제:

- (a) 표 1의 중쇄와 적어도 약 90% 이상의 동일성을 갖는 중쇄; 및/또는
- (b) 표 1의 경쇄와 적어도 약 90% 이상의 동일성을 갖는 경쇄.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기이거나 하기를 포함하는, HHLA2 결합제:

- (a) 표 1의 중쇄와 적어도 약 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 또는 이를 초과하는 동일성을 갖는 중쇄; 및/또는
- (b) 표 1의 경쇄와 적어도 약 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 또는 이를 초과하는 동일성을 갖는 경쇄.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기이거나 하기를 포함하는, HHLA2 결합제:

- (a) 표 1의 중쇄를 포함하거나 이로 구성되는 중쇄; 및/또는
- (b) 표 1의 경쇄를 포함하거나 이로 구성되는 경쇄.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항의 HHLA2 결합제와 동일한 HHLA2 상의 에피토프와 결합하기 위해 결합 및/또는 경쟁하는 제제.

청구항 16

나이트 면역 이펙터 세포에서 TMIGD2에 대한 HHLA2 결합을 강화하는 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 HHLA2 결합제.

청구항 17

고갈된 면역 이펙터 세포에서 KIR3DL3에 대한 HHLA2 결합을 차단하는 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항의 HHLA2 결합제.

청구항 18

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 면역 이펙터 세포는 T 세포 및/또는 NK 세포를 포함하거나 이것인, HHLA2 결합제.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 T 세포는 CD4+ T 세포 및/또는 CD8+ T 세포를 포함하거나 이것인, HHLA2 결합제.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 약 15 nM 이하의 K_D 로 HHLA2에 결합하는, HHLA2 결합제.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 배경에 비해 적어도 약 50배 내지 약 800배의 친화도로 인간 HHLA2에 결합하는, HHLA2 결합제.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 약 2 초과의 비율로 TMIGD2에 대한 HHLA2 결합을 강화하는, HHLA2 결합제.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항의 적어도 하나의 HHLA2 결합제 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 24

질환, 장애, 또는 병태를 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항의 적어도 하나의 HHLA2 결합제, 또는 제23항의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 25

대상체에서 면역 반응을 조절하는 방법으로서, 치료적 유효량의 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항의 적어도 하나의 HHLA2 결합제, 또는 제23항의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 26

제24항 또는 제25항에 있어서, 상기 대상체는 암을 갖거나 암으로 발전할 위험에 있는, 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 대상체는 고형암 또는 혈액암을 갖는, 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 고형암은 신장암, 골암, 피부암, 유방암, 자궁경부암, 결장직장암, 자궁내막암, 폐암, 난소암, 간암, 담관암종, 또는 갑상선암 중 하나 이상이거나 이들 중 하나 이상을 포함하는, 방법.

청구항 29

제27항에 있어서, 상기 혈액액은 백혈병 또는 림프종을 포함하거나 이것인, 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 백혈병은 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 백혈병, 또는 급성 백혈병을 포함하거나 이것인, 방법.

청구항 31

제29항에 있어서, 상기 림프종은 호지킨 림프종(HL), 비-호지킨 림프종, 림프구성 림프종, 또는 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)을 포함하거나 이것인, 방법.

청구항 32

제24항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환, 장애 또는 병태는 비정상적인 HHLA2 발현과 연관된 것인, 방법.

청구항 33

제24항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 HHLA2 결합제는 비경구로 투여되는, 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 비경구 투여는 피하, 정맥내, 근육내, 또는 흉골내 주사 또는 주입이거나 이를 포함하는, 방법.

청구항 35

제24항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 HHLA2 결합제는 제2 제제와 병용하여 투여되는, 방법.

청구항 36

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항의 적어도 하나의 HHLA2 결합제, 또는 이의 항원 결합 단편을 인코딩하는 핵산.

청구항 37

제36항의 적어도 하나의 핵산을 포함하는 발현 벡터.

청구항 38

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항의 적어도 하나의 HHLA2 결합제를 포함하거나 발현하거나, 제36항의 적어도 하나의 핵산을 포함하거나, 또한 제37항의 적어도 하나의 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포.

청구항 39

HHLA2 결합제를 제조하는 방법으로서,

(i) HHLA2 결합제의 발현에 적합한 조건 하에서 제36항의 적어도 하나의 핵산 또는 제37항의 적어도 하나의 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포를 배양하는 단계, 및

(ii) HHLA2 결합제를 회수하는 단계

를 포함하는, 방법.

청구항 40

샘플에서 HHLA2 폴리펩티드의 존재 또는 수준을 검출하는 방법으로서, 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항의 적어도 하나의 HHLA2 결합제를 사용하여 샘플에서 HHLA2 폴리펩티드를 검출하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 41

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항의 적어도 하나의 HHLA2 결합제, 및 사용 및/또는 투여 설명서를 포함하는 키트.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 HHLA2 결합제는 HHLA2 폴리펩티드와 복합체를 형성하는, 키트.

청구항 43

제42항에 있어서, 상기 복합체는 효소 결합 면역흡착 검정(ELISA), 방사면역 검정(RIA), 및/또는 웨스턴 블롯을 포함하는 검정에 의해 검출되는, 키트.

청구항 44

제41항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 HHLA2 결합제는 직접 표지된 것인, 키트.

발명의 설명**기술 분야**

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본원은 2021년 1월 28일에 출원된 미국 가특허출원 제63/142,832호에 대한 우선권을 주장하며, 이 가출원은 본체가 참조로 본 명세서에 포함된다.

배경 기술

[0003] 암을 포함하는 많은 질환 및 장애에 대한 면역요법이 조사되었지만, 직면한 기능 제한은 여전히 해결해야 한다. 면역계는 공동 자극 및 공동 억제 리간드 및 수용체의 네트워크에 의해 엄격하게 제어된다. 면역 체크포인트는 복잡한 상호 작용을 기반으로 면역 반응 진행을 부정적으로 조절한다. 현재 사용 가능한 면역 체크포인트 억제제는 일부 환자의 면역 반응을 조절할 수 있지만, 면역 체크포인트 발현 및 자연 결합 파트너와의 상호 작용은 환자마다 다를 수 있다.

발명의 내용**해결하려는 과제**

[0004] 따라서, 표적 면역 체크포인트 경로에 최적화된 새로운 치료 양식의 개발에 대한 필요성이 존재한다.

과제의 해결 수단

[0005] B7 유전자 계열 구성원인 HERV-H LTR Associating 2(HHLA2)는 다양한 종양 및 항원 제시 세포에서 광범위하게 발현된다. HHLA2는 억제 및 자극 수용체와 상호작용하여 T 세포 기능을 조절하는 것으로 알려져 있다. 살해 세포 면역글로불린 유사 수용체(KIR) 단백질은 2개(KIR2D) 또는 3개(KIR3D) 면역글로불린 유사 세포외 도메인을 포함하며, KIR3DL3은 T 세포 및 NK 세포에서 발견되는 억제성 HHLA2 수용체이다. KIR3DL3에 결합하는 HHLA2는 활성화된 T 세포의 면역 반응과 NK 세포의 세포독성 활성을 억제하는 것으로 나타났다.

[0006] 그에 반해서, 막형단 및 면역글로불린 도메인 함유 2(TMIGD2)는 HHLA2에 대한 활성화 수용체이다. T 세포 수용체(TCR) 신호 전달과 함께, 나이브 T 세포의 TMIGD2는 HHLA2와 상호 작용하고 AKT 인산화를 수반하는 경로를 통해 T 세포 활성화를 공동 자극한다. 반복적인 T 세포 활성화로, 자극 수용체 TMIGD2의 발현이 점차 소실되어 억제 수용체 KIR3DL3의 발현이 우세하게 된다.

[0007] HHLA2 결합제가 면역요법으로서 조사되었지만, 본 발명은 특히 하기를 조래하는 새로운 활성을 갖는 본 명세서에 기재된 HHLA2 결합제의 발견을 포괄한다: (i) KIR3DL3에 대한 HHLA2 결합의 억제; 및/또는 (ii) TMIGD2에 대한 HHLA2의 강화. 일부 구현예에서, HHLA2 결합제는 (i) KIR3DL3에 대한 HHLA2 결합을 억제할 수 있고; (ii) TMIGD2에 대한 HHLA2 결합을 강화시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 HHLA2 결합제는 HHLA2에서 알로스테릭 변화를 유발하여, TMIGD2에 대한 HHLA2 결합을 강화하는 HHLA2의 형태적 변화를 조래한다. 일부

구현예에서, 본 명세서에 기재된 HHLA2 결합제는 HHLA2 상의 TMIGD2에 대한 적어도 하나의 결합 부위와 직접적으로 경쟁한다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 HHLA2 결합제는 초기 단계 면역 반응 및/또는 후기 단계 면역 반응을 강화시킨다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 HHLA2 결합제는 나이브 면역 이펙터 세포에서 TMIGD2에 대한 HHLA2 결합을 강화시킨다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 HHLA2 결합제는 고갈된 면역 이펙터 세포에서 KIR3DL3에 대한 HHLA2 결합을 차단한다. 일부 구현예에서, 고갈된 면역 이펙터 세포는 특정 세포 표면 마커, 예컨대 PD-1, CTLA-4, LAG-3, TIM-3, 2B4/CD244/SLAMF4, CD160, 및/또는 TIGIT를 포함하거나 발현한다.

[0008] 따라서, 본 개시내용은 대상체에서 고형암, 예컨대 비-소세포 폐암(NSCLC), 신장 세포 암종(RCC), 담관암종, 또는 유방암, 및 혈액학적 종양을 포함하는 다양한 암을 치료할 뿐만 아니라 면역 반응을 조절하는데 특히 유용한 그러한 HHLA2 결합제의 여러 예를 제공한다.

[0009] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 HHLA2 결합제는 적어도 하나의 세포독성제의 종양 표적화에 사용된다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 HHLA2 결합제는 세포독성제와 함께 투여되거나 공동 제형화된다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 HHLA2 결합제는 종양(예를 들어, 본 명세서에 기재된 종양)에 적어도 하나의 방사성핵종을 전달하기 위해 사용된다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 HHLA2 결합제는 방사성핵종과 함께 투여되거나 공동 제형화된다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 HHLA2 결합제는 Fc 수용체(FcR)에 결합하여 항체 의존성 세포 독성(ADCC)을 매개하는 단클론성 항체와 병용하여 종양(예를 들어, 본 명세서에 기재된 종양)을 표적화하는데 사용된다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 HHLA2 결합제는 FcR에 결합하는 단클론성 항체와 함께 투여되거나 공동 제형화된다.

[0010] 한 측면에서, 본 개시내용은 (i) KIR3DL3에 대한 HHLA2 결합을 억제할 수 있고; (ii) TMIGD2에 대한 HHLA2 결합을 강화시킬 수 있는 HHLA2 결합제를 제공한다.

[0011] 일부 구현예에서, HHLA2 결합제는 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 소분자, 폴리펩티드, 또는 aptamer이거나 이를 포함한다.

[0012] 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기이거나 하기를 포함한다: (i) 키메라 항체, 인간 항체 또는 인간화 항체 또는 이의 항원 결합 단편; (ii) 단일특이성 항체 또는 이중특이성 항체, 또는 이의 항원 결합 단편; 및/또는 (iii) 단클론성 항체 또는 이의 항원 결합 단편. 일부 구현예에서, 항원 결합 단편은 scFv, Fab, Fab', F(ab')₂, Fc, 나노바디 또는 낙타과 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기이거나 하기를 포함한다: (i) IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4로부터 선택되는 중쇄 불변 영역 및/또는 (ii) 카파 또는 람다의 경쇄 불변 영역으로부터 선택된 경쇄 불변 영역.

[0013] 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기이거나 하기를 포함한다: (a) 각각 표 1의 VH CDR과 적어도 약 90% 동일성을 갖는 1개, 2개 또는 3개의 VH CDR 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는 (b) 각각 표 1의 VL CDR과 적어도 약 90% 동일성을 갖는 1개, 2개 또는 3개의 VL CDR 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL). 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기이거나 하기를 포함한다: (a) 각각 표 1의 VH CDR과 적어도 약 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 또는 이를 초과하는 동일성을 갖는 1개, 2개 또는 3개의 VH CDR 서열을 포함하는 VH; 및/또는 (b) 각각 표 1의 VL CDR과 적어도 약 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 또는 이를 초과하는 동일성을 갖는 1개, 2개 또는 3개의 VL CDR 서열을 포함하는 VL. 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기이거나 하기를 포함한다: (a) 각각 표 1의 VH CDR을 포함하거나 이로 구성된 1개, 2개 또는 3개의 VH CDR 서열을 포함하는 VH; 및/또는 (b) 각각 표 1의 VL CDR을 각각 포함하거나 이로 구성된 1개, 2개 또는 3개의 VL CDR 서열을 포함하는 VL.

[0014] 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기이거나 하기를 포함한다: (a) 표 1의 VH와 적어도 약 90% 이상의 동일성을 갖는 VH; 및/또는 (b) 표 1의 VL과 적어도 약 90% 이상의 동일성을 갖는 VL. 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기이거나 포함한다: (a) 표 1의 VH와 적어도 약 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 또는 이를 초과하는 동일성을 갖는 VH; 및/또는 (b) 표 1의 VL과 적어도 약 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 또는 이를 초과하는 동일성을 갖는 VL. 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기이거나 하기를 포함한다: (a) 표 1의 VH를 포함하거나 이로 구성된 VH; 및/또는 (b) 표 1의 VL을 포함하거나 이로 구성된 VL.

[0015] 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기이거나 하기를 포함한다: (a) 표 1의 중쇄와 적어도 약 90% 이상의 동일성을 갖는 중쇄; 및/또는 (b) 표 1의 경쇄와 적어도 약 90% 이상의 동일성을 갖는 경쇄. 일부

구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기이거나 하기를 포함한다: (a) 표 1의 중쇄와 적어도 약 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 또는 이를 초과하는 동일성을 갖는 중쇄; 및/또는 (b) 표 1의 경쇄와 적어도 약 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 또는 이를 초과하는 동일성을 갖는 경쇄. 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기이거나 하기를 포함한다: (a) 표 1의 중쇄를 포함하거나 이로 구성되는 중쇄; 및/또는 (b) 표 1의 경쇄를 포함하거나 이로 구성되는 경쇄.

- [0016] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 임의의 양태 또는 구현예의 HHLA2 결합제로서 HHLA2 상의 동일한 에피토프와 결합하고/하거나 결합을 위해 그 에피토프와 경쟁하는 제제를 제공한다.
- [0017] 일부 구현예에서, HHLA2 결합제는 나이브 면역 이펙터 세포에서 TMIGD2에 대한 HHLA2 결합을 강화시킨다. 일부 구현예에서, HHLA2 결합제는 고갈된 면역 이펙터 세포에서 KIR3DL3에 대한 HHLA2 결합을 차단한다. 일부 구현예에서, 면역 이펙터 세포는 T 세포 및/또는 NK 세포를 포함하거나 T 세포 및/또는 NK 세포이다. 일부 구현예에서, T 세포는 CD4+ T 세포 및/또는 CD8+ T 세포를 포함하거나 CD4+ T 세포 및/또는 CD8+ T 세포이다.
- [0018] 일부 구현예에서, HHLA2 결합제는 약 5 nM 이하의 KD로 HHLA2에 결합한다. 일부 구현예에서, HHLA2 결합제는 약 15 nM 이하의 KD로 HHLA2에 결합한다. 일부 구현예에서, HHLA2 결합제는 배경에 비해 적어도 약 50배 내지 약 800배의 친화도로 인간 HHLA2에 결합한다. 일부 구현예에서, HHLA2 결합제는 약 2 초과의 비율로 TMIGD2에 대한 HHLA2 결합을 강화시킨다.
- [0019] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 임의의 양태 또는 구현예의 적어도 하나의 HHLA2 결합제 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0020] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 질환, 장애, 또는 병태가 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공하고, 이 방법은 치료적 유효량의 본 명세서에 기재된 임의의 양태 또는 구현예의 적어도 하나의 HHLA2 결합제, 또는 본 명세서에 기재된 임의의 양태 또는 구현예의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0021] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 면역 반응을 조정하는 방법을 제공하고, 이 방법은 치료적 유효량의 본 명세서에 기재된 임의의 양태 또는 구현예의 적어도 하나의 HHLA2 결합제, 또는 본 명세서에 기재된 임의의 양태 또는 구현예의 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0022] 일부 구현예에서, 대상체는 암을 갖거나 발병할 위험이 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 고형암 또는 혈액암을 가지고 있다. 일부 구현예에서, 고형암은 신장암, 골암, 피부암, 유방암, 자궁경부암, 결장직장암, 자궁내막암, 폐암, 난소암, 간암, 담관암 또는 갑상선암 중 하나 이상이거나 암들을 포함한다. 일부 구현예에서, 혈액암은 백혈병 또는 림프종을 포함하거나 백혈병 또는 림프종이다. 일부 구현예에서, 백혈병은 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 백혈병, 또는 급성 백혈병을 포함하거나 그 백혈병이다. 일부 구현예에서, 림프종은 호지킨 림프종(HL), 비-호지킨 림프종, 림프구성 림프종 또는 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL)을 포함하거나 그 림프종이다.
- [0023] 일부 구현예에서, 질환, 장애 또는 병태는 비정상적인 HHLA2 발현과 연관된다.
- [0024] 일부 구현예에서, HHLA2 결합제는 비경구로 투여된다. 일부 구현예에서, 비경구 투여는 피하, 정맥내, 근육내, 또는 흉골내 주사 또는 주입이거나 이를 포함한다.
- [0025] 일부 구현예에서, HHLA2 결합제는 제2 제제와 병용하여 투여된다.
- [0026] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 임의의 양태 또는 구현예의 적어도 하나의 HHLA2 결합제, 또는 이의 항원 결합 단편을 인코딩하는 핵산을 제공한다.
- [0027] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 임의의 양태 또는 구현예의 적어도 하나의 핵산을 포함하는 발현 벡터를 제공한다.
- [0028] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 임의의 양태 또는 구현예의 적어도 하나의 HHLA2 결합제를 포함하거나 발현하거나, 본 명세서에 기재된 양태 또는 구현예의 적어도 하나의 핵산을 포함하거나, 본 명세서에 기재된 양태 또는 구현예의 적어도 하나의 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포를 제공한다.
- [0029] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 HHLA2 결합제를 제조하는 방법을 제공하고, 이 방법은 (i) HHLA2 결합제의 발현에 적합한 조건 하에 본 명세서에 기재된 임의의 양태 또는 구현예의 적어도 하나의 핵산 또는 본 명세서에 기재된 임의의 양태 또는 구현예의 적어도 하나의 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포를 배양하는 단계, 및 (ii) HHLA2 결합제를 회수하는 단계를 포함한다.

- [0030] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 샘플에서 HHLA2 폴리펩티드의 존재 또는 수준을 검출하는 방법을 제공하고, 이 방법은 본 명세서에 기재된 임의의 양태 또는 구현예의 적어도 하나의 HHLA2 결합제를 사용하여 샘플에서 HHLA2 폴리펩티드를 검출하는 것을 포함한다.
- [0031] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 임의의 양태 또는 구현예의 적어도 하나의 HHLA2 결합제, 및 사용 및/또는 투여 설명서를 포함하는 키트를 제공한다.
- [0032] 일부 구현예에서, HHLA2 결합제는 HHLA2 폴리펩티드와 복합체를 형성한다. 일부 구현예에서, 복합체는 효소 결합 면역흡착 검정(ELISA), 방사면역 검정(RIA) 및/또는 웨스턴 블롯을 포함하는 검정에 의해 검출된다. 일부 구현예에서, HHLA2 결합제는 직접 표지된다.
- [0033] 본 발명의 다른 특징, 목적 및 장점은 다음의 상세한 설명에서 명백하다. 그러나 상세한 설명은 본 발명의 구현예를 나타내지만 제한이 아닌 단지 예시로서 주어진다 것을 이해해야 한다. 본 발명의 범위 내에서의 다양한 변경 및 수정은 상세한 설명으로부터 당업자에게 명백할 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0034] 함께 도면을 구성하는 아래에 설명된 도면은 제한이 아닌 예시 목적만을 위한 것이다.
- 도 1a - 도 1b**는 예시적인 항-HHLA2 항체 Ab-60638 및 Ab-60665의 중쇄 가변 도메인(**도 1a**) 및 경쇄 가변 도메인(**도 1a**)의 정렬을 보여주는 개략도이다.
- 도 2a - 도 2b**는 ForteBio의 Octet 시스템을 사용하여 재조합 HHLA2-Fc에 대한 예시적인 항-HHLA2 항체 Ab-60638(**도 2a**) 및 Ab-60665(**도 2b**)의 결합 친화도를 나타내는 그래프이다.
- 도 3a - 도 3c**는 동위 원소 대조군에 비해 인간 HHLA2를 과발현하는 300.19 세포에 대한 예시적인 항-HHLA2 항체 Ab-60638(**도 3a**), Ab-60665(**도 3b**), 및 Ab-65885 / Ab-65886 / Ab-65887 / Ab-65889 / Ab-65890(**도 3c**)의 결합을 보여주는 유동 세포측정 히스토그램의 그래프이다.
- 도 4a - 도 4b**는 아이소타입 대조군 모두에 대해 인간 KIR3DL3(**도 4a**)을 과발현하는 300.19 세포에 대한 인간 HHLA2-Fc의 결합을 차단하기 위해 그리고 인간 HHLA2(**도 4b**)를 과발현하는 300.19 세포에 대한 인간 TMIGD2-Fc의 결합을 강화하기 위해 예시적인 항-HHLA2 항체 Ab-60638 및 Ab-60665의 능력을 보여주는 유동 세포측정 데이터의 그래프이다.
- 도 5a - 도 5b**는 아이소타입 대조군 모두에 대해 인간 KIR3DL3(**도 5a**)을 과발현하는 300.19 세포에 대한 인간 HHLA2-Fc의 결합을 차단하기 위해 그리고 인간 HHLA2(**도 5b**)를 과발현하는 300.19 세포에 대한 인간 TMIGD2-Fc의 결합을 강화하기 위해 예시적인 항-HHLA2 항체 Ab-65885, Ab-65886, Ab-65887, Ab-65889, 및 Ab-65890의 능력을 보여주는 유동 세포측정 데이터의 그래프이다.
- 도 6**은 예시적인 항-HHLA2 항체 Ab-65885, Ab-65886, Ab-65887, Ab-65889 및 Ab-65890이 주르카트(Jurkat) 세포에서 루시퍼라제 리포터를 사용하여 인접한 TMIGD2 발현 주르카트 세포 상의 HHLA2-발현 CHO 세포의 활성을 조절함을 보여주는 막대 그래프이고; 검정은 이들 5개의 예시적인 항체가 TMIGD2를 통한 HHLA2 매개 신호전달을 차단하지 않을 뿐만 아니라 TMIGD2를 통한 HHLA2 매개 신호전달을 향상시킨다는 것을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0035] **정의**
- [0036] 본 발명을 더 쉽게 이해하기 위해, 먼저 특정 용어를 아래에 정의한다. 다음 용어 및 기타 용어에 대한 추가 정의는 본 명세서 전반에 걸쳐 제시된다. 본 발명의 배경을 설명하고 그 실시예에 관한 추가 세부사항을 제공하기 위해 본 명세서에서 참조된 간행물 및 기타 참조 자료는 본 명세서에 참고로 포함된다.
- [0037] 관사 "하나" 및 "하나의"는 본 명세서에서 관사의 문법적 대상 중 하나 또는 하나 이상(즉, 적어도 하나)을 지칭하는 데 사용된다. 예를 들어, "제제"는 하나의 제제 또는 둘 이상의 제제를 의미한다.
- [0038] 약: 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "약"은 하나 이상의 관심 값에 적용되는 것으로서 언급된 참조 값과 유사한 값을 지칭한다. 일부 구현예에서, 용어 "약"은 달리 언급되거나 문맥으로부터 달리 명백하지 않는 한, 언급된 참조 값의 어느 한 방향 (초과 또는 미만)에서 (이러한 수가 가능한 값의 100%를 초과하는 경우는 제외)에서 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%,

1%, 또는 그 미만 내에 속하는 값의 범위를 지칭한다.

[0039]

친화성 성숙: 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "친화성 성숙"이라는 용어는 하나 이상의 변형을 갖지 않는 모 항체와 비교하여 항원에 대한 항체의 친화도를 개선하는 하나 이상의 CDR에서 하나 이상의 변형을 갖는 항체를 지칭한다. 일부 구현예에서, 친화도 성숙 항체는 표적 항원에 대해 나노몰 또는 심지어 피코몰 친화도를 가질 것이다. 친화성 성숙 항체는 당업계에서 공지된 임의의 다양한 절차에 의해 생산될 수 있다. VH 및 VL 도메인 서플링에 의한 친화성 성숙은 문헌[Marks 등, BioTechnology 10: 779-783 (1992)]에 기재되어 있다. CDR 및/또는 프레임워크 잔기의 무작위 돌연변이유발은 문헌[Barbas 등 Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A 91:3809-3813 (1994); Schier 등, Gene 169: 147-155 (1995); Yelton 등, J. Immunol. 155: 1994-2004 (1995); Jackson 등, J. Immunol. 154(7):3310-9 (1995); 및 Hawkins 등, J. Mol Biol. 226:889- 896 (1992)]에 기재되어 있다.

[0040]

제제: 본 명세서에 사용되는 용어 "제제"는 예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 유기 분자 (예를 들어, 소분자), 펩티드 (예를 들어, 용합 단백질), 압타머, 핵산, 키메라 항원 수용체, 당단백질, 사카라이드, 지질, 성장 인자, 효소, 합성 분자, 탄수화물, 지질, 호르몬, 폴리머, 또는 유도체, 변이, 복합체, 또는 이의 임의의 조합을 포함하는 생물학적 독립체 및/또는 화합물을 지칭한다. 적절한 상황에서, 문맥으로부터 당업자에게 명백한 바와 같이, 용어는 세포 또는 유기체, 또는 이의 분획, 추출물 또는 성분이거나 이를 포함하는 독립체를 지칭하기 위해 사용될 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 문맥에서 명확하게 알 수 있듯이 이 용어는 천연 생성물을 지칭하는 데 사용될 수 있다. 어떤 경우에는 다시 문맥에서 알 수 있듯이, 이 용어는 인간의 행동을 통해 설계, 조작 및/또는 생산되고/되거나 자연에서 발견되지 않는다는 점에서 인간이 만든 하나 이상의 독립체를 지칭하는 데 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 제제는 단리된 형태 또는 순수한 형태로 이용될 수 있다. 일부 구현예에서, 제제는 미정제 형태로 이용될 수 있다. 일부 구현예에서, 제제는 수집 또는 라이브러리로서 제공되며, 이는 이들 내의 활성제를 식별하거나 특성화하기 위해 스크리닝될 수 있다. 제제는 수용체, 항원 결정인자, 또는 표적 또는 표적 세포 상에 존재하는 다른 결합 부위와 같은 임의의 세포 모이어티에 결합할 수 있다. 다양한 제제는 본 명세서에 기재된 조성물 및 방법에 유용하다.

[0041]

항체: 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "항체"는 특정 표적 항원에 대한 특이성 결합을 부여하기에 충분한 정규 면역글로불린 서열 요소를 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다. 당업계에 공지된 바와 같이, 자연에서 생성된 온전한 항체는 일반적으로 "Y자형" 구조라고 하는 것으로 서로 연관된 2개의 동일한 중쇄 폴리펩티드(각각 약 50 kD) 및 2개의 동일한 경쇄 폴리펩티드(각각 약 25 kD)를 포함하는 약 150 kD 사량체 제제이다. 각 중쇄는 적어도 4개의 도메인(각각 약 110개 아미노산 길이), 즉 아미노 말단 가변(VH) 도메인(Y 구조의 끝에 위치)과 3개의 불변 도메인을 포함한다: CH1, CH2 및 카복시 말단 CH3(Y 줄기의 바닥에 위치). "스위치"로 알려진 짧은 영역은 중쇄 가변 영역과 불변 영역을 연결한다. "힌지"는 CH2 및 CH3 도메인을 항체의 나머지에 연결한다. 이 힌지 영역에 있는 2개의 디설파이드 결합은 온전한 항체에서 2개의 중쇄 폴리펩티드를 서로 연결한다. 각 경쇄는 2개의 도메인, 즉 아미노 말단 가변(VL) 도메인과 카복시 말단 불변(CL) 도메인을 포함하고 다른 "스위치"에 의해 서로 분리된다. 온전한 항체 사량체는 중쇄와 경쇄가 단일 디설파이드 결합에 의해 서로 연결되어 있는 2개의 중쇄-경쇄 이량체를 포함하고; 2개의 다른 디설파이드 결합이 중쇄 힌지 영역을 서로 연결하여 이량체가 서로 연결되어 사량체가 형성된다. 자연적으로 생성된 항체도 전형적으로 CH2 도메인에서 글리코실화된다. 천연 항체의 각 도메인은 압축된 역평행 베타 배럴에서 서로에 대해 포장된 2개의 베타 시트(예를 들어 3-, 4- 또는 5-가닥 시트)로 형성된 "면역글로불린 접합"을 특징으로 하는 구조를 가지고 있다. 각 가변 도메인은 "상보성 결정 영역"(CDR1, CDR2 및 CDR3)으로 알려진 3개의 추가 변 루프와 4개의 다소 불변인 "프레임워크" 영역(FR1, FR2, FR3 및 FR4)을 함유한다. 천연 항체가 접힐 때, FR 영역은 도메인에 대한 구조적 프레임워크를 제공하는 베타 시트를 형성하고 중쇄와 경쇄 모두의 CDR 루프 영역은 3차원 공간에서 결합되어 Y 구조의 끝에 위치한 단일 추가 변 항원 결합 부위를 생성한다. 자연 발생 항체의 Fc 영역은 보체 시스템의 요소에 결합하고 또한 예를 들어 세포독성을 매개하는 이펙터 세포를 포함하는 이펙터 세포의 수용체에도 결합한다. Fc 수용체에 대한 Fc 영역의 친화성 및/또는 다른 결합 속성은 글리코실화 또는 다른 변형을 통해 조절될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용에 따라 생산 및/또는 이용되는 항체는 글리코실화된 Fc 도메인, 예컨대 변형되거나 조작된 글리코실화를 갖는 Fc 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 천연 항체에서 발견되는 바와 같은 충분한 면역글로불린 도메인 서열을 포함하는 임의의 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 복합체는, 그러한 폴리펩티드가 자연적으로 생산되거나(예를 들어, 항체에 반응하는 유기체에 의해 생성되거나), 또는 재조합 조작, 화학적 합성, 또는 다른 인공 시스템 또는 방법에 의해 생산되는 지 여부에 관계없이 "항체"로 지칭 및/또는 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 항체는 다클론성이다. 일부 구현예에서, 항체는 단클론성이다. 일부 구현예에서, 항체는 마우스, 토끼, 영장류 또는 인간 항체의 특징인 불변 영역 서열을 갖는다. 일부 구현예에서, 항체 서열 요소는 당업계에 공지된 바와 같이 인간화, 영장류화, 또는 키메라이다. 더욱이, 본 명세서에 사용된 용어 "항체"는 (달리 언급되거나

문맥상 명백하지 않은 한) 적절한 구현예에서 항체를 구조적 및 기능적 특징을 대안적인 제시로 활용하기 위한 임의의 당업계에 공지되거나 개발된 작제물 또는 형식을 지칭할 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 본 발명에 따라 이용되는 항체는 온전한 IgA, IgG, IgE 또는 IgM 항체; 이중특이성 또는 다중특이성 항체 (예를 들어, Zybodies[®] 등); 및/또는 항체 단편 (바람직하게는 원하는 항원 결합 활성을 나타내는 항체 단편)로부터 선택되지만 이에 제한되지 않는 포맷이다. 본 명세서에 기재된 항체는 면역글로불린, 중쇄 항체, 경쇄 항체, LRR 기반 항체, 또는 항체 유사 특성을 갖는 다른 단백질 스캐폴드, 뿐만 아니라 임의의 당업계에서 알려진 다른 면역학적 결합 모이어티, 예를 들어, Fab, Fab', Fab'2, Fab2, Fab3, F(ab')2, Fd, Fv, Feb, scFv, SMIP, 항체, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, 미니바디, 맥시바디, tandab, DVD, BiTe, TandAb, 또는 이의 임의의 조합일 수 있다. 상이한 부류의 항체의 서브유닛 구조 및 3차원 배열이 당업계에 공지되어 있다. 일부 구현예에서, 항체는 자연적으로 생성되는 경우 가질 공유 변형(예를 들어, 글리칸의 부착)이 결합될 수 있다. 일부 구현예에서, 항체는 공유 변형(예를 들어, 글리칸의 부착, 페이로드(예를 들어, 검출가능한 분체, 치료적 모이어티, 촉매적 모이어티 등), 또는 다른 펜던트 기(예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜, 등)를 함유할 수 있다.

