(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0049764
(43) 공개일자 2020년05월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/36 (2006.01) *A61P 7/04* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/36 (2013.01)
A61P 7/04 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2020-7004043(분할)
(22) 출원일자(국제) 2018년09월27일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2018-7031342
원출원일자(국제) 2018년09월27일
심사청구일자 2019년03월11일
(85) 번역문제출일자 2020년02월11일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2018/035832
(87) 국제공개번호 WO 2019/065795
국제공개일자 2019년04월04일
(30) 우선권주장
JP-P-2017-189647 2017년09월29일 일본(JP)

(71) 출원인
추가이 세이야쿠 가부시키가이샤
일본국 도쿄도 기타쿠 우키마 5쵸메 5반 1고
(72) 발명자
데라니시 유리
일본 시즈오카켄 고템바시 고마카도 1초메 135반치 추가이세이야쿠 가부시키가이샤 내
가토 가즈키
일본 시즈오카켄 고템바시 고마카도 1초메 135반치 추가이세이야쿠 가부시키가이샤 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 발명의 명칭 **혈액 응고 제 VIII 인자(FVIII) 보인자 기능 대체 활성을 갖는 다중특이성 항원 결합 분자 및 당해 분자를 유효 성분으로서 함유하는 약학적 제제**

(57) 요 약

FIX 활성화 저해 활성은 상승시키지 않고, 또한 FVIII 보인자 기능 대체 활성을 상승시키는 이중특이성 항체를 발견하는 것에 성공했다.

(52) CPC특허분류
C07K 2317/31 (2013.01)
C07K 2317/56 (2013.01)
(72) 발명자
고가 히카루
일본 시즈오카켄 고템바시 고마카도 1초메 135반치 추가이세이야쿠 가부시키가이샤 내
이가와 도모유키
일본 시즈오카켄 고템바시 고마카도 1초메 135반치 추가이세이야쿠 가부시키가이샤 내
야마구치 가즈키
일본 시즈오카켄 고템바시 고마카도 1초메 135반치 추가이세이야쿠 가부시키가이샤 내
소에다 데쓰히로
일본 시즈오카켄 고템바시 고마카도 1초메 135반치 추가이세이야쿠 가부시키가이샤 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

혈액 응고 제 IX 인자 및/또는 활성화 혈액 응고 제 IX 인자에 결합하는 제 1 항원 결합 부위, 및 혈액 응고 제 X 인자에 결합하는 제 2 항원 결합 부위를 포함하는, 혈액 응고 제 VIII 인자의 기능을 대체하는 기능을 갖는 다중특이성 항원 결합 분자로서,

상기 제 1 항원 결합 부위가 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인(Q499)은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하고,

상기 경쇄 가변 도메인(QNK131)은 서열번호 162의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 163의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 164의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하고, 또한

상기 제 2 항원 결합 부위가 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인(J327)은 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하고,

상기 경쇄 가변 도메인(JNL095)은 서열번호 165의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 166의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 167의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하고,

상기 HVR 중 적어도 1개의 HVR에 있어서 1 이상의 아미노산 잔기가 다른 아미노산으로 치환되어 있거나, 결실되어 있거나, 혹은 삽입되어 있는,

상기 다중특이성 항원 결합 분자.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 제 1 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인에 있어서 Kabat 넘버링에 의한 31위, 34위, 97위, 98위, 100위, 100a위, 100b위 및 100e위의 아미노산 잔기로부터 선택되는 적어도 1개의 아미노산 잔기가 다른 아미노산으로 치환되어 있거나, 혹은 결실되어 있고,

상기 제 1 항원 결합 부위의 경쇄 가변 도메인에 있어서 Kabat 넘버링에 의한 26위, 27위, 30위, 31위, 32위, 53위, 55위, 92위, 93위, 95위 및 96위의 아미노산 잔기로부터 선택되는 적어도 1개의 아미노산 잔기가 다른 아미노산으로 치환 혹은 삽입되어 있고,

상기 제 2 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인에 있어서 Kabat 넘버링에 의한 31위, 51위, 56위, 57위, 59위, 61위, 62위, 65위 및 102위의 아미노산 잔기로부터 선택되는 적어도 1개의 아미노산 잔기가 다른 아미노산으로 치환되어 있고,

상기 제 2 항원 결합 부위의 경쇄 가변 도메인에 있어서 Kabat 넘버링에 의한 24위, 26위, 27위, 29위, 30위, 31위, 32위, 50위, 92위, 94위, 95위, 95a위 및 96위의 아미노산 잔기로부터 선택되는 적어도 1개의 아미노산 잔기가 다른 아미노산으로 치환되어 있거나, 혹은 결실되어 있는,

다중특이성 항원 결합 분자.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 제 1 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인에 있어서 Kabat 넘버링에 의한 31위의 아미노산 잔기가 히스티딘, 34위의 아미노산 잔기가 알라닌, 97위의 아미노산 잔기가 아스파르트산, 98위의 아미노산 잔기가 세린, 100위의 아미노산 잔기가 아스파르트산 또는 글루탐산, 100a위의 아미노산 잔기가 아스파르트산 또는 결실, 100b위의 아미노산 잔기가 알라닌 또는 히스티딘, 혹은 100e위의 아미노산 잔기가 히스티딘 또는 아이소류신이고,

상기 제 1 항원 결합 부위의 경쇄 가변 도메인에 있어서 Kabat 넘버링에 의한 26위의 아미노산 잔기가 트레오닌, 27위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 30위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 31위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 32위의 아미노산 잔기가 아스파르트산 또는 글루탐산, 53위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 55위의 아미노산 잔기가 글루탐산, 92위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 93위의 아미노산 잔기가 세린 또는 아스파르트산, 95위의 아미노산 잔기가 프롤린, 혹은 96위의 아미노산 잔기가 글라이신이고,

상기 제 2 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인에 있어서 Kabat 넘버링에 의한 31위의 아미노산 잔기가 아스파라긴, 글루타민 또는 히스티딘, 51위의 아미노산 잔기가 세린, 56위의 아미노산 잔기가 트레오닌 또는 아르기닌, 57위의 아미노산 잔기가 발린, 59위의 아미노산 잔기가 세린, 61위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 62위의 아미노산 잔기가 라이신, 65위의 아미노산 잔기가 아스파라긴 또는 글루타민, 혹은 102위의 아미노산 잔기가 발린이고,

상기 제 2 항원 결합 부위의 경쇄 가변 도메인에 있어서 Kabat 넘버링에 의한 24위의 아미노산 잔기가 트레오닌, 26위의 아미노산 잔기가 글루탐산, 27위의 아미노산 잔기가 글루타민, 29위의 아미노산 잔기가 세린, 30위의 아미노산 잔기가 글루타민, 세린 또는 글루탐산, 31위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 32위의 아미노산 잔기가 글루타민 또는 글루탐산, 50위의 아미노산 잔기가 글루타민, 92위의 아미노산 잔기가 알라닌, 94위의 아미노산 잔기가 아스파르트산, 95위의 아미노산 잔기가 아스파르트산 또는 알라닌, 95a위의 아미노산 잔기가 타이로신 또는 결실, 혹은 96위의 아미노산 잔기가 트레오닌인,

다중특이성 항원 결합 분자.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제 1 항원 결합 부위가 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하고,

중쇄 가변 도메인에 있어서

1) 서열번호 168의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 169의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 170의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(QH01);

2) 서열번호 171의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 172의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 173의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(QH02);

3) 서열번호 174의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 175의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 176의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(QH03);

4) 서열번호 177의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 178의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 179의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(QH04);

5) 서열번호 180의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 181의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 182의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(QH06); 또는

6) 서열번호 183의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 184의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 185의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(QH07)을 포함하고, 또한

경쇄 가변 도메인에 있어서,

1) 서열번호 186의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 188의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(QL21);

2) 서열번호 189의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 190의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 191의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(QL22);

3) 서열번호 192의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 193의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 194의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(QL23);

4) 서열번호 195의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 196의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 197의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(QL24);

5) 서열번호 198의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 199의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 200의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(QL25);

6) 서열번호 201의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 202의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 203의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(QL26);

7) 서열번호 204의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 205의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 206의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(QL28);

8) 서열번호 207의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 208의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 209의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(QL29);

9) 서열번호 210의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 211의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 212의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(QL30);

10) 서열번호 213의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 214의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 215의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(QL31);

11) 서열번호 216의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 217의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 218의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(QL32); 또는

12) 서열번호 219의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 220의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 221의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(QL33)을 포함하고, 또한

상기 제 2 항원 결합 부위가 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하고,

중쇄 가변 도메인에 있어서

1) 서열번호 222의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 223의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 224의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(JH01);

2) 서열번호 225의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 226의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 227의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(JH02);

3) 서열번호 228의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 229의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 230의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(JH03);

4) 서열번호 231의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 232의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 233의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(JH04);

5) 서열번호 234의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 235의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 236의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(JH05);

6) 서열번호 237의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 238의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 239의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(JH06);

7) 서열번호 240의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 241의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 242의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(JH07);

8) 서열번호 243의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 244의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 245의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(JH08);

9) 서열번호 246의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 247의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 248의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(JH09);

10) 서열번호 249의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 250의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 251의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(JH10); 또는

11) 서열번호 252의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 253의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 254의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(JH11)을 포함하고, 또한

경쇄 가변 도메인에 있어서,

1) 서열번호 255의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 256의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 257의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(JL01);

2) 서열번호 258의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 259의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 260의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(JL02);

3) 서열번호 261의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 262의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 263의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(JL03);

4) 서열번호 264의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 265의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 266의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(JL04);

5) 서열번호 267의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 268의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 269의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(JL05);

6) 서열번호 270의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 271의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 272의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(JL06);

7) 서열번호 273의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 274의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 275의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(JL07);

8) 서열번호 276의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 277의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 278의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(JL08);

9) 서열번호 279의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 280의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 281의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(JL09);

10) 서열번호 282의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 283의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 284의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(JL10); 또는

11) 서열번호 285의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 286의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 287의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(JL11)을 포함하는,

다중특이성 항원 결합 분자.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

상기 제 1 항원 결합 부위가 서열번호 45의 중쇄 가변 도메인(Q499)과 서열번호 13의 경쇄 가변 도메인(QNK131)을 포함하고, 또한 상기 제 2 항원 결합 부위가 서열번호 46의 중쇄 가변 도메인(J327)과 서열번호 31의 경쇄 가변 도메인(JNL095)을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인 또는 상기 경쇄 가변 도메인 중 적어도 1개의 가변 도메인에 있어서 1 이상의 아미노산 잔기가 다른 아미노산으로 치환되어 있거나, 결실되어 있거나, 혹은 삽입되어 있는, 다중특이성 항원 결합 분자.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

상기 제 1 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인에 있어서 Kabat 넘버링에 의한 31위, 34위, 39위, 97위, 98위, 100위, 100a위, 100b위 및 100e위의 아미노산 잔기로부터 선택되는 적어도 1개의 아미노산 잔기가 다른 아미노산으로 치환되어 있거나, 혹은 결실되어 있고,

상기 제 1 항원 결합 부위의 경쇄 가변 도메인에 있어서, Kabat 넘버링에 의한 26위, 27위, 30위, 31위, 32위, 38위, 45위, 53위, 55위, 60위, 70위, 76위, 79위, 80위, 83위, 85위, 92위, 93위, 95위 및 96위의 아미노산 잔기로부터 선택되는 적어도 1개의 아미노산 잔기가 다른 아미노산으로 치환 혹은 삽입되어 있고,

상기 제 2 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인에 있어서, Kabat 넘버링에 의한 28위, 31위, 39위, 51위, 56위, 57위, 59위, 61위, 62위, 65위, 67위, 73위, 82b위 및 102위의 아미노산 잔기로부터 선택되는 적어도 1개의 아미노산 잔기가 다른 아미노산으로 치환되어 있고,

상기 제 2 항원 결합 부위의 경쇄 가변 도메인에 있어서, Kabat 넘버링에 의한 3위, 8위, 15위, 24위, 26위, 27

위, 29위, 30위, 31위, 32위, 38위, 48위, 49위, 50위, 79위, 92위, 94위, 95위, 95a위 및 96위의 아미노산 잔기로부터 선택되는 적어도 1개의 아미노산 잔기가 다른 아미노산으로 치환되어 있거나, 혹은 결실되어 있는,

다중특이성 항원 결합 분자.

청구항 7

제 5 항 또는 제 6 항에 있어서,

상기 제 1 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인에 있어서, Kabat 넘버링에 의한 31위의 아미노산 잔기가 히스티딘, 34위의 아미노산 잔기가 알라닌, 39위의 아미노산 잔기가 글루탐산, 97위의 아미노산 잔기가 아스파르트산, 98위의 아미노산 잔기가 세린, 100위의 아미노산 잔기가 아스파르트산 또는 글루탐산, 100a위의 아미노산 잔기가 아스파르트산 또는 결실, 100b위의 아미노산 잔기가 알라닌 또는 히스티딘, 혹은 100e위의 아미노산 잔기가 히스티딘 또는 아이소류신이고,

상기 제 1 항원 결합 부위의 경쇄 가변 도메인에 있어서 Kabat 넘버링에 의한 26위의 아미노산 잔기가 트레오닌, 27위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 30위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 31위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 32위의 아미노산 잔기가 아스파르트산 또는 글루탐산, 38위의 아미노산 잔기가 라이신, 45위의 아미노산 잔기가 글루탐산, 53위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 55위의 아미노산 잔기가 글루탐산, 60위의 아미노산 잔기가 아스파르트산, 70위의 아미노산 잔기가 아스파르트산, 76위의 아미노산 잔기가 아스파라긴, 79위의 아미노산 잔기가 글루탐산, 80위의 아미노산 잔기가 프롤린 또는 알라닌, 83위의 아미노산 잔기가 메티오닌 또는 알라닌, 85위의 아미노산 잔기가 트레오닌, 92위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 93위의 아미노산 잔기가 세린 또는 아스파르트산, 95위의 아미노산 잔기가 프롤린, 혹은 96위의 아미노산 잔기가 글라이신이고,

상기 제 2 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인에 있어서 Kabat 넘버링에 의한 28위의 아미노산 잔기가 글루탐산, 31위의 아미노산 잔기가 아스파라긴, 글루타민 또는 히스티딘, 39위의 아미노산 잔기가 라이신, 51위의 아미노산 잔기가 세린, 56위의 아미노산 잔기가 트레오닌 또는 아르기닌, 57위의 아미노산 잔기가 발린, 59위의 아미노산 잔기가 세린, 61위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 62위의 아미노산 잔기가 라이신, 65위의 아미노산 잔기가 아스파라긴 또는 글루타민, 67위의 아미노산 잔기가 류신, 73위의 아미노산 잔기가 아이소류신, 82b위의 아미노산 잔기가 글루탐산 혹은 102위의 아미노산 잔기가 발린이고,

상기 제 2 항원 결합 부위의 경쇄 가변 도메인에 있어서 Kabat 넘버링에 의한 3위의 아미노산 잔기가 글루탐산, 8위의 아미노산 잔기가 프롤린, 15위의 아미노산 잔기가 류신, 24위의 아미노산 잔기가 트레오닌, 26위의 아미노산 잔기가 글루탐산, 27위의 아미노산 잔기가 글루타민, 29위의 아미노산 잔기가 세린, 30위의 아미노산 잔기가 글루타민, 세린 또는 글루탐산, 31위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 32위의 아미노산 잔기가 글루타민 또는 글루탐산, 38위의 아미노산 잔기가 글루탐산, 48위의 아미노산 잔기가 아이소류신, 49위의 아미노산 잔기가 타이로신, 50위의 아미노산 잔기가 글루타민, 79위의 아미노산 잔기가 글루탐산, 92위의 아미노산 잔기가 알라닌, 94위의 아미노산 잔기가 아스파르트산, 95위의 아미노산 잔기가 아스파르트산 또는 알라닌, 95a위의 아미노산 잔기가 타이로신 또는 결실, 혹은 96위의 아미노산 잔기가 트레오닌인,

다중특이성 항원 결합 분자.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제 1 항원 결합 부위가,

서열번호 56, 서열번호 57, 서열번호 58, 서열번호 59 또는 서열번호 60에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인(QH)과,

서열번호 61, 서열번호 62, 서열번호 63, 서열번호 64, 서열번호 65, 서열번호 66, 서열번호 67, 서열번호 68, 서열번호 69, 서열번호 70, 서열번호 71 또는 서열번호 72에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인(QL)을 포함하고, 또한

상기 제 2 항원 결합 부위가,

서열번호 73, 서열번호 74, 서열번호 75, 서열번호 76, 서열번호 77, 서열번호 78, 서열번호 79, 서열번호 80, 서열번호 81, 서열번호 82 또는 서열번호 83에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인(JH)과,

서열번호 84, 서열번호 85, 서열번호 86, 서열번호 87, 서열번호 88, 서열번호 89, 서열번호 90, 서열번호 91, 서열번호 92, 서열번호 93 또는 서열번호 94에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인(JL)을 포함하는,

다중특이성 항원 결합 분자.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제 1 항원 결합 부위는 이하의 (1) 또는 (2)에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 정상 영역을 포함하고, 또한 상기 제 2 항원 결합 부위는 상기 제 1 항원 결합 부위에 포함되는 정상 영역과는 상이한 이하의 (1) 또는 (2)에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 정상 영역을 포함하는, 다중특이성 항원 결합 분자:

(1) 중쇄 정상 영역으로서 서열번호 119 및 경쇄 정상 영역으로서 서열번호 100

(2) 중쇄 정상 영역으로서 서열번호 118및 경쇄 정상 영역으로서 서열번호 102.

청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서,

다중특이성 항원 결합 분자가 다중특이성 항체 또는 이중특이성 항체인, 다중특이성 항원 결합 분자.

청구항 11

혈액 응고 제 IX 인자 및/또는 활성화 혈액 응고 제 IX 인자에 결합하는 제 1 항체 중쇄 및 항체 경쇄, 및 혈액 응고 제 X 인자에 결합하는 제 2 항체 중쇄 및 항체 경쇄를 포함하는, 이하의 (a)~(v) 중 어느 것에 기재된 이중특이성 항체:

(a) 서열번호 120에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 126에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 138에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 149에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH01/QL21//JH01/JL01);

(b) 서열번호 121에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 127에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 138에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 149에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH02/QL22//JH01/JL01);

(c) 서열번호 122에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 128에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 139에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 150에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH03/QL23//JH02/JL02);

(d) 서열번호 122에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 129에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 139에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 150에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH03/QL24//JH02/JL02);

(e) 서열번호 121에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 127에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 140에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 151에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH02/QL22//JH03/JL03);

(f) 서열번호 121에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 127에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 141에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 152에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH02/QL22//JH04/JL04);

(g) 서열번호 121에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 127에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 139에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 150에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH02/QL22//JH02/JL02);

(h) 서열번호 123에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 130에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 139에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 150에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH04/QL25//JH02/JL02);

(i) 서열번호 123에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 131에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 139에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 150에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH04/QL26//JH02/JL02);

(j) 서열번호 123에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 131에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 142에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 153에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH04/QL26//JH05/JL05);

(k) 서열번호 123에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 132에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 142에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 153에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH04/QL28//JH05/JL05);

(l) 서열번호 123에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 132에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 143에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 154에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH04/QL28//JH06/JL06);

(m) 서열번호 123에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 133에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 142에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 153에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH04/QL29//JH05/JL05);

(n) 서열번호 123에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 133에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 143에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 154에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH04/QL29//JH06/JL06);

(o) 서열번호 124에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 134에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 144에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 155에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH06/QL30//JH07/JL07);

(p) 서열번호 123에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 135에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 145에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 156에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH04/QL31//JH08/JL08);

(q) 서열번호 124에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 136에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 144에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 155에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH06/QL32//JH07/JL07);

(r) 서열번호 124에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 136에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 146에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 157에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH06/QL32//JH09/JL09);

(s) 서열번호 124에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 134에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 147에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 158에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH06/QL30//JH10/JL10);

(t) 서열번호 125에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 137에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 148에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 159에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH07/QL33//JH11/JL11);

(u) (a)~(t)의 어느 항체가 인식하는 혈액 응고 제 IX 인자 및/또는 활성화 혈액 응고 제 IX 인자에 있어서의 에피토프와 혈액 응고 제 X 인자에 있어서의 에피토프의 양방과 동일한 에피토프에 결합하는 이중특이성 항체;

(v) (a)~(t)의 어느 항체가 인식하는 혈액 응고 제 IX 인자 및/또는 활성화 혈액 응고 제 IX 인자에 있어서의 에피토프와 혈액 응고 제 X 인자에 있어서의 에피토프에 대한 결합에 대해서 각각 경합하는 이중특이성 항체.

청구항 12

중쇄와 경쇄의 회합이 제어된 항원 결합 분자로서,

당해 항원 결합 분자에 있어서 중쇄와 경쇄에 있어서의 이하의 (a)~(c)에 나타내는 아미노산 잔기의 조로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1조 또는 2조 이상의 아미노산 잔기가 서로 전하적으로 반발하는 아미노산 잔기인

항원 결합 분자:

(a) 중쇄의 정상 영역(CH1)에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 175위의 아미노산 잔기, 및 경쇄 정상 영역(CL)에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 180위의 아미노산 잔기,

(b) CH1에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 175위의 아미노산 잔기, 및 CL에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 131위의 아미노산 잔기,

(c) CH1에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 147위 및 175위의 아미노산 잔기, 및 CL에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 131위 및 180위의 아미노산 잔기.

청구항 13

제 12 항에 있어서,

추가로, 중쇄 가변 영역과 경쇄 가변 영역의 계면을 형성하는 2잔기 이상의 아미노산 잔기가 서로 전하적으로 반발하는 아미노산 잔기인, 항원 결합 분자.

청구항 14

제 13 항에 있어서,

상기 서로 전하적으로 반발하는 아미노산 잔기가, 이하의 (a) 또는 (b)에 나타내는 아미노산 잔기의 조로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1조 또는 2조의 아미노산 잔기인, 항원 결합 분자:

(a) 중쇄 가변 영역에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 39위의 아미노산 잔기, 및 경쇄 가변 영역에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 38위의 아미노산 잔기,

(b) 중쇄 가변 영역에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 45위의 아미노산 잔기, 및 경쇄 가변 영역에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 44위의 아미노산 잔기.

청구항 15

제 12 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 서로 전하적으로 반발하는 아미노산 잔기가, 이하의 (X) 또는 (Y)의 어느 조에 포함되는 아미노산 잔기로부터 선택되는, 항원 결합 분자:

(X) 글루탐산(E), 아스파르트산(D),

(Y) 라이신(K), 아르기닌(R), 히스티딘(H).

청구항 16

제 12 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

항원 결합 분자가 이중특이성 항체인, 항원 결합 분자.

청구항 17

이하의 (1)~(3)의 공정을 포함하는, 중쇄와 경쇄의 회합이 제어된 항원 결합 분자의 제조 방법:

(1) 중쇄의 정상 영역(CH1) 및 경쇄 정상 영역(CL)을 코드하는 핵산을, 이하의 (a)~(c)에 나타내는 아미노산 잔기의 조로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1조 또는 2조 이상의 아미노산 잔기가 서로 전하적으로 반발하도록 핵산을 개변하는 공정,

(a) CH1에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 175위의 아미노산 잔기, 및 CL에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 180위의 아미노산 잔기

(b) CH1에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 175위의 아미노산 잔기, 및 CL에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 131위의 아미노산 잔기

(c) CH1에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 147위 및 175위의 아미노산 잔기, 및 CL에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 131위 및 180위의 아미노산 잔기

(2) 상기 개변된 핵산을 숙주 세포에 도입하고, 숙주 세포를 해당 핵산이 발현되도록 배양하는 공정,

(3) 상기 숙주 세포의 배양물로부터 항원 결합 분자를 회수하는 공정.

청구항 18

항원 결합 분자의 중쇄와 경쇄의 회합 제어 방법으로서,

이하의 (a)~(c)에 나타내는 아미노산 잔기의 조로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1조 또는 2조 이상의 아미노산 잔기가 서로 전하적으로 반발하는 아미노산 잔기가 되도록 핵산을 개변하는 것을 포함하는 방법:

(a) CH1에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 175위의 아미노산 잔기, 및 CL에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 180위의 아미노산 잔기,

(b) CH1에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 175위의 아미노산 잔기, 및 CL에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 131위의 아미노산 잔기,

(c) CH1에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 147위 및 175위의 아미노산 잔기, 및 CL에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 131위 및 180위의 아미노산 잔기.

청구항 19

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 기재된 다중특이성 항원 결합 분자, 제 10 항에 기재된 다중특이성 항체, 제 10 항, 제 11 항 또는 제 16 항에 기재된 이중특이성 항체, 또는 제 12 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 기재된 항원 결합 분자를 코드하는, 단리된 핵산.

청구항 20

제 19 항에 기재된 핵산을 포함하는, 숙주 세포.

청구항 21

다중특이성 항원 결합 분자, 다중특이성 항체, 이중특이성 항체 또는 항원 결합 분자를 제조하는 방법으로서, 다중특이성 항원 결합 분자, 다중특이성 항체, 이중특이성 항체 또는 항원 결합 분자가 제조되도록 제 20 항에 기재된 숙주 세포를 배양하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 22

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 기재된 다중특이성 항원 결합 분자, 제 10 항에 기재된 다중특이성 항체, 제 10 항, 제 11 항 또는 제 16 항에 기재된 이중특이성 항체, 또는 제 12 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 기재된 항원 결합 분자 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 약학적 제제.

청구항 23

제 22 항에 있어서,

출혈, 출혈을 수반하는 질환, 또는 출혈에 기인하는 질환의 예방 및/또는 치료에 이용되는 약학적 제제인, 약학적 제제.

청구항 24

제 23 항에 있어서,

출혈, 출혈을 수반하는 질환, 또는 출혈에 기인하는 질환이, 혈액 응고 제 VIII 인자 및/또는 활성화 혈액 응고 제 VIII 인자의 활성의 저하 내지 결손에 의해 발증 및/또는 진전하는 질환인, 약학적 제제.

청구항 25

제 24 항에 있어서,

혈액 응고 제 VIII 인자 및/또는 활성화 혈액 응고 제 VIII 인자의 활성의 저하 내지 결손에 의해 발증 및/또는 진전하는 질환이, 혈우병 A, 혈액 응고 제 VIII 인자 및/또는 활성화 혈액 응고 제 VIII 인자에 대한 인히비터

가 출현하고 있는 질환, 후천성 혈우병 또는 폰 빌레브란트병인, 약학적 제제.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 혈액 응고 제 VIII 인자(FVIII) 보인자 기능 대체 활성을 갖는 다중특이성 항원 결합 분자 및 그의 약학적 제제에 관한 것이다. 또한, 중쇄와 경쇄의 회합이 제어된 항원 결합 분자, 중쇄와 경쇄의 회합이 제어된 항원 결합 분자의 제조 방법, 항원 결합 분자의 중쇄와 경쇄의 회합 제어 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 혈우병 A는 선천성의 혈액 응고 제 VIII 인자(FVIII)의 기능 저하 또는 결손에 의한 출혈 이상증이다. 혈우병 A 환자의 출혈에 대해서는, FVIII 제제가 통상 투여된다(on-demand 투여). 또한, 근년에는, 출혈 이벤트를 막기 위해서, 예방적으로 FVIII 제제가 투여된다(비특허문헌 1, 2)(예방 투여). FVIII 제제의 혈중 반감기는 약 12~16시간 정도이다. 그러므로, 계속적인 예방을 위해서는, 주에 3회, FVIII 제제가 환자에게 투여된다(비특허문헌 3, 4). 또한, on-demand 투여에 있어서는, 재출혈을 막기 위해, FVIII 제제를 필요에 따라 일정 간격으로 추가 투여한다. 또한, FVIII 제제의 투여는 정맥내에 실시된다. 따라서, FVIII 제제와 비교해서 투여의 부담이 적은 약제가 강하게 요구되고 있었다.

[0003] 때때로, FVIII에 대한 항체(인히비터)가 혈우병 환자에게 발생한다. 인히비터는 FVIII 제제의 효과를 상쇄한다. 인히비터가 발생한 환자(인히비터 환자)의 출혈에 대해서는, 바이패스 제제가 투여된다. 그들의 작용 기서는 FVIII의 기능, 즉 활성화 혈액 응고 제 IX 인자(FIXa)에 의한 혈액 응고 제 X 인자(FX)의 활성화를 촉매하는 기능에 비의존이다. 그 때문에, 바이패스 제제가 출혈을 충분히 멈출 수 없는 경우가 있다. 따라서, 인히비터의 존재에 좌우되지 않고, FVIII의 기능을 대체하는 약제가 강하게 요구되고 있었다.

[0004] 이들 과제를 해결하는 수단으로서, FVIII의 기능을 대체하는 이중특이성 항체 및 그 사용이 보고되어 있다(특허문헌 1, 2, 3 및 4). FIXa와 FX에 대한 이중특이성 항체는, 양 인자를 근방에 위치하게 하는 것에 의해서, FVIII 보인자 기능 대체의 활성을 발휘하여, FVIII의 기능을 대체하는 것이 가능하다(비특허문헌 5). 해당 항체의 FVIII 보인자 기능 대체 활성은 FIXa와 FX에 대한 친화성 및 배향성을 최적화하는 것에 의해 향상시킬 수 있는 것이 보고되어 있다(비특허문헌 6). 또한, 해당 항체의 FVIII 보인자 기능 대체 활성은 IgG의 아이소타입, 다이설파이드 결합 패턴, 힌지 영역의 아미노산 서열, Fc 영역의 당쇄의 유무에 의해 영향을 받는 것이 알려져 있다(비특허문헌 7). 해당 항체 중 하나이고, 높은 FVIII 보인자 기능 대체 활성을 갖는 ACE910(Emicizumab)은 원숭이 혈우병 모델에서 지혈 효과를 발휘하는 것이 보고되어 있다(비특허문헌 8, 9). 또 ACE910(Emicizumab)은 정상인을 대상으로 한 임상 시험에 있어서, 우수한 약물 동태(긴 반감기)와 인용성이 확인되고(비특허문헌 10), 인히비터 비보유, 보유의 혈우병 A의 환자를 대상으로 한 임상 시험에 있어서, ACE910(Emicizumab)의 투여 전과 비교해서, ACE910(Emicizumab) 투여에 의해 현저한 출혈 횟수의 억제가 확인되었다(비특허문헌 11).

[0005] 이와 같이 임상 시험에 있어서 출혈 횟수의 억제 효과가 확인된 ACE910(Emicizumab)이지만, FVIII 결핍 혈장을 이용한 in vitro 트롬빈 생성 시험에서의 최대 트롬빈 생성량(Peak height)에 있어서의 ACE910(Emicizumab)에 의한 개선 효과는, 정상 레벨의 100U/dL의 FVIII과 비교해서 낮기 때문에(비특허문헌 8), 더한층의 약효 증강이 요망됨과 함께, 혈우병 A 환자의 편리성을 생각한 경우 비(比)활성 향상에 의한 가일층의 투여량의 감소 등이 가능한 FVIII 보인자 기능 대체 활성을 갖는 이중특이성 항체가 요망된다.

[0006] 일반적으로, 항체 의약품이 항원으로서 작용하여, 항항체(ADA) 산생이 유도되는 경우가 있다(비특허문헌 12). ADA(항ACE910(Emicizumab) 이디오타입 항체)가 출현한 혈우병 환자에게는 ACE910(Emicizumab)의 계속 투여가 곤란해지기 때문에, 그와 같은 환자에게 투여할 수 있는 FVIII 보인자 기능 대체 활성을 갖는 이중특이성 항체가 요망된다.

[0007] ACE910(Emicizumab)은 동물 면역으로부터 취득된 FIX 및/또는 FIXa, 및 FX를 인식하는 이중특이성 항체를 인간화하는 것에 의해 얻어진 hBS1을 리드 항체로 하고, 리드 항체에 다수의 아미노산 치환을 도입함으로써 다면적으로 최적화된 이중특이성 항체이며, 높은 FVIII 보인자 기능 대체 활성을 갖지만(비특허문헌 6, 특허문헌 4), 약효의 증강이나 비활성 향상을 위해서는, ACE910(Emicizumab)보다도 높은 최대 활성(FVIII 보인자 기능 대체 활성의 최대 활성)을 갖고, 또한 ACE910(Emicizumab)보다도 낮은 농도에서 FVIII 보인자 기능 대체 활성을 발휘할 수 있는 FVIII 기능 대체의 이중특이성 항체가 필요하다. 그러나, 지금까지 ACE910(Emicizumab)과 비교해서

최대 활성 및 농도의 관점에서 현저히 높은 FVIII 보인자 기능 대체 활성을 갖는 이중특이성 항체는 보고되어 있지 않다(특허문헌 4, 5).

[0008] 인간 정상 영역을 갖는 IgG 타입의 이중특이성 항체(한쪽 팔에 항원 A에 대한 결합특이성, 다른 쪽 팔에 항원 B에 대한 결합특이성을 갖는 인간 정상 영역을 갖는 IgG 타입의 항체)의 제작 방법으로서, 지금까지 몇 가지의 방법이 보고되어 있다. 일반적으로 IgG 타입의 이중특이성 항체는 2종류의 H쇄(즉 항원 A에 대한 H쇄와 항원 B에 대한 H쇄) 및 2종류의 L쇄(즉 항원 A에 대한 L쇄와 항원 B에 대한 L쇄)로 이루어진다. 이와 같은 IgG 타입의 이중특이성 항체를 발현시키는 경우, 2종류의 H쇄와 2종류의 L쇄를 발현시키기 위해, H2L2의 조합으로서는 10종류의 조합이 생각된다. 그 중 목적하는 결합특이성(한쪽 팔에 항원 A에 대한 결합특이성, 다른 쪽 팔에 항원 B에 대한 결합특이성을 갖는 IgG)을 갖는 조합은 1종류이다. 그 때문에, 목적하는 이중특이성 항체를 취득하기 위해서는, 10종류의 항체로부터 1종류의 목적하는 항체를 정제할 필요가 있어, 극히 효율이 낮고, 또한 곤란하다.

[0009] 이 문제를 해결하는 방법으로서, IgG H쇄의 CH3 영역에 아미노산 치환을 실시하는 것에 의해, 항원 A에 대한 H쇄와 항원 B에 대한 H쇄의 이종(異種)인 조합의 IgG를 우선적으로 분비시키는 방법이 보고되어 있다(특허문헌 6, 7, 8, 9 및 비특허문헌 13, 14). 이들에는, "knob; 돌기"와 "hole; 공극"이라는 물리적인 장애를 이용한 방법이나, 전하적인 반발을 이용한 방법이 보고되어 있다.

[0010] 더 효율 좋게 목적 분자를 얻기 위해서, 항원 A에 대한 L쇄와 항원 B에 대한 L쇄를 동일한 아미노산 서열로 한 공통 L쇄를 이용하는 방법이 보고되어 있다(특허문헌 10, 11). 그러나, 공통 L쇄를 이용하는 것에 의해, 항원에 대한 Affinity가 크게 저하될 가능성이 있어 반드시 최적한 방법은 아니다. 그 때문에, 이중특이성 항체가 2개의 항원에 강한 Affinity로 결합하기 위해서는, 항원 A에 대한 H쇄와 L쇄만이 회합하고, 항원 B에 대한 H쇄와 L쇄만이 회합하는 것이 바람직하다. 또, 가변 영역에 관계없이, 각각의 항원에 대한 H쇄와 L쇄를 회합화시키기 위해서, 가변 영역이 아니라, 정상 영역인 CH1과 CL 도메인에 아미노산 치환을 실시하는 방법이 보고되어 있다(특허문헌 7, 12, 13). 그러나, 목적으로 하는 이중특이성 항체를 효율적으로 생산하기에는 아직 개선의 여지가 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0011] (특허문헌 0001) WO 2005/035754

(특허문헌 0002) WO 2005/035756

(특허문헌 0003) WO 2006/109592

(특허문헌 0004) WO 2012/067176

(특허문헌 0005) WO 2017/110980

(특허문헌 0006) WO 1996/027011

(특허문헌 0007) WO 2006/106905

(특허문헌 0008) WO 2009/089004

(특허문헌 0009) WO 2010/129304

(특허문헌 0010) WO 98/050431

(특허문헌 0011) WO 2006/109592

(특허문헌 0012) WO 2007/147901

(특허문헌 0013) WO 2013/065708

비특허문헌

[0012] (비특허문헌 0001) Blood 58, 1-13(1981)

(비특허문헌 0002) Nature 312, 330-337(1984)

(비특허문헌 0003) Nature 312, 337-342(1984)

(비특허문헌 0004) Biochim.Biophys.Acta 871, 268-278(1986)

(비특허문헌 0005) Nat Med. 2012 Oct;18(10):1570-4.

(비특허문헌 0006) PLoS One. 2013;8(2):e57479.

(비특허문헌 0007) MAbs. 2015;7(1):120-8.

(비특허문헌 0008) J Thromb Haemost. 2014 Feb;12(2):206-213.

(비특허문헌 0009) Blood. 2014 Nov 13;124(20):3165-71.

(비특허문헌 0010) Blood. 2016, Vol. 127, 13

(비특허문헌 0011) New Eng J Med 2016, 374;21, 2044-2053

(비특허문헌 0012) Self/Nonself Volume 1, 2010 - Issue 4

(비특허문헌 0013) Protein Engineering. 1996, Vol. 9:617-621

(비특허문헌 0014) Nature Biotechnology. 1998, Vol. 16:677-681

발명의 내용

해결하려는 과제

[0013] 본 발명은 상기와 같은 상황에 비추어 이루어진 것으로, 혈액 응고 제 VIII 인자(FVIII) 보인자 기능 대체 활성을 갖는 다중특이성 항원 결합 분자 및 당해 분자를 유효 성분으로서 함유하는 약학적 제제의 제공을 과제로 한다.

[0014] 또한, 본 발명은 상기와 같은 상황에 비추어 이루어진 것으로, 중쇄와 경쇄의 회합이 제어된 항체, 중쇄와 경쇄의 회합이 제어된 항체의 제조 방법, 및 항체의 중쇄와 경쇄의 회합 제어 방법을 제공하는 것에 있다.

과제의 해결 수단

[0015] 본 발명자들은 FVIII 보인자 기능 대체 활성의 최대 활성 및 비활성이 높은 이중특이성 항체를 취득하기 위해, 인간 항체 라이브러리로부터 FVIII 보인자 기능 대체 활성을 갖는, ACE910(Emicizumab)과는 상이한 서열을 갖는 신규 경쇄를 취득하고, 당해 경쇄와 ACE910(Emicizumab)의 중쇄의 다양한 부위에 아미노산 치환을 도입한 이중특이성 항체를 제작한 바, FVIII 보인자 기능 대체 활성의 상승에 수반하여, 혈액 응고 제 IX 인자(FIX) 활성화 저해 활성도 상승하는 것을 지견했다.

[0016] 그래서 본 발명자들은 예의 검토를 행한 결과, FIX 활성화 저해 활성은 상승시키지 않고, 또한 FVIII 보인자 기능 대체 활성을 상승시키는 이중특이성 항체를 발견하는 것에 성공했다.

[0017] 또한, 본 발명자들은 회합의 제어에 제공하는 중쇄와 경쇄의 영역으로서, 중쇄의 정상 영역인 CH1 및 경쇄 정상 영역(CL)을 선택하고, 이들 CH1과 CL의 회합의 제어에 대하여, 예의 연구를 행했다. 그 결과, CH1과 CL의 계면에 존재하는 특정한 아미노산 잔기를 서로 전하적으로 반발하는 아미노산 잔기로 치환하는 것에 의해, 바람직하지 않은 CH1과 CL의 회합을 억제할 수 있고, 전술한 CH3에 knob과 hole을 단독으로 도입하는 개변을 이용하는 것보다도, 효율 좋게 헤테로 분자가 형성되는 것을 발견하는 것에 성공했다.

[0018] 본 발명은 이와 같은 지견에 기초하는 것으로, 구체적으로는 하기 〔1〕 ~ 〔25〕를 제공하는 것이다.

[0019] 〔1〕

[0020] 혈액 응고 제 IX 인자 및/또는 활성화 혈액 응고 제 IX 인자에 결합하는 제 1 항원 결합 부위, 및 혈액 응고 제 X 인자에 결합하는 제 2 항원 결합 부위를 포함하는, 혈액 응고 제 VIII 인자의 기능을 대체하는 기능을 갖는 다중특이성 항원 결합 분자로서,

[0021] 상기 제 1 항원 결합 부위가 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인(Q499)은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하고,

[0022] 상기 경쇄 가변 도메인(QNK131)은 서열번호 162의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 163의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 164의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하고, 또한

[0023] 상기 제 2 항원 결합 부위가 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인(J327)은 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하고,

[0024] 상기 경쇄 가변 도메인(JNL095)은 서열번호 165의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 166의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 167의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하고,

[0025] 상기 HVR 중 적어도 1개의 HVR에 있어서 1 이상의 아미노산 잔기가 다른 아미노산으로 치환되어 있거나, 결실되어 있거나, 혹은 삽입되어 있는,

[0026] 상기 다중특이성 항원 결합 분자.

[0027] 〔2〕

[0028] 상기 제 1 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인에 있어서 Kabat 넘버링에 의한 31위, 34위, 97위, 98위, 100위, 100a위, 100b위 및 100e위의 아미노산 잔기로부터 선택되는 적어도 1개의 아미노산 잔기가 다른 아미노산으로 치환되어 있거나, 혹은 결실되어 있고,

[0029] 상기 제 1 항원 결합 부위의 경쇄 가변 도메인에 있어서 Kabat 넘버링에 의한 26위, 27위, 30위, 31위, 32위, 53위, 55위, 92위, 93위, 95위 및 96위의 아미노산 잔기로부터 선택되는 적어도 1개의 아미노산 잔기가 다른 아미노산으로 치환 혹은 삽입되어 있고,

[0030] 상기 제 2 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인에 있어서 Kabat 넘버링에 의한 31위, 51위, 56위, 57위, 59위, 61위, 62위, 65위 및 102위의 아미노산 잔기로부터 선택되는 적어도 1개의 아미노산 잔기가 다른 아미노산으로 치환되어 있고,

[0031] 상기 제 2 항원 결합 부위의 경쇄 가변 도메인에 있어서 Kabat 넘버링에 의한 24위, 26위, 27위, 29위, 30위, 31위, 32위, 50위, 92위, 94위, 95위, 95a위 및 96위의 아미노산 잔기로부터 선택되는 적어도 1개의 아미노산 잔기가 다른 아미노산으로 치환되어 있거나, 혹은 결실되어 있는,

[0032] 〔1〕에 기재된 다중특이성 항원 결합 분자.

[0033] 〔3〕

[0034] 상기 제 1 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인에 있어서 Kabat 넘버링에 의한 31위의 아미노산 잔기가 히스티딘, 34위의 아미노산 잔기가 알라닌, 97위의 아미노산 잔기가 아스파르트산, 98위의 아미노산 잔기가 세린, 100위의 아미노산 잔기가 아스파르트산 또는 글루탐산, 100a위의 아미노산 잔기가 아스파르트산 또는 결실, 100b위의 아미노산 잔기가 알라닌 또는 히스티딘, 혹은 100e위의 아미노산 잔기가 히스티딘 또는 아이소류신이고,

[0035] 상기 제 1 항원 결합 부위의 경쇄 가변 도메인에 있어서 Kabat 넘버링에 의한 26위의 아미노산 잔기가 트레오닌, 27위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 30위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 31위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 32위의 아미노산 잔기가 아스파르트산 또는 글루탐산, 53위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 55위의 아미노산 잔기가 글루탐산, 92위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 93위의 아미노산 잔기가 세린 또는 아스파르트산, 95위의 아미노산 잔기가 프롤린, 혹은 96위의 아미노산 잔기가 글라이신이고,

[0036] 상기 제 2 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인에 있어서 Kabat 넘버링에 의한 31위의 아미노산 잔기가 아스파라긴, 글루타민 또는 히스티딘, 51위의 아미노산 잔기가 세린, 56위의 아미노산 잔기가 트레오닌 또는 아르기닌, 57위의 아미노산 잔기가 발린, 59위의 아미노산 잔기가 세린, 61위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 62위의 아미노산 잔기가 라이신, 65위의 아미노산 잔기가 아스파라긴 또는 글루타민, 혹은 102위의 아미노산 잔기가 발린이고,

[0037] 상기 제 2 항원 결합 부위의 경쇄 가변 도메인에 있어서 Kabat 넘버링에 의한 24위의 아미노산 잔기가

트레오닌, 26위의 아미노산 잔기가 글루탐산, 27위의 아미노산 잔기가 글루타민, 29위의 아미노산 잔기가 세린, 30위의 아미노산 잔기가 글루타민, 세린 또는 글루탐산, 31위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 32위의 아미노산 잔기가 글루타민 또는 글루탐산, 50위의 아미노산 잔기가 글루타민, 92위의 아미노산 잔기가 알라닌, 94위의 아미노산 잔기가 아스파르트산, 95위의 아미노산 잔기가 아스파르트산 또는 알라닌, 95a위의 아미노산 잔기가 타이로신 또는 결실, 혹은 96위의 아미노산 잔기가 트레오닌인,

[0038] 〔1〕 또는 〔2〕에 기재된 다중특이성 항원 결합 분자.

[0039] 〔4〕

[0040] 상기 제 1 항원 결합 부위가 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하고,

[0041] 중쇄 가변 도메인에 있어서

[0042] 1) 서열번호 168의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 169의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 170의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(QH01);

[0043] 2) 서열번호 171의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 172의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 173의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(QH02);

[0044] 3) 서열번호 174의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 175의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 176의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(QH03);

[0045] 4) 서열번호 177의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 178의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 179의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(QH04);

[0046] 5) 서열번호 180의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 181의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 182의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(QH06); 또는

[0047] 6) 서열번호 183의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 184의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 185의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(QH07);을 포함하고, 또한

[0048] 경쇄 가변 도메인에 있어서,

[0049] 1) 서열번호 186의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 188의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(QL21);

[0050] 2) 서열번호 189의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 190의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 191의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(QL22);

[0051] 3) 서열번호 192의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 193의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 194의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(QL23);

[0052] 4) 서열번호 195의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 196의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 197의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(QL24);

[0053] 5) 서열번호 198의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 199의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 200의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(QL25);

[0054] 6) 서열번호 201의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 202의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 203의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(QL26);

[0055] 7) 서열번호 204의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 205의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 206의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(QL28);

[0056] 8) 서열번호 207의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 208의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 209의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(QL29);

[0057] 9) 서열번호 210의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 211의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 212의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(QL30);

[0058] 10) 서열번호 213의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 214의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 215의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(QL31);

[0059] 11) 서열번호 216의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 217의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 218의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(QL32); 또는

[0060] 12) 서열번호 219의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 220의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 221의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(QL33)을 포함하고, 또한

[0061] 상기 제 2 항원 결합 부위가 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하고,

[0062] 중쇄 가변 도메인에 있어서

[0063] 1) 서열번호 222의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 223의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 224의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(JH01);

[0064] 2) 서열번호 225의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 226의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 227의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(JH02);

[0065] 3) 서열번호 228의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 229의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 230의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(JH03);

[0066] 4) 서열번호 231의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 232의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 233의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(JH04);

[0067] 5) 서열번호 234의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 235의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 236의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(JH05);

[0068] 6) 서열번호 237의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 238의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 239의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(JH06);

[0069] 7) 서열번호 240의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 241의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 242의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(JH07);

[0070] 8) 서열번호 243의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 244의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 245의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(JH08);

[0071] 9) 서열번호 246의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 247의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 248의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(JH09);

[0072] 10) 서열번호 249의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 250의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 251의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(JH10); 또는

[0073] 11) 서열번호 252의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 253의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 254의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(JH11)을 포함하고, 또한

[0074] 경쇄 가변 도메인에 있어서,

[0075] 1) 서열번호 255의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 256의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 257의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(JL01);

[0076] 2) 서열번호 258의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 259의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 260의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(JL02);

[0077] 3) 서열번호 261의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 262의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 263의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(JL03);

[0078] 4) 서열번호 264의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 265의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 266의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(JL04);

[0079] 5) 서열번호 267의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 268의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 269의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(JL05);

[0080] 6) 서열번호 270의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 271의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 272의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(JL06);

[0081] 7) 서열번호 273의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 274의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 275의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(JL07);

[0082] 8) 서열번호 276의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 277의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 278의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(JL08);

[0083] 9) 서열번호 279의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 280의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 281의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(JL09);

[0084] 10) 서열번호 282의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 283의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 284의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(JL10); 또는

[0085] 11) 서열번호 285의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 286의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 287의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(JL11)을 포함하는,

[0086] 〔1〕 ~ 〔3〕 중 어느 하나에 기재된 다중특이성 항원 결합 분자.

[0087] 〔5〕

[0088] 상기 제 1 항원 결합 부위가 서열번호 45의 중쇄 가변 도메인(Q499)과 서열번호 13의 경쇄 가변 도메인(QNK131)을 포함하고, 또한 상기 제 2 항원 결합 부위가 서열번호 46의 중쇄 가변 도메인(J327)과 서열번호 31의 경쇄 가변 도메인(JNL095)을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인 또는 상기 경쇄 가변 도메인 중 적어도 1개의 가변 도메인에 있어서 1 이상의 아미노산 잔기가 다른 아미노산으로 치환되어 있거나, 결실되어 있거나, 혹은 삽입되어 있는, 〔1〕에 기재된 다중특이성 항원 결합 분자.

[0089] 〔6〕

[0090] 상기 제 1 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인에 있어서 Kabat 넘버링에 의한 31위, 34위, 39위, 97위, 98위, 100위, 100a위, 100b위 및 100e위의 아미노산 잔기로부터 선택되는 적어도 1개의 아미노산 잔기가 다른 아미노산으로 치환되어 있거나, 혹은 결실되어 있고,

[0091] 상기 제 1 항원 결합 부위의 경쇄 가변 도메인에 있어서, Kabat 넘버링에 의한 26위, 27위, 30위, 31위, 32위, 38위, 45위, 53위, 55위, 60위, 70위, 76위, 79위, 80위, 83위, 85위, 92위, 93위, 95위 및 96위의 아미노산 잔기로부터 선택되는 적어도 1개의 아미노산 잔기가 다른 아미노산으로 치환 혹은 삽입되어 있고,

[0092] 상기 제 2 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인에 있어서, Kabat 넘버링에 의한 28위, 31위, 39위, 51위, 56위, 57위, 59위, 61위, 62위, 65위, 67위, 73위, 82b위 및 102위의 아미노산 잔기로부터 선택되는 적어도 1개의 아미노산 잔기가 다른 아미노산으로 치환되어 있고,

[0093] 상기 제 2 항원 결합 부위의 경쇄 가변 도메인에 있어서, Kabat 넘버링에 의한 3위, 8위, 15위, 24위, 26위, 27위, 29위, 30위, 31위, 32위, 38위, 48위, 49위, 50위, 79위, 92위, 94위, 95위, 95a위 및 96위의 아미노산 잔기로부터 선택되는 적어도 1개의 아미노산 잔기가 다른 아미노산으로 치환되어 있거나, 혹은 결실되어 있는,

[0094] 〔5〕에 기재된 다중특이성 항원 결합 분자.

[0095] 〔7〕

[0096] 상기 제 1 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인에 있어서, Kabat 넘버링에 의한 31위의 아미노산 잔기가 히스티딘, 34위의 아미노산 잔기가 알라닌, 39위의 아미노산 잔기가 글루탐산, 97위의 아미노산 잔기가 아스파르트산, 98위의 아미노산 잔기가 세린, 100위의 아미노산 잔기가 아스파르트산 또는 글루탐산, 100a위의 아미노산 잔기가 아스파르트산 또는 결실, 100b위의 아미노산 잔기가 알라닌 또는 히스티딘, 혹은 100e위의 아미노산 잔기가 히스티딘 또는 아이소류신이고,

[0097] 상기 제 1 항원 결합 부위의 경쇄 가변 도메인에 있어서 Kabat 넘버링에 의한 26위의 아미노산 잔기가 트레오닌, 27위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 30위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 31위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 32위의 아미노산 잔기가 아스파르트산 또는 글루탐산, 38위의 아미노산 잔기가 라이신, 45위의 아미노산 잔기가 글루탐산, 53위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 55위의 아미노산 잔기가 글루탐산, 60위의 아미노산 잔기가 아스파르트산, 70위의 아미노산 잔기가 아스파르트산, 76위의 아미노산 잔기가 아스파라긴, 79위의 아미노산 잔기가 글루탐산, 80위의 아미노산 잔기가 프롤린 또는 알라닌, 83위의 아미노산 잔기가 메티오닌 또는 알라닌, 85위의 아미노산 잔기가 트레오닌, 92위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 93위의 아미노산 잔기가 세린 또는 아스

파르트산, 95위의 아미노산 잔기가 프롤린, 혹은 96위의 아미노산 잔기가 글라이신이고,

[0098] 상기 제 2 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인에 있어서 Kabat 넘버링에 의한 28위의 아미노산 잔기가 글루탐산, 31위의 아미노산 잔기가 아스파라긴, 글루타민 또는 히스티딘, 39위의 아미노산 잔기가 라이신, 51위의 아미노산 잔기가 세린, 56위의 아미노산 잔기가 트레오닌 또는 아르기닌, 57위의 아미노산 잔기가 발린, 59위의 아미노산 잔기가 세린, 61위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 62위의 아미노산 잔기가 라이신, 65위의 아미노산 잔기가 아스파라긴 또는 글루타민, 67위의 아미노산 잔기가 류신, 73위의 아미노산 잔기가 아이소류신, 82b위의 아미노산 잔기가 글루탐산 혹은 102위의 아미노산 잔기가 발린이고,

[0099] 상기 제 2 항원 결합 부위의 경쇄 가변 도메인에 있어서 Kabat 넘버링에 의한 3위의 아미노산 잔기가 글루탐산, 8위의 아미노산 잔기가 프롤린, 15위의 아미노산 잔기가 류신, 24위의 아미노산 잔기가 트레오닌, 26위의 아미노산 잔기가 글루탐산, 27위의 아미노산 잔기가 글루타민, 29위의 아미노산 잔기가 세린, 30위의 아미노산 잔기가 글루타민, 세린 또는 글루탐산, 31위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 32위의 아미노산 잔기가 글루타민 또는 글루탐산, 38위의 아미노산 잔기가 글루탐산, 48위의 아미노산 잔기가 아이소류신, 49위의 아미노산 잔기가 타이로신, 50위의 아미노산 잔기가 글루타민, 79위의 아미노산 잔기가 글루탐산, 92위의 아미노산 잔기가 알라닌, 94위의 아미노산 잔기가 아스파르트산, 95위의 아미노산 잔기가 아스파르트산 또는 알라닌, 95a위의 아미노산 잔기가 타이로신 또는 결실, 혹은 96위의 아미노산 잔기가 트레오닌인,

[0100] 〔5〕 또는 〔6〕에 기재된 다중특이성 항원 결합 분자.

[0101] 〔8〕

[0102] 상기 제 1 항원 결합 부위가,

[0103] 서열번호 56, 서열번호 57, 서열번호 58, 서열번호 59 또는 서열번호 60에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인(QH)과,

[0104] 서열번호 61, 서열번호 62, 서열번호 63, 서열번호 64, 서열번호 65, 서열번호 66, 서열번호 67, 서열번호 68, 서열번호 69, 서열번호 70, 서열번호 71 또는 서열번호 72에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인(QL)을 포함하고, 또한

[0105] 상기 제 2 항원 결합 부위가,

[0106] 서열번호 73, 서열번호 74, 서열번호 75, 서열번호 76, 서열번호 77, 서열번호 78, 서열번호 79, 서열번호 80, 서열번호 81, 서열번호 82 또는 서열번호 83에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인(JH)과,

[0107] 서열번호 84, 서열번호 85, 서열번호 86, 서열번호 87, 서열번호 88, 서열번호 89, 서열번호 90, 서열번호 91, 서열번호 92, 서열번호 93 또는 서열번호 94에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인(JL)을 포함하는,

[0108] 〔1〕 ~ 〔7〕 중 어느 하나에 기재된 다중특이성 항원 결합 분자.

[0109] 〔9〕

[0110] 상기 제 1 항원 결합 부위는 이하의 (1) 또는 (2)에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 정상 영역을 포함하고, 또한 상기 제 2 항원 결합 부위는 상기 제 1 항원 결합 부위에 포함되는 정상 영역과는 상이한 이하의 (1) 또는 (2)에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 정상 영역을 포함하는, 〔1〕 ~ 〔8〕 중 어느 하나에 기재된 다중특이성 항원 결합 분자:

[0111] (1) 중쇄 정상 영역으로서 서열번호 119 및 경쇄 정상 영역으로서 서열번호 100

[0112] (2) 중쇄 정상 영역으로서 서열번호 118 및 경쇄 정상 영역으로서 서열번호 102.

[0113] 〔10〕

[0114] 다중특이성 항원 결합 분자가 다중특이성 항체 또는 이중특이성 항체인, 〔1〕 ~ 〔9〕 중 어느 한 항에 기재된 다중특이성 항원 결합 분자.

[0115] 〔11〕

[0116] 혈액 응고 제 IX 인자 및/또는 활성화 혈액 응고 제 IX 인자에 결합하는 제 1 항체 중쇄 및 항체 경쇄, 및 혈액 응고 제 X 인자에 결합하는 제 2 항체 중쇄 및 항체 경쇄를 포함하는, 이하의 (a)~(v) 중 어느 것에 기재된 이

중특이성 항체:

[0117] (a) 서열번호 120에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 126에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 138에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 149에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH01/QL21//JH01/JL01);

[0118] (b) 서열번호 121에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 127에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 138에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 149에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH02/QL22//JH01/JL01);

[0119] (c) 서열번호 122에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 128에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 139에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 150에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH03/QL23//JH02/JL02);

[0120] (d) 서열번호 122에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 129에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 139에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 150에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH03/QL24//JH02/JL02);

[0121] (e) 서열번호 121에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 127에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 140에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 151에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH02/QL22//JH03/JL03);

[0122] (f) 서열번호 121에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 127에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 141에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 152에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH02/QL22//JH04/JL04);

[0123] (g) 서열번호 121에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 127에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 139에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 150에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH02/QL22//JH02/JL02);

[0124] (h) 서열번호 123에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 130에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 139에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 150에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH04/QL25//JH02/JL02);

[0125] (i) 서열번호 123에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 131에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 139에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 150에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH04/QL26//JH02/JL02);

[0126] (j) 서열번호 123에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 131에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 142에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 153에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH04/QL26//JH05/JL05);

[0127] (k) 서열번호 123에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 132에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 142에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 153에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH04/QL28//JH05/JL05);

[0128] (l) 서열번호 123에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 132에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 143에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 154에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH04/QL28//JH06/JL06);

[0129] (m) 서열번호 123에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 133에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 142에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 153에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH04/QL29//JH05/JL05);

[0130] (n) 서열번호 123에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 133에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 143에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 154에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH04/QL29//JH06/JL06);

[0131] (o) 서열번호 124에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 134에 기재된 아미노산 서열을

포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 144에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 155에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH06/QL30//JH07/JL07);

[0132] (p) 서열번호 123에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 135에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 145에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 156에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH04/QL31//JH08/JL08);

[0133] (q) 서열번호 124에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 136에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 144에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 155에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH06/QL32//JH07/JL07);

[0134] (r) 서열번호 124에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 136에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 146에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 157에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH06/QL32//JH09/JL09);

[0135] (s) 서열번호 124에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 134에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 147에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 158에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH06/QL30//JH10/JL10);

[0136] (t) 서열번호 125에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 137에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 148에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 159에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH07/QL33//JH11/JL11);

[0137] (u) (a)~(t)의 어느 항체가 인식하는 혈액 응고 제 IX 인자 및/또는 활성화 혈액 응고 제 IX 인자에 있어서의 에피토프와 혈액 응고 제 X 인자에 있어서의 에피토프의 양방과 동일한 에피토프에 결합하는 이중특이성 항체;

[0138] (v) (a)~(t)의 어느 항체가 인식하는 혈액 응고 제 IX 인자 및/또는 활성화 혈액 응고 제 IX 인자에 있어서의 에피토프와 혈액 응고 제 X 인자에 있어서의 에피토프에 대한 결합에 대해서 각각 경합하는 이중특이성 항체.