[0042]

항체 제제: 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "항체 제제"는 특정 항원에 특이적으로 결합하는 제제를 지칭한다. 일부 구현예에서, 용어는 특이성 결합을 부여하기에 충분한 면역글로불린 구조 요소를 포함하는 임의의 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 복합체를 포괄한다. 예시적인 항체 제제는 단클론성 항체 또는 다클론성 항체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 항체 제제는 마우스, 토끼, 영장류 또는 인간 항체의 특징인 하나 이상의 불변 영역 서열을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 항체 제제는 당업계에 공지된 바와 같이 인간화, 영장류화, 또는 키메라의 하나 이상의 서열 요소를 포함할 수 있다. 많은 구현예에서, 용어 "항체 제제"는 항체를 구조적 및 기능적 특징을 대안적인 제시로 활용하기 위한 임의의 당업계에 공지되거나 개발된 작제물 또는 형식 중 하나 이상을 지칭하기 위해 사용된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 본 발명에 따라 이용되는 항체 제제는 온전한 IgA, IgG, IgE 또는 IgM 항체; 이중- 또는 다중-특이성 항체 (예를 들어, Zybodies[®], etc); 항체 단편 예컨대 Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')2 단편, Fd' 단편, Fd 단편, 및 단리된 CDR 또는 이의 세트; 단쇄 Fvs; 폴리펩티드-Fc 융합; 단일 도메인 항체 (예를 들어, 샹크 단일 도메인 항체 예컨대 IgNAR 또는 이의 단편); 카멜로이드 항체; 차폐된 항체 (예를 들어, Probodies[®]); Small Modular Immunopharmaceuticals ("SMIPs[™]"); 단쇄 또는 탠덤 디아바디 (TandAb[®]); VHHs; Anticalins[®]; Nanobodies[®] minibodies; BiTE[®]; 안키린 반복 단백질 또는 DARPINs[®]; Avimers[®]; DART; TCR 유사 항체; Adnectins[®]; Affilins[®]; Transbodies[®]; Affibodies[®]; TrimerX[®]; MicroProteins; Fynomers[®], Centyrins[®]; 또는 KALBITOR[®]을 포함하지만 이에 제한되지 않는 형식이다. 일부 구현예에서, 항체는 자연적으로 생성되는 경우 가질 공유 변형(예를 들어, 글리칸의 부착)이 결합된다. 일부 구현예에서, 항체는 공유 변형(예를 들어, 글리칸, 페이로드, 예를 들어, 검출가능한 분체, 치료적 모이어티, 또는 촉매적 모이어티의 부착), 또는 다른 펜던트 기(예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜)를 함유할 수 있다. 많은 구현예에서, 항체 제제는, 이의 아미노산 서열이 상보성 결정 영역(CDR)으로서 당업자에 의해 인식되는 하나 이상의 구조적 요소를 포함하는 폴리펩티드이거나 그를 포함하고; 일부 구현예에서 항체 제제는 이의 아미노산 서열이 참조 항체에서 발견되는 것과 실질적으로 동일한 적어도 하나의 CDR (예를 들어, 적어도 하나의 중쇄 CDR 및/또는 적어도 하나의 경쇄 CDR)을 포함하는 폴리펩티드이거나 그를 포함한다. 일부 구현예에서, 포함된 CDR은 참조 CDR과 비교하여 동일하거나 1-5개의 아미노산 치환을 함유한다는 점에서 참조 CDR과 실질적으로 동일하다. 일부 구현예에서 포함된 CDR은 참조 CDR과 적어도 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성까지 참조 CDR과 실질적으로 동일하다. 일부 구현예에서 포함된 CDR은 참조 CDR과 적어도 96%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성까지 참조 CDR과 실질적으로 동일하다. 일부 구현예에서 포함된 CDR은 포함된 CDR 내의 적어도 하나의 아미노산이 참조 CDR과 비교하여 결실, 부가 또는 치환된다는 점에서 참조 CDR과 실질적으로 동일하지만, 포함된 CDR은 다르게는 참조 CDR의 것과 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 일부 구현예에서 포함된 CDR은 포함된 CDR 내의 1-5개의 아미노산이 참조 CDR과 비교하여 결실, 부가 또는 치환된다는 점에서 참조 CDR과 실질적으로 동일하지만, 포함된 CDR은 다르게는 참조 CDR의 것과 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 일부 구현예에서 포함된 CDR은 포함된 CDR 내의 적어도 하나의 아미노산이 참조 CDR과 비교하여 치환된다는 점에서 참조 CDR과 실질적으로 동일하지만, 포함된 CDR은 다르게는 참조 CDR의 것과 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 일부 구현예에서 포함된 CDR은 포함된 CDR 내의 1-5개의 아미노산이 참조 CDR과 비교하여 결실, 부가 또는 치환된다는 점에서 참조 CDR과 실질적으로 동일하지만, 포함된 CDR은 다르게는 참조 CDR의 것과 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 일부 구현예에서, 항체 제제는 이의 아미노산 서열이 면역글로불린 가변 도메인으로서 당업자에 의해 인식되는 구조적 요소를 포함하는 폴리펩티드이거나 그를 포함한다. 일부 구현예에서, 항체 제제는 면역글로불린 결합 도메인과 상

동성 또는 대체로 상동성인 결합 도메인을 갖는 폴리펩티드 단백질이다.

[0043] **항체 중쇄:** 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "항체 중쇄"라는 용어는 모든 항체에 자연적으로 발생하는 형태로 존재하는 2가지 유형의 폴리펩티드 사슬 중 더 큰 것을 지칭한다.

[0044] **항체 경쇄:** 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "항체 경쇄"라는 용어는 모든 항체에 자연적으로 발생하는 형태로 존재하는 2가지 유형의 폴리펩티드 사슬 중 더 작은 것을 지칭한다.

[0045] **항원:** 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "항원" 또는 "Ag"는 면역 반응을 유발할 수 있는 분자를 지칭한다. 이 면역 반응은 항체 생산, 특정 면역학적 적격 세포의 활성화 또는 둘 다를 포함할 수 있다. 당업자는 사실상 모든 단백질 또는 펩티드를 포함하는 모든 거대분자가 항원으로 작용할 수 있음을 이해할 것이다. 또한, 항원은 재조합 또는 게놈 DNA에서 유도될 수 있다. 당업자는 면역 반응을 유도하는 단백질을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열 또는 부분적인 뉴클레오티드 서열을 포함하는 임의의 DNA가 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "항원"을 인코딩한다는 것을 이해할 것이다. 또한, 당업자는 항원이 유전자의 전장 뉴클레오티드 서열에 의해서만 인코딩될 필요가 없음을 이해할 것이다. 본 발명이 하나 초과의 유전자의 부분적인 뉴클레오티드 서열의 사용을 포함하지만 이에 제한되지 않는다는 것과 이러한 뉴클레오티드 서열이 원하는 면역 반응을 유도하기 위해 다양한 조합으로 배열된다는 것은 명백하다. 더욱이, 당업자는 항원이 "유전자"에 의해 인코딩될 필요가 전혀 없음을 이해할 것이다. 항원이 합성되어 생성될 수 있거나 생물학적 샘플로부터 유도될 수 있다는 것은 명백하다. 이러한 생물학적 샘플은 조직 샘플, 종양 샘플, 세포 또는 생물학적 유체를 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다.

[0046] **항원 결합 단편:** 본 명세서에 사용되는 용어 "항원 결합 단편"은 온전한 항체가 결합하는 항원에 결합하는 온전한 항체의 일부를 지칭한다. 항체의 항원 결합 단편은 복합체를 형성하기 위해 항원에 특이적으로 결합하는 임의의 자연 발생, 효소적으로 얻을 수 있는, 합성, 또는 유전적으로 조작된 폴리펩티드 또는 당단백질을 포함한다. 예시적인 항체 단편은 Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂; 디아바디; 선형 항체; 단쇄 항체 분자 (예를 들어 scFv, VHH, 낙타과, 또는 VH 또는 VL 도메인 단독); 또는 항체 단편으로부터 형성된 다중특이성 항체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항체의 항원 결합 단편은 scFv이다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항체의 항원 결합 단편은 VHH 도메인만이다. 완전 항체 분자와 마찬가지로, 항원 결합 단편은 단일 특이성 또는 다중 특이적(예를 들어, 이중 특이적)일 수 있다. 항체의 다중특이성 항원 결합 단편은 적어도 2개의 상이한 가변 도메인을 포함할 수 있고, 여기서 각각의 가변 도메인은 별도의 항원 또는 동일한 항원의 상이한 에피토프에 특이적으로 결합할 수 있다. 항원 결합 단편은 임의의 수단에 의해 생산될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 항원 결합 단편은 온전한 항체 또는 항체 제제의 단편화에 의해 효소적으로 또는 화학적으로 생산된다. 대안적으로, 일부 구현예에서, 항원 결합 단편은 재조합적으로 생산된다. 일부 구현예에서, 항원 결합 단편은 전체적으로 또는 부분적으로 합성 생산된다. 일부 구현예에서, 항원 결합 단편은 적어도 약 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 또는 200 또는 그 초과 개의 아미노산의 길이를 갖는다.

[0047] **항체 의존성 세포독성:** 본 명세서에서 용어 "항체 의존성 세포독성" 또는 "ADCC"는 항체에 의해 결합된 표적 세포가 면역 이펙터 세포에 의해 사멸되는 현상을 지칭한다. 이론에 얽매이지 않고 ADCC는 일반적으로 Fc 수용체 (FcR) 보유 이펙터 세포는 항체 코팅된 표적 세포(예를 들어, 항체가 결합된 표면 특이성 항원을 발현하는 세포)를 인식하고 후속적으로 죽이는 것을 수반하는 것으로 이해된다. ADCC를 매개하는 이펙터 세포는 자연 살해(NK) 세포, 대식세포, 호중구 및 호산구를 포함하지만 이에 제한되지 않는 면역 세포를 포함한다.

[0048] **압타머:** 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "압타머"라는 용어는 특정 분자 표적(예를 들어, 엠브렐러 토폴로지 글리칸)에 단단히 결합하는 핵산(예를 들어, RNA, DNA)으로 구성된 거대분자를 지칭한다. 특정 압타머는 선형 뉴클레오티드 서열로 기술될 수 있으며 일반적으로 약 15 내지 60개의 뉴클레오티드 길이이다. 어떤 이론에 얽매이지 않고, 압타머 내의 뉴클레오티드 사슬은 분자를 복잡한 3차원 형상으로 접는 분자 내 상호작용을 형성하고, 이 3차원 형상은 압타머가 이의 표적 분자의 표면에 단단히 결합할 수 있도록 한다. 모든 가능한 뉴클레오타이드 서열의 우주 내에 존재하는 분자 형상의 매우 다양한 다양성을 감안할 때 단백질 및 작은 분자를 포함한 다양한 분자 표적에 대해 압타머를 얻을 수 있다. 높은 특이성 외에도, 압타머는 일반적으로 표적에 대한 친화도가 매우 높다(예를 들어, 단백질에 대한 피코몰에서 낮은 나노몰 범위의 친화도). 많은 구현예에서, 압타머는 화학적으로 안정하고 활성의 손실 없이 끓이거나 얼릴 수 있다. 압타머는 합성 분자이기 때문에, 다양한 변형이 가능하여 특정 용도에 맞게 기능을 최적화할 수 있다. 예를 들어, 압타머는 생체 내 응용 분야에서 사용하기 위해 혈액 내 효소에 의한 분해에 대한 민감도를 극적으로 줄이도록 변형될 수 있다. 또한 압타머는 생체 내

분포 또는 혈장 체류 시간을 변경하도록 수정할 수 있다.

[0049] **연관:** 하나의 존재, 수준, 정도, 유형 및/또는 형태가 다른 하나의 것과 상관관계가 있는 경우, 두 개의 이벤트 또는 독립체는 본 명세서에서 사용되는 용어와 같이 서로 "연관"된다. 예를 들어, 특정 독립체(예를 들어, 폴리펩티드, 유전자 서명, 대사 산물 또는 미생물)는 존재, 수준 및/또는 형태가 질환, 장애 또는 병태(예를 들어 관련 집단 전체)의 발생률 및/또는 감수성과 관련이 있는 경우, 특정 질환, 장애 또는 상태와 상관이 있는 것으로 간주된다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 독립체는 이들이 직접적으로 또는 간접적으로 상호작용하여 서로 물리적으로 근접하고 및/또는 유지되는 경우 서로 물리적으로 "연관"된다. 일부 구현예에서, 물리적으로 서로 연관된 2개 이상의 독립체는 서로 공유 결합된다. 일부 구현예에서, 물리적으로 서로 결합된 2개 이상의 독립체는 서로 공유 결합되지 않고, 예를 들어 수소 결합, 반 데르 발스 상호작용, 소수성 상호작용, 자성 및 이들의 조합에 의해 비공유 결합된다.

[0050] **결합:** 본 명세서에 사용되는 용어 "결합"은 2개 이상의 독립체 사이의 비공유 결합을 지칭한다. "직접" 결합은 독립체 또는 모이어티 간의 물리적 접촉을 포함한다. 간접 결합에는 하나 이상의 중간 독립체와의 물리적 접촉을 통한 물리적 상호 작용이 포함된다. 2개 이상의 독립체 사이의 결합은 일반적으로 상호작용하는 독립체 또는 모이어티가 단독으로 또는 더 복잡한 시스템의 맥락에서 연구되는 경우를 포함하여 다양한 맥락에서 평가될 수 있다((예를 들어, 담체 실체 및/또는 생물학적 시스템 또는 세포에서 공유적으로 또는 다른 방식으로 연관되는 동안).

[0051] **암:** 본 명세서에 사용된 바와 같이, "암", "악성종양", "신생물", "종양" 및 "암종"이라는 용어는 상대적으로 비정상적이고, 제어되지 않고/않거나 자율적 성장을 나타내어 세포 증식에 대한 상당한 통제력 상실을 특징으로 하는 비정상적인 성장 표현형을 나타내는 세포를 지칭한다. 암세포는 국소적으로 또는 혈류와 림프계를 통해 신체의 다른 부분으로 퍼질 수 있다. 일부 구현예에서, 종양은 전암성(예를 들어, 양성), 악성, 전-전이성, 전이성 및/또는 비-전이성인 세포이거나 이를 포함한다 일부 구현예에서, 암은 고형암이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서 암은 혈액 종양이거나 이를 포함한다. 다양한 암의 예가 본 명세서에 기재되어 있고, 백혈병, 림프종(호지킨 및 비-호지킨), 골수종 및 골수증식성 장애를 포함하는 조혈 암; 육종, 흑색종, 선종, 고형 조직의 암종, 입, 목, 후두, 및 폐의 편평 세포 암종, 간암, 비뇨생식 암, 예컨대 전립선, 자궁경부, 방광, 자궁, 및 자궁내막 암 및 신장 세포 암종, 골암, 췌장암, 피부암, 피부 또는 안구내 흑색종, 내분비계의 암, 갑상선의 암, 부갑상선의 암, 두경부암, 유방암, 위-장암, 신경계 암, 또는 양성 병변, 예컨대 유두종, 뿐만 아니라 본원의 다른 곳에서 설명된 것을 포함하는 여러 다른 유형을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0052] **담체:** 본 명세서에 사용되는 "담체"는 조성물이 투여되는 희석제, 보조제, 부형제 및/또는 비히클을 지칭한다. 일부 예시적인 구현예에서, 담체는 멸균 액체, 예를 들어, 물 및 석유, 동물, 채소 또는 합성 기원의 오일을 포함하는 오일, 예컨대, 예를 들어, 땅콩 오일, 대두 오일, 미네랄 오일, 참깨 오일 등을 포함한다. 일부 구현예에서, 담체는 하나 이상의 고체 성분이거나 이를 포함한다.

[0053] **CDR:** 본 명세서에 사용되는 "CDR"은 항체 가변 영역 내의 상보성 결정 영역을 지칭한다. 중쇄 및 경쇄의 각각의 가변 영역에는 각각의 가변 영역에 대해 CDR1, CDR2 및 CDR3으로 지정된 3개의 CDR이 있다. "CDR의 세트" 또는 "CDR 세트"는 항원에 결합할 수 있는 단일 가변 영역 또는 항원에 결합할 수 있는 동족 중쇄 및 경쇄 가변 영역의 CDR에서 발생하는 3개 또는 6개의 CDR 그룹을 지칭한다. 정확한 정의의 CDR 경계 및 길이는 다른 분류 및 넘버링 시스템에 따라 달라진다. CDR 경계를 정의하기 위한 특정 시스템(예를 들어, Kabat, IMGT, Chothia, 또는 이들의 조합)이 당업계에 확립되어 있다. 따라서 CDR은 Kabat, Chothia, IMGT 또는 당업계에 알려진 임의의 다른 경계 정의에 의해 언급될 수 있다. 서로 다른 경계에도 불구하고, 이러한 각 시스템은 가변 서열 내에서 "초가변 영역"을 구성하는 부분에서 어느 정도 중복된다. 따라서 이러한 시스템에 따른 CDR 정의는 인접한 프레임워크 영역과 관련하여 길이 및 경계 영역이 다를 수 있다(예를 들어, 문헌[Kabat 등, in "Sequences of Proteins of Immunological Interest", 제5판, U.S. Department of Health and Human Services, 1992; Chothia 등 (1987) J. Mol. Biol. 196, 901; 및 MacCallum 등, J. Mol. Biol. (1996) 262, 732]를 참고하고, 이들 각각은 전문이 참조로 포함됨). 당업자는 이들 시스템 사이의 차이점을 인식하고 본원의 청구범위 및 개시내용을 이해하고 실시하는 데 필요한 정도로 CDR 경계를 이해할 수 있다.

[0054] **화학요법제:** 본 명세서에 사용된 용어 "화학요법제"는 예를 들어 바람직하지 않은 세포 증식과 관련된 하나 이상의 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 데 사용하기 위해 사용 및/또는 권장되는 체제를 구체적으로 포함하여 하나 이상의 세포자멸유도, 세포증식억제 및/또는 세포독성제를 지칭하는 당업계에서 이해되는 의미를 갖는다. 많은 구현예에서, 화학요법제는 암 치료에 유용하다. 일부 구현예에서, 화학요법제는 하나 이상의 알킬화제, 하

나 이상의 안트라사이클린, 하나 이상의 세포골격 파괴자 (예를 들어 미세소관 표적화제 예컨대 탁산, 메이탄신 및 이의 유사체), 하나 이상의 에포틸론, 하나 이상의 히스톤 탈아세틸화효소 억제제 HDAC), 하나 이상의 토포 이성화효소 억제제 (예를 들어, 토포이성화효소 I 및/또는 토포이성화효소 II의 억제제), 하나 이상의 키나제 억제제, 하나 이상의 뉴클레오티드 유사체 또는 뉴클레오티드 전구체 유사체, 하나 이상의 펩티드 항생제, 하나 이상의 백금 기반 제제, 하나 이상의 레티노이드, 하나 이상의 빈카 알칼로이드, 및/또는 하기 중 하나 이상의 하나 이상의 유사체 (관련된 항-증식성 활성을 공유함)이거나 이를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 화학요법제는 악티노마이신, 올-트랜스 레티산, 아우리스타틴, 아자시티딘, 아자티오프린, 블레오마이신, 보르테조미, 카보플라틴, 카페시타빈, 시스플라틴, 클로르암부실, 사이클로포스파미드, 쿠르쿠민, 사이타라빈, 다우노루비신, 도세탁셀, 독시플루리딘, 독소루비신, 에피루비신, 에포틸론, 에토포시드, 플루오로우라실, 켄시타빈, 하이드록시우레아, 이다루비신, 이마티닙, 이리노테칸, 메이탄신 및/또는 이의 유사체 (예를 들어 DM1) 메클로로에타민, 머캅토포린, 메토티렉세이트, 미톡산트론, 메이탄시노이드, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 페메트렉세드, 테니포시드, 티오구아닌, 토포테칸, 발루비신, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 비노렐빈, 또는 이의 조합 중 하나 이상이거나 이를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 화학요법제는 항체-약물 접합체와 관련하여 이용될 수 있다. 일부 구현예에서, 화학요법제는 하기를 포함하는 항체-약물 접합체이다: hLL1-독소루비신, hRS7-SN-38, hMN-14-SN-38, hLL2-SN-38, hA20-SN-38, hPAM4-SN-38, hLL1-SN-38, hRS7-Pro-2-P-Dox, hMN-14-Pro-2-P-Dox, hLL2-Pro-2-P-Dox, hA20-Pro-2-P-Dox, hPAM4-Pro-2-P-Dox, hLL1-Pro-2-P-Dox, P4/D10-독소루비신, 켄투주맵 오조가미신, 브렌독시맵 베도틴, 트라스투주맵 엠탄신, 이노투주맵 오조가미신, 글렘바투주맵 베도틴, SAR3419, SAR566658, BIIB015, BT062, SGN-75, SGN-CD19A, AMG-172, AMG-595, BAY-94-9343, ASG-5ME, ASG-22ME, ASG-16M8F, MDX-1203, MLN-0264, 항-PSMA ADC, RG-7450, RG-7458, RG-7593, RG-7596, RG-7598, RG-7599, RG-7600, RG-7636, ABT-414, IMGN-853, IMGN-529, 보르세투주맵 마포도틴, 및/또는 로르보투주맵 메르탄신.

[0055] **키메라 항체:** 본 명세서에 사용된 바와 같이, 이의 아미노산 서열이 제1 종에서 발견되는 VH 및 VL 영역 서열 및 제1 종과 상이한 제2 종에서 발견되는 불변 영역 서열을 포함하는 항체를 지칭한다. 많은 구현예에서, 키메라 항체는 인간 불변 영역에 연결된 찢과 VH 및 VL 영역을 갖는다. 일부 구현예에서, 비-인간 불변 영역(예를 들어, 마우스 불변 영역)에 연결된 인간 VH 및 VL 영역을 갖는 항체는 "역 키메라 항체"로 지칭된다.

[0056] **조성물:** 당업자는 "조성물"이라는 용어가 하나 이상의 특정 구성요소를 포함하는 별개의 물리적 독립체를 지칭하는 데 사용될 수 있음을 이해할 것이다. 일반적으로, 달리 명시되지 않는 한, 조성물은 임의의 형태, 예를 들어 기체, 젤, 액체 또는 고체일 수 있다.

[0057] **포함하는:** 하나 이상의 명명된 요소 또는 단계를 "포함하는" 것으로 본 명세서에 기재된 조성물 또는 방법은 개방형이며, 이는 명명된 요소 또는 단계가 필수적이지만 다른 요소 또는 단계가 조성물 또는 방법의 범위 내에서 추가될 수 있음을 의미한다. 장황함을 피하기 위해, 하나 이상의 명명된 요소 또는 단계를 "포함하는"(또는 "포함하는") 것으로 기술된 임의의 조성물 또는 방법은 또한 동일한 명명된 요소 또는 단계를 "본질적으로 구성하는" (또는 "본질적으로 구성하는") 상응하는 보다 제한된 구성 또는 방법을 기재하고, 이는 구성 또는 방법이 명명된 필수 요소 또는 단계를 포함하고 또한 구성 또는 방법의 기본적인 새로운 특성(들)에 실질적으로 영향을 미치지 않는 추가 요소 또는 단계를 포함할 수 있음을 의미함을 이해한다. 또한 하나 이상의 명명된 요소 또는 단계를 "포함하는" 또는 "필수적으로 구성되는" 것으로 본 명세서에 기재된 임의의 조성물 또는 방법은 또한 "구성되는" (또는 "로 구성됨") 명명된 요소 또는 단계는 이름이 지정되지 않은 다른 요소 또는 단계를 제외하는 것으로 이해된다. 본 명세서에 개시된 임의의 조성물 또는 방법에서, 임의의 명명된 필수 요소 또는 단계의 공지되거나 개시된 등가물은 해당 요소 또는 단계를 대체할 수 있다.

[0058] **보존적 서열 변형:** 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "보존적 서열 변형"은 아미노산 서열을 함유하는 항체 이의 항원 결합 단편의 결합 특성에 상당한 영향을 미치지거나 변경시키지 않는 아미노산 변형을 지칭한다. 그러한 보존적 변형에는 아미노산 치환, 첨가 및 결실이 포함된다. 부위 지정 돌연변이유발 및 PCR 매개 돌연변이유발과 같은 당업계에 공지된 표준 기술에 의해 다양한 구현예와 양립가능한 항체에 변형을 도입할 수 있다. 보존적 아미노산 치환은 아미노산 잔기가 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기로 대체되는 것이다. 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기 패밀리는 당업계에 정의되어 있다. 이들 계열은 염기성 측쇄 (예를 들어, 라이신, 아르기닌, 히스티딘), 산성 측쇄 (예를 들어, 글리신, 아스파르트산, 글루탐산), 비하전된 극성 측쇄 (예를 들어, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인, 트립토판), 무극성 측쇄 (예를 들어, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌), 베타-분지형 측쇄 (예를 들어, 트레오닌, 발린, 이소류신) 및 방향족 측쇄 (예를 들어, 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)를 포함하여 당해 분야에

정의되었다. 따라서, 항체의 CDR 영역 내의 하나 이상의 아미노산 잔기는 동일한 측쇄 패밀리로부터의 다른 아미노산 잔기로 대체될 수 있고 변경된 항체는 본 명세서에 기재된 기능적 검정을 사용하여 항원에 결합하는 능력에 대해 테스트될 수 있다.

[0059] 병용 요법: 본 명세서에 사용되는 용어 "병용 요법"은 2개 이상의 상이한 치료제가 중첩 레지멘으로 투여되어 대상체가 동시에 두 제제에 노출되는 상황을 지칭한다. 병용 요법에 사용될 때, 둘 이상의 상이한 치료제는 동시에 또는 개별적으로 투여될 수 있다. 이러한 병용 투여는 동일한 복용 형태의 2개 이상의 치료제의 동시 투여, 개별 복용 형태의 동시 투여 및 개별 투여를 포함할 수 있다. 즉, 2개 이상의 치료제를 동일한 복용 형태로 함께 제형화하여 동시에 투여할 수 있다. 대안적으로, 2개 이상의 치료제는 동시에 투여될 수 있으며, 여기서 제제는 별도의 제형으로 존재한다. 또 다른 대안에서, 제1 치료제는 투여된 후 하나 이상의 추가 치료제가 투여될 수 있다. 별도의 투여 프로토콜에서, 2개 이상의 치료제는 몇 분 간격, 또는 몇 시간 간격, 며칠 간격 또는 몇 주 간격으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 2개 이상의 치료제는 몇 시간 이내(예를 들어, 약 1시간, 약 2시간, 약 3시간, 약 4시간 또는 약 5시간 미만) 간격으로 투여될 수 있다.

[0060] 유효량: 본 명세서에 사용된 "유효량"은 개체의 질환, 장애 또는 병태(예를 들어, 암)의 적어도 하나의 징후 및/또는 증상을 예방하거나 치료하기에 적합한 용량을 지칭한다. 치료적 또는 예방적 사용에 효과적인 양은 예를 들어 치료할 질환, 장애 또는 병태의 단계 및 중증도, 환자의 연령, 체중 및 일반적인 건강 상태, 처방 의사의 판단에 따라 달라질 것이다. 용량의 크기는 또한 선택된 활성제, 투여 방법, 투여 시기 및 빈도, 특정 활성제의 투여에 수반될 수 있는 부작용의 존재, 성질 및 정도 및 원하는 정도, 및 원하는 생리학적 효과에 의해 결정될 것이다. 다양한 질환 또는 장애가 다중 투여를 수반하는 연장된 치료를 필요로 할 수 있음을 당업자는 이해할 것이다. 본 개시내용의 목적을 위해, 투여되는 치료제(예를 들어, 본 명세서에 기재된 적어도 하나의 HHLA2 결합제)의 양 또는 용량은 합리적인 시간 프레임(예를 들어, 적어도 하나의 징후 또는 증상의 중증도 또는 기간의 감소 또는 기타 완화)에 비해 대상체에서 치료적 또는 예방적 반응을 일으키기에 충분해야 한다. 예를 들어, 용량은 투여 시점으로부터 약 2시간 이상, 예를 들어 약 12 내지 약 24시간 이상의 기간 내에 암을 검출, 치료 또는 예방하기에 충분해야 한다. 일부 구현예에서, 기간은 훨씬 더 길다. 용량은 하나 이상의 특정 치료제의 효능 및 대상체(예를 들어, 인간)의 병태 뿐만 아니라 치료될 대상체(예를 들어, 인간)의 체중에 의해 결정될 것이다.

[0061] 인코딩: 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "인코딩(encoding)"은 뉴클레오타이드의 한정된 서열 (예를 들어, rRNA, tRNA 또는 mRNA) 또는 아미노산의 한정된 서열을 갖는 생물학적 과정에서 다른 폴리머 및 거대분자의 합성을 위한 주형으로서 작용하는 폴리뉴클레오타이드, 예컨대 유전자, cDNA 또는 mRNA 내의 뉴클레오타이드의 특정 서열의 고유한 특성 및 그로부터 생성된 생물학적 특성을 지칭한다. 따라서 해당 유전자에 상응하는 mRNA의 전사 및 번역이 세포 또는 다른 생물학적 시스템에서 단백질을 생성하는 경우 유전자는 단백질을 인코딩한다. 뉴클레오타이드 서열이 mRNA 서열과 동일하고 통상적으로 서열 목록에 제공되는 코딩 가닥, 및 유전자 또는 cDNA의 전사를 위한 주형으로서 사용되는 비-코딩 가닥 둘 다는 단백질 또는 그 유전자의 다른 생성물 또는 cDNA를 인코딩하는 것으로 지칭될 수 있다.

[0062] 조작된: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "조작된"이라는 용어는 사람의 손에 의해 조작된 측면을 지칭한다. 예를 들어, 폴리뉴클레오타이드는 본질적으로 그 순서로 함께 연결되지 않은 2개 이상의 서열이 조작된 폴리뉴클레오타이드에서 서로 직접 연결되도록 사람의 손에 의해 조작될 때 "조작된" 것으로 간주된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 조작된 폴리뉴클레오타이드는 자연에서 제1 코딩 서열과 작동적 연관으로 발견되지만 제2 코딩 서열과는 작동가능하지 않은 조절 서열을 포함하거나 이것이 사람의 손에 의해 연결되어 두 번째 코딩 서열과 작동 가능하게 연결된다. 유사하게, 세포나 유기체는 유전 정보가 변경되도록 조작된 경우 "조작된" 것으로 간주된다(예를 들어, 이전에 존재하지 않았던 새로운 유전 물질이 예를 들어 형질전환, 짝짓기, 체세포 혼성화, 형질감염, 형질도입 또는 기타 메커니즘에 의해 도입되었거나 이전에 존재했던 유전 물질이 예를 들어 치환 또는 결실 돌연변이에 의해 변경 또는 제거됨, 또는 짝짓기 프로토콜). 일부 구현예에서, 조작된 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예를 들어, 조작된 단클론성 항체 또는 이의 항원 결합 단편)은 비-인간 종(예를 들어, 마우스)에서 생성된 참조 항체의 VH 및/또는 VL 영역 서열 및 인간 생식계열 가변 서열과 보다 "인간 유사"하거나 유사하게 만들려는 참조 항체에 대한 서열의 변형을 포함한다.

[0063] 통상적인 실시이고 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 조작된 폴리뉴클레오타이드 또는 세포의 자손은 실제 조작이 이전 독립체에서 수행되었음에도 불구하고 전형적으로 여전히 "조작된" 것으로 언급된다.

[0064] 에피토프: 본 명세서에 사용되는 용어 "에피토프"는 면역글로불린(예를 들어, 항체 또는 수용체) 결합 성분

의해 특이적으로 인식되는 임의의 모이어티를 지칭한다. 일부 구현예에서, 에피토프는 항원 상의 복수의 화학 원자 또는 그룹으로 구성된다. 일부 구현예에서, 이러한 화학 원자 또는 기는 항원이 관련된 3차원 형태를 채택할 때 표면에 노출된다. 일부 구현예에서, 이러한 화학 원자 또는 기는 항원이 그러한 입체형태를 채택할 때 공간에서 물리적으로 서로 가까이 있다. 일부 구현예에서, 적어도 일부 이러한 화학 원자는 항원이 대안적 입체형태를 채택할 때(예를 들어, 선회화될 때) 서로 물리적으로 분리되는 그룹이다.

[0065] 발현: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 핵산 서열의 "발현"이라는 용어는 핵산 서열(예를 들어, 본 명세서에 기재된 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 인코딩하는 핵산 서열)로부터 임의의 유전자 산물의 생성을 지칭한다. 일부 구현예에서, 유전자 산물은 전사체일 수 있다. 일부 구현예에서, 유전자 산물은 폴리펩티드일 수 있다. 일부 구현예에서, 핵산 서열의 발현은 다음 중 하나 이상을 수반한다: (1) (예를 들어, 전사에 의해) DNA 서열로부터 RNA 주형의 생성; (2) (예를 들어 스플라이싱, 편집, 5' 캡 형성 및/또는 3' 말단 형성에 의해) RNA 전사체의 처리; (3) RNA를 폴리펩티드 또는 단백질로 번역; 및/또는 (4) 폴리펩티드 또는 단백질의 번역 후 변형.

[0066] 단편: 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "단편"은 전체의 개별 부분을 포함하지만 전체 구조에서 발견되는 하나 이상의 모이어티가 결여된 구조를 지칭한다. 일부 구현예에서, 단편은 이러한 별개의 부분으로 구성된다. 일부 구현예에서, 단편은 전체에서 발견되는 특징적인 구조적 요소 또는 모이어티로 구성되거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 단편은 전체 항체에서 발견되는 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 또는 그 초과 개의 단량체성 단위 (예를 들어, 아미노산)를 포함하거나 그로 구성된다. 일부 구현예에서, 항원 결합 단편은 전체 항원에서 발견되는 단량체성 단위 (예를 들어, 잔기)의 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 그 초과를 포함하거나 그로 구성된다. 일부 구현예에서, 뉴클레오티드 단편은 전체 뉴클레오티드에서 발견되는 단량체성 단위 (예를 들어, 잔기)의 적어도 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 그 초과를 포함하거나 그로 구성된다.

[0067] 프레임워크 영역: 본 명세서에 사용되는 용어 "프레임워크 영역"은 CDR을 뺀 가변 영역의 서열을 지칭한다. CDR 서열은 상이한 시스템에 의해 결정될 수 있기 때문에, 마찬가지로 프레임워크 서열은 그에 따라 상이한 해석을 받는다. 6개의 CDR은 중쇄와 경쇄의 프레임워크 영역을 각 사슬의 4개의 하위 영역(FR1, FR2, FR3 및 FR4)으로 나누고, 여기서 CDR1은 FR1과 FR2 사이에, CDR2는 FR2와 FR3 사이에, CDR3는 FR3와 FR4 사이에 위치한다. 특정 하위 영역을 FR1, FR2, FR3 또는 FR4로 지정하지 않고, 프레임워크 영역은 다른 사람들이 지칭하는 바와 같이 단일 자연 발생 면역글로불린 사슬의 가변 영역 내에서 결합된 FR을 나타낸다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, FR은 4개의 하위 영역 중 하나를 나타내고, FR1은 예를 들어 가변 영역의 아미노 말단에 가장 가까운 제1 프레임워크 영역을 나타내고 CDR1에 대해 5'이고, FR은 프레임워크 영역을 구성하는 하위 영역 중 둘 이상을 나타낸다.

[0068] 유전자: 본 명세서에 사용되는 용어 "유전자"는 산물(예를 들어, RNA 산물 및/또는 폴리펩티드 산물)을 인코딩하는 염색체 내의 DNA 서열을 지칭한다. 일부 구현예에서, 유전자는 코딩 서열(즉, 특정 산물을 인코딩하는 서열)을 포함하고; 일부 구현예에서, 유전자는 비-인코딩 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 유전자는 코딩(예를 들어, 엑손) 및 비-코딩(예를 들어, 인트론) 서열 모두를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 유전자는 예를 들어 유전자 발현의 하나 이상의 측면(예를 들어, 세포 유형 특이성 발현 및/또는 유도성 발현)을 제어하거나 영향을 미칠 수 있는 하나 이상의 조절 요소를 포함할 수 있다.

[0069] 상동성: 본 명세서에 사용되는 용어 "상동성"은 폴리머 분자 사이, 예를 들어 핵산(예를 들어, DNA 및/또는 RNA) 사이 및/또는 폴리펩티드 사이의 전반적인 관련성을 지칭한다. 일부 구현예에서, 중합체성 분자는 그 서열이 적어도 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70 %, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99% 동일한 경우 서로 "상동성"인 것으로 간주된다. 일부 구현예에서, 중합체성 분자는 그 서열이 적어도 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70 %, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 99% 유사한 경우 서로 "상동성"인 것으로 간주된다 (예를 들어 해당 위치에 관련된 화학적 특성을 가진 잔기를 함유함). 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 어떤 잔기가 서로 다른 서열에서 서로 "해당"하는지 고려할 때 다른 것에 비해 하나의 서열에서 지정된 길이의 갭을 허용하는 것을 포함하여 서열의 상동성 정도를 결정하기 위해 서열의 비교를 허용하는 다양한 알고리즘을 사용할 수 있다. 예를 들어, 2개의 핵산 서열 사이의 퍼센트 상동성의 계산은 최적의 비교 목적을 위해 2

개의 서열을 정렬함으로써 수행될 수 있다(예를 들어, 최적의 정렬을 위해 제1 및 제2 핵산 서열 중 하나 또는 둘 다에 갭이 도입될 수 있고, 비-상응 서열은 비교 목적으로 무시할 수 있다). 특정 구현예에서, 비교 목적을 위해 정렬된 서열의 길이는 참조 서열 길이의 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 실질적으로 100%이다. 그 다음 해당 뉴클레오타이드 위치의 뉴클레오타이드를 비교한다. 제1 서열의 위치가 제2 서열의 해당 위치와 동일한 뉴클레오타이드에 의해 점유되면, 분자는 그 위치에서 동일하고; 제1 서열의 위치가 제2 서열의 해당 위치와 유사한 뉴클레오타이드에 의해 점유되면 분자는 그 위치에서 유사하다. 2개의 서열 사이의 퍼센트 상동성은 2개의 서열의 최적 정렬을 위해 도입될 필요가 있는 갭의 수 및 각각의 갭의 길이를 고려하여, 서열에 의해 공유되는 동일하고 유사한 위치의 수의 함수이다.