[0139] 〔12〕

[0140] 중쇄와 경쇄의 회합이 제어된 항원 결합 분자로서,

[0141] 당해 항원 결합 분자에 있어서 중쇄와 경쇄에 있어서의 이하의 (a)~(c)에 나타내는 아미노산 잔기의 조(組)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1조 또는 2조 이상의 아미노산 잔기가 서로 전하적으로 반발하는 아미노산 잔기인 항원 결합 분자:

[0142] (a) 중쇄의 정상 영역(CH1)에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 175위의 아미노산 잔기, 및 경쇄 정상 영역(CL)에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 180위의 아미노산 잔기,

[0143] (b) CH1에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 175위의 아미노산 잔기, 및 CL에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 131위의 아미노산 잔기,

[0144] (c) CH1에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 147위 및 175위의 아미노산 잔기, 및 CL에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 131위 및 180위의 아미노산 잔기.

[0145] 〔13〕

[0146] 추가로, 중쇄 가변 영역과 경쇄 가변 영역의 계면을 형성하는 2잔기 이상의 아미노산 잔기가 서로 전하적으로 반발하는 아미노산 잔기인, 〔12〕에 기재된 항원 결합 분자.

[0147] 〔14〕

[0148] 상기 서로 전하적으로 반발하는 아미노산 잔기가, 이하의 (a) 또는 (b)에 나타내는 아미노산 잔기의 조로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1조 또는 2조의 아미노산 잔기인, 〔13〕에 기재된 항원 결합 분자:

[0149] (a) 중쇄 가변 영역에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 39위의 아미노산 잔기, 및 경쇄 가변 영역에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 38위의 아미노산 잔기,

[0150] (b) 중쇄 가변 영역에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 45위의 아미노산 잔기, 및 경쇄 가변 영역에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 44위의 아미노산 잔기.

[0151] 〔15〕

[0152] 상기 서로 전하적으로 반발하는 아미노산 잔기가, 이하의 (X) 또는 (Y)의 어느 조에 포함되는 아미노산 잔기로부터 선택되는, 〔12〕 ~ 〔14〕 중 어느 하나에 기재된 항원 결합 분자:

[0153] (X) 글루탐산(E), 아스파르트산(D),

[0154] (Y) 라이신(K), 아르기닌(R), 히스티딘(H).

[0155] 〔16〕

[0156] 항원 결합 분자가 이중특이성 항체인, 〔12〕 ~ 〔15〕 중 어느 하나에 기재된 항원 결합 분자.

[0157] 〔17〕

[0158] 이하의 (1)~(3)의 공정을 포함하는, 중쇄와 경쇄의 회합이 제어된 항원 결합 분자의 제조 방법:

[0159] (1) 중쇄의 정상 영역(CH1) 및 경쇄 정상 영역(CL)을 코드하는 핵산을, 이하의 (a)~(c)에 나타내는 아미노산 잔기의 조로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1조 또는 2조 이상의 아미노산 잔기가 서로 전하적으로 반발하도록 핵산을 개변하는 공정,

[0160] (a) CH1에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 175위의 아미노산 잔기, 및 CL에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 180위의 아미노산 잔기

[0161] (b) CH1에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 175위의 아미노산 잔기, 및 CL에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 131위의 아미노산 잔기

[0162] (c) CH1에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 147위 및 175위의 아미노산 잔기, 및 CL에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 131위 및 180위의 아미노산 잔기

[0163] (2) 상기 개변된 핵산을 숙주 세포에 도입하고, 숙주 세포를 해당 핵산이 발현되도록 배양하는 공정,

[0164] (3) 상기 숙주 세포의 배양물로부터 항원 결합 분자를 회수하는 공정.

[0165] 〔18〕

[0166] 항원 결합 분자의 중쇄와 경쇄의 회합 제어 방법으로서,

[0167] 이하의 (a)~(c)에 나타내는 아미노산 잔기의 조로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1조 또는 2조 이상의 아미노산 잔기가 서로 전하적으로 반발하는 아미노산 잔기가 되도록 핵산을 개변하는 것을 포함하는 방법:

[0168] (a) CH1에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 175위의 아미노산 잔기, 및 CL에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 180위의 아미노산 잔기,

[0169] (b) CH1에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 175위의 아미노산 잔기, 및 CL에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 131위의 아미노산 잔기,

[0170] (c) CH1에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 147위 및 175위의 아미노산 잔기, 및 CL에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 131위 및 180위의 아미노산 잔기.

[0171] 〔19〕

[0172] 〔1〕 ~ 〔9〕 중 어느 하나에 기재된 다중특이성 항원 결합 분자, 〔10〕에 기재된 다중특이성 항체, 〔10〕, 〔11〕 또는 〔16〕에 기재된 이중특이성 항체, 또는 〔12〕 ~ 〔15〕 중 어느 하나에 기재된 항원 결합 분자를 코드하는, 단리된 핵산.

[0173] 〔20〕

[0174] 〔19〕에 기재된 핵산을 포함하는, 숙주 세포.

[0175] 〔21〕

[0176] 다중특이성 항원 결합 분자, 다중특이성 항체, 이중특이성 항체 또는 항원 결합 분자를 제조하는 방법으로서, 다중특이성 항원 결합 분자, 다중특이성 항체, 이중특이성 항체 또는 항원 결합 분자가 제조되도록 〔20〕에 기재된 숙주 세포를 배양하는 것을 포함하는, 방법.

[0177] 〔22〕

[0178] 〔1〕 ~ 〔9〕 중 어느 하나에 기재된 다중특이성 항원 결합 분자, 〔10〕에 기재된 다중특이성 항체, 〔10〕, 〔11〕 또는 〔16〕에 기재된 이중특이성 항체, 또는 〔12〕 ~ 〔15〕 중 어느 하나에 기재된 항원 결합 분자 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 약학적 제제.

[0179] 〔23〕

[0180] 출혈, 출혈을 수반하는 질환, 또는 출혈에 기인하는 질환의 예방 및/또는 치료에 이용되는 약학적 제제인, 〔22〕에 기재된 약학적 제제.

[0181] 〔24〕

[0182] 출혈, 출혈을 수반하는 질환, 또는 출혈에 기인하는 질환이, 혈액 응고 제 VIII 인자 및/또는 활성화 혈액 응고 제 VIII 인자의 활성의 저하 내지 결손에 의해 발증 및/또는 진전하는 질환인, 〔23〕에 기재된 약학적 제제.

[0183] 〔25〕

[0184] 혈액 응고 제 VIII 인자 및/또는 활성화 혈액 응고 제 VIII 인자의 활성의 저하 내지 결손에 의해 발증 및/또는 진전하는 질환이, 혈우병 A, 혈액 응고 제 VIII 인자 및/또는 활성화 혈액 응고 제 VIII 인자에 대한 인히비터가 출현하고 있는 질환, 후천성 혈우병 또는 폰 빌레브란트병인, 〔24〕에 기재된 약학적 제제.

[0185] 또한 본 발명은 이하에 관한 것이다.

[0186] 〔26〕

[0187] 의약품으로서의 사용을 위한, 〔1〕 ~ 〔9〕 중 어느 하나에 기재된 다중특이성 항원 결합 분자, 〔10〕에 기재된 다중특이성 항체, 〔10〕, 〔11〕 또는 〔16〕에 기재된 이중특이성 항체, 또는 〔12〕 ~ 〔15〕 중 어느 하나에 기재된 항원 결합 분자.

[0188] 〔27〕

[0189] 출혈, 출혈을 수반하는 질환, 또는 출혈에 기인하는 질환의 예방 및/또는 치료에 있어서의 사용을 위한, 〔1〕 ~ 〔9〕 중 어느 하나에 기재된 다중특이성 항원 결합 분자, 〔10〕에 기재된 다중특이성 항체, 또는 〔10〕 또는 〔11〕에 기재된 이중특이성 항체.

[0190] 〔28〕

[0191] FVIII 보인자 기능 대체에 있어서의 사용을 위한, 〔1〕 ~ 〔9〕 중 어느 하나에 기재된 다중특이성 항원 결합 분자, 〔10〕에 기재된 다중특이성 항체, 또는 〔10〕 또는 〔11〕에 기재된 이중특이성 항체.

[0192] 〔29〕

[0193] 출혈, 출혈을 수반하는 질환, 또는 출혈에 기인하는 질환의 치료를 위한 의약품의 제조에 있어서의, 〔1〕 ~ 〔9〕 중 어느 하나에 기재된 다중특이성 항원 결합 분자, 〔10〕에 기재된 다중특이성 항체, 또는 〔10〕 또는 〔11〕에 기재된 이중특이성 항체의 사용.

[0194] 〔30〕

[0195] FVIII 보인자 기능을 대체하기 위한 의약품의 제조에 있어서의, 〔1〕 ~ 〔9〕 중 어느 하나에 기재된 다중특이성 항원 결합 분자, 〔10〕에 기재된 다중특이성 항체, 또는 〔10〕 또는 〔11〕에 기재된 이중특이성 항체의 사용.

[0196] 〔31〕

[0197] 출혈, 출혈을 수반하는 질환, 또는 출혈에 기인하는 질환을 갖는 개체를 치료하는 방법으로서, 〔1〕 ~ 〔9〕 중 어느 하나에 기재된 다중특이성 항원 결합 분자, 〔10〕에 기재된 다중특이성 항체, 또는 〔10〕 또는 〔11〕에 기재된 이중특이성 항체의 유효량을 해당 개체에 투여하는 것을 포함하는, 방법.

[0198] 〔32〕

[0199] 개체 중에서 FVIII 보인자 기능을 대체하기 위한 방법으로서, FVIII 보인자 기능을 대체하기 위해서, 〔1〕 ~ 〔9〕 중 어느 하나에 기재된 다중특이성 항원 결합 분자, 〔10〕에 기재된 다중특이성 항체, 또는 〔10〕 또는

〔11〕에 기재된 이중특이성 항체의 유효량을 해당 개체에 투여하는 공정을 포함하는, 방법.

[0200] 또한 본 발명은 이하에 관한 것이다.

[0201] 〔33〕

[0202] 상기 공정(1)에 있어서, 서로 전하적으로 반발하는 아미노산 잔기가, 이하의 (X) 또는 (Y)의 어느 군에 포함되는 아미노산 잔기로부터 선택되도록 핵산을 개변하는 공정을 포함하는, 〔17〕에 기재된 항원 결합 분자의 제조 방법;

[0203] (X) 글루탐산(E), 아스파르트산(D),

[0204] (Y) 라이신(K), 아르기닌(R), 히스티딘(H).

[0205] 〔34〕

[0206] 추가로 상기 공정(1)에 있어서, 중쇄 가변 영역과 경쇄 가변 영역의 계면을 형성하는 2잔기 이상의 아미노산 잔기가 서로 전하적으로 반발하는 아미노산 잔기이도록 핵산을 개변하는 공정을 포함하는, 〔17〕 또는 〔33〕에 기재된 항원 결합 분자의 제조 방법.

[0207] 〔35〕

[0208] 상기 서로 전하적으로 반발하는 아미노산 잔기가, 이하의 (a) 또는 (b)에 나타내는 아미노산 잔기의 조로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 1조의 아미노산 잔기인, 〔34〕에 기재된 항원 결합 분자의 제조 방법;

[0209] (a) 중쇄 가변 영역에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 39위의 아미노산 잔기, 및 경쇄 가변 영역에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 38위의 아미노산 잔기,

[0210] (b) 중쇄 가변 영역에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 45위의 아미노산 잔기, 및 경쇄 가변 영역에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 44위의 아미노산 잔기.

[0211] 〔36〕

[0212] 상기 서로 전하적으로 반발하는 아미노산 잔기가, 이하의 (X) 또는 (Y)의 어느 조에 포함되는 아미노산 잔기로부터 선택되는, 〔34〕 또는 〔35〕에 기재된 항원 결합 분자의 제조 방법;

[0213] (X) 글루탐산(E), 아스파르트산(D),

[0214] (Y) 라이신(K), 아르기닌(R), 히스티딘(H).

[0215] 〔37〕

[0216] 상기 서로 전하적으로 반발하는 아미노산 잔기가, 이하의 (X) 또는 (Y)의 어느 조에 포함되는 아미노산 잔기로부터 선택되는, 〔18〕에 기재된 방법;

[0217] (X) 글루탐산(E), 아스파르트산(D),

[0218] (Y) 라이신(K), 아르기닌(R), 히스티딘(H).

[0219] 〔38〕

[0220] 추가로, 중쇄 가변 영역과 경쇄 가변 영역의 계면을 형성하는 2잔기 이상의 아미노산 잔기가 서로 전하적으로 반발하는 아미노산 잔기인, 〔18〕 또는 〔37〕에 기재된 방법.

[0221] 〔39〕

[0222] 상기 서로 전하적으로 반발하는 아미노산 잔기가, 이하의 (a) 또는 (b)에 나타내는 아미노산 잔기의 조로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 1조의 아미노산 잔기인, 〔38〕에 기재된 방법;

[0223] (a) 중쇄 가변 영역에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 39위의 아미노산 잔기, 및 경쇄 가변 영역에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 38위의 아미노산 잔기,

[0224] (b) 중쇄 가변 영역에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 45위의 아미노산 잔기, 및 경쇄 가변 영역에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 44위의 아미노산 잔기.

[0225] 〔40〕

[0226] 상기 서로 전하적으로 반발하는 아미노산 잔기가, 이하의 (X) 또는 (Y)의 어느 조에 포함되는 아미노산 잔기로부터 선택되는, 〔38〕 또는 〔39〕에 기재된 방법;

[0227] (X) 글루탐산(E), 아스파르트산(D),

[0228] (Y) 라이신(K), 아르기닌(R), 히스티딘(H).

[0229] 또한 본 발명은 이하에 관한 것이다.

[0230] 〔41〕

[0231] 이하의 (a)~(v) 중 어느 것에 기재된 〔1〕~〔7〕 중 어느 하나에 기재된 다중특이성 항원 결합 분자.

[0232] (a) 서열번호 56에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 61에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 73에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 84에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 다중특이성 항원 결합 분자(QH01/QL21//JH01/JL01);

[0233] (b) 서열번호 57에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 62에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 73에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 84에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 다중특이성 항원 결합 분자(QH02/QL22//JH01/JL01);

[0234] (c) 서열번호 58에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 63에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 74에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 85에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 다중특이성 항원 결합 분자(QH03/QL23//JH02/JL02);

[0235] (d) 서열번호 58에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 64에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 74에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 85에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 다중특이성 항원 결합 분자(QH03/QL24//JH02/JL02);

[0236] (e) 서열번호 57에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 62에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 75에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 86에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 다중특이성 항원 결합 분자(QH02/QL22//JH03/JL03);

[0237] (f) 서열번호 57에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 62에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 76에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 87에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 다중특이성 항원 결합 분자(QH02/QL22//JH04/JL04);

[0238] (g) 서열번호 57에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 62에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 74에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 85에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 다중특이성 항원 결합 분자(QH02/QL22//JH02/JL02);

[0239] (h) 서열번호 59에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 65에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 74에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 85에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 다중특이성 항원 결합 분자(QH04/QL25//JH02/JL02);

[0240] (i) 서열번호 59에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 66에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 74에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 85에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 다중특이성 항원 결합 분자(QH04/QL26//JH02/JL02);

[0241] (j) 서열번호 59에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 66에 기재된 아미

노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 77에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 88에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 다중특이성 항원 결합 분자(QH04/QL26//JH05/JL05);

[0242] (k) 서열번호 59에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 67에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 77에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 88에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 다중특이성 항원 결합 분자(QH04/QL28//JH05/JL05);

[0243] (l) 서열번호 59에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 67에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 78에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 89에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 다중특이성 항원 결합 분자(QH04/QL28//JH06/JL06);

[0244] (m) 서열번호 59에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 68에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 77에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 88에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 다중특이성 항원 결합 분자(QH04/QL29//JH05/JL05);

[0245] (n) 서열번호 59에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 68에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 78에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 89에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 다중특이성 항원 결합 분자(QH04/QL29//JH06/JL06);

[0246] (o) 서열번호 60에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 69에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 79에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 90에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 다중특이성 항원 결합 분자(QH06/QL30//JH07/JL07);

[0247] (p) 서열번호 59에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 70에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 80에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 91에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 다중특이성 항원 결합 분자(QH04/QL31//JH08/JL08);

[0248] (q) 서열번호 60에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 71에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 79에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 90에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 다중특이성 항원 결합 분자(QH06/QL32//JH07/JL07);

[0249] (r) 서열번호 60에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 71에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 81에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 92에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 다중특이성 항원 결합 분자(QH06/QL32//JH09/JL09);

[0250] (s) 서열번호 60에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 69에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 82에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 93에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 다중특이성 항원 결합 분자(QH06/QL30//JH10/JL10);

[0251] (t) 서열번호 105에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 72에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 83에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 94에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 다중특이성 항원 결합 분자(QH07/QL33//JH11/JL11);

[0252] (u) (a)~(t)의 어느 항체가 인식하는 혈액 응고 제 IX 인자 및/또는 활성화 혈액 응고 제 IX 인자에 있어서의 에피토프와 혈액 응고 제 X 인자에 있어서의 에피토프의 양방과 동일한 에피토프에 결합하는 다중특이성 항원 결합 분자;

[0253] (v) (a)~(t)의 어느 항체가 인식하는 혈액 응고 제 IX 인자 및/또는 활성화 혈액 응고 제 IX 인자에 있어서의 에피토프와 혈액 응고 제 X 인자에 있어서의 에피토프에 대한 결합에 대해서 각각 경합하는 다중특이성 항원 결합 분자.

[0254] 〔42〕

[0255] 혈액 응고 제 IX 인자 및/또는 활성화 혈액 응고 제 IX 인자에 결합하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인 및 항체 경쇄 가변 도메인, 및 혈액 응고 제 X 인자에 결합하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인 및 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는, 이하의 (a)~(v) 중 어느 것에 기재된 이중특이성 항체.

[0256] (a) 서열번호 56에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 61에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 73에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 84에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 이중특이성 항체. (QH01/QL21//JH01/JL01);

[0257] (b) 서열번호 57에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 62에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 73에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 84에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 이중특이성 항체. (QH02/QL22//JH01/JL01);

[0258] (c) 서열번호 58에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 63에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 74에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 85에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 이중특이성 항체. (QH03/QL23//JH02/JL02);

[0259] (d) 서열번호 58에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 64에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 74에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 85에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 이중특이성 항체. (QH03/QL24//JH02/JL02);

[0260] (e) 서열번호 57에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 62에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 75에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 86에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 이중특이성 항체. (QH02/QL22//JH03/JL03);

[0261] (f) 서열번호 57에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 62에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 76에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 87에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 이중특이성 항체. (QH02/QL22//JH04/JL04);

[0262] (g) 서열번호 57에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 62에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 74에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 85에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 이중특이성 항체. (QH02/QL22//JH02/JL02);

[0263] (h) 서열번호 59에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 65에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 74에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 85에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 이중특이성 항체. (QH04/QL25//JH02/JL02);

[0264] (i) 서열번호 59에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 66에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 74에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 85에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 이중특이성 항체. (QH04/QL26//JH02/JL02);

[0265] (j) 서열번호 59에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 66에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 77에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 88에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는

이중특이성 항체. (QH04/QL26//JH05/JL05);

[0266] (k) 서열번호 59에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 67에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 77에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 88에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 이중특이성 항체. (QH04/QL28//JH05/JL05);

[0267] (l) 서열번호 59에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 67에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 78에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 89에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 이중특이성 항체. (QH04/QL28//JH06/JL06);

[0268] (m) 서열번호 59에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 68에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 77에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 88에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 이중특이성 항체. (QH04/QL29//JH05/JL05);

[0269] (n) 서열번호 59에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 68에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 78에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 89에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 이중특이성 항체. (QH04/QL29//JH06/JL06);

[0270] (o) 서열번호 60에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 69에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 79에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 90에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 이중특이성 항체. (QH06/QL30//JH07/JL07);

[0271] (p) 서열번호 59에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 70에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 80에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 91에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 이중특이성 항체. (QH04/QL31//JH08/JL08);

[0272] (q) 서열번호 60에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 71에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 79에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 90에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 이중특이성 항체. (QH06/QL32//JH07/JL07);

[0273] (r) 서열번호 60에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 71에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 81에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 92에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 이중특이성 항체. (QH06/QL32//JH09/JL09);

[0274] (s) 서열번호 60에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 69에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 82에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 93에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 이중특이성 항체. (QH06/QL30//JH10/JL10);

[0275] (t) 서열번호 105에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 72에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 83에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 94에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 이중특이성 항체. (QH07/QL33//JH11/JL11);

[0276] (u) (a)~(t)의 어느 항체가 인식하는 혈액 응고 제 IX 인자 및/또는 활성화 혈액 응고 제 IX 인자에 있어서의 에피토프와 혈액 응고 제 X 인자에 있어서의 에피토프의 양방과 동일한 에피토프에 결합하는 이중특이성 항체;

[0277] (v) (a)~(t)의 어느 항체가 인식하는 혈액 응고 제 IX 인자 및/또는 활성화 혈액 응고 제 IX 인자에 있어서의 에피토프와 혈액 응고 제 X 인자에 있어서의 에피토프에 대한 결합에 대해서 각각 경합하는 이중특이성 항체.

도면의 간단한 설명

[0278] 도 1은 신규 L쇄를 갖는 이중특이성 항체의 항ACE910(Emicizumab) 이디오타입 항체와의 반응성을 나타낸 도면이다.

도 2는 FIX 활성화 저해 활성이 FX 활성화에 줄 수 있는 영향을 나타내는 도면이다.

도 3은 신규 L쇄의 개변 및 H쇄의 개변에 의한 FVIII 보인자 기능 대체 활성 및 FIX 활성화 저해 활성을 플롯한 도면이다.

도 4a는 H쇄 및 L쇄의 개변을 조합한 이중특이성 항체의 FVIII 보인자 기능 대체 활성의 농도 의존성을 나타내는 도면이다.

도 4b는 H쇄 및 L쇄의 개변을 조합한 이중특이성 항체의 FVIII 보인자 기능 대체 활성의 농도 의존성을 나타내는 도면이다.

도 5는 H쇄 및 L쇄의 개변을 조합한 이중특이성 항체의 트롬빈 생성 시험에 있어서의 트롬빈 생성량의 최대값(Peak height)을 나타내는 도면이다.

도 6은 제작한 이중특이성 항체의 ECM 결합을 나타내는 도면이다.

도 7은 제작한 이중특이성 항체의 항체 PK를 나타내는 도면이다.

도 8은 발현될 수 있는 미스페어의 종류를 나타내는 도면이다.

도 9a는 제작한 이중특이성 항체의 CIEX 분석 데이터를 나타내는 도면이다.

도 9b는 제작한 이중특이성 항체의 CIEX 분석 데이터를 나타내는 도면이다.

도 9c는 제작한 이중특이성 항체의 CIEX 분석 데이터를 나타내는 도면이다.

도 9d는 제작한 이중특이성 항체의 CIEX 분석 데이터를 나타내는 도면이다.

도 9e는 제작한 이중특이성 항체의 CIEX 분석 데이터를 나타내는 도면이다.

도 9f는 제작한 이중특이성 항체의 CIEX 분석 데이터를 나타내는 도면이다.

도 9g는 제작한 이중특이성 항체의 CIEX 분석 데이터를 나타내는 도면이다.

도 9h는 제작한 이중특이성 항체의 CIEX 분석 데이터를 나타내는 도면이다.

도 9i는 제작한 이중특이성 항체의 CIEX 분석 데이터를 나타내는 도면이다.

도 9j는 제작한 이중특이성 항체의 CIEX 분석 데이터를 나타내는 도면이다.

도 9k는 제작한 이중특이성 항체의 CIEX 분석 데이터를 나타내는 도면이다.

도 9l은 제작한 이중특이성 항체의 CIEX 분석 데이터를 나타내는 도면이다.

도 9m은 제작한 이중특이성 항체의 CIEX 분석 데이터를 나타내는 도면이다.

도 9n은 제작한 이중특이성 항체의 CIEX 분석 데이터를 나타내는 도면이다.

도 9o는 제작한 이중특이성 항체의 CIEX 분석 데이터를 나타내는 도면이다.

도 9p는 제작한 이중특이성 항체의 CIEX 분석 데이터를 나타내는 도면이다.

도 9q는 제작한 이중특이성 항체의 CIEX 분석 데이터를 나타내는 도면이다.

도 9r은 제작한 이중특이성 항체의 CIEX 분석 데이터를 나타내는 도면이다.

도 9s는 제작한 이중특이성 항체의 CIEX 분석 데이터를 나타내는 도면이다.

도 9t는 제작한 이중특이성 항체의 CIEX 분석 데이터를 나타내는 도면이다.

도 10은 신규 L쇄를 갖는 이중특이성 항체의 FVIII 보인자 기능 대체 활성을 측정한 결과를 나타내는 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0279] I. 정의

[0280] 본 명세서의 취지에서의 「억셉터 인간 프레임워크」는, 아래에서 정의하는 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 컨센서스 프레임워크에서 유래하는, 경쇄 가변 도메인(VL) 프레임워크 또는 중쇄 가변 도메인(VH) 프레임워크의 아미노산 서열을 포함하는, 프레임워크이다. 인간 면역글로불린 프레임워크 또는 인간 컨센서스 프레임워크에서 「유래하는」 억셉터 인간 프레임워크는, 그들의 동일한 아미노산 서열을 포함해도 되고, 또는 아미노산 서열의 변경을 포함하고 있어도 된다. 몇 가지의 태양에 있어서, 아미노산의 변경의 수는 10 이하, 9 이하, 8 이하, 7 이하, 6 이하, 5 이하, 4 이하, 3 이하 또는 2 이하이다. 몇 가지의 태양에 있어서, VL 억셉터 인간 프레임워크는, VL 인간 면역글로불린 프레임워크 서열 또는 인간 컨센서스 프레임워크 서열과 서열이 동일하다.

[0281] 「어피니티」는, 분자(예를 들면 항체)의 결합 부위 1개와, 분자의 결합 파트너(예를 들면 항원) 사이의, 비공유 결합적인 상호작용의 합계의 강도를 말한다. 특별히 표시하지 않는 한, 본 명세서에서 이용되는 「결합 어피니티」는, 어떤 결합쌍의 멤버(예를 들면 항체와 항원) 사이의 1:1 상호작용을 반영하는 고유의 결합 어피니티를 말한다. 분자 X의 그 파트너 Y에 대한 어피니티는 일반적으로 해리 상수(Kd)에 의해 나타낼 수 있다. 어피니티는 본 명세서에 기재된 것을 포함하는, 당해 기술 분야에 있어서 알려진 통상의 방법에 의해서 측정될 수 있다. 결합 어피니티를 측정하기 위한 구체적인 실례가 되는 및 예시적인 태양에 대해서는, 아래에서 기술한다.

[0282] 「어피니티 성숙」 항체는, 개변을 구비하고 있지 않은 친(親)항체와 비교해서, 1개 또는 복수의 초가변 영역(hypervariable region: HVR) 중에 항체의 항원에 대한 어피니티의 개선을 초래하는 1개 또는 복수의 개변을 수반하는 항체를 말한다.

[0283] 본 명세서 중에 기재되는 다중특이성 항원 결합 분자란, 적어도 2종류의 상이한 항원에 대해서 특이적으로 결합할 수 있는 제 1 항원 결합 부위와 제 2 항원 결합 부위를 포함한다.

[0284] 하나의 태양으로서, 제 1 항원 결합 부위와 제 2 항원 결합 부위는, 각각, 혈액 응고 제 IX 인자(FIX) 및/또는 활성화 혈액 응고 제 IX 인자(FIXa)와 혈액 응고 제 X 인자(FX)에 대해서 결합 활성을 갖고 있으면 되고, 예를 들면, 항체, Scaffold 분자(항체양(様) 분자), 펩타이드 등의 항원과의 결합에 필요한 부위, 또는 당해 부위를 포함하는 단편을 들 수 있다. Scaffold 분자란, 타겟 분자에 결합함으로써 기능을 발휘하는 분자이고, 적어도 1개의 표적 항원에 결합할 수 있는 입체구조적으로 안정된 폴리펩타이드이면, 어떠한 폴리펩타이드여도 이용할 수 있다. 그와 같은 폴리펩타이드의 예로서는, 예를 들면, 항체 가변 영역, 피브로넥틴(WO 2002/032925), Protein A 도메인(WO 1995/001937), LDL 수용체 A 도메인(WO 2004/044011, WO 2005/040229), 안키린(WO 2002/020565) 등 외에, Nygren 등(Current Opinion in Structural Biology, 7:463-469(1997), Journal of Immunol Methods, 290:3-28(2004)), Binz 등(Nature Biotech 23:1257-1266(2005)), Hosse 등(Protein Science 15:14-27(2006))에 기재된 분자를 들 수 있다. 또한, Curr Opin Mol Ther. 2010 Aug;12(4):487-95.나 Drugs. 2008;68(7):901-12.에 기재되어 있는 바와 같이 표적 항원에 결합할 수 있는 펩타이드 분자를 이용할 수도 있다.

[0285] 본 발명에 있어서의 폴리펩타이드란, 통상, 10 아미노산 정도 이상의 길이를 갖는 펩타이드, 및 단백질을 가리킨다. 또한, 통상, 생물 유래의 폴리펩타이드이지만 특별히 한정되지 않고, 예를 들면, 인공적으로 설계된 서열로 이루어지는 폴리펩타이드여도 된다. 또한, 천연 폴리펩타이드, 혹은 합성 폴리펩타이드, 재조합 폴리펩타이드 등 중 어느 것이어도 된다. 또, 상기의 폴리펩타이드의 단편도 또한 본 발명의 폴리펩타이드에 포함된다.

[0286] 하나의 태양으로서, 다중특이성 항원 결합 분자로서는, 적어도 2개의 상이한 항원, 혹은 항원은 동일하지만 2개의 상이한 에피토프에 대해서 특이적으로 결합할 수 있는 다중특이성 항체를 들 수 있다.

[0287] 하나의 태양에 있어서, 본 발명의 다중특이성 항체는 이중특이성 항체(bispecific antibody; BsAb)(2종 특이성 항체로 불리는 경우도 있음)이다.

[0288] 본 명세서에서 「FVIII 보인자 기능 대체 활성」, 「FVIII 대체 활성」 및 「FVIII의 기능을 대체하는 활성」은 동일 의미로 이용되고, FIX 및/또는 FIXa, 및 FX에 결합하여, FX의 활성화를 촉진하는(활성화 혈액 응고 제 X 인자(FXa) 산생을 촉진하는) 활성을 의미한다.

[0289] 일 태양에 있어서, FVIII 보인자 기능 대체 활성을 갖는 다중특이성 항원 결합 분자는 FIX 및/또는 FIXa, 및 FX에 결합하는 다중특이성 항원 결합 분자이다.

[0290] 특정한 일 태양에 있어서, FVIII 보인자 기능 대체 활성을 갖는 다중특이성 항원 결합 분자는 FIX 및/또는

FIXa, 및 FX에 결합하는 다중특이성 항체이다.

[0291] 또한, 다른 특정한 일 태양에 있어서, FIX 및/또는 FIXa, 및 FX에 결합하는 다중특이성 항체는 FIX 및/또는 FIXa, 및 FX에 결합하는 이중특이성 항체이다.

[0292] 용어 「FIX 및/또는 FIXa, 및 FX에 결합하는 이중특이성 항체」는 충분한 어피니티로 FIX 및/또는 FIXa, 및 FX와 결합할 수 있는 이중특이성 항체로서, 그 결과 그 항체가 FIX 및/또는 FIXa, 및 FX를 표적화했을 때에 진단제 및/또는 치료제로서 유용한 항체를 말한다. 일 태양에 있어서, 무관계한 비FIX 단백질, 비FIXa 단백질 또는 비FX 단백질에의 FIX 및/또는 FIXa, 및 FX에 결합하는 이중특이성 항체의 결합의 정도는, (예를 들면 방사 면역측정법(radioimmunoassay: RIA)에 의해) 측정했을 때, 항체의 FIX 및/또는 FIXa, 및 FX에 대한 결합의 약 10% 미만이다. 특정한 태양에 있어서, FIX 및/또는 FIXa, 및 FX에 결합하는 항체는, ≤100μM, ≤10μM, ≤1μM, ≤100nM, ≤10nM, ≤1nM, ≤0.1nM, ≤0.01nM 또는 ≤0.001nM(예를 들면 10^{-5}M 이하, 예를 들면 10^{-5}M~10^{-10}M, 예를 들면 10^{-6}M~10^{-10}M)의 해리 상수(Kd)를 갖는다. 특정한 태양에 있어서, FIX 및/또는 FIXa, 및 FX에 결합하는 이중특이성 항체는, 상이한 종으로부터의 FIX간, FIXa간 및 FX간에 각각 보존되어 있는 FIX, FIXa 및 FX의 에피토프에 결합한다.

[0293] 본 발명에 있어서, 「항체」라는 용어는 특정한 태양에 있어서 「항원 결합 분자」와 동일 의미로 이용된다. 본 발명에 있어서, 「항체」 또는 「항원 결합 분자」라는 용어는 가장 넓은 의미로 사용되고, 원하는 항원 결합 활성, 생물학적 활성을 나타내는 한, 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 항체 변이체(키메라 항체, 인간화 항체, 저분자화 항체(임의로 다른 분자가 부가되어 있어도 되는 항체 단편도 포함함), 다중특이성 항체 등)가 포함된다. 예를 들면, 본 발명에 있어서의 「항체」 또는 「항원 결합 분자」로서, Fab에 HAS 결합 스캐폴드가 부가된 분자(Fab 부분만 통상의 항체)를 들 수 있다. 또한, 본 발명에 있어서 「항체」는 폴리펩타이드 혹은 이종 다량체의 어느 것이어도 된다. 바람직한 항체는 모노클로날 항체, 키메라 항체, 인간화 항체, 인간 항체, Fc-fusion 항체, 및 항체 단편 등의 저분자화 항체이다.

[0294] 본 명세서에 있어서 사용하는 대로, 「항체」는 항원 결합 부위를 포함하는 결합 단백질을 가리킨다. 용어 「결합 부위」 또는 「항원 결합 부위」는 본 명세서에 있어서 사용하는 대로, 항원이 실제로 결합하는 항체 분자의 영역을 표시한다. 용어 「항원 결합 부위」는 항체 중쇄 가변 도메인(VH) 및 항체 경쇄 가변 도메인(VL)(VH/VL의 쌍)을 포함한다.

[0295] 「항체 단편」은, 완전 항체가 결합하는 항원에 결합하는 당해 완전 항체의 일부분을 포함하는, 당해 완전 항체 이외의 분자를 말한다. 항체 단편의 예는 이들로 한정되는 것은 아니지만, Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, $F(ab')_2$, 다이아보디, 선상 항체, 단쇄 항체 분자(예를 들면 scFv), 및 항체 단편으로 형성된 다중특이성 항체를 포함한다.

[0296] 참조 항체와 「동일한 에피토프에 결합하는 항체」는 경합 어세이에 있어서 그 참조 항체의 자신의 항원에 대한 결합을 50% 이상 저지하는 항체를 말하고, 또한 반대로 말하면, 참조 항체는 경합 어세이에 있어서 전술한 항체의 자신의 항원에 대한 결합을 50% 이상 저지한다. 예시적인 경합 어세이가 본 명세서에서 제공된다.

[0297] 용어 「키메라」 항체는 중쇄 및/또는 경쇄의 일부분이 특정한 공급원 또는 종에서 유래하는 한편, 중쇄 및/또는 경쇄의 나머지 부분이 상이한 공급원 또는 종에서 유래하는 항체를 말한다.

[0298] 항체의 「클래스」는 항체의 중쇄에 구비되는 정상 도메인 또는 정상 영역의 타입을 말한다. 항체에는 5개의 주요한 클래스가 있다: IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM이다. 그리고, 이 중 몇 가지는 서브클래스(아이소타입)로 더 나누어져도 된다. 예를 들면, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2이다. 상이한 클래스의 면역글로불린에 대응하는 중쇄 정상 도메인을 각각 α, δ, ε, γ 및 μ라고 부른다.

[0299] 어떤 제(예를 들면 약학적 제제)의 「유효량」은, 원하는 치료적 또는 예방적 결과를 달성하기 위해서 유효한, 필요한 용량에 있어서의 및 필요한 기간에 걸친 양을 말한다.

[0300] 본 명세서에서 용어 「Fc 영역」은 적어도 정상 영역의 일부분을 포함하는 면역글로불린 중쇄의 C 말단 영역을 정의하기 위해서 이용된다. 이 용어는 천연형 서열의 Fc 영역 및 변이체 Fc 영역을 포함한다. 일 태양에 있어서, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 Cys226으로부터 또는 Pro230으로부터, 중쇄의 카복실 말단까지 연장된다. 단, Fc 영역의 C 말단의 라이신(Lys447) 또는 글라이신-라이신(Gly446-Lys447)은 존재하고 있어도 하고 있지 않아도 된다. 본 명세서에서는 특별히 특정하지 않는 한, Fc 영역 또는 정상 영역 중의 아미노산 잔기의 번호 매김은, Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National

Institutes of Health, Bethesda, MD 1991에 기재된 EU 넘버링 시스템(EU 인덱스라고도 불림)에 따른다.

[0301] 「프레임워크」 또는 「FR」은 초가변 영역(HVR) 잔기 이외의 가변 도메인 잔기를 말한다. 가변 도메인의 FR은 통상 4개의 FR 도메인: FR1, FR2, FR3 및 FR4로 이루어진다. 그에 따라서, HVR 및 FR의 서열은 통상 다음의 순서로 VH(또는 VL)에 나타난다: FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4.

[0302] 용어 「전장 항체」, 「완전 항체」 및 「전부 항체」는, 본 명세서에서는 상호 교환 가능하게 이용되고, 천연형 항체 구조에 실질적으로 유사한 구조를 갖거나, 또는 본 명세서에서 정의하는 Fc 영역을 포함하는 중쇄를 갖는 항체를 말한다.

[0303] 용어 「숙주 세포」, 「숙주 세포주」 및 「숙주 세포 배양물」은 상호 교환 가능하게 이용되고, 외래 핵산이 도입된 세포(그와 같은 세포의 자손을 포함함)를 말한다. 숙주 세포는 「형질 전환체」 및 「형질 전환 세포」를 포함하고, 이것에는 초대의 형질 전환 세포 및 계대수에 따르지 않고 그 세포에서 유래하는 자손을 포함한다. 자손은 친세포와 핵산의 내용에 있어서 완전히 동일하지 않아도 되고, 변이를 포함하고 있어도 된다. 오리지널의 형질 전환 세포가 스크리닝되거나 또는 선택되었을 때에 이용된 것과 동일한 기능 또는 생물학적 활성을 갖는 변이체 자손도 본 명세서에서는 포함된다.

[0304] 「인간 항체」는 인간 혹은 인간 세포에 의해 산생된 항체 또는 인간 항체 레퍼토리 혹은 다른 인간 항체 코드 서열을 이용하는 비인간 공급원에서 유래하는 항체의 아미노산 서열에 대응하는 아미노산 서열을 구비하는 항체이다. 이 인간 항체의 정의는 비인간 항원 결합 잔기를 포함하는 인간화 항체를 명확히 제외하는 것이다.

[0305] 「인간 컨센서스 프레임워크」는 인간 면역글로불린 VL 또는 VH 프레임워크 서열의 선택군에 있어서 가장 공통되어 생기는 아미노산 잔기를 나타내는 프레임워크이다. 통상, 인간 면역글로불린 VL 또는 VH 서열의 선택은 가변 도메인 서열의 서브그룹으로부터이다. 통상, 서열의 서브그룹은 Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, NIH Publication 91-3242, Bethesda MD(1991), vols. 1-3에 있어서의 서브그룹이다. 일 태양에 있어서, VL에 대하여, 서브그룹은 상기의 Kabat 등에 의한 서브그룹 κI이다. 일 태양에 있어서, VH에 대하여, 서브그룹은 상기의 Kabat 등에 의한 서브그룹 III이다.

[0306] 「인간화」 항체는 비인간 HVR로부터의 아미노산 잔기 및 인간 FR로부터의 아미노산 잔기를 포함하는 키메라 항체를 말한다. 어떤 태양에서는 인간화 항체는 적어도 1개, 전형적으로는 2개의 가변 도메인의 실질적으로 모두를 포함하고, 당해 가변 영역에 있어서는, 모든 또는 실질적으로 모든 HVR(예를 들면 CDR)은 비인간 항체의 것에 대응하고, 또한 모든 또는 실질적으로 모든 FR은 인간 항체의 것에 대응한다. 인간화 항체는, 임의로, 인간 항체에서 유래하는 항체 정상 영역의 적어도 일부분을 포함해도 된다. 항체(예를 들면 비인간 항체)의 「인간화된 형태」는 인간화를 거친 항체를 말한다.

[0307] 본 명세서에서 이용되는 용어 「초가변 영역」 또는 「HVR」은, 서열에 있어서 초가변이고(「상보성 결정 영역」 또는 「CDR」(complementarity determining region)), 및/또는 구조적으로 정해진 루프(「초가변 루프」)를 형성하고, 및/또는 항원 접촉 잔기(「항원 접촉」)를 포함하는, 항체의 가변 도메인의 각 영역을 말한다. 통상, 항체는 6개의 HVR을 포함한다: VH에 3개(H1, H2, H3) 및 VL에 3개(L1, L2, L3)이다. 본 명세서에서의 예시적인 HVR은 이하의 것을 포함한다:

[0308] (a) 아미노산 잔기 26-32 (L1), 50-52 (L2), 91-96 (L3), 26-32 (H1), 53-55 (H2) 및 96-101 (H3)인 곳에서 생기는 초가변 루프(Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987));

[0309] (b) 아미노산 잔기 24-34 (L1), 50-56 (L2), 89-97 (L3), 31-35b (H1), 50-65 (H2) 및 95-102 (H3)인 곳에서 생기는 CDR(Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991));

[0310] (c) 아미노산 잔기 27c-36 (L1), 46-55 (L2), 89-96 (L3), 30-35b (H1), 47-58 (H2) 및 93-101 (H3)인 곳에서 생기는 항원 접촉(MacCallum et al. J. Mol. Biol. 262: 732-745(1996)); 및,

[0311] (d) HVR 아미노산 잔기 46-56 (L2), 47-56 (L2), 48-56 (L2), 49-56 (L2), 26-35 (H1), 26-35b (H1), 49-65 (H2), 93-102 (H3) 및 94-102 (H3)을 포함하는, (a), (b) 및/또는 (c)의 조합.

[0312] 특별히 나타내지 않는 한, HVR 잔기 및 가변 도메인 중의 다른 잔기(예를 들면 FR 잔기)는, 본 명세서에서는 상기의 Kabat 등에 따라서 번호 매겨진다.

[0313] 「이뮤노콘쥬게이트」는 1개 또는 복수의 이종 분자에 콘쥬게이트된 항체이다(이종 분자는 이에 한정되는 것은

아니지만, 세포상해제를 포함한다).

[0314] 「개체」 또는 「피험체」는 포유동물이다. 포유동물은 이들로 한정되는 것은 아니지만, 사육 동물(예를 들면 소, 양, 고양이, 개, 말), 영장류(예를 들면 인간, 및 원숭이 등의 비인간 영장류), 토끼 및 설치류(예를 들면 마우스 및 래트)를 포함한다. 특정한 태양에서는, 개체 또는 피험체는 인간이다.

[0315] 「단리된」 항체는 그 원래의 환경의 성분으로부터 분리된 것이다. 몇 가지의 태양에 있어서, 항체는, 예를 들면, 전기영동(예를 들면 SDS-PAGE, 등전점 분리법(isoelectric focusing: IEF), 캐필러리 전기영동) 또는 크로마토그래프(예를 들면 이온 교환 또는 역상 HPLC)로 측정하여, 95% 또는 99%를 초과하는 순도까지 정제된다. 항체의 순도의 평가를 위한 방법의 총설로서, 예를 들면, Flatman et al., J. Chromatogr. B 848:79-87 (2007)을 참조할 것.

[0316] 「단리된」 핵산은 그 원래의 환경의 성분으로부터 분리된 핵산 분자를 말한다. 단리된 핵산은 그 핵산 분자를 통상 포함하는 세포 중에 포함된 핵산 분자를 포함하지만, 그 핵산 분자는 염색체 밖에 존재하고 있거나 또는 본래의 염색체 상의 위치와는 상이한 염색체 상의 위치에 존재하고 있다.

[0317] 「FIX 및/또는 FIXa, 및 FX에 결합하는 이중특이성 항체를 코드하는 단리된 핵산」은 항체의 중쇄 및 경쇄(또는 그의 단편)를 코드하는 1개 또는 복수의 핵산 분자를 말하고, 1개의 벡터 또는 각각의 벡터에 올려져 있는 핵산 분자, 및 숙주 세포 중의 1개 또는 복수의 위치에 존재하고 있는 핵산 분자를 포함한다.

[0318] 본 명세서에서 말하는 용어 「모노클로날 항체」는 실질적으로 균일한 항체의 집단으로부터 얻어지는 항체를 말한다. 즉, 그 집단을 구성하는 개개의 항체는, 생길 수 있는 변이 항체(예를 들면 자연히 생기는 변이를 포함하는 변이 항체, 또는 모노클로날 항체 조제물의 제조 중에 발생하는 변이 항체. 그와 같은 변이체는 통상 약간량 존재하고 있다)를 제외하고, 동일하고 및/또는 동일한 에피토프에 결합한다. 상이한 결정기(에피토프)에 대한 상이한 항체를 전형적으로 포함하는 폴리클로날 항체 조제물과는 대조적으로, 모노클로날 항체 조제물의 각 모노클로날 항체는, 항원 상의 단일한 결정기에 대한 것이다. 따라서, 수식어 「모노클로날」은 실질적으로 균일한 항체의 집단으로부터 얻어지는 것이라는 항체의 특징을 나타내고, 어떠한 특정한 방법에 의한 항체의 제조를 요구하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 예를 들면, 본 발명에 따라서 이용되는 모노클로날 항체는 이들로 한정되는 것은 아니지만, 하이브리도마법, 재조합 DNA법, 파지 디스플레이법, 인간 면역글로불린 유전자좌의 전부 또는 일부를 포함한 트랜스제닉 동물을 이용하는 방법을 포함하는 다양한 수법에 의해 작성되어도 되고, 모노클로날 항체를 제작하기 위한 그와 같은 방법 및 다른 예시적인 방법은 본 명세서에 기재되어 있다.

[0319] 「천연형 항체」는 천연에 생기는 다양한 구조를 수반하는 면역글로불린 분자를 말한다. 예를 들면, 천연형 IgG 항체는 다이설파이드 결합되어 있는 2개의 동일한 경쇄와 2개의 동일한 중쇄로 구성되는 약 150,000돌턴의 헤테로사량체 당 단백질이다. N 말단으로부터 C 말단을 향해서, 각 중쇄는 가변 중쇄 도메인 또는 중쇄 가변 도메인이라고도 불리는 가변 영역(VH)을 갖고, 거기에 3개의 정상 도메인(CH1, CH2 및 CH3)이 이어진다. 마찬가지로, N 말단으로부터 C 말단을 향해서, 각 경쇄는 가변 경쇄 도메인 또는 경쇄 가변 도메인이라고도 불리는 가변 영역(VL)을 갖고, 거기에 정상 경쇄(CL) 도메인이 이어진다. 항체의 경쇄는 그 정상 도메인의 아미노산 서열에 기초하여, 카파(κ) 및 람다(λ)로 불리는 2개의 타입 중 1개에 귀속되어도 된다.

[0320] 용어 「첨부 문서」는 치료 용품의 상용 패키지에 통상 포함되고, 그와 같은 치료 용품의 사용에 관한, 적응증, 용법, 용량, 투여 방법, 병용 요법, 금기 및/또는 경고에 대한 정보를 포함하는 사용 설명서를 말하기 위해서 이용된다.

[0321] 참조 폴리펩타이드 서열에 대한 「퍼센트(%) 아미노산 서열 동일성」은, 최대의 퍼센트 서열 동일성을 얻도록 서열을 정렬시키고 또한 필요하면 갭을 도입한 후의, 또한 어떠한 보존적 치환도 서열 동일성의 일부로 생각하지 않는다고 했을 때의, 참조 폴리펩타이드 서열 중의 아미노산 잔기와 동일한 후보 서열 중의 아미노산 잔기의, 백분율비로서 정의된다. 퍼센트 아미노산 서열 동일성을 결정하는 목적의 얼라인먼트는, 당해 기술 분야에 있어서의 기술의 범위 내에 있는 여러 가지의 방법, 예를 들면 BLAST, BLAST-2, ALIGN, Megalign (DNASTAR) 소프트웨어, 또는 GENETYX(등록상표)(주식회사 제네틱스) 등의, 공적으로 입수 가능한 컴퓨터 소프트웨어를 사용하는 것에 의해 달성할 수 있다. 당업자는, 비교되는 서열의 전장에 걸쳐서 최대의 얼라인먼트를 달성하기 위해서 필요한 임의의 알고리즘을 포함하는, 서열의 얼라인먼트를 취하기 위한 적절한 파라미터를 결정할 수 있다.

[0322] ALIGN-2 서열 비교 컴퓨터 프로그램은 제넨테크사의 저작이고, 그 소스 코드는 미국 저작권청(U.S. Copyright Office, Wasington D.C., 20559)에 사용자용 서류와 함께 제출되어, 미국 저작권 등록번호 TXU510087로서 등록

되어 있다. ALIGN-2 프로그램은 제넨테크사(Genentech, Inc., South San Francisco, California)로부터 공적으로 입수 가능하고, 소스 코드로부터 컴파일해도 된다. ALIGN-2 프로그램은 Digital UNIX V4.0D를 포함하는 UNIX operating system상에서의 사용을 위해서 컴파일된다. 모든 서열 비교 파라미터는 ALIGN-2 프로그램에 의해 설정되고, 변동되지 않는다.

[0323] 아미노산 서열 비교에 ALIGN-2가 이용되는 상황에서는, 소여의 아미노산 서열 A의, 소여의 아미노산 서열 B에의, 또는 그것과의, 또는 그에 대한 % 아미노산 서열 동일성(혹은, 소여의 아미노산 서열 B에의, 또는 그것과의, 또는 그에 대한, 어떤 % 아미노산 서열 동일성을 갖거나 또는 포함하는 소여의 아미노산 서열 A라고 할 수도 있음)은, 다음과 같이 계산된다: 분율 X/Y의 100배. 여기에서, X는 서열 얼라인먼트 프로그램 ALIGN-2에 의해, 당해 프로그램의 A 및 B의 얼라인먼트에 있어서 동일한 일치로서 스코어된 아미노산 잔기의 수이고, Y는 B 중의 아미노산 잔기의 전체수이다. 아미노산 서열 A의 길이가 아미노산 서열 B의 길이와 동등하지 않은 경우, A의 B에의 % 아미노산 서열 동일성은 B의 A에의 % 아미노산 서열 동일성과 동등하지 않다는 것이 이해될 것이다. 특별히 명시하지 않는 한, 본 명세서에서 이용되는 모든 % 아미노산 서열 동일성값은 직전의 단락에서 기술한 대로 ALIGN-2 컴퓨터 프로그램을 이용하여 얻어지는 것이다.

[0324] 용어 「약학적 제제」는 그 중에 포함된 유효 성분의 생물학적 활성이 효과를 발휘할 수 있는 형태에 있는 조제물로서, 또한 제제가 투여되는 피험체에 허용할 수 없을 정도로 독성이 있는 추가의 요소를 포함하고 있지 않은 조제물을 말한다.

[0325] 「약학적으로 허용되는 담체」는 피험체에 대해서 무독한, 약학적 제제 중의 유효 성분 이외의 성분을 말한다. 약학적으로 허용되는 담체는 이들로 한정되는 것은 아니지만, 완충액, 부형제, 안정화제 또는 보존제를 포함한다.

[0326] 본 명세서에서 말하는 용어 「FIX」, 「FIXa」 및 「FX」는 특별히 표시하지 않는 한, 영장류(예를 들면 인간) 및 설치류(예를 들면 마우스 및 래트) 등의 포유동물을 포함하는, 임의의 척추동물 공급원으로부터의 임의의 천연형 「FIX」, 천연형 「FIXa」 및 천연형 「FX」를 말한다. 이 용어는, 「전장」의 프로세싱을 받고 있지 않은 「FIX」, 「FIXa」 및 「FX」도, 세포 중에서의 프로세싱의 결과 생기는 어떠한 형태의 「FIX」, 「FIXa」 및 「FX」도 포함한다. 이 용어는 또한, 자연히 생기는 「FIX」, 「FIXa」 및 「FX」의 변이체, 예를 들면 스플라이스 변이체나 대립 유전자 변이체도 포함한다.

[0327] 본 명세서에서 이용되는 「치료」(및 그의 문법상의 파생어, 예를 들면 「치료한다」, 「치료하는 것」 등)는 치료되는 개체의 자연 경과를 개변하는 것을 기도(企圖)한 임상적 개입을 의미하고, 예방을 위해서도, 임상적 병태의 경과 동안에도 실시될 수 있다. 치료의 바람직한 효과는 이들로 한정되는 것은 아니지만, 질환의 발생 또는 재발의 방지, 증상의 경감, 질환에 의한 임의의 직접적 또는 간접적인 병리적 영향의 감약, 전이의 방지, 질환의 진행 속도의 저감, 질환 상태의 회복 또는 완화, 및 관해(寬解) 또는 개선된 예후를 포함한다. 몇 가지의 태양에 있어서, 본 발명의 항체는 질환의 발증을 늦추거나, 또는 질환의 진행을 늦게 하기 위해서 이용된다.

[0328] 용어 「가변 영역」 또는 「가변 도메인」은 항체를 항원에 결합시키는 것에 관여하는, 항체의 중쇄 또는 경쇄의 도메인을 말한다. 천연형 항체의 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인(각각 VH 및 VL)은, 통상, 각 도메인이 4개의 보존된 프레임워크 영역(FR) 및 3개의 초가변 영역(HVR)을 포함하는 유사한 구조를 갖는다. (예를 들면 Kindt et al. Kuby Immunology, 6th ed., W.H. Freeman and Co., page 91 (2007) 참조.) 1개의 VH 또는 VL 도메인으로 항원 결합특이성을 주기에 충분하다. 또, 어떤 특정한 항원에 결합하는 항체는 당해 항원에 결합하는 항체로부터의 VH 또는 VL 도메인을 사용하여 각각 VL 또는 VH 도메인의 상보적 라이브러리를 스크리닝해서 단리되어도 된다. 예를 들면 Portolano et al., J. Immunol. 150:880-887 (1993); Clarkson et al., Nature 352:624-628 (1991) 참조.

[0329] 본 명세서에서 이용되는 용어 「벡터」는 그것이 연결된 다른 1개의 핵산을 증가시킬 수 있는 핵산 분자를 말한다. 이 용어는 자기 복제 핵산 구조로서의 벡터, 및 그것이 도입된 숙주 세포의 게놈 중에 집어넣어지는 벡터를 포함한다. 어느 벡터는 자신이 동작적으로 연결된 핵산의 발현을 초래할 수 있다. 그와 같은 벡터는, 본 명세서에서는 「발현 벡터」라고도 칭해진다.

[0330] II. 조성물 및 방법

[0331] 일 국면에 있어서, 본 발명은 FVIII 보인자 기능 대체 활성을 갖는 다중특이성 항원 결합 분자에 일부 기초하는 것이다. 특정한 태양에 있어서, FIX 및/또는 FIXa, 및 FX에 결합하는 다중특이성 항원 결합 분자가 제공된다. 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자는, 예를 들면 출혈, 출혈을 수반하는 질환, 또는 출혈에 기인하는 질환의

치료를 위해서 유용하다.

[0332] A. 예시적 FIX 및/또는 FIXa, 및 FX에 결합하는 다중특이성 항원 결합 분자

[0333] 일 국면에 있어서, 본 발명은 FIX 및/또는 FIXa, 및 FX에 결합하는 단리된 다중특이성 항원 결합 분자를 제공한다. 특정한 태양에 있어서, 상기 다중특이성 항원 결합 분자는 FIX 및/또는 FIXa, 및 FX에 결합하는 이중특이성 항체이고, 당해 이중특이성 항체는 FVIII 보인자 기능 대체 활성을 갖는다.

[0334] FIX 및/또는 FIXa, 및 FX에 결합하는 이중특이성 항체인 ACE910(Emicizumab)은 특허문헌(WO 2012/067176)에 기재되어 있는 이하의 항체이다.

[0335] 제 1 폴리펩타이드와 제 3 폴리펩타이드가 쌍을 형성하고, 제 2 폴리펩타이드와 제 4 폴리펩타이드가 쌍을 형성하는 이중특이성 항체로서, 제 1 폴리펩타이드가 서열번호: 1, 2, 3(Q499의 H쇄 CDR)에 기재된 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3의 아미노산 서열을 포함하는 H쇄, 제 2 폴리펩타이드가 서열번호: 4, 5, 6(J327의 H쇄 CDR)에 기재된 HVR-H1, HVR-H2, HVR-H3의 아미노산 서열을 포함하는 H쇄, 제 3 폴리펩타이드와 제 4 폴리펩타이드가 서열번호: 7, 8, 9(L404의 L쇄CDR)에 기재된 HVR-L1, HVR-L2, HVR-L3의 아미노산 서열을 포함하는 공통 L쇄로 이루어지는 이중특이성 항체.

[0336] 더 구체적으로는, 제 1 폴리펩타이드와 제 3 폴리펩타이드가 쌍을 형성하고, 제 2 폴리펩타이드와 제 4 폴리펩타이드가 쌍을 형성하는 이중특이성 항체로서, 제 1 폴리펩타이드가 서열번호: 45에 기재된 H쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 포함하는 H쇄, 제 2 폴리펩타이드가 서열번호: 46에 기재된 H쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 포함하는 H쇄 및 제 3 폴리펩타이드와 제 4 폴리펩타이드가 서열번호: 47에 기재된 L쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 포함하는 공통 L쇄로 이루어지는 이중특이성 항체.

[0337] 더 구체적으로는, 제 1 폴리펩타이드와 제 3 폴리펩타이드가 쌍을 형성하고, 제 2 폴리펩타이드와 제 4 폴리펩타이드가 쌍을 형성하는 이중특이성 항체로서, 제 1 폴리펩타이드가 서열번호: 10에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 H쇄, 제 2 폴리펩타이드가 서열번호: 11에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 H쇄 및 제 3 폴리펩타이드와 제 4 폴리펩타이드가 서열번호: 12에 기재된 공통 L쇄로 이루어지는 이중특이성 항체(Q499-z121/J327-z119/L404-k).

[0338] 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자는, FIX 및/또는 FIXa에 결합하는 제 1 항원 결합 부위, 및 FX에 결합하는 제 2 항원 결합 부위를 포함하는, FVIII의 기능을 대체하는 기능을 갖는 다중특이성 항원 결합 분자로서,

[0339] 상기 제 1 항원 결합 부위가 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인(Q499)은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하고,

[0340] 상기 경쇄 가변 도메인(QNK131)은 서열번호 162의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 163의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 164의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하고, 또한

[0341] 상기 제 2 항원 결합 부위가 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인(J327)은 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하고,

[0342] 상기 경쇄 가변 도메인(JNL095)은 서열번호 165의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 166의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 167의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하고,

[0343] 상기 HVR 중 적어도 1개의 HVR에 있어서 1 이상의 아미노산 잔기가 다른 아미노산으로 치환되어 있거나, 결실되어 있거나, 혹은 삽입되어 있는, 다중특이성 항원 결합 분자이다.

[0344] 특정한 태양에 있어서, 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자는 FVIII의 기능을 대체하는 기능을 갖는 다중특이성 항원 결합 분자이다.