[0070] **숙주 세포:** 본 명세서에 사용되는 용어 "숙주 세포"는 외인성 DNA(재조합 또는 기타)가 도입된 세포를 지칭한다. 본 개시내용을 읽을 때 당업자는 그러한 용어가 특정 대상 세포뿐만 아니라 그러한 세포의 자손을 지칭함을 이해할 것이다. 돌연변이 또는 환경적 영향으로 인해 특정 변형이 후속 세대에서 일어날 수 있기 때문에 이러한 자손은 실제로 모 세포와 동일하지 않을 수 있지만 여전히 본 명세서에 사용된 용어 "숙주 세포"의 범위 내에 포함된다. 일부 구현예에서, 숙주 세포는 외인성 DNA(예를 들어, 재조합 핵산 서열)를 발현하기에 적합한 생명의 계(Kingdom) 중 임의의 것으로부터 선택되는 원핵 및 진핵 세포를 포함한다. 예시적인 세포는 원핵생물 및 진핵생물의 세포 (단일-세포 또는 다중-세포), 박테리아 세포 (예를 들어, 대장균, 바실러스 속, 또는 스트렙토마이세스 속의 균주), 마이코박테리아 세포, 진균 세포, 효모 세포 (예를 들어, *S. cerevisiae*, *S. pombe*, *P. pastoris*, 또는 *P. methanilica*), 식물 세포, 곤충 세포 (예를 들어, SF-9, SF-21, 배클로바이러스-감염된 곤충 세포, 또는 트리코플러시아 나이), 비-인간 동물 세포, 인간 세포, 또는 세포 융합 (예를 들어, 하이브리도마 또는 쿼드라마스)를 포함한다. 일부 구현예에서, 세포는 인간, 원숭이, 유인원, 햄스터, 랫트 또는 마우스 세포를 포함하거나 세포이다. 일부 구현예에서, 세포는 하기로부터 선택되는 진핵 세포이다: CHO (예를 들어, CHO K1, DXB-1 1 CHO, Veggie-CHO), COS (예를 들어, COS-7), 망막 세포, Vero, CV1, 신장 (예를 들어, HEK293, 293 EBNA, MSR 293, MDCK, HaK, BHK), HeLa, HepG2, WI38, MRC 5, Colo205, HB 8065, HL-60, (예를 들어, BHK21), Jurcat, Daudi, A431 (표피), CV-1, U937, 3T3, L 세포, C127 세포, SP2/0, NS-0, MMT 060562, 세르톨리 세포, BRL 3 A 세포, HT1080 세포, 골수종 세포, 종양 세포, 또는 상기 세포로부터 유래된 세포주. 일부 구현예에서, 세포는 하나 이상의 바이러스 유전자를 포함한다.

[0071] **인간 항체:** 본 명세서에 사용되는 용어 "인간 항체"는 인간 면역글로불린 서열로부터 생성된 (또는 조립된) 가변 및 불변 영역을 갖는 항체를 지칭한다. 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 아미노산 서열이 예컨대 하나 이상의 CDR에서 및 특히 CDR3에서 인간 생식계열 면역글로불린 서열(예를 들어, 시험관 내 무작위 또는 부위 특이성 돌연변이 유발에 의해 또는 생체 내 체세포 돌연변이에 의해 도입되었을 수 있는 서열 변이)에 의해 인코딩되지 않는 잔기 또는 요소를 포함하더라도 "인간"으로 간주될 수 있다.

[0072] **인간화:** 본 명세서에 사용되는 용어 "인간화"는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 지칭하고, 이의 아미노산 서열은 비-인간 종(예를 들어, 마우스)에서 생성된 참조 항체의 VH 및/또는 VL 영역 서열을 포함하지만, 또한 인간 생식계열 가변 서열과 보다 "인간 유사"하거나 유사하게 만들려는 참조 항체에 대한 서열의 변형을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간화 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 관심 항원에 면역특이적으로 결합하고 실질적으로 인간 항체의 아미노산 서열을 갖는 FR 영역 및 실질적으로 비-인간 항체의 아미노산 서열을 갖는 CDR을 갖는 것이다. 인간화 항체는 모든 적어도 1개, 전형적으로 2개의 가변 도메인(Fab, Fab', F(ab')₂, FabC, Fv)을 실질적으로 모두 포함하며, 여기에서 모든 또는 실질적으로 모든 CDR 영역은 비-인간 면역글로불린(예를 들어, 공여자 면역글로불린)에 해당하고 모든 또는 실질적으로 모든 프레임워크 영역은 인간 면역글로불린 공통 서열에 해당한다. 일부 구현예에서, 인간화 항체는 또한 면역글로불린 불변 영역(Fc)의 적어도 일부, 전형적으로 인간 면역글로불린 불변 영역의 일부를 포함한다. 일부 구현예에서, 인간화 항체는 경쇄 뿐만 아니라 적어도 중쇄의 가변 도메인을 모두 함유한다. 항체는 또한 CH1, 힌지, CH2, CH3, 및 선택적으로 중쇄 불변 영역의 CH4 영역을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 인간화 항체는 인간화 VL 영역만을 함유한다. 일부 구현예에서, 인간화 항체는 인간화 VH 영역만을 함유한다. 일부 특정 구현예에서, 인간화 항체는 인간화 VH 및 VL 영역을 함유한다.

[0073] **동일성:** 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "동일성"은 2개의 중합체성 분자 사이, 특히 2개의 아미노산 분자 사이, 예컨대 2개의 폴리펩티드 분자 사이의 서브유닛 서열 동일성을 지칭한다. 2개의 아미노산 서열이 동일한 위치에 동일한 잔기를 갖는 경우; 예를 들어, 2개의 폴리펩티드 분자 각각의 위치가 아르기닌에 의해 점유된다면, 그 위치에서 동일하다. 2개의 아미노산 서열이 정렬에서 동일한 위치에 동일한 잔기를 갖는 동일성 또는 정도는 종종 백분율로 표시된다. 2개의 아미노산 서열 사이의 동일성은 일치하거나 동일한 위치의 수의 직접적

인 함수이고; 예를 들어, 2개의 서열에서 위치의 절반(예를 들어, 10개 아미노산 길이의 폴리머에서 5개 위치)이 동일한 경우, 2개의 서열은 50% 동일하고; 위치의 90%(예를 들어, 길이가 10개 아미노산인 폴리머의 9개 위치)가 동일하면 두 아미노산 서열은 90% 동일하다.

[0074] **면역 세포:** 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "면역 세포"는 면역 반응, 예를 들어 면역 반응의 촉진에 관여하는 세포를 지칭한다. 면역 세포의 예는 T 세포, 자연 살해 (NK) 세포, 대식세포, 단핵구, 수지상 세포, 호중구, 호산구, 비만 세포, 혈소판, 큰 과립 림프구, 랑게르한스 세포, 또는 B-림프구를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0075] **면역 체크포인트:** 본 명세서에 사용되는 "면역 체크포인트"라는 용어는 CD4+ 및/또는 CD8+ T 세포 및 NK 세포뿐만 아니라 항종양 면역 반응을 하향 조절하거나 억제하여 면역 반응을 미세 조정하는 NK 세포의 세포 표면에 있는 분자 그룹을 지칭한다. 면역 체크포인트 단백질은 당업계에서 잘 알려져 있으며 비제한적으로, HHLA2, KIR 계열 수용체, CTLA-4, PD-1, VISTA, B7-H2, B7-H3, PD-L1, B7-H4, B7-H6, ICOS, HVEM, PD-L2, CD160, gp49B, PIR-B, TIM-1, TIM-3, TIM-4, LAG-3, GITR, 4-1BB, OX-40, BTLA, SIRP α , CD47, CD48, 2B4 (CD244), B7.1, B7.2, ILT-2, ILT-4, TIGIT, CD226, CD155, CD112. 부티로필린, 및 A2aR을 포함한다. 일부 구현예에서, NK 세포는 TIGIT, CD226, 및/또는 CD96을 포함한다. 이 용어는 생물학적 활성 단백질 단편뿐만 아니라 전장 면역 체크포인트 단백질을 인코딩하는 핵산 및 이의 생물학적 활성 단백질 단편을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 이 용어는 본원에 제공된 상동성 설명에 따른 임의의 단편을 추가로 포함한다.

[0076] **면역 반응:** 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "면역 반응"은 림프구가 항원 분자를 이물질로 식별하고 항체 형성을 유도하고/하거나 림프구를 활성화하여 항원을 제거할 때 발생하는 항원에 대한 세포 및/또는 전신 반응을 지칭한다. 일부 구현예에서, 면역 세포 반응은 면역 이펙터 세포(예를 들어, T 세포)의 증식, 면역 이펙터 세포(예를 들어, T 세포)에 의한 사이토카인 생산, 및/또는 면역 이펙터 세포(예를 들어, T 세포)에 의한 페르포린 및/또는 그란자임을 포함하는 세포독성 과립의 방출을 포함할 수 있다.

[0077] **면역글로불린:** 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "면역글로불린" 또는 "Ig"는 항체로서 기능하는 단백질 부류를 지칭한다. B 세포에 의해 발현되는 항체는 때때로 BCR(B 세포 수용체) 또는 항원 수용체로 언급된다. 이 부류의 단백질에 포함된 다섯 가지 구성원은 IgA, IgG, IgM, IgD 및 IgE이다. IgA는 타액, 눈물, 모유, 위장 분비물, 호흡기 및 비뇨생식관의 점액 분비물과 같은 체액 분비물에 존재하는 일차 항체이다. IgG는 가장 일반적인 순환 항체이다. IgM은 대부분의 대상체에서 일차 면역 반응에서 생산되는 주요 면역글로불린이다. 응집, 보체 고정 및 기타 항체 반응에서 가장 효율적인 면역글로불린이며 박테리아 및 바이러스에 대한 방어에 중요하다. IgD는 알려진 항체 기능이 없지만 항원 수용체 역할을 할 수 있는 면역글로불린이다. IgE는 알려지지 항원에 노출되면 비만 세포와 호염기구에서 매개체를 방출하여 즉각적인 과민성을 매개하는 면역글로불린이다.

[0078] **"개선하다", "증가하다", "억제하다" 또는 "감소하다":** 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "개선하다", "증가하다", "억제하다", "감소하다" 또는 이들의 문법적 등가물은 기준선 또는 다른 기준 측정치에 상대적인 값을 나타낸다. 일부 구현예에서, 적절한 참조 측정은 특정 시스템(예를 들어 단일 개인)에서 다른 유사한 조건이 존재 하에 또는 또는 (예를 들어, 특정 체제 또는 치료 이전 및/또는 이후), 또는 적절한 비교 참조 체제의 존재 하에 측정되거나 측정을 포함한다. 일부 구현예에서, 적절한 참조 측정은 관련 체제 또는 치료의 존재 하에 특정 방식으로 반응하는 것으로 알려지거나 예상되는 비교 가능한 시스템에서의 측정되거나 이를 포함한다.

[0079] **단리된:** 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "단리된"은 자연 상태에서부터 변경되거나 제거된 것을 지칭한다. 예를 들어, 살아있는 동물에서 자연적으로 존재하는 핵산 또는 펩티드는 "단리"되지 않지만, 동일한 핵산 또는 펩티드는 자연적 상태의 공존 물질로부터 부분적으로 또는 완전히 단리되어 "단리"된다. 단리된 핵산 또는 단백질은 실질적으로 정제된 형태로 존재할 수 있거나, 예를 들어 숙주 세포와 같은 비-천연 환경에 존재할 수 있다.

[0080] **K_D :** 본 명세서에 사용되는 용어 " K_D "는 결합제(예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편)와 이의 파트너(예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 결합하는 에피토프)의 해리 상수를 지칭한다. 본 명세서에 사용되는 용어 " K_D "는 K_{off} 를 K_{on} 으로 나눈 것과 같다.

[0081] **K_{off} :** 본 명세서에 사용되는 용어 " K_{off} "는 결합제(예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편)와 이의 파트너(예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 결합하는 에피토프)의 해리를 위한 오프(off) 속도 상수를 지칭한다.

- [0082] K_{on} : 본 명세서에 사용되는 용어 " K_{on} "는 결합제(예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편)와 이의 파트너(예를 들어, 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 결합하는 에피토프)의 회합을 위한 온(on) 속도 상수를 지칭한다.
- [0083] 조절하는: 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "조절하는"은 치료를 받지 않은 대상체 또는 치료를 받지 않은 대상체의 반응 수준 및/또는 특성과 비교하여 반응 수준의 검출 가능한 증가 또는 감소 및/또는 대상체에서 반응 특성의 변화를 매개하는 것을 지칭한다. 이 용어는 자연 신호 또는 반응을 교란 및/또는 영향을 미침으로써 대상체, 바람직하게는 인간에서 유익한 치료 반응을 매개하는 것을 포괄한다.
- [0084] 단클론성 항체: 본원에 사용된 "단클론성 항체"라는 용어는, 실질적으로 동종 항체의 집단으로부터 얻은 항체를 말하며, (예를 들어, 자연 발생적인 돌연변이를 함유하거나 단클론성을 생산하는 동안 발생하는) 가능한 변이체 항체로서 일반적으로 소량으로 존재하는 변이체 항체를 제외하고는, 서로 동일하고/거나 동일 에피토프에 결합하는 집단의 개별 항체를 말한다. 전형적으로 상이한 결정기들(에피토프)에 대한 상이한 항체들을 포함하는 다중클론 항체 제제와 반대로, 단클론성 항체 제제 내의 각각의 단클론성 항체는 항원 상의 단일 결정기에 대한 것이다.
- [0085] 핵산: 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "핵산"은 적어도 3개의 뉴클레오타이드의 중합체를 지칭한다. 일부 구현예에서, 핵산은 DNA를 포함한다. 일부 구현예에서, 핵산은 RNA를 포함한다. 일부 구현예에서, 핵산은 단일 가닥이다. 일부 구현예에서, 핵산은 이중 가닥이다. 일부 구현예에서, 핵산은 단일 및 이중 가닥 부분 모두를 포함한다. 일부 구현예에서, 핵산은 하나 이상의 포스포디에스테르 연결을 포함하는 백본을 포함한다. 일부 구현예에서, 핵산은 포스포디에스테르 및 비-포스포디에스테르 연결을 모두 포함하는 백본을 포함한다. 예를 들어, 핵산은 예를 들어 "펩티드 핵산"에서와 같이 하나 이상의 포스포리티오에이트 또는 5'-N-포스포아미다이트 연결 및/또는 하나 이상의 펩티드 결합을 포함하는 백본을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 핵산은 하나 이상 또는 모든 천연 잔기(예를 들어, 아데닌, 시토신, 테옥시아데노신, 테옥시시티딘, 테옥시구아노신, 테옥시티미딘, 구아닌, 티민, 및/또는 우라실)를 포함한다. 일부 구현예에서, 핵산은 하나 이상 또는 모든 비-천연 잔기를 포함한다. 일부 구현예에서, 비-천연 잔기는 뉴클레오시드 유사체(예를 들어, 2-아미노아데노신, 2-티오티미딘, 이노신, 피콜로-피리미딘, 3-메틸 아데노신, 5-메틸시티딘, C-5 프로피닐-시티딘, C-5 프로피닐-우리딘, 2-아미노아데노신, C5-브로모우리딘, C5-플루오로우리딘, C5-요오도우리딘, C5-프로피닐-우리딘, C5-프로피닐-시티딘, C5-메틸시티딘, 2-아미노아데노신, 7-테아자아데노신, 7-테아자구아노신, 8-옥소아데노신, 8-옥소구아노신, 0(6)-메틸구아닌, 2-티오시티딘, 메틸화된 염기, 삽입된 염기, 또는 이들의 조합)을 포함한다. 일부 구현예에서, 비-천연 잔기는 천연 잔기에 있는 것과 비교하여 하나 이상의 변형된 당(예를 들어, 2'-플루오로리보스, 리보스, 2'-테옥시리보스, 아라비노오스, 및/또는 핵소스)을 포함한다. 일부 구현예에서, 핵산은 RNA 또는 폴리펩티드와 같은 기능적 유전자 산물을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 갖는다. 일부 구현예에서, 핵산은 하나 이상의 인트론을 포함하는 뉴클레오타이드 서열을 갖는다.
- [0086] 일부 구현예에서, 핵산은 천연 공급원으로부터의 분리, 효소 합성(예를 들어, 상보적 주형에 기초한 중합, 예를 들어, 생체내 또는 시험관내, 재조합 세포 또는 시스템에서의 재생산에 의해), 또는 화학적 합성에 의해 제조될 수 있다. 일부 구현예에서, 핵산은 그 잔기 길이는 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000 또는 그 초과이다.
- [0087] 작동 가능하게 연결된: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "작동 가능하게 연결된"은 예를 들어 조절 서열과 이중성 핵산 서열의 발현을 초래하는 이중성 핵산 서열 사이의 기능적 연결을 지칭한다. 예를 들어, 제1 핵산 서열이 제2 핵산 서열과 기능적 관계로 배치될 때 제1 핵산 서열은 제2 핵산 서열과 작동 가능하게 연결된다. 예를 들어, 프로모터가 코딩 서열의 전사 또는 발현에 영향을 미친다면 프로모터는 코딩 서열에 작동 가능하게 연결된다. 일반적으로 작동 가능하게 연결된 DNA 서열은 인접하고, 필요한 경우 동일한 해독틀에서 2개의 단백질 코딩 영역을 연결해야 한다.
- [0088] 약제학적으로 허용되는: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용 가능한"은 건전한 의료 판단의 범위 내에서 합리적인 유익/유해 비율에 상응하는 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 기타 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 복용 형태를 지칭한다.
- [0089] 약제학적으로 허용되는 담체: 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "약제학적으로 허용되는 담체"라는 용어는 당해

화합물을 신체의 한 장기 또는 부분에서 신체의 또 다른 장기, 또는 부분으로 운반하거나 수송하는 데 관여하는 약제학적으로 허용되는 물질, 조성물, 또는 비히클, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 또는 용매 캡슐화 물질을 의미한다. 각 담체는 제형의 다른 성분과 양립할 수 있고 대상에게 해를 끼치지 않는다는 의미에서 "허용"되어야 한다. 약제학적으로 허용되는 담체로서 역할을 하는 물질의 일부 예는 다음을 포함한다: 당, 예컨대 락토스, 글루코스 및 수크로스; 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로스, 및 그것의 유도체, 예컨대 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; 분말화된 트라가칸스; 맥아; 젤라틴; 탈크; 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌약 왁스; 오일, 예컨대 땅콩 오일, 면실유, 잇꽃 오일, 참깨 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일 및 대두 오일; 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; 폴리올, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트; 한천; 완충제, 예컨대 수산화마그네슘 및 알루미늄 수산화물; 알긴산; 발열원-유리수; 등장성 식염수; 링거액; 에틸 알코올; pH 완충 용액; 폴리에스테르, 폴리카보네이트 및/또는 폴리무수물; 및 약제학적 제형에 이용되는 다른 무독성 상용성 물질.

[0090] **폴리뉴클레오티드:** 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "폴리뉴클레오티드"는 뉴클레오티드 사슬을 지칭한다. 또한 핵산은 뉴클레오티드의 중합체이다. 따라서, 본 명세서에 사용된 핵산 및 폴리뉴클레오티드는 상호교환가능하다. 당업자는 핵산이 단량체 "뉴클레오티드"로 가수분해될 수 있는 폴리뉴클레오티드라는 일반적인 지식을 가지고 있다. 단량체 뉴클레오티드는 뉴클레오시드로 가수분해될 수 있다. 본 명세서에 사용된 폴리뉴클레오티드는 비-제한적으로 재조합 수단, 즉 통상의 클로닝 기술 및 PCR™ 등을 사용한 재조합 라이브러리 또는 세포 계능으로부터의 핵산 서열의 클로닝, 및 합성 수단을 포함한 관련 기술분야에서 이용가능한 임의의 수단에 의해 획득되는 모든 핵산 서열을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0091] **폴리펩티드:** 본 명세서에서 상호교환가능하게 사용되는 용어 "폴리펩티드"는 전형적으로 펩티드 결합에 의해 연결된 잔기(예를 들어, 아미노산)의 임의의 폴리머 사슬을 지칭한다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 자연에서 발생하는 아미노산 서열을 갖는다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 자연에서 발생하지 않은 아미노산 서열을 갖는다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 사람의 손의 작용을 통해 설계 및/또는 생성된다는 점에서 조작된 아미노산 서열을 갖는다. 폴리펩티드는 천연 아미노산, 비-천연 아미노산, 또는 둘 모두를 포함하거나 그로 구성될 수 있다. 폴리펩티드는 천연 아미노산만 또는 비-천연 아미노산만을 포함하거나 그로 구성될 수 있다. 폴리펩티드는 D-아미노산, L-아미노산, 또는 둘 모두를 포함할 수 있다. 폴리펩타이드는 하나 이상의 펜던트기 또는 다른 변형, 예를 들어 N-말단, C-말단 또는 둘 모두에서 하나 이상의 아미노산 측쇄에 변형 또는 부착된 것을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 이러한 펜던트 기 또는 변형은 아세틸화, 아미드화, 지질화, 메틸화 또는 페길화(이의 조합 포함)로부터 선택된다. 폴리펩티드는 환형일 수 있고/있거나 환형 부분을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 환형이 아니고/이거나 임의의 환형 부분을 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 선형이다. 폴리펩티드는 스테이플링된 폴리펩티드이거나 이를 포함할 수 있다. 용어 "폴리펩티드"는 참조 폴리펩티드, 활성 또는 구조의 명칭에 첨부될 수 있으며; 이러한 경우 관련 활성 또는 구조를 공유하는 폴리펩티드를 지칭하기 위해 본 명세서에서 사용되며, 따라서 동일한 부류 또는 폴리펩티드 패밀리의 구성원으로 간주될 수 있다. 이러한 각각의 부류에 대해, 본 명세서는 아미노산 서열 및/또는 기능이 공지된 부류 내의 예시적인 폴리펩티드를 제공하고/하거나 당업자는 알고 있을 것이고; 일부 구현예에서, 이러한 예시적인 폴리펩티드는 폴리펩티드 부류 또는 패밀리에 대한 참조 폴리펩티드이다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드 부류 또는 패밀리의 구성원은 상당한 서열 상동성 또는 동일성을 나타내고, 공통 서열 모티프(예를 들어, 특징적인 서열 요소)를 공유하고/하거나 공통 활성(일부 구현예에서 필적할만한 수준 또는 지정된 범위 내에서)을 부류의 참조 폴리펩티드와 공유한다. 예를 들어, 구성원 폴리펩티드는 적어도 약 30 내지 40%이고 종종 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 초과인 참조 폴리펩티드와의 서열 상동성 또는 동일성의 전체 정도를 가질 수 있고/있거나 초고 서열 동일성, 종종 90% 또는 심지어 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 초과를 나타내는 적어도 하나의 영역 (예를 들어, 특징적인 서열 요소이거나 그를 포함할 수 있는 보존적 영역)을 포함한다. 이러한 보존된 영역은 일반적으로 적어도 3-4개, 종종 최대 20개 이상의 아미노산을 포함하고; 일부 구현예에서, 보존된 영역은 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 또는 그 초과 개의 인접 아미노산의 적어도 하나의 스트레치를 포괄한다. 유용한 폴리펩티드는 모 폴리펩티드의 단편을 포함하거나 그로 구성될 수 있다. 유용한 폴리펩티드는 복수의 단편을 포함하거나 그로 구성될 수 있으며, 이들 각각은 관심 폴리펩티드에서 발견되는 것보다 서로에 대해 상이한 공간적 배열로 동일한 모 폴리펩티드에서 발견되어(예를 들어, 모체에서 직접 연결되는 단편은 관심 폴리펩티드에서 공간적으로 분리될 수 있거나 그 반대일 수 있고/있거나 단편은 모체와 관심 폴리펩티드에서 다른 순서로 존재할 수 있음), 관심 있는 폴리펩티드는 모 폴리펩

티드의 유도체이다.

[0092] 단쇄 항체: 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "단쇄 항체"는 면역글로불린 중쇄 및 경쇄 단편은 조작된 아미노산 범위를 통해 Fv 영역에 연결되는 재조합 DNA 기술에 의해 형성된 항체를 지칭한다. 단쇄 항체를 생성하는 다양한 방법은 문헌[미국 특허 제4,694,778호; Bird (1988) Science 242:423-442; Huston 등 (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883; Ward 등 (1989) Nature 334:54454; Skerra 등 (1988) Science 242:1038-1041]에 기재된 것을 포함하여 공지되어 있다.

[0093] 재조합체: 본원에서 사용되는 용어 "재조합체"는 재조합 수단에 의해 설계, 조작, 제조, 발현, 생성, 제작, 및/또는 단리된 폴리펩타이드, 예컨대, 숙주 세포에 트랜스펙션된 재조합 발현 벡터를 사용하여 발현된 폴리펩타이드, 재조합체, 조합 인간 폴리펩타이드 라이브러리로부터 단리된 폴리펩타이드(예를 들어, 문헌[Hoogenboom, TIB Tech 15:62, 1997; Azzazy Clin. Biochem. 35:425, 2002; Gavilondo BioTechniques 29:128, 2002; Hoogenboom Immunology Today 21:371, 2000] 참조), 인간 면역글로불린 유전자에 대해 트랜스제닉인 동물(예를 들어, 마우스)로부터 단리된 항체(예를 들어, 문헌[Taylor Nuc. Acids Res. 20:6287, 1992; Little Immunology Today 12:364, 2000; Kellermann Curr. Opin. Biotechnol 13:593, 2002; Murphy Proc. Natl Acad Sci USA 111:5153, 2104] 참조), 또는 선택된 서열 요소를 서로 스플라이싱하는 것을 포함하는 임의의 다른 수단에 의해 제조, 발현, 생성 또는 단리된 폴리펩타이드를 지칭하도록 의도된다. 일부 구현예에서, 이러한 선택된 서열 요소 중 하나 이상은 자연에서 발견된다. 일부 구현예에서, 이러한 선택된 서열 요소 중 하나 이상은 인 실리코(in silico)로 설계된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 이러한 선택된 서열 요소는, 예를 들어, 천연 또는 합성 공급원으로부터 공지된 서열 요소의 돌연변이유발(예를 들어, 생체내 또는 시험관내)로부터 생성한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 재조합 항체 폴리펩타이드는 관심 공급원 유기체(예를 들어, 인간, 마우스 등)의 생식 계열에서 발견되는 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 재조합 항체는 (예를 들어, 시험관내 또는 생체내, 예를 들어, 트랜스제닉 동물에서) 돌연변이유발로부터 생성된 아미노산 서열을 가지며, 따라서 재조합 항체의 VH 및 VL 영역의 아미노산 서열은 생식계열 VH 및 VL 서열로부터 비롯되고 이와 관련이 있지만, 생체내 생식계열 항체 레퍼토리 내에 자연적으로 존재하지 않는 서열이다.

[0094] 소분자: 본원에서 사용되는 용어 "소분자"는 저분자량 유기 및/또는 무기 화합물을 지칭한다. 일반적으로, "소분자"는 크기가 약 5 킬로달톤(kD) 미만인 분자이다. 일부 구현예에서, 소분자는 약 4 kD, 3 kD, 약 2 kD, 또는 약 1 kD 미만이다. 일부 구현예에서, 소분자는 약 800 달톤(D), 약 600 D, 약 500 D, 약 400 D, 약 300 D, 약 200 D, 또는 약 100 D 미만이다. 일부 구현예에서, 소분자는 약 2000 g/mol 미만, 약 1500 g/mol 미만, 약 1000 g/mol 미만, 약 800 g/mol 미만, 또는 약 500 g/mol 미만이다. 일부 구현예에서, 소분자는 중합체가 아니다. 일부 구현예에서, 소분자는 중합체 모이어티를 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 소분자는 단백질 또는 폴리펩타이드가 아니고/아니거나 이를 포함하지 않는다(예를 들어, 올리고펩타이드 또는 펩타이드가 아니다). 일부 구현예에서, 소분자는 폴리뉴클레오타이드가 아니고/아니거나 이를 포함하지 않는다(예를 들어, 올리고뉴클레오타이드가 아니다). 일부 구현예에서, 소분자는 다당류가 아니고/아니거나 이를 포함하지 않는다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 소분자는 당단백질, 프로테오글리칸, 또는 당지질이 아니다. 일부 구현예에서, 소분자는 지질이 아니다. 일부 구현예에서, 소분자는 조절제이다(예를 들어, 억제제 또는 활성화제이다). 일부 구현예에서, 소분자는 생물학적으로 활성이다. 일부 구현예에서, 소분자는 검출 가능하다(예를 들어, 적어도 하나의 검출 가능한 모이어티를 포함한다). 일부 구현예에서, 소분자는 치료제이다. 당업자는 본 개시를 읽을 때, 특정 소분자 화합물이 예를 들어 결정 형태, 염 형태, 보호된 형태, 전구약물 형태, 에스테르 형태, 이성질체 형태(예를 들어, 광학 및/또는 구조 이성질체), 또는 동위원소 형태와 같은 임의의 다양한 형태로 제공 및/또는 사용될 수 있음을 이해할 것이다. 당업자는 특정 소분자 화합물이 하나 이상의 입체이성질체 형태로 존재할 수 있는 구조를 갖는다는 것을 이해할 것이다. 일부 구현예에서, 이러한 소분자는 본 개시에 따라 개별 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 기하 이성질체의 형태로 이용될 수 있거나, 입체이성질체의 혼합물의 형태일 수 있다. 일부 구현예에서, 이러한 소분자는 본 개시에 따라 라세미 혼합물 형태로 이용될 수 있다. 당업자는 특정 소분자 화합물이 하나 이상의 호변이성질체 형태로 존재할 수 있는 구조를 갖는다는 것을 이해할 것이다. 일부 구현예에서, 이러한 소분자는 본 개시에 따라 개별 호변이성질체의 형태로, 또는 호변이성질체 형태들 사이에서 상호전환되는 형태로 이용될 수 있다. 당업자는 특정 소분자 화합물이 동위원소 치환을 허용하는 구조를 갖는다는 것을 이해할 것이다(예를 들어, H는 ^2H 또는 ^3H ; ^{12}C 는 ^{11}C , ^{13}C 또는 ^{14}C ; ^{14}N 은 ^{13}N 또는 ^{15}N ; ^{16}O 는 ^{17}O 또는 ^{18}O ; XXC는 ^{36}Cl ; XXF는 ^{18}F ; XXXI는 ^{131}I 등으로 치환). 일부 구현예에서, 이러한 소분자는 본 개시에 따라 하나 이상의 동위원소로 변형된 형태, 또는 이들의 혼합물로 이용될 수 있다. 일부 구현예에서, 특정 소분자 화합물에 대한 언급은 그러한 화합물의 특정 형태와 관련될 수 있다. 일부 구현예에서, 특정 소분자 화합물은 염 형태

(예를 들어, 화합물에 따라 산-부가 또는 염기-부가 염 형태)로 제공 및/또는 이용될 수 있다. 이러한 일부 구현예에서, 염 형태는 약학적으로 허용되는 염 형태일 수 있다. 일부 구현예에서, 소분자 화합물이 자연에서 존재하거나 발견되는 화합물인 경우, 그러한 화합물은 본 개시에 따라 자연에서 존재하거나 발견되는 것과 상이한 형태로 제공 및/또는 이용될 수 있다. 당업자는 일부 구현예에서, 절대 또는 상대(예를 들어, 다른 형태의 화합물을 포함하는 제조물의 다른 성분)에 대해) 양의 관심 기준 제조물에(예를 들어, 생물학적 또는 환경적 공급원과 같은 관심 공급원으로부터의 일차 샘플에) 존재하는 화합물 또는 형태와 상이한, 절대 또는 상대 양의 화합물 또는 이의 특정 형태를 함유하는 특정 소분자 화합물의 제조물은 기준 제조물 또는 공급원에 존재하는 것과 같은 화합물과 구별된다는 것을 이해할 것이다. 따라서, 일부 구현예에서, 예를 들어, 소분자 화합물의 단일 입체이성질체의 제조물은 화합물의 라세미 혼합물과 상이한 형태의 화합물로 간주되거나; 소분자 화합물의 특정 염은 화합물의 다른 염 형태와 상이한 형태로 간주되거나; 이중 결합의 하나의 형태 이성질체((Z) 또는 (E))를 함유하는 화합물의 형태만을 함유하는 제조물은 이중 결합의 다른 형태 이성질체((E) 또는 (Z))를 함유하는 화합물과 상이한 형태의 화합물로 간주되거나; 하나 이상의 원자가 기준 제조물에 존재하는 것과 상이한 동위원소인 제조물은 상이한 형태로 간주된다.

[0095] **대상체:** 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "대상체"는 유기체, 예를 들어 포유동물(예를 들어, 인간, 비-인간 포유동물, 비-인간 영장류, 영장류, 실험실 동물, 마우스, 랫트, 햄스터, 게르빌, 고양이 또는 개)를 지칭한다. 일부 구현예에서 인간 대상체는 성인, 청소년 또는 소아 대상체이다. 일부 구현예에서, 대상체는 질환, 장애 또는 병태, 예를 들어 본 명세서에 제공된 바와 같이 치료될 수 있는 질환, 장애 또는 병태, 예를 들어 본 명세서에 나열된 암 또는 종양으로 고통받고 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 질환, 장애 또는 병태에 걸리기 쉽다. 일부 구현예에서, 민감한 대상체는 질환, 장애 또는 병태가 발병할 경향이 있고/있거나 증가된 위험(참조 대상체 또는 집단에서 관찰된 평균 위험과 비교하여)을 나타낸다. 일부 구현예에서, 대상체는 질환, 장애 또는 병태의 하나 이상의 증상을 나타낸다. 일부 구현예에서, 대상체는 특정 증상(예를 들어, 질환의 임상 징후) 또는 질환, 장애 또는 병태의 특징을 나타내지 않는다. 일부 구현예에서, 대상체는 질환, 장애 또는 병태의 어떠한 증상이나 특징도 나타내지 않는다. 일부 구현예에서, 대상체는 환자이다. 일부 구현예에서, 대상체는 진단 및/또는 요법이 투여되고/되거나 투여된 대상체이다.

[0096] **실질적인 동일성:** 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "실질적 동일성"은 아미노산 또는 핵산 서열 사이의 비교를 지칭한다. 당업자가 이해하는 바와 같이, 2개의 서열은 일반적으로 해당 위치에 동일한 잔기를 함유하는 경우 "실질적으로 동일한" 것으로 간주된다. 당업계에 잘 알려진 바와 같이, 아미노산 또는 핵산 서열은 뉴클레오타이드 서열에 대한 BLASTN 및 아미노산 서열에 대한 BLASTP, 맵핑된 BLAST 및 PSI-BLAST와 같은 상업적 컴퓨터 프로그램에서 이용 가능한 것을 포함하는 임의의 다양한 알고리즘을 사용하여 비교될 수 있다. 일부 구현예에서, 2개의 서열은, 해당 잔기의 적어도 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 초과가 잔기의 관련 스트레치에 대해 동일한 경우 실질적으로 동일한 것으로 간주된다.

[0097] 일부 구현예에서 관련 스트레치는 완전한 서열이다. 일부 구현예에서, 관련 스트레치는 적어도 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500 또는 그 초과 개의 잔기이다. CDR의 맥락에서, "실질적인 동일성"에 대한 언급은 전형적으로 참조 CDR과 적어도 80%, 바람직하게는 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는 CDR을 지칭한다.

[0098] **실질적으로:** 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "실질적으로"라는 용어는 관심 특징 또는 특성의 전체 또는 거의 전체 범위 또는 정도를 나타내는 정성적 조건을 지칭한다. 생물학 분야의 통상의 기술자는 생물학적 및 화학적 현상이 드물게 완료되고/거나 완전하게 진행하거나 절대적인 결과를 얻거나 피한다는 것을 이해할 것이다. 따라서 용어 "실질적으로"는 많은 생물학적 및 화학적 현상에 내재된 완전성의 잠재적 결여를 포착하기 위해 본 명세서에 사용된다.

[0099] **로 고통받는:** 질환, 장애 및/또는 병태로 "고통받고 있는" 개체는 질환, 장애 및/또는 병태의 하나 이상의 증상을 진단받았고 및/또는 나타낸다.

[0100] **표적:** 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "표적"은 제공된 방법, 시스템 및/또는 조성물의 대상인 신체 내의 세포, 조직, 기관 또는 부위, 예를 들어 치료가 필요하거나 본 명세서에 기재된 HHLA2 결합체에 의해 우선적으로 결합되는 신체 내의 세포, 조직, 기관 또는 부위를 지칭한다.

[0101] **치료적:** 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료적(therapeutic)"은 치료 및/또는 예방을 지칭한다. 치료

효과는 예를 들어 질환 상태의 억제, 관해 또는 박멸에 의해 얻어진다.

- [0102] **치료제:** 본원에서 사용되는 어구 "치료제"는 대상체에 투여될 때, 치료 효과를 갖고/갖거나 요망되는 생물학적 및/또는 약리학적 효과를 유발하는 임의의 제제를 지칭한다. 일부 구현예에서, 치료제는 대상체에게 투여될 때, 바람직하지 않은 부작용을 방지할 수 있는 제제일 수 있다. 일부 구현예에서, 치료제는 질환, 장애, 및/또는 병태를 완화, 개선, 경감, 억제, 예방, 이의 발병을 지연, 이의 중증도를 감소, 및/또는 이의 하나 이상의 증상 또는 특징의 발병률을 감소시키는 데 사용될 수 있는 임의의 물질이다. 치료제는 본원에 기재된 바와 같은 적어도 하나의 HHLA2 결합제를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0103] **치료적 유효량:** 본원에서 사용되는 용어 "치료적 유효량"은 치료 요법의 일부로서 투여될 때 요망되는 생물학적 반응을 유발하는 물질(예를 들어, 치료제, 조성물, 및/또는 제형)의 양을 의미한다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 물질은 질환, 장애, 및/또는 병태를 앓고 있거나 이에 걸리기 쉬운 대상체에게 투여될 때, 질환, 장애, 및/또는 병태를 치료, 진단, 예방, 및/또는 이의 발병을 지연시키는 데 충분한 양이다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 물질의 유효량은 요망되는 생물학적 종말점, 전달될 물질, 및/또는 표적 세포 또는 조직과 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 질환, 장애, 및/또는 병태를 치료하기 위한 제형에서 화합물의 유효량은 질환, 장애, 및/또는 병태를 완화, 개선, 경감, 억제, 예방, 이의 발병을 지연, 이의 중증도를 감소, 및/또는 이의 하나 이상의 증상 또는 특징의 발병률을 감소시키는 양이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량은 단일 용량으로 투여된다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량을 전달하기 위해 다중 단위 용량이 필요하다.
- [0104] **치료하다:** 본원에서 사용되는 용어 "치료하다", "치료", 또는 "치료하는"은 질환, 장애, 및/또는 병태의 부분적 또는 완전한 완화, 개선, 이의 발병의 지연, 억제, 예방, 경감, 및/또는 이의 하나 이상의 증상 또는 특징의 발병률 및/또는 중증도의 감소를 지칭한다. 일부 구현예에서, 치료는 질환, 장애, 및/또는 병태의 징후 또는 특징을 나타내지 않는 대상체에게 투여된다(예를 들어, 예방적일 수 있음). 일부 구현예에서, 치료는, 예를 들어, 질환, 장애, 및/또는 병태와 관련된 병리가 발병할 위험을 감소시킬 목적으로, 질환, 장애, 및/또는 병태의 초기 또는 경증의 징후 또는 특징만을 나타내는 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 치료는 질환, 장애, 또는 병태의 확립된, 중증, 및/또는 후기 단계 징후를 나타내는 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 치료는 본원에 기재된 적어도 하나의 HHLA2 결합제를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0105] **종양:** 본원에서 사용되는 용어 "종양"은 세포 또는 조직의 비정상적인 성장을 지칭한다. 종양은 전암성(예를 들어, 양성), 악성, 전-전이성, 전이성, 및/또는 비-전이성인 세포를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 종양은 암과 관련되거나 암의 징후(manifestation)이다. 일부 구현예에서, 종양은 분산 종양(disperse tumor) 또는 액체 종양이다. 일부 구현예에서, 종양은 고형암이다.
- [0106] 본 개시 전반에 걸쳐, 본 발명의 다양한 양태는 범위 형식으로 제시될 수 있다. 범위 형식의 설명은 단지 편의 및 간결함을 위한 것이고 본 발명의 범위에 대한 융통성 없는 제한으로 해석되어서는 안 된다는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 범위의 설명은 모든 가능한 하위 범위뿐만 아니라 그러한 범위 내의 개별 수치를 구체적으로 개시한 것으로 간주되어야 한다. 예를 들어, 1 내지 6과 같은 범위의 설명은 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 2 내지 4, 2 내지 6, 3 내지 6 등과 같은 구체적으로 개시된 하위 범위, 뿐만 아니라 그러한 범위 내의 개별 숫자, 예를 들어, 1, 2, 2.7, 3, 4, 5, 5.3, 및 6을 갖는 것으로 고려되어야 한다. 이는 범위의 폭에 관계없이 적용된다.
- [0107] 상세한 설명
- [0108] 본 개시는, 특히, (i) KIR3DL3에 대한 HHLA2 결합의 억제; 및/또는 (ii) TMIGD2에 대한 HHLA2 결합의 향상을 야기시키는 HHLA2 결합제를 제공한다. 일부 구현예에서, HHLA2 결합제는 (i) KIR3DL3에 대한 HHLA2 결합을 억제하고; (ii) TMIGD2에 대한 HHLA2 결합을 향상시킬 수 있다. HHLA2는 NK 세포 및 T 세포 기능을 조절하는 B7 패밀리의 구성원이다. HHLA2는 다양한 종양 및 항원 제시 세포에서 광범위하게 발현되고, NK 세포 및 T 세포에 대한 활성화 및 억제 리간드 둘 모두로서 관련되어 있다. HHLA2는 TMIGD2에 대한 특이성 리간드이며, HHLA2와 TMIGD2의 상호작용은 T 세포 증식 및 사이토카인 생산을 선택적으로 자극한다. HHLA2는 또한 T 세포 및 NK 세포 상의 수용체인 KIR3DL3에 결합하여 T 세포 및 NK 세포 활성화를 억제한다. 본 개시는 고형암 및 혈액 종양을 포함하는 다양한 암을 치료하고/하거나 대상체에서 면역 반응을 조절하기 위한 HHLA2 결합제를 제공한다.
- [0109] **HHLA2 결합제**
- [0110] 본 개시는 특히, HHLA2 결합제를 제공한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 HHLA2 결합제는 (i) 면역 반응을 억제하는 하나 이상의 수용체(예를 들어, TMIGD2)에 대한 HHLA2 결합을 억제하고/하거나 (ii) 면역 반응을 촉진

하는 하나 이상의 수용체(예를 들어, TMIGD2)에 대한 HHLA2 결합을 향상시키는 능력을 나타낸다. 따라서, 본원에 기재된 HHLA2 결합체는 고형 및 혈액 종양을 포함하는 다양한 암을 치료할 뿐만 아니라 대상체에서 면역 반응을 조절하는 데 특히 유용하다.

[0111] 용어 "HHLA2" 또는 "인간 내인성 레트로바이러스-H 긴 말단 반복부-결합 단백질 2"는 B7 패밀리의 구성원을 지칭한다. HHLA2는 또한 HERV-H LTR-associating 2, B7y, B7H7, 또는 B7-H7로 공지되어 있다. HHLA2 단백질은 정상 인간 조직에서 제한된 발현을 갖지만, 인간 암에서 널리 발현된다. HHLA2는 3개의 Ig-유사 도메인(IgV-IgC-IgV)을 갖는 막 단백질인 반면, B7 패밀리의 다른 구성원은 일반적으로 단지 2개의 Ig 도메인(IgV-IgC)을 갖는다. 정상 인간 조직에서 HHLA2는 신장, 소화관, 담낭, 및 유방의 상피뿐만 아니라 태반 영양 아층 세포에서 발현된다. 면역 시스템에서, HHLA2는 인간 단핵구 및 대식세포에서 구성적으로 발현된다. HHLA2는, 예를 들어, T 세포 증식 및 사이토카인 생산을 포함하는 인간 T 세포 기능을 조절한다. HHLA2는 결합직장, 신장, 폐, 췌장, 난소, 및 전립선으로부터의 광범위한 인간 암에서 더 높은 수준으로 발현된다. HHLA2는 또한 갑상선, 흑색종, 간, 방광, 결합, 신장, 유방, 및 식도의 인간 암에서 발현된다.

[0112] 용어 "HHLA2"는 이의 단편, 변이체(예를 들어, 대립유전자 변이체), 및 유도체를 포함한다. 대표적인 인간 HHLA2 cDNA 및 인간 HHLA2 단백질 서열은 국립 생명공학 정보 센터(NCBI)로부터 공개적으로 이용 가능하다. 인간 HHLA2 변이체는 변이체 1(NM_007072.3 및 NP_009003.1, 이는 가장 긴 전사체를 나타내고 가장 긴 아이소형 a를 인코딩함), 변이체 2(NM_001282556.1 및 NP_001269485.1, 이는 대안적인 프로모터의 사용을 나타내고 변이체 1과 비교하여 5' UTR이 다름), 변이체 3(NM_001282557.1 및 NP_001269486.1, 이는 대안적인 프로모터의 사용을 나타내고, 변이체 1과 비교하여 5' UTR이 다름), 변이체 4(NM_001282558.1 및 NP_001269487.1, 이는 아이소형 b를 인코딩하고, 대안적인 프로모터의 사용을 나타내고, 변이체 1과 비교하여, 5' UTR이 다르고 3' 코딩 영역에서 대안적인 인-프레임 엑손이 결여되어, 아이소형 a보다 더 짧은 아이소형을 생성함), 및 변이체 5(NM_001282559.1 및 NP_001269488.1, 이는 아이소형 c를 인코딩하고, 대안적인 프로모터의 사용을 나타내고, 변이체 2와 비교하여 다수의 차이를 가지며, 이는 변이체 1과 비교하여, 별개의 5' UTR를 초래하고 대안적 개시 코돈에서 번역 개시를 야기하여 별개의 N-말단 및 아이소형 a보다 더 짧은 아이소형을 형성함)를 포함한다.

[0113] 일부 구현예에서, HHLA2에 대한 본원에 기재된 HHLA2 결합체의 결합은 검정, 예컨대, 생물층 간섭법(BLI), 면역 조직화학(IHC), 웨스턴 블롯, 세포간 유동, ELISA, 표면 플라즈몬 공명(SPR), 등은 적정 열량측정법(ITC), 또는 당 분야에 공지된 임의의 다른 방법을 이용하여 평가된다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 HHLA2 결합체는 약 20 nM 내지 약 0.1 nM, 예를 들어, 약 10 nM 내지 약 0.1 nM, 예를 들어, 약 5 nM 내지 약 0.5 nM의 KD로 HHLA2에 결합한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 HHLA2 결합체는 약 20 nM 이하, 약 15 nM 이하, 약 10 nM 이하, 약 9 nM 이하, 약 8 nM 이하, 약 7 nM 이하, 약 6 nM 이하, 약 5 nM 이하, 약 4nM 이하, 약 3 nM 이하, 약 2 nM 이하, 약 1 nM 이하, 약 0.5 nM 이하, 또는 약 0.1 nM 이하의 K_D 로 HHLA2에 결합한다.

[0114] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 HHLA2 결합체는 KIR3DL3에 대한 HHLA2 결합을 억제한다. 본원에서 사용되는 용어 "KIR3DL3" 또는 "살해 세포 면역글로불린-유사 수용체 3DL3"은 NK 세포 및 T 세포에 의해 발현되는 살해 세포 면역글로불린-유사 수용체 막관통 당단백질 패밀리의 구성원을 지칭한다. KIR3DL3은 또한 KIRC1, CD158Z, KIR3DL7, 및 KIR44로 알려져 있다. 살해 세포 면역글로불린-유사 수용체(KIR) 유전자는 1 Mb 백혈구 수용체 복합체(LRC) 내의 염색체 19q13.4 상의 클러스터에서 발견되는 다형성 및 고도로 상동성인 유전자이다. KIR 유전자 클러스터의 유전자 함량은 일배체형에 따라 다르지만, 모든 일배체형(KIR3DL3, KIR3DL1, KIR3DL4, 및 KIR3DL2)에서 여러 "프레임워크" 유전자가 발견된다. KIR 단백질은 세포외 면역글로불린 도메인의 수(2D 또는 3D)에 의해 및 이들이 긴(L) 또는 짧은(S) 세포질 도메인을 갖는지의 여부에 의해 분류된다. 긴 세포질 도메인을 갖는 KIR 단백질은 면역 티로신-기반 억제 모티프(ITIM)를 통해 리간드 결합시 억제 신호를 형질도입하는 반면, 짧은 세포질 도메인을 갖는 KIR 단백질은 ITIM 모티프가 결여되고, 대신 활성화 신호를 형질도입하기 위해 TYRO 단백질 티로신 키나제 결합 단백질과 결합한다. 여러 KIR 단백질에 대한 리간드는 HLA 클래스 I 분자의 서브세트이며; 따라서, KIR 단백질은 면역 반응의 조절에서 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다. KIR3DL3 단백질은 N-말단 신호 서열, 3개의 Ig 도메인, 양으로 하전된 잔기가 결여된 막관통 영역, 및 ITIM을 함유하는 긴 세포질 테일을 갖는다. KIR3DL3에는 다른 KIR에서 발견되는 줄기 영역이 없다.

[0115] 용어 "KIR3DL3"은 이들의 단편, 변이체(예를 들어, 대립유전자 변이체), 및 유도체를 포함한다. 대표적인 인간 KIR3DL3 cDNA 및 인간 KIR3DL3 폴리펩타이드 서열은 NCBI로부터 공개적으로 이용 가능하다. 예를 들어, 적어도 하나의 인간 KIR3DL3 아이소형이 공지되어 있다: 전사체(NP_703144.3)에 의해 인코딩된 인간 KIR3DL3(NM_153443.4), 침팬지 KIR3DL3(XM_003316679.3 및 XP_003316727.3), 붉은털 원숭이

KIR3DL3(NM_001104552.2 및 NP_001098022.1), 마우스 KIR3DL3(NM_001310690.1 및 NP_001297619.1, NM_177749.4 및 NP_808417.2, NM_177748.2 및 NP_808416.1), 및 래트 KIR3DL3(NM_181479.2 및 NP_852144.1)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는, 인간 이외의 유기체에서 KIR3DL3 오르소로그(ortholog)의 핵산 및 폴리펩타이드 서열이 또한 공지되어 있다.

[0116] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 HHLA2 결합체에 의한 KIR3DL3에 대한 HHLA2 결합의 억제제는 검정, 예컨대, 세포 결합 경쟁 검정(예를 들어, KIR3DL3-발현 세포(예를 들어, KIR3DL3-발현 300.19 마우스 전-B 백혈병 세포)에 대한 가용성 HHLA2 결합의 검정), 표면 플라즈몬 공명(SPR), 또는 당 분야에 공지된 임의의 다른 방법을 이용하여 평가된다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 HHLA2 결합체는, 예를 들어, 동위원소 대조군에 비해 약 0.8 내지 약 0.0의 비로 KIR3DL3에 대한 HHLA2의 결합을 억제한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 HHLA2 결합체는 예를 들어, 동위원소 대조군에 비해 약 0.8, 약 0.7, 약 0.6, 약 0.5, 약 0.4, 약 0.3, 약 0.2, 약 0.1, 또는 약 0.0의 비로 KIR3DL3에 대한 HHLA2의 결합을 억제한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 HHLA2 결합체는 KIR3DL3에 대한 HHLA2의 결합을 폐지한다.

[0117] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 HHLA2 결합체는 TMIGD2에 대한 HHLA2 결합을 향상시킨다. 본원에서 사용되는 용어 "TMIGD2" 또는 "막관통 및 면역글로불린 도메인 함유 2(TMIGD2)"는 세포외 IgV-유사 도메인, 막관통 영역, 및 2개의 티로신 신호전달 모티프를 갖는 프탈린-풍부 세포질 도메인을 갖는 막 단백질을 지칭한다. TMIGD2는 나이브 T 세포 및 자연 살해(NK) 세포에서 구성적으로 발현되지만, T 조절 세포 또는 B 세포에서는 발현되지 않는다. TMIGD2 발현은 T 세포의 반복적인 자극으로 서서히 상실된다. 이와 일치하게, TMIGD2는 기억 T 세포의 약 절반에서만 발현되며, TMIGD2-음성 T 세포는 말단-분화된 노화 표현형을 갖는다. TMIGD2는 또한 내피 및 상피 세포에서 발현되고, 혈관형성 동안 세포 이동을 감소시키고 모세관 형성을 촉진하는 기능을 한다.

[0118] 용어 "TMIGD2"는 이의 단편, 변이체(예를 들어, 대립유전자 변이체), 및 유도체를 포함하는 것으로 의도된다. 대표적인 인간 TMIGD2 cDNA 및 인간 TMIGD2 단백질 서열은 NCBI로부터 공개적으로 이용 가능하다. 인간 TMIGD2 아이소형은 아이소형 1(NM_144615.2 및 NP_653216.2), 아이소형 2(NM_001169126.1 및 NP_001162597.1; 이는 변이체 1과 비교하여 3' 코딩 영역에서 대안적인 인-프레임 스플라이스 부위를 사용하여, 아이소형 1과 비해 더 짧은 아이소형을 생성함), 및 아이소형 3(NM_001308232.1 및 NP_001295161.1, 이는 변이체 1과 비교하여 5' 코딩 영역에서 대안적인 인-프레임 엑손이 결여되어, 아이소형 1에 비해 더 짧은 아이소형을 생성함)을 포함한다. 예를 들어, 침팬지 TMIGD2(XM_009434393.2 및 XP_009432668.2, 및 XM_001138228.4 및 XP_001138228.3), 및 소 TMIGD2(XM_005208980.3 및 XP_005209037.1, XM_005208979.3 및 XP_005209036.1, 및 XM_002688933.5 및 XP_002688979.1)를 포함하는 인간 이외의 유기체에서 TMIGD2 오르소로그의 핵산 및 폴리펩타이드 서열이 또한, 공지되어 있다.

[0119] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 HHLA2 결합체에 의한 TMIGD2에 대한 HHLA2 결합의 강화는 검정, 예컨대 세포 결합 경쟁 검정(예를 들어, HHLA2-발현 세포에 결합하는 가용성 TMIGD2의 검정(예를 들어, HHLA2-발현 300.19 마우스 프리-B 백혈병 세포)), 또는 당업계에 임의의 다른 공지된 방법을 사용하여 평가될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 HHLA2 결합체는 예를 들어 동위원소 대조군에 비해 약 2.0 내지 약 8.0의 비율로 TMIGD2에 대한 HHLA2의 결합을 강화시킨다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 HHLA2 결합체는 예를 들어 동위원소 대조군에 비해 약 2.0, 약 2.5, 약 3.0, 약 3.5, 약 4.0, 약 4.5, 약 5.0, 약 5.5, 약 6.0, 약 6.5, 약 7.0, 약 7.5, 약 8.0, 또는 그 초과 비율로 TMIGD2에 대한 HHLA2의 결합을 강화시킨다.

[0120] 일부 구현예에서, HHLA2 결합체는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, HHLA2 결합체는 유기 분자(예를 들어, 소분자)이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, HHLA2 결합체는 폴리펩타이드(예를 들어, 융합 폴리펩타이드)이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, HHLA2 결합체는 압타머이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, HHLA2 결합체는 핵산이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, HHLA2 결합체는 키메라 항원 수용체(예를 들어, scFv와 같은 본 명세서에 기재된 항-HHLA2 항원 결합 단편을 포함하는 CAR)이거나 이를 포함한다.

[0121] 항-HHLA2 항체 및 이의 단편

[0122] 본 개시내용은 무엇보다도 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 HHLA2 상의 에피토프에 특이적으로 결합한다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')₂ 단편, Fv 단편, 디설파이드 결합된 Fv 단편, scFv 단편, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, 미니바디, 맥시바디, tandab, BiTe, 또는 이의 임의의 조합을 포함하여 면역글로불린, 중쇄 항체, 경쇄 항체, 또는 항체 유사 특성을 갖는 다

른 단백질 스캐폴드, 뿐만 아니라 당업계에서 알려진 다른 면역학적 결합 모이어티 일 수 있거나 이를 포함할 수 있다 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 KIR3DL3에 대한 HHLA2의 결합을 억제한다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 TIMGD2에 대한 HHLA2의 결합을 강화시킨다.

[0123] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 단클론성 항체를 포함하거나 그것이다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 예를 들어 면역글로불린 Fc 영역을 포함하는 전장 항체를 포함하거나 그것이다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 예를 들어 복수의 면역글로불린 가변 도메인 서열을 포함하는 다중특이성 항체이거나 또는 그것이고, 여기서 복수의 제1 면역글로불린 가변 도메인 서열은 제1 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖고 복수의 제2 면역글로불린 가변 도메인 서열은 제2 에피토프에 대한 결합 특이성을 갖는다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항 HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 이중특이성 항체 분자를 포함하거나 그것이다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 성숙된 친화성이거나 친화성 성숙되었다.

[0124] 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 중쇄 가변 도메인 서열(VH) 및 경쇄 가변 도메인 서열(VL)을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 4개의 폴리펩티드 사슬, 예를 들어 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄의 면역글로불린 분자를 포함한다. 중쇄는 VH 및 중쇄 불변 도메인을 포함할 수 있다. 중쇄 불변 도메인은 CH1, 힌지, CH2, CH3 및 선택적으로 CH4 영역을 포함할 수 있다. 경쇄는 VL 및 경쇄 불변 도메인을 포함할 수 있다. 경쇄 불변 도메인은 CL 도메인을 포함할 수 있다.

[0125] VH 및/또는 VL은 프레임워크 영역(FR)이라고 하는 보다 보존된 영역이 산재되어 있는 상보성 결정 영역(CDR)이라고 하는 가변성 영역으로 더 세분화될 수 있다. 이러한 VH 및/또는 VL 도메인은 각각 FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4의 순서로 아미노 말단에서 카르복실 말단까지 배열된 3개의 CDR 및 4개의 프레임워크 영역을 포함할 수 있으며, 이들 중 하나 이상은 본원에 기술된 바와 같이 조작될 수 있다. 일반적으로 각 VH에는 3개의 CDR(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3)이 있고 각 VL에는 3개의 CDR(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)이 있다. 프레임워크 영역 및 CDR의 범위는 다수의 잘 알려진 계획(예를 들어, 문헌[Kabat, E. A, 등 (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH 공개 번호 91-3242, Chothia, C. 등(1987) J. Mol. Biol. 196:901-917]; 및 Oxford Molecular's AbM 항체 모델링 소프트웨어에 의해 사용되는 AbM 정의, 각각 전문이 참조로 포함됨] 참고)을 사용하여 정의될 수 있다.

[0126] 본 명세서에 기재된 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 IgG, IgA, IgM, IgD, 및 IgE를 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 클래스의 항체, 및 임의의 서브클래스(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4)의 항체로부터의 것일 수 있다. 본 명세서에 기재된 항 HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간, 인간화, CDR-이식 또는 시험관내 생성 항체이거나 이를 포함할 수 있다. 본 명세서에 기재된 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4로부터 선택된 중쇄 불변 영역을 갖거나 이를 포함할 수 있다. 항-HHLA2 항체 또는 단편은 예를 들어 카파 또는 람다로부터 선택된 경쇄를 갖거나 포함할 수 있다.

[0127] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 단클론성 항체이거나 이를 포함한다. 전형적으로, 단클론성 항체는 실질적으로 균질한 항체의 집단으로부터 얻어져, 집단을 포함하는 개별 항체는 소량으로 존재할 수 있는 가능한 자연 발생 돌연변이를 제외하고는 실질적으로 동일하다. 따라서, 본 명세서에 사용되는 수식어 "단클론성"은 별개의 항체의 혼합물이 아닌 항체의 특성을 나타낸다. 일부 구현예에서, 특정 에피토프에 대한 단클론성 항체는 단일 세포주(예를 들어, B 세포주)로부터 유래된다.

[0128] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 다클론성 항체이거나 이를 포함한다. 다클론 항체와는 대조적으로, 다클론성 항체는 전형적으로 특정 집단의 항체가 예를 들어 특정 표적(예를 들어, HHLA2) 상의 상이한 에피토프에 대한 친화도와 같은 구조적 변이를 포함하도록 이중 항체 집단으로부터 얻어진다. 관련 항원을 동물에 다중 피하 및/또는 복강내 주사제의 사용을 포함하여, 선택적으로 하나 이상의 보조제의 공동 투여를 포함하여 다클론성 항체를 생산하는 여러 방법이 당업계에 공지되어 있다.

[0129] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기를 포함한다: (a) 각각 표 1의 VH CDR과 적어도 약 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 또는 그 초과 동일성을 갖는 1개, 2개 또는 3개의 VH CDR 서열을 포함하는 VH; 및/또는 (b) 각각 표 1의 VL CDR과 적어도 약 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 또는 그 초과 동일성을 갖는 1개, 2개 또는 3개의 VL CDR 서열을 포함하는 VL. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항-HHLA2 항체 또는 이

의 항원 결합 단편은 하기를 포함한다: (a) 표 1의 VH와 적어도 약 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 또는 그 초과와 동일성을 갖는 VH; 및/또는 (a) 표 1의 VL과 적어도 약 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 또는 그 초과와 동일성을 갖는 VL. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기를 포함한다: (a) 표 1의 중쇄와 적어도 약 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 또는 그 초과와 동일성을 갖는 중쇄; 및/또는 (a) 표 1의 경쇄와 적어도 약 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 또는 그 초과와 동일성을 갖는 경쇄.

[0130] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기를 포함한다: (a) 서열번호: 1의 VH CDR1 아미노산 서열, 서열번호: 2의 VH CDR2 아미노산 서열, 및 서열번호: 3의 VH CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (b) 서열번호: 14의 VL CDR1 아미노산 서열, 서열번호: 15의 VL CDR2 아미노산 서열, 및 서열번호: 16의 VL CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기를 포함한다: (a) 서열번호: 4의 VH CDR1 아미노산 서열, 서열번호: 5의 VH CDR2 아미노산 서열, 및 서열번호: 6의 VH CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (b) 서열번호: 17의 VL CDR1 아미노산 서열, 서열번호: 18의 VL CDR2 아미노산 서열, 및 서열번호: 19의 VL CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL (각각은 표 1에 개시되어 있음). 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기를 포함한다: (a) 서열번호: 7의 VH CDR1 아미노산 서열, 서열번호: 8의 VH CDR2 아미노산 서열, 및 서열번호: 9의 VH CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (b) 서열번호: 20의 VL CDR1 아미노산 서열, 서열번호: 21의 VL CDR2 아미노산 서열, 및 서열번호: 22의 VL CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL (각각은 표 1에 개시되어 있음).

[0131] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호: 10의 아미노산 서열, 또는 서열번호: 10과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 동일하거나 더 높은 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호: 23의 아미노산 서열, 또는 서열번호: 23과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 동일하거나 더 높은 아미노산 서열을 포함하는 VL를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호: 10의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 23의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0132] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호: 12의 아미노산 서열, 또는 서열번호: 12와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 동일하거나 더 높은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호: 25의 아미노산 서열, 또는 서열번호: 25와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 동일하거나 더 높은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호: 12의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 25의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0133] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기를 포함한다: (a) 서열번호: 27의 VH CDR1 아미노산 서열, 서열번호: 28의 VH CDR2 아미노산 서열, 및 서열번호: 29의 VH CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (b) 서열번호: 40의 VL CDR1 아미노산 서열, 서열번호: 41의 VL CDR2 아미노산 서열, 및 서열번호: 42의 VL CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기를 포함한다: (a) 서열번호: 30의 VH CDR1 아미노산 서열, 서열번호: 31의 VH CDR2 아미노산 서열, 및 서열번호: 32의 VH CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (b) 서열번호: 43의 VL CDR1 아미노산 서열, 서열번호: 44의 VL CDR2 아미노산 서열, 및 서열번호: 45의 VL CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기를 포함한다: (a) 서열번호: 33의 VH CDR1 아미노산 서열, 서열번호: 34의 VH CDR2 아미노산 서열, 및 서열번호: 35의 VH CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (b) 서열번호: 46의 VL CDR1 아미노산 서열, 서열번호: 47의 VL CDR2 아미노산 서열, 및 서열번호: 48의 VL CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL.

[0134] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호: 36의 아미노산 서열, 또는 서열번호: 36과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 동일하거나 더 높은 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호: 49의 아미노산 서열, 또는 서열번호: 49과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 동일하거나 더 높은 아미노산 서열을 포함하는 VL를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호: 36의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 49의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

- [illegible]

를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호: 155의 아미노산 서열, 또는 서열번호: 155와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 동일하거나 더 높은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호: 142의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 155의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0148] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기를 포함한다: (a) 서열번호: 157의 VH CDR1 아미노산 서열, 서열번호: 158의 VH CDR2 아미노산 서열, 및 서열번호: 169의 VH CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (b) 서열번호: 170의 VL CDR1 아미노산 서열, 서열번호: 171의 VL CDR2 아미노산 서열, 및 서열번호: 172의 VL CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기를 포함한다: (a) 서열번호: 160의 VH CDR1 아미노산 서열, 서열번호: 161의 VH CDR2 아미노산 서열, 및 서열번호: 162의 VH CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (b) 서열번호: 173의 VL CDR1 아미노산 서열, 서열번호: 174의 VL CDR2 아미노산 서열, 및 서열번호: 175의 VL CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기를 포함한다: (a) 서열번호: 163의 VH CDR1 아미노산 서열, 서열번호: 164의 VH CDR2 아미노산 서열, 및 서열번호: 165의 VH CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 (b) 서열번호: 176의 VL CDR1 아미노산 서열, 서열번호: 177의 VL CDR2 아미노산 서열, 및 서열번호: 178의 VL CDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL.

[0149] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호: 166의 아미노산 서열, 또는 서열번호: 166과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 동일하거나 더 높은 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호: 179의 아미노산 서열, 또는 서열번호: 179과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 동일하거나 더 높은 아미노산 서열을 포함하는 VL를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호: 166의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열번호: 179의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0150] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호: 168의 아미노산 서열, 또는 서열번호: 168과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 동일하거나 더 높은 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호: 181의 아미노산 서열, 또는 서열번호: 181과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 동일하거나 더 높은 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호: 168의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호: 181의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

표 1. 예시적인 항-HHLA2 항체의 아미노산 및 뉴클레오티드 서열.