[0345] 또한, 다른 태양에 있어서, 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자는 항ACE910(Emicizumab) 이디오타입 항체와의 반응성이 ACE910(Emicizumab)에 비해서 감소되어 있는 다중특이성 항원 결합 분자이다. 여기에서 「항ACE910(Emicizumab) 이디오타입 항체와의 반응성이 ACE910(Emicizumab)에 비해서 감소되어 있다」란, 실시예 1에 기재된 방법을 이용하여 항이디오타입 항체와 라벨화 ACE910의 결합 강도(%)를 측정한 경우에, 측정 대상 항체의 농도가 100 μg/mL에 있어서, 바람직하게는 10% 이상 감소되어 있는 것을 말하고, 더 바람직하게는 20% 이상, 더 바람직하게는 30% 이상 감소되어 있는 것을 말한다.

[0346] 또한, 다른 태양에 있어서, 상기 다중특이성 항원 결합 분자는, ACE910(Emicizumab)에 비해, FVIII 보인자 기능 대체 활성이 증강하여, 낮은 항체 농도에서도 높은 활성을 갖는 다중특이성 항원 결합 분자이다.

[0347] 또한, 다른 태양에 있어서, 상기 다중특이성 항원 결합 분자는, FIX 활성화 저해 활성이 실질적으로 없고, 또한 ACE910(Emicizumab)에 비해 FVIII 보인자 기능 대체 활성이 상승한 다중특이성 항원 결합 분자이다. 여기에서, 「FIX 활성화 저해 활성이 실질적으로 없다」란, 실시예에 나타내는 방법을 이용하여 OD값을 측정한 경우, 컨트롤의 OD값과 비교해, OD값의 감소가 0.025 이내, 바람직하게는 0.02 이내, 더 바람직하게는 0.01 이내인 것을 말한다.

[0348] 하나의 태양으로서, 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자의 제 1 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인은, 전술한 제 1 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인에 있어서 Kabat 넘버링에 의한 31위, 34위, 97위, 98위, 100위, 100a위, 100b위 및 100e위의 아미노산 잔기로부터 선택되는 적어도 1개의 아미노산 잔기가 다른 아미노산으로 치환되어 있거나, 혹은 결실되어 있는 제 1 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인이다.

[0349] 하나의 태양으로서, 본 발명의 제 1 항원 결합 부위의 경쇄 가변 도메인은, 상기 제 1 항원 결합 부위의 경쇄 가변 도메인에 있어서 Kabat 넘버링에 의한 26위, 27위, 30위, 31위, 32위, 53위, 55위, 92위, 93위, 95위 및 96위의 아미노산 잔기로부터 선택되는 적어도 1개의 아미노산 잔기가 다른 아미노산으로 치환 혹은 삽입되어 있는 제 1 항원 결합 부위의 경쇄 가변 도메인이다.

[0350] 하나의 태양으로서, 본 발명의 제 2 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인은, 전술한 제 2 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인에 있어서 Kabat 넘버링에 의한 31위, 51위, 56위, 57위, 59위, 61위, 62위, 65위 및 102위의 아미노산 잔기로부터 선택되는 적어도 1개의 아미노산 잔기가 다른 아미노산으로 치환되어 있는 제 2 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인이다.

[0351] 하나의 태양으로서, 본 발명의 제 2 항원 결합 부위의 경쇄 가변 도메인은, 전술한 제 2 항원 결합 부위의 경쇄 가변 도메인에 있어서 Kabat 넘버링에 의한 24위, 26위, 27위, 29위, 30위, 31위, 32위, 50위, 92위, 94위, 95위, 95a위 및 96위의 아미노산 잔기로부터 선택되는 적어도 1개의 아미노산 잔기가 다른 아미노산으로 치환되어 있거나, 혹은 결실되어 있는 제 2 항원 결합 부위의 경쇄 가변 도메인이다.

[0352] 하나의 태양으로서, 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자는,

[0353] 상기 제 1 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인에 있어서 Kabat 넘버링에 의한 31위, 34위, 97위, 98위, 100위, 100a위, 100b위 및 100e위의 아미노산 잔기로부터 선택되는 적어도 1개의 아미노산 잔기가 다른 아미노산으로 치환되어 있거나, 혹은 결실되어 있고,

[0354] 상기 제 1 항원 결합 부위의 경쇄 가변 도메인에 있어서 Kabat 넘버링에 의한 26위, 27위, 30위, 31위, 32위, 53위, 55위, 92위, 93위, 95위 및 96위의 아미노산 잔기로부터 선택되는 적어도 1개의 아미노산 잔기가 다른 아미노산으로 치환 혹은 삽입되어 있고,

[0355] 상기 제 2 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인에 있어서 Kabat 넘버링에 의한 31위, 51위, 56위, 57위, 59위, 61위, 62위, 65위 및 102위의 아미노산 잔기로부터 선택되는 적어도 1개의 아미노산 잔기가 다른 아미노산으로 치환되어 있고,

[0356] 상기 제 2 항원 결합 부위의 경쇄 가변 도메인에 있어서 Kabat 넘버링에 의한 24위, 26위, 27위, 29위, 30위, 31위, 32위, 50위, 92위, 94위, 95위, 95a위 및 96위의 아미노산 잔기로부터 선택되는 적어도 1개의 아미노산 잔기가 다른 아미노산으로 치환되어 있거나, 혹은 결실되어 있는,

[0357] 다중특이성 항원 결합 분자이다.

[0358] 하나의 태양으로서, 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자의 제 1 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인은, 전술한 제 1 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인에 있어서 Kabat 넘버링에 의한 31위의 아미노산 잔기가 히스티딘, 34위의 아미노산 잔기가 알라닌, 97위의 아미노산 잔기가 아스파르트산, 98위의 아미노산 잔기가 세린, 100위의 아미노산 잔기가 아스파르트산 또는 글루탐산, 100a위의 아미노산 잔기가 아스파르트산 또는 결실, 100b위의 아미노산 잔기가 알라닌 또는 히스티딘, 혹은 100e위의 아미노산 잔기가 히스티딘 또는 아이소류신인 제 1 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인이다.

[0359] 하나의 태양으로서, 본 발명의 제 1 항원 결합 부위의 경쇄 가변 도메인은, 상기 제 1 항원 결합 부위의 경쇄 가변 도메인에 있어서 Kabat 넘버링에 의한 26위의 아미노산 잔기가 트레오닌, 27위의 아미노산 잔기가 아르기

닌, 30위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 31위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 32위의 아미노산 잔기가 아스파르트산 또는 글루탐산, 53위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 55위의 아미노산 잔기가 글루탐산, 92위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 93위의 아미노산 잔기가 세린 또는 아스파르트산, 95위의 아미노산 잔기가 프롤린, 혹은 96위의 아미노산 잔기가 글라이신인 제 1 항원 결합 부위의 경쇄 가변 도메인이다.

[0360] 하나의 태양으로서, 본 발명의 제 2 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인은, 전술한 제 2 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인에 있어서 Kabat 넘버링에 의한 31위의 아미노산 잔기가 아스파라긴, 글루타민 또는 히스티딘, 51위의 아미노산 잔기가 세린, 56위의 아미노산 잔기가 트레오닌 또는 아르기닌, 57위의 아미노산 잔기가 발린, 59위의 아미노산 잔기가 세린, 61위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 62위의 아미노산 잔기가 라이신, 65위의 아미노산 잔기가 아스파라긴 또는 글루타민, 혹은 102위의 아미노산 잔기가 발린인 제 2 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인이다.

[0361] 하나의 태양으로서, 본 발명의 제 2 항원 결합 부위의 경쇄 가변 도메인은, 전술한 제 2 항원 결합 부위의 경쇄 가변 도메인에 있어서 Kabat 넘버링에 의한 24위의 아미노산 잔기가 트레오닌, 26위의 아미노산 잔기가 글루탐산, 27위의 아미노산 잔기가 글루타민, 29위의 아미노산 잔기가 세린, 30위의 아미노산 잔기가 글루타민, 세린 또는 글루탐산, 31위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 32위의 아미노산 잔기가 글루타민 또는 글루탐산, 50위의 아미노산 잔기가 글루타민, 92위의 아미노산 잔기가 알라닌, 94위의 아미노산 잔기가 아스파르트산, 95위의 아미노산 잔기가 아스파르트산 또는 알라닌, 95a위의 아미노산 잔기가 타이로신 또는 결실, 혹은 96위의 아미노산 잔기가 트레오닌인 제 2 항원 결합 부위의 경쇄 가변 도메인이다.

[0362] 하나의 태양으로서, 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자는,

[0363] 상기 제 1 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인에 있어서 Kabat 넘버링에 의한 31위의 아미노산 잔기가 히스티딘, 34위의 아미노산 잔기가 알라닌, 97위의 아미노산 잔기가 아스파르트산, 98위의 아미노산 잔기가 세린, 100위의 아미노산 잔기가 아스파르트산 또는 글루탐산, 100a위의 아미노산 잔기가 아스파르트산 또는 결실, 100b위의 아미노산 잔기가 알라닌 또는 히스티딘, 혹은 100e위의 아미노산 잔기가 히스티딘 또는 아이소류신이고,

[0364] 상기 제 1 항원 결합 부위의 경쇄 가변 도메인에 있어서 Kabat 넘버링에 의한 26위의 아미노산 잔기가 트레오닌, 27위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 30위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 31위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 32위의 아미노산 잔기가 아스파르트산 또는 글루탐산, 53위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 55위의 아미노산 잔기가 글루탐산, 92위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 93위의 아미노산 잔기가 세린 또는 아스파르트산, 95위의 아미노산 잔기가 프롤린, 혹은 96위의 아미노산 잔기가 글라이신이고,

[0365] 상기 제 2 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인에 있어서 Kabat 넘버링에 의한 31위의 아미노산 잔기가 아스파라긴, 글루타민 또는 히스티딘, 51위의 아미노산 잔기가 세린, 56위의 아미노산 잔기가 트레오닌 또는 아르기닌, 57위의 아미노산 잔기가 발린, 59위의 아미노산 잔기가 세린, 61위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 62위의 아미노산 잔기가 라이신, 65위의 아미노산 잔기가 아스파라긴 또는 글루타민, 혹은 102위의 아미노산 잔기가 발린이고,

[0366] 상기 제 2 항원 결합 부위의 경쇄 가변 도메인에 있어서 Kabat 넘버링에 의한 24위의 아미노산 잔기가 트레오닌, 26위의 아미노산 잔기가 글루탐산, 27위의 아미노산 잔기가 글루타민, 29위의 아미노산 잔기가 세린, 30위의 아미노산 잔기가 글루타민, 세린 또는 글루탐산, 31위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 32위의 아미노산 잔기가 글루타민 또는 글루탐산, 50위의 아미노산 잔기가 글루타민, 92위의 아미노산 잔기가 알라닌, 94위의 아미노산 잔기가 아스파르트산, 95위의 아미노산 잔기가 아스파르트산 또는 알라닌, 95a위의 아미노산 잔기가 타이로신 또는 결실, 혹은 96위의 아미노산 잔기가 트레오닌인,

[0367] 다중특이성 항원 결합 분자이다.

[0368] 하나의 태양으로서, 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자의 제 1 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인은,

[0369] 1) 서열번호 168의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 169의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 170의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(QH01);

[0370] 2) 서열번호 171의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 172의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 173의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(QH02);

[0371] 3) 서열번호 174의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 175의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열

번호 176의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(QH03);

[0372] 4) 서열번호 177의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 178의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 179의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(QH04);

[0373] 5) 서열번호 180의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 181의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 182의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(QH06); 또는

[0374] 6) 서열번호 183의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 184의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 185의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(QH07)

[0375] 을 포함하는 중쇄 가변 도메인이다.

[0376] 하나의 태양으로서, 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자의 제 1 항원 결합 부위의 경쇄 가변 도메인은,

[0377] 1) 서열번호 186의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 188의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(QL21);

[0378] 2) 서열번호 189의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 190의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 191의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(QL22);

[0379] 3) 서열번호 192의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 193의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 194의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(QL23);

[0380] 4) 서열번호 195의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 196의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 197의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(QL24);

[0381] 5) 서열번호 198의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 199의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 200의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(QL25);

[0382] 6) 서열번호 201의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 202의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 203의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(QL26);

[0383] 7) 서열번호 204의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 205의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 206의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(QL28);

[0384] 8) 서열번호 207의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 208의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 209의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(QL29);

[0385] 9) 서열번호 210의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 211의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 212의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(QL30);

[0386] 10) 서열번호 213의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 214의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 215의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(QL31);

[0387] 11) 서열번호 216의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 217의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 218의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(QL32); 또는

[0388] 12) 서열번호 219의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 220의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 221의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(QL33)

[0389] 을 포함하는 경쇄 가변 도메인이다.

[0390] 하나의 태양으로서, 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자의 제 2 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인은,

[0391] 1) 서열번호 222의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 223의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 224의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(JH01);

[0392] 2) 서열번호 225의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 226의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 227의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(JH02);

[0393] 3) 서열번호 228의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 229의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 230의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(JH03);

[0394] 4) 서열번호 231의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 232의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 233의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(JH04);

[0395] 5) 서열번호 234의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 235의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 236의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(JH05);

[0396] 6) 서열번호 237의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 238의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 239의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(JH06);

[0397] 7) 서열번호 240의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 241의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 242의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(JH07);

[0398] 8) 서열번호 243의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 244의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 245의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(JH08);

[0399] 9) 서열번호 246의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 247의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 248의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(JH09);

[0400] 10) 서열번호 249의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 250의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 251의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(JH10); 또는

[0401] 11) 서열번호 252의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 253의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 254의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(JH11)

[0402] 을 포함하는 중쇄 가변 도메인이다.

[0403] 하나의 태양으로서, 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자의 제 2 항원 결합 부위의 경쇄 가변 도메인은,

[0404] 1) 서열번호 255의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 256의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 257의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(JL01);

[0405] 2) 서열번호 258의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 259의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 260의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(JL02);

[0406] 3) 서열번호 261의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 262의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 263의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(JL03);

[0407] 4) 서열번호 264의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 265의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 266의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(JL04);

[0408] 5) 서열번호 267의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 268의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 269의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(JL05);

[0409] 6) 서열번호 270의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 271의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 272의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(JL06);

[0410] 7) 서열번호 273의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 274의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 275의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(JL07);

[0411] 8) 서열번호 276의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 277의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 278의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(JL08);

[0412] 9) 서열번호 279의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 280의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 281의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(JL09);

[0413] 10) 서열번호 282의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 283의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 284의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(JL10); 또는

[0414] 11) 서열번호 285의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 286의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 287의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(JL11)

[0415] 을 포함하는 경쇄 가변 도메인이다.

[0416] 하나의 태양으로서, 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자는, 상기 제 1 항원 결합 부위가 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하고,

[0417] 중쇄 가변 도메인에 있어서

[0418] 1) 서열번호 168의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 169의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 170의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(QH01);

[0419] 2) 서열번호 171의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 172의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 173의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(QH02);

[0420] 3) 서열번호 174의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 175의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 176의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(QH03);

[0421] 4) 서열번호 177의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 178의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 179의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(QH04);

[0422] 5) 서열번호 180의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 181의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 182의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(QH06); 또는

[0423] 6) 서열번호 183의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 184의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 185의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(QH07)을 포함하고, 또한

[0424] 경쇄 가변 도메인에 있어서,

[0425] 1) 서열번호 186의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 187의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 188의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(QL21);

[0426] 2) 서열번호 189의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 190의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 191의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(QL22);

[0427] 3) 서열번호 192의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 193의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 194의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(QL23);

[0428] 4) 서열번호 195의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 196의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 197의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(QL24);

[0429] 5) 서열번호 198의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 199의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 200의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(QL25);

[0430] 6) 서열번호 201의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 202의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 203의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(QL26);

[0431] 7) 서열번호 204의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 205의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 206의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(QL28);

[0432] 8) 서열번호 207의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 208의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 209의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(QL29);

[0433] 9) 서열번호 210의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 211의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 212의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(QL30);

[0434] 10) 서열번호 213의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 214의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 215의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(QL31);

[0435] 11) 서열번호 216의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 217의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 218의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(QL32); 또는

[0436] 12) 서열번호 219의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 220의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 221의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(QL33)을 포함하고, 또한

[0437] 상기 제 2 항원 결합 부위가 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하고,

[0438] 중쇄 가변 도메인에 있어서

[0439] 1) 서열번호 222의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 223의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 224의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(JH01);

[0440] 2) 서열번호 225의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 226의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 227의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(JH02);

[0441] 3) 서열번호 228의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 229의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 230의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(JH03);

[0442] 4) 서열번호 231의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 232의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 233의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(JH04);

[0443] 5) 서열번호 234의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 235의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 236의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(JH05);

[0444] 6) 서열번호 237의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 238의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 239의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(JH06);

[0445] 7) 서열번호 240의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 241의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 242의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(JH07);

[0446] 8) 서열번호 243의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 244의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 245의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(JH08);

[0447] 9) 서열번호 246의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 247의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 248의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(JH09);

[0448] 10) 서열번호 249의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 250의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 251의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(JH10); 또는

[0449] 11) 서열번호 252의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 253의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 254의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3(JH11)을 포함하고, 또한

[0450] 경쇄 가변 도메인에 있어서,

[0451] 1) 서열번호 255의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 256의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 257의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(JL01);

[0452] 2) 서열번호 258의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 259의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 260의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(JL02);

[0453] 3) 서열번호 261의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 262의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 263의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(JL03);

[0454] 4) 서열번호 264의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 265의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 266의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(JL04);

[0455] 5) 서열번호 267의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 268의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 269의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(JL05);

[0456] 6) 서열번호 270의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 271의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 272의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(JL06);

[0457] 7) 서열번호 273의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 274의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 275의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(JL07);

[0458] 8) 서열번호 276의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 277의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 278의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(JL08);

[0459] 9) 서열번호 279의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 280의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 281의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(JL09);

[0460] 10) 서열번호 282의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 283의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 284의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(JL10); 또는

[0461] 11) 서열번호 285의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 286의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 287의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3(JL11)을 포함하는,

[0462] 다중특이성 항원 결합 분자이다.

[0463] 본 발명의 하나의 태양으로서, 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자는, 혈액 응고 제 IX 인자 및/또는 활성화 혈액 응고 제 IX 인자에 결합하는 제 1 항원 결합 부위, 및 혈액 응고 제 X 인자에 결합하는 제 2 항원 결합 부위를 포함하는, 혈액 응고 제 VIII 인자의 기능을 대체하는 기능을 갖는 다중특이성 항원 결합 분자로서,

[0464] 상기 제 1 항원 결합 부위가 서열번호 45의 중쇄 가변 도메인(Q499)과 서열번호 13의 경쇄 가변 도메인(QNK131)을 포함하고, 또한 상기 제 2 항원 결합 부위가 서열번호 46의 중쇄 가변 도메인(J327)과 서열번호 31의 경쇄 가변 도메인(JNL095)을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인 또는 상기 경쇄 가변 도메인 중 적어도 1개의 가변 도메인에 있어서 1 이상의 아미노산 잔기가 다른 아미노산으로 치환되어 있거나, 혹은 결실되어 있는 다중특이성 항원 결합 분자이다.

[0465] 하나의 태양으로서, 본 발명의 제 1 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인은, 상기 제 1 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인에 있어서, Kabat 넘버링에 의한 31위, 34위, 39위, 97위, 98위, 100위, 100a위, 100b위 및 100e위의 아미노산 잔기로부터 선택되는 적어도 1개의 아미노산 잔기가 다른 아미노산으로 치환되어 있거나, 혹은 결실되어 있는 중쇄 가변 도메인이다.

[0466] 하나의 태양으로서, 본 발명의 제 1 항원 결합 부위의 경쇄 가변 도메인은, 상기 제 1 항원 결합 부위의 경쇄 가변 도메인에 있어서, Kabat 넘버링에 의한 26위, 27위, 30위, 31위, 32위, 38위, 45위, 53위, 55위, 60위, 70위, 76위, 79위, 80위, 83위, 85위, 92위, 93위, 95위 및 96위의 아미노산 잔기로부터 선택되는 적어도 1개의 아미노산 잔기가 다른 아미노산으로 치환 혹은 삽입되어 있는 경쇄 가변 도메인이다.

[0467] 하나의 태양으로서, 본 발명의 제 2 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인은, 상기 제 2 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인에 있어서, Kabat 넘버링에 의한 28위, 31위, 39위, 51위, 56위, 57위, 59위, 61위, 62위, 65위, 67위, 73위, 82b위 및 102위의 아미노산 잔기로부터 선택되는 적어도 1개의 아미노산 잔기가 다른 아미노산으로 치환되어 있는 중쇄 가변 도메인이다.

[0468] 하나의 태양으로서, 본 발명의 제 2 항원 결합 부위의 경쇄 가변 도메인은, 상기 제 2 항원 결합 부위의 경쇄 가변 도메인에 있어서, Kabat 넘버링에 의한 3위, 8위, 15위, 24위, 26위, 27위, 29위, 30위, 31위, 32위, 38위, 48위, 49위, 50위, 79위, 92위, 94위, 95위, 95a위 및 96위의 아미노산 잔기로부터 선택되는 적어도 1개의 아미노산 잔기가 다른 아미노산으로 치환되어 있거나, 혹은 결실되어 있는 경쇄 가변 도메인이다.

[0469] 하나의 태양으로서, 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자는,

[0470] 상기 제 1 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인에 있어서 Kabat 넘버링에 의한 31위, 34위, 39위, 97위, 98위, 100위, 100a위, 100b위 및 100e위의 아미노산 잔기로부터 선택되는 적어도 1개의 아미노산 잔기가 다른 아미노산으로 치환되어 있거나, 혹은 결실되어 있고,

[0471] 상기 제 1 항원 결합 부위의 경쇄 가변 도메인에 있어서, Kabat 넘버링에 의한 26위, 27위, 30위, 31위, 32위, 38위, 45위, 53위, 55위, 60위, 70위, 76위, 79위, 80위, 83위, 85위, 92위, 93위, 95위 및 96위의 아미노산 잔기로부터 선택되는 적어도 1개의 아미노산 잔기가 다른 아미노산으로 치환 혹은 삽입되어 있고,

[0472] 상기 제 2 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인에 있어서, Kabat 넘버링에 의한 28위, 31위, 39위, 51위, 56위, 57위, 59위, 61위, 62위, 65위, 67위, 73위, 82b위 및 102위의 아미노산 잔기로부터 선택되는 적어도 1개의 아미노산 잔기가 다른 아미노산으로 치환되어 있고,

[0473] 상기 제 2 항원 결합 부위의 경쇄 가변 도메인에 있어서, Kabat 넘버링에 의한 3위, 8위, 15위, 24위, 26위, 27위, 29위, 30위, 31위, 32위, 38위, 48위, 49위, 50위, 79위, 92위, 94위, 95위, 95a위 및 96위의 아미노산 잔기로부터 선택되는 적어도 1개의 아미노산 잔기가 다른 아미노산으로 치환되어 있거나, 혹은 결실되어 있는,

[0474] 다중특이성 항원 결합 분자이다.

[0475] 하나의 태양에 있어서, 본 발명의 제 1 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인은, 상기 제 1 항원 결합 부위의 중

쇄 가변 도메인에 있어서, Kabat 넘버링에 의한 31위의 아미노산 잔기가 히스티딘, 34위의 아미노산 잔기가 알라닌, 39위의 아미노산 잔기가 글루탐산, 97위의 아미노산 잔기가 아스파르트산, 98위의 아미노산 잔기가 세린, 100위의 아미노산 잔기가 아스파르트산 또는 글루탐산, 100a위의 아미노산 잔기가 아스파르트산 또는 결실, 100b위의 아미노산 잔기가 알라닌 또는 히스티딘, 혹은 100e위의 아미노산 잔기가 히스티딘 또는 아이소류신인 중쇄 가변 도메인이다.

[0476] 하나의 태양에 있어서, 본 발명의 제 1 항원 결합 부위의 경쇄 가변 도메인은, 상기 제 1 항원 결합 부위의 경쇄 가변 도메인에 있어서, Kabat 넘버링에 의한 26위의 아미노산 잔기가 트레오닌, 27위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 30위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 31위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 32위의 아미노산 잔기가 아스파르트산 또는 글루탐산, 38위의 아미노산 잔기가 라이신, 45위의 아미노산 잔기가 글루탐산, 53위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 55위의 아미노산 잔기가 글루탐산, 60위의 아미노산 잔기가 아스파르트산, 70위의 아미노산 잔기가 아스파르트산, 76위의 아미노산 잔기가 아스파라긴, 79위의 아미노산 잔기가 글루탐산, 80위의 아미노산 잔기가 프롤린 또는 알라닌, 83위의 아미노산 잔기가 메티오닌 또는 알라닌, 85위의 아미노산 잔기가 트레오닌, 92위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 93위의 아미노산 잔기가 세린 또는 아스파르트산, 95위의 아미노산 잔기가 프롤린, 혹은 96위의 아미노산 잔기가 글라이신인 경쇄 가변 도메인이다.

[0477] 하나의 태양에 있어서, 본 발명의 제 2 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인은, 상기 제 2 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인에 있어서, Kabat 넘버링에 의한 28위의 아미노산 잔기가 글루탐산, 31위의 아미노산 잔기가 아스파라긴, 글루타민 또는 히스티딘, 39위의 아미노산 잔기가 라이신, 51위의 아미노산 잔기가 세린, 56위의 아미노산 잔기가 트레오닌 또는 아르기닌, 57위의 아미노산 잔기가 발린, 59위의 아미노산 잔기가 세린, 61위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 62위의 아미노산 잔기가 라이신, 65위의 아미노산 잔기가 아스파라긴 또는 글루타민, 67위의 아미노산 잔기가 류신, 73위의 아미노산 잔기가 아이소류신, 82b위의 아미노산 잔기가 글루탐산 혹은 102위의 아미노산 잔기가 발린인 중쇄 가변 도메인이다.

[0478] 하나의 태양에 있어서, 본 발명의 제 2 항원 결합 부위의 경쇄 가변 도메인은, 상기 제 2 항원 결합 부위의 경쇄 가변 도메인에 있어서, Kabat 넘버링에 의한 3위의 아미노산 잔기가 글루탐산, 8위의 아미노산 잔기가 프롤린, 15위의 아미노산 잔기가 류신, 24위의 아미노산 잔기가 트레오닌, 26위의 아미노산 잔기가 글루탐산, 27위의 아미노산 잔기가 글루타민, 29위의 아미노산 잔기가 세린, 30위의 아미노산 잔기가 글루타민, 세린 또는 글루탐산, 31위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 32위의 아미노산 잔기가 글루타민 또는 글루탐산, 38위의 아미노산 잔기가 글루탐산, 48위의 아미노산 잔기가 아이소류신, 49위의 아미노산 잔기가 타이로신, 50위의 아미노산 잔기가 글루타민, 79위의 아미노산 잔기가 글루탐산, 92위의 아미노산 잔기가 알라닌, 94위의 아미노산 잔기가 아스파르트산, 95위의 아미노산 잔기가 아스파르트산 또는 알라닌, 95a위의 아미노산 잔기가 타이로신 또는 결실, 혹은 96위의 아미노산 잔기가 트레오닌인 경쇄 가변 도메인이다.

[0479] 하나의 태양으로서, 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자는,

[0480] 상기 제 1 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인에 있어서, Kabat 넘버링에 의한 31위의 아미노산 잔기가 히스티딘, 34위의 아미노산 잔기가 알라닌, 39위의 아미노산 잔기가 글루탐산, 97위의 아미노산 잔기가 아스파르트산, 98위의 아미노산 잔기가 세린, 100위의 아미노산 잔기가 아스파르트산 또는 글루탐산, 100a위의 아미노산 잔기가 아스파르트산 또는 결실, 100b위의 아미노산 잔기가 알라닌 또는 히스티딘, 혹은 100e위의 아미노산 잔기가 히스티딘 또는 아이소류신이고,

[0481] 상기 제 1 항원 결합 부위의 경쇄 가변 도메인에 있어서 Kabat 넘버링에 의한 26위의 아미노산 잔기가 트레오닌, 27위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 30위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 31위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 32위의 아미노산 잔기가 아스파르트산 또는 글루탐산, 38위의 아미노산 잔기가 라이신, 45위의 아미노산 잔기가 글루탐산, 53위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 55위의 아미노산 잔기가 글루탐산, 60위의 아미노산 잔기가 아스파르트산, 70위의 아미노산 잔기가 아스파르트산, 76위의 아미노산 잔기가 아스파라긴, 79위의 아미노산 잔기가 글루탐산, 80위의 아미노산 잔기가 프롤린 또는 알라닌, 83위의 아미노산 잔기가 메티오닌 또는 알라닌, 85위의 아미노산 잔기가 트레오닌, 92위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 93위의 아미노산 잔기가 세린 또는 아스파르트산, 95위의 아미노산 잔기가 프롤린, 혹은 96위의 아미노산 잔기가 글라이신이고,

[0482] 상기 제 2 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인에 있어서 Kabat 넘버링에 의한 28위의 아미노산 잔기가 글루탐산, 31위의 아미노산 잔기가 아스파라긴, 글루타민 또는 히스티딘, 39위의 아미노산 잔기가 라이신, 51위의 아미노산 잔기가 세린, 56위의 아미노산 잔기가 트레오닌 또는 아르기닌, 57위의 아미노산 잔기가 발린, 59위의 아미노산 잔기가 세린, 61위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 62위의 아미노산 잔기가 라이신, 65위의 아미노

산 잔기가 아스파라긴 또는 글루타민, 67위의 아미노산 잔기가 류신, 73위의 아미노산 잔기가 아이소류신, 82b위의 아미노산 잔기가 글루탐산 혹은 102위의 아미노산 잔기가 발린이고,

[0483] 상기 제 2 항원 결합 부위의 경쇄 가변 도메인에 있어서 Kabat 넘버링에 의한 3위의 아미노산 잔기가 글루탐산, 8위의 아미노산 잔기가 프롤린, 15위의 아미노산 잔기가 류신, 24위의 아미노산 잔기가 트레오닌, 26위의 아미노산 잔기가 글루탐산, 27위의 아미노산 잔기가 글루타민, 29위의 아미노산 잔기가 세린, 30위의 아미노산 잔기가 글루타민, 세린 또는 글루탐산, 31위의 아미노산 잔기가 아르기닌, 32위의 아미노산 잔기가 글루타민 또는 글루탐산, 38위의 아미노산 잔기가 글루탐산, 48위의 아미노산 잔기가 아이소류신, 49위의 아미노산 잔기가 타이로신, 50위의 아미노산 잔기가 글루타민, 79위의 아미노산 잔기가 글루탐산, 92위의 아미노산 잔기가 알라닌, 94위의 아미노산 잔기가 아스파르트산, 95위의 아미노산 잔기가 아스파르트산 또는 알라닌, 95a위의 아미노산 잔기가 타이로신 또는 결실, 혹은 96위의 아미노산 잔기가 트레오닌인,

[0484] 다중특이성 항원 결합 분자.

[0485] 하나의 태양으로서, 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자의 제 1 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인은, 서열번호 56, 서열번호 57, 서열번호 58, 서열번호 59 또는 서열번호 60에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인이다.

[0486] 하나의 태양으로서, 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자의 제 1 항원 결합 부위의 경쇄 가변 도메인은, 서열번호 61, 서열번호 62, 서열번호 63, 서열번호 64, 서열번호 65, 서열번호 66, 서열번호 67, 서열번호 68, 서열번호 69, 서열번호 70, 서열번호 71 또는 서열번호 72에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인이다.

[0487] 하나의 태양으로서, 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자의 제 2 항원 결합 부위의 중쇄 가변 도메인은, 서열번호 73, 서열번호 74, 서열번호 75, 서열번호 76, 서열번호 77, 서열번호 78, 서열번호 79, 서열번호 80, 서열번호 81, 서열번호 82 또는 서열번호 83에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인이다.

[0488] 하나의 태양으로서, 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자의 제 2 항원 결합 부위의 경쇄 가변 도메인은, 서열번호 84, 서열번호 85, 서열번호 86, 서열번호 87, 서열번호 88, 서열번호 89, 서열번호 90, 서열번호 91, 서열번호 92, 서열번호 93 또는 서열번호 94에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인이다.

[0489] 하나의 태양으로서, 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자는, 상기 제 1 항원 결합 부위가,

[0490] 서열번호 56, 서열번호 57, 서열번호 58, 서열번호 59 또는 서열번호 60의 중쇄 가변 도메인(QH)과,

[0491] 서열번호 61, 서열번호 62, 서열번호 63, 서열번호 64, 서열번호 65, 서열번호 66, 서열번호 67, 서열번호 68, 서열번호 69, 서열번호 70, 서열번호 71 또는 서열번호 72의 경쇄 가변 도메인(QL)을 포함하고, 또한

[0492] 상기 제 2 항원 결합 부위가,

[0493] 서열번호 73, 서열번호 74, 서열번호 75, 서열번호 76, 서열번호 77, 서열번호 78, 서열번호 79, 서열번호 80, 서열번호 81, 서열번호 82 또는 서열번호 83의 중쇄 가변 도메인(JH)과,

[0494] 서열번호 84, 서열번호 85, 서열번호 86, 서열번호 87, 서열번호 88, 서열번호 89, 서열번호 90, 서열번호 91, 서열번호 92, 서열번호 93 또는 서열번호 94의 경쇄 가변 도메인(JL)을 포함하는,

[0495] 다중특이성 항원 결합 분자이다.

[0496] 하나의 태양으로서, 본 발명은, FIX 및/또는 FIXa에 결합하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인 및 항체 경쇄 가변 도메인, 및 FX에 결합하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인 및 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는, 이하의 (a)~(v) 중 어느 것에 기재된 다중특이성 항원 결합 분자를 제공한다.

[0497] (a) 서열번호 56에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 61에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 73에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 84에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 다중특이성 항원 결합 분자(QH01/QL21//JH01/JL01);

[0498] (b) 서열번호 57에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 62에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 73에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 84에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는

다중특이성 항원 결합 분자(QH02/QL22//JH01/JL01);

[0499] (c) 서열번호 58에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 63에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 74에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 85에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 다중특이성 항원 결합 분자(QH03/QL23//JH02/JL02);

[0500] (d) 서열번호 58에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 64에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 74에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 85에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 다중특이성 항원 결합 분자(QH03/QL24//JH02/JL02);

[0501] (e) 서열번호 57에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 62에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 75에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 86에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 다중특이성 항원 결합 분자(QH02/QL22//JH03/JL03);

[0502] (f) 서열번호 57에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 62에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 76에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 87에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 다중특이성 항원 결합 분자(QH02/QL22//JH04/JL04);

[0503] (g) 서열번호 57에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 62에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 74에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 85에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 다중특이성 항원 결합 분자(QH02/QL22//JH02/JL02);

[0504] (h) 서열번호 59에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 65에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 74에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 85에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 다중특이성 항원 결합 분자(QH04/QL25//JH02/JL02);

[0505] (i) 서열번호 59에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 66에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 74에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 85에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 다중특이성 항원 결합 분자(QH04/QL26//JH02/JL02);

[0506] (j) 서열번호 59에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 66에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 77에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 88에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 다중특이성 항원 결합 분자(QH04/QL26//JH05/JL05);

[0507] (k) 서열번호 59에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 67에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 77에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 88에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 다중특이성 항원 결합 분자(QH04/QL28//JH05/JL05);

[0508] (l) 서열번호 59에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 67에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 78에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 89에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 다중특이성 항원 결합 분자(QH04/QL28//JH06/JL06);

[0509] (m) 서열번호 59에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 68에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 77에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 88에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 다중특이성 항원 결합 분자(QH04/QL29//JH05/JL05);

[0510] (n) 서열번호 59에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 68에 기재된 아미

노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 78에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 89에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 다중특이성 항원 결합 분자(QH04/QL29//JH06/JL06);

[0511] (o) 서열번호 60에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 69에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 79에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 90에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 다중특이성 항원 결합 분자(QH06/QL30//JH07/JL07);

[0512] (p) 서열번호 59에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 70에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 80에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 91에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 다중특이성 항원 결합 분자(QH04/QL31//JH08/JL08);

[0513] (q) 서열번호 60에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 71에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 79에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 90에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 다중특이성 항원 결합 분자(QH06/QL32//JH07/JL07);

[0514] (r) 서열번호 60에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 71에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 81에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 92에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 다중특이성 항원 결합 분자(QH06/QL32//JH09/JL09);

[0515] (s) 서열번호 60에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 69에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 82에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 93에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 다중특이성 항원 결합 분자(QH06/QL30//JH10/JL10);

[0516] (t) 서열번호 105에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 72에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 83에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 94에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 다중특이성 항원 결합 분자(QH07/QL33//JH11/JL11);

[0517] (u) (a)~(t)의 어느 항체가 인식하는 FIX 및/또는 FIXa에 있어서의 에피토프와 FX에 있어서의 에피토프의 양방과 동일한 에피토프에 결합하는 다중특이성 항원 결합 분자;

[0518] (v) (a)~(t)의 어느 항체가 인식하는 FIX 및/또는 FIXa에 있어서의 에피토프와 FX에 있어서의 에피토프에 대한 결합에 대해서 각각 경합하는 다중특이성 항원 결합 분자.

[0519] 하나의 태양으로서, 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자의 중쇄 정상 영역은 서열번호 118, 또는 서열번호 119에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 정상 영역이다.

[0520] 하나의 태양으로서, 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자의 경쇄 정상 영역은 서열번호 100, 또는 서열번호 102에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 정상 영역이다.

[0521] 하나의 태양으로서, 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자는, 상기 제 1 항원 결합 부위는 이하의 (1) 또는 (2)의 정상 영역을 포함하고, 또한 상기 제 2 항원 결합 부위는 상기 제 1 항원 결합 부위에 포함되는 정상 영역과는 상이한 이하의 (1) 또는 (2)의 정상 영역을 포함하는, 다중특이성 항원 결합 분자이다.

[0522] (1) 중쇄 정상 영역으로서 서열번호 119 및 경쇄 정상 영역으로서 서열번호 100

[0523] (2) 중쇄 정상 영역으로서 서열번호 118및 경쇄 정상 영역으로서 서열번호 102

[0524] 하나의 태양으로서, 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자는 다중특이성 항체이다. 또한 다른 하나의 태양으로서, 본 발명의 다중특이성 항체는 이중특이성 항체이다.

[0525] 하나의 태양으로서, 본 발명은, FIX 및/또는 FIXa에 결합하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인 및 항체 경쇄 가변 도메인, 및 FX에 결합하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인 및 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는, 이하의 (a)~(v)

중 어느 것에 기재된 이중특이성 항체를 제공한다.

[0526] (a) 서열번호 56에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 61에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 73에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 84에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 이중특이성 항체. (QH01/QL21//JH01/JL01);

[0527] (b) 서열번호 57에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 62에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 73에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 84에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 이중특이성 항체. (QH02/QL22//JH01/JL01);

[0528] (c) 서열번호 58에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 63에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 74에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 85에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 이중특이성 항체. (QH03/QL23//JH02/JL02);

[0529] (d) 서열번호 58에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 64에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 74에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 85에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 이중특이성 항체. (QH03/QL24//JH02/JL02);

[0530] (e) 서열번호 57에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 62에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 75에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 86에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 이중특이성 항체. (QH02/QL22//JH03/JL03);

[0531] (f) 서열번호 57에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 62에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 76에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 87에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 이중특이성 항체. (QH02/QL22//JH04/JL04);

[0532] (g) 서열번호 57에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 62에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 74에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 85에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 이중특이성 항체. (QH02/QL22//JH02/JL02);

[0533] (h) 서열번호 59에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 65에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 74에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 85에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 이중특이성 항체. (QH04/QL25//JH02/JL02);

[0534] (i) 서열번호 59에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 66에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 74에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 85에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 이중특이성 항체. (QH04/QL26//JH02/JL02);

[0535] (j) 서열번호 59에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 66에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 77에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 88에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 이중특이성 항체. (QH04/QL26//JH05/JL05);

[0536] (k) 서열번호 59에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 67에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 77에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 88에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 이중특이성 항체. (QH04/QL28//JH05/JL05);

[0537] (l) 서열번호 59에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 67에 기재된 아미

노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 78에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 89에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 이중특이성 항체. (QH04/QL28//JH06/JL06);

[0538] (m) 서열번호 59에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 68에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 77에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 88에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 이중특이성 항체. (QH04/QL29//JH05/JL05);

[0539] (n) 서열번호 59에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 68에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 78에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 89에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 이중특이성 항체. (QH04/QL29//JH06/JL06);

[0540] (o) 서열번호 60에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 69에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 79에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 90에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 이중특이성 항체. (QH06/QL30//JH07/JL07);

[0541] (p) 서열번호 59에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 70에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 80에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 91에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 이중특이성 항체. (QH04/QL31//JH08/JL08);

[0542] (q) 서열번호 60에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 71에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 79에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 90에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 이중특이성 항체. (QH06/QL32//JH07/JL07);

[0543] (r) 서열번호 60에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 71에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 81에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 92에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 이중특이성 항체. (QH06/QL32//JH09/JL09);

[0544] (s) 서열번호 60에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 69에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 82에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 93에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 이중특이성 항체. (QH06/QL30//JH10/JL10);

[0545] (t) 서열번호 105에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄 가변 도메인, 서열번호 72에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄 가변 도메인, 서열번호 83에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄 가변 도메인, 및 서열번호 94에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄 가변 도메인을 포함하는 이중특이성 항체. (QH07/QL33//JH11/JL11);

[0546] (u) (a)~(t)의 어느 항체가 인식하는 혈액 응고 제 IX 인자 및/또는 활성화 혈액 응고 제 IX 인자에 있어서의 에피토프와 혈액 응고 제 X 인자에 있어서의 에피토프의 양방과 동일한 에피토프에 결합하는 이중특이성 항체;

[0547] (v) (a)~(t)의 어느 항체가 인식하는 혈액 응고 제 IX 인자 및/또는 활성화 혈액 응고 제 IX 인자에 있어서의 에피토프와 혈액 응고 제 X 인자에 있어서의 에피토프에 대한 결합에 대해서 각각 경합하는 이중특이성 항체.

[0548] 하나의 태양으로서, 본 발명은, FIX 및/또는 FIXa에 결합하는 제 1 항체 중쇄 및 항체 경쇄, 및 FX에 결합하는 제 2 항체 중쇄 및 항체 경쇄를 포함하는, 이하의 (a)~(v) 중 어느 것에 기재된 이중특이성 항체를 제공한다.

[0549] (a) 서열번호 120에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 126에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 138에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 149에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH01/QL21//JH01/JL01);

[0550] (b) 서열번호 121에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 127에 기재된 아미노산 서열을

포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 138에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 149에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH02/QL22//JH01/JL01);

[0551] (c) 서열번호 122에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 128에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 139에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 150에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH03/QL23//JH02/JL02);

[0552] (d) 서열번호 122에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 129에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 139에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 150에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH03/QL24//JH02/JL02);

[0553] (e) 서열번호 121에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 127에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 140에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 151에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH02/QL22//JH03/JL03);

[0554] (f) 서열번호 121에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 127에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 141에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 152에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH02/QL22//JH04/JL04);

[0555] (g) 서열번호 121에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 127에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 139에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 150에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH02/QL22//JH02/JL02);

[0556] (h) 서열번호 123에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 130에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 139에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 150에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH04/QL25//JH02/JL02);

[0557] (i) 서열번호 123에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 131에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 139에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 150에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH04/QL26//JH02/JL02);

[0558] (j) 서열번호 123에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 131에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 142에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 153에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH04/QL26//JH05/JL05);

[0559] (k) 서열번호 123에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 132에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 142에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 153에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH04/QL28//JH05/JL05);

[0560] (l) 서열번호 123에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 132에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 143에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 154에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH04/QL28//JH06/JL06);

[0561] (m) 서열번호 123에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 133에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 142에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 153에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH04/QL29//JH05/JL05);

[0562] (n) 서열번호 123에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 133에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 143에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 154에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH04/QL29//JH06/JL06);

[0563] (o) 서열번호 124에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 134에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 144에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 155에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH06/QL30//JH07/JL07);

[0564] (p) 서열번호 123에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 135에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 145에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 156에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH04/QL31//JH08/JL08);

[0565] (q) 서열번호 124에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 136에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 144에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 155에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH06/QL32//JH07/JL07);

[0566] (r) 서열번호 124에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 136에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 146에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 157에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH06/QL32//JH09/JL09);

[0567] (s) 서열번호 124에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 134에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 147에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 158에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH06/QL30//JH10/JL10);

[0568] (t) 서열번호 125에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 중쇄, 서열번호 137에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 1 항체 경쇄, 서열번호 148에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 중쇄, 및 서열번호 159에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 제 2 항체 경쇄를 포함하는 이중특이성 항체(QH07/QL33//JH11/JL11);

[0569] (u) (a)~(t)의 어느 항체가 인식하는 FIX 및/또는 FIXa에 있어서의 에피토프와 FX에 있어서의 에피토프의 양방과 동일한 에피토프에 결합하는 이중특이성 항체;

[0570] (v) (a)~(t)의 어느 항체가 인식하는 FIX 및/또는 FIXa에 있어서의 에피토프와 FX에 있어서의 에피토프에 대한 결합에 대해서 각각 경합하는 이중특이성 항체.

[0571] 하나의 태양으로서, 본 발명은, 혈액 응고 제 IX 인자 및/또는 활성화 혈액 응고 제 IX 인자에 결합하는 제 1 항원 결합 부위, 및 혈액 응고 제 X 인자에 결합하는 제 2 항원 결합 부위를 포함하는, 혈액 응고 제 VIII 인자의 기능을 대체하는 기능을 갖는 다중특이성 항원 결합 분자로서,

[0572] 상기 제 1 항원 결합 부위가 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인(Q499)은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하고,

[0573] 상기 경쇄 가변 도메인(QNK131)은 서열번호 162의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 163의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 164의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하고, 또한

[0574] 상기 제 2 항원 결합 부위가 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하고, 상기 중쇄 가변 도메인(J327)은 서열번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H1, 서열번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H2, 서열번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-H3을 포함하고,

[0575] 상기 경쇄 가변 도메인(JNL095)은 서열번호 165의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L1, 서열번호 166의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L2, 서열번호 167의 아미노산 서열을 포함하는 HVR-L3을 포함하는, 상기 다중특이성 항원 결합 분자도 제공한다.

[0576] 특정한 태양에 있어서, 상기 (a)~(v)의 항체는 FVIII의 기능을 대체하는 기능을 갖는 항체이다.

[0577] 또한, 다른 태양에 있어서, 상기 (a)~(v)의 항체는 항ACE910(Emicizumab) 이디오타입 항체와의 반응성이 ACE910(Emicizumab)에 비해서 감소되어 있는 항체이다. 여기에서 「항ACE910(Emicizumab) 이디오타입 항체와의 반응성이 ACE910(Emicizumab)에 비해서 감소되어 있다」란, 본 명세서에 기재된 방법을 이용하여 항이디오타입 항체와 표지화된 ACE910의 결합 강도(%)를 측정한 경우에, 피험 물질을 100μg/mL의 농도로 첨가한 경우에 있어서, 바람직하게는 10% 이상 감소되어 있는 것을 말하고, 더 바람직하게는 20% 이상, 더 바람직하게는 30% 이상 감소되어 있는 것을 말한다.

[0578] 항ACE910 이디오타입 항체의 취득은 예를 들면 이하의 방법으로 행할 수 있다. ACE910(Emicizumab)의 FIX(a)를 인식하는 Q499/L404의 $F(ab')_2$ 및 FX를 인식하는 J327/L404의 $F(ab')_2$를 토끼에 투여하여, 항Q499/L404 $F(ab')_2$ 토끼 혈청 및 항J327/L404 $F(ab')_2$ 토끼 혈청을 얻는다. 이들 혈청의 황산 암모늄 분획을 human IgG 결합 컬럼에 통과시킴으로써 human IgG 반응성 항체를 제거한다. 이어서, Q499/L404(또는 J327/L404) 결합 컬럼을 이용한 affinity 정제를 한 후, J327/L404(또는 Q499/L404) 결합 컬럼에 의한 J327/L404(또는 Q499/L404) 반응성 항체의 제거 처리를 행함으로써, Q499/L404(또는 J327/L404)에 특이적으로 결합하는 폴리클로날인 항이디오타입 항체를 취득한다.

[0579] 항이디오타입 항체를 이용한 표지화된 ACE910(Emicizumab)과의 결합 강도는 예를 들면, 전기화학발광 이뮤노어세이로 측정할 수 있고, 이에 의해 피험 물질에 의한 결합 저해를 평가할 수 있다. 상기 취득한 항이디오타입 항체를 이용하는 경우, 항Q499/L404 이디오타입 항체, 항J327/L404 이디오타입 항체, 비오틴 표지 ACE910(Emicizumab) 및 SULFO-TAG 표지 ACE910(Emicizumab)의 혼합액에 피험 물질(이중특이성 항체)을 0, 1, 3, 10, 30 또는 100μg/mL의 농도로 첨가하고, 얻어진 혼합액을 냉장하 하룻밤 인큐베이팅한다. 이어서, 96웰 플레이트에 혼합액을 첨가하고, 플레이트를 세정 후, 전기화학발광법으로 결합 강도를 측정한다.

[0580] 또한, 다른 태양에 있어서, 상기 (a)~(v)의 항체는, ACE910(Emicizumab)에 비해, FVIII 보인자 기능 대체 활성이 증강하여, 낮은 항체 농도에서도 높은 활성을 갖는 항체이다.

[0581] 또한, 다른 태양에 있어서, 상기 (a)~(v)의 항체는, FIX 활성화 저해 활성이 실질적으로 없고, 또한 ACE910(Emicizumab)에 비해 FVIII 보인자 기능 대체 활성이 상승한 항체이다. 여기에서 「FIX 활성화 저해 활성이 실질적으로 없다」란, 본 명세서에 나타내는 방법을 이용하여 OD값을 측정한 경우, 컨트롤의 OD값과 비교해, OD값의 감소가 0.025 이내, 바람직하게는 0.02 이내, 더 바람직하게는 0.01 이내인 것을 말한다.

[0582] 한편, 본 발명에 기재되어 있는 아미노산 서열에 포함되는 아미노산은 번역 후에 수식(예를 들면 N 말단의 글루타민의 파이로글루타밀화에 의한 파이로글루탐산으로의 수식은 당업자에게 잘 알려진 수식임)을 받는 경우도 있는데, 그와 같이 아미노산이 번역 후 수식된 경우이더라도 당연한 일이지만 본 발명에 기재되어 있는 아미노산 서열에 포함된다.

[0583] 추가적인 국면에 있어서, 본 발명은, 본 명세서에서 제공되는 FIX 및/또는 FIXa, 및 FX에 결합하는 다중특이성 항원 결합 분자 혹은 이중특이성 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 다중특이성 항원 결합 분자 혹은 이중특이성 항체를 제공한다. 예를 들면, 특정한 태양에 있어서, 상기 (a)~(t)에 기재된 다중특이성 항원 결합 분자 혹은 이중특이성 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 다중특이성 항원 결합 분자 혹은 이중특이성 항체가 제공된다.

[0584] 본 발명의 추가적인 국면에 있어서, 전술한 태양의 임의의 것에 의한 FIX 및/또는 FIXa, 및 FX에 결합하는 이중특이성 항체는, 키메라, 인간화 또는 인간 항체를 포함하는 모노클로날 항체이다. 일 태양에 있어서, FIX 및/또는 FIXa, 및 FX에 결합하는 이중특이성 항체는, 예를 들면 $(scFv)_2$, 다이아보디 또는 $F(ab')_2$ 단편 등의 항체 단편이다. 다른 태양에 있어서, 항체는, 예를 들면 완전 IgG4 항체나, 본 명세서에서 정의된 다른 항체 클래스 또는 아이소타입의, 전장 항체이다.

[0585] 추가적인 국면에 있어서, 전술한 태양의 임의의 것에 의한 FIX 및/또는 FIXa, 및 FX에 결합하는 이중특이성 항체는, 단독 또는 조합으로, 이하의 항목 1~7에 기재된 임의의 특징을 편입해도 된다.

[0586] 1. 항체의 어피니티

[0587] 특정한 태양에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 항체는, ≤100μM, ≤10μM, ≤1μM, ≤100nM, ≤10nM, ≤1nM, ≤0.1nM, ≤0.01nM 또는 ≤0.001nM(예를 들면 10^{-5}M 이하, 예를 들면 10^{-5}M~10^{-10}M, 예를 들면 10^{-6}M~10^{-10}M)의 해리 상수(Kd)를 갖는다.

[0588] 일 태양에 있어서, Kd는 방사성 표지 항원 결합 측정법(radiolabeled antigen binding assay: RIA)에 의해 측정된다. 일 태양에 있어서, RIA는 목적하는 항체의 Fab 버전 및 그의 항원을 이용하여 실시된다. 예를 들면, 항원에 대한 Fab의 용액 중 결합 어피니티는, 비표지 항원의 점증량 계열의 존재하에서 최소 농도의 (^{125}I) 표지 항원에 의해 Fab를 평형화시키고, 이어서 결합한 항원을 항Fab 항체로 코팅된 플레이트에 의해 포착하는 것에 의해 측정된다. (예를 들면 Chen et al., J. Mol. Biol. 293:865-881(1999)를 참조할 것). 측정 조건을 구축하기 위해서, MICROTITER(등록상표) 멀티 웰 플레이트(Thermo Scientific)를 50mM 탄산 나트륨(pH 9.6) 중 5μg/ml의 포착용 항Fab 항체(Cappel Labs)로 하룻밤 코팅하고, 그 후에 실온(대략 23℃)에서 2~5시간, PBS 중 2% (w/v) 소 혈청 알부민으로 블록한다. 비흡착 플레이트(Nunc #269620)에 있어서, 100pM 또는 26pM의 [^{125}I]-항원을, (예를 들면 Presta et al., Cancer Res. 57:4593-4599 (1997)에 있어서의 항VEGF 항체, Fab-12의 평가와 동일하도록) 목적하는 Fab의 단계 희석물과 혼합한다. 이어서, 목적하는 Fab를 하룻밤 인큐베이팅하는데, 이 인큐베이션은, 평형이 확실히 달성되도록, 보다 장시간(예를 들면 약 65시간) 계속될 수 있다. 그 후, 혼합물을 실온에서의 인큐베이션(예를 들면 1시간)을 위해서 포착 플레이트로 옮긴다. 이어서 용액을 제거하고, 플레이트를 PBS 중 0.1%의 폴리소베이트 20(TWEEN-20(등록상표))으로 8회 세정한다. 플레이트가 건조되면, 150μl/웰의 신틸란트(MICROSCINT-20(상표), Packard)를 첨가하고, TOPCOUNT(상표) 감마 카운터(Packard)에 있어서

플레이트를 10분간 카운팅한다. 최대 결합의 20% 이하를 주는 각 Fab의 농도를 경합 결합 어세이에서 사용하기 위해서 선택한다.

[0589] 다른 태양에 의하면, Kd는 BIACORE(등록상표) 표면 플라스몬 공명 어세이를 이용하여 측정된다. 예를 들면, BIACORE(등록상표)-2000 또는 BIACORE(등록상표)-3000(BIAcore, Inc., Piscataway, NJ)을 이용하는 측정법이, 대략 10반응 단위 (response unit: RU)의 항원이 고정된 CM5 칩을 이용하여 25℃에서 실시된다. 일 태양에 있어서, 카복시메틸화 덱스트란 바이오센서 칩(CM5, BIACORE, Inc.)은 공급원의 지시에 따라 N-에틸-N'-(3-다이메틸아미노프로필)-카보다이이미드 하이드로클로라이드(EDC) 및 N-하이드록시석신이미드(NHS)를 이용하여 활성화된다. 항원은 대략 10반응 단위(RU)의 단백질의 결합을 달성하도록, 5㎕/분의 유속으로 주입되기 전에, 10mM 아세트산 나트륨, pH 4.8을 이용하여 5㎍/ml(대략 0.2㎛M)로 희석된다. 항원의 주입 후, 미반응기를 블록하기 위해서 1M 에탄올아민이 주입된다. 키네틱스의 측정을 위해서, 25℃, 대략 25㎕/분의 유속으로, 0.05% 폴리소베이트 20(TWEEN-20(상표)) 계면활성제 함유 PBS(PBST) 중의 Fab의 2배 단계 희석물 (0.78nM~500nM)이 주입된다. 결합 속도(k_{on}) 및 해리 속도(k_{off})는 단순한 1 대 1 랭뮤어 결합 모델(BIACORE(등록상표) 평가 소프트웨어 버전 3.2)을 이용하여, 결합 및 해리의 센서그램을 동시에 피팅하는 것에 의해 계산된다. 평형 해리 상수(Kd)는 k_{off}/k_{on}비로서 계산된다. 예를 들면, Chen et al., J. Mol. Biol. 293:865-881 (1999)를 참조할 것. 상기의 표면 플라스몬 공명 어세이에 의해 온 속도가 $10^6 M^{-1} s^{-1}$을 초과하는 경우, 온 속도는 분광계(예를 들면 스톱플로식 분광 광도계(Aviv Instruments) 또는 교반 큐벳을 이용하는 8000 시리즈의 SLM-AMINCO(상표) 분광 광도계(ThermoSpectronic))에 있어서 측정되는, 점증 농도의 항원의 존재하에서의 PBS, pH 7.2 중 20nM의 항항원 항체(Fab 형태)의 25℃에서의 형광 발광 강도(여기=295nm; 발광=340nm, 밴드 패스 16nm)의 증가 또는 감소를 측정하는 형광 소광 기술을 이용하는 것에 의해서 결정될 수 있다.

[0590] 2. 항체 단편

[0591] 특정한 태양에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 항체는 항체 단편이다. 항체 단편은 이들로 한정되는 것은 아니지만, $(scFv)_2$, 다이아보디, 또는 $F(ab')_2$ 단편, 및 후술하는 다른 단편을 포함한다. 특정한 항체 단편에 대한 총설로서, Hudson et al. Nat. Med. 9:129-134 (2003)을 참조할 것. scFv 단편의 총설로서, 예를 들면 Pluckthun, in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenburg and Moore eds., (Springer-Verlag, New York), pp. 269-315 (1994); 게다가, WO 93/16185; 및 미국 특허 제5,571,894호 및 제5,587,458호를 참조할 것. 샐비지 수용체 결합 에피토프 잔기를 포함하고 인비보(in vivo)에 있어서의 반감기가 길어진 $F(ab')_2$ 단편에 대한 논설로서, 미국 특허 제5,869,046호를 참조할 것.

[0592] 다이아보디는 2가 또는 이중특이적이어도 되는, 항원 결합 부위를 2개 수반하는 항체 단편이다. 예를 들면, EP 404,097호; WO 1993/01161; Hudson et al., Nat. Med. 9:129-134 (2003); Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448 (1993) 참조.

[0593] 항체 단편은 이들로 한정되는 것은 아니지만, 본 명세서에 기재된, 완전 항체의 단백질 분해적 소화, 재조합 숙주 세포(예를 들면 대장균(E. coli) 또는 파지)에 의한 산생을 포함하는, 여러 가지의 수법에 의해 만들 수 있다.

[0594] 3. 키메라 및 인간화 항체

[0595] 특정한 태양에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 항체는 키메라 항체이다. 특정한 키메라 항체가, 예를 들면 미국 특허 제4,816,567호; 및 Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855 (1984)에 기재되어 있다. 일례에서는, 키메라 항체는 비인간 가변 영역(예를 들면 마우스, 래트, 햄스터, 토끼, 또는 원숭이 등의 비인간 영장류에서 유래하는 가변 영역) 및 인간 정상 영역을 포함한다. 추가적인 예에 있어서, 키메라 항체는 친항체의 것으로부터 클래스 또는 서브클래스가 변경된 「클래스 스위치」 항체이다. 키메라 항체는 그의 항원 결합 단편도 포함한다.

[0596] 특정한 태양에 있어서, 키메라 항체는 인간화 항체이다. 전형적으로는, 비인간 항체는 친비인간 항체의 특이성 및 어피니티를 유지한 채로 인간에 대한 면역원성을 감소시키기 위해서 인간화된다. 통상, 인간화 항체는 1개 또는 복수의 가변 도메인을 포함하고, 당해 가변 도메인 중, HVR(예를 들면 CDR(또는 그의 부분))은 비인간 항체에서 유래하고, FR(또는 그의 부분)은 인간 항체 서열에서 유래한다. 인간화 항체는 임의로 인간 정상 영역의 적어도 일부분을 포함한다. 몇 가지의 태양에 있어서, 인간화 항체 중의 몇 가지의 FR 잔기는, 예를 들면, 항체의 특이성 또는 어피니티를 회복 또는 개선하기 위해서, 비인간 항체(예를 들면 HVR 잔기의 유래가 된

항체)로부터의 대응하는 잔기로 치환되어 있다.