클론	서열	서열번호
Ab-60638	중쇄	
	HCDR1 (IMGT)	서열번호: 1
	GYTFTSYA	
	HCDR2 (IMGT)	서열번호: 2
	INAGTGNT	
	HCDR3 (IMGT)	서열번호: 3
	ARDLPHRGAFDP	
	HCDR1 (카뱃)	서열번호: 4
	SYAMH	
	HCDR2 (카뱃)	서열번호: 5
	WINAGTGNTKYSQKFQG	
	HCDR3 (카뱃)	서열번호: 6
	DLPHRGAFDP	
	HCDR1 (조합된 카뱃/IMGT)	서열번호: 7
	GYTFTSYAMH	
	HCDR2 (조합된 카뱃/IMGT)	서열번호: 8
	WINAGTGNTKYSQKFQG	
	HCDR3 (조합된 카뱃/IMGT)	서열번호: 9
	DLPHRGAFDP	
	VH - 아미노산 서열	서열번호: 10
	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYAMHWVRQAP GQRLEWMGWINAGTGNTKYSQKFQGRVTITRDTSASTAYMEL SSLRSEDTA VYYCARDLP HRGAFDPWGQGTLTVSS	

[0151]

VH - DNA 서열	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCC TGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCTTCTGGATACAC CTTCACTAGCTATGCTATGCATTGGGTGCGCCAGGCCCCCGG ACAAAGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAACGCTGGCACTG GTAACACAAAATATTCACAAAAGTTCAGGGCAGAGTCACC ATTACCAGGGACACATCCGCGAGCACAGCCTACATGGAGCT GAGCAGCCTGAGATCTGAAGACACGGCGGTGTACTACTGCG CCAGAGATCTTCCTCACAGAGGAGCATTGACCCATGGGGA CAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA	서열번호: 11
중쇄 - 아미노산 서열	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYAMHWVRQAP GQRLEWMGWINAGTGNTKYSQKFQGRVTITRDTSASTAYMEL SSLRSEDTAIVYYCARDLPHRGAFDPWGQGLVTVSSASTKGPS VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVF TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVC KRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRA VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLGLK	서열번호: 12

[0152]

중쇄 - DNA 서열	서열번호: 13
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCC TGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCTGCAAGGCTTCTGGATACAC CTTCACTAGCTATGCTATGCATTGGGTGCGCCAGGCCCCCGG ACAAAGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAACGCTGGCACTG GTAACACAAAATATTACAAAAGTTCCAGGGCAGAGTCACC ATTACCAGGGACACATCCGCGAGCACAGCCTACATGGAGCT GAGCAGCCTGAGATCTGAAGACACGGCGGTGTACTACTGCG CCAGAGATCTTCTCAGAGAGGAGCATTGACCCATGGGGA CAGGGTACATTGGTCAACGTCTCTCAGCTAGCACCAAGGGC CCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCC GAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTT CCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGA CCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAG GACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA GCTTGGGACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAAG CCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATA TGGTCCCCCATGCCCACCATGCCCAGCACCTGAGTTCTGGG GGGACCATCAGTCTTCTGTTCCCCCAAAACCCAAGGACAC TCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGT GGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGT ACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCG CGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGT CCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGT ACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCCGTCTCCATCG AGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCA CAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAA GAACCAAGTTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCC CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGG AGAACAACCTACAAGACCACGCTCCCGTGTGGACTCCGAC GGCTCCTTCTTCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCAT GAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCT GTCTCTGGGCAAA	
경쇄	
LCDR1 (IMGT)	서열번호: 14
QSVSSDY	
LCDR2 (IMGT)	서열번호: 15
GAS	
LCDR3 (IMGT)	서열번호: 16
QLYG5APRT	
LCDR1 (카뎃)	서열번호: 17
RASQSVSSDYLA	
LCDR2 (카뎃)	서열번호: 18

[0153]

GASSRAT	
LCDR3 (카바트) QLYG5AFRT	서열번호: 19
LCDR1 (조합된 카바트/IMGT) RASQSVSSDYLA	서열번호: 20
LCDR2 (조합된 카바트/IMGT) GASSRAT	서열번호: 21
LCDR3 (조합된 카바트/IMGT) QLYG5AFRT	서열번호: 22
VL - 아미노산 서열 EIVLTQSPGTL ^S LS ^P GERATL ^S CRASQSVSSDYLA ^W YQKPGQA PRL ^L IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTL ^T ISRLEPEDFAVYYCQ LYGSAPRTFGGGTKVEIK	서열번호: 23
VL - DNA 서열 GAAATTGTTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCT CCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTAGCAGCGACTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGG CCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGC CACTGGCATCCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGA CAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATT TTGCAGTGTATTACTGTCAGCTATACGGAAGTGCCCTAGGA CTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA	서열번호: 24
경쇄 - 아미노산 서열 EIVLTQSPGTL ^S LS ^P GERATL ^S CRASQSVSSDYLA ^W YQKPGQA PRL ^L IYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTL ^T ISRLEPEDFAVYYCQ LYGSAPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS ^T YSLSS TLT ^L SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	서열번호: 25

[0154]

	경쇄 - DNA 서열 GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCT CCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTAGCAGCGACTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGG CCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGC CACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGA CAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATT TTGCAGTGTATTACTGTCAGCTATACGGAAGTGCCCTAGGA CTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAACGTACGGTG GCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAG TTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAAC TTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAA CGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGC AGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTG ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAA AGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT	서열번 호: 26
Ab- 60665	중쇄	
	HCDR1 (IMGT)	서열번 호: 27
	GGTSSNYA	
	HCDR2 (IMGT)	서열번 호: 28
	LIPIFGTA	
	HCDR3 (IMGT)	서열번 호: 29
	ARSGTIWHD	
	HCDR1 (카뱃)	서열번 호: 30
	NYAIS	
	HCDR2 (카뱃)	서열번 호: 31
	GIPIFGTANYAQKFQG	
	HCDR3 (카뱃)	서열번 호: 32
	SGTIWHD	
	HCDR1 (조합된 카뱃/IMGT)	서열번 호: 33
	GGTSSNYAIS	
	HCDR2 (조합된 카뱃/IMGT)	서열번 호: 34
	GIPIFGTANYAQKFQG	
	HCDR3 (조합된 카뱃/IMGT)	서열번 호: 35
	SGTIWHD	

[0155]

VH - 아미노산 서열 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTSSNYAISWVRQAPG QGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSL RSEDTAVYYCARSGTIWHDIWGQGTMTVTVSS	서열번 호: 36
VH - DNA 서열 CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCC TGGGTCTCGGTGAAGGCTCTCTGCAAGGCTTCTGGAGGCAC CTCCAGCAACTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGG ACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTATCTTTGG TACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGA TTACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTG AGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGC CAGATCAGGAACAATATGGCACGACATATGGGGTCAGGGTA CAATGGTCACCGTCTCCTCA	서열번 호: 37
중쇄 - 아미노산 서열 QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTSSNYAISWVRQAPG QGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSL RSEDTAVYYCARSGTIWHDIWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLA PCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNATKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYIT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHY TQKLSLSLGK	서열번 호: 38

[0156]

중쇄 - DNA 서열	서열번호: 39
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCC TGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCTGCAAGGCTTCTGGAGGCAC CTCCAGCAACTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGG ACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTATCTTTGG TACAGCAAACCTACGCACAGAAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGA TTACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTG AGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGC CAGATCAGGAACAATATGGCACGACATATGGGGTCAGGGTA CAATGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCCG TCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCA CAGCCGCCCTGGGGTGCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAAC CGGTGACGGTGTCTGTGGAATCAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTAC TCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGC ACGAAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCAGCAA ACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCCC CATGCCACCATGCCAGCACCTGAGTTCTTGGGGGGACCAT CAGTCTTCTGTTCCTCCCCAAAACCAAGGACACTCTCATGA TCTCCCGGACCCCTGAGGTACGTCGCTGGTGGTGGACGTGA GCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGAT GGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGA GCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCGT CCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCA AGGTCTCCAACAAAGGCCCTCCCGTCTCCATCGAGAAAACC ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTA CACCTTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGG TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACA TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC TACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTC TTCTCTACAGCAGGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCA GGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT GCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGG CAAA	
경쇄	
LCDR1 (IMGT)	서열번호: 40
QSVSSY	
LCDR2 (IMGT)	서열번호: 41
DSS	
LCDR3 (IMGT)	서열번호: 42
QQVHWPPT	
LCDR1 (카뎃)	서열번호: 43
RASQSVSSYLA	
LCDR2 (카뎃)	서열번호: 44

[0157]

DSSNRAT	
LCDR3 (카바트) QQVHWPPT	서열번호: 45
LCDR1 (조합된 카바트/IMGT) RASQSVSSYLA	서열번호: 46
LCDR2 (조합된 카바트/IMGT) DSSNRAT	서열번호: 47
LCDR3 (조합된 카바트/IMGT) QQVHWPPT	서열번호: 48
VL - 아미노산 서열 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDSSNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQ QQVHWPPTFGGGTKVEIK	서열번호: 49
VL - DNA 서열 GAAATTGTGTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGCTTTGTCT CCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCA GGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATTCATCCAACAGGGCCAC TGGCATCCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACAG ACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTG CAGTTTATTACTGTCAGCAGGTCGTCCACTGGCCTCCCACTTT TGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA	서열번호: 50
경쇄 - 아미노산 서열 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDSSNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQ QQVHWPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	서열번호: 51

[0158]

	경쇄 - DNA 서열 GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCT CCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCA GGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATTCATCAACAGGGCCAC TGGCATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAG ACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTG CAGTTTATTACTGTGTCAGCAGGTCGTCCACTGGCCTCCCCTTT TGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAACGTACGGTGGCTG CACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGA AATCTGGAACAGCTCTGTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCT ATCCCAGAGAGGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCC CTCCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGA CAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGC TGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGC GAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAAAAGAG CTTCAACAGGGGAGAGTGT	서열번 호: 52
Ab-65885	중쇄 HCDR1 (IMGT) GYTFDSYK HCDR2 (IMGT) IPAGTGNT HCDR3 (IMGT) ARDRGGYYDSWDD HCDR1 (카밧) SYKMH HCDR2 (카밧) YIPAGTGNTKYSQKFQG HCDR3 (카밧) DRGGYYDSWDD HCDR1 (조합된 카밧/IMGT) SGYTFDSYKMH HCDR2 (조합된 카밧/IMGT) YIPAGTGNTKYSQKFQG HCDR3 (조합된 카밧/IMGT) DRGGYYDSWDD	서열번 호: 53 서열번 호: 54 서열번 호: 55 서열번 호: 56 서열번 호: 57 서열번 호: 58 서열번 호: 59 서열번 호: 60 서열번 호: 61

[0159]

	VH - 아미노산 서열 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDSYKMHWRQAP GQRLEWMGYIPAGTGNTKYSQKFQGRVTITRDTSASTAYMELS SLRSEDYAVYYCARDGGYYYSWDDWGQGLVTVSS	서열번 호: 62
	VH - DNA 서열 CAGGTCCAGCTTGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCC TGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCTGCAAGGCTTCTGGATACAC CTTCGACAGCTATAAAATGCATTGGGTGCGCCAGGCCCCCGG ACAAAGGCTTGAGTGGATGGGATACATCCCCGCTGGCACTG GTAACACAAAATATTCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACC ATTACCAGGGACACATCCGCGAGCACAGCCTACATGGAGCT GAGCAGCCTGAGATCTGAAGACACGGCGGTGTACTACTGCG CCAGAGACCGTGGCGGATACTACTACGACAGCTGGGATGAT TGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA	서열번 호: 63
	중쇄 - 아미노산 서열 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDSYKMHWRQAP GQRLEWMGYIPAGTGNTKYSQKFQGRVTITRDTSASTAYMELS SLRSEDYAVYYCARDGGYYYSWDDWGQGLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCTPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	서열번 호: 64

[0160]

중쇄 - DNA 서열	서열번호: 65
CAGGTCCAGCTTGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCC TGGGGCTCAGTGAAGGTTTCTGCAAGGCTTCTGGATACAC CTTCGACAGCTATAAAATGCATTGGGTGCGCCAGGCCCCCG ACAAAGGCTTGAGTGGATGGGATACATCCCCGCTGGCACTG GTAACACAAAATATTCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACC ATTACCAGGGACACATCCGCGAGCACAGCCTACATGGAGCT GAGCAGCCTGAGATCTGAAGACACGGCGGTGTACTACTGCG CCAGAGACCGTGGCGGATACTACTACGACAGCTGGGATGAT TGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCAGCCTCCACC AAGGGCCCTTCTGTGTTCCCCCTGGCGCCTTCCAGTAAGTCC ACCTCCGGAGGCACAGCCGCTTGGGCTGTCTGGTCAAGGAC TACTTTCCTGAGCCCGTGACCGTCTCCTGGAATCAGGAGCC CTGACCAGTGGGGTACATACGTTTCCAGCCGTCTTGACGTCC TCTGGACTGTACTCTCTCAGCTCTGTAGTGACCGTGCCAGC AGTTCCCTGGGCACCCAGACATACATTTGCAACGTCAATCAC AAGCCGTCTAACACCAAGGTAGATAAAAAGGTGGAGCCCTAA GTCTTGCGATAAGACCCATACCTGCCCGCCCTGCCCGCCCT AGAGCTGCTCGGGGGACCGAGCGTCTTCTCTTCCCACCCAA GCCCAAGGATACCTGATGATCTCCCGCACTCCCGAAGTGAC CTGTGTGGTTGTGGACGTCTCCCATGAGGACCTGAGGTTAA GTTTAACTGGTACGTAGATGGCGTTGAGGTTACAATGCCAA GACCAAGCCGCGTGAAGAGCAGTATAACTCCACCTACAGGG TCGTGAGCGTCTGACCGTGCTTCATCAGGATTGGCTGAACG GGAAGGAGTATAAGTGCAAAGTCAGCAACAAGGCCCTGCC GCACCTATCGAGAAGACCATTAGCAAGGCCAAGGGTCAGCC TCGCGAGCCCCAGGTGTACACCCCTGCCGCCCTCCCGTGACGA GCTCACAAAGAACCAGGTGTCCTTGACCTGCCTGGTTAAAGG ATTCTACCCGTCAGATATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAATG GCCAGCCTGAGAATAACTACAAGACAACCCCCGGTGCTC GACTCCGACGGCAGTCTTCTCTGTATTCAAAAGCTCACAGTG GATAAGTCTAGGTGGCAACAGGGTAATGTTTTCAGCTGTTCC GTTATGCACGAGGCCCTCCACAACCACTACACCCAGAAATC CCTGAGCCTGTCCCAGGGAAG	
경쇄	
LCDR1 (IMGT)	서열번호: 66
QSISSY	
LCDR2 (IMGT)	서열번호: 67
GA	
LCDR3 (IMGT)	서열번호: 68
QQVAFIPPT	
LCDR1 (카뎀)	서열번호: 69
RASQSISSYLN	
LCDR2 (카뎀)	서열번호: 70

[0161]

GASSLQS	
LCDR3 (카바트) QQVAFTPPT	서열번호: 71
LCDR1 (조합된 카바트/IMGT) RASQSISSYLN	서열번호: 72
LCDR2 (조합된 카바트/IMGT) GASSLQS	서열번호: 73
LCDR3 (조합된 카바트/IMGT) QQVAFTPPT	서열번호: 74
VL - 아미노산 서열 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQ QVAFTPPTFGGGTKVEIK	서열번호: 75
VL - DNA 서열 GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAG CATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGA AAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAGTTTGCAA GTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACA GATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTT GCAACTTACTACTGTCAGCAAGTAGCCTTCACTCCTCCTACT TTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAA	서열번호: 76
경쇄 - 아미노산 서열 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQ QVAFTPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPRKAVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSS TLTSLKADYEEKHKVYACEVTHIQGLSSPVTKSFNRGEC	서열번호: 77

[0162]

	경쇄 - DNA 서열 GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAG CATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGA AAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAGTTTGCAA GTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACA GATTTCACCTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTT GCAACTTACTACTGTGTCAGCAAGTAGCCTTCACTCCTCTACT TTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAACGTACGGTGGC TGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG AAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTC TATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGC CCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGG ACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACG CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTG CGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGA GCTTCAACAGGGGAGAGTGT	서열번 호: 78
Ab- 65886	중쇄	
	HCDR1 (IMGT) GYTFEKYA	서열번 호: 79
	HCDR2 (IMGT) IPAGTGNT	서열번 호: 80
	HCDR3 (IMGT) ARDRGGYYDSWDD	서열번 호: 81
	HCDR1 (카뎃) KYAMH	서열번 호: 82
	HCDR2 (카뎃) FIPAGTGNTKYSQKFQG	서열번 호: 83
	HCDR3 (카뎃) DRGGYYDSWDD	서열번 호: 84
	HCDR1 (조합된 카뎃/IMGT) GYTFEKYAMH	서열번 호: 85

[0163]

HCDR2 (조합된 카바트/IMGT) FIPAGTGNTKYSQKFQG	서열번호: 86
HCDR3 (조합된 카바트/IMGT) DRGGYYDSWDD	서열번호: 87
VH - 아미노산 서열 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFEKYAMHWVRQAP GQRLEWMGFIPAGTGNTKYSQKFQGRVTITRDTSASTAYMELS SLRSEDTAVYYCARDRGYYDSWDDWGQGLVTVSS	서열번호: 88
VH - DNA 서열 CAGGTCCAGCTTGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCC TGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCTGCAAGGCTTCTGGATACAC CTTCGAAAAATATGCTATGCATTGGGTGCGCCAGGCCCCCGG ACAAAGGCTTGAGTGGATGGGATTCATCCCCGCTGGCACTG GTAACACAAAATATTCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTCACC ATTACAGGGACACATCCGCGAGCACAGCCTACATGGAGCT GAGCAGCCTGAGATCTGAAGACACGGCGGTGTACTACTGCG CCAGAGACCGTGGCGGATACTACTACGACAGCTGGGATGAT TGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA	서열번호: 89
중쇄 - 아미노산 서열 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFEKYAMHWVRQAP GQRLEWMGFIPAGTGNTKYSQKFQGRVTITRDTSASTAYMELS SLRSEDTAVYYCARDRGYYDSWDDWGQGLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	서열번호: 90
중쇄 - DNA 서열	서열번호: 91

[0164]

CAGGTCCAGCTTGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCC TGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCTGCAAGGCTTCTGGATACAC CTTCGAAAAATATGCTATGCATTGGGTGCGCCAGGCCCCCGG ACAAAGGCTTGAGTGGATGGGATTCATCCCCGCTGGCACTG GTAACACAAAAATATTCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTCACC ATTACCAGGGACACATCCGCGAGCACAGCCTACATGGAGCT GAGCAGCCTGAGATCTGAAGACACGGCGGTGTACTACTGCG CCAGAGACCGTGGCGGATACTACTACGACAGCTGGGATGAT TGGGGACAGGGTACATTGGTCAACGCTCTCCTCAGCCTCCACC AAGGGCCCTTCTGTGTTCCCCCTGGCGCCTTCCAGTAAGTCC ACCTCCGGAGGCACAGCCGCTTTGGGCTGTCTGGTCAAGGAC TACTTTCTGAGCCCGTGACCGTCTCCTGGAACCTCAGGAGCC CTGACCAGTGGGGTACATACGTTTCCAGCCGCTTTCAGTCC TCTGGACTGTACTCTCTCAGCTCTGTAGTGACCGTGCCAGC AGTTCCCTGGGCACCCAGACATACATTTGCAACGTCATCAC AAGCCGTCTAACACCAAGGTAGATAAAAAAGGTGGAGCCTAA GTCTTGCGATAAGACCCATACCTGCCCCGCTTCCCCGCCCC AGAGCTGCTCGGGGGACCGAGCGTCTTCTCTTCCCACCCAA GCCCCAAGGATACCCTGATGATCTCCCGCACTCCCGAAGTGAC CTGTGTGGTGTGGACGTCTCCCATGAGGACCCTGAGGTTAA GTTTAACTGGTACGTAGATGGCGTTGAGGTTCACAATGCCAA GACCAAGCCCGCGTGAAGAGCAGTATAACTCCACCTACAGGG TCGTGAGCGTCTGACCGTGCTTCATCAGGATTGGCTGAACG GGAAGGAGTATAAGTGCAAAGTCAGCAACAAGGCCCTGCCC GCACCTATCGAGAAGACCATTAGCAAGGCCAAGGGTCAGCC TCGCGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCGCCCTCCCGTGACGA GCTCACAAAAGAACCAGGTGTCTTGACCTGCCTGGTTAAAGG ATTCTACCCGTCAGATATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAATG GCCAGCCTGAGAATAACTACAAGACAACCTCCCCGGTGCTC GACTCCGACGGCAGTTTTTCTGTATTCAAAGCTCACAGTG GATAAGTCTAGGTGGCAACAGGGTAATGTTTTCAGCTGTTCC GTTATGCACGAGGCCCTCCACAACCACTACACCCAGAAATC CCTGAGCCTGTCCCCAGGGAAG		
경쇄		
LCDR1 (IMGT)		서열번 호: 92
QSISSY		
LCDR2 (IMGT)		서열번 호: 93
GA		
LCDR3 (IMGT)		서열번 호: 94
QQVAFTPPT		
LCDR1 (카뎀)		서열번 호: 95
RASQSISSYLN		
LCDR2 (카뎀)		서열번 호: 96
GASSLQS		

[0165]

LCDR3 (카밧)	서열번호: 97
QQVAFTPPT	
LCDR1 (조합된 카밧/IMGT)	서열번호: 98
RASQSISSYLN	
LCDR2 (조합된 카밧/IMGT)	서열번호: 99
GASSLQS	
LCDR3 (조합된 카밧/IMGT)	서열번호: 100
QQVAFTPPT	
VL - 아미노산 서열	서열번호: 101
DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ QVAFTPPTFGGGTKVEIK	
VL - DNA 서열	서열번호: 102
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAG CATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGA AAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAGTTTGCAA GTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACA GATTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTT GCAACTTACTACTGTCAGCAAGTAGCCTTCACTCCTCCTACT TTTGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAA	
경쇄 - 아미노산 서열	서열번호: 103
DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ QVAFTPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLS TLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	

[0166]

	경쇄 - DNA 서열 GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAG CATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGA AAGCCCCAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAGTTTGCAA GTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACA GATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTT GCAACTTACTACTGTCTAGCAAGTAGCCTTCACTCCTCCTACT TTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAACGTACGGTGGC TGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG AAATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTC TATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGGAAGGTGGATAACGC CCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGG ACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACG CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTG CGAAGTCACCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGA GCTTCAACAGGGGAGAGTGT	서열번 호: 104
Ab-65887	중쇄 HCDR1 (IMGT) GYTFEQYA HCDR2 (IMGT) IPAGTGNT HCDR3 (IMGT) ARDRGGYWDSWDD HCDR1 (카밧) QYAMH HCDR2 (카밧) FIPAGTGNTKYSQKFQG HCDR3 (카밧) DRGGYWDSWDD HCDR1 (조합된 카밧/IMGT) GYTFEQYAMH HCDR2 (조합된 카밧/IMGT) FIPAGTGNTKYSQKFQG HCDR3 (조합된 카밧/IMGT) DRGGYWDSWDD	서열번 호: 105 서열번 호: 106 서열번 호: 107 서열번 호: 108 서열번 호: 109 서열번호: 110 서열번 호: 111 서열번 호: 112 서열번 호: 113

[0167]

VH - 아미노산 서열 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFEQYAMHWVRQAP GQRLEWMGFIPAGTGN TKYSQKFQGRVTITRDTSASTAYMELS SLRSEDTAVYYCARDRGGYWYDSWDDWGQGLTVTVSS	서열번호: 114
VH - DNA 서열 CAGGTCCAGCTTGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCC TGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCTTCTGGATACAC CTTCGAACAATATGCTATGCATTGGGTGCGCCAGGCCCCCGG ACAAAGGCTTGAGTGGATGGGATTCATCCCCGCTGGCACTG GTAACACAAAATATTCACAGAAAGTCCAGGGCAGAGTCACC ATTACCAGGGACACATCCGCGAGCACAGCCTACATGGAGCT GAGCAGCCTGAGATCTGAAGACACGGCGGTGTACTACTGCG CCAGAGACCGTGGCGGATACTGGTACGACAGTTGGGATGAT TGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCTCTCA	서열번호: 115
중쇄 - 아미노산 서열 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFEQYAMHWVRQAP GQRLEWMGFIPAGTGN TKYSQKFQGRVTITRDTSASTAYMELS SLRSEDTAVYYCARDRGGYWYDSWDDWGQGLTVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	서열번호: 116

[0168]

중쇄 - DNA 서열 CAGGTCCAGCTTGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCC TGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCTTCTGGATACAC CTTCGAACAATATGCTATGCATTGGGTGCGCCAGGCCCCCGG ACAAAGGCTTGAGTGGATGGGATTCATCCCCGCTGGCACTG GTAACACAAAATATTCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTCACC ATTACCAGGGACACATCCGCGAGCACAGCCTACATGGAGCT GAGCAGCCTGAGATCTGAAGACACGGCGGTGTACTACTGCG CCAGAGACCGTGGCGGATACTGGTACGACAGTTGGGATGAT TGGGGACAGGGTACATTGGTCAACGCTCTCCTCAGCCTCCACC AAGGGCCCTTCTGTGTTCCCCCTGGCGCCTTCCAGTAAGTCC ACCTCCGGAGGGCACAGCCGCTTTGGGCTGTCTGGTCAAGGAC TACTTTCTGAGCCCGTGACCGTCTCCTGGAACCTCAGGAGCC CTGACCAGTGGGGTACATACGTTTCCAGCCGCTTTCAGTCC TCTGGACTGTACTCTCTCAGCTCTGTAGTGACCGTGCCAGC AGTTCCCTGGGCACCCAGACATACATTTGCAACGTCAATCAC AAGCCGTCTAACACCAAGGTAGATAAAAAGGTGGAGCCTAA GTCTTGGGATAAGACCCATACCTGCCCCGCCCTGCCCGCCCC AGAGCTGCTCGGGGACCGAGCGTCTTCTCTTCCACCCAA GCCCAAGGATACCTGATGATCTCCCGCACTCCCGAAGTGAC CTGTGTGGTTGTGGACGTCTCCCATGAGGACCCTGAGGTAA GTTTAACTGGTACGTAGATGGCGTTGAGGTTCAAAATGCCAA GACCAAGCCGCGTGAAGAGCAGTATAACTCCACCTACAGGG TCGTGAGCGTCTGACCGTGCTTCATCAGGATTGGCTGAACG GGAAGGAGTATAAGTGCAAAGTCAGCAACAAGGCCCTGCC GCACCTATCGAGAAGACCATTAGCAAGGCCAAGGGTCAGCC TCGCGAGCCCCAGGTGTACACCTGCCGCCCTCCCGTGACGA GCTCACAAGAACCAGGTGTCCTTGACCTGCCTGGTTAAAGG ATTCTACCCGTCAGATATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAATG GCCAGCCTGAGAATAACTACAAGACAACCTCCCCGGTGCTC GACTCCGACGGCAGTTTTCCTGTATTCAAAGCTCACAGTG GATAAGTCTAGGTGGCAACAGGGTAATGTTTTCAGCTGTTCC GTTATGCACGAGGCCCTCCACAACCACTACACCCAGAAATC CCTGAGCCTGTCCCCAGGGAAG	서열번호: 117
경쇄	
LCDR1 (IMGT)	서열번호: 118
QSISSY	
LCDR2 (IMGT)	서열번호: 119
GA	
LCDR3 (IMGT)	서열번호: 120
QQVVFIPPT	
LCDR1 (카뎃)	서열번호: 121
RASQSISSYLN	
LCDR2 (카뎃)	서열번호: 122

[0169]

GASSLQS	
LCDR3 (카바트) QQVVFIPPT	서열번호: 123
LCDR1 (조합된 카바트/IMGT) RASQSISSYLN	서열번호: 124
LCDR2 (조합된 카바트/IMGT) GASSLQS	서열번호: 125
LCDR3 (조합된 카바트/IMGT) QQVVFIPPT	서열번호: 126
VL - 아미노산 서열 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ QVVFIPPTFGGGTKVEIK	서열번호: 127
VL - DNA 서열 GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAG CATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGA AAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAGTTTGCAA GTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACA GATTTCACCTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTT GCAACTTACTACTGTCAGCAAGTAGTGTTACGCCTCCTACT TTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA	서열번호: 128
경쇄 - 아미노산 서열 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ QVVFIPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNFFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSS TLTSLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	서열번호: 129

[0170]

	경쇄 - DNA 서열 GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAG CATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGA AAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAGTTTGCAA GTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACA GATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTT GCAACTTACTACTGTCTCAGCAAGTAGTGTTACGCCTCCTACT TTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAACGTACGGTGGC TGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG AAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTC TATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGC CCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACACAGAGCAGG ACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACG CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTG CGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAAAAGA GCTTCAACAGGGGAGAGTGT	서열번 호: 130
Ab-65889	중쇄 HCDR1 (IMGT) GYTFASYK HCDR2 (IMGT) IPAGTGNT HCDR3 (IMGT) ARDRGGYYDSWDD HCDR1 (카뎃) SYKMH HCDR2 (카뎃) DIPAGTGNTHYSQKFQG HCDR3 (카뎃) DRGGYYDSWDD HCDR1 (조합된 카뎃/IMGT) GYTFASYKMH HCDR2 (조합된 카뎃/IMGT) DIPAGTGNTHYSQKFQG HCDR3 (조합된 카뎃/IMGT) DRGGYYDSWDD	서열번 호: 131 서열번호: 132 서열번 호: 133 서열번호: 134 서열번 호: 135 서열번 호: 136 서열번 호: 137 서열번 호: 138 서열번호: 139

[0171]

VH - 아미노산 서열 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFASYKMHWRQAP GQRLEWMGDIPAGTGNTHYSQKFQGRVTITRDTASTAYMELS SLRSEDTAVYYCARDRGYYYSWDDWGQGLTVTVSS	서열번호: 140
VH - DNA 서열 CAGGTCCAGCTTGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCC TGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCTGCAAGGCTTCTGGATACAC CTTCGCCAGCTATAAAATGCATTGGGTGCGCCAGGCCCGG ACAAAGGCTTGAGTGGATGGGAGACATCCCCGCTGGCACTG GTAACACACACTATTCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACC ATTACCAGGGACACATCCGCGAGCACAGCCTACATGGAGCT GAGCAGCCTGAGATCTGAAGACACGGCGGTGTACTACTGCG CCAGAGACCGTGGGGGATACTACTACGATAGCTGGGATGAT TGGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA	서열번호: 141
중쇄 - 아미노산 서열 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFASYKMHWRQAP GQRLEWMGDIPAGTGNTHYSQKFQGRVTITRDTASTAYMELS SLRSEDTAVYYCARDRGYYYSWDDWGQGLTVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	서열번호: 142

[0172]

중쇄 - DNA 서열	서열번호: 143
CAGGTCCAGCTTGTGTCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCC TGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCTTGCAAGGCTTCTGGATACAC CTTCGCCAGCTATAAAATGCATTGGGTGCGCCAGGCCCCCGG ACAAAGGCTTGAGTGGATGGGAGACATCCCCGCTGGCACTG GTAACACACACTATTACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACC ATTACCAGGGACACATCCGCGAGCACAGCCTACATGGAGCT GAGCAGCCTGAGATCTGAAGACACGGCGGTGTACTACTGCG CCAGAGACCGTGGGGGATACTACTACGATAGCTGGGATGAT TGGGGACAGGGTACATTGGTCAACGTCTCCTCAGCCTCCACC AAGGGCCCTTCTGTGTTCCCCCTGGCGCCTTCCAGTAAGTCC ACCTCCGGAGGCACAGCCGCTTTGGGCTGTCTGGTCAAGGAC TACTTTCTGAGCCCGTGACCGTCTCCTGGAACCTCAGGAGCC CTGACCAGTGGGGTACATACGTTTCCAGCCGCTTTCAGTCC TCTGGACTGTACTCTCTCAGCTCTGTAGTGACCGTGCCAGC AGTTCCTGGGCACCCAGACATACATTTGCAACGTCAATCAC AAGCCGTCTAACACCAAGGTAGATAAAAAAGGTGGAGCCTAA GTCCTTGCGATAAGACCCATACCTGCCCCGCTTGCCCCGCCCC AGAGCTGCTCGGGGACCGAGCGTCTTCTCTTCCACCCAA GCCCCAAGGATACCTGATGATCTCCCGCACTCCCGAAGTGAC CTGTGTGGTGTGTGGACGCTTCCCATGAGGACCTTGAGGTAA GTTTAACTGGTACGTAGATGGCGTTGAGGTTCAATGCCAA GACCAAGCCGCGTGAAGAGCAGTATAACTCCACCTACAGGG TCGTGAGCGTCTGACCGTGCTTCATCAGGATTGGCTGAACG GGAAGGAGTATAAGTGCAAAGTCAGCAACAAGGCCCTGCC GCACCTATCGAGAAGACCATTAGCAAGGCCAAGGGTCAGCC TCGCGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCGCCCTCCCGTGACGA GCTCACAAAGAACCAGGTGTCTTGACCTGCCTGGTTAAAGG ATTCTACCGTCAGATATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAATG GCCAGCCTGAGAATACTACAAGACAACCCCCGGTGCTC GACTCCGACGGCAGTTTTTCTCTGTATTCAAAGCTCACAGTG GATAAGTCTAGGTGGCAACAGGGTAATGTTTTCAGCTGTTCC GTTATGCACGAGGCCCTCCACAACCACTACACCCAGAAATC CCTGAGCCTGTCCCCAGGGAAG	
경쇄	
LCDR1 (IMGT)	서열번호: 144
QSISSY	
LCDR2 (IMGT)	서열번호: 145
GA	
LCDR3 (IMGT)	서열번호: 146
QQVPFEPPT	
LCDR1 (카뎃)	서열번호: 147
RASQSISSYLN	
LCDR2 (카뎃)	서열번호: 148

[0173]

GASSLQS	
LCDR3 (카바)	서열번호: 149
QQVPFEPPT	
LCDR1 (조합된 카바/IMGT)	서열번호: 150
RASQSISSYLN	
LCDR2 (조합된 카바/IMGT)	서열번호: 151
GASSLQS	
LCDR3 (조합된 카바/IMGT)	서열번호: 152
QQVPFEPPT	
VL - 아미노산 서열	서열번호: 153
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQKPGKAP KLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QVPFEPPTFGGGTKVEIK	
VL - DNA 서열	서열번호: 154
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAG CATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGA AAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAGTTTGAAA GTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACA GATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTT GCAACTTACTACTGTGCAAGTACCGTTCGAGCCTCCTACT TTTGCGGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA	
경쇄 - 아미노산 서열	서열번호: 155
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQKPGKAP KLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQ QVPFEPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSS TLTLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	

[0174]

	경쇄 - DNA 서열 GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAG CATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGA AAGCCCCAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAGTTTGCAA GTGGGGTCCCATCAAGGTTCACTGGCAGTGGATCTGGGACA GATTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTT GCAACTTACTACTGTGTCAGCAAGTACCGTTGAGCCTCCTACT TTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAACGTACGGTGGC TGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG AAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTC TATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGC CCTCCAAATCGGGTAACTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGG ACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACG CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTG CGAAGTCACCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGA GCTTCAACAGGGGAGAGTGT	서열번 호: 156
Ab-65890	중쇄 HCDR1 (IMGT) GYTFNSYR HCDR2 (IMGT) IPAGTGNT HCDR3 (IMGT) ARDRGGYYDSWDD HCDR1 (카밧) SYRMH HCDR2 (카밧) SIPAGTGNTVYSQKFQG HCDR3 (카밧) DRGGYYDSWDD HCDR1 (조합된 카밧/IMGT) GYTFNSYRMH HCDR2 (조합된 카밧/IMGT) SIPAGTGNTVYSQKFQG HCDR3 (조합된 카밧/IMGT) DRGGYYDSWDD	서열번호: 157 서열번 호: 158 서열번 호: 159 서열번 호: 160 서열번 호: 161 서열번 호: 162 서열번 호: 163 서열번 호: 164 서열번 호: 165

[0175]

VH - 아미노산 서열	서열번호: 166
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFNSYRMHWVRQAP GQRLEWMGSIPAGTGNTVYSQKFQGRVTITRDTSASTAYMELS SLRSEDVAVYYCARDRGYYYSWDDWGQGLVTVSS	
VH - DNA 서열	서열번호: 167
CAGGTCCAGCTTGTGCACTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCC TGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCTTCTGGATACAC CTTCAACAGCTATCGAATGCATTGGGTGCGCCAGGCCCCCG ACAAAGGCTTGAGTGGATGGGATCCATCCCCGCTGGCACTG GTAACACAGTCTATTACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACC ATTACCAGGGACACATCCGCGAGCACAGCCTACATGGAGCT GAGCAGCCTGAGATCTGAAGACACGGCGGTGTACTACTGCG CCAGAGACAGGGCGGGTACTACTACGACAGCTGGGATGAT TGGGGACAGGGTACATTGGTCAACGCTCTCTCTCA	
중쇄 - 아미노산 서열	서열번호: 168
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFNSYRMHWVRQAP GQRLEWMGSIPAGTGNTVYSQKFQGRVTITRDTSASTAYMELS SLRSEDVAVYYCARDRGYYYSWDDWGQGLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	

[0176]

중쇄 - DNA 서열 CAGGTCCAGCTTGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCC TGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCTGCAAGGCTTCTGGATACAC CTTCAACAGCTATCGAATGCATTGGGTGCGCCAGGCCCCCGG ACAAAGGCTTGAGTGGATGGGATCCATCCCCGCTGGCACTG GTAACACAGTCTATTACAGAAGTTCAGGGCAGAGTCACC ATTACCAGGGACACATCCGCGAGCACAGCCTACATGGAGCT GAGCAGCCTGAGATCTGAAGACACGGCGGTGTACTACTGCG CCAGAGACAGGGGCGGGTACTACTACGACAGCTGGGATGAT TGGGGACAGGGTACATTGGTCAACGCTCTCCTCAGCCTCCACC AAGGGCCCTTCTGTGTTCCCCCTGGCGCCTTCCAGTAAGTCC ACCTCCGGAGGCACAGCCGCTTTGGGCTGTCTGGTCAAGGAC TACTTTCCTGAGCCCGTGACCGTCTCCTGGAACCTCAGGAGCC CTGACCAGTGGGGTACATACGTTTCCAGCCGCTTTCAGTCC TCTGGACTGTACTCTCTCAGCTCTGTAGTGACCGTGCCACGC AGTTCCCTGGGCACCCAGACATACATTTGCAACGTCAATCAC AAGCCGTCTAACACCAAGGTAGATAAAAAAGGTGGAGCCTAA GTCTTGCGATAAGACCCATACCTGCCCCGCCCTGCCCCGCC AGAGCTGCTCGGGGACCGAGCGTCTTCTCTTCCCACCCAA GCCCAAGGATACCTGATGATCTCCCGCACTCCCGAAGTGAC CTGTGTGGTTGTGGACGTCTCCCATGAGGACCTGAGGTTAA GTTTAACTGGTACGTAGATGGCGTTGAGGTTTCAATGCCAA GACCAAGCCCGGTGAAGAGCAGTATAACTCCACCTACAGGG TCGTGAGCGTCTGACCGTGCTTCATCAGGATTGGCTGAACG GGAAGGAGTATAAGTGCAAAGTCAGCAACAAGGCCCTGCC GCACCTATCGAGAAGACCATTAGCAAGGCCAAGGGTCAGCC TCGCGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCGCCCTCCCGTGACGA GCTCACAAAGAACCAGGTGTCCTTGACCTGCCTGGTTAAAGG ATTCTACCCGTCAGATATTGCCGTGGAATGGGAGAGCAATG GCCAGCCTGAGAATAACTACAAGACAACCTCCCCGGTGCTC GACTCCGACGGCAGTTTTTCTGTATTCAAAGCTCACAGTG GATAAGTCTAGGTGGCAACAGGGTAATGTTTTCAGCTGTTC GTTATGCACGAGGCCCTCCACAACCACTACACCCAGAAATC CCTGAGCCTGTCCCCAGGGAAG	서열번호: 169
경쇄	
LCDR1 (IMGT) QSISSY	서열번호: 170
LCDR2 (IMGT) GA	서열번호: 171
LCDR3 (IMGT) QQVPFEPPT	서열번호: 172
LCDR1 (카바) RASQSISSYLN	서열번호: 173
LCDR2 (카바)	서열번호: 174

[0177]

GASSLQS	
LCDR3 (카바트) QQVPFEPPT	서열번호: 175
LCDR1 (조합된 카바트/IMGT) RASQSISSYLN	서열번호: 176
LCDR2 (조합된 카바트/IMGT) GASSLQS	서열번호: 177
LCDR3 (조합된 카바트/IMGT) QQVPFEPPT	서열번호: 178
VL - 아미노산 서열 DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQKPGKAP KLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ QVPFEPPTFGGGTKVEIK	서열번호: 179
VL - DNA 서열 GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAG CATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGA AAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAGTTTGCAA GTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACA GATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTT GCAACTTACTACTGTCAGCAAGTACCGTTTCGAGCCTCCTACT TTTGCGCGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA	서열번호: 180
경쇄 - 아미노산 서열 DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQKPGKAP KLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ QVPFEPPTFGGGTKVEIK	서열번호: 181
경쇄 - DNA 서열	서열번호: 182

[0178]

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQKPGKAP KLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ QVPFEPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSP TLTLISKADYEHKHYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAG CATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGA AAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCAGTTTGCAA GTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGGACA GATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTT GCAACTTACTACTGTCAGCAAGTACCGTTTCGAGCCTCCTACT TTTGCGCGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAAACGTACGGTGGC TGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG AAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTC TATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGC CCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGG ACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCGTGACG CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTG CGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGA GCTTCAACAGGGGAGAGTGT	
---	--

[0179]

[0180] 항원 결합 단편

[0181] 본 개시내용은 무엇보다도 항-HHLA2 항원 결합 단편을 제공한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "항-HHLA2 항원-결합 단편"은 본 명세서에 기재된 임의의 항체로부터 유래된 VH 또는 VL 또는 HHLA2 결합 부분의 적어도 하나의 상보성 결정 영역(CDR)을 함유하는 면역글로불린 분자의 적어도 일부를 포함하는 임의의 단백질 또는 펩티드 함유 분자를 포함하거나 그것이다. 항체 단편은 당업자에게 공지된 통상적인 기술을 사용하여 수득할 수 있고, 단편은 온전한 항체와 동일한 방식으로 유용성에 대해 스크리닝된다. 이러한 기능성 항체 단편은 HHLA2와 선택적으로 결합하는 능력을 유지할 수 있다.

[0182] 본 명세서에 기재된 항-HHLA2 항원 결합 단편의 예는 하기를 포함할 수 있다: (i) VL, VH, CL 및 CH1 도메인을 포함하는 1가 단편인 Fab 단편; (ii) 힌지 영역에서 이황화물 가교에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편인 F(ab')₂ 단편; (iii) VH 및 CH1 도메인을 포함하는 Fd 단편; (iv) 항체 단일 아암의 VL 및 VH 도메인을 포함하는 Fv 단편, (v) VH 도메인을 포함하는 디아바디(dAb) 단편; (vi) 낙타과 또는 낙타화 가변 도메인; (vii) VH 및 VL 영역의 융합 단백질인 scFv; 또는 (viii) 단일 도메인 항체. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 이의 항-HHLA2 항원 결합 단편은 중쇄 및 경쇄(예를 들어, 하프 항체)를 포함하거나 그것이다.

[0183] 제조 방법

[0184] 본 개시내용은 무엇보다도 본 명세서에 기재된 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제조하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 효모 디스플레이, 파아지 디스플레이 또는 리보솜 디스플레이와 같은 디스플레이 기술을 사용하여 확인된다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하이브리도마 라이브러리 (예를 들어, 포유동물 하이브리도마 라이브러리, 예를 들어, 마우스 하이브리도마 라이브러리)를 사용하여 확인된 후 상청액 스크리닝이 이어진다.

[0185] 항체 생성을 위한 조합 방법은 당업계에 공지되어 있다(예를 들어, Ladner 등 U.S. Patent No. 5,223,409; Kang 등 국제 공개 번호 WO 92/18619; Dower 등 국제 공개 번호 WO 91/17271; Winter 등 국제 공개 WO 92/20791; Markland 등 국제 공개 번호 WO 92/15679; Breitling 등 국제 공개 WO 93/01288; McCafferty 등 국제 공개 번호 WO 92/01047; Garrard 등 국제 공개 번호 WO 92/09690; Ladner 등 국제 공개 번호 WO 90/02809; Fuchs 등 (1991) Bio/Technology 9:1370-1372; Hay 등 (1992) Hum Antibody Hybridomas 3:81-85; Huse 등 (1989) Science 246:1275-1281; Griffiths 등 (1993) EMBO J 12:725-734; Hawkins 등 (1992) J Mol Biol 226:889-896; Clackson 등 (1991) Nature 352:624-628; Gram 등 (1992) PNAS 89:3576-3580; Garrard 등 (1991) Bio/Technology 9:1373-1377; Hoogenboom 등 (1991) Nuc Acid Res 19:4133-4137; 및 Barbas 등 (1991) PNAS 88:7978-7982에 기재됨, 이들 각각은 전체가 참조로 여기에 포함됨).

[0186] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 다른 종으로부터 유래될 수 있다. 인간화 항체는 재조합 DNA 기술로 생산된 항체로, 여기서 항원 결합에 필요하지 않은 인간 면역글로불린 경쇄 또는 중쇄의 일부 또는 모든 아미노산(예를 들어, 가변 도메인의 불변 영역 및/또는 프레임워크 영역)은 동족 비인간 항체의 경쇄 또는 중쇄로부터 해당 아미노산을 대체하는 데 사용된다. 예로서, 주어진 항원에 대한 쥐과 항체의 인간화 버전은 중쇄와 경쇄 모두에 다음을 가지고 있다: (1) 인간 항체의 불변 영역; (2) 인간 항체의 가변 도메인으로부터의 FR; 및 (3) 쥐과 항체로부터의 CDR. 인간 FR은 마우스 FR 서열에 대한 최고 서열 상동성을 기초로 선택될 수 있다. 필요한 경우, 표적에 대한 인간화 항체의 결합 친화도를 보존하기 위해 인간 FR의 하나 이상의 잔기를 쥐과 항체의 상응하는 위치에 있는 잔기로 변경할 수 있다. 이러한 변화를 "역 돌연변이"라고 한다. 유사하게, 원하는 이유, 예를 들어 표적에 대한 안정성 또는 친화성 때문에 쥐과 서열로 되돌리기 위해 정방향 돌연변이가 만들어질 수 있다. 인간화 항체는 일반적으로 키메라 인간 항체에 비해 인간에서 면역 반응을 유발할 가능성이 적은 것은, 전자가 훨씬 적은 비인간 구성 요소를 함유하기 때문이다.

[0187] 비-인간 항체를 인간화하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. 본 개시내용에 따른 인간화 항체를 제조하기 위한 적합한 방법은 예를 들어 문헌[Winter EP 0 239 400; Jones 등, Nature 321:522-525 (1986); Riechmann 등, Nature 332:323-327 (1988); Verhoeven 등, Science 239: 1534-1536 (1988); Queen 등, Proc. Nat. Acad. Sci USA 86:10029 (1989); 미국 특허 제6,180,370호; 및 Orlandi 등, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:3833 (1989)]에 기재되어 있고; 이들 각각의 개시 내용은 그 전문이 참조로 본 명세서에 포함된다. 일반적으로, 비인간 (예를 들어, 쥐과) CDR의 인간 항체로의 이식은 다음과 같이 달성된다. VH 및 VL을 인코딩하는 cDNA는 하이브리도마로부터 단리되고, CDR을 포함하는 VH 및 VL을 인코딩하는 핵산 서열은 시퀀싱에 의해 결정된다. CDR을 인코딩하는 핵산 서열은 인간 항체 VH 또는 VL 코딩 서열의 상응하는 영역에 삽입되고 원하는 아이소타입(예를

들어, CH의 경우 $\gamma 1$, CL의 경우 κ)의 인간 불변 영역 유전자 절편에 부착된다. 인간화 중쇄 및 경쇄 유전자는 가용성 인간화 항체를 생성하기 위해 포유동물 숙주 세포(예를 들어, CHO 또는 NSO 세포)에서 공동 발현된다. 항체의 대규모 생산을 용이하게 하기 위해, 생산자 라인에서 예를 들어 DHFR 유전자 또는 GS 유전자를 사용하여 높은 발현자를 선택하는 것이 종종 바람직하다.

[0188] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간 항체를 포함하거나 그것이다. 완전 인간 항체는 인간 대상체의 요법적 치료에 특히 바람직할 수 있다. 인간 항체는 인간 면역글로불린 서열로부터 유래된 항체 라이브러리를 사용하여 진술한 파아지 디스플레이 방법을 포함하는 당업계에 공지된 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다(예를 들어, 문헌[미국 특허 번호 4,444,887 및 4,716,111; 및 PCT 공개 WO 98/46645, WO 98/60433, WO 98/24893, WO 98/16664, WO 96/34096, WO 96/33735, 및 WO 91/10741, 각각 전문이 본 명세서에 참조로 포함됨] 참고). 기술은 예를 들어, 문헌[Cole 등, *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Riss, (1985); 및 Boerner 등, *J. Immunol.*, 147(1):86-95, (1991)]에서 인간 단클론성 항체의 제조에도 사용할 수 있고, 이들 각각은 그 전체가 참조로 본 명세서에 포함된다.

[0189] 핵산

[0190] 본 개시내용은 무엇보다도 본 명세서에 기재된 HHLA2 결합제(예를 들어, 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편)를 인코딩하는 핵산을 제공한다. 본 개시내용은 하나 이상의 중쇄, VH 도메인, 중쇄 FR, 중쇄 CDR, 중쇄 불변 도메인, 경쇄, VL 도메인, 경쇄 FR, 경쇄 CDR, 경쇄 불변 도메인, 또는 본 명세서에 개시된 다른 면역글로불린 유사 서열, 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 인코딩하는 핵산을 포함한다. 이러한 핵산은 벡터에 존재할 수 있다. 이러한 핵산은 세포, 예를 들어 치료를 필요로 하는 대상체의 세포 또는 항체 생산을 위한 세포, 예를 들어 본 명세서에 기재된 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 생산을 위한 포유동물 세포의 계능에 존재할 수 있다.

[0191] 본원에 기재된 HHLA2 결합제(예를 들어, 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원-결합 단편)를 인코딩하는 핵산은 특정 세포 유형 또는 유기체에서의 발현을 위해 최적화된 코돈을 포함하도록 변형될 수 있다. 코돈 최적화된 서열은 합성 서열이고, 바람직하게는 비-코돈 최적화된 부모 폴리뉴클레오타이드에 의해 인코딩되는 동일한 폴리펩타이드(또는 전장 폴리펩타이드와 실질적으로 동일한 활성을 갖는 전장 폴리펩타이드의 생물학적 활성 단편)를 인코딩한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 HHLA2 결합제를 인코딩하는 핵산의 코딩 영역은 전체적으로 또는 부분적으로 특정 세포 유형(예를 들어, 진핵 또는 원핵 세포)에 대한 코돈 사용을 최적화하기 위해 변경된 서열을 포함할 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 인간화된 중쇄(또는 경쇄) 가변 영역에 대한 코딩 서열은 박테리아 세포에서의 발현을 위해 최적화될 수 있다. 대안적으로, 코딩 서열은 포유동물 세포(예를 들어, CHO 세포)에서의 발현을 위해 최적화될 수 있다. 이러한 서열은 코돈-최적화된 서열로서 기술될 수 있다.

[0192] 본 개시의 핵산 작제물은 당 분야에 공지된 방법에 의해 발현 벡터 또는 바이러스 벡터에 삽입될 수 있으며, 핵산은 발현 제어 서열에 작동 가능하게 연결될 수 있다. 본원에 기재된 임의의 핵산 또는 이의 단편을 포함하는 벡터가 본 개시에 의해 추가로 제공된다. 본원에 기재된 임의의 핵산 또는 이의 단편은 임의의 적합한 벡터로 클로닝될 수 있고, 임의의 적합한 숙주를 형질전환 또는 트랜스펙션하는 데 사용될 수 있다. 벡터의 선택 및 이를 작제하는 방법은 당업자에게 통상적으로 공지되어 있다(예를 들어, 문헌[*"Recombinant DNA Part D"*, *Methods in Enzymology*, Vol. 153, Wu and Grossman, eds., Academic Press (1987)] 참조).

[0193] 예를 들어, 전기영동, 칼슘 포스페이트 침전, DEAE-텍스트란 트랜스펙션, 또는 리포펙션을 포함하는 통상적으로 사용되는 기술은 외래 핵산(예를 들어, DNA 또는 RNA)을 원핵 또는 진핵 숙주 세포에 도입하는 데 사용될 수 있다. 바람직하게는, 벡터는 적절한 경우 그리고 벡터가 DNA 또는 RNA인 지의 여부를 고려하여, 벡터가 도입되는 숙주의 유형(예를 들어, 박테리아, 진균, 식물, 또는 동물)에 특이적인 전사 및/또는 번역 개시 및/또는 종결 코돈과 같은 조절 서열을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 벡터는 숙주 세포의 속에 특이적인 조절 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 벡터는 숙주의 종에 특이적인 조절 서열을 포함한다.

[0194] 복제 시스템 및 삽입된 핵산에 추가하여, 핵산 작제물은 형질전환되거나 트랜스펙션된 숙주의 선택을 가능하게 하는 하나 이상의 마커 유전자를 포함할 수 있다. 예시적인 마커 유전자는, 예를 들어, 살생물제 내성(예를 들어, 항생제 또는 중금속에 대한 내성) 또는 원형양성(protothrophy)을 제공하기 위한 영양요구성 숙주에서의 상보성을 포함한다.

[0195] 발현 벡터는 상기 기재된 바와 같이 단리된 또는 정제된 핵산에 작동 가능하게 연결된 천연 또는 비천연 프로모터를 포함할 수 있다. 예를 들어, 강한, 약한, 유도성, 조직-특이적, 및/또는 발달-특이적인 프로모터의 선택은

당업자의 기술 내에 있다. 유사하게, 상기 기재된 바와 같은 핵산을 프로모터와 조합하는 것은 또한 당업자의 기술 내에 있다.

[0196] 적합한 벡터는 증식 및 확장을 위해 및/또는 발현을 위해 설계된 것들을 포함한다. 예를 들어, 클로닝 벡터는 pUC 시리즈, pBluescript 시리즈(Stratagene, LaJolla, Calif.), pET 시리즈(Novagen, Madison, Wis.), pGEX 시리즈(Pharmacia Biotech, Uppsala, Sweden), 또는 pEX 시리즈(Clontech, Palo Alto, Calif.)로부터 선택될 수 있다. 박테리오파지 벡터, 예컨대, λGT10, λGT11, λZapII(Stratagene), λEMBL4, 및 λNM1149가 사용될 수 있다. 사용될 수 있는 식물 발현 벡터의 예는 pBI110, pBI101.2, pBI101.3, pBI121, 또는 pBIN19(Clontech)를 포함한다. 사용될 수 있는 동물 발현 벡터의 예는 pEUK-C1, pMAM, 또는 pMAMneo(Clontech)를 포함한다. TOPO 클로닝 시스템(Invitrogen, Carlsbad, Calif.)이 또한, 제조업체 권고에 따라 사용될 수 있다.

[0197] 클로닝 및/또는 발현에서 이들의 기능을 최적화하거나, 본원에 기재된 HHLA2 결합제를 인코딩하는 핵산의 단리를 돕기 위하거나, 세포 내에 핵산의 도입을 개선시키기 위해 이러한 클로닝 및/또는 발현 서열에 추가적인 서열이 첨가될 수 있다. 클로닝 벡터, 발현 벡터, 어댑터, 및 링커의 사용은 당 분야에 잘 알려져 있다(예를 들어, 문헌[Sambrook 등, *Molecular Cloning, a Laboratory Manual, 2d edition*, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989); 및 Ausubel 등, *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing Associates and John Wiley & Sons, New York, N.Y. (1994), 이러한 문헌 각각은 그 전체가 본원에 참고로 포함됨).

[0198] 일부 구현예에서, 본 개시의 핵산 및 벡터는 단리 및/또는 정제된다. 본 개시는 또한, 선택적으로 벡터의 형태의, 단리 또는 정제된 핵산을 포함하는 조성물을 제공한다. 단리된 핵산 및 벡터는, 예를 들어, 알칼리/SDS 처리, CsCl 결합, 컬럼 크로마토그래피, 아가로스 겔 전기영동, 및/또는 당 분야에 널리 공지된 다른 기술을 포함하는 당 분야에 공지된 표준 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 조성물은 본원에 추가로 기재된 바와 같은 다른 성분을 포함할 수 있다.

[0199] 벡터 내로 핵산의 삽입에 대해 당업자에게 공지된 임의의 방법은 전사 및/또는 번역 제어 신호의 제어 하에 본원에 기재된 항-인간 HHLA2 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 인코딩하는 발현 벡터를 작제하는 데 사용될 수 있다. 이러한 방법은 시험관내 재조합 DNA 및 합성 기술 및 생체내 재조합을 포함할 수 있다(예를 들어, 상기 Ausubel; 또는 상기 Sambrook의 문헌 참조).

[0200] 동일한 에피토프에 결합하는 항체

[0201] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 표 1에 제시된 HHLA2-결합 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체 및 항체 단편을 포함한다. 따라서, 추가적인 항체 및 항체 단편은 HHLA2 결합 검정에서 본원에 기재된 다른 항체와 교차-경쟁하는(예를 들어, 통계적으로 유의한 방식으로 이들의 결합을 경쟁적으로 억제하는) 이들의 능력에 기반하여 확인될 수 있다. HHLA2 단백질(예를 들어, 인간 HHLA2)에 대한 본원에 기재된 항체 및 항체 단편의 결합을 억제하는 시험 항체의 능력은 시험 항체가 HHLA2에 대한 결합에 대해 그러한 항체 또는 항체 단편과 경쟁할 수 있음을 입증하며; 이러한 항체는 비제한적인 이론에 따라, 경쟁하는 항체 또는 항체 단편과 HHLA2 단백질 상의 동일하거나 관련된(예를 들어, 구조적으로 유사하거나 공간적으로 근접한) 에피토프에 결합할 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 항-HHLA2 항체 또는 이의 항원-결합 단편과 HHLA2 상의 동일한 에피토프에 결합하는 항체는 인간 또는 인간화된 모노클로날 항체이다. 이러한 인간 또는 인간화된 모노클로날 항체는 본원에 기재된 바와 같이 제조되고 단리될 수 있다.

[0202] 치료 방법

[0203] 본 개시는, 특히, 본원에 기재된 적어도 하나의 HHLA2 결합제를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 질환, 장애 또는 병태(예를 들어, 본원에 기재된 질환, 장애 또는 병태)를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량의 본원에 기재된 적어도 하나의 약학적 조성물은 질환, 장애, 또는 병태를 갖는 대상체에게 투여된다.

[0204] 본원에 기재된 적어도 하나의 HHLA2 결합제를 포함하는 약학적 조성물은 대상체에서 질환, 장애 또는 병태를 치료하거나 대상체에서 면역 반응을 자극하기 위한 의학의 제조에 사용하기 위한 것일 수 있다. 본원에 기재된 적어도 하나의 HHLA2 결합제를 포함하는 약학적 조성물은 본원에 기재된 투여 요법에 따라 대상체에게 단독으로 또는 하나 이상의 치료제, 절차, 또는 양식과 조합하여 투여될 수 있다.

[0205] 본원에 기재된 방법으로 치료될 대상체는 포유동물, 예를 들어, 영장류, 예를 들어, 인간(예를 들어, 본원에 기재된 질환, 장애 또는 병태를 갖거나 가질 위험이 있는 환자)일 수 있다. 본원에 기재된 적어도 하나의 HHLA2

결합제를 포함하는 약학적 조성물을 사용하여 대상체에서 암 또는 종양을 치료(예를 들어, 감소, 억제 또는 진행 지연 중 하나 이상)시키는 방법이 제공된다. 대상체는 성인 또는 소아과 형태의 암을 가질 수 있다. 암은 초기, 중간 또는 말기, 또는 전이성 암일 수 있다.

[0206] 본원에 기재된 적어도 하나의 HHLA2 결합제를 포함하는 약학적 조성물을 사용하여 대상체에서 암의 징후 또는 증상을 치료(예를 들어, 감소, 억제, 또는 진행 지연 중 하나 이상)시키는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 약학적 조성물은 암의 발병을 지연시키거나, 이의 진행을 늦추거나, 이의 하나 이상의 징후 또는 증상을 개선하는 데 유용하다. 일부 구현예에서, 암의 생리학적인 징후 또는 증상은 종양 부피의 증가, 암 세포 수의 증가, 전이 수의 증가, 기대 수명의 감소, 암 세포 증식의 증가, 및/또는 또는 암 세포 생존의 증가이거나, 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 암의 신체적 징후 또는 증상은 피부 병변(예를 들어, 덩어리 또는 점), 체중 감소, 소화 장애, 불편함, 피로, 통증, 삼킴 곤란, 기침, 비정상적인 출혈 및/또는 분비물, 장 및/또는 방광 습관의 변화, 및/또는 정신적 혼란이거나, 이를 포함한다.

[0207] 암은 고형암, 혈액암(예를 들어, 백혈병, 림프종 또는 골수종, 예를 들어 다발성 골수종) 또는 전이성 병변을 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 고형암의 예는 악성종양, 예를 들어, 육종 및 암종, 예를 들어, 폐, 유방, 난소, 림프양, 위장 (예를 들어, 결장), 항문, 생식기 및 비뇨생식관 (예를 들어, 신장, 요상피, 방광 세포, 전립선), 인두, CNS (예를 들어, 뇌, 신경 또는 신경교 세포), 두경부, 피부 (예를 들어, 흑색종, 예를 들어, 피부 흑색종), 췌장, 및 뼈 (예를 들어, 척색종)에 영향을 미치는 것들과 같은 다양한 혈관계의 선암종을 포함한다.

[0208] 일부 구현예에서, 암은 폐암(예를 들어, 비-소세포 폐암(NSCLC) (예를 들어, 편평상피 및/또는 비-편평상피 조직을 갖는 비-소세포 폐암(NSCLC), 또는 NSCLC 선암종), 또는 소세포 폐암(SCLC)), 피부암(예를 들어, 머털 세포 암종 또는 흑색종(예를 들어, 진행된 흑색종)), 난소암, 중피종, 방광암, 연조직 육종(예를 들어, 혈관주위 세포종(HPC)), 골암(뼈 육종), 신장암(예를 들어, 신장암(예를 들어, 신장 세포 암종)), 간암(예를 들어, 간세포 암종), 담관암종, 육종, 골수이형성 증후군 (MDS), 전립선암, 유방암(예를 들어, 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체, 또는 Her2/neu 중 하나, 둘 또는 모두를 발현하지 않는 유방암, 예를 들어, 삼중 음성 유방암), 결장직장암(예를 들어, 재발한 결장직장암 또는 전이성 결장직장암, 예를 들어, 미세부수체 불안정한 결장직장암, 미세부수체 안정한 결장직장암, 불일치 복구 능숙한 결장직장암, 또는 불일치 복구 결핍된 결장직장암), 비인두 암, 십이지장 암, 자궁내막 암, 췌장암, 두경부암(예를 들어, 두경부 편평 세포 암종(HNSCC)), 항문암, 위-식도암, 갑상선암(예를 들어, 역형성 갑상선 암종), 자궁경부암(예를 들어, 자궁경부의 편평 세포 암종), 신경내분비 종양 (NET) (예를 들어, 비전형 폐 유암종), 림프종(예를 들어, 이식후 림프종(예를 들어, 림프종(예를 들어, T-세포 림프종, B-세포 림프종, 또는 비-호지킨 림프종), 골수종(예를 들어, 다발성 골수종), 또는 백혈병 (예를 들어, 골수성 백혈병 또는 림프양 백혈병)로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 대상체는 신장 세포 암종을 가지고 있다.

[0209] 일부 구현예에서, 암은 뇌종양, 예를 들어, 교모세포종, 신경교육종, 또는 재발성 뇌종양이다. 일부 구현예에서, 암은 췌장암, 예를 들어 진행성 췌장암이다. 일부 구현예에서, 암은 피부암, 예를 들어, 흑색종(예를 들어, II기 내지 IV기 흑색종, HLA-A2 양성 흑색종, 절제 불가능한 흑색종, 또는 전이성 흑색종), 또는 머털 세포 암종이다. 일부 구현예에서, 암은 신장암, 예를 들어, 신장 세포 암종(RCC) (예를 들어, 전이성 신장 세포 암종)이다. 일부 구현예에서, 암은 유방암, 예를 들어 전이성 유방암 또는 IV기 유방 암종, 예를 들어 삼중 음성 유방암(TNBC)이다. 일부 구현예에서, 암은 바이러스 연관 암이다. 일부 구현예에서, 암은 항문관 암(예를 들어, 항문관의 편평 세포 암종)이다. 일부 구현예에서, 암은 자궁경부암(예를 들어, 자궁경부의 편평 세포 암종)이다.

[0210] 일부 구현예에서, 암은 위암(예를 들어, 엡슈타인 바르 바이러스 (EBV) 양성 위암, 또는 위 또는 위-식도 접합부 암종)이다. 일부 구현예에서, 암은 두경부암(예를 들어, HPV 양성 및 음성 두경부의 편평 세포암(SCCHN))이다. 일부 구현예에서, 암은 비인두암(NPC)이다. 일부 구현예에서, 암은 결장직장암, 예를 들어, 재발한 결장직장암, 전이성 결장직장암, 예를 들어, 미세부수체 불안정한 결장직장암, 미세부수체 안정한 결장직장암, 불일치 복구 능숙한 결장직장암, 또는 불일치 복구 결핍된 결장직장암이다.

[0211] 일부 구현예에서, 암은 혈액암이다. 일부 구현예에서, 암은 백혈병, 예를 들어, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 백혈병, 또는 급성 백혈병이다. 일부 구현예에서, 암은 림프종, 예를 들어, 호지킨 림프종(HL), 비-호지킨 림프종, 림프구성 림프종, 또는 미만성 거대 B 세포 림프종(DLBCL) (예를 들어, 재발성 또는 불응성 HL 또는 DLBCL)이다. 일부 구현예에서, 암은 골수종, 예를

들어 다발성 골수종이다.

- [0212] 본 명세서에 기재된 적어도 하나의 HHLA2 결합제를 포함하는 약제학적 조성물의 투여 임의의 편리한 방식(예를 들어, 주사, 섭취, 수혈, 흡입, 이식(implantation) 또는 이식(transplantation))으로 수행될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 주사 또는 주입에 의해 투여된다. 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 정맥내, 피하로, 정맥내로, 진피내로, 종양내로, 결절내로, 수질내, 근육내로, 또는 복강내로 환자에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 비경구로 (예를 들어, 정맥내, 피하, 복강내 또는 근육내) 투여된다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 피하, 정맥내, 근육내, 또는 흉골내 주입 또는 주사에 의해 투여된다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 근육내 또는 피하 주사에 의해 투여된다. 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 대상체의 염증 부위, 국소 질환 부위, 림프절, 기관, 종양 또는 감염 부위에 직접 주사될 수 있다.
- [0213] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 적어도 하나의 HHLA2 결합제는 하나 이상의 다른 치료제 또는 양식과 함께 이용된다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 다른 치료제 또는 양식은 또한 항암제 또는 양식이다. 일부 구현예에서 조합은 암 치료에서 상승작용 효과를 나타낸다. 암 치료에서 치료 효능을 나타내는 공지된 화합물 또는 치료제는 예를 들어, 하나 이상의 화학요법제, 알킬화제, 항-대사산물, 항-미세소관 제제, 토포이성화효소 억제제, 세포독성 항생제, 혈관신생 억제제, 면역조절제, 백신, 세포 기반 요법 (예를 들어 동종이형 또는 자가 줄기 세포 이식), 장기 이식, 방사선 요법, 및/또는 수술을 포함할 수 있다.
- [0214] **약제학적 조성물**
- [0215] 특히, 본 개시내용은 하나 이상의 약학적으로 또는 생리학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 함께 적어도 하나의 HHLA2 결합제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0216] "치료적 유효량", "면역학적 유효량", "항-면역 반응 유효량" 또는 "면역 반응-억제 유효량"이 표시되는 경우, 본 명세서에 기재된 적어도 하나의 HHLA2 결합제를 포함하는 약제학적 조성물의 정확한 양은 환자(대상체)의 연령, 체중, 면역 반응 및 병태의 개체차를 고려하여 의사에 의해 결정될 수 있다.
- [0217] 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 중성 완충 식염수 또는 인산염 완충액 식염수 (PBS)를 포함하는 완충액; 탄수화물, 예컨대 글루코스, 만노스, 수크로스, 텍스트란, 또는 만니톨; 단백질, 폴리펩티드, 또는 아미노산 (예를 들어, 글리신); 항산화제; 킬레이트화제, 예컨대 EDTA 또는 글루타티온; 보조제 (예를 들어, 수산화알루미늄); 및 보존제를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 오염물이 실질적으로 없으며, 예를 들어 검출 가능한 수준의 오염물(예를 들어, 내독소)이 없다.
- [0218] 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 치료 또는 예방할 질환, 장애 또는 병태에 적절한 방식으로 투여될 수 있다. 투여량 및 빈도는 환자의 상태, 환자의 질환, 장애 또는 병태의 유형 및 중증도와 같은 요인에 따라 결정되지만, 적절한 투여량은 임상 시험에 의해 결정될 수 있다.
- [0219] 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 다양한 형태일 수 있다. 이들은 예를 들어, 액체, 반-고체 및 고체 복용 형태, 예컨대 액체 용액 (예를 들어, 주사가능 및 불용성 용액), 분산액 또는 현탁액, 리포솜, 및 좌약을 포함한다. 바람직한 조성물은 주사가능하거나 주입가능한 용액일 수 있다. 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 정맥내, 피하, 진피내, 종양내, 결절내, 골수내, 근육내, 동맥경유 또는 복강내 투여를 위해 제형화될 수 있다.
- [0220] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 비경구(예를 들어, 정맥내, 피하, 복강내 또는 근육내) 투여용으로 제형화된다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 피하, 정맥내, 근육내, 또는 줄기세포내 주사 또는 주입을 위해 제형화된다. 바람직한 구현예에서, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 주입의 피하 또는 정맥내 주사를 위해 제형화된다. 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 면역요법에서 일반적으로 알려진 주입 기술을 사용하여 투여하기 위해 제형화될 수 있다(예를 들어, 문헌[Rosenberg 등, New Eng. J. of Med. 319:1676, 1988]를 참조하고, 이는 그 전문이 본 명세서에 참조로 포함됨).
- [0221] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "비경구 투여" 및 "비경구로 투여된"은 일반적으로 주사 또는 주입에 의한 장관 및 국소 투여 이외의 투여 방식, 통상적으로 주사를 의미하며, 비제한적으로, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척추강내, 관절내, 안와내, 심장내, 진피내, 복강내, 경기관, 피하, 표피하, 관절내, 피막밑, 지주막하, 척수내, 경막외, 종양내, 및 흉골내 주사 및 주입을 포함한다.
- [0222] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 화학요법 제제 (예를 들어, 플루다라빈, 외부-빔 방사선 요법 (XRT), 사이클로포스파미드, 또는 리톡산)를 사용하는 골수 이식 또는 림프구 절제 요법과 병용하여(예

를 들어, 전에, 동시에 또는 이후에) 투여된다. 특정 구현예에서, 대상체는 고용량 화학요법에 이어 말초 혈액 줄기 세포 이식으로 표준 치료를 받는다. 특정 구현예에서, 이식 후, 대상체는 본 명세서에 기재된 하나 이상의 약제학적 조성물을 받는다. 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 수술 전 또는 후에 투여될 수 있다.

[0223] 대상체에게 투여될 전술한 임의의 요법의 투여량은 치료되는 질환, 장애 또는 병태에 따라 그리고 특정 대상체에 따라 달라질 것이다. 인간 투여를 위한 투여량의 스케일링은 당업계에서 허용되는 관행에 따라 수행될 수 있다.

[0224] **키트**

[0225] 본 개시내용은 무엇보다도 본 명세서에 기재된 적어도 하나의 HHLA2 결합제, 및 사용 및/또는 투여 설명서를 포함하는 키트를 제공한다. 일부 구현예에서, 키트는 본 명세서에 기재된 적어도 하나의 HHLA2 결합제 및 약제학적으로 허용되는 담체, 및 사용 및/또는 투여 설명서를 포함한다.

[0226] 일부 구현예에서, 키트는 본 명세서에 기재된 임의의 방법에 사용하기 위한 설명서를 포함한다. 설명서는 대상체에서 의도된 활성을 달성하기 위해 대상체에게 제1 및 제2 약제학적 조성물을 투여하는 것에 대한 설명을 포함할 수 있다. 키트는 대상체가 치료를 필요로 하는지 여부를 확인하는 것에 기초하여 치료에 적합한 대상체를 선택하는 설명을 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 설명서는 치료를 필요로 하는 대상체에게 제1 및 제2 약제학적 조성물을 투여하는 것에 대한 설명을 포함한다.