[0597] 인간화 항체 및 그의 제작 방법은 Almagro and Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008)에서 총설되어 있고, 또한 예를 들면, Riechmann et al., Nature 332:323-329 (1988); Queen et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 86:10029-10033 (1989); 미국 특허 제5,821,337호, 제7,527,791호, 제6,982,321호 및 제7,087,409호; Kashmiri et al., Methods 36:25-34 (2005)(특이성 결정 영역(specificity determining region: SDR) 그래프팅을 기재); Padlan, Mol. Immunol. 28:489-498 (1991)(리서페이싱을 기재); Dall'Acqua et al., Methods 36:43-60 (2005)(FR 셔플링을 기재); 및 Osbourn et al., Methods 36:61-68 (2005) 및 Klimka et al., Br. J. Cancer, 83:252-260 (2000)(FR 셔플링을 위한 「가이드 셀렉션」 어프로치를 기재)에서 더 기재되어 있다.

[0598] 인간화에 사용될 수 있는 인간 프레임워크 영역은 이들로 한정되는 것은 아니지만: 「베스트 핏」법(Sims et al. J. Immunol. 151:2296 (1993) 참조)을 이용하여 선택된 프레임워크 영역; 경쇄 또는 중쇄 가변 영역의 특정한 서브그룹의 인간 항체의 컨센서스 서열에서 유래하는 프레임워크 영역(Carter et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:4285 (1992) 및 Presta et al. J. Immunol., 151:2623 (1993) 참조); 인간 성숙(체세포 변이) 프레임워크 영역 또는 인간 생식 세포계 프레임워크 영역(예를 들면 Almagro and Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008) 참조); 및 FR 라이브러리의 스크리닝에서 유래하는 프레임워크 영역(Baca et al., J. Biol. Chem. 272:10678-10684 (1997) 및 Rosok et al., J. Biol. Chem. 271:22611-22618 (1996) 참조)을 포함한다.

[0599] 4. 인간 항체

[0600] 특정한 태양에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 항체는 인간 항체이다. 인간 항체는 당해 기술 분야에 있어서 알려진 여러 가지의 수법에 의해서 제조될 수 있다. 인간 항체는 van Dijk and van de Winkel, Curr. Opin. Pharmacol. 5: 368-74 (2001) 및 Lonberg, Curr. Opin. Immunol. 20:450-459 (2008)에 개략 설명되어 있다.

[0601] 인간 항체는, 항원 챌린지(부하)에 응답하여 완전 인간 항체 또는 인간 가변 영역을 수반하는 완전 항체를 산생하도록 개변된 트랜스제닉 동물에 면역원을 투여하는 것에 의해, 조제되어도 된다. 그와 같은 동물은, 전형적으로는 인간 면역글로불린 유전자좌의 전부 또는 일부분을 포함하고, 인간 면역글로불린 유전자좌의 전부 또는 일부분은, 내인성의 면역글로불린 유전자좌를 치환하거나, 또는 염색체 외에 혹은 당해 동물의 염색체 내에 랜덤으로 편입된 상태로 존재한다. 그와 같은 트랜스제닉 마우스에 있어서, 내인성의 면역글로불린 유전자좌는 통상 불활성화되어 있다. 트랜스제닉 동물로부터 인간 항체를 얻는 방법의 총설로서, Lonberg, Nat. Biotech. 23:1117-1125 (2005)를 참조할 것. 또한, 예를 들면, XENOMOUSE(상표) 기술을 기재한 미국 특허 제6,075,181호 및 제6,150,584호; HUMAB(등록상표) 기술을 기재한 미국 특허 제5,770,429호; K-M MOUSE(등록상표) 기술을 기재한 미국 특허 제7,041,870호; 및 VELOCIMOUSE(등록상표) 기술을 기재한 미국 특허출원 공개 제2007/0061900호를 아울러 참조할 것. 이와 같은 동물에 의해 생성된 완전 항체로부터의 인간 가변 영역은, 예를 들면, 상이한 인간 정상 영역과 조합하는 등 해서, 더 수식되어도 된다.

[0602] 인간 항체는 하이브리도마에 기초한 방법으로도 만들 수 있다. 인간 모노클로날 항체의 제조를 위한, 인간 미엘로마 및 마우스-인간 헤테로미엘로마 세포주는, 이미 기술되어 있다. (예를 들면 Kozbor J. Immunol., 133: 3001 (1984); Brodeur et al., Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, pp. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987); 및 Boerner et al., J. Immunol., 147: 86 (1991) 참조.) 인간 B 세포 하이브리도마 기술을 통해서 생성된 인간 항체도 Li et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103:3557-3562 (2006)에 기술되어 있다. 추가적인 방법으로서는, 예를 들면, 미국 특허 제7,189,826호(하이브리도마 세포주로부터의 모노클로날 인간 IgM 항체의 제조를 기재) 및 Ni, Xiandai Mianyixue, 26(4):265-268 (2006) (인간-인간 하이브리도마를 기재)에 기재된 것을 포함한다. 인간 하이브리도마 기술(트리오마 기술)도 Vollmers and Brandlein, Histology and Histopathology, 20(3):927-937 (2005) 및 Vollmers and Brandlein, Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology, 27(3):185-91 (2005)에 기재되어 있다.

[0603] 인간 항체는 인간 유래 파지 디스플레이 라이브러리로부터 선택된 Fv 클론 가변 도메인 서열을 단리하는 것으로도 생성할 수 있다. 이와 같은 가변 도메인 서열은 다음에 원하는 인간 정상 도메인과 조합할 수 있다. 항체 라이브러리로부터 인간 항체를 선택하는 수법을 이하에 기술한다.

[0604] 5. 라이브러리 유래 항체

[0605] 본 발명의 항체는, 원하는 1개 또는 복수의 활성을 수반하는 항체에 대하여 콤비나토리얼 라이브러리를 스크리닝하는 것에 의해 단리해도 된다. 예를 들면, 파지 디스플레이 라이브러리의 생성이나, 원하는 결합 특성을 구

비하는 항체에 대하여 그와 같은 라이브러리를 스크리닝하기 위한, 다양한 방법이 당해 기술 분야에 있어서 알려져 있다. 그와 같은 방법은, Hoogenboom et al. in Methods in Molecular Biology 178:1-37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, 2001)에서 총설되어 있고, 또 예를 들면, McCafferty et al., Nature 348:552-554; Clackson et al., Nature 352: 624-628 (1991); Marks et al., J. Mol. Biol. 222: 581-597 (1992); Marks and Bradbury, in Methods in Molecular Biology 248:161-175 (Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003); Sidhu et al., J. Mol. Biol. 338(2): 299-310 (2004); Lee et al., J. Mol. Biol. 340(5): 1073-1093 (2004); Fellouse, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101(34):12467-12472 (2004); 및 Lee et al., J. Immunol. Methods 284(1-2): 119-132 (2004)에 기재되어 있다.

[0606] 특정한 파지 디스플레이법에 있어서, VH 및 VL 유전자의 레퍼토리는, 폴리머라제 연쇄 반응(polymerase chain reaction: PCR)에 의해 각각에 클로닝되고, 무작위로 파지 라이브러리 중에서 재결합되고, 당해 파지 라이브러리는, Winter et al., Ann. Rev. Immunol., 12: 433-455 (1994)에 기술되어 있는 바와 같이 해서, 항원 결합 파지에 대하여 스크리닝될 수 있다. 파지는, 전형적으로는 단쇄 Fv (scFv) 단편으로서 또는 Fab 단편으로서 중 어느 것으로 항체 단편을 제시한다. 면역화된 공급원으로부터의 라이브러리는 하이브리도마를 구축하는 것을 필요로 하지 않고서, 면역원에 대한 고(高)어피니티 항체를 제공한다. 또는, Griffiths et al., EMBO J, 12: 725-734 (1993)에 기재되듯이, 나이브 레퍼토리를 (예를 들면 인간으로부터) 클로닝하여, 면역화하는 일 없이, 광범위한 비자기 및 자기 항원에의 항체의 단일의 공급원을 제공할 수도 있다. 마지막으로, 나이브 라이브러리는, Hoogenboom and Winter, J. Mol. Biol., 227: 381-388 (1992)에 기재되듯이, 줄기세포로부터 재편성 전의 V-유전자 세그먼트를 클로닝하고, 초가변 CDR3 영역을 코드하고 또한 인비트로(in vitro)로 재구성을 달성하기 위한 무작위 서열을 포함한 PCR 프라이머를 이용하는 것에 의해, 합성적으로 만들 수도 있다. 인간 항체 파지 라이브러리를 기재한 특허문헌은, 예를 들면: 미국 특허 제5,750,373호, 및 미국 특허출원 공개 제2005/0079574호, 제2005/0119455호, 제2005/0266000호, 제2007/0117126호, 제2007/0160598호, 제2007/0237764호, 제2007/0292936호 및 제2009/0002360호를 포함한다.

[0607] 인간 항체 라이브러리로부터 단리된 항체 또는 항체 단편은 본 명세서에서는 인간 항체 또는 인간 항체 단편으로 간주한다.

[0608] 6. 다중특이성 항체

[0609] 본 발명에 있어서 「다중특이성 항체」란, 상이한 다종의 에피토프와 특이적으로 결합할 수 있는 항체를 말한다. 즉, 다중특이성 항체는 적어도 2종류의 상이한 에피토프에 대해서 특이성을 갖는 항체이고, 상이한 항원에 결합하는 항체 외에, 동일한 항원 상의 상이한 에피토프에 결합하는 항체도 포함된다. (예를 들면 항원이 헤테로 수용체인 경우에는, 다중특이성 항체는 헤테로 수용체를 구성하는 상이한 도메인에 결합하거나, 또는 항원이 모노머인 경우에는, 다중특이성 항체는 모노머 항원의 복수 개소에 결합한다). 통상, 이와 같은 분자는 2개의 항원과 결합하는 것이지만(이중특이성 항체: bispecific 항체), 그 이상의(예를 들면 3종류의) 항원에 대해서 특이성을 갖고 있어도 된다. 특정한 태양에 있어서, 항원 중 1개는 FIX 및/또는 FIXa이고, 다른 1개는 FX이다. 이중특이성 항체는 전장 항체로서 또는 항체 단편으로서 조제될 수 있다.

[0610] 다중특이성 항체를 제작하기 위한 수법은 이들로 한정되는 것은 아니지만, 상이한 특이성을 갖는 2개의 면역글로불린 중쇄-경쇄 페어의 재조합 공발현(Milstein and Cuello, Nature 305: 537 (1983), WO 93/08829, 및 Traunecker et al., EMBO J. 10: 3655 (1991) 참조), 및 knob-in-hole 기술(예를 들면 미국 특허 제5,731,168호 참조)을 포함한다. 다중특이성 항체는, Fc 헤테로이량체 분자를 제작하기 위해서 정전 스티어링 효과(electrostatic steering effects)를 조작하는 것(WO 2009/089004A1); 2개 이상의 항체 또는 단편을 가교하는 것(미국 특허 제4,676,980호 및 Brennan et al., Science, 229: 81 (1985) 참조); 류신 지퍼를 이용하여 2개의 특이성을 갖는 항체를 작성하는 것(Kostelny et al., J. Immunol., 148(5):1547-1553 (1992) 참조); 「다이아보디」 기술을 이용하여 이중특이성 항체 단편을 제작하는 것(Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:6444-6448 (1993) 참조); 및 단쇄 Fv (scFv) 이량체를 이용하는 것(Gruber et al., J. Immunol., 152:5368 (1994) 참조); 및 예를 들면 Tutt et al. J. Immunol. 147: 60 (1991)에 기재되듯이 삼중특이성 항체를 조제하는 것에 의해 제작해도 된다.

[0611] 「옥토퍼스 항체」를 포함하는, 3개 이상의 기능적 항원 결합 부위를 수반하는 개변 항체도, 본 명세서에서는 포함된다(예를 들면 미국 특허출원 공개 제2006/0025576호 A1 참조).

[0612] 7. 항체 변이체

[0613] 특정한 태양에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 항체의 아미노산 서열 변이체도 고려 내이다. 예를 들면, 항체의 결합 어피니티 및/또는 다른 생물학적 특성을 개선하는 것이 바람직한 경우도 있다. 항체의 아미노산 서열 변이체는, 항체를 코드하는 뉴클레오타이드 서열에 적절한 수식을 도입하는 것, 또는 펩타이드 합성에 의해, 조제되어도 된다. 그와 같은 수식은, 예를 들면, 항체의 아미노산 서열로부터의 결실, 및/또는 항체의 아미노산 서열 중에의 삽입, 및/또는 항체의 아미노산 서열 중의 잔기의 치환을 포함한다. 최종 구축물이 원하는 특징(예를 들면 항원 결합성)을 구비하는 것을 전제로, 결실, 삽입, 및 치환의 임의의 조합이, 최종 구축물에 이르기 위해서 행해질 수 있다.

[0614] a) 치환, 삽입, 및 결실 변이체

[0615] 특정한 태양에 있어서, 1개 또는 복수의 아미노산 치환을 갖는 항체 변이체가 제공된다. 치환적 변이도입의 목적 부위는 HVR 및 FR을 포함한다. 보존적 치환을 표 1의 「바람직한 치환」의 표제 아래에 나타낸다. 보다 실질적인 변경을 표 1의 「예시적인 치환」의 표제 아래에 제공함과 함께, 아미노산 측쇄의 클래스에 언급하면서 아래에서 상세히 기술한다. 아미노산 치환은 목적하는 항체에 도입되어도 되고, 산물은, 예를 들면, 유지/개선된 항원 결합성, 감소된 면역원성, 또는 개선된 ADCC 또는 CDC 등의, 원하는 활성에 대하여 스크리닝되어도 된다.

표 1

[0616]

원래의 잔기	예시적인 치환	바람직한 치환
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn (N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg	Gln
Asp (D)	Glu; Asn	Glu
Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; 노르류신	Leu
Leu (L)	노르류신; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
Lys (K)	Arg; Gln; Asn	Arg
Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val; Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; 노르류신	Leu

[0617] 아미노산은 공통의 측쇄 특성에 의해 군으로 나눌 수 있다:

[0618] (1) 소수성: 노르류신, 메티오닌(Met), 알라닌(Ala), 발린(Val), 류신(Leu), 아이소류신(Ile);

[0619] (2) 중성의 친수성: 시스테인(Cys), 세린(Ser), 트레오닌(Thr), 아스파라긴(Asn), 글루타민(Gln);

[0620] (3) 산성: 아스파르트산(Asp), 글루탐산(Glu);

[0621] (4) 염기성: 히스티딘(His), 라이신(Lys), 아르기닌(Arg);

[0622] (5) 쇄 배향에 영향을 주는 잔기: 글라이신(Gly), 프롤린(Pro);

[0623] (6) 방향족성: 트립토판(Trp), 타이로신(Tyr), 페닐알라닌(Phe).

[0624] 비보존적 치환은 이들 클래스 중 1개의 멤버를 다른 클래스의 것으로 교환하는 것을 말한다.

[0625] 치환 변이체 중 1개의 타입은 친항체(예를 들면 인간화 또는 인간 항체) 중 1개 또는 복수의 초가변 영역 잔기의 치환을 포함한다. 통상, 그 결과로서 생겨, 가일층의 연구를 위해서 선택된 변이체는, 친항체와 비교해서 특정한 생물학적 특성에 있어서의 수식(예를 들면 개선)(예를 들면 증가한 어피니티, 감소한 면역원성)을 갖거나, 및/또는 친항체의 특정한 생물학적 특성을 실질적으로 유지하고 있을 것이다. 예시적인 치환 변이체는 어피니티 성숙 항체이고, 이것은, 예를 들면 파지 디스플레이 베이스의 어피니티 성숙 기술(예를 들면 본 명세서에 기재되는 것)을 이용하여 적절히 제작될 수 있다. 간결히 설명하면, 1개 또는 복수의 HVR 잔기를 변이시켜, 그리고 변이 항체를 파지 상에 제시시켜, 특정한 생물학적 활성(예를 들면 결합 어피니티)에 관해서 스크리닝을 행한다.

[0626] 개변(예를 들면 치환)은, 예를 들면 항체의 어피니티를 개선하기 위해서, HVR에 있어서 행해질 수 있다. 그와 같은 개변은 HVR의 「핫스폿」, 즉 체세포 성숙 프로세스 사이에 고빈도로 변이가 일어나는 코돈에 의해서 코드되는 잔기(예를 들면 Chowdhury, Methods Mol. Biol. 207:179-196 (2008)을 참조할 것) 및/또는 항원에 접촉하는 잔기에 있어서 행해질 수 있고, 얻어진 변이 VH 또는 VL이 결합 어피니티에 관해서 시험될 수 있다. 2차 라이브러리로부터의 구축 및 재선택에 의한 어피니티 성숙이, 예를 들면, Hoogenboom et al. in Methods in Molecular Biology 178:1-37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, (2001))에 기재되어 있다. 어피니티 성숙의 몇 가지의 태양에 있어서, 다양성은 임의의 다양한 방법(예를 들면 에러 프론 PCR, 체인 셔플링 또는 올리고뉴클레오타이드 지향 변이도입)에 의해 성숙을 위해서 선택된 가변 유전자에 도입된다. 이어서, 2차 라이브러리가 제작된다. 이어서, 이 라이브러리는, 원하는 어피니티를 갖는 임의의 항체 변이체를 동정하기 위해서 스크리닝된다. 다양성을 도입하는 다른 방법은 몇 가지의 HVR 잔기(예를 들면 한번에 4~6잔기)를 무작위화하는 HVR 지향 어프로치를 포함한다. 항원 결합에 관여하는 HVR 잔기는, 예를 들면 알라닌 스캐닝 변이도입 또는 모델링을 이용하여, 구체적으로 특정될 수 있다. 특히, CDR-H3 및 CDR-L3이 자주 표적화된다.

[0627] 특정한 태양에 있어서, 치환, 삽입, 또는 결실은, 그와 같은 개변이 항원에 결합하는 항체의 능력을 실질적으로 감소시키지 않는 한, 1개 또는 복수의 HVR 내에서 행해질 수 있다. 예를 들면, 결합 어피니티를 실질적으로 감소시키지 않는 보존적 개변(예를 들면 본 명세서에서 제공되는 것과 같은 보존적 치환)이 HVR에 있어서 행해질 수 있다. 그와 같은 개변은, 예를 들면, HVR의 항원 접촉 잔기의 외측일 수 있다. 상기의 변이 VH 및 VL 서열의 특정한 태양에 있어서, 각 HVR은 개변되어 있지 않거나, 불과 1개, 2개 또는 3개의 아미노산 치환을 포함한다.

[0628] 변이도입을 위해서 표적화될 수 있는 항체의 잔기 또는 영역을 동정하는 데 유용한 방법은, Cunningham and Wells (1989) Science, 244:1081-1085에 의해 기재되는, 「알라닌 스캐닝 변이도입」이라고 불리는 것이다. 이 방법에 있어서, 1잔기 또는 1군의 표적 잔기(예를 들면 하전 잔기, 예를 들면 아르기닌, 아스파르트산, 히스티딘, 라이신 및 글루탐산)가 동정되고, 중성 또는 음으로 하전된 아미노산(예를 들면 알라닌 또는 폴리알라닌)으로 치환되어, 항체와 항원의 상호작용이 영향을 받는지 어떤지가 결정된다. 이 초기 치환에 대해서 기능적 감수성을 나타낸 아미노산 위치에 추가적인 치환이 도입될 수 있다. 혹은 또는 그에 더하여, 항체와 항원 사이의 접촉점을 동정하기 위해서, 항원 항체 복합체의 결정 구조를 해석해도 된다. 그와 같은 접촉 잔기 및 근린의 잔기를 치환 후보로서 표적화해도 되고, 또는 치환 후보로부터 제외해도 된다. 변이체는 그들이 원하는 특성을 포함하는지 어떤지를 결정하기 위해서 스크리닝될 수 있다.

[0629] 아미노산 서열의 삽입은, 서열 내부에의 단일 또는 복수의 아미노산 잔기의 삽입과 마찬가지로, 아미노 말단 및/또는 카복실 말단에 있어서의 1잔기 내지 100잔기 이상을 포함하는 폴리펩타이드의 길이의 범위에서의 융합도 포함한다. 말단의 삽입의 예는 N 말단에 메티오닐 잔기를 수반하는 항체를 포함한다. 항체 분자의 다른 삽입 변이체는 항체의 N- 또는 C-말단에 효소(예를 들면 ADEPT를 위한) 또는 항체의 혈장 반감기를 증가시키는 폴리펩타이드를 융합시킨 것을 포함한다.

[0630] b) 글리코실화 변이체

[0631] 특정한 태양에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 항체는 항체가 글리코실화되는 정도를 증가시키거나 또는 감소시키도록 개변되어 있다. 항체에의 글리코실화 부위의 추가 또는 삭제는, 1개 또는 복수의 글리코실화 부위를 만들어 내거나 또는 제거하도록 아미노산 서열을 개변하는 것에 의해, 간편히 달성 가능하다.

[0632] 항체가 Fc 영역을 포함하는 경우, 거기에 부가되는 탄수화물이 개변되어도 된다. 포유동물 세포에 의해 산생되는 천연형 항체는, 전형적으로는 분지된 2분기의 올리고당을 포함하고, 당해 올리고당은 통상 Fc 영역의 CH2 도메인의 Asn297에 N-링키지에 의해 부가되어 있다. 예를 들면, Wright et al. TIBTECH 15:26-32 (1997) 참조. 올리고당은, 예를 들면, 만노스, N-아세틸글루코사민(GlcNAc), 갈락토스 및 시알산 등의 여러 가지의 탄수화물, 또한 2분기의 올리고당 구조의 「줄기」 중의 GlcNAc에 부가된 푸코스를 포함한다. 몇 가지의 태양에 있어서, 본 발명의 항체 중의 올리고당의 수식은 특정한 개선된 특성을 수반하는 항체 변이체를 만들어 내기 위해서 행해져도 된다.

[0633] c) Fc 영역 변이체

[0634] 특정한 태양에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 항체의 Fc 영역에 1개 또는 복수의 아미노산 수식을 도입하고, 그에 의해 Fc 영역 변이체를 생성해도 된다. Fc 영역 변이체는 1개 또는 복수의 아미노산 포지션인 곳에서 아미노산 수식(예를 들면 치환)을 포함하는 인간 Fc 영역 서열(예를 들면 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4의 Fc 영역)을 포함해도 된다.

[0635] 특정한 태양에 있어서, 모두는 아니지만 몇 가지의 이펙터 기능을 구비하는 항체 변이체도 본 발명의 고려 내이고, 당해 이펙터 기능은, 항체를, 그 인비보에서의 반감기가 중요하지만, 특정한 이펙터 기능(보체 및 ADCC 등)은 불요 또는 유해인 경우의 적용에 바람직한 후보로 하는 것이다. CDC 및/또는 ADCC 활성의 감소/결핍을 확인하기 위해서, 인비트로 및/또는 인비보의 세포상해 측정을 행할 수 있다. 예를 들면, Fc 수용체(FcR) 결합 측정은, 항체가 FcγR 결합성을 결여하는(따라서 ADCC 활성을 결여할 개연성이 높은) 한편으로 FcRn 결합능을 유지하는 것을 확인하기 위해서 행해질 수 있다. ADCC를 매개하는 프라이머리 세포인 NK 세포는 FcγRIII만을 발현하지만, 한편 단구는 FcγRI, FcγRII, FcγRIII을 발현한다. 조혈 세포 상의 FcR의 발현은, Ravetch and Kinet, Annu. Rev. Immunol. 9:457-492 (1991)의 제464페이지의 Table 3에 정리되어 있다. 목적하는 분자의 ADCC 활성을 평가하기 위한 인비트로 측정법(어세이)의 비한정적인 예는, 미국 특허 제5,500,362호(예를 들면 Hellstrom, I. et al. Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 83:7059-7063 (1986) 참조) 및 Hellstrom, I et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 82:1499-1502 (1985); 미국 특허 제5,821,337호(Bruggemann, M. et al., J. Exp. Med. 166:1351-1361 (1987) 참조)에 기재되어 있다. 또는, 비방사성의 측정법을 이용해도 된다(예를 들면 ACT1(상표) non-radioactive cytotoxicity assay for flow cytometry (CellTechnology, Inc. Mountain View, CA); 및, CytoTox 96(등록상표) non-radioactive cytotoxicity assays법(Promega, Madison, WI) 참조). 이와 같은 측정법에 유용한 이펙터 세포는 말초혈 단핵 세포(peripheral blood mononuclear cell: PBMC) 및 자연살해(natural killer: NK) 세포를 포함한다. 혹은 또는 그에 더하여, 목적하는 분자의 ADCC 활성은, 예를 들면, Clynes et al. Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 95:652-656 (1998)에 기재되는 것과 같은 동물 모델에 있어서, 인비보에서 평가되어도 된다. 또한, 항체가 C1q에 결합할 수 없는 것, 따라서 CDC 활성을 결여하는 것을 확인하기 위해서, C1q 결합 측정을 행해도 된다. 예를 들면, WO 2006/029879 및 WO 2005/100402의 C1q 및 C3c 결합 ELISA를 참조할 것. 또한, 보체 활성화를 평가하기 위해서, CDC 측정을 행해도 된다(예를 들면 Gazzano-Santoro et al., J. Immunol. Methods 202:163 (1996); Cragg, M.S. et al., Blood 101:1045-1052 (2003); 및 Cragg, M.S. and M.J. Glennie, Blood 103:2738-2743 (2004) 참조). 또, FcRn 결합성 및 인비보에서의 클리어런스/반감기의 결정도 당해 기술 분야에 있어서 알려진 방법을 이용하여 행할 수 있다(예를 들면 Petkova, S.B. et al., Int'l. Immunol. 18(12):1759-1769 (2006) 참조).

[0636] FcRs에 대한 증가 또는 감소한 결합성을 수반하는 특정한 항체 변이체가 기술되어 있다. (미국 특허 제6,737,056호; WO 2004/056312, 및 Shields et al., J. Biol. Chem. 9(2): 6591-6604 (2001)을 참조할 것.)

[0637] 증가한 반감기, 및 신생아형 Fc 수용체(FcRn: 모체의 IgG류를 태아에 이행시키는 역할을 담당한다(Guyer et al., J. Immunol. 117:587 (1976) and Kim et al., J. Immunol. 24:249 (1994)))에 대한 증가한 결합성을 수반하는 항체가, 미국 특허출원 공개 제2005/0014934호 A1(Hinton et al.)에 기재되어 있다. 이들 항체는 Fc 영역의 FcRn에 대한 결합성을 증가시키는 1개 또는 복수의 치환을 그 중에 수반하는 Fc 영역을 포함한다. 이와 같은 Fc 변이체는 Fc 영역 잔기: 238, 256, 265, 272, 286, 303, 305, 307, 311, 312, 317, 340, 356, 360, 362, 376, 378, 380, 382, 413, 424 또는 434 중 1개 또는 복수의 곳에서의 치환(예를 들면 Fc 영역 잔기 434의 치환(미국 특허 제7,371,826호))을 수반하는 것을 포함한다.

[0638] Fc 영역 변이체의 다른 예에 대해서는, Duncan & Winter, Nature 322:738-40 (1988); 미국 특허 제5,648,260호; 미국 특허 제5,624,821호; 및 WO 94/29351도 참조할 것.

[0639] d) 시스테인 개변 항체 변이체

[0640] 특정한 태양에 있어서, 항체의 1개 또는 복수의 잔기가 시스테인 잔기로 치환된, 시스테인 개변 항체(예를 들면 「thioMAbs」)를 만들어 내는 것이 바람직할 것이다. 특정한 태양에 있어서, 치환을 받는 잔기는 항체의 액세스 가능한 부위에 생긴다. 그들 잔기를 시스테인으로 치환하는 것에 의해, 반응성의 싸이올기가 항체의 액세스 가능한 부위에 배치되고, 당해 반응성의 싸이올기는, 당해 항체를 다른 부분(약제 부분 또는 링커-약제 부분 등)에 콘쥬게이트하여 본 명세서에서 더 상세히 기술하듯이 이뮤노콘쥬게이트를 만들어 내는 데 사용되어도 된다. 특정한 태양에 있어서, 이하의 잔기의 임의의 1개 또는 복수가 시스테인으로 치환되어도 된다: 경쇄의 V205(Kabat 넘버링); 중쇄의 A118(EU 넘버링); 및 중쇄 Fc 영역의 S400(EU 넘버링). 시스테인 개변 항체는, 예를 들면, 미국 특허 제7,521,541호에 기재되듯이 해서 생성되어도 된다.

[0641] e) 항체 유도체

[0642] 특정한 태양에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 항체는, 당해 기술 분야에 있어서 알려져 있고 또한 용이하게 입수 가능한 추가의 비단백질 부분을 포함하도록, 더 수식되어도 된다. 항체의 유도체화에 적합한 부분은 이것으로 한정되는 것은 아니지만, 수용성 폴리머를 포함한다. 수용성 폴리머의 비한정적인 예는 이들로 한정되는 것은 아니지만, 폴리에틸렌 글라이콜(PEG), 에틸렌 글라이콜/프로필렌 글라이콜의 코폴리머, 카복시메틸셀룰로스, 덱스트란, 폴리바이닐 알코올, 폴리바이닐피롤리돈, 폴리-1,3-다이옥솔레인, 폴리-1,3,6-트라이옥세인, 에틸렌/무수 말레산 코폴리머, 폴리아미노산(호모폴리머 또는 랜덤 코폴리머 중 어느 것이나), 및 덱스트란 또는 폴리(n-바이닐피롤리돈)폴리에틸렌 글라이콜, 폴리프로필렌 글라이콜 호모폴리머, 폴리프로필렌 옥사이드/에틸렌 옥사이드 코폴리머, 폴리옥시에틸화 폴리올류(예를 들면 글리세롤), 폴리바이닐 알코올, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 폴리에틸렌 글라이콜 프로피온알데하이드는, 그의 물에 대한 안정성 때문에, 제조에 있어서 유리할 것이다. 폴리머는 어떠한 분자량이어도 되고, 분지되어 있어도 되어 있지 않아도 된다. 항체에 부가되는 폴리머의 수에는 폭이 있어도 되고, 1개 이상의 폴리머가 부가된다면 그들은 동일한 분자여도 되고, 상이한 분자여도 된다. 일반적으로, 유도체화에 사용되는 폴리머의 수 및/또는 타입은 이들로 한정되는 것은 아니지만, 개선되어야 할 항체의 특정한 특성 또는 기능, 항체 유도체가 규정된 조건하에서의 요법에 사용되는지 아닌지 등에 대한 고려에 기초하여, 결정할 수 있다.

[0643] 다른 태양에 있어서, 항체와, 방사선에 폭로되는 것에 의해 선택적으로 가열될 수 있는 비단백질 부분의 콘쥬게이트가 제공된다. 일 태양에 있어서, 비단백질 부분은 카본 나노튜브이다(Kam et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102: 11600-11605 (2005)). 방사선은 어떠한 파장이어도 되고, 또한 이들로 한정되는 것은 아니지만, 통상의 세포에는 해를 주지 않지만 항체-비단백질 부분에 근접한 세포를 사멸시키는 온도까지 비단백질 부분을 가열하는 것과 같은 파장을 포함한다.

[0644] B. 재조합의 방법 및 구성

[0645] 예를 들면, 미국 특허 제4,816,567호에 기재되는 대로, 항체는 재조합의 방법이나 구성을 이용하여 제조할 수 있다. 일 태양에 있어서, 본 명세서에 기재된 FIX 및/또는 FIXa, 및 FX에 결합하는 다중특이성 항체를 코드하는, 단리된 핵산이 제공된다. 그와 같은 핵산은 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열 및/또는 VH를 포함하는 아미노산 서열(예를 들면 항체의 경쇄 및/또는 중쇄)을 코드해도 된다. 추가적인 태양에 있어서, 이와 같은 핵산을 포함하는 1개 또는 복수의 벡터(예를 들면 발현 벡터)가 제공된다. 추가적인 태양에 있어서, 이와 같은 핵산을 포함하는 숙주 세포가 제공된다. 이와 같은 태양의 하나에서는, 숙주 세포는, (1) 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열 및 항체의 VH를 포함하는 아미노산 서열을 코드하는 핵산을 포함하는 벡터, 또는 (2) 항체의 VL을 포함하는 아미노산 서열을 코드하는 핵산을 포함하는 제 1 벡터와 항체의 VH를 포함하는 아미노산 서열을 코드하는 핵산을 포함하는 제 2 벡터를 포함한다(예를 들면 형질 전환되어 있다). 일 태양에 있어서, 숙주 세포는, 진핵성인(예를 들면 차이니즈 햄스터 난소(CHO) 세포) 또는 림프계의 세포(예를 들면 Y0, NS0, Sp2/0 세포)). 일 태양에 있어서, FIX 및/또는 FIXa, 및 FX에 결합하는 다중특이성 항체의 발현에 적합한 조건하에서, 전술대로 당해 항체를 코드하는 핵산을 포함하는 숙주 세포를 배양하는 것, 및 임의로, 당해 항체를 숙주 세포(또는 숙주 세포 배양 배지)로부터 회수하는 것을 포함하는, FIX 및/또는 FIXa, 및 FX에 결합하는 다중특이성 항체를 제작하는 방법이 제공된다.

[0646] FIX 및/또는 FIXa, 및 FX에 결합하는 다중특이성 항체자의 재조합 제조를 위해서, (예를 들면 전술한 것 등의)

항체를 코드하는 핵산을 단리하고, 추가적인 클로닝 및/또는 숙주 세포 중에서의 발현을 위해서, 1개 또는 복수의 벡터에 삽입한다. 그와 같은 핵산은 종래의 순서를 이용하여 용이하게 단리 및 서열 결정될 것이다(예를 들면 항체의 중쇄 및 경쇄를 코드하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오타이드 프로브를 이용함으로써).

[0647] 항체를 코드하는 벡터의 클로닝 또는 발현에 적합한 숙주 세포는 본 명세서에 기재된 원핵 세포 또는 진핵 세포를 포함한다. 예를 들면, 항체는, 특히 글리코실화 및 Fc 이펙터 기능이 필요시되지 않는 경우는, 세균으로 제조해도 된다. 세균에서의 항체 단편 및 폴리펩타이드의 발현에 관해서, 예를 들면, 미국 특허 제5,648,237호, 제5,789,199호 및 제5,840,523호를 참조할 것. (게다가, 대장균에 있어서의 항체 단편의 발현에 대하여 기재한 Charlton, Methods in Molecular Biology, Vol. 248(B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ, 2003), pp. 245-254도 참조할 것.) 발현 후, 항체는 세균 세포 페이스트로부터 가용성 프랙션 중에 단리되어도 되고, 또한 더 정제할 수 있다.

[0648] 원핵생물에 더하여, 부분적이거나 또는 완전한 인간의 글리코실화 패턴을 수반하는 항체의 산생을 초래하는, 글리코실화 경로가 「인간화」되어 있는 균류 및 효모의 주(株)를 포함하는, 사상균 또는 효모 등의 진핵성의 미생물은, 항체 코드 벡터의 적합한 클로닝 또는 발현 숙주이다. Gerngross, Nat. Biotech. 22:1409-1414 (2004) 및 Li et al., Nat. Biotech. 24:210-215 (2006)을 참조할 것.

[0649] 다세포 생물(무척추 생물 및 척추 생물)에서 유래하는 것도 또한, 글리코실화된 항체의 발현을 위해서 적합한 숙주 세포이다. 무척추 생물 세포의 예는 식물 및 곤충 세포를 포함한다. 곤충 세포와의 접합, 특히 Spodoptera frugiperda 세포의 형질 전환에 이용되는 수많은 바큘로바이러스주가 동정되어 있다.

[0650] 식물 세포 배양물도 숙주로서 이용할 수 있다. 예를 들면, 미국 특허 제5,959,177호, 제6,040,498호, 제6,420,548호, 제7,125,978호 및 제6,417,429호(트랜스제닉 식물로 항체를 산생하기 위한 PLANTIBODIES(상표) 기술을 기재)를 참조할 것.

[0651] 척추동물 세포도 또한 숙주로서 사용할 수 있다. 예를 들면, 부유 상태에서 증식하도록 적응된 포유동물 세포주는 유용할 것이다. 유용한 포유동물 숙주 세포주의 다른 예는, SV40으로 형질 전환된 원숭이 신장 CV1주(COS-7); 인간 태아성 신장주(Graham et al., J. Gen Virol. 36:59 (1977) 등에 기재된 293 또는 293 세포); 새끼 햄스터 신장 세포(BHK); 마우스 서톨리 세포(Mather, Biol. Reprod. 23:243-251 (1980) 등에 기재된 TM4 세포); 원숭이 신장 세포(CV1); 아프리카녹색원숭이 신장 세포(VERO-76); 인간 자궁경부암 세포(HELA); 개 신장 세포(MDCK); Buffalo계 래트 간 세포(BRL 3A); 인간 폐 세포(W138); 인간 간 세포(Hep G2); 마우스 유암(MMT 060562); TRI 세포(예를 들면 Mather et al., Annals N.Y. Acad. Sci. 383:44-68 (1982)에 기재); MRC5 세포; 및 FS4 세포 등이다. 다른 유용한 포유동물 숙주 세포주는, DHFR-CHO 세포(Urlaub et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216 (1980))를 포함하는 차이니즈 햄스터 난소(CHO) 세포; 및 Y0, NS0 및 Sp2/0 등의 골수종 세포주를 포함한다. 항체 산생에 적합한 특정한 포유동물 숙주 세포주의 총설로서, 예를 들면, Yazaki and Wu, Methods in Molecular Biology, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ), pp. 255-268 (2003)을 참조할 것.

[0652] C. 측정법(어세이)

[0653] 본 명세서에서 제공되는 FIX 및/또는 FIXa, 및 FX에 결합하는 다중특이성 항원 결합 분자는, 당해 기술 분야에 있어서 알려져 있는 여러 가지의 측정법에 의해서, 동정되거나, 스크리닝되거나, 또는 물리적/화학적 특성 및/또는 생물학적 활성에 대하여 밝혀져도 된다.

[0654] 1. 결합 측정법 및 그 밖의 측정법

[0655] 일 국면에 있어서, 본 발명의 항체는, 예를 들면 ELISA, 웨스턴 블롯 등의 공지된 방법에 의해서, 그의 항원 결합 활성에 관해서 시험된다.

[0656] 다른 국면에 있어서, FIX 및/또는 FIXa, 및 FX에 대한 결합에 관해서 본 명세서에 기재되는 FIX 및/또는 FIXa, 및 FX에 결합하는 다중특이성 항체 중 어느 것과 경합하는 항체를 동정하기 위해서, 경합 어세이가 사용될 수 있다. 특정한 태양에 있어서, 그와 같은 경합 항체는, 본 명세서에 기재되는 FIX 및/또는 FIXa, 및 FX에 결합하는 다중특이성 항체에 의해 결합되는 것과 동일한 에피토프(예를 들면 선상 또는 입체 구조 에피토프)에 결합한다. 항체가 결합하는 에피토프를 매핑하는 상세한 예시적 방법은, Morris (1996) "Epitope Mapping Protocols," in Methods in Molecular Biology vol. 66 (Humana Press, Totowa, NJ)에 제공되어 있다.

[0657] 예시적인 경합 어세이에 있어서, 고정화된 FIX, FIXa 또는 FX는, FIX, FIXa 또는 FX에 결합하는 제 1 표지된 항체(예를 들면 본 명세서에 기재되는 어느 항체) 및 FIX, FIXa 또는 FX에 대한 결합에 관해서 제 1 항체와 경합하는 능력에 관해서 시험되는 제 2 미표지된 항체를 포함하는 용액 중에서 인큐베이팅된다. 제 2 항체는 하이브리도마 상청에 존재할 수 있다. 대조로서, 고정화된 FIX, FIXa 또는 FX가, 제 1 표지된 항체를 포함하지만 제 2 미표지된 항체를 포함하지 않는 용액 중에서 인큐베이팅된다. 제 1 항체의 FIX, FIXa 또는 FX에 대한 결합을 허용하는 조건하에서의 인큐베이션 후, 여분의 미결합된 항체가 제거되고, 고정화된 FIX, FIXa 또는 FX에 결합한 표지의 양이 측정된다. 고정화된 FIX, FIXa 또는 FX에 결합한 표지의 양이 대조 샘플과 비교해서 시험 샘플에 있어서 실질적으로 감소되어 있는 경우, 그것은 제 2 항체가 FIX, FIXa 또는 FX에 대한 결합에 관해서 제 1 항체와 경합하고 있는 것을 나타낸다. Harlow and Lane (1988) Antibodies: A Laboratory Manual ch. 14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY)를 참조할 것.

[0658] 2. 활성 측정법

[0659] 일 국면에 있어서, 생물학적 활성을 갖는 FIX 및/또는 FIXa, 및 FX에 결합하는 다중특이성 항원 결합 분자의 그것을 동정하기 위한 측정법이 제공된다. 생물학적 활성은, 예를 들면, FXa 산생을 촉진하는 활성을 포함해도 된다. 또한, 이와 같은 생물학적 활성을 인비보 및/또는 인비트로에서 갖는 다중특이성 항원 결합 분자가 제공된다.

[0660] 특정한 태양에 있어서, 본 발명의 항체는 이와 같은 생물학적 활성에 대하여 시험된다.

[0661] 「FVIII 보인자 기능 대체 활성」은, 예를 들면, 비색 정량법을 이용한 FIXa에 의한 FX 활성화 반응 시험에 있어서 흡광도를 상승시키는 활성, 및 혈우병 A 혈장을 이용한 트롬빈 생성 시험으로부터 산출된 트롬빈 생성량을 상승시키는 활성을 의미한다.

[0662] 비색 정량법을 이용한 FVIII 보인자 기능 대체 활성은, 구체적으로는, 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자와, 예를 들면, FIXa, FX, 합성 기질 S-2222(FXa의 합성 기질), 인지질로 이루어지는 측정계로 평가하는 것에 의해 확인할 수 있다. 예를 들면, 이하의 방법으로 측정할 수 있다. 반응은 모두 실온에서 행해진다. 0.1% 소 혈청 알부민을 포함하는 트리스 완충 생리 식염수(이하, TBSB로 칭함)로 희석한 항체 용액 5μL를, 150ng/mL의 Human Factor IXa beta(Enzyme Reserch Laboratories) 5μL와 혼합한 후, 384웰 플레이트 중에서 실온에서 30분 인큐베이션한다. 이 혼합액 중의 효소 반응은 24.7μg/mL의 Human Factor X(Enzyme Reserch Laboratories) 5μL를 첨가하여 개시시키고, 4분 후, 0.5M EDTA 5μL를 첨가하여 정지시킨다. 발색 반응은 발색 기질 용액 5μL를 첨가하는 것에 의해 개시시킨다. 30분간의 발색 반응 후, 405nm의 흡광도 변화를 SpectroMax 340PC384(Molecular Devices)를 이용하여 측정한다. Human Factor IXa beta, Human Factor X의 용매는 4.0μM 인지질 용액(SYSMEX CO.), 1.5mM $CaCl_2$를 포함하는 TBSB이다. 발색 기질 용액인 S-2222(SEKISUI MEDICAL)는 정제수로 1.47mg/mL로 용해시켜, 본 어세이에 이용한다. 본 측정계는 혈우병 A 증례에 있어서의 질환의 중증도 및 임상 증상과 상관성을 나타낸다(Rosen S, Andersson M, Blomba··ck M et al. Clinical applications of a chromogenic substrate method for determination of FVIII activity. Thromb Haemost 1985; 54: 811-23).

[0663] 트롬빈 생성 시험을 이용한 FVIII 보인자 기능 대체 활성은, 구체적으로는, 본 발명의 다중특이성 결합 분자와, 예를 들면, FVIII 결핍 혈장, 활성화 혈액 응고 제 XI 인자, 인지질, Fluo-buffer 및 Fluo-Substrate(FluCa-Kit; 트롬빈의 합성 기질)로 이루어지는 측정계로 평가할 수 있다. 예를 들면, 이하의 방법으로 측정할 수 있다. FVIII 결핍 혈장(George King) 72μL에, TBSB로 희석을 한 이중특이성 항체를 8μL 첨가하고, 30분간 이상 실온에서 인큐베이션한다. 그 후, 20μM의 인지질 및 5ng/mL의 Human Factor XIa(Enzyme Research Laboratories)를 포함하는 트리거 시약을 20μL 첨가한다. 추가로, FluCa-Kit(Thrombinoscope)의 Fluo-Buffer 및 Fluo-Substrate의 혼합 용액을 20μL 첨가하여, 응고 반응을 개시한다. 트롬빈 생성량의 평가는 트롬빈 생성 형광 측정·해석 시스템(Thrombinoscope)을 이용하여 실시할 수 있다. 혈우병 A 혈장을 이용한 트롬빈 생성 시험은, 혈액병 A 증례에 있어서의 포괄적 응고능을 나타내고, 질환의 임상 증상과의 상관성을 나타낸다. (Shima M, Matsumoto T & Ogiwara K. New assays for monitoring haemophilia treatment. Haemophilia 2008; 14: 83-92).

[0664] 「FIX 활성화 저해 활성」은 비색 정량법을 이용한 FXIa에 의한 FIX의 활성화 반응에 있어서 저하된 흡광도를 나타낸다. 구체적으로는 하기와 같은 방법으로 실시할 수 있다. TBSB로 희석한 항체 용액 5μL를, 3U/mL의 Human Factor IX(크리스마신 M, 니혼혈액제제기구) 5μL와 혼합한 후, 384웰 플레이트 중에서 실온에서 30분 인큐베이션한다. 이 혼합액 중의 효소 반응은 90ng/mL의 Human Factor XIa(Enzyme Reserch Laboratories) 5μL

를 첨가하여 개시시키고, 60분 후, 0.5M EDTA 5μL를 첨가하여 정지시킨다. 발색 반응은 발색 기질 용액 10μL를 첨가하는 것에 의해 개시시킨다. 60분간의 발색 반응 후, 405nm의 흡광도 변화를 SpectroMax 340PC384(Molecular Devices)를 이용하여 측정한다. Human Factor IX, Human Factor XIa의 용매는 6.0μM 인지질 용액(SYSMEX CO.), 1.5mM $CaCl_2$를 포함하는 TBSB이다. 발색 기질 용액인 Spectrozyme FIXa(Sekisui Diagnostics)는 정제수로 용해시켜 6.7mM의 용액으로 한 후, 에틸렌 글라이콜과 5:8의 비율로 혼합하여 본 어세이에 이용한다.

[0665] 항체의 ECM(Extracellular matrix)에 대한 결합 평가는 US20140080153(WO 2012093704)을 참고로 이하의 순서로 실시할 수 있다. ECM Phenol red free(BD Matrigel #6137013)를 TBS로 2mg/mL로 희석하고, 빙상에서 차게 한 ECL 측정용 플레이트(L15XB-6, MSD high bind)의 각 웰의 한가운데에 5μL 적하한다. 그 후, 플레이트 실로 실링을 해서 4℃에서 하룻밤 정치한다. ECM을 고상화한 플레이트를 실온으로 되돌리고, ECL Blocking Buffer(20mM ACES, 150mM NaCl, pH 7.4 또는 pH 5.8에 0.5% BSA 및 0.05% Tween 20을 가한 것) 150μL를 각 웰에 가하고, 실온에서 정치 2시간 이상 또는 4℃에서 하룻밤 정치한다. 다음으로, ACES-T(20mM ACES, 150mM NaCl, pH 7.4 또는 pH 5.8에 0.05% Tween 20을 가한 것)를 이용하여 항체 샘플을 9μg/mL로 희석한다. 이차 항체를 ECLDB(ACES에 0.1% BSA 및 0.01% Tween 20을 가한 것)로 2μg/mL로 희석하고, ECLDB가 50μL씩 각 웰에 분주되어 있는 환저 플레이트에 항체 용액 25μL를 첨가한다. ECL Bloking Buffer가 들어간 ECM 플레이트로부터, ECL Blocking Buffer를 전도 제거하고, 이 플레이트에 전술한 항체 용액을 50μL씩 가한다. 그 후 실온에서 1시간 교반한다. 샘플을 전도 제거 후, 0.25% Gluteraldehyde(ACES-T로 조제) 50μL를 각 웰에 첨가하고 10분 실온에서 정치한다. PBS-T(PBS에 0.05% Tween 20을 가한 것)로 3회 각 웰을 세정한 후 ECLDB로 1μg/mL로 희석한 이차 항체를 각 웰에 50μL씩 가하고, 차광하 실온에서 1시간 교반한다. 그 후, READ buffer(MSD)를 각 웰에 150μL씩 가하고, MESO SECTOR S600(Meso Scale Discovery)으로 sulfo-tag의 발광 시그널을 검출한다.

[0666] F. 약학적 제제

[0667] 본 명세서에 기재된 FIX 및/또는 FIXa, 및 FX에 결합하는 다중특이성 항원 결합 분자의 약학적 제제는, 원하는 순도를 갖는 다중특이성 항원 결합 분자를, 1개 또는 복수의 임의의 약학적으로 허용되는 담체(Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980))와 혼합하는 것에 의해, 동결 건조 제제 또는 수용액의 형태로 조제된다. 약학적으로 허용되는 담체는, 대체로, 이용될 때의 용량 및 농도에서는 레시피언트에 대해서 비독성이고, 이들로 한정되는 것은 아니지만, 이하의 것을 포함한다: 인산염, 시트르산염 및 다른 유기산 등의 완충액; 아스코르브산 및 메티오닌을 포함하는, 항산화제; 보존료(옥타데실다이메틸벤질 염화 암모늄; 염화 헥사메토늄; 염화 벤잘코늄; 염화 벤제토늄; 페놀, 뷰틸 또는 벤질 알코올; 메틸 또는 프로필 파라벤 등의 알킬 파라벤; 카테콜; 레조시놀; 사이클로헥산올; 3-펜탄올; 및 m-크레졸 등); 저분자(약 10잔기 미만) 폴리펩타이드; 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린 등의 단백질; 폴리바이닐피롤리돈 등의 친수성 폴리머; 글라이신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌 또는 라이신 등의 아미노산; 글루코스, 만노스 또는 덱스트린을 포함하는, 단당, 이당, 및 다른 탄수화물; EDTA 등의 킬레이트제; 수크로스, 만니톨, 트레할로스, 소비톨 등의, 설탕류; 나트륨 등의 염 형성 대이온류; 금속 착체(예를 들면 Zn-단백질 착체); 및/또는 폴리에틸렌 글라이콜(PEG) 등의 비이온계 표면 활성제. 본 명세서의 예시적인 약학적으로 허용되는 담체는, 추가로 가용성 중성 활성형 히알루로니다아제 당 단백질(sHASEGP)(예를 들면 rHuPH20(HYLENEX(등록상표), Baxter International, Inc.) 등의 인간 가용성 PH-20 히알루로니다아제 당 단백질) 등의 간질성 약제 분산제를 포함한다. 특정한 예시적 sHASEGP 및 그의 사용 방법은(rHuPH20을 포함함), 미국 특허출원 공개 제2005/0260186호 및 제2006/0104968호에 기재되어 있다. 일 국면에 있어서, sHASEGP는 콘드로이티나제 등의 1개 또는 복수의 추가적인 글리코사미노글리카나제와 조합된다.

[0668] 예시적인 동결 건조 항체 제제는 미국 특허 제6,267,958호에 기재되어 있다. 수용액 항체 제제는 미국 특허 제6,171,586호 및 WO 2006/044908에 기재된 것을 포함하고, 후자의 제제는 히스티딘-아세테이트 완충액을 포함하고 있다.

[0669] 본 명세서의 제제는, 치료되는 특정한 적응증을 위해서 필요하다면 1개보다 많은 유효 성분을 포함해도 된다. 서로 악영향을 주고 받지 않는 상보적인 활성을 수반하는 것이 바람직하다. 예를 들면, FVIII, FVII, FIX, TFPI 저해제, antithrombin을 표적으로 하는 siRNA 등, 보다 구체적으로는 Advate, Adynovate, Feiba, NovoSeven, NovoEight, N8-GP, N9-GP, Concizumab, Elocta, Fitusiran을 추가로 제공하는 것이 바람직하다. 이와 같은 유효 성분은 의도된 목적을 위해서 유효한 양으로 적합하게 조합되어 존재한다. 한편, FVIII, FVII 및 FIX는 그의 Fc 융합체, PEG 융합물을 포함할 수 있다.

[0670] 유효 성분은, 예를 들면 액적 형성(코아세르베이션) 수법에 의해 또는 계면 중합에 의해 조제된 마이크로캡슐(각각 예를 들면, 하이드록시메틸셀룰로스 또는 젤라틴 마이크로캡슐, 및 폴리(메타크릴산 메틸) 마이크로캡슐)에 편입되어도 되고, 콜로이드상 약제 송달 시스템(예를 들면 리포솜, 알부민 소구체, 마이크로에멀션, 나노입자, 및 나노캡슐)에 편입되어도 되고, 매크로에멀션에 편입되어도 된다. 이와 같은 수법은 Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)에 개시되어 있다.

[0671] 서방성 제제를 조제해도 된다. 서방성 제제의 적합한 예는, 다중특이성 항원 결합 분자를 포함한 고체 소수성 폴리머의 반투과성 매트릭스를 포함하고, 당해 매트릭스는 예를 들면 필름 또는 마이크로캡슐 등의 조형품의 형태이다.

[0672] 생체내(in vivo) 투여를 위해서 사용되는 제제는 통상 무균이다. 무균 상태는, 예를 들면 멸균 여과막을 통과시켜 여과하는 것 등에 의해, 용이하게 달성된다.

[0673] G. 치료적 방법 및 치료용 조성물

[0674] 본 명세서에서 제공되는 FIX 및/또는 FIXa, 및 FX에 결합하는 다중특이성 항원 결합 분자 모두, 치료적인 방법에 있어서 사용되어도 된다.

[0675] 일 국면에 있어서, 의약품으로서의 사용을 위한, FIX 및/또는 FIXa, 및 FX에 결합하는 다중특이성 항원 결합 분자가 제공된다. 추가적인 국면에 있어서, 출혈, 출혈을 수반하는 질환, 또는 출혈에 기인하는 질환의 치료에 있어서의 사용을 위한, FIX 및/또는 FIXa, 및 FX에 결합하는 다중특이성 항원 결합 분자가 제공된다. 특정한 태양에 있어서, 치료 방법에 있어서의 사용을 위한, FIX 및/또는 FIXa, 및 FX에 결합하는 다중특이성 항원 결합 분자가 제공된다. 특정한 태양에 있어서, 본 발명은, 출혈, 출혈을 수반하는 질환, 또는 출혈에 기인하는 질환을 갖는 개체를 치료하는 방법으로서, 당해 개체에 FIX 및/또는 FIXa, 및 FX에 결합하는 다중특이성 항원 결합 분자의 유효량을 투여하는 공정을 포함하는 방법에 있어서의 사용을 위한, FIX 및/또는 FIXa, 및 FX에 결합하는 다중특이성 항원 결합 분자를 제공한다. 이와 같은 태양의 하나에 있어서, 방법은, 당해 개체에 적어도 1개의 (예를 들면 후술하는 것과 같은) 추가 치료제의 유효량을 투여하는 공정을 더 포함한다. 추가적인 태양에 있어서, 본 발명은, FVIII 보인자 기능의 대체에 있어서의 사용을 위한 FIX 및/또는 FIXa, 및 FX에 결합하는 다중특이성 항원 결합 분자를 제공한다. 특정한 태양에 있어서, 본 발명은, 개체에 있어서 FVIII 보인자 기능을 대체하는 방법으로서, FVIII 보인자 기능을 대체하기 위해서 당해 개체에 FIX 및/또는 FIXa, 및 FX에 결합하는 다중특이성 항원 결합 분자의 유효량을 투여하는 공정을 포함하는 방법에 있어서의 사용을 위한, FIX 및/또는 FIXa, 및 FX에 결합하는 다중특이성 항원 결합 분자를 제공한다. 상기 태양의 임의의 것에 의한 「개체」는, 적합하게는 인간이다. 본 발명에 있어서, 출혈, 출혈을 수반하는 질환, 또는 출혈에 기인하는 질환이란, 바람직하게는 FVIII 및/또는 활성화 혈액 응고 제 VIII 인자(FVIIIa)의 활성의 저하 내지 결손에 의해 발증 및/또는 진전하는 질환이다. 이와 같은 질환으로서는, 예를 들면 상기의 혈우병 A, 혈우병 B, 혈우병 C, FVIII/FVIIIa에 대한 인히비터가 출현하고 있는 질환, 후천성 혈우병, 폰 빌레브란트병 등을 들 수 있지만, 이들 질환으로 특별히 제한되지 않는다.

[0676] 추가적인 국면에 있어서, 본 발명은 의약품의 제조 또는 조제에 있어서의 FIX 및/또는 FIXa, 및 FX에 결합하는 다중특이성 항원 결합 분자의 사용을 제공한다. 일 태양에 있어서, 의약품은, 출혈, 출혈을 수반하는 질환, 또는 출혈에 기인하는 질환의 치료를 위한 것이다. 추가적인 태양에 있어서, 의약품은, 출혈, 출혈을 수반하는 질환, 또는 출혈에 기인하는 질환을 치료하는 방법으로서, 출혈, 출혈을 수반하는 질환, 또는 출혈에 기인하는 질환을 갖는 개체에 의약품의 유효량을 투여하는 공정을 포함하는 방법에 있어서의 사용을 위한 것이다. 이와 같은 태양의 하나에 있어서, 방법은, 당해 개체에 적어도 1개의 (예를 들면 후술하는 것과 같은) 추가 치료제의 유효량을 투여하는 공정을 더 포함한다. 추가적인 태양에 있어서, 의약품은, FVIII 보인자 기능을 대체하기 위한 것이다. 추가적인 태양에 있어서, 의약품은, 개체에 있어서 FVIII 보인자 기능을 대체하는 방법으로서, FVIII 보인자 기능을 대체하기 위해서 당해 개체에 의약품의 유효량을 투여하는 공정을 포함하는 방법에 있어서의 사용을 위한 것이다. 상기 태양의 임의의 것에 의한 「개체」는 인간이어도 된다. 본 발명에 있어서, 출혈, 출혈을 수반하는 질환, 또는 출혈에 기인하는 질환이란, 바람직하게는 FVIII 및/또는 FVIIIa의 활성의 저하 내지 결손에 의해 발증 및/또는 진전하는 질환이다. 이와 같은 질환으로서는, 예를 들면 상기의 혈우병 A, 혈우병 B, 혈우병 C, FVIII/FVIIIa에 대한 인히비터가 출현하고 있는 질환, 후천성 혈우병, 폰 빌레브란트병 등을 들 수 있지만, 이들 질환으로 특별히 제한되지 않는다.

[0677] 추가적인 국면에 있어서, 본 발명은 출혈, 출혈을 수반하는 질환, 또는 출혈에 기인하는 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 일 태양에 있어서, 방법은, 그와 같은 출혈, 출혈을 수반하는 질환, 또는 출혈에 기인하는 질환

을 갖는 개체에 FIX 및/또는 FIXa, 및 FX에 결합하는 다중특이성 항원 결합 분자의 유효량을 투여하는 공정을 포함한다. 그와 같은 태양의 하나에 있어서, 방법은, 당해 개체에 적어도 1개의 (후술하는 것과 같은) 추가 치료제의 유효량을 투여하는 공정을 더 포함한다. 상기 태양의 임의의 것에 의한 「개체」는 인간이어도 된다.

[0678] 추가적인 국면에 있어서, 본 발명은 개체에 있어서 FVIII 보인자 기능을 대체하기 위한 방법을 제공한다. 일 태양에 있어서, 방법은, FVIII 보인자 기능을 대체하기 위해서 개체에 FIX 및/또는 FIXa, 및 FX에 결합하는 다중특이성 항원 결합 분자의 유효량을 투여하는 공정을 포함한다. 일 태양에 있어서, 「개체」는 인간이다.

[0679] 추가적인 국면에 있어서, 본 발명은 본 명세서에서 제공되는 FIX 및/또는 FIXa, 및 FX에 결합하는 다중특이성 항원 결합 분자의 임의의 것을 포함하는 약학적 제제를 제공한다(예를 들면 전술한 치료적 방법의 임의의 것에 있어서의 사용을 위함). 일 태양에 있어서, 약학적 제제는, 본 명세서에서 제공되는 FIX 및/또는 FIXa, 및 FX에 결합하는 다중특이성 항원 결합 분자의 임의의 것과 약학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 다른 태양에 있어서, 약학적 제제는, 본 명세서에서 제공되는 FIX 및/또는 FIXa, 및 FX에 결합하는 다중특이성 항원 결합 분자의 임의의 것과, 적어도 1개의 (예를 들면 후술하는 것과 같은) 추가 치료제를 포함한다.

[0680] 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자는, 요법에 있어서, 단독 또는 다른 제와의 조합 중 어느 쪽도 사용될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자는, 적어도 1개의 추가의 치료제와 동시 투여되어도 된다. 특정한 태양에 있어서, 추가 치료제는, 예를 들면, FVIII, FVII, FIX, TFPI 저해제, antithrombin을 표적으로 하는 siRNA 등, 보다 구체적으로는 Advate, Adynovate, Feiba, NovoSeven, NovoEight, N8-GP, N9-GP, Concizumab, Elocta, Fitusiran이다. 한편, FVIII, FVII 및 FIX는 그의 Fc 융합체, PEG 융합물일 수 있다.

[0681] 전술한 바와 같은 병용 요법은 병용 투여(2개 이상의 치료제가 동일 또는 각각의 제제에 포함됨) 및 개별 투여를 포함하고, 개별 투여의 경우, 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자의 투여가 추가 치료제의 투여에 앞서서, 동시에, 및/또는 이어서 행해질 수 있다. 일 태양에 있어서, FIX 및/또는 FIXa, 및 FX에 결합하는 다중특이성 항원 결합 분자의 투여 및 추가 치료제의 투여는, 서로 약 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월 또는 6개월 이내, 또는 약 1, 2 또는 3주간 이내, 또는 약 1, 2, 3, 4, 5 또는 6일 이내에 행해진다.

[0682] 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자(및 임의의 추가 치료제)는, 비경구 투여, 폐내 투여 및 경비 투여, 또한 국소적 처치를 위해서 요망되는 경우는 병소내 투여를 포함하는, 임의의 적합한 수단에 의해 투여될 수 있다. 비경구 주입은 근육내, 정맥내, 동맥내, 복강내 또는 피하 투여를 포함한다. 투약은 투여가 단기인지 장기인지에 일부 따라서, 예를 들면, 정맥내 주사 또는 피하 주사 등의 주사에 의하는 등, 임의의 적합한 경로에 의해 행해질 수 있다. 이들로 한정되는 것은 아니지만, 단회 투여 또는 여러 가지의 시점에 걸친 반복 투여, 볼러스 투여, 및 펄스 주입을 포함하는, 여러 가지의 투약 스케줄이 본 명세서의 고려 내이다.

[0683] 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자는 우량 의료 규범(good medical practice)에 일치한 방식으로 제제화되고, 투약되고, 또한 투여된다. 이 관점에서 고려되어야 할 팩터는, 치료되고 있는 그 특정한 장애, 치료되고 있는 그 특정한 포유동물, 개개의 환자의 임상 증상, 장애의 원인, 제를 송달하는 부위, 투여 방법, 투여의 스케줄, 및 의료 종사자에게 공지된 다른 팩터를 포함한다. 다중특이성 항원 결합 분자는, 반드시 그렇지 않아도 되지만, 임의로, 문제의 장애를 예방하거나 또는 치료하기 위해서 실제로 사용되고 있는 1개 또는 복수의 제와 함께, 제제화된다. 그와 같은 다른 제의 유효량은 제제 중에 존재하는 다중특이성 항원 결합 분자의 양, 장애 또는 치료의 타입, 및 위에서 논한 다른 팩터에 의존한다. 이들은 통상, 본 명세서에서 기술한 것과 동일한 용량 및 투여 경로로, 또는 본 명세서에서 기술한 용량의 약 1 내지 99%로, 또는 경험적/임상적으로 적절하다고 판단되는 임의의 용량 및 임의의 경로로, 사용된다.

[0684] 질환의 예방 또는 치료를 위해서, 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자의 적절한 용량(단독으로 이용될 때 또는 1개 또는 복수의 다른 추가 치료제와 함께 이용될 때)은, 치료되는 질환의 타입, 다중특이성 항원 결합 분자의 타입, 질환의 중증도 및 경과, 다중특이성 항원 결합 분자가 예방적 목적으로 투여되는 것인지 치료적 목적으로 투여되는 것인지, 약력, 환자의 임상력 및 다중특이성 항원 결합 분자에 대한 응답, 및 주치의의 재량에 의존할 것이다. 다중특이성 항원 결합 분자는, 환자에 대해서, 1회로, 또는 일련의 처치에 걸쳐서, 적합하게 투여된다. 질환의 타입 및 중증도에 따라서, 예를 들면, 1회 또는 복수회의 각각의 투여에 의해도 연속 주입에 의해도, 약 1μg/kg으로부터 15mg/kg(예를 들면 0.1mg/kg~10mg/kg)의 다중특이성 항원 결합 분자가, 환자에 대한 투여를 위한 최초의 후보 용량이 될 수 있다. 하나의 전형적인 1일 용량은, 전술한 팩터에 의존해서, 약 1μg/kg으로부터 100mg/kg 이상까지, 폭이 있어도 된다. 수일 또는 보다 장기에 걸친 반복 투여의 경우, 상황에 따라, 치료는 통상 질환 증상의 원하는 억제가 일어날 때까지 유지된다. 다중특이성 항원 결합 분자의 1개의 예시적인 용량은, 약 0.05mg/kg으로부터 약 10mg/kg의 범위 내이다. 따라서, 약 0.5mg/kg, 2.0mg/kg,

4.0mg/kg 또는 10mg/kg의 하나 또는 복수의 용량(또는 이들의 임의의 조합)이 환자에게 투여되어도 된다. 이와 같은 용량은, 단속적으로, 예를 들면 1주간마다 또는 3주간마다(예를 들면 환자가 약 2로부터 약 20, 또는 예를 들면 약 6용량의 다중특이성 항원 결합 분자를 받도록) 투여되어도 된다. 높은 초회 부하 용량 후에, 1회 또는 복수회의 저용량이 투여되어도 된다. 그러나, 다른 투약 레지멘도 유용할 수 있다. 이 요법의 경과는 종래의 수법 및 측정법에 의해서, 용이하게 모니터링된다.

[0685] 전술한 제제 또는 치료적 방법의 어느 것에 대해서도, FIX 및/또는 FIXa, 및 FX에 결합하는 다중특이성 항원 결합 분자 대신에 또는 그에 추가해서, 본 발명의 이뮤노콘쥬게이트를 이용하여 실시해도 된다는 것이 이해될 것이다.

[0686] H. 제품

[0687] 본 발명의 다른 국면에 있어서, 전술한 장애의 치료, 예방, 및/또는 진단에 유용한 기재를 포함한 제품이 제공된다. 제품은 용기, 및 당해 용기 상의 라벨 또는 당해 용기에 부속되는 첨부 문서를 포함한다. 바람직한 용기로서는, 예를 들면, 보틀, 바이알, 시린지, IV 용액 백(bag) 등이 포함된다. 용기류는 유리나 플라스틱 등의 다양한 재료로 형성되어 있어도 된다. 용기는 조성물을 단체로 유지하고 있어도 되고, 증상의 치료, 예방, 및/또는 진단을 위해서 유효한 다른 조성물과 조합하여 유지해도 되고, 또한 무균적인 액세스 포트를 갖고 있어도 된다(예를 들면 용기는 피하 주사침에 의해 꿰뚫을 수 있는 스토퍼를 갖는 정맥내 투여용 용액 백 또는 바이알이어도 된다). 조성물 중의 적어도 1개의 유효 성분은 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자이다. 라벨 또는 첨부 문서는 조성물이 선택된 증상을 치료하기 위해서 사용되는 것인 것을 나타낸다. 또 제품은, (a) 제 1 용기로서, 그 안에 담겨진 본 발명의 다중특이성 항원 결합 분자를 포함하는 조성물을 수반하는 제 1 용기; 및 (b) 제 2 용기로서, 그 안에 담겨진 추가적인 세포상해제 또는 그 이외로 치료적인 제를 포함하는 조성물을 수반하는 제 2 용기를 포함해도 된다. 본 발명의 이 태양에 있어서의 제품은, 조성물이 특정한 증상을 치료하기 위해서 사용될 수 있다는 것을 나타내는 첨부 문서를 추가로 포함해도 된다. 혹은 또는 그에 더하여, 제품은 주사용 제균수(BWFI), 인산 완충 생리 식염수, 링거 용액 및 텍스트로스 용액 등의 약학적으로 허용되는 완충액을 포함하는, 제 2 (또는 제 3) 용기를 추가로 포함해도 된다. 다른 완충액, 희석제, 필터, 침 및 시린지 등의, 다른 상업적 관점 또는 유저의 입장으로부터 바람직한 기재를 추가로 포함해도 된다.

[0688] 본 발명의 다른 일 태양은, 중쇄와 경쇄의 회합이 제어된 항원 결합 분자, 중쇄와 경쇄의 회합이 제어된 항원 결합 분자의 제조 방법, 및 항원 결합 분자의 중쇄와 경쇄의 회합 제어 방법에 관한 것이다.

[0689] 본 발명의 항원 결합 분자는, 중쇄와 경쇄의 회합이 제어된 항원 결합 분자로서, 항원 결합 분자를 구성하는 중쇄와 경쇄가 목적으로 하는 중쇄와 경쇄의 조합인, 중쇄의 정상 영역(CH1) 및 경쇄 정상 영역(CL)의 소정의 위치의 아미노산 잔기가 서로 전하적으로 반발하는 아미노산 잔기인(동종의 전하인) 항원 결합 분자에 관한 것이다.

[0690] 본 발명에 있어서는, 목적으로 하지 않는 중쇄와 경쇄의 조합의 CH1 및 CL의 소정의 위치의 아미노산 잔기를 서로 전하적으로 반발하는 아미노산 잔기로 함으로써(동종의 전하로 함으로써), 전하의 반발을 이용하여 목적으로 하지 않는 중쇄와 경쇄의 조합의 형성을 막을 수 있고, 그 결과로서 목적으로 하는 중쇄와 경쇄의 조합을 형성시킬 수 있다.

[0691] 본 발명에 있어서 「회합을 제어한다」, 「회합이 제어된다」란, 원하는 회합 상태가 되도록 제어하는 것을 말하고, 보다 구체적으로는, 중쇄와 경쇄간에 있어서 바람직하지 않은 회합이 형성되지 않도록 제어하는 것을 말한다.

[0692] 본 발명에 있어서의 「계면」이란, 통상, 회합(상호작용)할 때의 회합면을 가리키고, 계면을 형성하는 아미노산 잔기란, 통상, 그 회합에 제공되는 폴리펩타이드 영역에 포함되는 1 또는 복수의 아미노산 잔기로서, 보다 바람직하게는, 회합 시에 접근하여 상호작용에 관여하는 아미노산 잔기를 말한다. 해당 상호작용에는, 구체적으로는, 회합 시에 접근하는 아미노산 잔기끼리가 수소 결합, 정전적 상호작용, 염교를 형성하고 있는 경우 등이 포함된다.

[0693] 본 발명에 있어서의 「계면을 형성하는 아미노산 잔기」란, 상세히 기술하면, 계면을 구성하는 폴리펩타이드 영역에 있어서, 해당 폴리펩타이드 영역에 포함되는 아미노산 잔기를 말한다. 계면을 구성하는 폴리펩타이드 영역이란, 일례를 나타내면, 항원 결합 분자(예를 들면 항체), 리간드, 리셉터, 기질 등에 있어서, 분자간에 있어서 선택적인 결합을 담당하는 폴리펩타이드 영역을 가리킨다. 구체적으로는, 항원 결합 분자에 있어서는, 중쇄 정상 영역, 중쇄 가변 영역, 경쇄 정상 영역, 경쇄 가변 영역 등을 예시할 수 있다.

[0694] 본 발명에 있어서의 아미노산 잔기의 「개변」이란, 구체적으로는, 원래의 아미노산 잔기를 다른 아미노산 잔기로 치환하는 것, 원래의 아미노산 잔기를 결실 시키는 것, 새로운 아미노산 잔기를 부가하는 것 등을 가리키지만, 바람직하게는, 원래의 아미노산 잔기를 다른 아미노산 잔기로 치환하는 것을 가리킨다.

[0695] 본 발명의 항원 결합 분자의 바람직한 태양에 있어서는, 회합 제어 전의 목적으로 하지 않는 중쇄와 경쇄의 조합의 CH1 및 CL의 소정의 위치의 아미노산 잔기가 전하적으로 반발하는 아미노산 잔기를 갖는(동종의 전하를 갖는) 항원 결합 분자이다. 상기 항원 결합 분자에 있어서의 아미노산 잔기를 서로 전하적으로 반발하는(동종의 전하를 갖는) 아미노산 잔기로 개변하는 것에 의해, 그 전하의 반발력에 의해, 이들 아미노산 잔기끼리의 회합이 저해되는 것이라고 생각된다.

[0696] 따라서, 상기 항원 결합 분자에 있어서, 개변되는 아미노산 잔기는, 계면을 형성하는 폴리펩타이드 영역간에 있어서, 회합 시에 서로 접근한 아미노산 잔기인 것이 바람직하다.

[0697] 회합 시에 접근하는 아미노산 잔기는, 예를 들면, 폴리펩타이드의 입체 구조를 해석하고, 해당 폴리펩타이드의 회합 시에 계면을 형성하는 폴리펩타이드 영역의 아미노산 서열을 조사하는 것에 의해 발견할 수 있다. 계면에 있어서 서로 접근한 아미노산 잔기는, 본 발명의 항원 결합 분자에 있어서의 「개변」의 바람직한 타겟이 된다.

[0698] 아미노산 중에는, 전하를 띤 아미노산이 알려져 있다. 일반적으로 양의 전하를 띤 아미노산(양전하 아미노산)으로서는, 라이신(K), 아르기닌(R), 히스티딘(H)이 알려져 있다. 음의 전하를 띤 아미노산(음전하 아미노산)으로서는, 아스파르트산(D), 글루탐산(E) 등이 알려져 있다. 또한, 전하를 띠고 있지 않은 아미노산 또는 비극성 아미노산으로서는, 알라닌(A), 아스파라긴(N), 시스테인(C), 글루타민(Q), 글라이신(G), 아이소류신(I), 류신(L), 메티오닌(M), 페닐알라닌(F), 프롤린(P), 세린(S), 트레오닌(T), 트립토판(W), 타이로신(Y) 또는 발린(V) 등이 알려져 있다.

[0699] 따라서, 본 발명에 있어서 서로 전하적으로 반발하는(동종의 전하를 갖는) 아미노산이란,

[0700] (1) 한쪽의 아미노산이 양의 전하인 아미노산이고 다른 쪽의 아미노산도 양의 전하인 아미노산

[0701] (2) 한쪽의 아미노산이 음의 전하인 아미노산이고 다른 쪽의 아미노산도 음의 전하인 아미노산을 의미한다.

[0702] 아미노산의 개변은 당 분야에 있어서 공지된 여러 가지의 방법에 의해 행할 수 있다. 이들 방법에는, 다음의 것으로 한정되는 것은 아니지만, 부위 특이적 변이 유도법(Hashimoto-Gotoh, T, Mizuno, T, Ogasahara, Y, and Nakagawa, M. (1995) An oligodeoxyribonucleotide-directed dual amber method for site-directed mutagenesis. Gene 152, 271-275, Zoller, MJ, and Smith, M. (1983) Oligonucleotide-directed mutagenesis of DNA fragments cloned into M13 vectors. Methods Enzymol. 100, 468-500, Kramer, W, Drutsa, V, Jansen, HW, Kramer, B, Pflugfelder, M, and Fritz, HJ(1984) The gapped duplex DNA approach to oligonucleotide-directed mutation construction. Nucleic Acids Res. 12, 9441-9456, Kramer W, and Fritz HJ(1987) Oligonucleotide-directed construction of mutations via gapped duplex DNA Methods. Enzymol. 154, 350-367, Kunkel, TA(1985) Rapid and efficient site-specific mutagenesis without phenotypic selection.Proc Natl Acad Sci U S A. 82, 488-492), PCR 변이법, 카세트 변이법 등의 방법에 의해 행할 수 있다.

[0703] 아미노산의 개변은, 예를 들면, 전하를 띠고 있지 않은 아미노산 또는 비극성 아미노산의 양의 전하인 아미노산으로의 개변, 전하를 띠고 있지 않은 아미노산 또는 비극성 아미노산의 음의 전하인 아미노산으로의 개변, 양의 전하인 아미노산의 음의 전하인 아미노산으로의 개변, 음의 전하인 아미노산의 양의 전하인 아미노산으로의 개변을 들 수 있다. 한편, 전하를 띠고 있지 않은 아미노산 또는 비극성 아미노산의 다른 전하를 띠고 있지 않은 아미노산 또는 비극성 아미노산으로의 개변, 양의 전하인 아미노산의 다른 양의 전하인 아미노산으로의 개변, 음의 전하인 아미노산의 다른 음의 전하인 아미노산으로의 개변도, 본 발명에 있어서의 아미노산의 개변에 포함된다.

[0704] 본 발명에 있어서 아미노산의 개변은, 중쇄 및 경쇄의 각각에 1개씩 가해도 되고, 또한 복수개씩 가해도 된다. 또한 중쇄와 경쇄에 가하는 개변의 수는 서로 동일해도 되고, 또한 상이해도 된다.

[0705] 본 발명에 있어서 아미노산의 개변은, 중쇄 또는 경쇄의 한쪽에 양의 전하인 아미노산으로의 개변을 복수 가하고, 다른 쪽에는 음의 전하인 아미노산으로의 개변을 복수 가해도 된다. 또한, 중쇄 또는 경쇄의 동일한 쇄에 양의 전하인 아미노산으로의 개변과 음의 전하로의 아미노산의 개변을 복수 가해도 된다. 한편, 이 개변에 있어서 전하를 띠고 있지 않은 아미노산 또는 비극성 아미노산으로의 개변, 전하를 띠고 있지 않은 아미노산 또는 비극성 아미노산의 개변을 적절히 조합해도 된다.

[0706] 본 발명의 개변에 있어서, 예를 들면 한쪽 쇄의 아미노산을 개변하는 일 없이 그대로 이용할 수도 있고, 그 경우 반드시 중쇄 및 경쇄의 쌍방에 개변을 가할 필요는 없고, 한쪽 쇄에만 개변을 가해도 된다.

[0707] 본 발명의 항원 결합 분자에 있어서 개변에 제공되는 아미노산 잔기의 수는 특별히 제한되지 않지만, 예를 들면, 항체의 정상 영역을 개변하는 경우, 항원과의 결합 활성을 저하시키지 않기 위해서, 또한 면역원성을 올리지 않기 위해서, 가능한 한 소수의 아미노산 잔기를 개변하는 것이 바람직하다. 상기 「소수」란, 예를 들면, 1~30개 정도의 수, 바람직하게는 1~20개 정도의 수, 더 바람직하게는 1~15개의 수, 가장 바람직하게는 1~5개의 수이다.

[0708] 본 발명의 항원 결합 분자의 경쇄 정상 영역은, 바람직하게는 인간 경쇄 정상 영역이다. 또한 항원 결합 분자의 경쇄 정상 영역에는, 예를 들면 IgK(Kappa), IgL1, IgL2, IgL3, IgL6, IgL7(Lambda) 타입의 정상 영역이 존재하고 있다. 본 발명의 항원 결합 분자의 경쇄 정상 영역은 특별히 한정되지 않는 복수 종류의 경쇄를 사용하는 경우, 각각의 경쇄는 상이한 타입의 경쇄, 예를 들면 Kappa와 Lambda여도 된다. 인간 IgK(Kappa) 정상 영역과 인간 IgL7(Lambda) 정상 영역으로서는, 유전자다형에 의한 복수의 알로타입 서열이 Sequences of proteins of immunological interest, NIH Publication No. 91-3242에 기재되어 있지만, 본 발명에 있어서는 그 중 어느 것이어도 된다.

[0709] 항원 결합 분자의 기능이나 항원 결합 분자의 안정성의 개선을 위해서, 항체 정상 영역, 특히 중쇄 정상 영역을 필요에 따라 개변해도 된다. 항원 결합 분자의 기능을 개선하기 위한 개변으로서는, 예를 들면, 항원 결합 분자와 Fcγ 수용체(FcγR)의 결합을 증강하거나 또는 감약하는 개변, 항원 결합 분자와 FcRn의 결합을 증강하거나 또는 감약하는 개변, 항원 결합 분자의 세포상해 활성(예를 들면 ADCC 활성, CDC 활성 등)을 증강 또는 감약하는 개변 등을 들 수 있다. 또한, 항원 결합 분자의 헤테로제니티를 개선하는 개변, 면역원성 및/또는 약물동태를 개선하는 개변이 포함되어도 된다.

[0710] 또한, IgG 항체의 중쇄 C 말단 서열의 헤테로제니티로서, C 말단 아미노산의 라이신 잔기의 결손, 및 C 말단의 2아미노산의 글라이신, 라이신 양방의 결손에 의한 C 말단 카복실기의 아마이드화가 보고되어 있다(Anal Biochem. 2007 Jan 1;360(1):75-83.).

[0711] 따라서, 본 발명에 있어서는, 중쇄 C 말단의 헤테로제니티를 저감시키기 위해서, C 말단의 라이신, 또는 C 말단의 라이신 및 글라이신을 결손시킨 IgG를 이용하는 것이 바람직하다.

[0712] 인간 유래의 서열을 이용한 키메라 항체 및 인간화 항체는, 인간 체내에 있어서의 항원성이 저하되어 있기 때문에, 치료 목적 등으로 인간에 투여하는 경우에 유용하다고 생각된다.

[0713] 본 발명의 바람직한 항원 결합 분자로서는, 예를 들면, 2종 이상의 CH1과 2종 이상의 CL을 갖는 이종 다량체를 들 수 있다. 해당 이종 다량체는 2종 이상의 에피토프에 결합하는 것이 바람직하고, 예를 들면, 다중특이성 항체를 예시할 수 있다.

[0714] 본 발명의 다중특이성 항체로서 바람직하게는, 이중특이성 항체를 들 수 있다. 즉, 본 발명의 항원 결합 분자의 바람직한 태양으로서, 예를 들면, 2종의 중쇄(제 1 중쇄와 제 2 중쇄)와 2종의 경쇄(제 1 경쇄와 제 2 경쇄)로 구성되는 이중특이성 항체를 들 수 있다.

[0715] 본 발명의 항원 결합 분자의 바람직한 태양의 「이중특이성 항체」에 대하여 더 상세히 기술하면, 상기 「제 1 중쇄」란, 항체를 형성하는 2개의 중쇄(H쇄) 중 한쪽 H쇄이고, 제 2 H쇄는 제 1 H쇄와는 상이한 다른 쪽 H쇄를 말한다. 즉, 2개의 H쇄 중 임의로 어느 한쪽을 제 1 H쇄로 하고, 다른 쪽을 제 2 H쇄로 할 수 있다. 마찬가지로, 「제 1 경쇄」란 이중특이성 항체를 형성하는 2개의 경쇄(L쇄) 중 한쪽 L쇄이고, 제 2 L쇄는 제 1 L쇄와는 상이한 다른 쪽 L쇄를 가리키고, 2개의 L쇄 중 어느 한쪽을 임의로 제 1 L쇄로 하고, 다른 쪽을 제 2 L쇄로 할 수 있다. 통상, 제 1 L쇄와 제 1 H쇄는 어떤 항원(또는 에피토프)에 결합하는 동일한 항체에서 유래하고, 제 2 L쇄와 제 2 H쇄도 어떤 항원(또는 에피토프)에 결합하는 동일한 항체에서 유래한다. 여기에서, 제 1 H쇄와 L쇄로 형성되는 L쇄-H쇄 쌍을 제 1 쌍, 제 2 H쇄와 L쇄로 형성되는 L쇄-H쇄 쌍을 제 2 쌍이라고 부른다. 제 2 쌍의 유래가 되는 항체를 제작할 때에 이용되는 항원(또는 에피토프)은 제 1 쌍의 유래가 되는 항체를 제작할 때에 이용되는 것과는 상이한 것이 바람직하다. 즉, 제 1 쌍과 제 2 쌍이 인식하는 항원은 동일해도 되지만, 상이한 항원(또는 에피토프)에 결합하는 것이 바람직하다. 이 경우, 제 1 쌍 및 제 2 쌍의 H쇄와 L쇄는 서로 상이한 아미노산 서열을 갖고 있는 것이 바람직하다. 제 1 쌍과 제 2 쌍이 상이한 에피토프에 결합하는 경우, 해당 제 1 쌍과 제 2 쌍은 완전히 상이한 항원을 인식해도 되고, 동일 항원 상의 상이한 부위(상이한 에피토프)를 인식해도 된다. 또한, 한쪽이 단백질, 펩타이드, 유전자, 당 등의 항원을 인식하고, 다른 쪽이 방사성 물질,

화학요법제, 세포 유래 독신 등의 세포상해성 물질 등을 인식해도 된다. 그러나, 특정한 H쇄와 L쇄의 조합으로 형성되는 쌍을 갖는 항체를 제작하고 싶다고 생각한 경우에는, 그 특정한 H쇄와 L쇄를 제 1 쌍 및 제 2 쌍으로서 임의로 결정할 수 있다.

[0716] 이하, 2종의 중쇄 정상 영역 CH1(CH1-A와 CH1-B) 및 2종의 경쇄 정상 영역(CL-A와 CL-B)을 갖는 IgG형 이중특이성 항체의 경우에 대하여, 보다 상세하게 설명하지만, 그 밖의 항체에 대해서도 마찬가지로 본 발명을 적용할 수 있다.

[0717] 제 1 CH1-A와 제 1 CL-A에 의해 한쪽의 에피토프를 인식하고, 또한 제 2 CH1-B와 제 2 CL-B에 의해 다른 쪽의 에피토프에 결합하는 것과 같은 이중특이성 항체를 취득하고 싶은 경우, 해당 항체의 생산에 있어서 4종의 각각의 쇄를 발현시키면 이론상 10종류의 항체 분자가 생산될 가능성이 있다.

[0718] 이 경우, 예를 들면, CH1-A와 CL-B 및/또는 CH1-B와 CL-A 사이의 회합을 저해하도록 제어하면, 원하는 항체 분자를 우선적으로 취득하는 것이 가능하다.

[0719] 예를 들면, CH1-A와 CL-B간의 계면을 형성하는 아미노산 잔기를 양의 전하를 갖는 아미노산 잔기로 개변하고, CH1-B와 CL-A간의 계면을 형성하는 아미노산 잔기를 음의 전하를 갖는 아미노산 잔기로 개변하는 예를 들 수 있다. 이 개변에 의해, 목적으로 하지 않는 CH1-A와 CL-B의 회합은 계면을 형성하는 아미노산 잔기가 어느 쪽도 양전하이기 때문에 저해되고, CH1-B와 CL-A의 회합도 계면을 형성하는 아미노산 잔기가 어느 쪽도 음전하이기 때문에 저해되어, 목적으로 하지 않는 CH1-A와 CL-B의 회합 및 CH1-B와 CL-A의 회합은 계면을 형성하는 아미노산 잔기가 서로 동일한 전하이기 때문에 저해된다. 그 결과, 목적으로 하는 CH1-A와 CL-A의 회합 및 목적으로 하는 CH1-B와 CL-B의 회합이 생긴 항체를 효율적으로 얻을 수 있다. 또한, 목적으로 하는 CH1-A와 CL-A의 회합은 계면을 형성하는 아미노산 잔기가 서로 이종의 전하를 갖기 때문에 촉진되고, 목적으로 하는 CH1-B와 CL-B의 회합도 계면을 형성하는 아미노산 잔기가 서로 이종의 전하를 갖기 때문에 촉진된다. 그 결과, 목적으로 하는 회합이 생긴 항체를 효율적으로 얻을 수 있다.

[0720] 또한, CL-A와 CH1-B간의 계면을 형성하는 아미노산 잔기가 서로 전하를 띠고 있지 않은 아미노산 또는 비극성 아미노산인 경우, CH1-A와 CL-B간의 계면을 형성하는 아미노산 잔기를 양의 전하를 갖는 아미노산 잔기로 개변하는 예를 들 수 있다. 이 개변에 의해, 목적으로 하지 않는 CH1-A와 CL-B의 회합은 계면을 형성하는 아미노산 잔기가 어느 쪽도 양전하이기 때문에 저해된다. 한편, 목적으로 하는 CH1-A와 CL-A의 회합 및 목적으로 하는 CH1-B와 CL-B의 회합은, 계면을 형성하는 아미노산 잔기가 서로 전하적으로 반발하지 않는 아미노산이기 때문에, 전하적으로 반발하는 아미노산인 경우에 비해서 회합이 일어나기 쉽다. 그 결과, 목적으로 하는 CH1-A와 CL-A의 회합 및 목적으로 하는 CH1-B와 CL-B의 회합이 생긴 항체를 효율적으로 얻을 수 있다. 한편, 이 예에 있어서 CL-A와 CH1-B간의 계면을 형성하는 아미노산 잔기가 서로 전하를 띠고 있지 않은 아미노산 또는 비극성 아미노산이 아닌 경우는, 서로 전하를 띠고 있지 않은 아미노산 또는 비극성 아미노산이 되도록 개변해도 된다.

[0721] 또한, CL-B와 CH1-B간의 계면을 형성하는 아미노산 잔기가 CH1-B에 있어서는 전하를 띠고 있지 않은 아미노산 또는 비극성 아미노산인 경우, CH1-A와 CL-A간의 계면을 형성하는 아미노산 잔기를 한쪽을 양전하, 다른 쪽을 음전하를 갖는 아미노산 잔기로 개변하고, CL-B에 있어서 CL-B와 CH1-B간의 계면을 형성하는 아미노산 잔기를 CH1-A에 가한 개변과 동일한 전하를 갖는 개변을 가하는 예를 들 수 있다. 이 개변에 의해, 목적으로 하는 CH1-A와 CL-A의 회합은 계면을 형성하는 아미노산 잔기가 정전하와 음전하의 조합이기 때문에 촉진되는 한편, 목적으로 하는 CH1-B와 CL-B의 회합은 계면을 형성하는 아미노산 잔기가 서로 전하적으로 반발하지 않는 아미노산이기 때문에 저해되지 않는다. 그 결과로서, 목적으로 하는 CH1-A와 CL-A의 회합 및 목적으로 하는 CH1-B와 CL-B의 회합이 생긴 항체를 효율적으로 얻을 수 있다. 한편, 이 예에 있어서 CL-B와 CH1-B간의 계면을 형성하는 아미노산 잔기가 CH1-B에 있어서는 전하를 띠고 있지 않은 아미노산 또는 비극성 아미노산이 아닌 경우는, 전하를 띠고 있지 않은 아미노산 또는 비극성 아미노산이 되도록 개변해도 된다.

[0722] 또한, 본 발명의 회합 제어를 이용하는 것에 의해, CH1끼리(CH1-A와 CH1-B), 또는 CL끼리(CL-A와 CL-B)의 회합을 억제하는 것도 가능하다.

[0723] 당업자이면, 본 발명에 의해 회합을 제어하고 싶은 원하는 폴리펩타이드에 대하여, 회합했을 때의 CH1과 CL의 계면에 있어서 접근하는 아미노산 잔기의 종류를 적절히 아는 것이 가능하다.

[0724] 또한, 인간, 원숭이, 마우스 및 토끼 등의 생물에 있어서, 항체의 CH1 또는 CL로서 이용 가능한 서열을, 당업자이면, 공공의 데이터베이스 등을 이용하여 적절히 취득할 수 있다. 보다 구체적으로는, 후술의 실시예에 기재

된 수단으로, CH1 또는 CL의 아미노산 서열 정보를 취득하는 것이 가능하다.

[0725] 예를 들면, 후술의 실시예에 나타내는 이중특이성 항체에 대해서는, 회합했을 때의 CH1과 CL의 계면에 있어서 접근(상대 또는 접촉)하는 아미노산 잔기의 구체예로서, 이하의 조합을 들 수 있다.

[0726] ·CH1의 EU 넘버링 175위의 글루타민(Q)과, 상대(접촉)하는 CL의 Kabat 넘버링 180위의 트레오닌(T) 또는 세린(S)

[0727] ·CH1의 EU 넘버링 175위의 글루타민(Q)과, 상대(접촉)하는 CL의 Kabat 넘버링 131위의 트레오닌(T) 또는 세린(S)

[0728] ·CH1의 EU 넘버링 175위의 글루타민(Q)과, 상대(접촉)하는 CL의 Kabat 넘버링 131위의 세린(S) 또는 트레오닌(T) 및 180위의 세린(S) 또는 트레오닌(T)

[0729] ·CH1의 EU 넘버링 147위의 라이신(K) 및 175위의 글루타민(Q)과, 상대(접촉)하는 CL의 Kabat 넘버링 131위의 세린(S) 또는 트레오닌(T) 및 180위의 세린(S) 또는 트레오닌(T)

[0730] 본 발명에 있어서의 EU 넘버링으로서 기재된 번호는, EU numbering(Sequences of proteins of immunological interest, NIH Publication No. 91-3242)에 따라서 기재한 것이다. 한편 본 발명에 있어서, 「EU 넘버링 X위의 아미노산 잔기」, 「EU 넘버링 X위의 아미노산」(X는 임의의 수)은, 「EU 넘버링 X위에 상당하는 아미노산 잔기」, 「EU 넘버링 X위에 상당하는 아미노산」으로 바꿔 읽는 것도 가능하다. 후술의 실시예로 나타내듯이, 이들 아미노산 잔기를 개변하여, 본 발명의 방법을 실시하는 것에 의해, 원하는 항원 결합 분자를 우선적으로 취득할 수 있다.

[0731] 하나의 태양에 있어서, 본 발명은, 중쇄와 경쇄의 회합이 제어된 항원 결합 분자로서, 당해 항원 결합 분자에 있어서 중쇄와 경쇄에 있어서의 이하의 (a)~(c)에 나타내는 아미노산 잔기의 조로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1조 또는 2조 이상의 아미노산 잔기가 서로 전하적으로 반발하는 아미노산 잔기인 항원 결합 분자를 제공한다;

[0732] (a) CH1에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 175위의 아미노산 잔기, 및 CL에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 180위의 아미노산 잔기,

[0733] (b) CH1에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 175위의 아미노산 잔기, 및 CL에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 131위의 아미노산 잔기,

[0734] (c) CH1에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 147위 및 175위의 아미노산 잔기, CL에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 131위 및 180위의 아미노산 잔기.

[0735] 상기 항원 결합 분자에 있어서, 「서로 전하적으로 반발하는 아미노산 잔기」 또는 「동종의 전하를 갖는 아미노산 잔기」는, 예를 들면, 이하의 (X) 또는 (Y)의 어느 조에 포함되는 아미노산 잔기로부터 선택되는 것이 바람직하다;

[0736] (X) 글루탐산(E) 또는 아스파르트산(D),

[0737] (Y) 라이신(K), 아르기닌(R) 또는 히스티딘(H).

[0738] 상기 항원 결합 분자에 있어서, 서로 전하적으로 반발하는 아미노산 잔기의 조로서는, 구체적으로는, 이하의 아미노산 잔기의 조를 들 수 있다;

[0739] (a) CH1에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 175위의 아미노산 잔기, 및 CL에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 180위의 아미노산 잔기,

[0740] (b) CH1에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 175위의 아미노산 잔기, 및 CL에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 131위의 아미노산 잔기,

[0741] (c) CH1에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 147위 및 175위의 아미노산 잔기, CL에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 131위 및 180위의 아미노산 잔기,

[0742] (d) CH1에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 175위의 아미노산 잔기, CL에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 131위 및 180위의 아미노산 잔기.

[0743] 상기 항원 결합 분자에 있어서, 중쇄와 경쇄에 있어서의 이하의 (a1)~(c2)에 나타내는 아미노산 잔기의 조로

이루어지는 군으로부터 선택되는 1조 또는 2조 이상의 아미노산 잔기가 서로 전하적으로 반발하는 아미노산 잔기인 항원 결합 분자를 제공한다.

[0744] (a1) CH1에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 175위의 아미노산 잔기가 글루탐산(E) 또는 아스파르트산(D), 및 CL에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 180위의 아미노산 잔기가 글루탐산(E) 또는 아스파르트산(D),

[0745] (a2) CH1에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 175위의 아미노산 잔기가 라이신(K), 히스티딘(H) 또는 아르기닌(R), 및 CL에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 180위의 아미노산 잔기가 라이신(K), 히스티딘(H) 또는 아르기닌(R),

[0746] (b1) CH1에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 175위의 아미노산 잔기가 글루탐산(E) 또는 아스파르트산(D), 및 CL에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 131위의 아미노산 잔기가 글루탐산(E) 또는 아스파르트산(D),

[0747] (b2) CH1에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 175위의 아미노산 잔기가 라이신(K), 히스티딘(H) 또는 아르기닌(R), 및 CL에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 131위의 아미노산 잔기가 라이신(K), 히스티딘(H) 또는 아르기닌(R),

[0748] (c1) CH1에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 147위 및 175위의 아미노산 잔기가 각각 글루탐산(E) 또는 아스파르트산(D), CL에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 131위 및 180위의 아미노산 잔기가 각각 글루탐산(E) 또는 아스파르트산(D),

[0749] (c2) CH1에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 147위 및 175위의 아미노산 잔기가 각각 라이신(K), 히스티딘(H) 또는 아르기닌(R), CL에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 131위 및 180위의 아미노산 잔기가 각각 라이신(K), 히스티딘(H) 또는 아르기닌(R).

[0750] 상기 항원 결합 분자에 있어서, 서로 전하적으로 반발하는 아미노산 잔기로서는, 구체적으로는, 이하의 아미노산 잔기를 들 수 있다;

[0751] (a1) CH1에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 175위의 아미노산 잔기가 글루탐산(E) 또는 아스파르트산(D), 및 CL에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 180위의 아미노산 잔기가 글루탐산(E) 또는 아스파르트산(D),

[0752] (a2) CH1에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 175위의 아미노산 잔기가 라이신(K), 히스티딘(H) 또는 아르기닌(R), 및 CL에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 180위의 아미노산 잔기가 라이신(K), 히스티딘(H) 또는 아르기닌(R),

[0753] (b1) CH1에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 175위의 아미노산 잔기가 글루탐산(E) 또는 아스파르트산(D), 및 CL에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 131위의 아미노산 잔기가 글루탐산(E) 또는 아스파르트산(D)

[0754] (b2) CH1에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 175위의 아미노산 잔기가 라이신(K), 히스티딘(H) 또는 아르기닌(R), 및 CL에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 131위의 아미노산 잔기가 라이신(K), 히스티딘(H) 또는 아르기닌(R),

[0755] (c1) CH1에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 147위 및 175위의 아미노산 잔기가 각각 글루탐산(E) 또는 아스파르트산(D), 및 CL에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 131위 및 180위의 아미노산 잔기가 각각 글루탐산(E) 또는 아스파르트산(D),

[0756] (c2) CH1에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 147위 및 175위의 아미노산 잔기가 각각 라이신(K), 히스티딘(H) 또는 아르기닌(R), 및 CL에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 131위 및 180위의 아미노산 잔기가 각각 라이신(K), 히스티딘(H) 또는 아르기닌(R)

[0757] (d1) CH1에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 175위의 아미노산 잔기가 글루탐산(E) 또는 아스파르트산(D), 및 CL에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 131위 및 180위의 아미노산 잔기가 각각 글루탐산(E) 또는 아스파르트산(D)

[0758] (d2) CH1에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 175위의 아미노산 잔기가 라이신(K), 히스티딘(H) 또는 아르

기닌(R), 및 CL에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 131위 및 180위의 아미노산 잔기가 각각 라이신(K), 히스티딘(H) 또는 아르기닌(R),

[0759] 본 발명의 항원 결합 분자에는, CH1과 CL의 계면에 전하적인 반발을 도입하고, 목적으로 하지 않는 CH1과 CL의 회합을 억제하는 기술(WO 2013065708)을 상기에 더하여, 추가로 적용할 수 있다. 구체적으로는, CH1과 CL을 갖는 항원 결합 분자에 있어서, 이하의 (a)~(d)에 나타내는 아미노산 잔기의 조로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1조 또는 2조 이상의 아미노산 잔기가 서로 전하적으로 반발하는 항원 결합 분자로 할 수 있다.

[0760] (a) 중쇄의 정상 영역(CH1)에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 147위의 아미노산 잔기, 및 경쇄 정상 영역(CL)에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 180위의 아미노산 잔기,

[0761] (b) CH1에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 147위의 아미노산 잔기, 및 CL에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 131위의 아미노산 잔기,

[0762] (c) CH1에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 175위의 아미노산 잔기, 및 CL에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 160위의 아미노산 잔기.

[0763] (d) CH1에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 213위의 아미노산 잔기, 및 CL에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 123위의 아미노산 잔기.

[0764] 본 발명의 항원 결합 분자에는, 중쇄의 제 2 정상 영역(CH2) 또는 중쇄의 제 3 정상 영역(CH3)의 계면에 전하적인 반발을 도입하고, 목적으로 하지 않는 중쇄끼리의 회합을 억제하는 기술, 중쇄 가변 영역과 경쇄 가변 영역의 계면에 전하적인 반발을 도입하여 목적으로 하지 않는 중쇄와 경쇄의 회합을 억제하는 기술, 중쇄 가변 영역과 경쇄 가변 영역의 계면에 존재하는 소수성 코어를 형성하는 아미노산 잔기를 전하를 갖는 극성 아미노산으로 개변하여 목적으로 하지 않는 중쇄와 경쇄의 회합을 억제하는 기술을 추가로 적용할 수 있다(WO 2006/106905 참조).

[0765] CH2 또는 CH3의 계면에 전하적인 반발을 도입하여 의도하지 않는 중쇄끼리의 회합을 억제시키는 기술에 있어서, 중쇄의 다른 정상 영역의 계면에서 접촉하는 아미노산 잔기로서는, 예를 들면 CH3 영역에 있어서의 EU 넘버링 356위와 EU 넘버링 439위, EU 넘버링 357위와 EU 넘버링 370위, EU 넘버링 399위와 EU 넘버링 409위에 상대하는 영역을 들 수 있다. 항체 정상 영역의 넘버링에 대해서는, Kabat 등의 문헌(Kabat EA et al. 1991. Sequences of Proteins of Immunological Interest. NIH)을 참고로 하고, 중쇄 정상 영역의 넘버링에 대해서는 EU 넘버링으로 나타냈다.

[0766] 보다 구체적으로는, 예를 들면, 2종의 중쇄 CH3 영역을 포함하는 항원 결합 분자에 있어서는, 제 1 중쇄 CH3 영역에 있어서의 이하의 (1)~(3)에 나타내는 아미노산 잔기의 조로부터 선택되는 1조 내지 3조의 아미노산 잔기가 서로 전하적으로 반발하는 항원 결합 분자로 할 수 있다;

[0767] (1) 중쇄 CH3 영역에 포함되는 아미노산 잔기로서, EU 넘버링 356위 및 439위의 아미노산 잔기,

[0768] (2) 중쇄 CH3 영역에 포함되는 아미노산 잔기로서, EU 넘버링 357위 및 370위의 아미노산 잔기,

[0769] (3) 중쇄 CH3 영역에 포함되는 아미노산 잔기로서, EU 넘버링 399위 및 409위의 아미노산 잔기.

[0770] 또, 상기 제 1 중쇄 CH3 영역과는 상이한 제 2 중쇄 CH3 영역에 있어서의 상기 (1)~(3)에 나타내는 아미노산 잔기의 조로부터 선택되는 아미노산 잔기의 조로서, 상기 제 1 중쇄 CH3 영역에 있어서 서로 전하적으로 반발하는 상기 (1)~(3)에 나타내는 아미노산 잔기의 조에 대응하는 1조 내지 3조의 아미노산 잔기가, 상기 제 1 중쇄 CH3 영역에 있어서의 대응하는 아미노산 잔기와는 전하적으로 반발하지 않는 항체로 할 수 있다.

[0771] 상기 (1)~(3)에 기재된 각각의 아미노산 잔기는 회합했을 때에 서로 접근하고 있다. 당업자이면, 원하는 중쇄 CH3 영역 또는 중쇄 정상 영역에 대하여, 시판 중인 소프트웨어를 이용한 호몰로지 모델링 등에 의해, 상기 (1)~(3)에 기재된 아미노산 잔기에 대응하는 부위를 발견할 수 있고, 적절히 해당 부위의 아미노산 잔기를 개변에 제공하는 것이 가능하다.

[0772] 상기 항원 결합 분자에 있어서, 「전하적으로 반발한다」 또는 「동종의 전하를 갖는다」란, 예를 들면, 2개 이상의 아미노산 잔기 모두가, 상기 (X) 또는 (Y)의 어느 1의 군에 포함되는 아미노산 잔기를 갖는 것을 의미한다.

[0773] 바람직한 태양에 있어서 상기 항원 결합 분자는, 제 1 중쇄 CH3 영역과 제 2 중쇄 CH3 영역이 다이설파이드 결

합에 의해 가교되어 있어도 된다.

[0774] 본 발명에 있어서 「개변」에 제공하는 아미노산 잔기로서는, 전술한 항원 결합 분자의 가변 영역 또는 항체의 정상 영역의 아미노산 잔기에 한정되지 않는다. 당업자이면, 폴리펩타이드 변이체 또는 이종 다량체에 대하여, 시판 중인 소프트웨어를 이용한 호몰로지 모델링 등에 의해, 계면을 형성하는 아미노산 잔기를 발견할 수 있고, 회합을 제어하도록, 해당 부위의 아미노산 잔기를 개변에 제공하는 것이 가능하다. 호몰로지 모델링이란, 시판 중인 소프트웨어를 이용하여, 단백질의 입체 구조를 예측하는 수법 중 하나이다. 입체 구조가 미지인 단백질의 구조를 구축하는 경우, 우선 거기에 상동성이 높은 입체 구조가 결정되어 있는 단백질을 탐색한다. 다음으로 그 입체 구조를 주형(템플릿)으로 해서 구조가 미지인 단백질의 구조를 구축하고, 또 분자 동역학법 등에 의해 구조를 최적화하여, 미지인 단백질의 입체 구조를 예측하는 수법이다.

[0775] 중쇄 가변 영역과 경쇄 가변 영역의 계면에 전하적인 반발을 도입하여 목적으로 하지 않는 중쇄와 경쇄의 회합을 억제시키는 기술에 있어서, 중쇄 가변 영역(VH)과 경쇄 가변 영역(VL)의 계면에서 접촉하는 아미노산 잔기로서는, 예를 들면, VH 상의 kabat 넘버링 39위(FR2 영역)의 글루타민(Q)과, 상대(접촉)하는 VL 상의 Kabat 넘버링 38위(FR2 영역)의 글루타민(Q)을 들 수 있다. 또, VH 상의 Kabat 넘버링 45위(FR2)의 류신(L)과 상대하는 VL 상의 Kabat 넘버링 44위(FR2)의 프롤린(P)을 적합하게 예시할 수 있다. 한편, 이들 부위의 넘버링에 대해서는, Kabat 등의 문헌(Kabat EA et al. 1991. Sequence of Proteins of Immunological Interest. NIH)을 참고로 하고 있다.

[0776] 이들 아미노산 잔기는 인간 및 마우스에 있어서 고도로 보존되어 있는 것이 알려져 있기 때문에(J. Mol. Recognit. 2003; 16: 113-120), 실시예에 나타내는 항원 결합 분자 이외의 VH와 VL의 회합에 대해서도, 상기 아미노산 잔기에 대응하는 아미노산 잔기를 개변하는 것에 의해서, 항원 결합 분자의 가변 영역의 회합을 제어할 수 있다.

[0777] 구체적으로는, VH와 VL의 계면을 형성하는 2잔기 이상의 아미노산 잔기가 서로 전하적으로 반발하는 아미노산 잔기인 항원 결합 분자를 들 수 있다. 보다 구체적으로는, 이하의 (a) 또는 (b)에 나타내는 아미노산 잔기의 조로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1조 또는 2조의 아미노산 잔기인 항원 결합 분자를 들 수 있다;

[0778] (a) VH에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 39위의 아미노산 잔기, 및 VL에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 38위의 아미노산 잔기,

[0779] (b) VH에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 45위의 아미노산 잔기, 및 VL에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 44위의 아미노산 잔기.

[0780] 상기 (a) 또는 (b)에 기재된 각각의 아미노산 잔기는 회합했을 때에 서로 접근하고 있다. 당업자이면, 원하는 VH 또는 VL에 대하여, 시판 중인 소프트웨어를 이용한 호몰로지 모델링 등에 의해, 상기 (a) 또는 (b)에 기재된 아미노산 잔기에 대응하는 부위를 발견할 수 있고, 적절히 해당 부위의 아미노산 잔기를 개변에 제공하는 것이 가능하다.

[0781] 상기 항원 결합 분자에 있어서, 「서로 전하적으로 반발하는 아미노산 잔기」는, 예를 들면 이하의 (X) 또는 (Y)의 어느 조에 포함되는 아미노산 잔기로부터 선택되는 것이 바람직하다;

[0782] (X) 글루탐산(E) 또는 아스파르트산(D),

[0783] (Y) 라이신(K), 아르기닌(R) 또는 히스티딘(H).

[0784] VH와 VL의 계면에 존재하는 소수성 코어를 형성하는 아미노산 잔기를 전하를 갖는 극성 아미노산으로 개변하여, 목적으로 하지 않는 중쇄와 경쇄의 회합을 억제하는 기술에 있어서, VH와 VL의 계면에서 소수성 코어를 형성할 수 있는 아미노산 잔기로서는, 예를 들면, VH 상의 Kabat 넘버링 45위(FR2)의 류신(L)과, 상대하는 VL 상의 Kabat 넘버링 44위(FR2)의 프롤린(P)을 적합하게 예시할 수 있다. 한편, 이들 부위의 넘버링에 대해서는, Kabat 등의 문헌(Kabat EA et al. 1991. Sequence of Proteins of Immunological Interest. NIH)을 참고로 하고 있다.

[0785] 일반적으로, 「소수성 코어(hydrophobic core)」란, 회합한 폴리펩타이드의 내측에 소수성 아미노산의 측쇄가 집합하여 형성하는 부분을 가리킨다. 소수성 아미노산에는, 예를 들면 알라닌, 아이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 트립토판, 발린 등이 포함된다. 또한, 소수 코어의 형성에는, 소수성 아미노산 이외의 아미노산 잔기(예를 들면 타이로신)가 관련되는 경우도 있다. 이 소수성 코어는, 친수성 아미노산의 측쇄가 외측에 노출되는 친수성 표면과 함께, 수용성의 폴리펩타이드의 회합을 진행시키는 구동력이 된다. 상이한 2개의

도메인의 소수성 아미노산이 분자 표면에 존재하고, 물 분자에 폭로되면 엔트로피가 증대되어 자유에너지가 증대되어 버린다. 따라서, 2개의 도메인은 자유에너지를 감소시키고, 안정화하기 위해서, 서로 회합하고, 계면의 소수성 아미노산은 분자 내부에 묻혀, 소수 코어를 형성하게 된다.

[0786] 폴리펩타이드의 회합이 일어날 때에, 소수성 코어를 형성하는 소수성 아미노산을 전하를 가지는 극성 아미노산으로 개변하는 것에 의해, 소수성 코어의 형성이 저해되고, 그 결과, 폴리펩타이드의 회합이 저해되는 것이라고 생각된다.

[0787] 당업자는, 원하는 항원 결합 분자에 대하여 아미노산 서열을 해석하는 것에 의해, 소수성 코어의 존재의 유무, 및 형성 부위(영역) 등을 아는 것이 가능하다. 즉 본 발명의 항원 결합 분자는, 예를 들면, 계면에 있어서 소수성 코어를 형성할 수 있는 아미노산 잔기를, 전하를 갖는 아미노산 잔기로 개변하는 것을 특징으로 하는 항원 결합 분자이다. 보다 구체적으로는, 이하의 (1)과 (2) 중 어느 한쪽이 전하를 갖는 아미노산 잔기인 항원 결합 분자를 들 수 있다. 이하의 (1)과 (2)로 나타내는 아미노산 잔기의 측쇄는 근접하여, 소수성 코어를 형성할 수 있다.

[0788] (1) VH에 포함되는 아미노산 잔기로서, Kabat 넘버링 45위의 아미노산 잔기

[0789] (2) VL에 포함되는 아미노산 잔기로서, Kabat 넘버링 44위의 아미노산 잔기

[0790] 상기 항원 결합 분자에 있어서의 전하를 갖는 아미노산 잔기로서는, 바람직하게는, 글루탐산(E), 아스파르트산(D), 라이신(K), 아르기닌(R), 히스티딘(H)을 들 수 있다. 보다 바람직하게는, 글루탐산(E), 라이신(K)이다.

[0791] 상기 (1) 및 (2)에 기재된 아미노산 잔기는, 통상, 인간 및 마우스에 있어서는 각각

[0792] (1) 류신(L),

[0793] (2) 프롤린(P)

[0794] 이다. 따라서 본 발명의 바람직한 태양에 있어서는, 이들 아미노산 잔기를 개변(예를 들면 전하를 갖는 아미노산으로의 치환)에 제공한다. 한편, 상기 (1) 및 (2)의 아미노산 잔기의 종류는 반드시 상기의 아미노산 잔기로 한정되지 않고, 해당 아미노산에 상당하는 다른 아미노산이어도 된다.

[0795] 본 발명의 항원 결합 분자에는, 추가로 다른 공지 기술을 적용할 수 있다. 예를 들면, 제 1 VH(VH1)와 제 1 VL(VL1), 및/또는 제 2 VH(VH2)와 제 2 VL(VL2)의 회합이 촉진되도록, 한쪽 H쇄의 가변 영역에 존재하는 아미노산 측쇄를 보다 큰 측쇄(knob; 돌기)로 치환하고, 다른 쪽 H쇄의 상대하는 가변 영역에 존재하는 아미노산 측쇄를 보다 작은 측쇄(hole; 공극)로 치환하는 것에 의해, 돌기가 공극에 배치될 수 있도록 해서 VH1과 VL1, 및/또는 VH2와 VL2의 회합을 촉진시키고, 결과적으로 VH1과 VL2, 및/또는 VH2와 VL1의 회합을 더 억제하는 것이 가능하다(WO 1996/027011, Ridgway JB et al., Protein Engineering (1996) 9, 617-621, Merchant AM et al. Nature Biotechnology (1998) 16, 677-681).

[0796] 예를 들면, 인간 IgG1의 경우, 한쪽 H쇄의 CH3 영역에 있는 아미노산 측쇄를 보다 큰 측쇄(knob; 돌기)로 하기 위해서 Y349C, T366W의 개변을 가하고, 다른 쪽 H쇄의 CH3 영역에 있는 아미노산 측쇄를 보다 작은 측쇄로 하기 위해서 D356C, T336S, L368A, Y407V의 개변을 가하는 경우를 들 수 있다.

[0797] 본 발명의 항원 결합 분자에는, 추가로 다른 공지 기술을 적용할 수 있다. 항원 결합 분자의 한쪽 H쇄의 CH3의 일부를 그 부분에 대응하는 IgA 유래의 서열로 하고, 다른 쪽 H쇄의 CH3의 상보적인 부분에 그 부분에 대응하는 IgA 유래의 서열을 도입한 strand-exchange engineered domain CH3을 이용함으로써, 목적으로 하는 항원 결합 분자를 CH3의 상보적인 회합화에 의해 효율적으로 제작할 수 있다(Protein Engineering Design & Selection, 23; 195-202, 2010).

[0798] 본 발명의 항원 결합 분자에는, 추가로 다른 공지 기술을 적용할 수 있다. 이중특이성 항체의 제작에 있어서, 예를 들면 2종류의 H쇄의 가변 영역에 각각 상이한 아미노산 개변을 가하는 것에 의해 등전점의 차를 부여하고, 그 등전점의 차를 이용하여 이온 교환 크로마토그래피로 정제하는 것에 의해, 목적으로 하는 이중특이성 항체를 제작할 수 있다(WO 2007/114325).

[0799] 상기 기술과 조합하여, IgG와 Protein A의 결합에 관계하는 부위인 EU 넘버링 435위의 아미노산 잔기를 Arg 등의 Protein A에 대한 결합력이 상이한 아미노산으로 개변하는 기술을 본 발명의 항원 결합 분자에 이용해도 된다. 본 기술을 이용하는 것에 의해, H쇄와 Protein A의 상호작용을 변화시키고, Protein A 컬럼을 이용함으로써, 헤테로이량화 항원 결합 분자만을 효율적으로 정제할 수 있다. 한편, 본 기술은 상기 기술과 조합하지 않

고서, 단독으로 이용할 수도 있다.

[0800] 본 발명의 개변은, 이하와 같은 항원 결합 분자에도 이용할 수 있다. 예를 들면, 제 1 VH(VH1)와 제 1 VL(VL1), 및/또는 제 2 VH(VH2)와 제 2 VL(VL2)의 회합이 촉진되도록, VH1이 제 1 CH1을 개재해서 한쪽의 Fc 영역에 연결되어, VL1이 제 1 CL와 연결되고, VH2가 제 2 CL을 개재해서 한쪽의 Fc 영역에 연결되어, VL2가 제 2 CH1과 연결된 구조를 갖는 항원 결합 분자를 들 수 있다(WO 09/80254).

[0801] 본 발명의 항원 결합 분자에는, 상기 공지 기술을 복수, 예를 들면 2개 이상 조합하여 이용할 수 있다. 한편, 본 발명의 항원 결합 분자는, 상기 공지 기술의 개변이 가해진 것을 베이스로 해서 제작한 것이어도 된다.

[0802] 후술하는 본 발명의 회합 제어 방법을 이용하는 것에 의해, 예를 들면, 활성을 갖는 항원 결합 분자를 효율적으로 작성할 수 있다. 해당 활성으로서는, 예를 들면, 결합 활성, 중화 활성, 세포상해 활성, 아고니스트 활성, 안타고니스트 활성, 효소 활성 등을 들 수 있다. 아고니스트 활성이란, 수용체 등의 항원에 항원 결합 분자가 결합하는 것에 의해, 세포내에 시그널이 전달되는 등 해서, 어떠한 생리적 활성의 변화를 유도하는 활성이다. 생리적 활성으로서는, 예를 들면, 증식 활성, 생존 활성, 분화 활성, 전사 활성, 막 수송 활성, 결합 활성, 단백질 분해 활성, 인산화/탈인산화 활성, 산화 환원 활성, 전이 활성, 핵산 분해 활성, 탈수 활성, 세포사 유도 활성, 아포토시스 유도 활성 등을 들 수 있지만, 이들로 한정되지 않는다.

[0803] 또한 본 발명의 방법에 의해, 원하는 항원에 결합하거나, 또는 원하는 수용체와 결합하는 항원 결합 분자를 효율적으로 작성할 수 있다.

[0804] 본 발명의 항원은 특별히 한정되지 않고, 어떠한 항원이어도 된다. 항원의 예로서는, 예를 들면, 수용체 또는 그의 단편, 암 항원, MHC 항원, 분화 항원 등을 들 수 있지만, 특별히 이들로 제한되지 않는다.