[0227] 본 명세서에 기재된 제1 및 제2 약제학적 조성물에 관한 설명서는 일반적으로 의도된 치료를 위한 복용량, 투여 일정 및 투여 경로에 관한 정보를 포함한다. 용기는 단위 용량, 벌크 패키지(예를 들어, 다중 용량 패키지) 또는 하위 단위 용량일 수 있다. 본 발명의 키트에 제공된 설명서는 일반적으로 라벨 또는 포장 삽입물에 대한 작성된 설명서이다. 라벨 또는 포장 삽입물은 약제학적 조성물이 대상체의 질환, 장애 또는 병태를 치료, 발병 지연 및/또는 완화하기 위해 사용됨을 나타낸다.

[0228] 본 명세서에 제공되는 키트는 적합한 포장 내에 있다. 적합한 포장은 바이알, 병, 단지(jar), 가요성 포장 등을 포함하지만 이에 국한되지 않는다. 또한 주입 장치와 같은 특정 장치와 함께 사용하기 위한 포장도 고려된다. 키트는 멸균 접근 포트를 가질 수 있다(예를 들어, 상기 용기는 정맥 용액 주머니, 또는 피하 주사 바늘로 뚫을 수 있는 마개가 달린 바이알일 수 있다). 용기에는 멸균 접근 포트가 있을 수도 있다.

[0229] 키트는 완충액 및 해석 정보와 같은 추가 구성 요소를 선택적으로 제공할 수 있다. 일반적으로 키트는 용기와 용기 위 또는 용기와 연결된 라벨 또는 포장 삽입물(들)을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 상기 기재된 키트의 내용물을 포함하는 제조 물품을 제공한다.

[0230] **참고에 의한 포함**

[0231] GenBank 기탁 번호를 포함하여 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허 및 기타 참고 문헌은 그 전체가 참조로 포함된다. 또한, 물질, 방법 및 예는 예시일 뿐이며 제한하려는 의도가 아니다. 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 관련 기술 분야의 숙련자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 기재된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 물질이 본 발명의 실시 또는 테스트에 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 물질이 본 명세서에 기재되어 있다.

[0232] 본 개시내용은 하기 실시예에 의해 추가로 예시된다. 일례는 예시적인 목적으로만 제공된다. 어떤 식으로든 본 개시내용의 범위나 내용을 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0233] **실시예**

[0234] 하기 실시예는 본 명세서에 기재된 방법 및 조성물을 만들고 사용하는 방법을 당업자에게 설명하기 위해 제공되며, 본 발명의 범위를 제한하려는 의도는 아니다.

[0235] **실시예 1: 특정 HHLA2 결합제의 특성화**

[0236] 본 실시예는 HHLA2 결합제, 구체적으로 본원에 기재된 항-HHLA2 항체 및/또는 이의 항원-결합 단편을 특성화하기 위한 방법을 입증한다. 본 실시예는 본원에 기재된 HHLA2 결합제의 관련 기능적 활성을 결정 및/또는 특성화하기 위한 다양한 방법을 추가로 제공한다. 본원에 기재된 예시적인 항-HHLA2 항체 Ab-60638 및 Ab-60665의 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인의 정렬은 도 1a - 도 1b에 도시되어 있다.

[0237] 제조합 HHLA2-Fc에 대한 항-HHLA2 항체의 결합 친화성(avid affinity)을 조사하였다. ForteBio의 Octet 시스템을 사용하여 제조합 HHLA2-Fc에 대한 항-HHLA2 항체의 결합 친화성을 측정하였다. AHC 센서에서 각각의 항체를 포획하고, 이후 용액 중 100 nM HHLA2-Fc 항원을 갖는 웰로 이동시킴으로써 결합 친화성을 결정하였다. 예시적인 항-HHLA2 항체 Ab-60638 및 Ab-60665에 대한 결합 친화성은 제조합 HHLA2에 대해 한 자리 나노몰 이상의 결합 친화성을 나타내었다(표 2 및 도 2a 및 도 2b).

[0238] 표 2. 예시적인 항-HHLA2 항체 Ab-60638 및 Ab-60665에 대한 결합 친화성 측정.

항-HHLA2 항체	IgG K _D (M) Avid	K _{on} (1/Ms)	K _{off} (1/s)
Ab-60638	1.42E-09	3.30E+05	4.69E-04
Ab-60665	9.71E-10	1.94E+05	1.89E-04

[0239]

[0240] Cytiva의 Biacore 시스템을 사용하여 제조합 HHLA2-His에 대한 예시적인 항-HHLA2 항체 Ab-65885, Ab-65886, Ab-65887, Ab-65889 및 Ab-65890의 1가 친화성을 측정하였다. CM5 칩에서 각각의 항체를 포획한 후 다양한 농도의 HHLA2-His 분석물을 포획함으로써 1가 친화성을 결정하였다. 제조합 HHLA2에 대한 예시적인 항-HHLA2 항체 Ab-65885, Ab-65886, Ab-65887, Ab-65889 및 Ab-65890에 대한 1가 친화성은 약 750 pM 내지 약 15 nM이었다(표 3).

[0241] 표 3. 예시적인 항-HHLA2 항체 Ab-65885, Ab-65886, Ab-65887, Ab-65889 및 Ab-65890에 대한 1가 친화성 측정.

항-HHLA2 항체	IgG K _D (M) 1가	K _{on} (1/Ms)	K _{off} (1/s)	Rmax(RU)
Ab-65885	5.82E-09	3.25E+05	2.05E-03	77.76
Ab-65886	1.13E-08	6.09E+05	6.88E-03	95.96
Ab-65887	1.65E-08	9.00E+05	1.48E-02	63.73
Ab-65889	8.94E-10	1.28E+05	1.14E-04	79.12
Ab-65890	7.65E-10	1.23E+05	9.28E-05	71.49

[0242]

[0243] 인간 HHLA2를 과발현하는 300.19 마우스 전-B 백혈병 세포에 결합하는 항-HHLA2 항체의 능력을 조사하였다. 300.19-인간 HHLA2 세포를 얼음 상에서 30분 동안 15 µg/ml의 각 항체와 함께 인큐베이션한 후, PE-컨쥬게이션된 항-인간 이차 항체와 1:10으로 희석하였다. 유세포 분석 히스토그램은 예시적인 항-HHLA2 항체 Ab-60638 및 Ab-60665가 인간 HHLA2를 과발현하는 300.19 세포에 결합하는 능력을 입증하였다(표 4 및 도 3a 및 도 3b). 데이터는 중간 형광 강도(MFI) 및 배경에 대한 배수(FOB)로서 나타낸다.

[0244] 표 4. 예시적인 항-HHLA2 항체 Ab-60638 및 Ab-60665에 대한 유세포 분석 히스토그램으로부터의 결과.

항-HHLA2 항체	300.19-인간 HHLA2 세포 MFI	300.19-인간 HHLA2 세포 FOB
Ab-60638	46874	394
Ab-60665	115373	820
아이소타입 대조군	3292	22

[0245]

[0246] KIR3DL3에 대한 HHLA2의 결합을 차단하고 TMIGD2에 대한 HHLA2의 결합을 향상시키는 항-HHLA2 항체의 능력을 조사하였다. 총 10 µg/ml의 IgG를 얼음 상에서 30분 동안 4 µg/ml의 비오틴화된 인간 HHLA2-Fc 또는 TMIGD2-Fc와 함께 인큐베이션한 다음, 각각 KIR3DL3 또는 HHLA2를 발현하는 300.19 마우스 전-B 백혈병 세포에 첨가하고, 얼음 상에서 30분 동안 인큐베이션을 지속하였다. Alexa Fluor 633 컨쥬게이션된 스트렙타비딘을 이차 검출 시약으로 첨가하였다. 유세포 분석 데이터는 TMIGD2에 대한 HHLA2의 결합을 증가시키면서, KIR3DL3에 대한 HHLA2 결합을 완전히 차단하는 예시적인 항-HHLA2 항체의 능력을 입증하였다(표 5 및 도 4a, 도 4b 및 도 5a, 도 5b). 이러한 데이터는 본원에 기재된 항-HHLA2 항체가 (i) KIR3DL3에 대한 HHLA2 결합을 억제하고; (ii) TMIGD2에 대한 HHLA2 결합을 향상시킬 수 있음을 나타낸다.

[0247] 표 5. KIR3DL3을 과발현하는 300.19 세포에 대한 HHLA2-Fc의 결합을 차단하고 HHLA2를 과발현하는 300.19 세포에 대한 TMIGD2-Fc의 결합을 향상시키는 예시적인 항-HHLA2 항체 Ab-60638 및 Ab-60665에 대한 유세포 분석으로부터의 결과.

항-HHLA2 항체	300.19 HHLA2 세포에 대한 인간 TMIGD2- Fc 결합 MFI	항원 결합 MFI 비율: (IgG 차단/항원 단독)	300.19 HHLA2 세포에 대한 인간 TMIGD2- Fc 결합 MFI	항원 결합 MFI비율: (IgG 차단/ 항원 단독)
Ab-60638	201	00	2732	4.5
Ab-60665	86	0.0	1859	3.1
아이소타입 대조군	6994	0.9	943	1.6

[0248]

[0249]

등가물

[0250]

본 개시내용에 대한 다양한 변경, 수정 및 개선이 당업자에게 용이하게 일어날 것이라는 것이 당업자에 의해 이해되어야 한다. 이러한 변경, 수정 및 개선은 본 개시내용의 일부로 의도되고 본 발명의 사상 및 범위 내에 있도록 의도된다. 따라서, 전술한 설명 및 도면은 단지 예로서 제공되며, 임의의 발명은 다음 청구범위에 의해 더 상세히 기술된다면 본 개시내용에 기재된다.

[0251]

당업자는 본 명세서에 기재된 바와 같은 검정 또는 기타 공정에서 얻은 값에 기인하는 편차 또는 오류의 전형적인 표준을 인식할 것이다. 본 발명의 배경을 설명하고 그 실시예에 관한 추가 세부사항을 제공하기 위해 본 명세서에서 참조된 간행물, 웹사이트 및 기타 참조 자료는 그 전체가 본 명세서에 참고로 포함된다.

도면

도면1a

Ab-60638 VH QVQLVQSGAEVKKPQGLVKVSKKASGYYFTSTANHTVRQAPGQRLEWVWGWINAGTGNTR[SQLEFGGRVLI
Ab-60665 VH QVQLVQSGAEVKKPQGLVKVSKKASGGLSSNIAISWVRQAPGVGLEWVWGGLIPIFGTAN[AQKFCGRVLI
Ab-60638 VH RDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYVNCARDLPHRGAFDPWGQGTLLVTVSS
Ab-60665 VH ADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYVNCARS--GTIWHDIWGQGTLLVTVSS

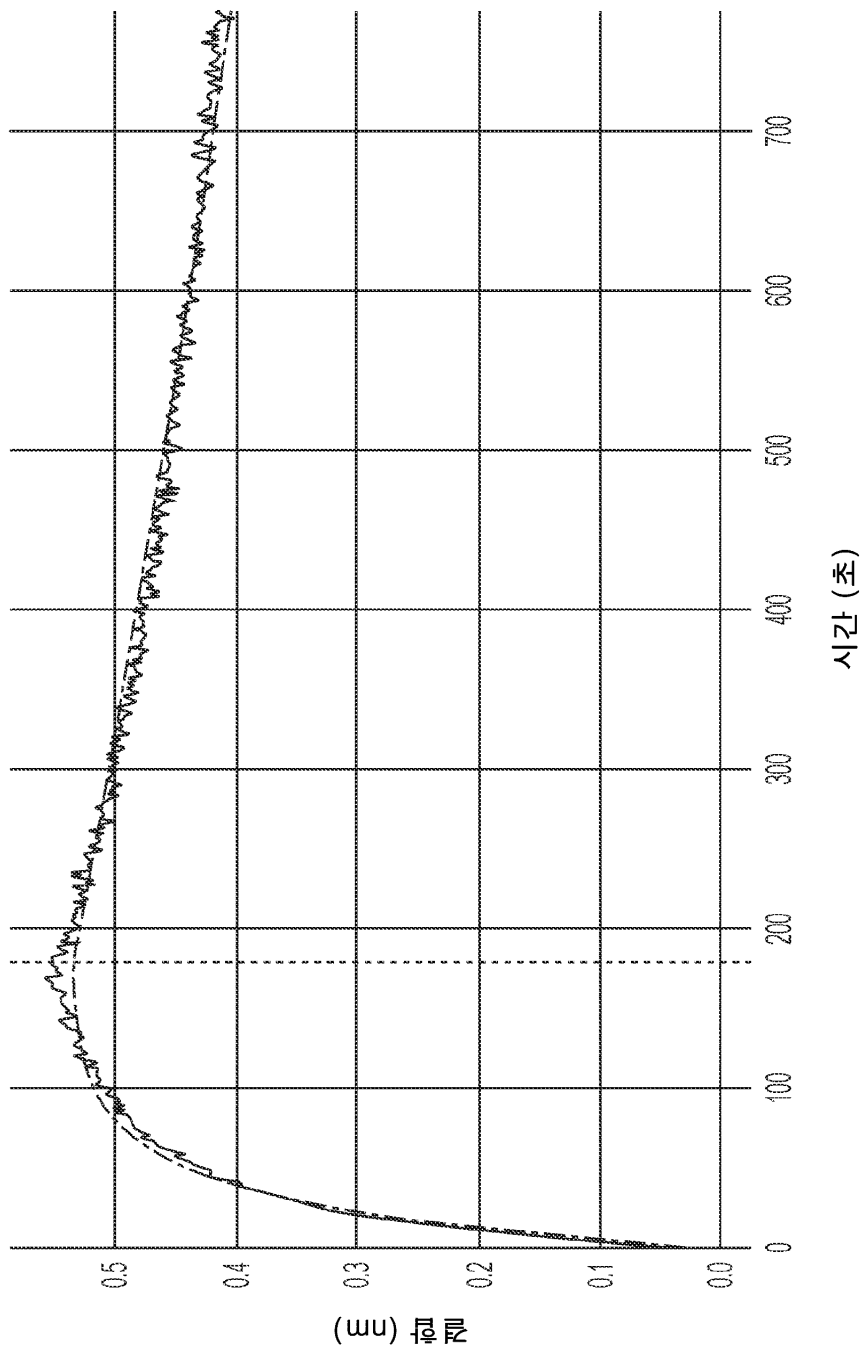
각
Kb

도면1b

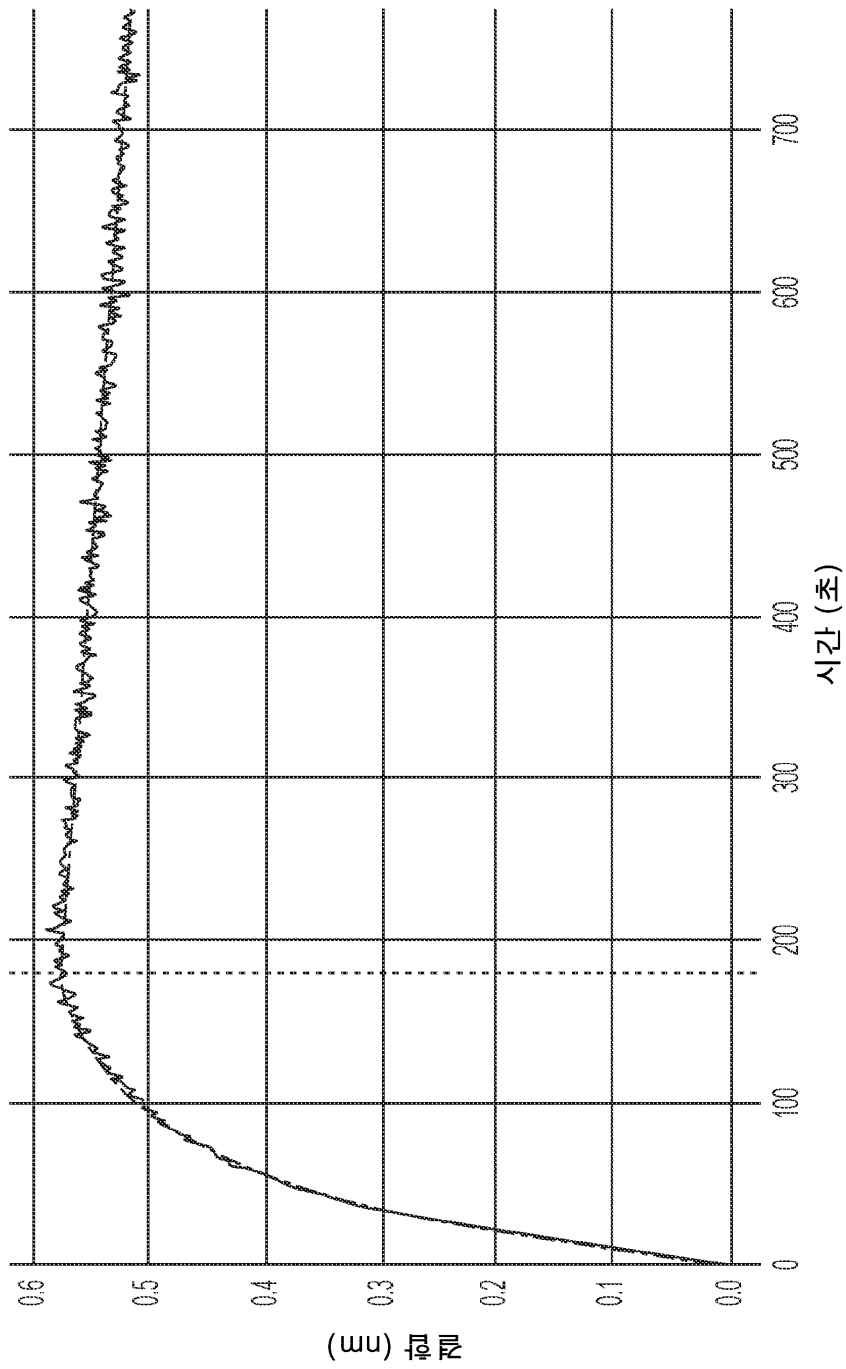
Ab-60638 VL	EVNTHQSE	GIISLSFGERALISCHASQSVSS	D	LAWIOOKFEGQAFRIII	GASRAAG	D	RESGSQSG
Ab-60665 VL	EVNTHQSE	ALLSLSPGERALISCHASQSVSS	-	LAWIOOKFEGQAFRIII	DSNRAG	A	RESGSQSG
Ab-60638 VL	DETHIIS	RLEPEDFAVNNCO	LYGSA	R	IFGGGINVEIK		
Ab-60665 VL	DETHIIS	SLEPEDFAVNNCO	QVVH	P	IFGGGINVEIK		

경색

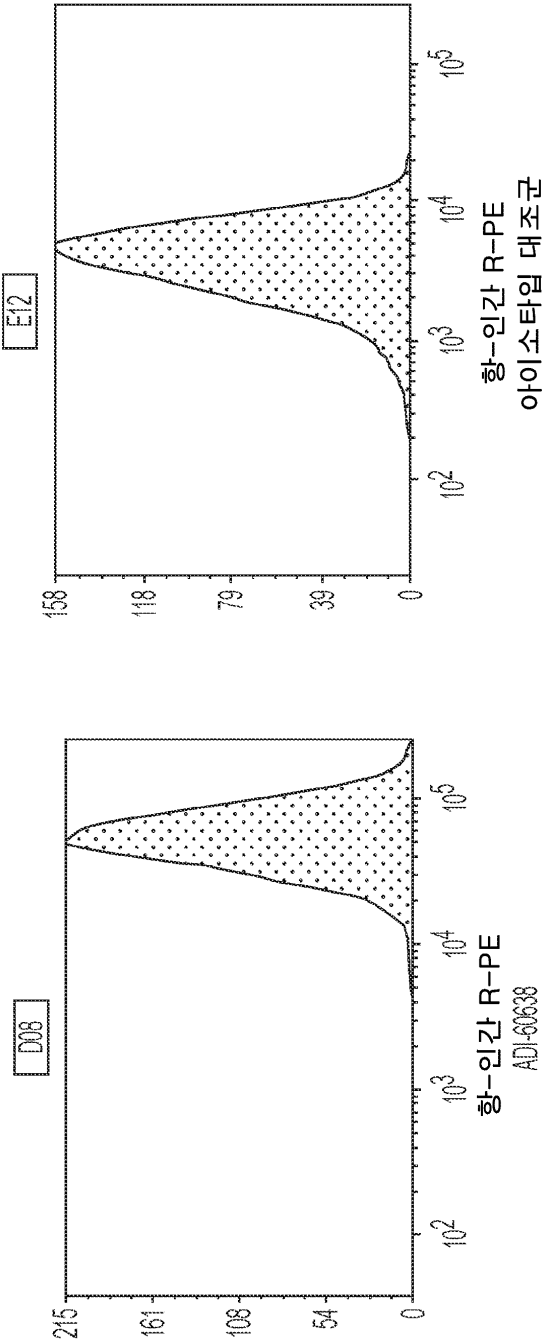
도면2a



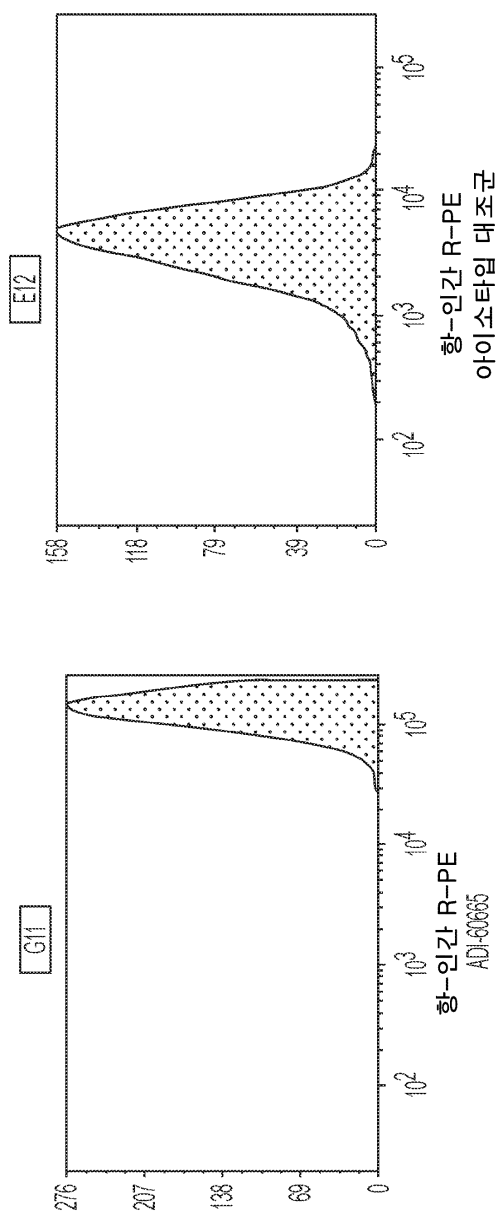
도면2b



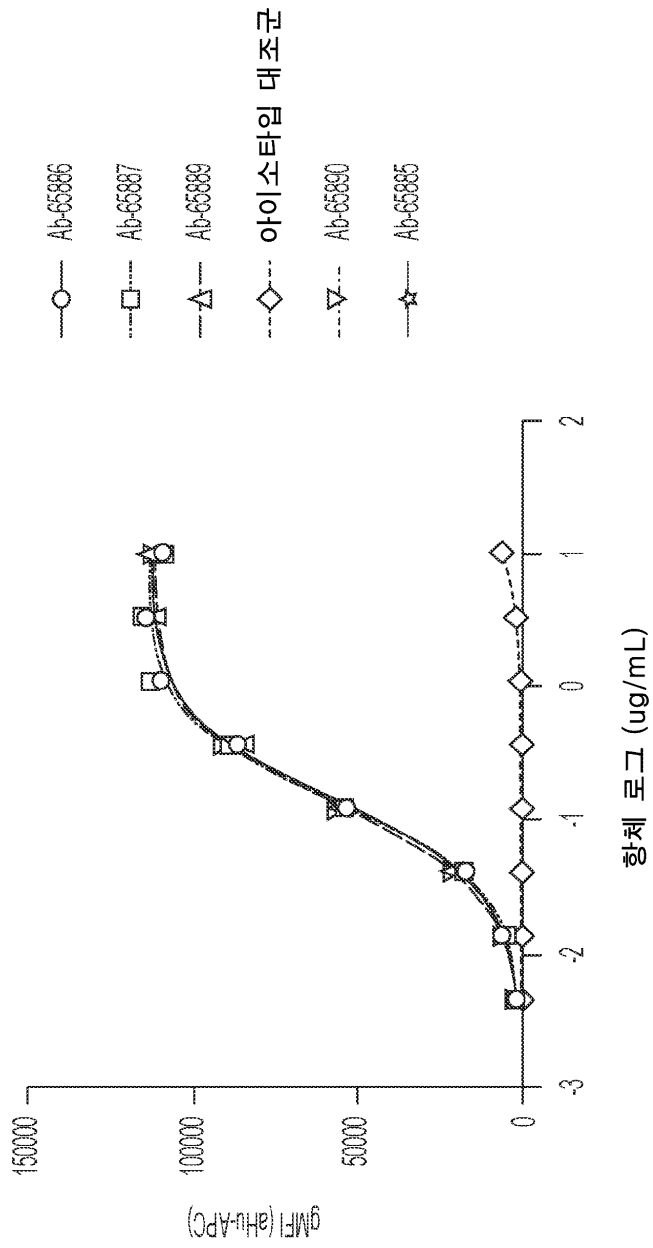
도면3a



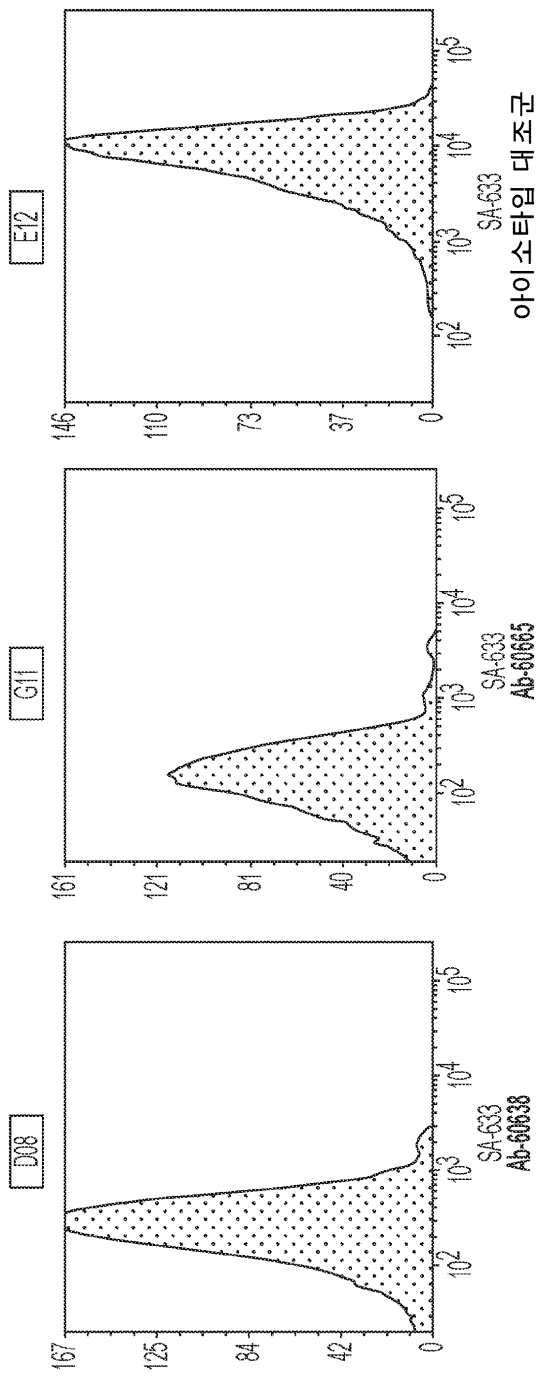
도면3b



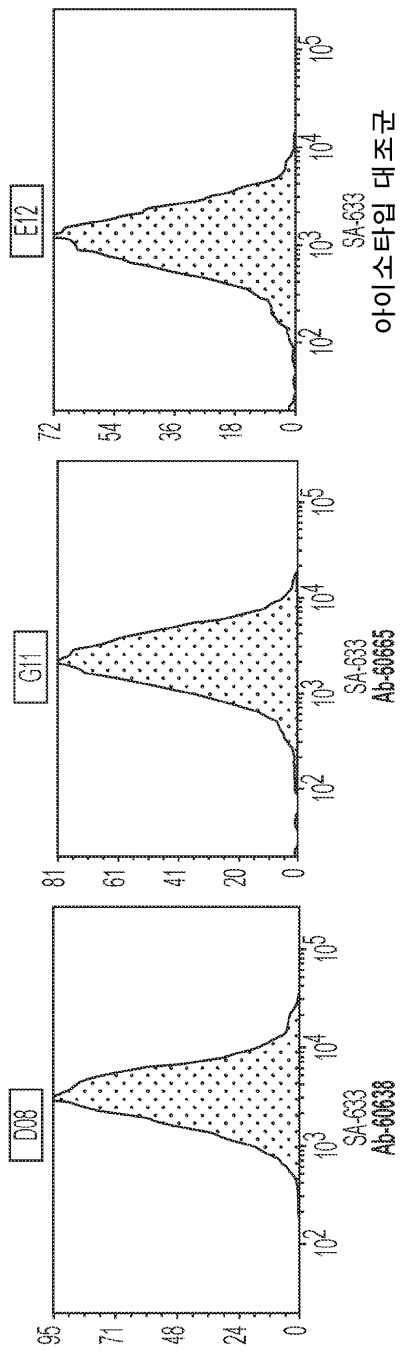
도면3c



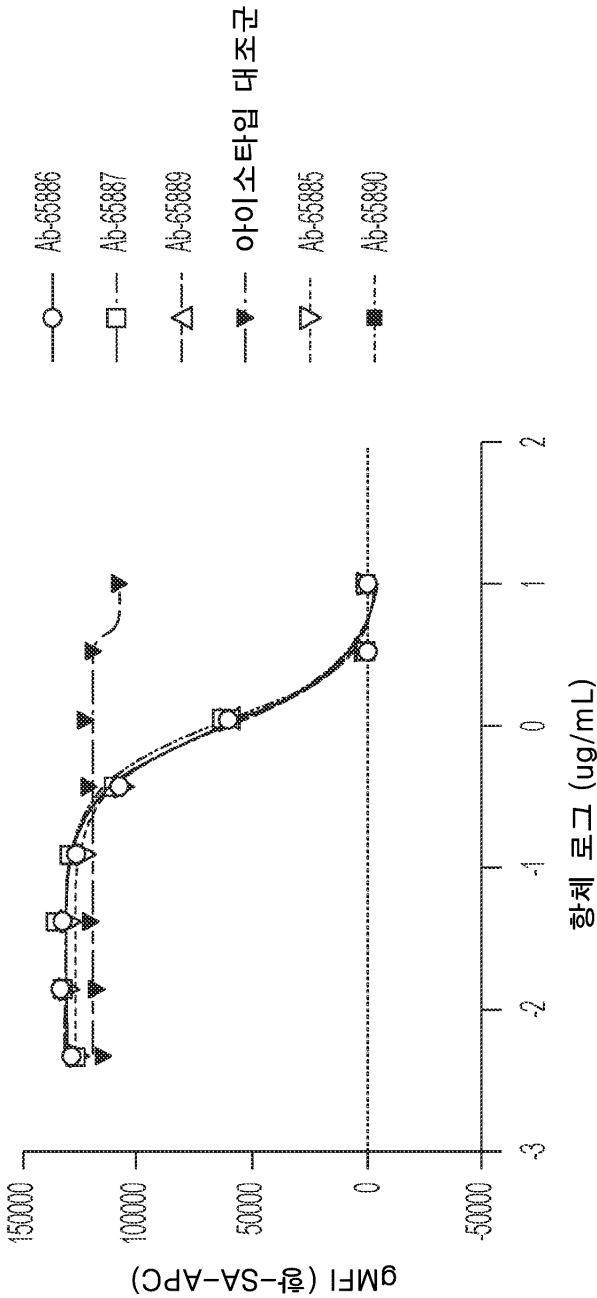
도면4a



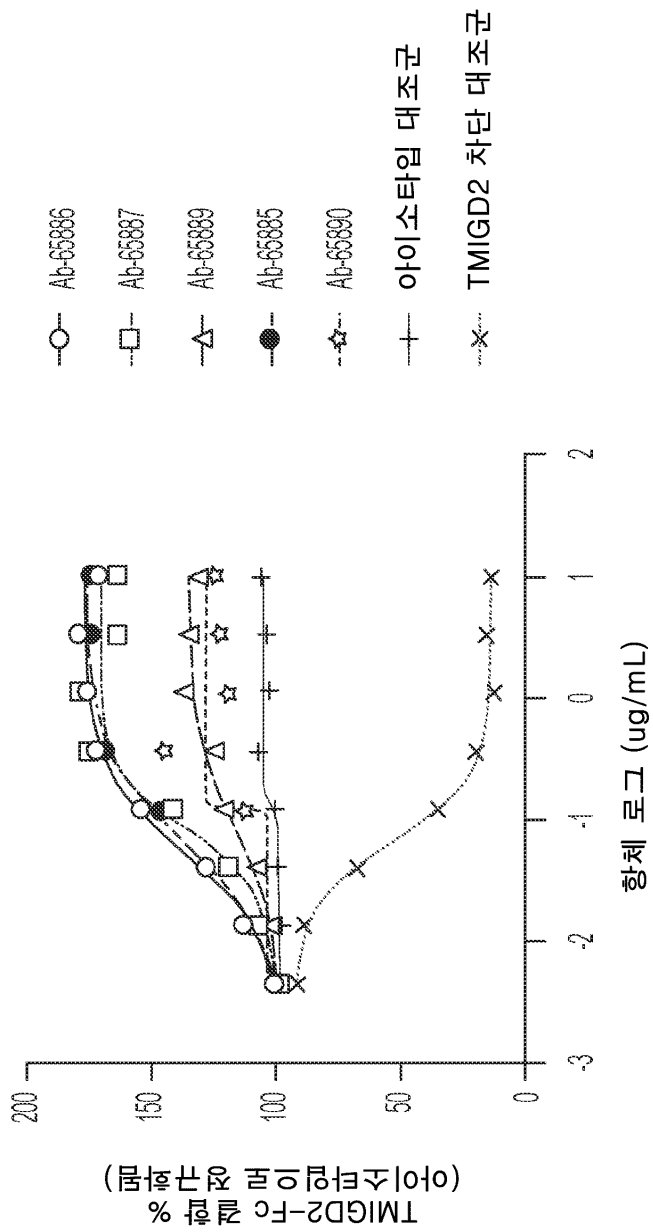
도면4b



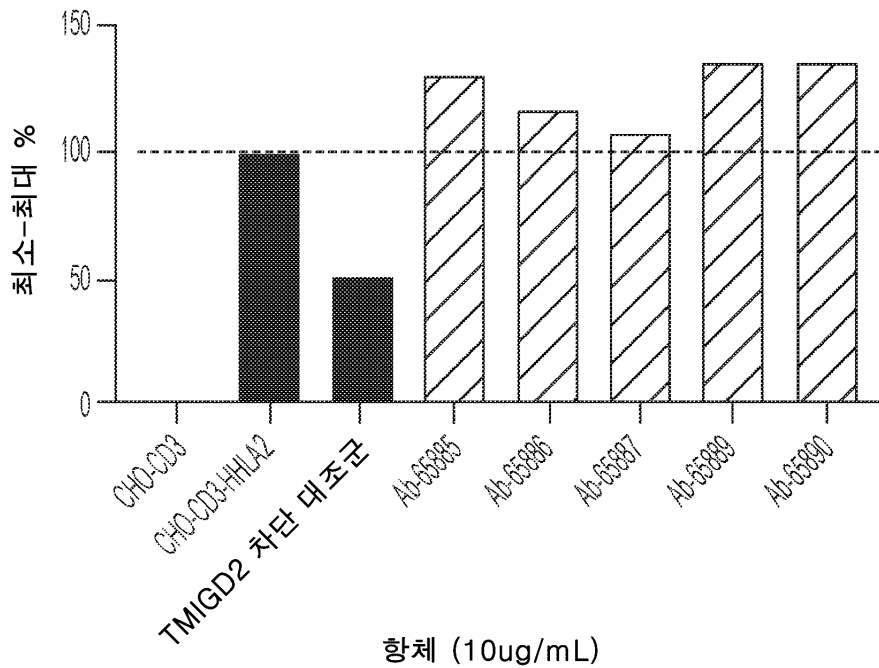
도면5a



도면5b



도면6



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> NEXTPOINT THERAPEUTICS, INC.