[0805] 또한, 본 발명의 수용체의 예로서는, 예를 들면, 조혈 인자 수용체 패밀리, 사이토카인 수용체 패밀리, 타이로신 키나아제형 수용체 패밀리, 세린/트레오닌 키나아제형 수용체 패밀리, TNF 수용체 패밀리, G 단백질 공역형 수용체 패밀리, GPI 앵커형 수용체 패밀리, 타이로신 포스파타아제 수용체 패밀리, 접착 인자 패밀리, 호르몬 수용체 패밀리 등의 수용체 패밀리에 속하는 수용체 등을 들 수 있다. 이들 수용체 패밀리에 속하는 수용체, 및 그 특징에 관해서는 다수의 문헌이 존재하고, 예를 들면, Cooke BA., King RJB., van der Molen HJ. ed. New Comprehensive Biochemistry Vol. 18B "Hormones and their Actions Part II" pp. 1-46 (1988) Elsevier Science Publishers BV., New York, USA, Patthy L. (1990) Cell, 61: 13-14., Ullrich A., et al. (1990) Cell, 61: 203-212., Massagul J. (1992) Cell, 69: 1067-1070., Miyajima A., et al. (1992) Annu. Rev. Immunol., 10: 295-331., Taga T. and Kishimoto T. (1992) FASEB J., 7: 3387-3396., Fantl WI., et al. (1993) Annu. Rev. Biochem., 62: 453-481, Smith CA., et al. (1994) Cell, 76: 959-962., Flower DR. (1999) Biochim. Biophys. Acta, 1422: 207-234., 미야자카 마사유키 감수, 세포 공학 별책 핸드북 시리즈 「접착 인자 핸드북」(1994) (슈준사, 도쿄, 일본) 등을 들 수 있다. 상기 수용체 패밀리에 속하는 구체적인 수용체로서는, 예를 들면, 인간 또는 마우스 에리트로포이에틴(EPO) 수용체, 인간 또는 마우스 과립구 콜로니 자극 인자(G-CSF) 수용체, 인간 또는 마우스트롬보포이에틴(TPO) 수용체, 인간 또는 마우스 인슐린 수용체, 인간 또는 마우스 Flt-3 리간드 수용체, 인간 또는 마우스 혈소판 유래 증식 인자(PDGF) 수용체, 인간 또는 마우스 인터페론(IFN)-α, β 수용체, 인간 또는 마우스 렙틴 수용체, 인간 또는 마우스 성장 호르몬(GH) 수용체, 인간 또는 마우스 인터류킨(IL)-10 수용체, 인간 또는 마우스 인슐린양 증식 인자(IGF)-I 수용체, 인간 또는 마우스 백혈병 억제 인자(LIF) 수용체, 인간 또는 마우스 모양체 신경 영양 인자(CNTF) 수용체 등을 예시할 수 있다(hEPOR: Simon, S. et al. (1990) Blood 76, 31-35.; mEPOR: D'Andrea, AD. Et al. (1989) Cell 57, 277-285.; hG-CSFR: Fukunaga, R. et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 87, 8702-8706.; mG-CSFR: Fukunaga, R. et al. (1990) Cell 61, 341-350.; hTPOR: Vigon, I. et al. (1992) 89, 5640-5644.; mTPOR: Skoda, RC. Et al. (1993) 12, 2645-2653.; hInsR: Ullrich, A. et al. (1985) Nature 313, 756-761.; hFlt-3: Small, D. et al. (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 91, 459-463.; hPDGFR: Gronwald, RGK. Et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 85, 3435-3439.; hIFNα/βR: Uze, G. et al. (1990) Cell 60, 225-234. 및 Novick, D. et al. (1994) Cell 77, 391-400.).

[0806] 암 항원은 세포의 악성화에 수반하여 발현하는 항원이고, 종양특이성 항원이라고도 불린다. 또한, 세포가 암화되었을 때에 세포 표면이나 단백질 분자 상에 나타나는 이상한 당쇄도 암 항원이며, 암당쇄 항원이라고도 불린다. 암 항원의 예로서는, 예를 들면, 폐암을 비롯한 복수의 암에서 발현하는 EpCAM(Proc Natl Acad Sci U S A. (1989) 86 (1), 27-31)(그의 폴리뉴클레오타이드 서열은 RefSeq 등록번호 NM_002354.2에, 폴리펩타이드 서열은 RefSeq 등록번호 NP_002345.2에 각각 기재되어 있다), CA19-9, CA15-3, 시아릴 SSEA-1(SLX) 등을 적합하

게 들 수 있다.

[0807] MHC 항원에는, MHC class I 항원과 MHC class II 항원으로 대별되어, MHC class I 항원에는, HLA-A, -B, -C, -E, -F, -G, -H가 포함되고, MHC class II 항원에는, HLA-DR, -DQ, -DP가 포함된다.

[0808] 분화 항원에는, CD1, CD2, CD3, CD4, CD5, CD6, CD7, CD8, CD10, CD11a, CD11b, CD11c, CD13, CD14, CD15, CD16, CD18, CD19, CD20, CD21, CD23, CD25, CD28, CD29, CD30, CD32, CD33, CD34, CD35, CD38, CD40, CD41a, CD41b, CD42a, CD42b, CD43, CD44, CD45, CD45RO, CD48, CD49a, CD49b, CD49c, CD49d, CD49e, CD49f, CD51, CD54, CD55, CD56, CD57, CD58, CD61, CD62E, CD62L, CD62P, CD64, CD69, CD71, CD73, CD95, CD102, CD106, CD122, CD126, CDw130 등이 포함된다.

[0809] 본 발명의 항원 결합 분자는 이중특이성 항체여도 되고, 그 경우, 해당 항체가 인식하는 항원(또는 에피토프)은, 상기 수용체 또는 그의 단편, 암 항원, MHC 항원, 분화 항원 등으로부터 임의로 2개를 선택할 수 있다. 예를 들면 수용체 또는 그의 단편으로부터 2개, 암 항원으로부터 2개, MHC 항원으로부터 2개, 분화 항원으로부터 2개 선택해도 된다. 또한, 예를 들면, 수용체 또는 그의 단편, 암 항원, MHC 항원 및 분화 항원으로부터 임의로 선택되는 2개로부터 각각 1개씩 선택해도 된다.

[0810] 또한 본 발명은, 중쇄와 경쇄의 회합이 제어된 항원 결합 분자의 제조 방법을 제공한다. 본 발명의 제조 방법의 바람직한 태양으로서는, 중쇄와 경쇄의 회합이 제어된 항원 결합 분자의 제조 방법으로서,

[0811] (1) CH1 및 CL을 코드하는 핵산을, 이하의 (a)~(c)에 나타내는 아미노산 잔기의 조로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1조 또는 2조 이상의 아미노산 잔기가 서로 전하적으로 반발하는 아미노산 잔기가 되도록 핵산을 개변하는 공정,

[0812] (a) CH1에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 175위의 아미노산 잔기, 및 CL에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 180위의 아미노산 잔기,

[0813] (b) CH1에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 175위의 아미노산 잔기, 및 CL에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 131위의 아미노산 잔기,

[0814] (c) CH1에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 147위 및 175위의 아미노산 잔기, CL에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 131위 및 180위의 아미노산 잔기

[0815] (2) 상기 개변된 핵산을 숙주 세포에 도입하고, 숙주 세포를 해당 핵산이 발현되도록 배양하는 공정,

[0816] (3) 상기 숙주 세포의 배양 세포물로부터 항원 결합 분자를 회수하는 공정을 포함하는 방법이다.

[0817] 또한 본 발명은, 상기 공정(1)에 있어서, 서로 전하적으로 반발하는 아미노산 잔기가 전술의 (X) 또는 (Y)의 어느 군에 포함되는 아미노산 잔기로부터 선택되도록 핵산을 개변하는 공정을 포함하는 제조 방법에 관한 것이다.

[0818] 또 본 발명은, 상기 공정(1)에 있어서, VH와 VL의 계면을 형성하는 2잔기 이상의 아미노산 잔기가 서로 전하적으로 반발하는 아미노산 잔기이도록 핵산을 개변하는 공정을 포함하는 제조 방법에 관한 것이다. 여기에서 바람직하게는, 서로 전하적으로 반발하는 아미노산 잔기는, 예를 들면 이하의 (a) 또는 (b)에 나타내는 아미노산 잔기의 조로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 1조의 아미노산 잔기이다;

[0819] (a) VH에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 39위의 아미노산 잔기, 및 VL에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 38위의 아미노산 잔기,

[0820] (b) VH에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 45위의 아미노산 잔기, 및 VL에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 44위의 아미노산 잔기.

[0821] 상기의 서로 전하적으로 반발하는 아미노산 잔기는, 전술의 (X) 또는 (Y)의 어느 조에 포함되는 아미노산 잔기로부터 선택되는 것이 바람직하다.

[0822] 또한 본 발명은, 항원 결합 분자의 중쇄와 경쇄의 회합 제어 방법을 제공한다. 본 발명의 회합 제어 방법의 바람직한 태양으로서는, 항원 결합 분자의 중쇄와 경쇄의 회합 제어 방법으로서, 이하의 (a)~(c)에 나타내는 아미노산 잔기의 조로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1조 또는 2조 이상의 아미노산 잔기가 서로 전하적으로 반발하는 아미노산 잔기가 되도록 핵산을 개변하는 것을 포함하는 방법이다;

[0823] (a) CH1에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 175위의 아미노산 잔기, 및 CL에 포함되는 아미노산 잔기로서

EU 넘버링 180위의 아미노산 잔기,

[0824] (b) CH1에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 175위의 아미노산 잔기, 및 CL에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 131위의 아미노산 잔기,

[0825] (c) CH1에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 147위 및 175위의 아미노산 잔기, CL에 포함되는 아미노산 잔기로서 EU 넘버링 131위 및 180위의 아미노산 잔기.

[0826] 또한 본 발명은, 상기 공정(1)에 있어서, 서로 전하적으로 반발하는 아미노산 잔기가 전술의 (X) 또는 (Y)의 어느 군에 포함되는 아미노산 잔기로부터 선택되도록 핵산을 개변하는 공정을 포함하는 회합 제어 방법에 관한 것이다.

[0827] 또 본 발명은, 상기 공정(1)에 있어서, VH와 VL의 계면을 형성하는 2잔기 이상의 아미노산 잔기가 서로 전하적으로 반발하는 아미노산 잔기이도록 핵산을 개변하는 공정을 포함하는 회합 제어 방법에 관한 것이다. 여기에서 바람직하게는, 서로 전하적으로 반발하는 아미노산 잔기는, 예를 들면 이하의 (a) 또는 (b)에 나타내는 아미노산 잔기의 조로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 1조의 아미노산 잔기이다;

[0828] (a) VH에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 39위의 아미노산 잔기, 및 VL에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 38위의 아미노산 잔기,

[0829] (b) VH에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 45위의 아미노산 잔기, 및 VL에 포함되는 아미노산 잔기로서 Kabat 넘버링 44위의 아미노산 잔기.

[0830] 본 발명의 회합 제어 방법에 의해, 전술과 같이, 예를 들면, 원하는 이중특이성 항체를 우선적이고 또한 효율적으로 취득할 수 있다. 즉, 모노머 혼합물로부터 원하는 이종 다량체인 이중특이성 항체를 효율적으로 형성시킬 수 있다.

[0831] 본 발명의 상기 방법에 있어서 「핵산을 개변한다」란, 본 발명에 있어서의 「개변」에 의해 도입되는 아미노산 잔기에 대응하도록 핵산을 개변하는 것을 말한다. 보다 구체적으로는, 원래(개변 전)의 아미노산 잔기를 코드하는 핵산에 대하여, 개변에 의해 도입되는 아미노산 잔기를 코드하는 핵산으로 개변하는 것을 말한다. 통상, 목적하는 아미노산 잔기를 코드하는 코돈이 되도록, 원래의 핵산에 대해서, 적어도 1염기를 삽입, 결실 또는 치환하는 것과 같은 유전자 조작 또는 변이 처리를 행하는 것을 의미한다. 즉, 원래의 아미노산 잔기를 코드하는 코돈은, 개변에 의해 도입되는 아미노산 잔기를 코드하는 코돈에 의해 치환된다. 이와 같은 핵산의 개변은, 당업자는 공지된 기술, 예를 들면, 부위 특이적 변이 유발법, PCR 변이 도입법 등을 이용하여, 적절히 실시하는 것이 가능하다.

[0832] 또한 본 발명은, 본 발명의 항원 결합 분자를 코드하는 핵산을 제공한다. 또 해당 핵산을 담지하는 벡터도 또한, 본 발명에 포함된다.

[0833] 또한 본 발명은, 본 발명의 항원 결합 분자, 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 제제에 관한 것이다. 본 발명에 있어서 약학적 제제란, 통상, 질환의 치료 또는 예방, 또는 검사·진단을 위한 약제를 말한다.

[0834] 본 발명의 약학적 제제는, 당업자에게 공지된 방법으로 제작하는 것이 가능하다. 또한, 필요에 따라 본 발명의 항원 결합 분자를 그 밖의 의약 성분과 조합하여 제제화할 수도 있다. 예를 들면, 물 또는 그 이외의 약학적으로 허용될 수 있는 액과의 무균성 용액, 또는 현탁액제의 주사제의 형태로 비경구적으로 사용할 수 있다. 예를 들면, 약리학상 허용되는 담체 또는 매체, 구체적으로는, 멸균수나 생리 식염수, 식물유, 유화제, 현탁제, 계면활성제, 안정제, 향미제, 부형제, 비이클, 방부제, 결합제 등과 적절히 조합하여, 일반적으로 확인된 제약 실시에 요구되는 단위 용량 형태로 혼화하는 것에 의해 제제화하는 것이 생각된다. 이들 제제에 있어서의 유효 성분량은, 지시된 범위의 적당한 용량이 얻어지도록 설정한다.

[0835] 한편, 본 발명에 기재되어 있는 아미노산 서열에 포함되는 아미노산은 번역 후에 수식(예를 들면 N 말단의 글루타민의 파이로글루타밀화에 의한 파이로글루탐산으로의 수식은 당업자에게 잘 알려진 수식이다)을 받는 경우도 있는데, 그와 같이 아미노산이 번역 후 수식된 경우이더라도 당연한 일이지만 본 발명에 기재되어 있는 아미노산 서열에 포함된다.

[0836] 한편 본 명세서에 있어서 인용된 모든 선행 기술 문헌은 참조로서 본 명세서에 포함된다.

[0837] **실시예**

[0838] 이하는 본 발명의 방법 및 조성물의 실시예이다. 전술한 일반적인 기재에 비추어, 여러 가지의 다른 태양이 실시될 수 있다는 것이 이해될 것이다.

[0839] 전술한 발명은, 명확한 이해를 돕는 목적 하에, 실례 및 예시를 이용하여 상세히 기재했지만, 본 명세서에 있어서의 기재 및 예시는, 본 발명의 범위를 한정하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 본 명세서에서 인용한 모든 특허문헌 및 과학 문헌의 개시는, 그 전체에 걸쳐서, 참조에 의해 명시적으로 본 명세서에 포함된다.

[0840] 〔실시예 1〕 ACE910(Emicizumab)의 각 H쇄에 적합한 신규 L쇄의 취득

[0841] ACE910(Emicizumab)은, FVIII 보인자 기능 대체 활성을 나타내는 항FIX(a) 및 항FX로 이루어지는 인간화 IgG4 항체이고, FIX(a) 및 FX 각각에 결합하는 2종류의 중쇄(Q499 및 J327)와 공통 L쇄(L404)로 구성된다(중쇄 서열번호: 10 및 11, 경쇄서열번호: 12). 항ACE910(Emicizumab) 이디오타입 항체의 반응성을 감약시키는 방법 및 FVIII 보인자 기능 대체 활성을 향상시키는 방법으로서, 항FIX(a) 항체 및 항FX 항체 각각의 H쇄(Q499 및 J327)에 대해서 공통 L쇄와는 완전히 상이한 서열을 갖는 신규 L쇄를 인간 항체 라이브러리로부터 취득하는 방법이 생각되었다. 그래서, 본 발명자들은, 참고 실시예 1에 따라서 도 10 및 표 7에 나타내는 신규 L쇄를 취득했다. 한편, 본 실시예에 있어서 FIX(a)는 FIX 및/또는 FIXa를 의미한다.

[0842] 이들 항체에 대하여, 항ACE910(Emicizumab) 이디오타입 항체와의 반응성을 검증했다. 항ACE910 이디오타입 항체의 취득은 이하의 방법으로 행했다. 우선, ACE910(Emicizumab)의 FIX(a)를 인식하는 Q499/L404의 $F(ab')_2$ 및 FX를 인식하는 J327/L404의 $F(ab')_2$를 토끼에 투여하여, 항Q499/L404 $F(ab')_2$ 토끼 혈청 및 항J327/L404 $F(ab')_2$ 토끼 혈청을 얻었다. 이들 혈청의 황산 암모늄 분획을 human IgG 결합 컬럼에 통과시킴으로써 human IgG 반응성 항체를 제거했다. 이어서, Q499/L404(또는 J327/L404) 결합 컬럼을 이용한 affinity 정제를 한 후, J327/L404(또는 Q499/L404) 결합 컬럼에 의한 J327/L404(또는 Q499/L404) 반응성 항체의 제거 처리를 행함으로써, Q499/L404(또는 J327/L404)에 특이적으로 결합하는 폴리클로날인 항이디오타입 항체를 취득했다.

[0843] 얻어진 항이디오타입 항체를 이용하여, 표지화된 ACE910(Emicizumab)과의 결합 강도를 전기화학발광 이뮤노어세이로 측정하여, 피험 물질에 의한 결합 저해를 평가했다. 우선, 항Q499/L404 이디오타입 항체, 항J327/L404 이디오타입 항체, 비오틴 표지 ACE910(Emicizumab) 및 SULFO-TAG 표지 ACE910(Emicizumab)의 혼합액에 피험 물질(이중특이성 항체)을 0, 1, 3, 10, 30 또는 100 μg/mL의 농도로 첨가하고, 얻어진 혼합액을 냉장하 하룻밤 인큐베이팅했다. 이어서, 96웰 플레이트에 혼합액을 첨가하고, 플레이트를 세정 후, 전기화학발광법으로 결합 강도를 측정했다.

[0844] 일례로서, 표 2에 나타내는 이중특이성 항체 Q499/QNK131//J327/JNL095(가변 영역: 서열번호 45/13//46/31, 정상 영역: 서열번호 95/99//97/101), 및 실시예 3에서 제작한 Q499/QL20//J327/JL01(가변 영역: 서열번호 45/43//46/44, 정상 영역: 서열번호 95/99//97/101)에 대한 결과를 도 1에 나타내지만, ACE910(Emicizumab)은 첨가한 항체 농도 의존적으로 라벨화 ACE910(Emicizumab)과 항이디오타입 항체의 결합 강도를 저하시켜 저해 효과를 나타내는 한편, 신규 L쇄를 갖는 항체는, 항ACE910(Emicizumab) 이디오타입 항체와의 결합성이 현저히 감소되어 있는 것이 분명해졌다.

[0845] 이와 같이 본 발명자들은, ACE910(Emicizumab)과 동일한 H쇄(서열번호 45, 46)를 갖고 있었다고 하더라도, 항ACE910(Emicizumab) 이디오타입 항체와의 결합성이 현저히 감소하고, 또한 FVIII 보인자 기능 대체 활성을 갖는 신규 L쇄를 취득하는 것에 성공했다. 이로부터, 이들 이중특이성 항체는 항ACE910(Emicizumab) 이디오타입 항체가 유도된 혈우병 A 환자에게도 투여 가능한 것을 기대할 수 있다.

표 2

항ACE910(Emicizumab) 이디오타입 항체와의 반응성을 검증한 이중특이성 항체

[0846]

클론명	중쇄 1 가변 영역 서열번호	경쇄 1 가변 영역 서열번호	중쇄 2 가변 영역 서열번호	경쇄 2 가변 영역 서열번호
Q499/QNK131//J327/JNL095	45	13	46	31
Q499/QL20//J327/JL01	45	43	46	44

[0847] 〔실시예 2〕 신규 L쇄를 갖는 이중특이성 항체의 개변체 제작 및 H쇄의 개변체 제작

[0848] 참고 실시예 1에 있어서 취득한 신규 L쇄를 갖는 이중 특이 항체의 FVIII 보인자 기능 대체 활성을 향상시키기 위해서, 항FIX(a) 항체의 신규 L쇄인 QNK131(서열번호: 13), 항FX 항체의 신규 L쇄로서 JNL095(서열번호: 31)를 선택하고, PCR 등의 당업자 공지의 방법에 의해 아미노산 변이를 망라적으로 도입하고, 대규모로 FVIII 보인자 기능 대체 활성의 스크리닝을 실시함으로써, FVIII 보인자 기능 대체 활성을 향상시키는 아미노산 치환체를 제작했다.

[0849] 또한 동시에, 얻어진 신규 L쇄를 이용하여, 참고 실시예 2에 따라, Q499 및 J327의 전체 CDR에 대해서, 시스테인을 제외한 전체 아미노산 변이를 망라적으로 도입한 치환체를 제작하고, 대규모로 FVIII 보인자 기능 대체 활성의 스크리닝을 실시함으로써, FVIII 보인자 기능 대체 활성을 향상시키는 아미노산 치환을 발견했다.

[0850] WO 2012/067176에서는, FVIII 보인자 기능 대체 활성을 상승시키면서, FIXa가 FVIIIa를 보인자로 해서 FX를 활성화하는 반응을 저해하는 작용이 증강하지 않는 이중특이성 항체의 취득에 성공했다. 본 최적화 과정에서도, FIXa가 FVIIIa를 보인자로 해서 FX를 활성화하는 반응을 저해하는 작용을 증강시키지 않고서, FVIII 보인자 기능 대체 활성을 더 향상시킬 수는 있었지만, 새롭게 FXIa에 의한 FIX의 활성화에 영향을 주는 것이 분명해졌다(도 3(1)). 도 3(1), 도 3(2) 및 도 4에 나타내는 FVIII 보인자 기능 대체 활성은, 참고 실시예 1에 기재한 수법 중, Human Factor X의 농도를 22.9μg/mL로, 인지질의 농도를 6.0μM로 각각 변경하여 측정을 실시했다. 또한, FIX 활성화 저해 활성은, 비색 정량법을 이용한 FXIa에 의한 FIX의 활성화 반응에 있어서 저하된 흡광도를 나타낸다. 구체적으로는 하기와 같은 방법으로 실시를 했다. TBSB로 희석한 항체 용액 5μL를, 3U/mL의 Human Factor IX(크리스마신 M, 니혼혈액제제기구) 5μL와 혼합한 후, 384웰 플레이트 중에서 실온에서 30분 인큐베이션했다. 이 혼합액 중의 효소 반응은 90ng/mL의 Human Factor XIa(Enzyme Reserch Laboratories) 5μL를 첨가하여 개시시키고, 60분 후, 0.5M EDTA 5μL를 첨가하여 정지시켰다. 발색 반응은 발색 기질 용액 10μL를 첨가하는 것에 의해, 개시시켰다. 60분간의 발색 반응 후, 405nm의 흡광도 변화를 SpectroMax 340PC384(Molecular Devices)를 이용하여 측정했다. Human Factor IX, Human Factor XIa의 용매는 6.0μM 인지질 용액(SYSMEX CO.), 1.5mM $CaCl_2$를 포함하는 TBSB였다. 발색 기질 용액인 Spectrozyme FIXa(Sekisui Diagnostics)는 정제수로 용해시켜 6.7mM의 용액으로 한 후, 에틸렌 글라이콜과 5:8의 비율로 혼합하여 본 어세이에 이용했다. 그 결과, 상기의 검체에서는 항체 비첨가 조건과 비교해서 OD값의 감소가 보여, FIXa의 생성이 저하되어 있는 것이 나타났다. 도 3에 나타내는 FVIII 보인자 기능 대체 활성 및 FIX 활성화 저해 활성에 있어서, 항체의 종농도는 100μg/mL였다. 한편, 항체의 종농도는 항체 용액, Human Factor IX, 및 Human Factor XIa의 혼합 용액 중의 농도이다. 생체내에서의 내인계 응고 반응에 있어서의 FIXa는 FXIa에 의한 FIX의 활성화에 의해 생성되기 때문에, 본 활성화 프로세스가 저해되면, FIXa의 생성량이 감소하고, 또 FVIII 보인자 기능 대체 활성을 갖는 이중특이성 항체의 FIXa에 의한 FX 활성화의 상승폭에 대해서 마이너스의 영향을 미친다(도 2). 그 때문에, 보다 높은 FVIII 보인자 기능 대체 활성을 갖는 이중특이성 항체 취득을 목표로 하기 위해서는, FIX 활성화 저해 활성은 가능한 한 작은 것이 바람직하다.

[0851] 그래서 본 발명자들은, 상기의 FVIII 보인자 기능 대체 활성의 대규모 스크리닝의 결과로부터, FIX 활성화 저해 활성의 상승에 비해서, FVIII 보인자 기능 대체 활성을 현저히 상승시키는 아미노산 개변을 복수개 발견했다. 구체적으로는, S30R, S31R, T53R(모두 Kabat numbering) 등이다. 이들 개변을 QNK131(서열번호: 13)에 대해서 복수 개변 도입하여, QL20(QAL201)(서열번호: 43)을 제작했다. 또, 항FIX(a) 항체의 L쇄로서 QL20을 이용한 개변체에 대해서, CDR에 있어서의 아미노산 치환을 복수 조합한 아미노산 치환체를 망라적으로 제작하여, FVIII 보인자 기능 대체 활성, FIX 활성화 저해 활성을 측정하는 대규모 스크리닝을 행했다. 그 결과, FVIII 보인자 기능 대체 활성은 유지하면서 FIX 활성화 저해 활성을 감약시키는 개변의 조합을 발견했다. 구체적으로는, 항FIX(a) 항체의 L쇄에의 S30R/S31R/N32D, S30R/S31R/N32E, Q27R/R93D(모두 Kabat numbering) 등의 염기성 잔기, 및 산성 잔기로 이루어지는 조합이다.

[0852] 또한, 항원 비접촉 부위인 FR 영역에 대해서도 아미노산 치환을 망라적으로 도입한 아미노산 치환체를 제작하고, 이들 아미노산 치환체에 대해서, 활성 측정 스크리닝을 행했다. 그 결과 FIX 활성화 저해 활성은 유지하면서, 추가로 FVIII 보인자 기능 대체 활성을 상승시키는 개변을 복수 발견했다. 구체적으로는, 항FIX(a) 항체의 L쇄의 Phe83을 Met, Ala 잔기 등으로 치환한 아미노산 치환체, 또는 Arg45를 Glu 잔기로 치환한 개변체에서는, FVIII 보인자 기능 대체 활성이 상승되어 있었다.

[0853] 이들 상기의 개변의 조합에 더하여, 항FIX(a) 측 및 항FX측의, 양팔의 항원에 대한 결합성(결합 및 해리)의 밸런스를 최적화하기 위해서, 항FIX(a) 항체와 항FX 항체의 망라적인 곱셈을 행했다. 구체적으로는, 항FIX(a) 항체의 H쇄에 대해서는 Y100E, Y100eI, 혹은 G100a의 결실, 및 이들의 조합을 도입하고, L쇄에 대해서는 A55E,

K92R, 95번째에의 Pro의 삽입, 또는 L96G, 및 이들의 조합의 개변을 도입했다. 항FX 항체의 H쇄에 대해서는 T28E/D31H 또는 D31N/Q, I51S, G56T/R, S57V, Y59S, E61R, E62K, D65N/Q, V67L, K73I, S82bE, E102V, 및 이들 개변의 조합을 도입, L쇄에 대해서는 JNL095(서열번호 31)에 대해 E24T, N26E, H27Q, G29S, D30S/Q/E, K31R, H32E/Q, R50Q, D92A, S94D, S95D/A, A95aY, V96T, 및 이들 개변의 조합을 도입함으로써, 항원에 대한 결합성을 최적화했다(모두 Kabat numbering).

[0854] 그 결과, 본 발명자들은, ACE910(Emicizumab) 및 ACE910(Emicizumab)보다도 FVIII 보인자 기능 대체 활성이 높은 것이 WO 2012067176에 나타나 있는 개변체(H쇄 정상 영역: 서열번호 95, 97, 및 L쇄 정상 영역: 서열번호 99로 이루어지고, 표 3에 나타내는 가변 영역의 조합인 이중특이성 항체)와 비교해서, 마찬가지로 FIX 활성화 저해 활성을 상승시키지 않고, FVIII 보인자 기능 대체 활성을 비약적으로 향상시킨 개변체를 제작하는 것에 성공했다(도 3(2))(H쇄 정상 영역: 서열번호 95~98 중 어느 것, L쇄 정상 영역: 서열번호 99~104 중 어느 것의 조합으로 이루어지고, 표 4에 나타내는 가변 영역의 조합인 이중특이성 항체). 또한, 도 4에 나타내듯이, 이들 개변체는 최대 활성 및 비활성 모두 ACE910(Emicizumab)보다도 현저히 향상되어 있는 것이 분명해졌다. 도 4에 나타내는 FVIII 보인자 기능 대체 활성은, 참고 실시예 1에 기재한 수법 중, Human Factor X의 농도를 22.9μg/mL로, 인지질의 농도를 6.0μM로 각각 변경하여 측정을 실시했다.

[0855] 또, FVIII 보인자 기능 대체 활성이 혈장 중에서 트롬빈의 생성 촉진 효과를 나타내는 것을 확인하기 위해, 당업자 공지의 방법으로 트롬빈 생성 시험을 실시했다. 구체적으로는, FVIII 결핍 혈장(George King) 72μL에, TBSB로 희석을 한 이중특이성 항체를 8μL 첨가하고, 30분간 이상 실온에서 인큐베이션을 했다. 그 후, 20μM의 인지질 및 5ng/mL의 Human Factor XIa(Enzyme Research Laboratories)를 포함하는 트리거 시약을 20μL 첨가했다. 또, FluCa-Kit(Thrombinoscope)의 Fluo-Buffer 및 Fluo-Substrate의 혼합 용액을 20μL 첨가하고, 응고 반응을 개시했다. 트롬빈 생성량의 평가는 트롬빈 생성 형광 측정·해석 시스템(Thrombinoscope)을 이용하여 실시했다. 항체는 종농도 10μg/mL가 되도록 첨가를 했다. 한편, 항체의 종농도는 FVIII 결핍 혈장 및 항체 용액의 혼합 용액 중의 농도이다. 항체 첨가 시의 Peak height을 트롬빈 생성량의 지표로 한 결과, 표 5에 기재한 어느 이중특이성 항체에 있어서도, ACE910(Emicizumab, Q499/L404//J327/L404)과 비교해서, 트롬빈 생성량의 가일층의 증가가 나타났다. 또, 양성 대조로서 첨가한 FVIII(코지네이트 FS 바이오 세트주; 바이엘약품)와 비교한 결과, 복수의 개변체(QH01/QL21//JH01/JL01, QH02/QL22//JH01/JL01, QH03/QL23//JH02/JL02, QH03/QL24//JH02/JL02, QH02/QL22//JH04/JL04, QH04/QL26//JH02/JL02, QH04/QL26//JH05/JL05, QH06/QL30//JH07/JL07, QH04/QL31//JH08/JL08, QH06/QL32//JH07/JL07, QH06/QL32//JH09/JL09, QH06/QL30//JH10/JL10, QH07/QL33//JH11/JL11)에 있어서, 트롬빈 생성량이 정상인 레벨인 FVIII 40U/dL 첨가 시의 트롬빈 생성량을 초과해 있었다(도 5).

표 3

ACE910(Emicizumab) 및 ACE910(Emicizumab)보다도 FVIII 보인자 기능 대체 활성이 높은 것이 WO2012067176에 나타나 있는 개변체의 가변 영역의 조합

[0856]

클론명	항FIX(a) 항체		항FX 항체	
	중쇄 가변 영역 서열번호	경쇄 가변 영역 서열번호	중쇄 가변 영역 서열번호	경쇄 가변 영역 서열번호
Q499/L377//J327/L377	45	52	46	52
Q499/L248//J346/L248	45	53	50	53
Q354/L324//J259/L324	49	54	51	54
Q460/L334//J327/L334	48	55	46	55
Q499/L334//J327/L334	45	55	46	55

표 4

FVIII 보인자 기능 대체 활성만을 비약적으로 향상시킨 개변체

클론명	항FIX(a) 항체		항FX 항체	
	중쇄 가변 영역 서열번호	경쇄 가변 영역 서열번호	중쇄 가변 영역 서열번호	경쇄 가변 영역 서열번호
QH01/QL21//JH01/JL01	56	61	73	84
QH02/QL22//JH01/JL01	57	62	73	84
QH03/QL23//JH02/JL02	58	63	74	85
QH03/QL24//JH02/JL02	58	64	74	85
QH02/QL22//JH03/JL03	57	62	75	86
QH02/QL22//JH04/JL04	57	62	76	87
QH02/QL22//JH02/JL02	57	62	74	85
QH04/QL25//JH02/JL02	59	65	74	85
QH04/QL26//JH02/JL02	59	66	74	85
QH04/QL26//JH05/JL05	59	66	77	88
QH04/QL28//JH05/JL05	59	67	77	88
QH04/QL28//JH06/JL06	59	67	78	89
QH04/QL29//JH05/JL05	59	68	77	88
QH04/QL29//JH06/JL06	59	68	78	89
QH06/QL30//JH07/JL07	60	69	79	90
QH04/QL31//JH08/JL08	59	70	80	91
QH06/QL32//JH07/JL07	60	71	79	90
QH06/QL32//JH09/JL09	60	71	81	92
QH06/QL30//JH10/JL10	60	69	82	93
QH07/QL33//JH11/JL11	105	72	83	94

[0857]

[0858] 〔실시예 3〕 제작한 이중특이성 항체의 항체 PK(pharmacokinetics)

[0859] 혈우병 A 환자에 있어서의 약물 치료 시의 편리성을 생각한 경우, 투여 빈도를 줄이기 위해서는 투여하는 항체의 반감기는 긴 편이 바람직하다. 항체 PK(pharmacokinetics)를 개선시키는 방법으로서는 주로, FcRn을 개재한 혈중으로의 리사이클을 향상시키는 방법, 및 세포에 대한 비특이 결합을 개재한 편입을 감소시키는 방법이 있다(ADME and Translational Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Therapeutic Proteins (2015) p25-37).

[0860] 실시예 2에서 나타낸 바와 같이, FIX 활성화 저해 활성의 상승을 억제하면서도 FVIII 보인자 기능 대체 활성을 비약적으로 향상시킨 이중특이성 항체의 제작에 성공했지만, 이들 항체를 창제하는 과정에 있어서, 본 발명자들은 동시에, 항체의 PK에 영향을 줄 수 있는 비특이 결합성의 개선을 시도했다.

[0861] 구체적으로는, 비특이 결합을 in vitro에서 평가하는 계로서 Extracellular matrix(ECM)에 대한 결합성을 평가하는 계가 알려져 있어, 본 어세이계에 있어서 평가를 행했다(US patent 2014/0080153). 그 결과, 실시예 2에 있어서 높은 FVIII 보인자 기능 대체 활성을 나타낸 개변체 Q499/QL20//J327/JL01(가변 영역: 서열번호 45/43/46/44)의 ECM 결합은 ACE910(Emicizumab)과 비교해서 매우 높았지만, 항FIX(a) 항체의 H쇄에 G97D, Y100D, Y100E 등의 개변을, 항FIX(a) 항체의 L쇄에 N32D, N32E, A55E 등의 개변을 도입한 개변체(Hch 정상 영역: 서열번호 95~98, Lch 정상 영역: 서열번호 99~104 중 어느 것의 조합으로 이루어지고, 표 5에 나타내는 가변 영역의 조합)에서는 ECM 결합을 현저히 감소시키는 것에 성공했다(도 6).

[0862] 또한, 이들 개변체에 대해서, FcRn을 개재한 혈중 리사이클을 향상시키는 ACT-Fc 개변(Mabs, (2017) Vol. 9, No. 5, 844-853)을, 항체의 정상 영역 부분에 가한 개변체에 대하여, 마우스 정맥내 투여 시험을 실시했다. 항체 투여 후에 혈액을 경시(經時)적으로 채취해서 혈장을 얻은 후, 혈장 중 투여 항체 농도를 LC-MS/MS법으로 측

정, 혈장 중 항체 농도의 경시 추이 데이터를 WinNonlin ver 7.0(Certara)으로 해석하여, 항체 클리어런스(CL)를 산출했다. 그 결과, ACT-Fc 개변을 가하지 않은 개변체 QH01/QL21//JH01/JL01(가변 영역: 서열번호 56/61//73/84), 또는 QH02/QL22//JH02/JL02(가변 영역: 서열번호 57/62//74/85)와 비교해서, ACT-Fc 개변을 가한 개변체 QH04/QL28//JH05/JL05(가변 영역: 서열번호 59/67//77/88), QH04/QL28//JH06/JL06(가변 영역: 서열번호 59/67//78/89), QH04/QL29//JH05/JL05(가변 영역: 서열번호 59/68//77/88), QH04/QL29//JH06/JL06(가변 영역: 서열번호 59/68//78/89)에서는, 항체 PK(클리어런스: CL)를 현저히 개선하는 것에 성공했다(도 7).

표 5

ECM에 대해서 낮은 결합성을 나타내는 이중특이성 항체의 가변 영역의 조합

[0863]

클론명	항FIX(a) 항체		항FX 항체	
	중쇄 가변 영역 서열번호	경쇄 가변 영역 서열번호	중쇄 가변 영역 서열번호	경쇄 가변 영역 서열번호
QH01/QL21//JH01/JL01	56	61	73	84
QH02/QL22//JH02/JL02	57	62	74	85
QH04/QL28//JH05/JL05	59	67	77	88
QH04/QL28//JH06/JL06	59	67	78	89
QH04/QL29//JH05/JL05	59	68	77	88
QH04/QL29//JH06/JL06	59	68	78	89
QH06/QL30//JH07/JL07	60	69	79	90
QH04/QL31//JH08/JL08	59	70	80	91
QH06/QL32//JH07/JL07	60	71	79	90
QH06/QL32//JH09/JL09	60	71	81	92
QH06/QL30//JH10/JL10	60	69	82	93
QH07/QL33//JH11/JL11	105	72	83	94

[0864] 〔실시예 4〕 이중특이성 항체의 제조

[0865] 이와 같이 본 발명자들은, 약효면 및 물성면에서 우수한 항체를 창출하기 위해, 이중특이성 항체의 2종류의 중쇄(H쇄)와 2종류의 경쇄(L쇄)에 대해서 개변 도입을 행해 왔다.

[0866] 이중특이성 항체를 발현시키는 경우, 2종류의 H쇄와 2종류의 L쇄를 발현시키기 위해, 조합으로서는 10종류의 조합이 생각된다. 그 중 목적하는 이중특이성을 갖는 조합은 1종류이기 때문에, 목적하는 이중특이성 항체를 취득하기 위해서는, 10종류의 항체로부터 1종류의 목적하는 항체를 정제할 필요가 있어, 극히 효율이 낮고, 또한 곤란하다. 이 문제를 해결하는 방법으로서, IgG H쇄의 CH3 영역에 아미노산 치환을 실시하는 것에 의해, 2종류의 H쇄가 조합된 IgG를 우선적으로 분비시키는 방법이나, 더 효율 좋게 목적 분자를 얻기 위해서, 목적하는 H쇄와 L쇄의 회합을 촉진하는 것과 같은, 가변 영역 또는 CH1-CL 도메인 계면에 있어서의 아미노산 치환 및 그의 조합이 알려져 있지만(WO 2013065708), 추가로 새로운 개변 페어에 대해서도 검토를 행했다.

[0867] 제작한 항체와 제작 방법

[0868] 이후의 기술에서는, 항FIX(a) 항체측의 중쇄를 Q, 경쇄를 κ, 항FX 항체측의 중쇄를 J, 경쇄를 λ로 기재한다.

[0869] Template 서열로서 이중특이성 항체 Q1014-G4T1k.LG.A5/AL869AE.F83M-kT0//J1494-G4T1h.LG.A5/YL681K27Q-lam1NL95(가변 영역: 서열번호 106/108//109/111, 정상 영역: 서열번호 107/99//110/101)를 이용하여, 표 6에 기재되어 있는 개변의 조합을 도입한 개변체를 제작했다.

[0870] 이번 실험의 목적은 중쇄와 경쇄의 회합의 제어를 평가하는 것이지만, 1종류의 중쇄가 호모로 회합하기 쉬운 정상 영역을 갖는 경우, 도 8(8)~(10)에 나타내는 2종류의 중쇄가 헤테로로 회합하는 미스페어 분자에 더하여, 도 8(2)~(7)에 나타내는 미스페어 분자를 포함하는 9종류 모두의 미스페어 분자가 발현하기 때문에, 목적하는 분자(도 8(1))의 분석과 평가가 곤란해진다. 그래서, 1종류의 중쇄가 호모로 회합하는 것을 억제하기 위해, 중쇄(Q와 J)의 정상 영역에 각각 Knob(돌기)의 개변과 Hole(공극)의 개변(KiH: Knobs into Hole)(서열번호 107,

110)을 도입하고, 미스페어로서 발현될 수 있는 항체를 9종류로부터 3종류(도 8(8)~(10))로 제한해서 분석을 행했다.

[0871] 트랜스펙션 시에는, 3조건의 플라스미드량 비(Q:κ:J:λ=1:3:1:1, 1:1:1:1, 1:1:1:3)에서 4본쇄 발현시키고, 당업자 공지의 방법으로 정제했다. 경쇄가 과잉된 조건에서 발현시킨 경우, 중쇄와 경쇄간의 제어가 불충분하면 미스페어의 형성이 촉진된다. 반대로, 3개의 조건 모두에서 목적하는 이중특이성 항체의 형성 비율이 높은 경우는 도입된 개변 페어는 제어능이 높다고 고찰할 수 있다.

[0872] 또한, CIEX(Cation Exchange Chromatography: 양이온 교환체 크로마토그래피)에 의한 분석 시의 미스페어의 표품으로서, Q/κ/J 또는 Q/λ/J의 3본쇄 발현을 실시하여, 공통 경쇄를 가지는 표품(Q/κ//J/κ, Q/λ//J/λ)을 각각 준비했다.

[0873] 분석 및 해석 방법

[0874] 분석은 Alliance system(Waters)을 이용한 CIEX 방법에 의해, 제작 항체의 분석을 실시했다. 분석 컬럼에 YMC-BioPro SP-F, 4.6×100mm를 이용하여, 이동상 A로서 CX-1 pH Gradient Buffer A, pH 5.6(Thermo), 이동상 B로서 B, CX-1 pH Gradient Buffer B, pH 10.2(Thermo)를 이용한 2액 경사법을 실시했다. 측정은 280nm의 파장으로 행했다. Empower3(Waters)을 이용하여 데이터 해석을 실시하고, 검출된 각 피크의 비율을 산출했다. 메인 피크인 이중특이성 항체의 피크는, 4본쇄 발현 시에 단일의 피크밖에 보이지 않았던 경우는 이 피크를 메인 피크로 하고, 복수의 피크가 보인 경우는 공통 경쇄의 미스페어 표품의 피크와 겹치지 않는 피크를 메인 피크로서 지정했다.

[0875] 결과와 고찰

[0876] 분석 데이터로부터 산출된 이중특이성 항체의 피크 비율을 표 6에, 각 크로마토그램을 도 9에 정리했다.

[0877] WO 2013065708에서 기지인 개변의 조합 중, No. 10(CH1에 있는 EU 넘버링 147위의 아미노산 잔기와 CL에 있는 Kabat 넘버링 180위의 아미노산 잔기의 페어), No. 11(CH1에 있는 EU 넘버링 147위의 아미노산 잔기와 CL에 있는 Kabat 넘버링 131위의 아미노산 잔기의 페어)과 동등한 제어능을 나타내는 새로운 개변 페어 No. 14(CH1에 있는 EU 넘버링 175위의 아미노산 잔기와 CL에 있는 Kabat 넘버링 180위의 아미노산 잔기의 페어), No. 15(CH1에 있는 EU 넘버링 175위의 아미노산 잔기와 CL에 있는 Kabat 넘버링 131위의 아미노산 잔기의 페어)가 발견되었다.

[0878] 또한, 기지의 조합 No. 6(CH1에 있는 EU 넘버링 147위의 아미노산 잔기와 EU 넘버링 175위의 아미노산 잔기, CL에 있는 Kabat 넘버링 131위의 아미노산 잔기와 Kabat 넘버링 160위의 아미노산 잔기의 페어)과 마찬가지로 제어능이 높은 새로운 개변 페어 No. 9(CH1에 있는 EU 넘버링 147위의 아미노산 잔기와 EU 넘버링 175위의 아미노산 잔기, CL에 있는 Kabat 넘버링 131위의 아미노산 잔기와 Kabat 넘버링 180위의 아미노산 잔기의 페어)를 발견했다.

[0879] 또, VH에 포함되는 Kabat 넘버링 39위의 아미노산 잔기와 VL에 포함되는 Kabat 넘버링 38위의 아미노산 잔기의 개변 페어에 의해서 중쇄와 경쇄의 특이적인 회합이 촉진되는 것이 알려져 있다(WO 2013065708). 그래서, 이 개변 페어를 No. 9에 대해서 도입한 No. 18, No. 19를 제작하고, 평가했다. 그 결과, 어느 개변을 가한 경우라도 높은 제어 능력을 나타내는 것이 확인되었다.

[0880] 또한, 본 발명에서 새롭게 발견된 No. 9 개변 페어를, KiH와는 상이한 H쇄 회합화 촉진 개변 페어(E356K-K439E)를 갖는 Template(Q1014Q39E-G4T1A5LG409K.E356K/AL869Q38KAE.F83M-kTO//J1494Q39K-G4T1A5LG409K.K439E/YL681.K27Q.Q38E-lam1NL95(가변 영역: 서열번호 112/113//114/115, 정상 영역: 서열번호 117/99//116/101))에 적응시킨 경우라도, 높은 제어능을 나타내는 것이 확인되었다(No. 20: Q1014Q39E-G4T1th2A5LG409K.E356K/AL869Q38KAE.F83M-kOMTt117E160Q//J1494Q39K-G4T1th13A5LG409K.K439E/YL681.K27Q.Q38E-lam1p9(가변 영역: 서열번호 112/113//114/115, 정상 영역: 서열번호 119/100//118/102)).

표 6

도입한 개변과, 각 발현 조건에 있어서의 이중특이성 항체의 비율(%)

No.	Q쇄								J쇄								Fc	이중특이성 항체 비율(%)		
	H쇄(Q)			L쇄(k)			H쇄(J)			L쇄(λ)								플라스미드량 비(Q:κ:J:λ)		
	Q39	K147	Q175	K213	Q38	E123	S131	Q160	T180	Q39	K147	Q175	K213	Q38	E123	T131	E160	S180		1:3:1:1	1:1:1:1	1:1:1:3
1	K	-	K	-	E	-	E	E	E	E	E	E	E	K	K	K	K	K	KiH	100.00	99.63	99.84
2	-	-	K	-	-	-	E	E	E	-	E	E	E	-	K	K	K	K	KiH	99.89	99.80	99.58
3	-	-	-	-	-	-	E	-	E	-	E	-	-	-	-	K	-	K	KiH	94.57	95.90	94.63
4	-	-	K	-	-	-	E	E	E	-	E	E	-	-	-	-	K	K	KiH	96.95	98.67	49.99
5	-	-	-	-	-	-	-	E	E	-	E	-	E	-	K	-	-	K	KiH	89.47	82.13	42.25
6	-	-	K	-	-	-	E	-	E	-	E	E	-	-	-	K	K	-	KiH	99.15	98.98	95.23
7	-	-	-	-	-	-	E	-	E	-	E	E	E	-	K	K	-	-	KiH	98.19	93.81	81.57
8	-	-	K	-	-	-	-	-	E	-	E	E	E	-	K	-	K	-	KiH	83.85	79.87	23.41
9	-	-	K	-	-	-	E	-	E	-	E	E	-	-	-	K	-	K	KiH	97.53	97.75	96.62
10	-	-	-	-	-	-	-	-	E	-	E	-	-	-	-	K	-	K	KiH	83.72	78.41	43.93
11	-	-	-	-	-	-	E	-	-	-	E	-	-	-	-	K	-	-	KiH	91.72	86.80	36.37
12	-	-	K	-	-	-	-	E	-	-	-	E	-	-	-	-	K	-	KiH	82.07	78.11	23.14
13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	E	-	K	-	-	-	KiH	73.93	66.69	24.94
14	-	-	K	-	-	-	-	E	-	-	-	E	-	-	-	-	-	K	KiH	80.27	76.61	46.85
15	-	-	K	-	-	-	E	-	-	-	-	E	-	-	-	K	-	-	KiH	84.05	87.10	79.13
16	-	E	E	-	-	-	K	-	K	-	-	K	-	-	-	E	-	E	KiH	98.30	95.98	81.09
17	-	E	E	-	-	K	K	K	-	-	-	K	-	-	-	E	-	-	KiH	93.48	83.38	50.66
18	E	-	K	-	K	E	-	-	E	K	E	E	-	E	-	K	-	K	KiH	96.50	99.24	99.85
19	K	-	K	-	E	-	-	E	E	E	E	E	-	K	-	K	-	K	KiH	99.59	98.42	97.75
20	E	-	K	-	K	E	E	-	E	K	E	E	E	E	-	K	-	K	E356K/ K439E	79.51	85.59	82.39

[0881]

[0882] 「-」는 개변을 도입하고 있지 않는 것을 나타낸다. 또한 각각의 잔기번호는 H쇄 가변 영역 및 L쇄 가변 영역 및 L쇄 정상 영역은 Kabat numbering, H쇄 정상 영역은 EU numbering으로 나타내고 있다.

[0883] 본 발명에 의해, 항ACE910(Emicizumab) 이디오타입 항체와의 반응성을 감약시키고, 또한 FVIII 보인자 기능 대체 활성을 나타내는 신규 경쇄, 및 해당 경쇄를 갖는 이중특이성 항체에 있어서, FIX 활성화 저해 활성을 상승시키지 않고 FVIII 보인자 기능 대체 활성을 향상시키는 중쇄 및 경쇄의 아미노산 치환 및 그의 조합이 발견되었다. 이들 아미노산 치환이나 그의 조합은 ACE910(Emicizumab)보다도 우수한 FVIII 보인자 기능 대체 활성을 갖는 이중특이성 항체의 창제에 유용하다.

[0884] 〔참고 실시예 1〕

[0885] ACE910의 FVIII 보인자 기능 대체 활성을 향상시키는 방법으로서, 항FIX(a) 항체 및 항FX 항체의 각각의 H쇄(Q499 및 J327)에 대해서 공통 L쇄와는 완전히 상이한 서열을 갖는 신규 L쇄를 인간 항체 라이브러리로부터 취득하는 방법이 생각되었다.

[0886] 본 발명자들은, 당업자 공지의 방법, 구체적으로는, (Biochemical and Biophysical Research Communications, (2000), 275, 2, 553-557) 등을 참조하여, 항ACE910(Emicizumab) 이디오타입 항체의 L쇄 부분을 인간 L쇄 라이브러리로 치환한 라이브러리를 새롭게 제작 후, 비오틴 표지 인간 FIXa 또는 비오틴 표지 인간 FX에 대해서 패닝 조작을 실시하여, FVIII 보인자 기능 대체 활성을 갖는 신규 L쇄를 가진 항체를 취득했다.

[0887] 그 결과, FVIII 보인자 기능 대체 활성을 갖는 이중특이성 항체의 항인간 FIX(a) 항체 L쇄 가변 영역으로서 QNK131(서열번호: 13), QNK284(서열번호: 14), QNK315(서열번호: 15), QNL182(서열번호: 16), QNL492(서열번호: 17), QNL576(서열번호: 18), 항인간 FX항체 L쇄 가변 영역으로서 JNK131(서열번호: 19), JNK163(서열번호: 20), JNK252(서열번호: 21), JNK263(서열번호: 22), JNK339(서열번호: 23), JNK348(서열번호: 24), JNK351(서열번호: 25), JNK360(서열번호: 26), JNK378(서열번호: 27), JNK382(서열번호: 28), JNL036(서열번호: 29), JNL072(서열번호: 30), JNL095(서열번호: 31), JNL176(서열번호: 32), JNL208(서열번호: 33), JNL224(서열번호: 34), JNL260(서열번호: 35), JNL056(서열번호: 36), JNL059(서열번호: 37), JNL226(서열번호: 38), JNL250(서열번호: 39), JNL263(서열번호: 40), JNL281(서열번호: 41)을 발견했다.

[0888] 이들 신규 L쇄를 갖는 각종 이중특이성 항체를 당업자 공지의 방법으로 발현, 정제했다. 조제한 항체를 표 7에 나타낸다(클론명, 중쇄 가변 영역의 서열번호, 경쇄 가변 영역의 서열번호를 나타낸다). 한편, 신규 L쇄 가변 영역은 한쪽에만 사용하고, 다른 쪽은 ACE910의 공통 L쇄인 L404의 가변 영역(서열번호: 45)을 이용하고, H쇄의 가변 영역은 Q499의 가변 영역(서열번호: 45) 및 J327의 가변 영역(서열번호: 46)을 이용했다. 또한, 클론명은 편의상, 신규 L쇄의 명칭을 이용했다. 한편, 항FIX(a) 항체의 H쇄 정상 영역은 QC1(서열번호: 95), L쇄 정상 영역은 CL1(서열번호: 99)을 사용하고, 항FX 항체의 H쇄 정상 영역은 JC1(서열번호: 97), L쇄 정상 영역은 CL3(서열번호: 101)을 사용했다.

[0889] 정제된 각종 이중특이성 항체를 이용하여 당업자 공지의 방법에 의해 FVIII 보인자 기능 대체 활성을 평가했다. 구체적으로는, 이하의 방법으로 측정했다. 반응은 모두 실온에서 행해졌다. 0.1% 소 혈청 알부민을 포함하는 트리스 완충 생리 식염수(이하, TBSB라고 칭함)로 희석한 항체 용액 5μL를, 150ng/mL의 Human Factor IXa beta(Enzyme Reserch Laboratories) 5μL와 혼합한 후, 384웰 플레이트 중에서 실온에서 30분 인큐베이션했다. 이 혼합액 중의 효소 반응은 24.7μg/mL의 Human Factor X(Enzyme Reserch Laboratories) 5μL를 첨가하여 개시시키고, 4분 후, 0.5M EDTA 5μL를 첨가하여 정지시켰다. 발색 반응은 발색 기질 용액 5μL를 첨가하는 것에 의해, 개시시켰다. 30분간의 발색 반응 후, 405nm의 흡광도 변화를 SpectroMax 340PC384(Molecular Devices)를 이용하여 측정했다. Human Factor IXa beta, Human Factor X의 용매는 4.0μM 인지질 용액(SYSMEX CO.), 1.5mM $CaCl_2$를 포함하는 TBSB였다. 발색 기질 용액인 S-2222(SEKISUI MEDICAL)는 정제수로 1.47mg/mL로 용해시켜, 본 어세이에 이용했다. 정제된 각종 이중특이성 항체의 FVIII 보인자 기능 대체 활성을 측정한 결과를 도 10에 나타낸다. 도 10에 나타낸 FVIII 보인자 기능 대체 활성을 측정할 때에 이용한 항체의 종농도는 신규 항FIX(a) 경쇄로 구성된 항체에서는 66.7μg/mL, 신규 항FX 경쇄로 구성된 항체에서는 100μg/mL였다. 한편, 항체의 종농도는 항체 용액, Human Factor IXa beta 및 Human Factor X의 혼합 용액 중의 농도이다. 어느 신규 L쇄로 구성된 이중특이성 항체도 FVIII 보인자 기능 대체 활성을 갖는 것이 확인되었다.

표 7

조제한 신규 L쇄를 갖는 이중특이성 항체

클론명	중쇄 가변 영역 서열번호	경쇄 가변 영역 서열번호
QNK131	45	13
QNK284	45	14
QNK315	45	15
QNL182	45	16
QNL492	45	17
QNL576	45	18
JNK131	46	19
JNK163	46	20
JNK252	46	21
JNK263	46	22
JNK339	46	23
JNK348	46	24
JNK351	46	25
JNK360	46	26
JNK378	46	27
JNK382	46	28
JNL036	46	29
JNL072	46	30
JNL095	46	31
JNL176	46	32
JNL208	46	33
JNL224	46	34
JNL260	46	35
JNL056	46	36
JNL059	46	37
JNL226	46	38
JNL250	46	39
JNL263	46	40
JNL281	46	41

[0890]

[0891] 〔참고 실시예 2〕

[0892] ACE910의 H쇄인 Q499 및 J327의 전체 CDR에 대해서, 시스테인을 제외한 전체 아미노산 변이를 망라적으로 도입한 치환체를 제작했다. 이들 치환체와 참고 실시예 1에서 얻어진 신규 L쇄를 이용하여, 대규모로 FVIII 보인자 기능 대체 활성의 스크리닝을 실시함으로써, FVIII 보인자 기능 대체 활성을 향상시키는 아미노산 치환을 발견했다. 예를 들면, 항FIX(a) 항체의 신규 L쇄인 QNK131(가변 영역: 서열번호 13)에 대해서 아미노산 치환 개변을 도입하여, QAL187(가변 영역: 서열번호 42), QAL201(가변 영역: 서열번호 43)을 취득했다. 마찬가지로, 항FX 항체의 신규 L쇄인 JNL095(가변 영역: 서열번호 31)에 대해서 아미노산 치환 개변을 도입하여, JYL280(가변 영역: 서열번호 44)을 취득했다. 한편, 항FIX(a) 항체의 H쇄 정상 영역은 QC1(서열번호: 95), L쇄 정상 영역은 CL1(서열번호: 99)을 사용하고, 항FX 항체의 H쇄 정상 영역은 JC1(서열번호: 97), L쇄 정상 영역은 CL3(서열번호: 101)을 사용했다.

[0893] 그 결과, 이하의 표 8에 나타내는 몇 가지의 아미노산 치환이 ACE910(Emicizumab)에 대해서 FVIII 보인자 기능 대체 활성을 향상시키는 것이 가능하다는 것이 분명해졌다. FVIII 보인자 기능 대체 활성은, 항FX 항체의 H쇄 개변체에 대해서는 〔참고 실시예 1〕에 기재한 수법을 이용하고, 항FIX(a) 항체의 H쇄 개변체에 대해서는, 〔참고 실시예 1〕에 기재한 수법 중, Human factor IXa beta의 농도만을 450ng/mL로 변경하여 실시했다. 표 8에는 각 아미노산 치환체에 있어서의, ACE910(Emicizumab)에 대한 비활성을 나타냈다(표 중의 각 수치). 표 8

의 (-)는 항체의 발현량이 낮았던 것을 나타내고 있다.

표 8

Q499 및 J327에 대해서, 아미노산 치환을 행한 개변 이중특이성 항체의 FVIII 보인자 기능 대체 활성

항FIX(a) 항체의 H쇄를 개변

위치	변이	A	I	L	M	P	V	G	N	Q	S	T	D	E	H	K	R	F	W	Y
31	Y	0.4	0.0	–	–	0.0	0.0	0.0	0.0	–	1.0	0.0	0.0	0.0	3.5	0.0	0.0	0.0	10.0	／
32	Y	0.6	1.3	0.0	0.0	0.0	1.5	–	1.4	2.0	0.0	6.2	2.2	0.1	0.9	1.2	0.0	6.1	0.6	／
33	D	–	–	–	0.0	–	0.1	–	0.0	–	–	0.2	／	0.1	–	–	–	–	–	–
34	I	1.2	／	10.7	8.9	0.0	0.0	2.4	–	8.0	0.2	2.9	0.2	1.5	0.0	1.1	0.0	41.8	13.2	0.0
35	Q	0.4	4.6	76.2	–	39.0	45.7	73.9	0.0	／	22.8	56.0	0.0	0.1	0.1	1.4	0.0	0.5	0.0	0.1
50	S	5.4	1.0	0.9	4.1	0.0	–	2.8	6.0	0.0	／	0.0	3.3	0.0	–	0.2	0.0	1.2	3.3	1.3
51	I	0.0	／	–	0.0	0.0	2.3	0.0	0.0	–	0.3	0.0	0.0	–	–	0.0	0.0	–	0.0	0.0
52	S	1.1	4.8	0.0	0.0	0.0	3.8	1.0	9.9	8.1	／	–	13.1	0.0	34.0	0.1	–	26.0	8.2	2.0
52a	P	0.4	–	0.7	–	／	0.1	4.9	0.0	1.6	0.0	0.0	0.0	0.3	0.0	–	0.0	0.0	0.1	1.3
53	S	0.9	0.1	0.3	0.0	0.0	0.0	1.3	0.0	0.0	／	1.4	0.1	0.0	1.3	0.0	0.2	0.3	0.0	0.2
54	G	1.3	0.0	0.0	–	0.0	0.0	／	0.0	0.1	1.2	–	0.0	0.0	–	0.0	–	–	0.0	0.1
55	Q	0.0	0.0	–	0.0	0.0	0.2	3.9	0.0	／	–	0.0	–	0.0	4.1	–	7.4	0.0	0.0	0.0
56	S	–	0.0	1.9	13.1	0.2	0.0	3.2	0.0	–	／	0.2	1.1	0.6	6.2	0.8	1.9	0.0	–	25.8
57	T	2.7	2.1	3.0	3.1	0.2	1.7	–	0.9	3.8	2.6	／	0.2	1.6	1.9	4.2	0.7	2.3	1.5	2.0
58	Y	–	1.7	1.9	0.4	–	1.1	0.2	5.0	0.6	0.6	14.7	3.8	–	3.8	3.6	0.2	4.5	1.5	／
59	Y	0.0	0.5	–	1.0	0.0	1.0	0.0	0.1	–	–	–	0.0	1.5	–	0.0	0.0	1.0	0.4	／
60	R	3.7	4.1	3.4	3.9	1.2	3.4	2.8	–	4.1	3.5	2.3	–	–	4.1	3.7	／	4.0	0.0	–
61	R	1.8	1.5	1.5	1.6	1.7	1.6	2.0	2.1	2.2	0.0	1.9	1.1	0.7	3.7	–	／	1.7	1.1	–
62	E	3.3	1.1	1.8	1.3	3.4	1.4	4.2	4.8	4.4	5.2	4.5	6.0	／	3.0	3.0	0.0	–	1.6	0.0
63	V	2.9	2.5	3.1	1.3	1.0	／	0.1	0.5	0.1	0.4	1.1	0.5	0.1	3.5	0.1	0.0	4.0	0.5	6.6
64	K	1.2	1.5	1.3	1.2	0.0	1.1	1.1	1.0	1.2	1.3	1.1	0.4	0.4	1.2	／	4.8	0.0	0.8	1.1
65	G	2.1	4.4	3.0	2.9	0.2	1.2	／	3.5	20.4	2.3	3.1	3.8	2.5	4.1	1.4	2.7	2.5	3.5	3.3
95	R	0.0	0.4	0.0	–	0.1	0.2	0.0	0.0	1.1	0.0	0.1	–	–	–	1.2	／	0.0	0.0	0.0
96	T	5.5	0.5	0.4	1.6	0.1	1.3	–	3.3	15.0	15.0	／	4.2	1.5	1.6	0.5	0.3	1.3	2.1	2.6
97	G	–	0.1	0.0	0.3	3.1	0.4	／	1.4	0.7	2.1	0.4	11.6	1.8	1.2	0.2	0.1	1.0	1.9	1.1
98	R	4.5	9.0	9.5	5.8	2.2	4.1	5.7	7.7	7.6	5.7	8.1	3.7	4.1	5.8	4.0	／	5.8	3.9	8.2
99	E	3.4	10.4	7.0	5.5	5.8	7.0	1.7	3.0	4.3	4.0	4.8	3.4	／	4.2	2.2	2.0	3.3	1.8	3.6
100	Y	1.6	5.0	1.6	3.3	2.7	3.4	1.2	3.2	1.5	1.3	1.6	3.0	1.5	3.2	1.9	2.2	2.1	3.6	／
100a	G	3.4	1.1	5.1	5.8	0.4	0.6	／	2.7	–	1.7	1.0	2.6	0.9	2.5	6.5	7.1	2.1	2.0	2.7
100b	G	5.3	1.0	0.4	0.4	0.8	0.9	／	1.1	1.0	2.3	1.1	1.4	1.2	0.6	–	0.2	0.0	0.0	0.2
100c	G	0.2	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	／	1.1	0.0	0.4	0.0	0.0	0.0	0.0	–	0.0	0.0	0.0	0.0
100d	W	0.0	0.5	0.3	0.3	0.3	0.6	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1	0.0	0.0	1.4	0.0	0.0	10.3	／	3.6
100e	Y	3.1	4.5	3.7	3.0	0.4	4.9	1.0	5.1	3.2	3.8	5.2	1.7	1.5	9.4	1.1	–	3.1	1.5	／
100f	F	11.7	24.9	7.6	8.6	7.8	23.2	–	18.6	6.3	8.0	11.3	1.3	2.0	0.7	0.0	0.6	／	0.1	0.7
101	D	3.2	4.1	2.1	1.8	8.6	3.9	2.3	3.2	2.6	3.1	2.9	／	2.7	2.4	2.3	2.5	2.1	3.0	2.5
102	Y	4.4	4.1	4.6	4.1	4.6	5.8	6.3	4.3	4.3	2.6	5.9	8.6	6.5	4.6	3.6	3.2	3.9	3.5	／

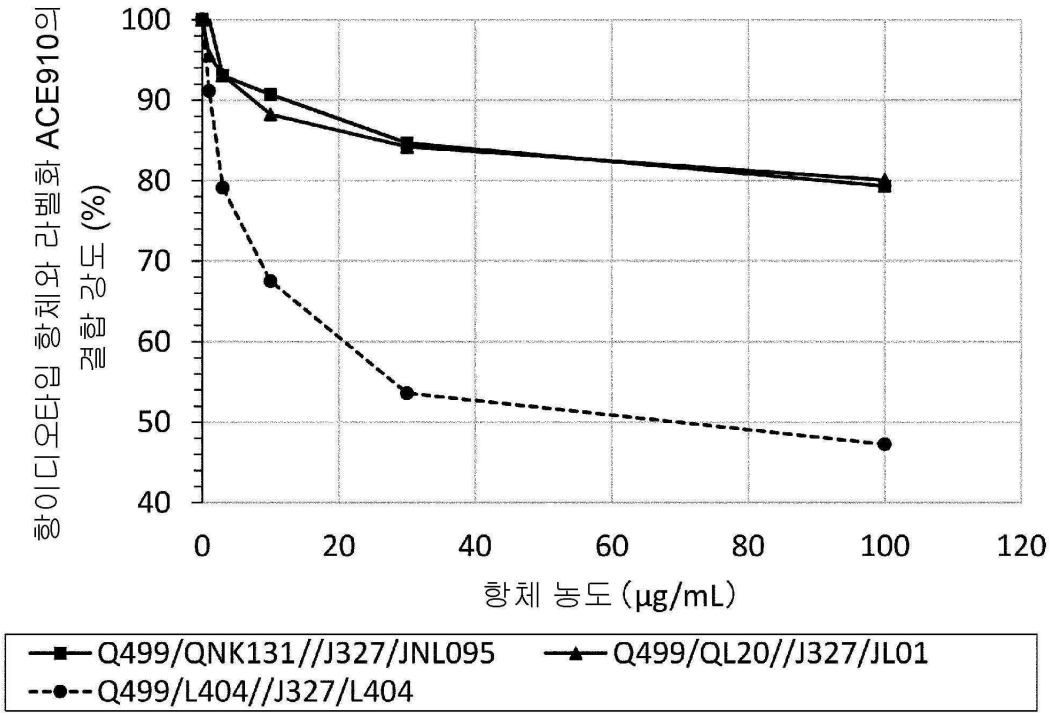
항FX 항체의 H쇄를 개변

위치	변이	A	I	L	M	P	V	G	N	Q	S	T	D	E	H	K	R	F	W	Y
31	D	–	8.9	13.0	14.2	–	11.0	15.5	14.7	14.6	15.3	12.5	／	14.0	17.4	12.6	11.2	13.7	13.3	13.6
32	N	10.7	0.4	0.8	5.6	0.3	1.9	3.3	／	4.1	12.5	4.2	0.2	0.8	5.2	3.1	3.5	4.4	1.5	4.3
33	N	0.4	1.8	2.8	1.7	0.0	1.2	1.2	／	1.8	3.4	0.1	0.2	0.0	0.0	1.5	0.1	0.0	0.2	0.0
34	M	2.6	11.0	12.1	／	–	12.4	–	–	–	–	1.6	–	–	7.8	–	–	7.4	1.3	3.4
35	D	3.4	4.2	3.1	6.6	–	5.0	3.5	13.1	11.4	5.0	0.3	／	11.4	6.0	–	–	3.5	4.8	2.3
50	D	3.1	0.3	0.2	0.5	–	2.4	1.2	4.1	1.8	3.9	1.7	／	1.3	0.1	0.1	0.0	0.6	0.0	0.1
51	I	10.2	／	10.3	10.2	–	12.8	1.6	–	9.5	11.5	12.7	0.6	0.7	–	3.1	0.1	4.8	0.7	4.7
52	N	1.8	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.6	／	0.7	2.9	0.0	0.1	0.5	3.5	0.0	0.1	0.1	0.0	0.0
52a	T	6.0	7.7	4.2	3.9	7.2	9.0	3.2	–	0.9	11.9	／	0.1	0.0	1.0	0.3	0.1	1.5	4.0	0.7
53	R	3.7	7.4	5.0	5.3	3.0	6.9	3.9	12.4	6.0	3.8	0.3	1.4	1.9	7.2	9.8	／	7.4	8.9	5.8
54	S	12.8	4.3	3.6	6.2	0.1	8.0	10.8	5.3	5.4	／	6.3	2.7	1.1	5.8	3.1	4.7	10.1	16.0	12.2
55	G	11.0	6.2	8.3	8.7	3.1	8.0	／	2.7	11.0	12.1	9.2	4.1	6.6	10.4	7.0	7.9	7.6	7.3	6.7
56	G	8.3	11.2	11.4	11.6	–	8.8	／	11.3	13.3	13.3	13.8	4.6	3.2	8.4	10.2	12.3	10.4	13.7	10.3
57	S	11.9	10.9	6.5	12.2	12.1	12.9	13.7	10.6	12.9	／	10.9	6.9	0.7	2.5	0.1	0.3	0.8	3.0	0.1
58	I	5.8	／	7.7	3.9	–	3.7	1.3	6.3	7.2	2.7	11.3	0.1	2.7	3.3	7.5	4.2	4.8	2.6	5.5
59	Y	3.2	11.8	5.9	3.7	0.4	1.3	1.7	5.9	7.8	7.2	9.4	6.7	6.0	12.7	4.0	3.2	4.9	6.6	／
60	N	11.0	9.0	10.4	10.2	5.0	9.6	5.2	／	6.1	2.2	1.1	10.7	4.4	2.2	4.6	10.1	9.8	10.0	11.7
61	E	17.6	12.5	10.8	6.4	6.8	2.3	7.5	2.6	11.1	12.0	7.9	3.6	／	5.3	9.6	6.9	8.1	7.7	6.9
62	E	9.5	9.9	10.6	11.1	9.3	11.6	13.6	13.0	15.2	4.2	2.9	–	／	9.3	9.8	12.6	10.0	13.7	10.9
63	F	12.5	11.3	6.3	12.1	–	12.2	13.1	12.6	10.2	12.3	–	11.3	6.3	15.9	7.8	6.2	／	16.7	16.3
64	Q	16.2	14.7	11.8	16.0	9.7	14.8	15.0	15.0	／	15.8	15.3	14.4	16.2	13.7	14.2	12.4	15.7	13.9	15.5
65	D	14.3	–	12.6	15.5	16.1	–	11.5	15.0	15.4	15.6	14.9	／	14.2	14.8	12.9	14.5	14.9	12.4	14.8
95	R	0.2	0.6	1.6	1.0	0.7	1.0	0.1	0.0	0.8	0.1	0.2	0.0	–	1.2	5.7	／	0.0	0.4	0.3
96	K	3.0	2.0	1.8	4.3	0.0	3.6	1.1	1.0	2.3	1.2	1.7	0.0	1.0	1.7	／	15.7	1.9	1.9	1.4
97	S	14.8	2.2	1.6	5.2	1.4	3.7	10.2	5.4	6.5	／	7.6	2.9	3.9	7.2	3.5	–	3.2	1.5	3.2
98	Y	2.2	1.1	1.9	7.3	0.1	1.4	1.4	1.3	1.9	1.9	1.0	0.2	0.2	8.8	1.5	7.9	6.9	4.2	／
99	G	4.6	–	–	5.2	0.0	0.5	／	7.6	7.6	6.8	1.7	8.8	3.7	6.1	5.7	7.2	6.3	3.7	4.0
100	Y	12.6	8.3	14.5	10.8	6.2	10.9	9.3	12.6	12.9	12.0	11.5	10.9	7.8	12.0	12.8	12.2	13.9	6.5	／
100a	Y	5.9	2.7	5.7	3.5	1.3	7.0	2.8	8.9	3.9	7.1	7.7	3.3	3.9	14.7	2.4	6.7	13.4	11.6	／
100b	L	4.1	10.6	／	12.9	0.6	7.2	0.0	4.8	3.9	1.9	3.1	1.5	0.3	8.0	0.8	0.2	14.8	6.2	11.2
101	D	6.5	5.2	5.4	5.3	6.7	6.8	6.7	6.7	7.0	6.8	6.2	／	7.0	3.4	4.4	4.1	–	–	–
102	E	12.1	11.7	10.8	11.7	6.9	13.3	12.6	11.2	11.3	9.4	10.2	12.5	／	10.3	10.9	10.5	10.5	12.7	12.9

[0894]

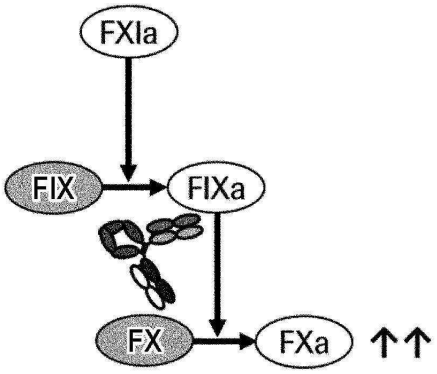
도면

도면1

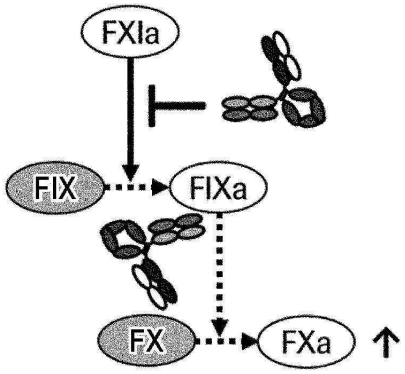


도면2

1) FIX 활성화 저해 활성이 작은 경우

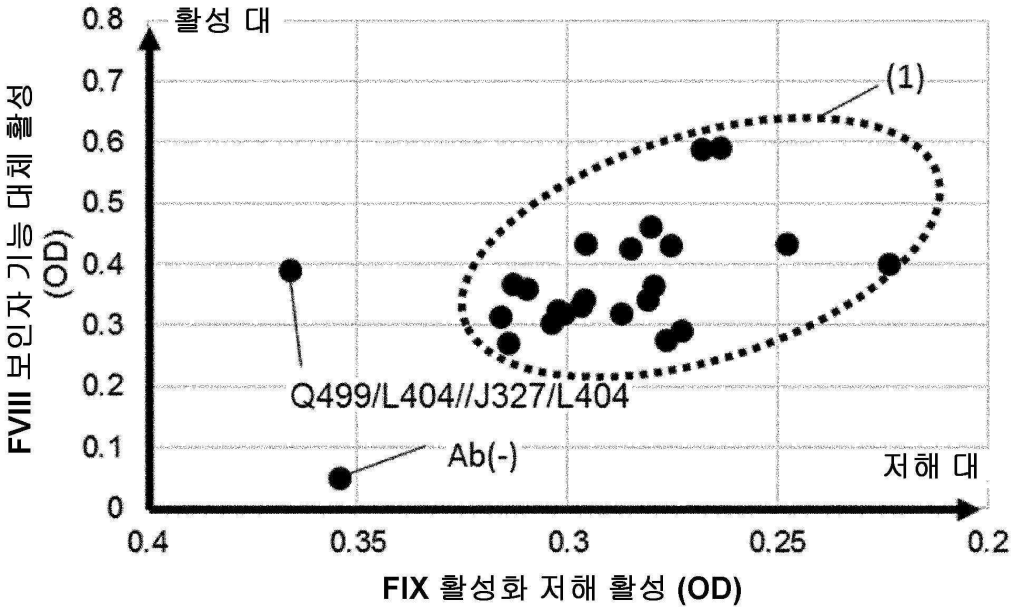


2) FIX 활성화 저해 활성이 큰 경우

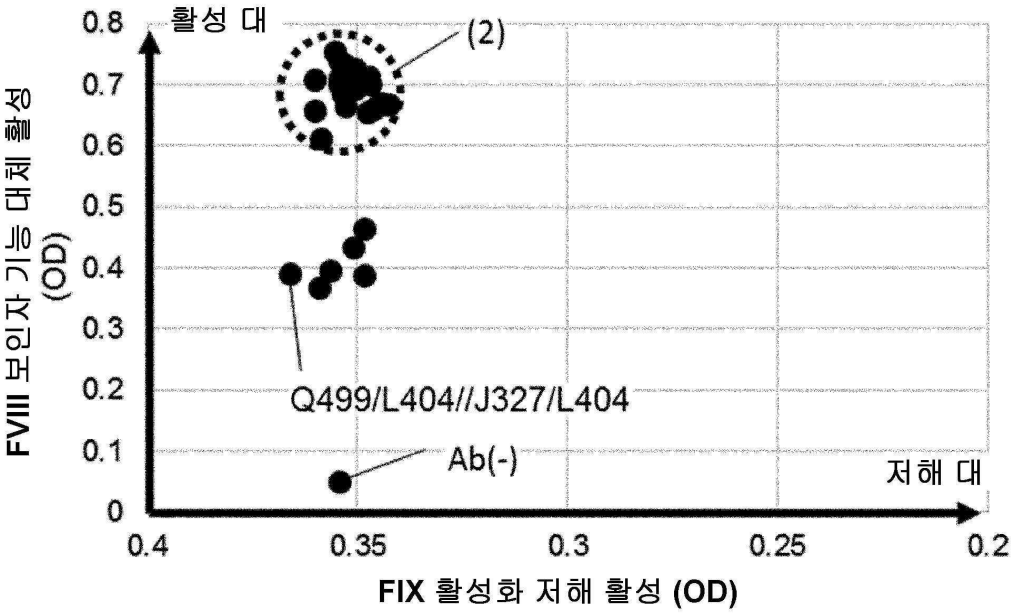


도면3

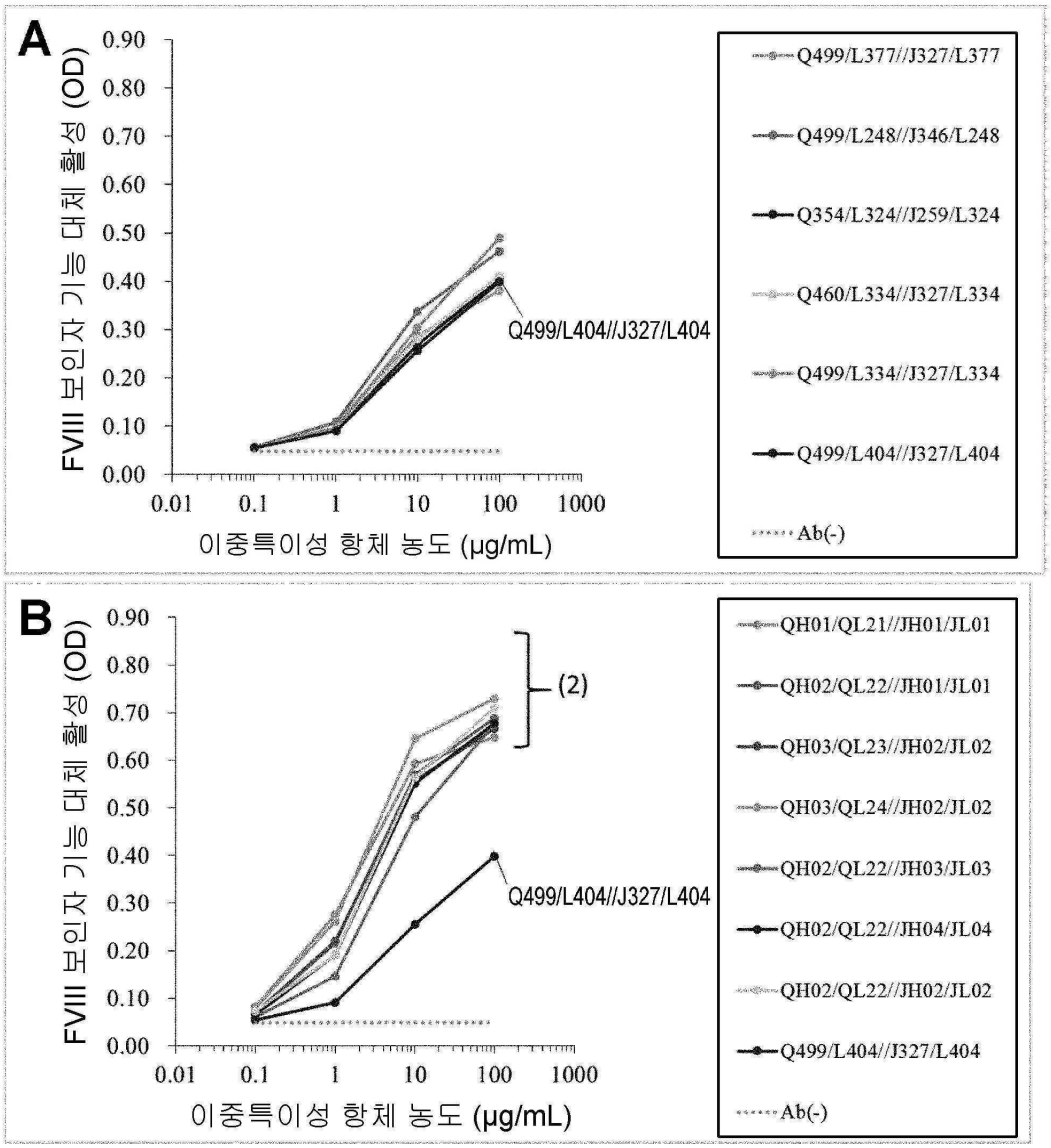
(1)


활성 대
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
FVIII 보인자 기능 대체 활성 (OD)
(1)
Q499/L404//J327/L404
Ab(-)
저해 대
0.4
0.35
0.3
0.25
0.2
FIX 활성화 저해 활성 (OD)

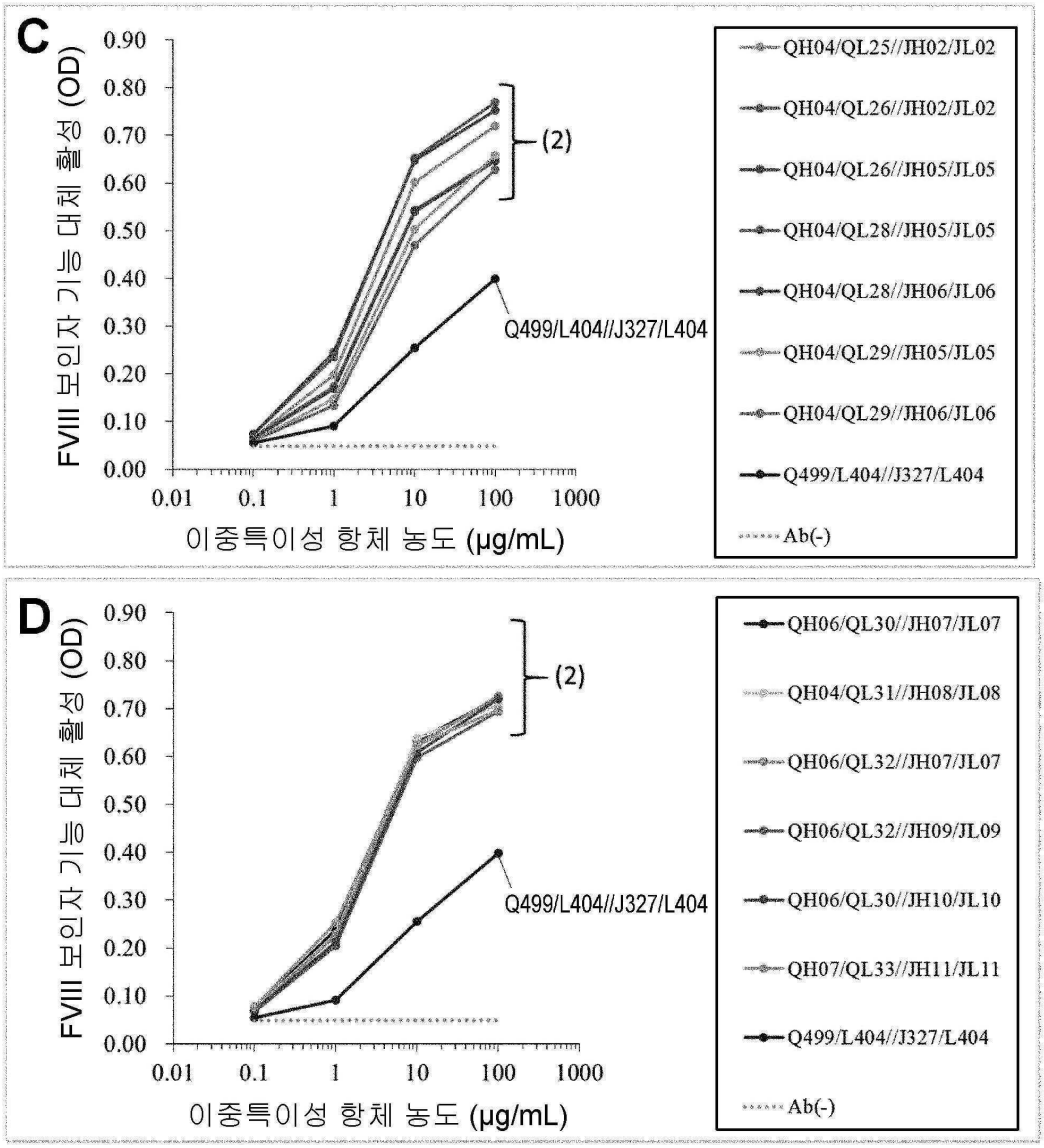
(2)


활성 대
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
FVIII 보인자 기능 대체 활성 (OD)
(2)
Q499/L404//J327/L404
Ab(-)
저해 대
0.4
0.35
0.3
0.25
0.2
FIX 활성화 저해 활성 (OD)

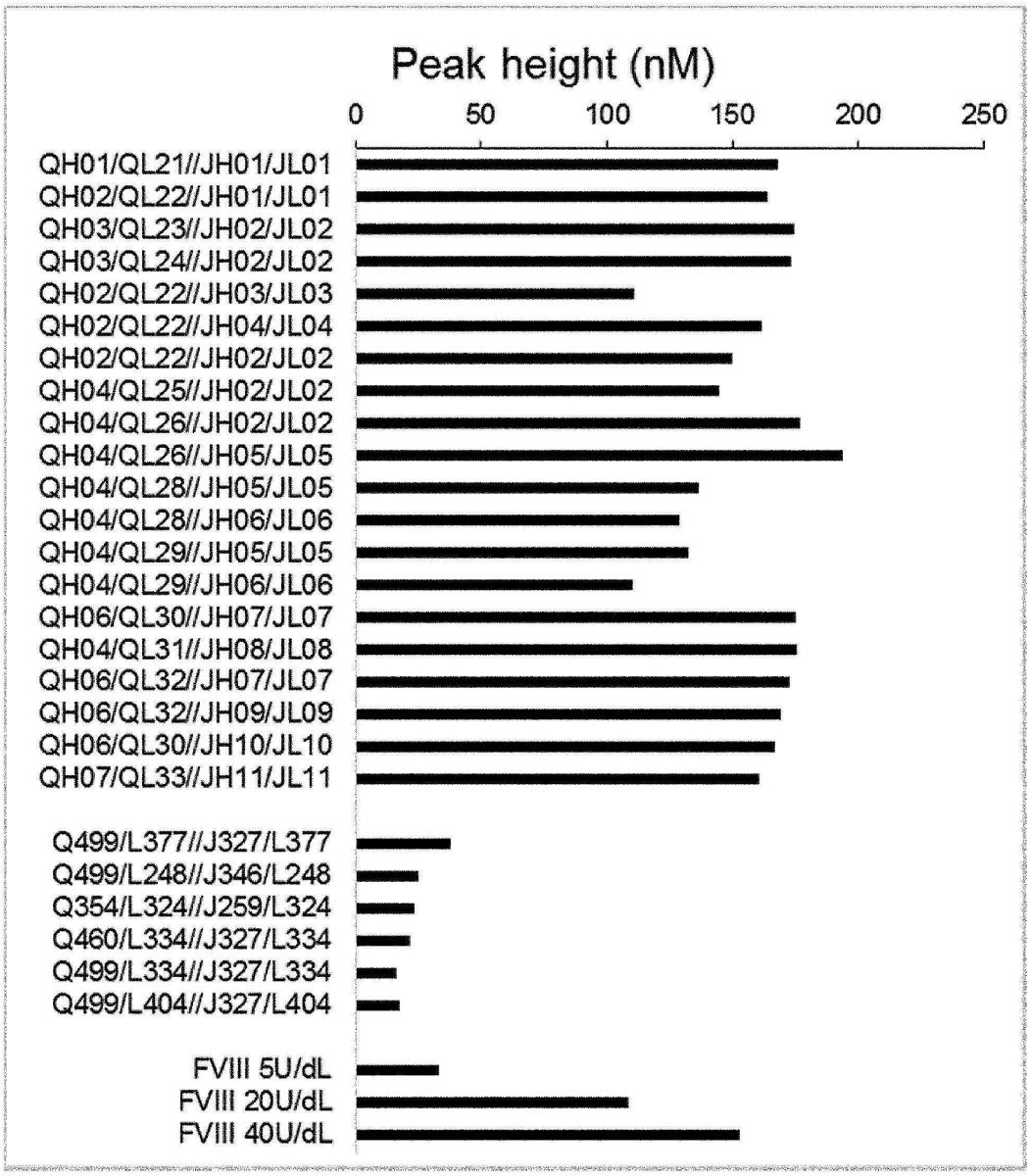
도면4a


A
FVIII 보인자 기능 대체 활성 (OD)
0.90
0.80
0.70
0.60
0.50
0.40
0.30
0.20
0.10
0.00
0.01
0.1
1
10
100
1000
이중특이성 항체 농도 (μg/mL)
Q499/L404//J327/L404
Q499/L377//J327/L377
Q499/L248//J346/L248
Q354/L324//J259/L324
Q460/L334//J327/L334
Q499/L334//J327/L334
Q499/L404//J327/L404
Ab(-)
B
FVIII 보인자 기능 대체 활성 (OD)
(2)
Q499/L404//J327/L404
이중특이성 항체 농도 (μg/mL)
QH01/QL21//JH01/JL01
QH02/QL22//JH01/JL01
QH03/QL23//JH02/JL02
QH03/QL24//JH02/JL02
QH02/QL22//JH03/JL03
QH02/QL22//JH04/JL04
QH02/QL22//JH02/JL02
Q499/L404//J327/L404
Ab(-)

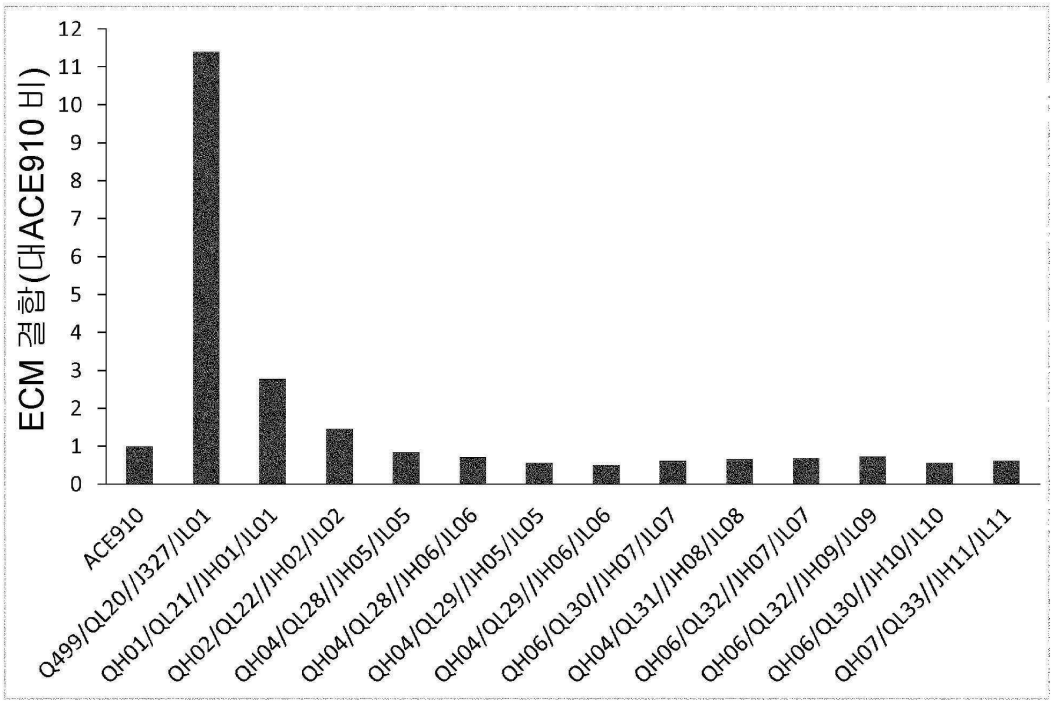
도면4b


C
FVIII 보인자 기능 대체 활성 (OD)
0.90
0.80
0.70
0.60
0.50
0.40
0.30
0.20
0.10
0.00
0.01
0.1
1
10
100
1000
이중특이성 항체 농도 (μg/mL)
(2)
Q499/L404//J327/L404
QH04/QL25//JH02/JL02
QH04/QL26//JH02/JL02
QH04/QL26//JH05/JL05
QH04/QL28//JH05/JL05
QH04/QL28//JH06/JL06
QH04/QL29//JH05/JL05
QH04/QL29//JH06/JL06
Q499/L404//J327/L404
Ab(-)
D
FVIII 보인자 기능 대체 활성 (OD)
0.90
0.80
0.70
0.60
0.50
0.40
0.30
0.20
0.10
0.00
0.01
0.1
1
10
100
1000
이중특이성 항체 농도 (μg/mL)
(2)
Q499/L404//J327/L404
QH06/QL30//JH07/JL07
QH04/QL31//JH08/JL08
QH06/QL32//JH07/JL07
QH06/QL32//JH09/JL09
QH06/QL30//JH10/JL10
QH07/QL33//JH11/JL11
Q499/L404//J327/L404
Ab(-)

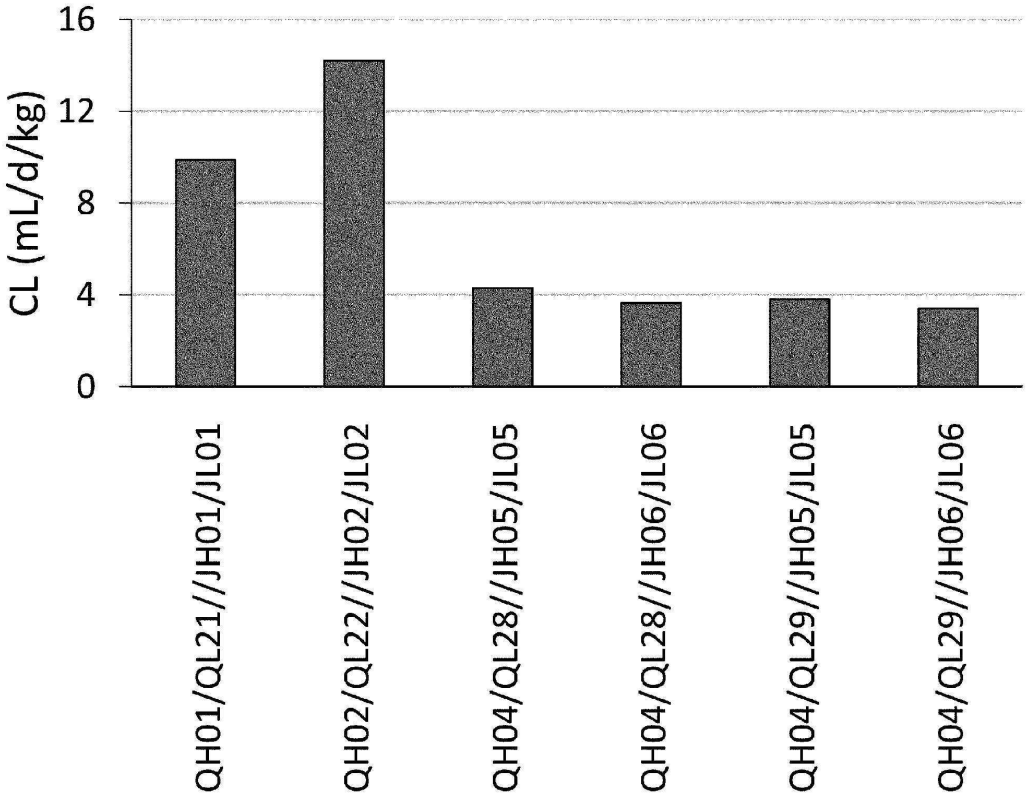
도면5


Peak height (nM)
0
50
100
150
200
250
QH01/QL21//JH01/JL01
QH02/QL22//JH01/JL01
QH03/QL23//JH02/JL02
QH03/QL24//JH02/JL02
QH02/QL22//JH03/JL03
QH02/QL22//JH04/JL04
QH02/QL22//JH02/JL02
QH04/QL25//JH02/JL02
QH04/QL26//JH02/JL02
QH04/QL26//JH05/JL05
QH04/QL28//JH05/JL05
QH04/QL28//JH06/JL06
QH04/QL29//JH05/JL05
QH04/QL29//JH06/JL06
QH06/QL30//JH07/JL07
QH04/QL31//JH08/JL08
QH06/QL32//JH07/JL07
QH06/QL32//JH09/JL09
QH06/QL30//JH10/JL10
QH07/QL33//JH11/JL11
Q499/L377//J327/L377
Q499/L248//J346/L248
Q354/L324//J259/L324
Q460/L334//J327/L334
Q499/L334//J327/L334
Q499/L404//J327/L404
FVIII 5U/dL
FVIII 20U/dL
FVIII 40U/dL

도면6


ECM 결합(대ACE910 비)
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
ACE910
Q499/QL20//J327/JL01
QH01/QL21//JH01/JL01
QH02/QL22//JH02/JL02
QH04/QL28//JH05/JL05
QH04/QL28//JH06/JL06
QH04/QL29//JH05/JL05
QH04/QL29//JH06/JL06
QH06/QL30//JH07/JL07
QH04/QL31//JH08/JL08
QH06/QL32//JH07/JL07
QH06/QL32//JH09/JL09
QH06/QL30//JH10/JL10
QH07/QL33//JH11/JL11

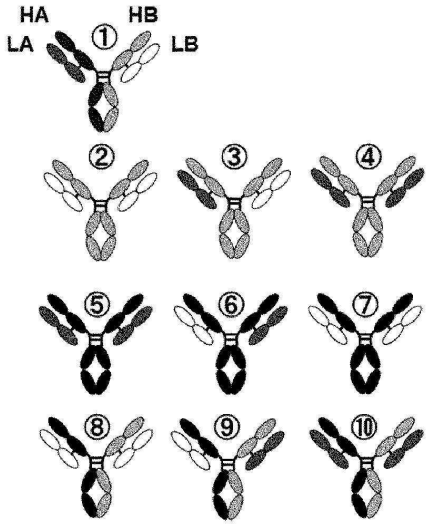
도면7


CL (mL/d/kg)
16
12
8
4
0
QH01/QL21//JH01/JL01
QH02/QL22//JH02/JL02
QH04/QL28//JH05/JL05
QH04/QL28//JH06/JL06
QH04/QL29//JH05/JL05
QH04/QL29//JH06/JL06

도면8

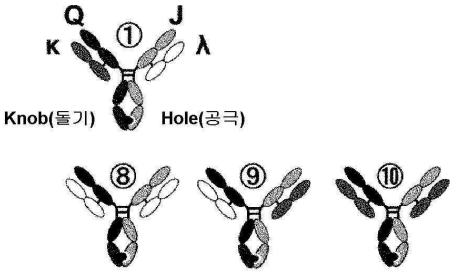
이론상 발현될 수 있는 미스페어

No.	Name	No.	Name
①	**HA/LA//HB/LB**	⑥	**HA/LB//HA/LA**
②	**HB/LB//HB/LB**	⑦	**HA/LB//HA/LB**
③	**HB/LA//HB/LB**	⑧	**HA/LB//HB/LB**
④	**HB/LA//HB/LA**	⑨	**HA/LB//HB/LA**
⑤	**HA/LA//HA/LA**	⑩	**HA/LA//HB/LA**



KiH 도입 후의 미스페어

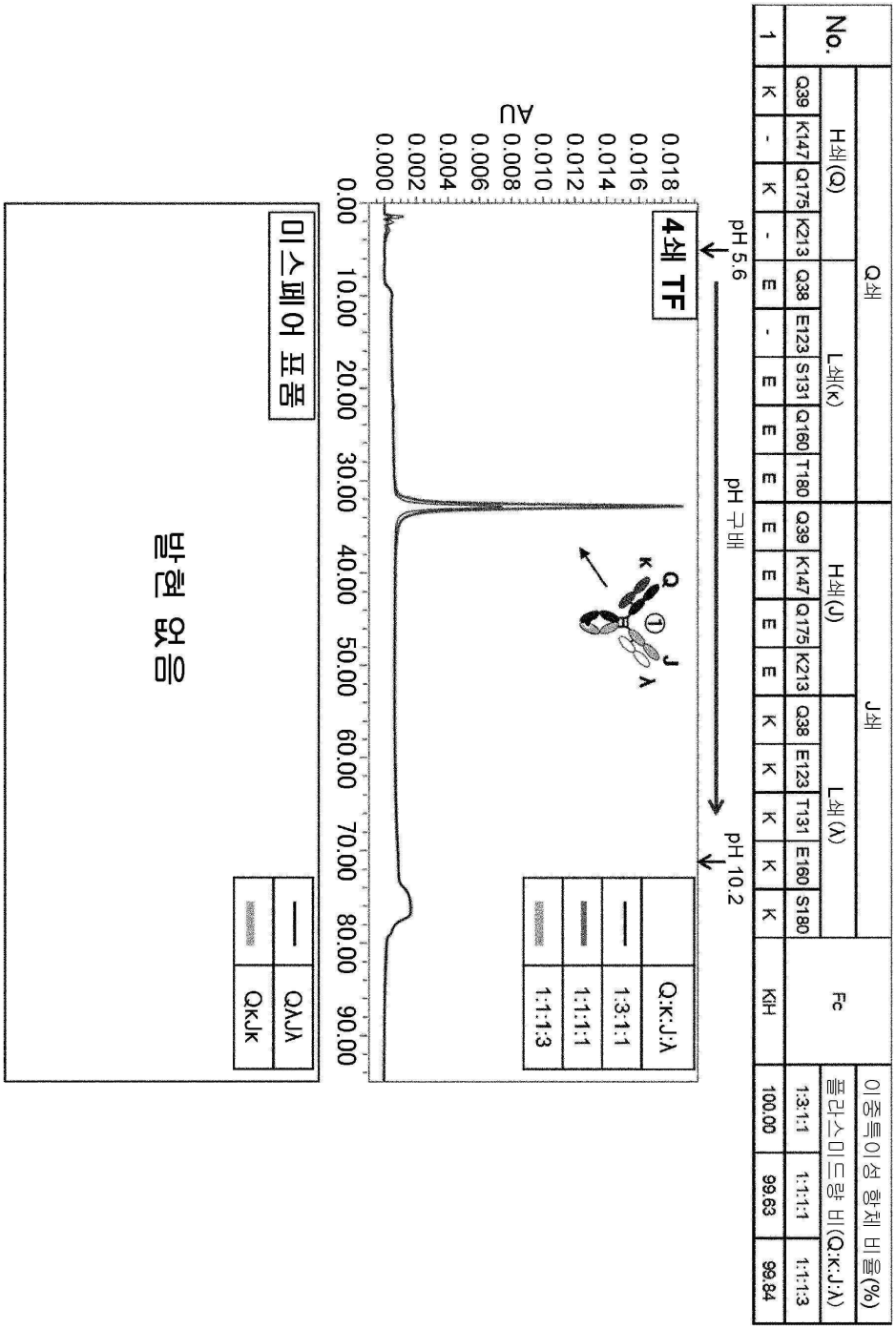
No.	Name	No.	Name
①	**Q/κ//J/λ**	⑥	Q/λ//Q/κ
②	J/λ//J/λ	⑦	Q/λ//Q/λ
③	J/κ//J/λ	⑧	**Q/λ//J/λ**
④	J/κ//J/κ	⑨	**Q/λ//J/κ**
⑤	Q/κ//Q/κ	⑩	**Q/κ//J/κ**



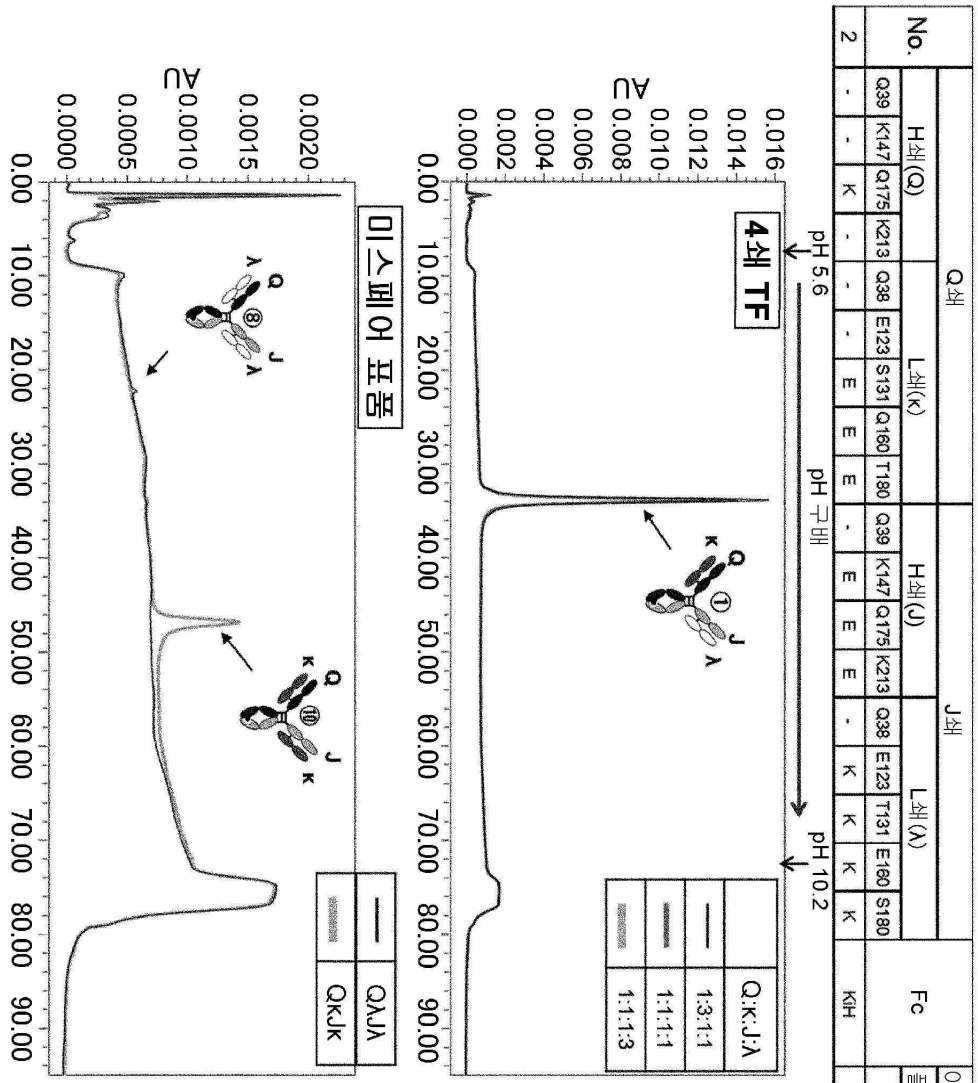
분석 대상인 분자

도면9a

No.	Q쇄										J쇄										Fc		이중특이성 항체 비율(%)	
	H쇄(Q)			L쇄(κ)				H쇄(J)				L쇄(λ)											플라스미드량 비(Q:κ:J:λ)	
	Q39	K147	Q175	K213	Q38	E123	S131	Q160	T180	Q39	K147	Q175	K213	Q38	E123	T131	E160	S180	KiH		1:3:1:1	1:1:1:1	1:1:1:3
1	K	-	K	-	E	-	E	E	E	E	E	E	E	K	K	K	K	K	KiH		100.00	99.63	98.84

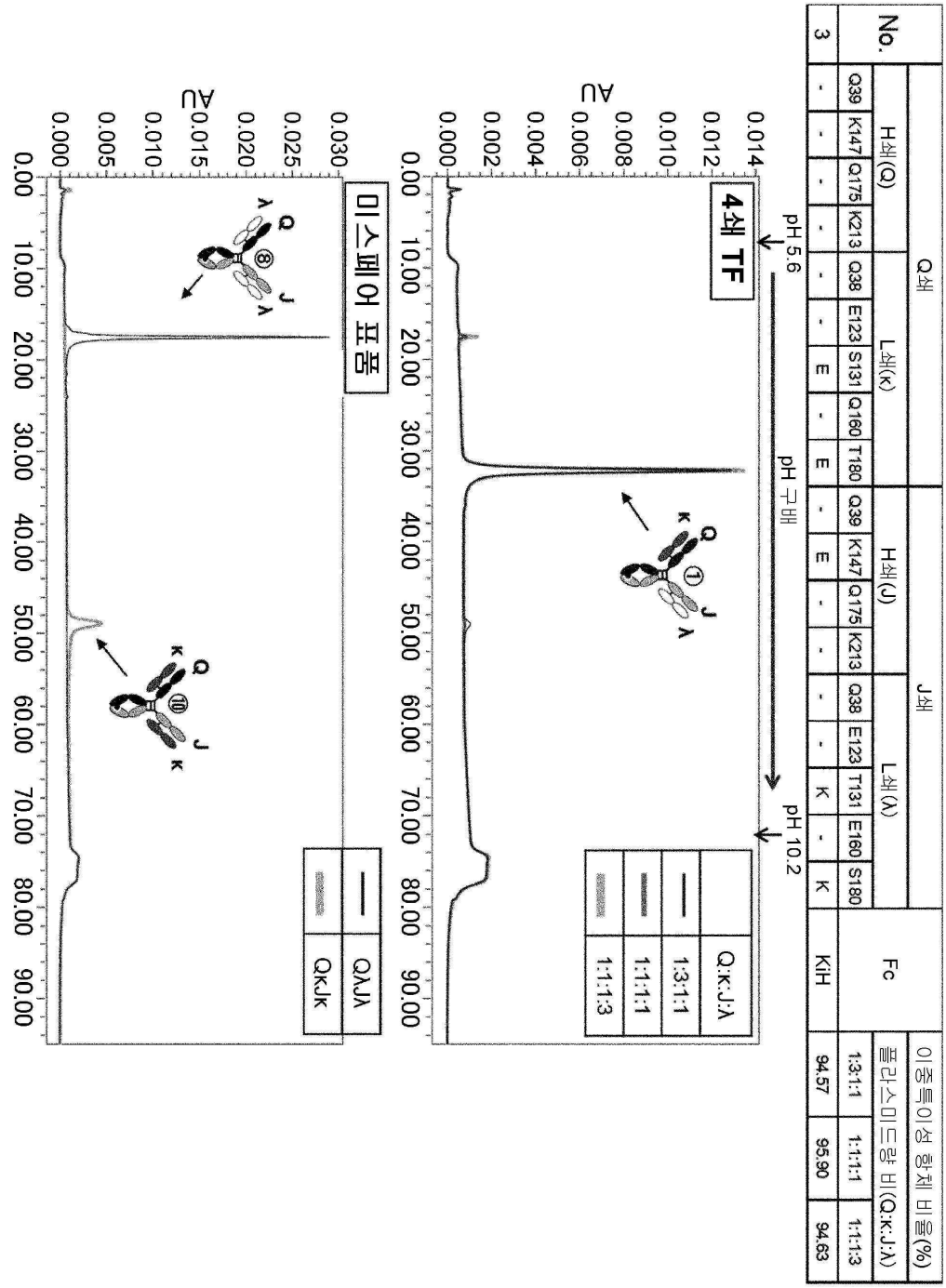


도면9b

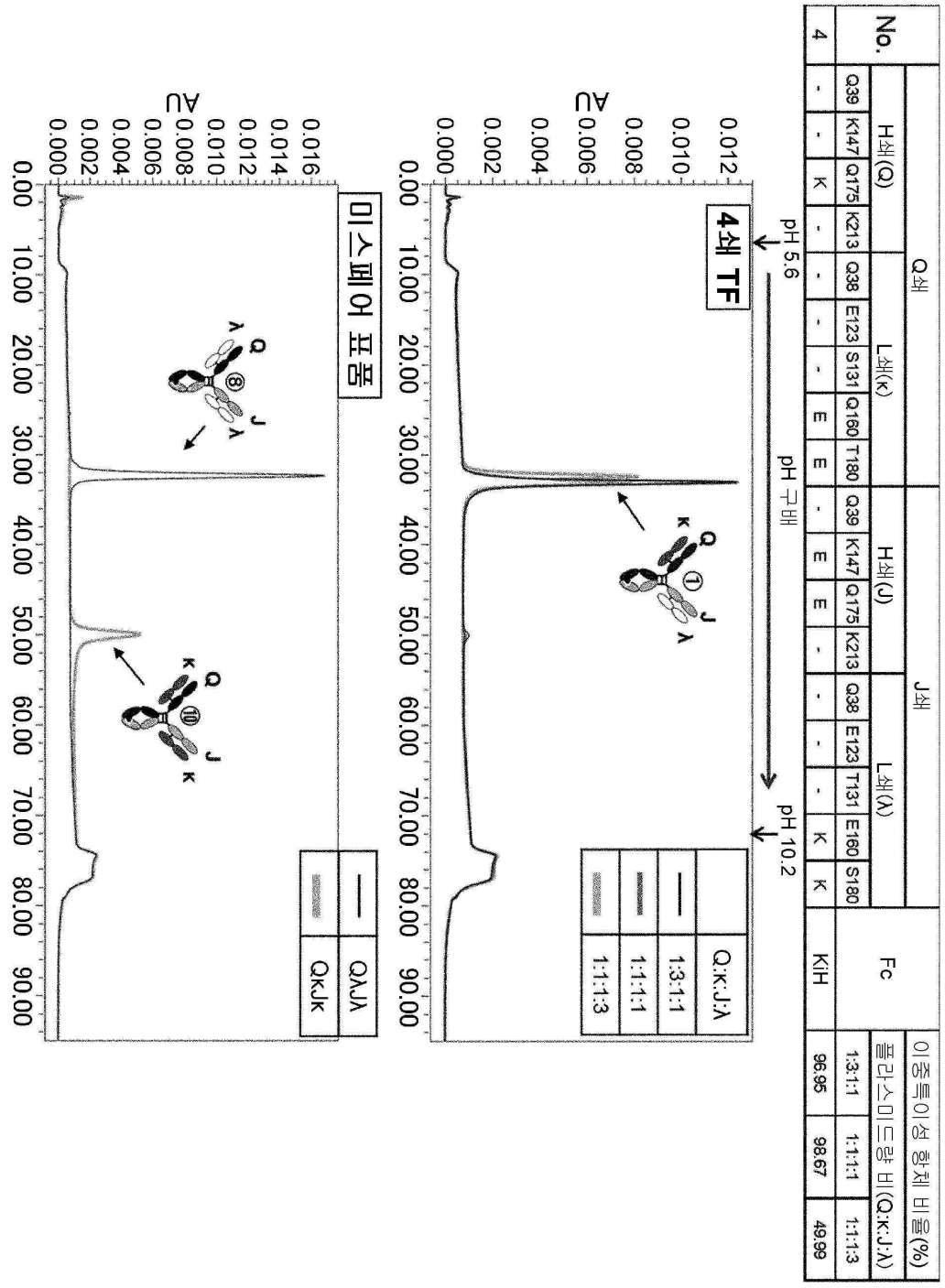


No.	Q쇄						J쇄						Fc			
	H쇄(Q)			L쇄(κ)			H쇄(J)			L쇄(λ)				이중특이성 항체 비율(%)		
	Q39	K147	Q175	K213	Q38	E123	S131	Q160	T180	Q39	K147	Q175	K213	Q38	E123	T131	E160	S180	KH	플라스미드량 비(Q:κ:J:λ)		
																				1:3:1:1	1:1:1:1	1:1:1:3
2	-	-	K	-	-	-	E	E	E	-	E	E	E	-	K	K	K	K	KH	99.89	99.80	99.58

도면9c

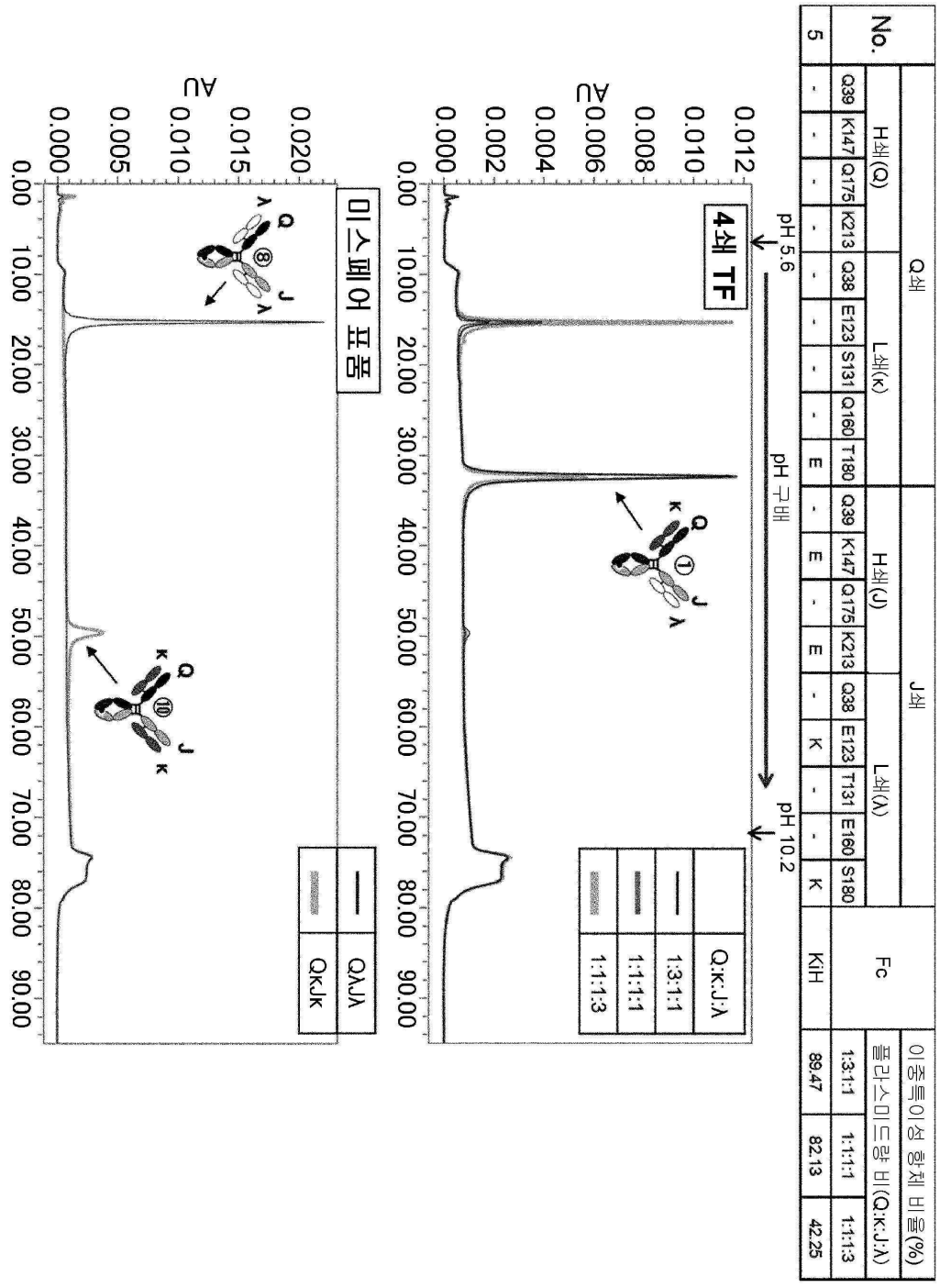

No.
Q쇄
H쇄(Q)
L쇄(κ)
J쇄
H쇄(J)
L쇄 (λ)
Fc
이중특이성 항체 비율(%)
플라스미드량 비(Q:K:J:λ)
Q39 K147 Q175 K213 Q38 E123 S131 Q160 T180 Q39 K147 Q175 K213 Q38 E123 T131 E160 S180
KiH
1:3:1:1
1:1:1:1
1:1:1:3
3 - - - - - E - E - E - - - - K - K
94.57
95.90
94.63
pH 5.6
pH 구배
pH 10.2
4쇄 TF
미스페어 표품
AU
Q:κ:J:λ
1:3:1:1
1:1:1:1
1:1:1:3
QλJλ
QκJκ