<120> HHLA2 BINDING AGENTS WITH NOVEL ACTIVITY

<130> 2013418-0051

<140> PCT/US2022/014423

<141> 2022-01-28

<150> 63/142,832

<151> 2021-01-28

<160> 182

<170> KoPatentIn 3.0

<210> 1

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 1

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Ala

1

5

<210> 2

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 2

Ile Asn Ala Gly Thr Gly Asn Thr

1 5

<210> 3

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 3

Ala Arg Asp Leu Pro His Arg Gly Ala Phe Asp Pro

1 5 10

<210> 4

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 4

Ser Tyr Ala Met His

1 5

<210> 5

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 5

Trp Ile Asn Ala Gly Thr Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 6

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 6

Asp Leu Pro His Arg Gly Ala Phe Asp Pro

1 5 10

<210> 7

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 7

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Ala Met His

1 5 10

<210> 8

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 8

Trp Ile Asn Ala Gly Thr Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 9

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 9

Asp Leu Pro His Arg Gly Ala Phe Asp Pro

1 5 10

<210> 10

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 10

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ala Gly Thr Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Leu Pro His Arg Gly Ala Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 11

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 11

caggtgcagc tggatgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg ctcttgata caccttcact agctatgcta tgcattgggt gcgccaggcc 120

cccggacaaa ggcttgagtg gatgggatgg atcaacgctg gcactggtaa cacaaaatat 180

tcacaaaagt tccagggcag agtcaccatt accagggaca catccgcgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaagac acggcggtgt actactgcgc cagagatctt 300

cctcacagag gagcattcga cccatgggga cagggtacat tggtcaccgt ctctca 357

<210> 12

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 12

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ala Gly Thr Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

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

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

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

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

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

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

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

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

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

<210> 13

<211> 1338

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 13

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
 tcctgcaagg ctcttgata caccttcact agctatgcta tgcattgggt gcgccaggcc 120
 cccggacaaa ggcttgagtg gatgggatgg atcaacgctg gcactggtaa cacaaaatat 180
 tcacaaaagt tccagggcag agtcaccatt accagggaca catccgcgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaagac acggcggtgt actactgcgc cagagatctt 300

cctcacagag gagcattcga cccatgggga cagggtacat tggtcaccgt ctctcagct 360
 agcaccaagg gcccatcgt ctccccctg gcgccctgct ccaggagcac ctccgagagc 420
 acagccgccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccgggtgac ggtgtcgtgg 480
 aactcaggcg cctgaccag cggcgtgcac accttcccgg ctgtcctaca gtctcagga 540
 ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac gaagacctac 600
 acctgcaacg tagatcacia gcccgcaac accaaggtgg acaagagagt tgagtccaaa 660

tatgggtcccc catgcccacc atgcccagca cctgagttcc tgggggggacc atcagtccttc 720

ctgttcccc caaaacccaa ggacactctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc 780

gtggtggtgg acgtgagcca ggaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggatggc 840

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agttcaacag cacgtaccgt 900

gtggtcagcg tcttcaccgt cctgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 960

aaggtctcca acaaaggcct cccgtcctcc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg 1020

cagccccgag agccacaggt gtacacctg ccccatccc aggaggagat gaccaagaac 1080

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1200

ggctccttct tctctacag caggctaacc gtggacaaga gcaggtggca ggaggggaat 1260

gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggt ctgcacaacc actacacaca gaagagcctc 1320

tccctgtctc tgggcaaa 1338

<210> 14

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 14

Gln Ser Val Ser Ser Asp Tyr

1 5

<210> 15

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 15

Gly Ala Ser

1

<210> 16

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 16

Gln Leu Tyr Gly Ser Ala Pro Arg Thr

1 5

<210> 17

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 17

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asp Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 18

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 18

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 19

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 19

Gln Leu Tyr Gly Ser Ala Pro Arg Thr

1 5

<210> 20

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 20

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asp Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 21

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 21

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 22

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 22

Gln Leu Tyr Gly Ser Ala Pro Arg Thr

1 5

<210> 23

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 23

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 24

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 24

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcgactact tagcctggta ccagcagaaa 120

cctggccagg ctcccaggt cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttgagtgta ttactgtcag ctatacggaa gtgccctag gacttttggc 300

ggagggacca aggttagat caaa 324

<210> 25

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 25

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asp
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

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

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

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

Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

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

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

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 26

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 26

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc	60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcgactact tagcctggta ccagcagaaa	120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca	180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag	240
cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag ctatacggaa gtgccccctag gacttttggc	300
ggagggacca aggttgagat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttccc	360
ccatctgatg agcagttgaa atctgggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc	420
tatcccagag aggccaaagt acagtgggaag gtggataacg ccctccaatc gggttaactcc	480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg	540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag	600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt	645

<210> 27

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 27

Gly Gly Thr Ser Ser Asn Tyr Ala

1 5

<210> 28

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 28

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala

1 5

<210> 29

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 29

Ala Arg Ser Gly Thr Ile Trp His Asp Ile

1 5 10

<210> 30

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 30

Asn Tyr Ala Ile Ser

1 5

<210> 31

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 31

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 32

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 32

Ser Gly Thr Ile Trp His Asp Ile

1 5

<210> 33

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 33

Gly Gly Thr Ser Ser Asn Tyr Ala Ile Ser

1 5 10

<210> 34

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 34

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 35

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 35

Ser Gly Thr Ile Trp His Asp Ile

1 5

<210

> 36

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 36

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser Gly Thr Ile Trp His Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 37

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 37

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 tcctgcaagg ctcttgagg cacctccagc aactatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttgttac agcaaactac 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcgggtgt actactgcgc cagatcagga 300

acaatatggc acgacatatg gggtcagggt acaatggtca ccgtctcctc a 351

<210> 38

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 38

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

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 145 150 155 160
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

 165 170 175
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 180 185 190
 Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe

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

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

 355 360 365
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 370 375 380
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser

385					390					395					400
Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu
					405					410					415
Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440

<210> 39

<211> 1332

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 39

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcttc ggtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggagg cacctccagc aactatgcta tcagctgggt ggcacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac agcaaactac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcggtgt actactgcgc cagatcagga 300

acaatatggc acgacatatg gggtcagggt acaatggtea cegtctcttc agctagcacc 360

aagggcccat ccgtcttccc cctggcgccc tgctccagga gcacctccga gagcacagcc 420

gccctgggct gcctggtaa ggactacttc cccgaaccgg tgacgggtgc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggtgttc tacagtctc aggactctac 540

tcctcagca gcgiggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacgaagac ctacacctgc 600

aacgtagatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga gagttgagtc caaatatggt 660

ccccatgcc caccatgcc agcacctgag ttctggggg gaccatcagt ctctctgttc 720

ccccaaaaac ccaaggacac tctcatgac tcccggaacc ctgaggtcac gtgcgtgggtg 780

gtggacgtga gccaggaaga ccccgaggtc cagtccaact ggtacgtgga tggcgtggag 840

gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagttca acagcacgta ccgtgtggtc 900

agcgctctca ccgctctgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaaggtc 960

tccaacaaag gcttcccgtc ctccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1020

cgagagccac aggtgtacac cctgccccca tcccaggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1080
 agcctgacct gcctggtcaa aggccttctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140
 aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1200
 ttcttctctt acagcaggct aaccgtggac aagagcaggt ggcaggaggg gaatgtcttc 1260
 tcatgtctcg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagag cctctccctg 1320
 tctctgggca aa 1332

<210> 40

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 40

Gln Ser Val Ser Ser Tyr

1 5

<210> 41

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 41

Asp Ser Ser

1

<210> 42

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 42

Gln Gln Val Val His Trp Pro Pro Thr

1 5

<210> 43

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 43

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 44

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 44

Asp Ser Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 45

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 45

Gln Gln Val Val His Trp Pro Pro Thr

1 5

<210> 46

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 46

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 47

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 47

Asp Ser Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 48

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 48

Gln Gln Val Val His Trp Pro Pro Thr

1 5

<210> 49

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 49

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

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

65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Val His Trp Pro Pro
85 90 95

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

<210> 50

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 50

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagggttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat tcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag gtcgtccact ggctccacac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 51

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 51

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

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

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 52

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 52

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat tcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactetca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag gtcgtccact ggcctccac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa acgtacggtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggt gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 53

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 53

Gly Tyr Thr Phe Asp Ser Tyr Lys

1 5

<210> 54

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 54

Ile Pro Ala Gly Thr Gly Asn Thr

1 5

<210>

> 55

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 55

Ala Arg Asp Arg Gly Gly Tyr Tyr Tyr Asp Ser Trp Asp Asp

1 5 10

<210> 56

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 56

Ser Tyr Lys Met His

1 5

<210> 57

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 57

Tyr Ile Pro Ala Gly Thr Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 58

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 58

Asp Arg Gly Gly Tyr Tyr Tyr Asp Ser Trp Asp Asp

1 5 10

<210> 59

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 59

Ser Gly Tyr Thr Phe Asp Ser Tyr Lys Met His

1 5 10

<210> 60

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 60

Tyr Ile Pro Ala Gly Thr Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 61

<

211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 61

Asp Arg Gly Gly Tyr Tyr Tyr Asp Ser Trp Asp Asp

1 5 10

<210> 62

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 62

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Tyr Ile Pro Ala Gly Thr Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Arg Gly Gly Tyr Tyr Tyr Asp Ser Trp Asp Asp Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 63

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 63

caggtccagc ttgtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg ctcttgata caccttcgac agctataaaa tgcatctgggt gcgccaggcc 120

cccggacaaa ggcttgagtg gatgggatac atccccctg gcactggtaa cacaaaatat 180

tcacagaagt tccagggcag agtcaccatt accagggaca catccgcgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaagac acggcggtgt actactgcgc cagagaccgt 300

ggcggatact actacgacag ctgggatgat tggggacagg gtacattggt caccgtctcc 360

tca

363

<210> 64

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 64

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Tyr Ile Pro Ala Gly Thr Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Arg Gly Gly Tyr Tyr Tyr Asp Ser Trp Asp Asp Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190
 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
 195 200 205
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 225 230 235 240
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

 245 250 255
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 260 265 270
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 290 295 300
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

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

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

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

435	440	445
Pro Gly Lys		
450		
<210> 65		
<211> 1353		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic		
polynucleotide		
<400> 65		
caggtccagc ttgtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt	60	
tcctgcaagg ctcttgata caccttcgac agctataaaa tgcatctgggt gcgccaggcc	120	
cccggacaaa ggcttgagt gatgggatac atccccgtg gcactggtaa cacaaaatat	180	
tcacagaagt tccagggcag agtcaccatt accagggaaca catccgcgag cacagcctac	240	
atggagctga gcagcctgag atctgaagac acggcggtgt actactgcgc cagagaccgt	300	
ggcggatact actacgacag ctgggatgat tggggacagg gtacattggt caccgtctcc	360	
tcagcctcca ccaagggccc ttctgtgttc ccctggcgc cttccagtaa gtccacctcc	420	
ggaggcacag ccgctttggg ctgtctggtc aaggactact ttctgagcc cgtgaccgtc	480	
tcctggaact caggagccct gaccagtggg gtacatacgt ttccagccgt ctgacgtcc	540	
tctggactgt actctctcag ctctgtagt accgtgcca gcagttccct gggcacccag	600	
acatacatTT gcaacgtcaa tcacaagccg tctaacacca aggtagataa aaagtgagg	660	
cctaagtctt gcgataagac ccatacctgc ccgccctgcc ccgccccaga gctgctcggg	720	
ggaccgagcg tcttctctt cccacccaag cccaaggata ccctgatgat ctcccgcact	780	
cccgaagtga cctgtgtggt tgtggacgtc tcccatgagg acctgaggt taagtttaac	840	
tggtagctag atggcgttga ggttcacaat gccaagacca agccgcgtga agagcagtat	900	
aactccacct acagggtcgt gagcgtctc accgtgcttc atcaggattg gctgaacggg	960	
aaggagtata agtgcaagt cagcaacaag gcctgcccg cacctatcga gaagaccatt	1020	
agcaaggcca agggtcagcc tcgcgagccc caggtgtaca ccctgccgcc ctcccgtgac	1080	
gagtcacaa agaaccaggt gtccttgacc tgcttggtta aaggattcta cccgtcagat	1140	
attgccgtgg aatgggagag caatggccag cctgagaata actacaagac aactcccccg	1200	

gtgctcgact ccgacggcag ttttttcctg tattcaaagc tcacagtgga taagtctagg 1260
 tggcaacagg gtaatgtttt cagctgttcc gttatgcacg aggcctcca caaccactac 1320
 acccagaaat ccctgagcct gtccccaggg aag 1353

<210> 66

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 66

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

1 5

<210> 67

<211> 2

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 67

Gly Ala

1

<210> 68

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 68

Gln Gln Val Ala Phe Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 69

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 69

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 70

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 70

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 71

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 71

Gln Gln Val Ala Phe Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 72

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 72

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 73

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 73

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 74

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 74

Gln Gln Val Ala Phe Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 75

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 75

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

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

<210> 76

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 76

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcattccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
 gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa gtagccttca ctcctctac ttttggcgga 300
 gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 77

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 77

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Ala Phe Thr Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

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

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

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 78

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 78

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcattcagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa gtagccttca ctctctctac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa acgtacgggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gccigtgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 79

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 79

Gly Tyr Thr Phe Glu Lys Tyr Ala

1 5

<210> 80

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 80

Ile Pro Ala Gly Thr Gly Asn Thr

1 5

<210> 81

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 81

Ala Arg Asp Arg Gly Gly Tyr Tyr Tyr Asp Ser Trp Asp Asp

1 5 10

<210> 82

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 82

Lys Tyr Ala Met His

1 5

<210> 83

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 83

Phe Ile Pro Ala Gly Thr Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 84

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 84

Asp Arg Gly Gly Tyr Tyr Tyr Asp Ser Trp Asp Asp

1 5 10

<210> 85

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 85

Gly Tyr Thr Phe Glu Lys Tyr Ala Met His

1 5 10

<210> 86

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 86

Phe Ile Pro Ala Gly Thr Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 87

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 87

Asp Arg Gly Gly Tyr Tyr Tyr Asp Ser Trp Asp Asp

1 5 10

<210> 88

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 88

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Phe Ile Pro Ala Gly Thr Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Arg Gly Gly Tyr Tyr Tyr Asp Ser Trp Asp Asp Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 89

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 89

caggtccagc ttgtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg ctcttgata caccttcgaa aaatatgcta tgcatctgggt gcgccaggcc 120

cccggacaaa ggcttgagtg gatgggattc atccccctg gcactggtaa cacaaaatat 180

tcacagaagt tccagggcag agtcaccatt accagggaca catccgcgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaagac acggcgggtgt actactgcgc cagagaccgt 300

ggcggatact actacgacag ctgggatgat tggggacagg gtacattggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 90

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 90

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

1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Glu Lys Tyr

20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met

35 40 45
Gly Phe Ile Pro Ala Gly Thr Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

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

85 90 95
Ala Arg Asp Arg Gly Gly Tyr Tyr Tyr Asp Ser Trp Asp Asp Trp Gly

100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

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

130 135 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

145 150 155 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

165 170 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 225 230 235 240
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

 260 265 270
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 290 295 300
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

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

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

450

<210> 91

<211> 1353

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 91

caggtccagc ttgtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt	60
tcctgcaagg ctcttgata caccitcgaa aaatatgcta tgcatagggt gcgccaggcc	120
cccgacaaa ggcttgagtg gatgggattc atccccctg gcactggtaa cacaaaatat	180
tcacagaagt tccagggcag agtcaccatt accagggaca catccgcgag cacagcctac	240
atggagctga gcagcctgag atctgaagac acggcgggtgt actactgcgc cagagaccgt	300
ggcggatact actacgacag ctgggatgat tggggacagg gtacattggt caccgtctcc	360
tcagcctcca ccaagggccc ttctgtgttc ccctggcgc cttccagtaa gtccacctcc	420
ggaggcacag ccgctttggg ctgtctggtc aaggactact ttctgagcc cgtgaccgtc	480
tcctggaact caggagccct gaccagtggg gtacatacgt ttccagccgt ctgacgtcc	540
tctggactgt actctctcag ctctgtagt accgtgccca gcagttccct gggcacccag	600
acatacatTT gcaacgtcaa tcacaagccg tctaacacca aggtagataa aaaggtggag	660
cctaagtctt gcgataagac ccatacctgc ccgccctgcc ccgccccaga gctgctcggg	720
ggaccgagcg tcttctcttt cccacccaag cccaaggata ccctgatgat ctcccgcact	780
cccgaagtga cctgtgtggt tgtggacgtc tcccatgagg acctgaggt taagtttaac	840
tggtagctag atggcggtga ggttcacaat gccaaagcca agccgcgtga agagcagtat	900
aactccacct acagggctgt gacgctcctg accgtgcttc atcaggattg gctgaacggg	960
aaggagtata agtgcaaagt cagcaacaag gccctgccc cactatcga gaagaccatt	1020
agcaaggcca agggtcagcc tcgcgagccc caggtgtaca ccctgccgcc ctcccgtgac	1080
gagctcaca agaaccaggt gtccttgacc tgcttggtta aaggattcta cccgtcagat	1140
attgccgtgg aatgggagag caatggccag cctgagaata actacaagac aactcccccg	1200
gtgctcgact ccgacggcag ttttttctg tattcaaagc tcacagtgga taagtctagg	1260
tggcaacagg gtaatgtttt cagctgttcc gttatgcacg aggcctcca caaccactac	1320
accagaaat ccctgagcct gtccccaggg aag	1353

<210> 92
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <400> 92
 Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 1 5

<210>
 93
 <211> 2
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <400> 93
 Gly Ala
 1

<210> 94
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide
 <400> 94
 Gln Gln Val Ala Phe Thr Pro Pro Thr
 1 5

<210> 95
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide

<400> 95

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 96

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 96

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 97

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 97

Gln Gln Val Ala Phe Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 98

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 98

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 99

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 99

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 100

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 100

Gln Gln Val Ala Phe Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 101

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 101

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 102

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 102

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtc gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcaactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa gtagccttca ctctcctac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 103

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 103

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65					70					75					80				
Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Val	Ala	Phe	Thr	Pro	Pro				
85					90					95									
Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala				
100					105					110									
Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly				
115					120					125									
Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala				
130					135					140									

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 104

 $\langle 211 \rangle$ 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 104

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggcaagtc gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct	240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa gtagccttca ctctcctac ttttggcgga	300

gggaccaagg ttgagatcaa acgtacgggtg gctgcacccat ctgtcttcat cttcccgccca 360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 105

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 105

Gly Tyr Thr Phe Glu Gln Tyr Ala

1 5

<210> 106

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 106

Ile Pro Ala Gly Thr Gly Asn Thr

1 5

<210> 107

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 107

Ala Arg Asp Arg Gly Gly Tyr Trp Tyr Asp Ser Trp Asp Asp

1 5 10

<210> 108

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 108

Gln Tyr Ala Met His

1 5

<210> 109

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 109

Phe Ile Pro Ala Gly Thr Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 110

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 110

Asp Arg Gly Gly Tyr Trp Tyr Asp Ser Trp Asp Asp

1 5 10

<210> 111

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 111

Gly Tyr Thr Phe Glu Gln Tyr Ala Met His

1 5 10

<210> 112

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 112

Phe Ile Pro Ala Gly Thr Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 113

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 113

Asp Arg Gly Gly Tyr Trp Tyr Asp Ser Trp Asp Asp

1 5 10

<210> 114

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 114

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

1 5 10 15

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

100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 115

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 115

caggtccagc ttgtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg ctcttgata caccttcgaa caatatgcta tgcattgggt gcgccaggcc 120

cccgacaaa ggcttgagtg gatgggattc atccccctg gcactggtaa cacaaaatat 180

tcacagaagt tccagggcag agtcaccatt accagggaca catccgcgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaagac acggcgggtgt actactgcgc cagagaccgt 300

ggcggatact ggtacgacag ttgggatgat tggggacagg gtacattggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 116

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 116

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

1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Glu Gln Tyr

20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met

35 40 45
Gly Phe Ile Pro Ala Gly Thr Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

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

85 90 95
Ala Arg Asp Arg Gly Gly Tyr Trp Tyr Asp Ser Trp Asp Asp Trp Gly

100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

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

130 135 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

145 150 155 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

165 170 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys

210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 225 230 235 240
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 260 265 270
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 290 295 300
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 325 330 335
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 405 410 415
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445
 Pro Gly Lys
 450
 <210> 117

<211> 1353

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 117

caggtccagc ttgtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt	60
tcctgcaagg ctcttgata caccttcgaa caatatgcta tgcattgggt gcgccaggcc	120
cccgacaaa ggcttgagtg gatgggattc atccccctg gcactggtaa cacaaaatat	180
tcacagaagt tccagggcag agtcaccatt accagggaca catccgcgag cacagcctac	240
atggagctga gcagcctgag atctgaagac acggcgggtgt actactgcgc cagagaccgt	300
ggcggatact ggtacgacag ttgggatgat tggggacagg gtacattggt caccgtctcc	360
tcagcctcca ccaagggccc ttctgtgttc ccctggcgc cttccagtaa gtccacctcc	420
ggaggcacag ccgctttggg ctgtctggtc aaggactact ttctgagcc cgtgaccgtc	480
tcctggaact caggagccct gaccagtggg gtacatacgt ttccagccgt cttgcagtcc	540
tctggactgt actctctcag ctctgtagt accgtgccca gcagttccct gggcaccagg	600
acatacatTTT gcaacgtcaa tcacaagccg tctaacacca aggtagataa aaaggtggag	660
cctaagtctt gcgataagac ccatacctgc ccgccctgcc ccgccccaga gctgctcggg	720
ggaccgagcg tcttctcttt cccacccaag cccaaggata ccctgatgat ctcccgcact	780
cccgaagtga ccgtgtgtgt tgtggacgtc tcccatgagg accctgaggt taagtttaac	840
tggtagctag atggcgttga ggttcacaat gccaaagcca agccgcgtga agagcagtat	900
aactccacct acagggtcgt gagcgtcctg accgtgtctt atcaggattg gctgaacggg	960
aaggagtata agtgcaaagt cagcaacaag gcctgcccg cacctatcga gaagaccatt	1020
agcaaggcca agggtcagcc tcgcgagccc caggtgtaca ccctgccgc ctcccgtgac	1080
gagtcacaa agaaccaggt gtccttgacc tgcctggtta aaggattcta cccgtcagat	1140
attgccgtgg aatgggagag caatggccag cctgagaata actacaagac aactccccg	1200
gtgtctgact ccgacggcag ttttttctg tattcaaagc tcacagtgga taagtctagg	1260
tggcaacagg gtaatgtttt cagctgttcc gttatgcacg aggcctcca caaccactac	1320
accagaaat ccctgagcct gtccccaggg aag	1353

<210> 118

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 118

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

1 5

<210

> 119

<211> 2

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 119

Gly Ala

1

<210> 120

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 120

Gln Gln Val Val Phe Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 121

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 121

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

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

<210> 122

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 122

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1	5
---	---

<210> 123

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 123

Gln Gln Val Val Phe Thr Pro Pro Thr

1	5
---	---

<210> 124

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 124

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

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

<210> 125

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 125

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 126

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 126

Gln Gln Val Val Phe Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 127

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 127

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 128

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 128

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa gtagtgttca cgcctcctac ttttggcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 129

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 129

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 130

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 130

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct	240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa gtagtgttca cgcctcctac ttttggcgga	300
gggaccaagg ttgatgatac acgtacggtg gctgcacat ctgtcttcat ctcccgcca	360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat	420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag	480

gagagtggtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
 ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
 ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 131

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 131

Gly Tyr Thr Phe Ala Ser Tyr Lys

1 5

<210> 132

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 132

Ile Pro Ala Gly Thr Gly Asn Thr

1 5

<210> 133

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 133

Ala Arg Asp Arg Gly Gly Tyr Tyr Tyr Asp Ser Trp Asp Asp

1 5 10

<210> 134

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 134

Ser Tyr Lys Met His

1 5

<210> 135

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 135

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

1 5 10 15

Gly

<210> 136

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 136

Asp Arg Gly Gly Tyr Tyr Tyr Asp Ser Trp Asp Asp

1 5 10

<210> 137

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 137

Gly Tyr Thr Phe Ala Ser Tyr Lys Met His

1 5 10

<210> 138

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 138

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

1 5 10 15

Gly

<210> 139

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 139

Asp Arg Gly Gly Tyr Tyr Tyr Asp Ser Trp Asp Asp

1 5 10

<210> 140

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 140

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 141

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 141

caggtccagc ttgtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt	60
tcctgcaagg cttctggata caccttcgcc agctataaaa tgcatctgggt gcgccaggcc	120
cccggacaaa ggcttgagtg gatgggagac atccccctg gcactggtaa cacacactat	180
tcacagaagt tccagggcag agtcaccatt accagggaca catccgcgag cacagcctac	240
atggagctga gcagcctgag atctgaagac acggcggtgt actactgcgc cagagaccgt	300
gggggatact actacgatag ctgggatgat tggggacagg gtacattggt caccgtctcc	360
tca	363

<210> 142

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 142

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Arg Gly Gly Tyr Tyr Tyr Asp Ser Trp Asp Asp Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys

210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser

355 360 365

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

370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

385 390 395 400

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

405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

420 425 430

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

435 440 445

Pro Gly Lys

450

<210> 143

<211> 1353

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 143

caggtccagc ttgtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt	60
tcctgcaagg ctcttgata caccttcgcc agctataaaa tgcatctgggt gcgccaggcc	120
cccgacaaa ggcttgagtg gatgggagac atccccgtg gcactggtaa cacacactat	180
tcacagaagt tccaggcgag agtcaccatt accagggaca catccgcgag cacagcctac	240
atggagctga gcagcctgag atctgaagac acggcggtgt actactgcgc cagagaccgt	300
gggggatact actacgatag ctgggatgat tggggacagg gtacattggt caccgtctcc	360
tcagcctcca ccaagggccc ttctgtgttc cccttgccgc cttccagtaa gtccacctcc	420
ggaggcacag ccgctttggg ctgtctggtc aaggactact ttcttgagcc cgtgaccgtc	480
tcctggaact caggagccct gaccagtggg gtacatacgt ttccagccgt cttgcagtcc	540
tctggactgt actctctcag ctctgtagt accgtgccca gcagttccct gggcaccag	600
acatacatTT gcaacgtcaa tcacaagccg tctaacacca aggtagataa aaaggtggag	660
cctaagtctt gcgataagac ccatacctgc ccgccctgcc ccgccccaga gctgctcggg	720
ggaccgagcg tcttctcttt ccacccaag cccaaggata cctgatgat ctcccgcact	780
cccgaagtga cctgtgtggt tgtggacgtc tcccatgagg accctgaggt taagttaac	840
tggtagctag atggcgttga ggttcacaat gccaagacca agccgcgtga agagcagtat	900
aactccacct acagggctgt gagcgtcctg accgtgcttc atcaggattg gctgaacggg	960
aaggagtata agtgcaaagt cagcaacaag gcctgcccg cacctatcga gaagaccatt	1020
agcaaggcca agggtcagcc tcgcgagccc caggtgtaca ccctgccgcc ctcccgtgac	1080
gagctcaca aagaaccaggt gtccttgacc tgcttggtta aaggattcta cccgtcagat	1140
attgccgtgg aatgggagag caatggccag cctgagaata actacaagac aactcccccg	1200
gtgctcgact ccgacggcag ttttttctg tattcaaagc tcacagtgga taagtctagg	1260
tggcaacagg gtaatgtttt cagctgttcc gttatgcacg aggcctcca caaccactac	1320
accagaaat ccctgagcct gtccccaggg aag	1353

<210> 144

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 144

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

1 5

<210

> 145

<211> 2

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 145

Gly Ala

1

<210> 146

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 146

Gln Gln Val Pro Phe Glu Pro Pro Thr

1 5

<210> 147

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 147

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 148

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 148

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 149

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 149

Gln Gln Val Pro Phe Glu Pro Pro Thr

1 5

<210> 150

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 150

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 151

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 151

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 152

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 152

Gln Gln Val Pro Phe Glu Pro Pro Thr

1 5

<210> 153

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 153

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 154

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 154

gacatccaga	tgaccacagtc	tccatcctcc	ctgtctgcat	ctgtaggaga	cagagtcacc	60
atcacttgcc	gggcaagtc	gagcattagc	agctatttta	attgggtatca	gcagaaacca	120
gggaaagccc	ctaagctcct	gatctatgg	gcattccagtt	tgcaaagtgg	gggtcccatca	180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa gtaccgttcg agcctcctac ttttggcgga 300
gggaccaagg ttgagatcaa a 321

<210> 155

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 155

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

1 5 10 15

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

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

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

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

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 156

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 156

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa gtaccgttcg agcctcctac ttttgcgga 300

gggaccaagg ttgagatcaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggt gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt

642

<210> 157

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 157

Gly Tyr Thr Phe Asn Ser Tyr Arg

1 5

<210> 158

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 158

Ile Pro Ala Gly Thr Gly Asn Thr

1 5

<210> 159

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 159

Ala Arg Asp Arg Gly Gly Tyr Tyr Tyr Asp Ser Trp Asp Asp

1 5 10

<210> 160

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 160

Ser Tyr Arg Met His

1 5

<210> 161

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 161

Ser Ile Pro Ala Gly Thr Gly Asn Thr Val Tyr Ser Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 162

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 162

Asp Arg Gly Gly Tyr Tyr Tyr Asp Ser Trp Asp Asp

1 5 10

<210> 163

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 163

Gly Tyr Thr Phe Asn Ser Tyr Arg Met His

1 5 10

<210> 164

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 164

Ser Ile Pro Ala Gly Thr Gly Asn Thr Val Tyr Ser Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 165

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 165

Asp Arg Gly Gly Tyr Tyr Tyr Asp Ser Trp Asp Asp

1 5 10

<210> 166

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 166

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 167

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 167

caggtccagc ttgtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60
 tcctgcaagg cttctggata caccttcaac agctatcgaa tgcatctgggt gcgccaggcc 120
 cccggacaaa ggcttgagtg gatgggatcc atccccgtg gcaactggtaa cacagtctat 180

tcacagaagt tccagggcag agtcaccatt accagggaca catccgcgag cacagcctac 240
 atggagctga gcagcctgag atctgaagac acggcgggtgt actactgcgc cagagacagg 300
 ggccgggtact actacgacag ctgggatgat tggggacagg gtacattggt caccgtctcc 360
 tca 363

<210> 168

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 168

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

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

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

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

 195 200 205
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 225 230 235 240
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

260 265 270
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 290 295 300
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

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

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

450

<210> 169

<211> 1353

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 169

caggtccagc ttgtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt	60
tcctgcaagg ctcttgata caccttcaac agctatcgaa tgcattgggt gcgccaggcc	120
cccgacaaa ggcttgagt gatgggatcc atccccctg gcactggtaa cacagtctat	180
tcacagaagt tccagggcag agtcaccatt accagggaca catccgcgag cacagcctac	240
atggagctga gcagcctgag atctgaagac acggcgggtgt actactgcgc cagagacagg	300
ggcgggtact actacgacag ctgggatgat tggggacagg gtacattggt caccgtctcc	360
tcagcctcca ccaagggccc ttctgtgttc cccctggcgc cttccagtaa gtccacctcc	420
ggaggcacag ccgctttggg ctgtctggtc aaggactact ttcctgagcc cgtgaccgtc	480
tcctggaact caggagccct gaccagtggg gtacatacgt ttccagccgt ctgacagtc	540
tctggactgt actctctcag ctctgtagt accgtgccca gcagttccct gggcacccag	600
acatacatTT gcaacgtcaa tcacaagccg tctaacacca aggtagataa aaaggtggag	660
cctaagtctt gcgataagac ccatacctgc ccgacctgcc ccgccccaga gctgctcggg	720
ggaccgagcg tcttctcttt cccaccaag cccaaggata cctgatgat ctcccgact	780
cccgaagtga cctgtgtgtg tgtggacgtc tcccatgagg accctgaggt taagttaa	840
tggtagctag atggcggtga gggttcacaat gccaaagcca agccgcgtga agagcagtat	900
aactccacct acagggctgt gagcgtcctg accgtgcttc atcaggattg gctgaacggg	960
aaggagtata agtgcaaagt cagcaacaag gccctgccc cactatcga gaagaccatt	1020
agcaaggcca agggtcagcc tcgcgagccc caggtgtaca cctgcccgc ctcccgtagc	1080
gagctcaca agaaccaggt gtccttgacc tgcttggtta aaggattcta cccgtcagat	1140
attgccgtgg aatgggagag caatggccag cctgagaata actacaagac aactcccccg	1200
gtgctcagct ccgacggcag ttttttctg tattcaaagc tcacagtgga taagtctagg	1260
tggcaacagg gtaatgtttt cagctgttcc gttatgcag aggcctcca caaccactac	1320
accagaaat cctgagcct gtccccaggg aag	1353

<210> 170

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 170

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

1 5

<210

> 171

<211> 2

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 171

Gly Ala

1

<210> 172

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 172

Gln Gln Val Pro Phe Glu Pro Pro Thr

1 5

<210> 173

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 173

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 174

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 174

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 175

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 175

Gln Gln Val Pro Phe Glu Pro Pro Thr

1 5

<210> 176

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 176

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 177

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 177

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 178

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 178

Gln Gln Val Pro Phe Glu Pro Pro Thr

1 5

<210> 179

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 179

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 180

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 180

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggcaagtc gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct	240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa gtaccgttcg agcctcctac ttttggcgga	300
gggaccaagg ttgagatcaa a	321

<210> 181

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 181

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

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

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

Tyr	Gly	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
										50					55

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

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

Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys

<210> 182

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 182

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca	180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct	240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcaa gtaccgttcg agcctctac ttttggcgga	300
gggaccaagg ttgagatcaa acgtacgggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca	360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat	420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag	480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg	540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc	600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt	642