도면9d



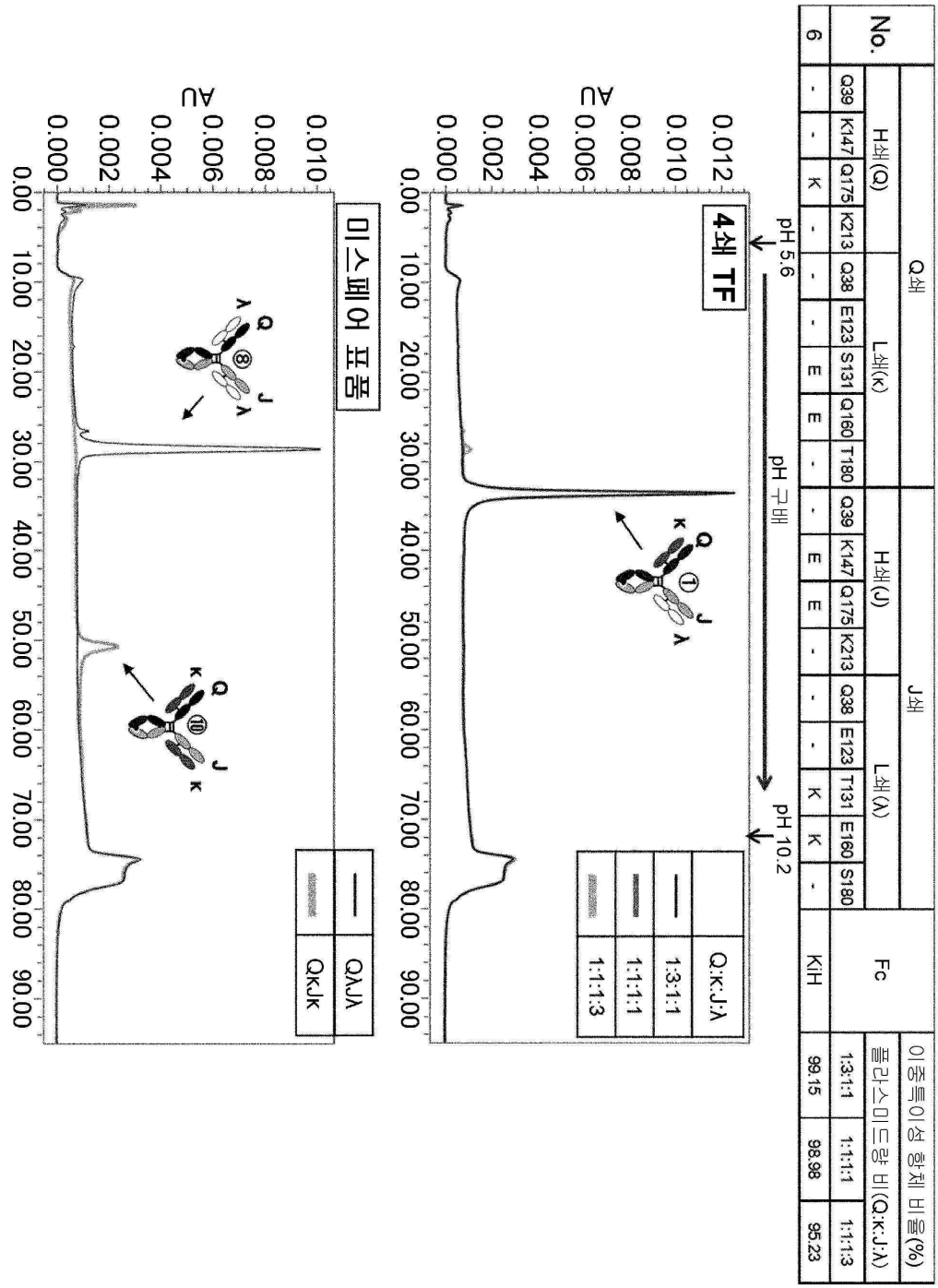
No.	Q쇄						J쇄						Fc	이중특이성 항체 비율(%)		
	H쇄(Q)			L쇄(κ)			H쇄(J)			L쇄(λ)				플라스미드량 비(Q:K:J:λ)		
	Q39	K147	Q175	K213	Q38	E123	S131	Q160	T180	Q39	K147	Q175	K213	Q38	E123	T131	E160	S180	KiH	1:3:1:1	1:1:1:1	1:1:1:3
4	-	-	K	-	-	-	-	E	E	-	E	E	-	-	-	-	K	K	96.95	98.67	49.99	

도면9e

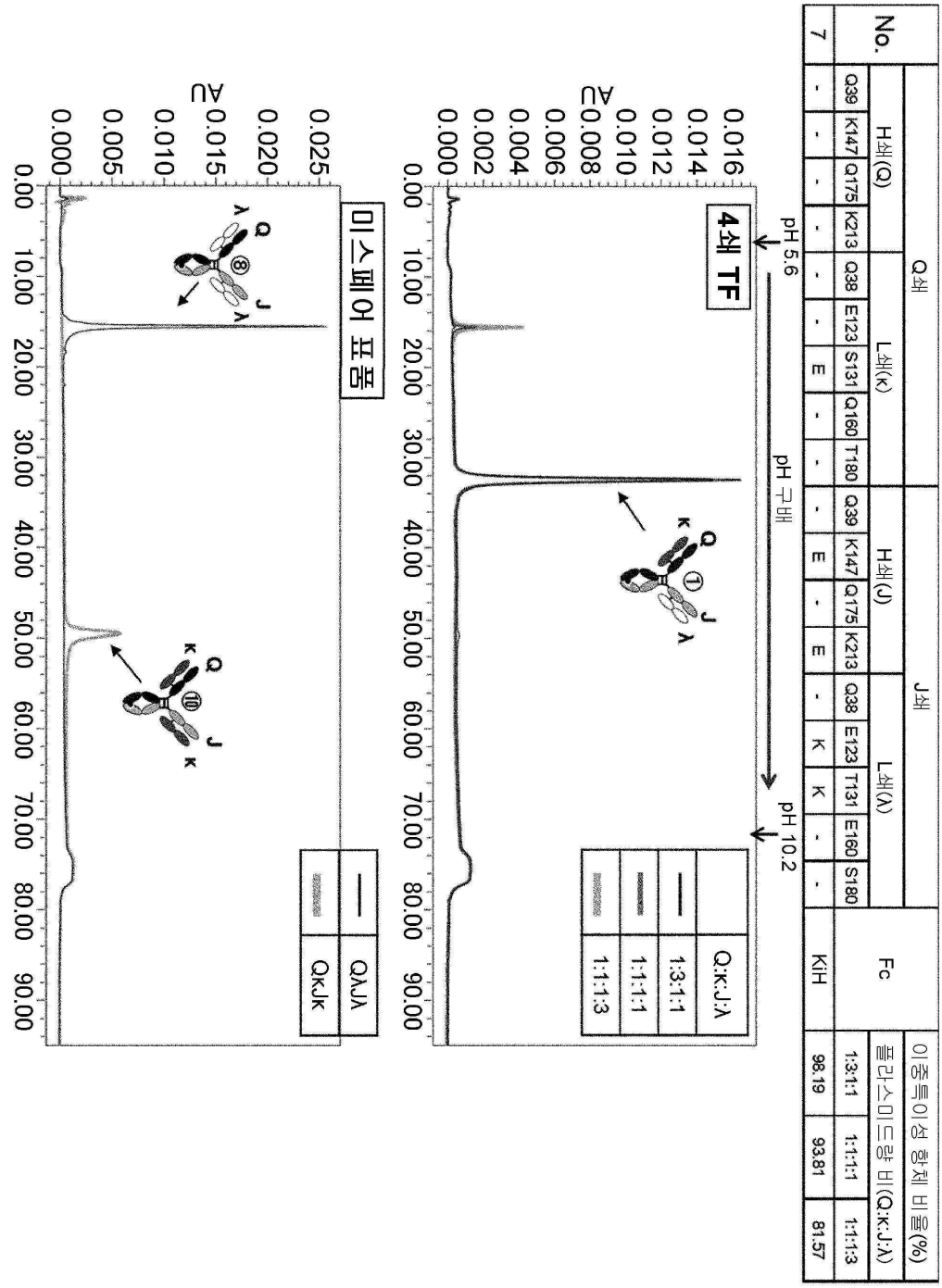


No.	Q쇄						J쇄						Fc	이중특이성 항체 비율(%)		
	H쇄(Q)			L쇄(κ)			H쇄(J)			L쇄(λ)				플라스미드량 비(Q:K:J:λ)		
	Q39	K147	Q175	K213	Q38	E123	S131	Q160	T180	Q39	K147	Q175	K213	Q38	E123	T131	E160	S180	KiH	1:3:1:1	1:1:1:1	1:1:1:3
5	-	-	-	-	-	-	-	-	E	-	E	-	E	-	K	-	-	K	89.47	82.13	42.25	

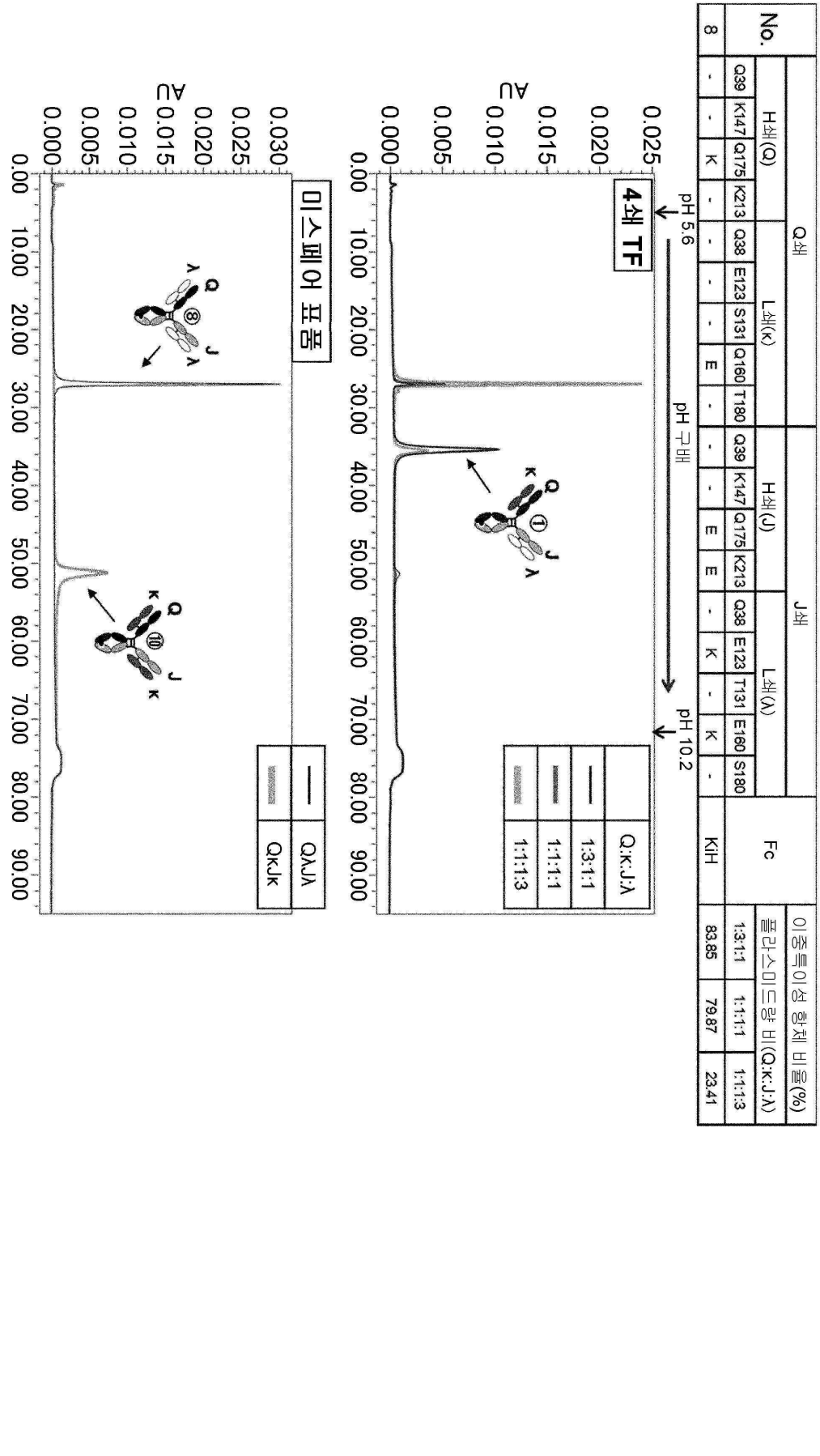
도면9f


No.
Q쇄
H쇄(Q)
L쇄(κ)
J쇄
H쇄(J)
L쇄(λ)
Fc
이중특이성 항체 비율(%)
플라스미드량 비(Q:κ:J:λ)
Q39 K147 Q175 K213 Q38 E123 S131 Q160 T180 Q39 K147 Q175 K213 Q38 E123 T131 E160 S180
KiH
1:3:1:1 1:1:1:1 1:1:1:3
6 - - K - - - E E - - E E - - - K K -
99.15 98.98 95.23
pH 5.6
pH 구배
pH 10.2
4쇄 TF
Q:κ:J:λ
1:3:1:1
1:1:1:1
1:1:1:3
미스페어 표품
QλJλ
QκJκ
AU
0.000
0.002
0.004
0.006
0.008
0.010
0.012
0.00
10.00
20.00
30.00
40.00
50.00
60.00
70.00
80.00
90.00

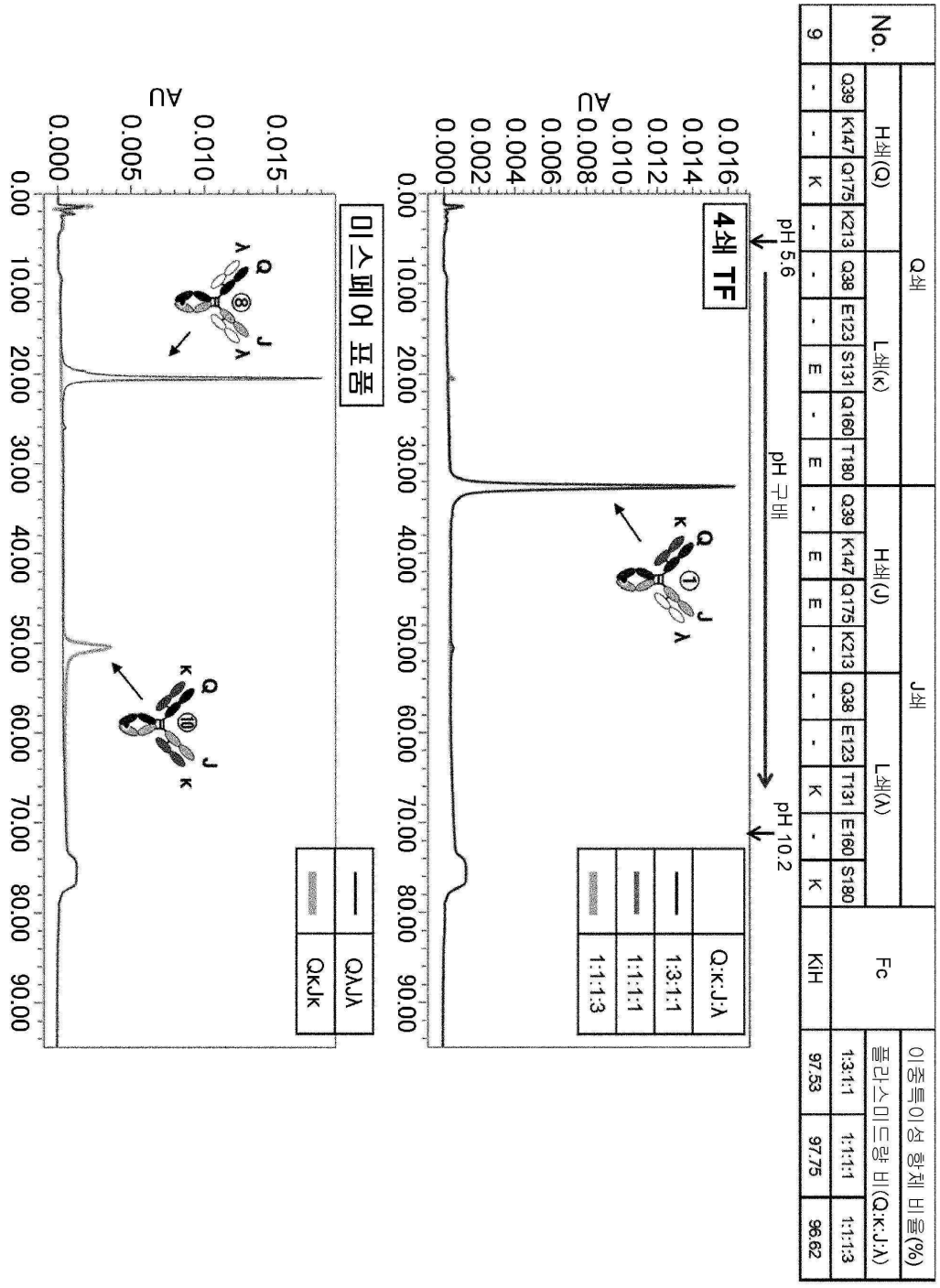
도면9g


No.
Q쇄
H쇄(Q)
L쇄(κ)
J쇄
H쇄(J)
L쇄(λ)
Fc
이중특이성 항체 비율(%)
플라스미드량 비(Q:K:J:λ)
Q39 K147 Q175 K213 Q38 E123 S131 Q160 T180 Q39 K147 Q175 K213 Q38 E123 T131 E160 S180
KiH
1:3:1:1 1:1:1:1 1:1:1:3
98.19 93.81 81.57
7 - - - - - E - - - E - E - K K - -
pH 5.6
pH 구배
pH 10.2
4쇄 TF
미스페어 표품
Q:κ:J:λ
1:3:1:1
1:1:1:1
1:1:1:3
QλJλ
QκJκ
AU
Time

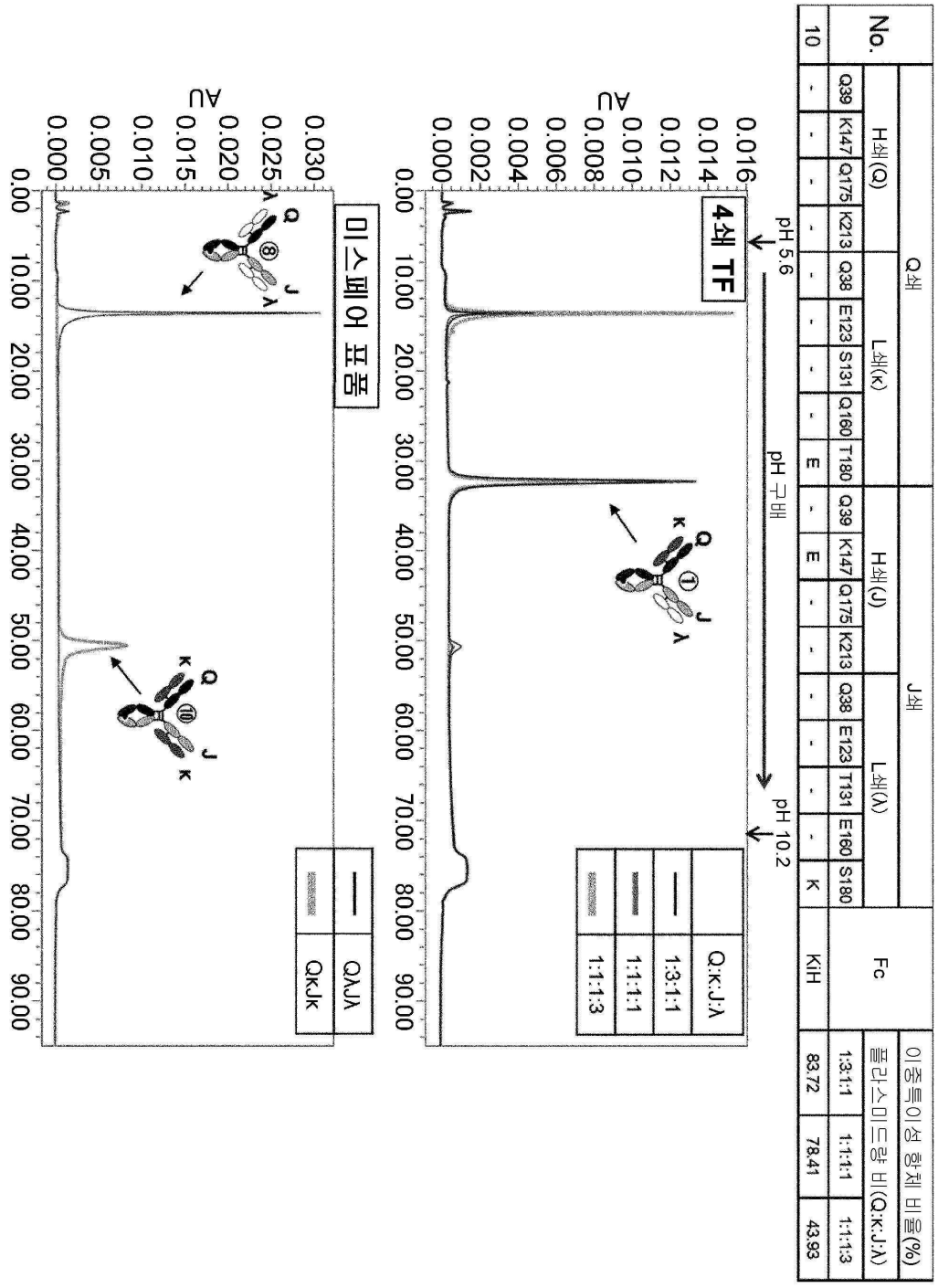
도면9h


No.
Q쇄
H쇄(Q)
L쇄(κ)
J쇄
H쇄(J)
L쇄(λ)
Fc
이중특이성 항체 비율(%)
플라스미드량 비(Q:κ:J:λ)
Q39 K147 Q175 K213 Q38 E123 S131 Q160 T180 Q39 K147 Q175 K213 Q38 E123 T131 E160 S180
KiH
1:3:1:1 1:1:1:1 1:1:1:3
8 - - K - - - - E - - - E E - K - K - -
83.85 79.87 23.41
pH 5.6
pH 구배
pH 10.2
4쇄 TF
Q:κ:J:λ
1:3:1:1
1:1:1:1
1:1:1:3
미스페어 표품
QλJλ
QκJκ
AU
0.025
0.020
0.015
0.010
0.005
0.000
0.00 10.00 20.00 30.00 40.00 50.00 60.00 70.00 80.00 90.00
0.030
0.025
0.020
0.015
0.010
0.005
0.000
0.00 10.00 20.00 30.00 40.00 50.00 60.00 70.00 80.00 90.00

도면9i

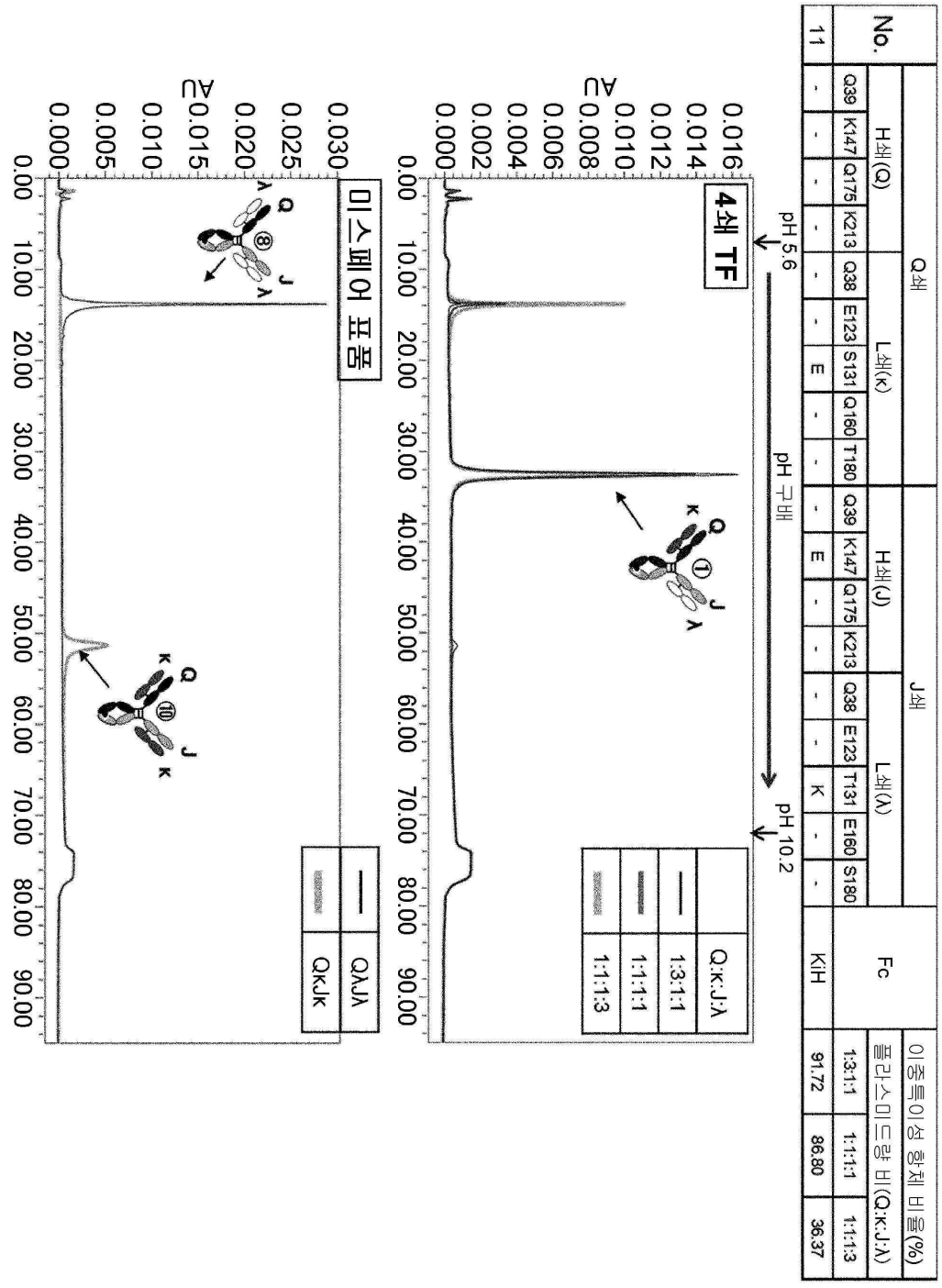

No.
Q쇄
H쇄(Q)
L쇄(κ)
J쇄
H쇄(J)
L쇄(λ)
Fc
KiH
이중특이성 항체 비율(%)
플라스미드량 비(Q:κ:J:λ)
1:3:1:1
1:1:1:1
1:1:1:3
9
Q39 K147 Q175 K213 Q38 E123 S131 Q160 T180 Q39 K147 Q175 K213 Q38 E123 T131 E160 S180 K
97.53
97.75
96.62
pH 5.6
pH 구배
pH 10.2
4쇄 TF
Q:κ:J:λ
1:3:1:1
1:1:1:1
1:1:1:3
미스페어 표품
QλJλ
QκJκ
AU
0.000
0.002
0.004
0.006
0.008
0.010
0.012
0.014
0.016
0.005
0.010
0.015
0.00
10.00
20.00
30.00
40.00
50.00
60.00
70.00
80.00
90.00

도면9j



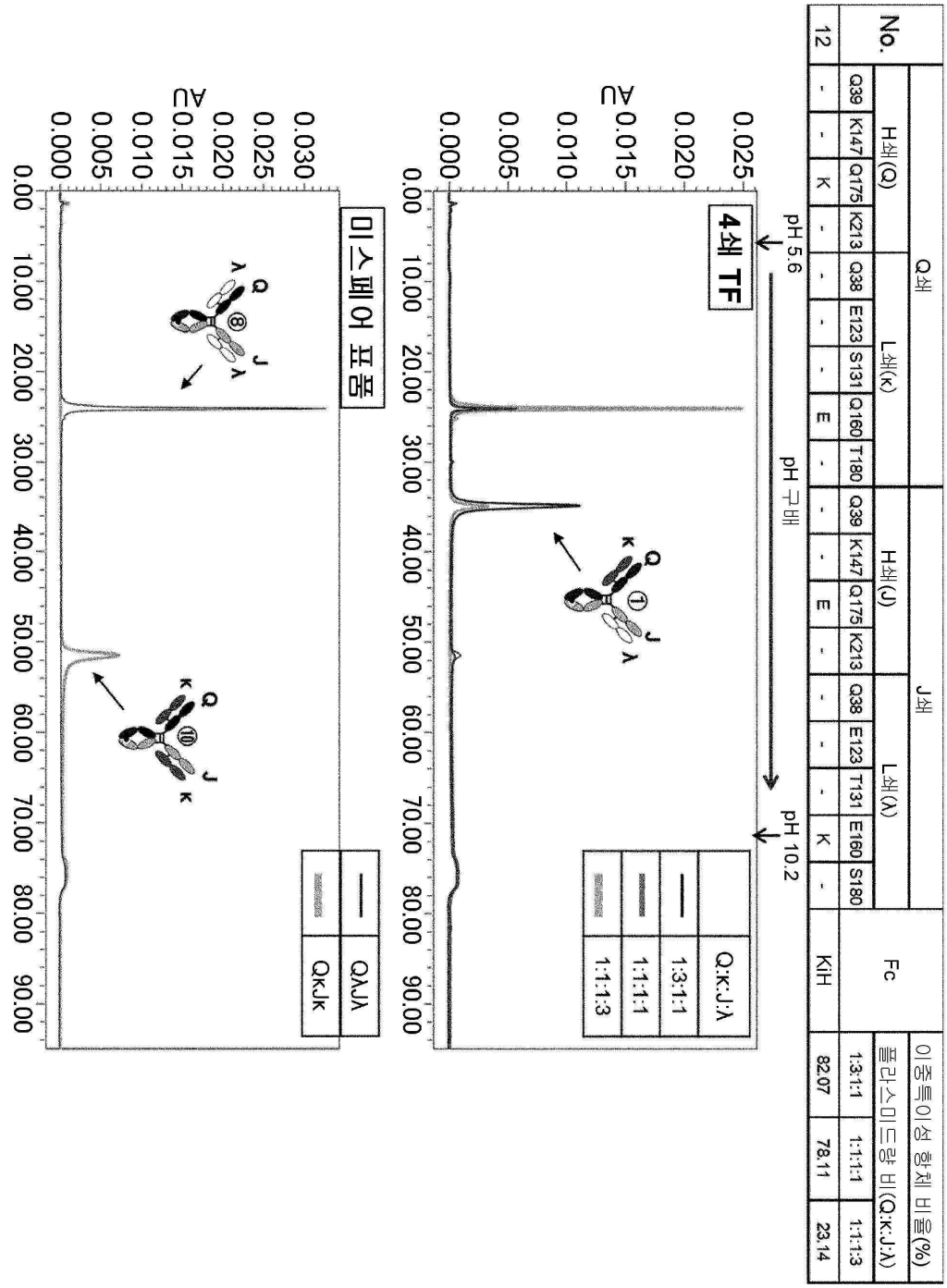
No.	Q쇄								J쇄								Fc	이중특이성 항체 비율(%)		
	H쇄(Q)			L쇄(κ)					H쇄(J)			L쇄(λ)						플라스미드량 비(Q:κ:J:λ)		
	Q39	K147	Q175	K213	Q38	E123	S131	Q160	T180	Q39	K147	Q175	K213	Q38	E123	T131	E160	S180	KiH	1:3:1:1	1:1:1:1	1:1:1:3
10	-	-	-	-	-	-	-	-	E	-	E	-	-	-	-	-	-	K	83.72	78.41	43.93

도면9k

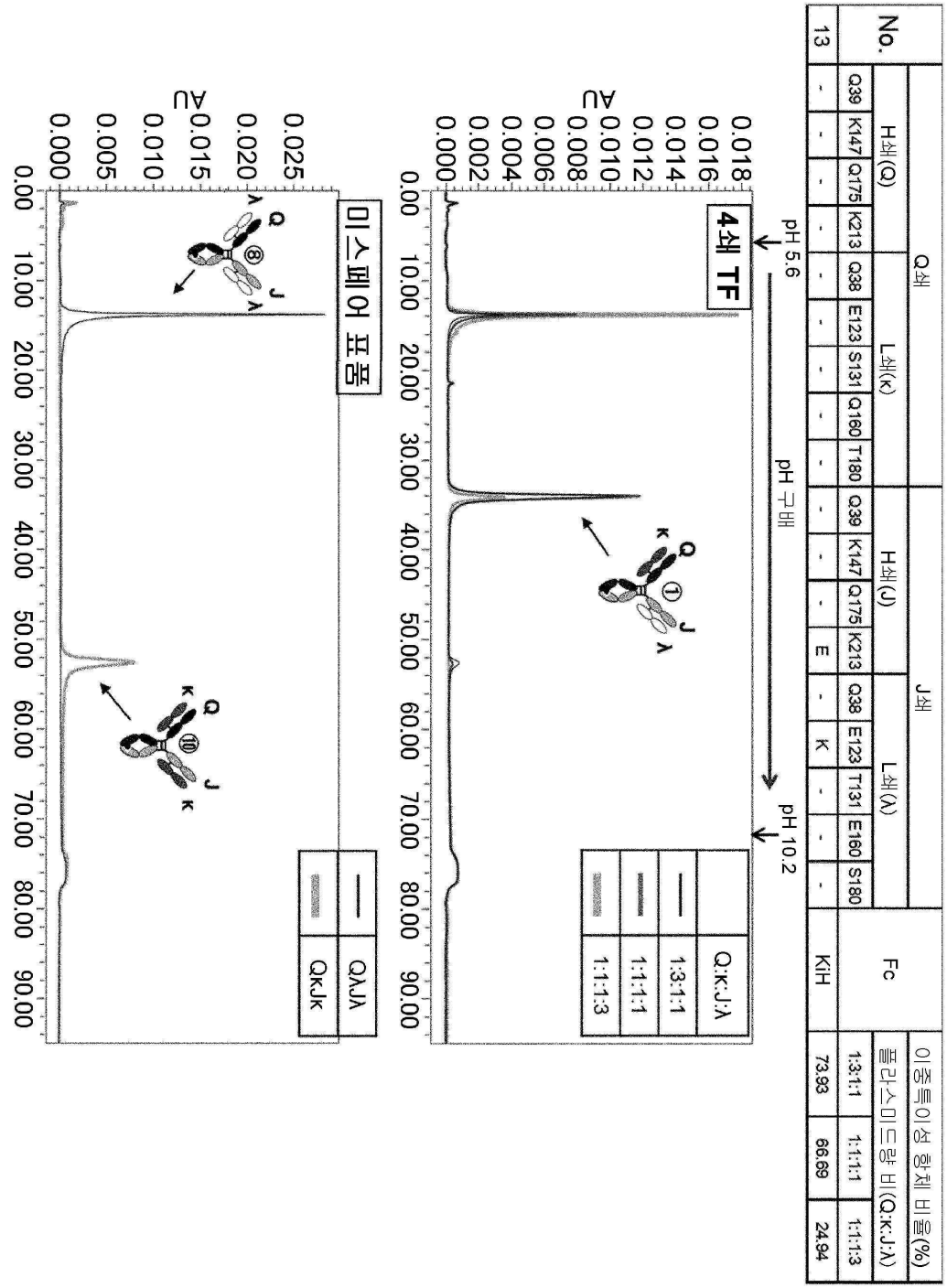


No.	Q쇄						J쇄						Fc	이중특이성 항체 비율(%)		
	H쇄(Q)			L쇄(κ)			H쇄(J)			L쇄(λ)				플라스미드량 비(Q:κ:J:λ)		
	Q39	K147	Q175	K213	Q38	E123	S131	Q160	T180	Q39	K147	Q175	K213	Q38	E123	T131	E160	S180	KiH	1:3:1:1	1:1:1:1	1:1:1:3
11	-	-	-	-	-	-	E	-	-	E	-	-	-	-	-	K	-	-	91.72	86.80	36.37	

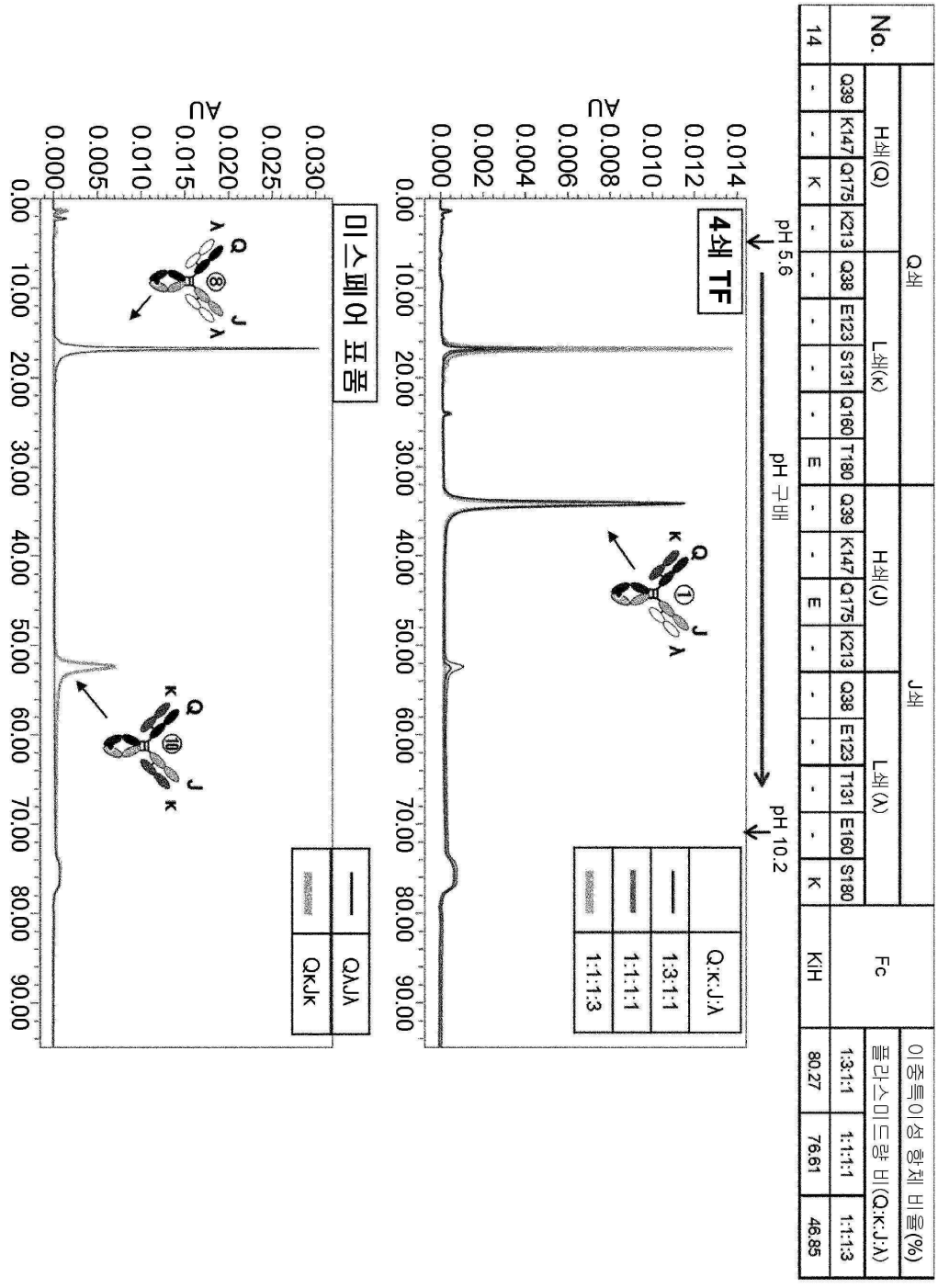
도면91


No.
Q쇄
H쇄(Q)
L쇄(κ)
J쇄
H쇄(J)
L쇄(λ)
Fc
이중특이성 항체 비율(%)
Q39 K147 Q175 K213 Q38 E123 S131 Q160 T180
Q39 K147 Q175 K213 Q38 E123 T131 E160 S180
KiH
플라스미드량 비(Q:κ:J:λ)
1:3:1:1
1:1:1:1
1:1:1:3
12 - - K - - - - E -
- - - - - - - - -
82.07 78.11 23.14
pH 5.6
pH 구배
pH 10.2
4쇄 TF
Q:κ:J:λ
1:3:1:1
1:1:1:1
1:1:1:3
미스페어 표품
QλJλ
QκJκ
AU
0.025
0.020
0.015
0.010
0.005
0.000
0.00 10.00 20.00 30.00 40.00 50.00 60.00 70.00 80.00 90.00

도면9m


No.
Q쇄
H쇄(Q)
L쇄(k)
J쇄
H쇄(J)
L쇄(λ)
Fc
이중특이성 항체 비율(%)
플라스미드량 비(Q:K:J:λ)
Q39 K147 Q175 K213 Q38 E123 S131 Q160 T180 Q39 K147 Q175 K213 Q38 E123 T131 E160 S180
KiH
1:3:1:1
1:1:1:1
1:1:1:3
13
73.93
66.69
24.94
pH 5.6
pH 구배
pH 10.2
4쇄 TF
Q:K:J:λ
1:3:1:1
1:1:1:1
1:1:1:3
미스페어 포함
QλJλ
QKJK
AU
0.000
0.002
0.004
0.006
0.008
0.010
0.012
0.014
0.016
0.018
0.005
0.010
0.015
0.020
0.025
0.00
10.00
20.00
30.00
40.00
50.00
60.00
70.00
80.00
90.00

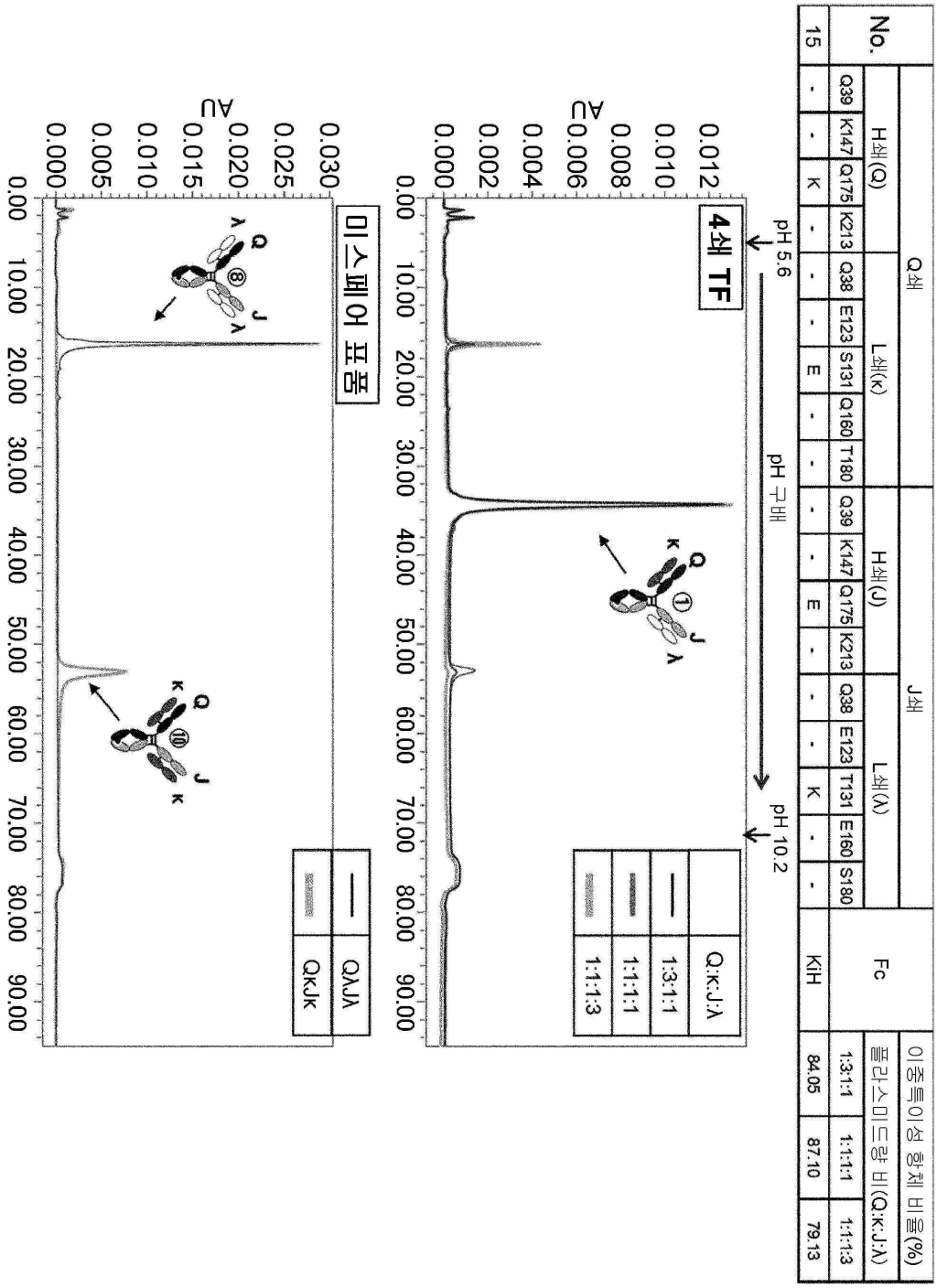
도면9n



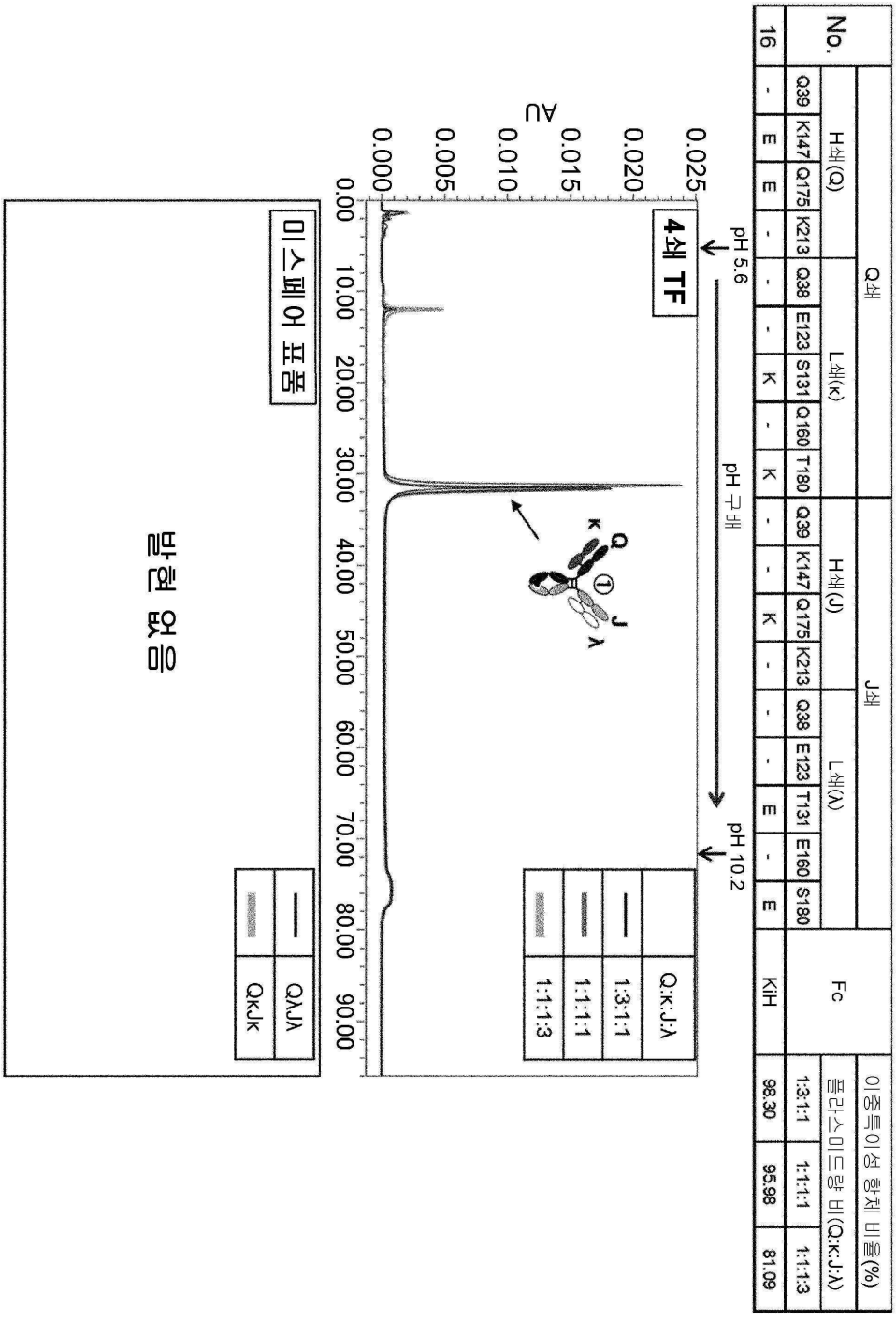
No.	Q쇄						J쇄						Fc	이중특이성 항체 비율(%)		
	H쇄(Q)			L쇄(κ)			H쇄(J)			L쇄 (λ)				플라스미드량 비(Q:κ:J:λ)		
	Q39	K147	Q175	K213	Q38	E123	S131	Q160	T180	Q39	K147	Q175	K213	Q38	E123	T131	E160	S180	KiH	1:3:1:1	1:1:1:1	1:1:1:3
14	-	-	K	-	-	-	-	-	E	-	-	E	-	-	-	-	-	K	80.27	76.61	46.85

도면9o

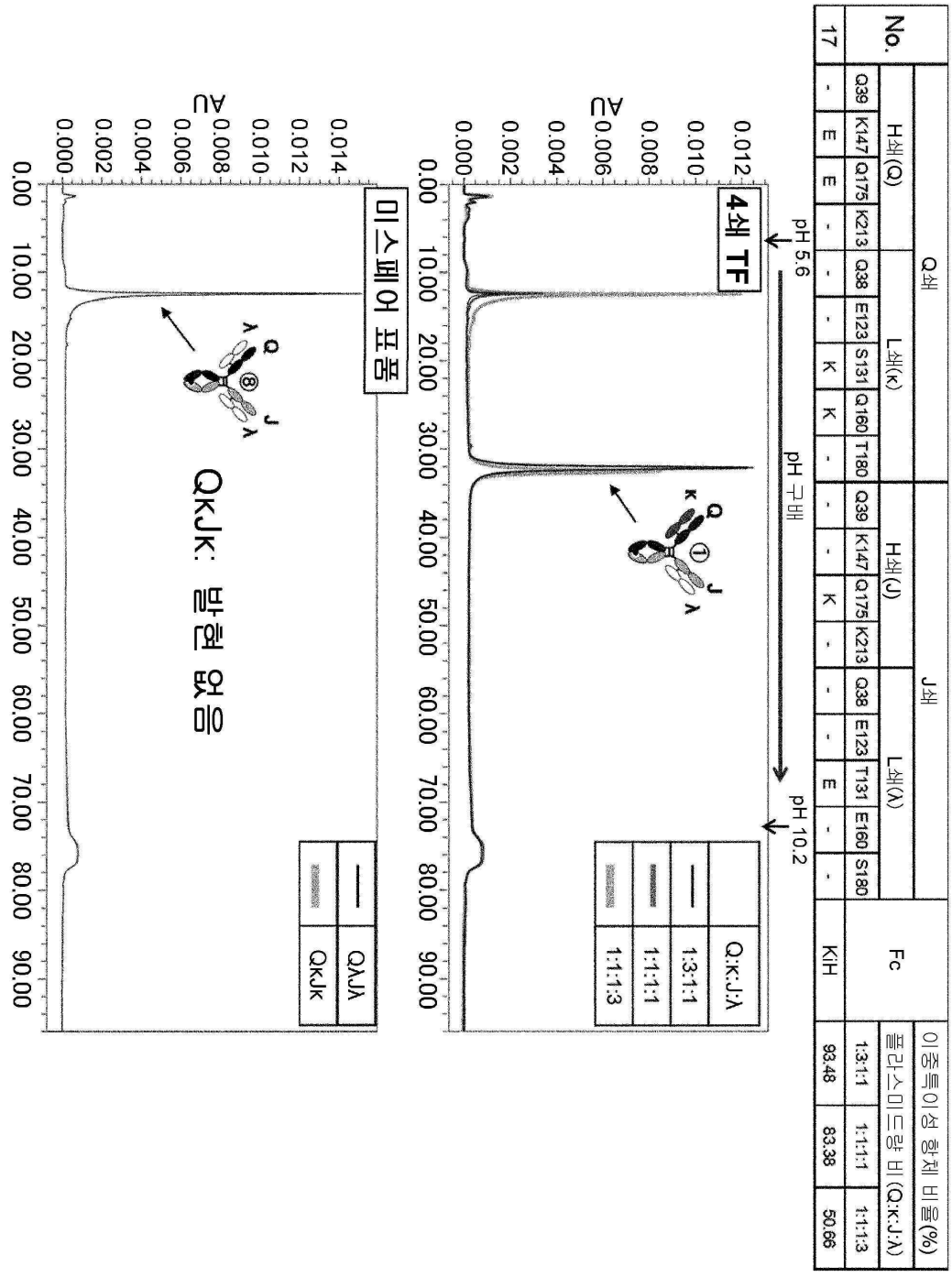
No.	Q쇄								J쇄								Fc		이중특이성 항체 비율(%)		
	H쇄(Q)			L쇄(κ)			H쇄(J)			L쇄(λ)									플라스미드량 비(Q:κ:J:λ)		
	Q39	K147	Q175	K213	Q38	E123	S131	Q160	T180	Q39	K147	Q175	K213	Q38	E123	T131	E160	S180	KiH	1:3:1:1	1:1:1:1	1:1:1:3
15	-	-	K	-	-	-	E	-	-	-	-	E	-	-	-	K	-	-	79.13	84.05	87.10	79.13



도면9p

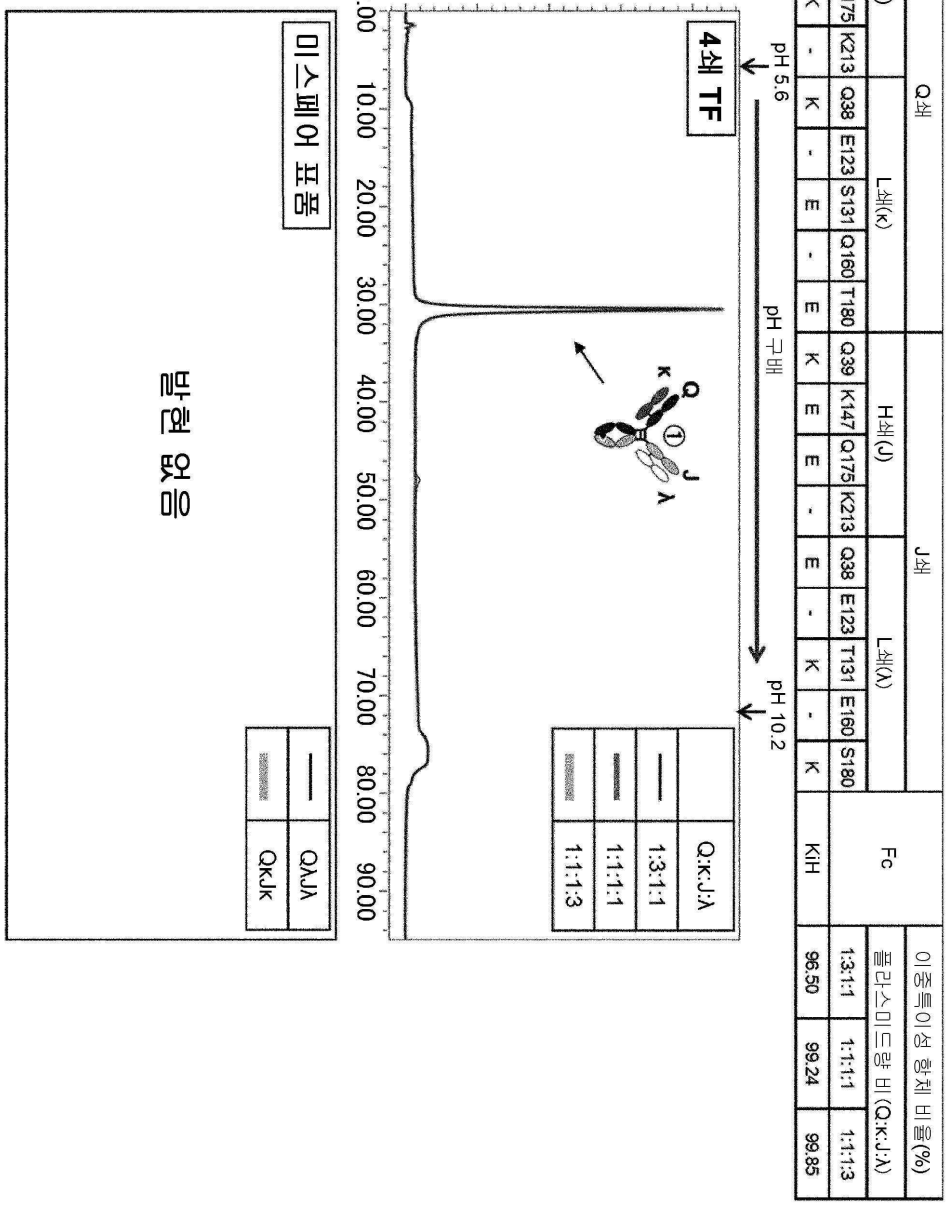

No.
Q쇄
H쇄(Q)
L쇄(κ)
J쇄
H쇄(J)
L쇄(λ)
Fc
이중특이성 항체 비율(%)
플라스미드량 비(Q:K:J:λ)
Q39 K147 Q175 K213 Q38 E123 S131 Q160 T180 Q39 K147 Q175 K213 Q38 E123 T131 E160 S180
KiH
1:3:1:1 1:1:1:1 1:1:1:3
16 - E E - - - K - K - - K - - - E - E
98.30 95.98 81.09
pH 5.6
pH 구배
pH 10.2
4쇄 TF
AU
0.025 0.020 0.015 0.010 0.005 0.000
0.00 10.00 20.00 30.00 40.00 50.00 60.00 70.00 80.00 90.00
Q K ① J λ
Q:K:J:λ
1:3:1:1
1:1:1:1
1:1:1:3
미스페어 표품
QλJλ
QKJK
목적 항체 물질

도면9q

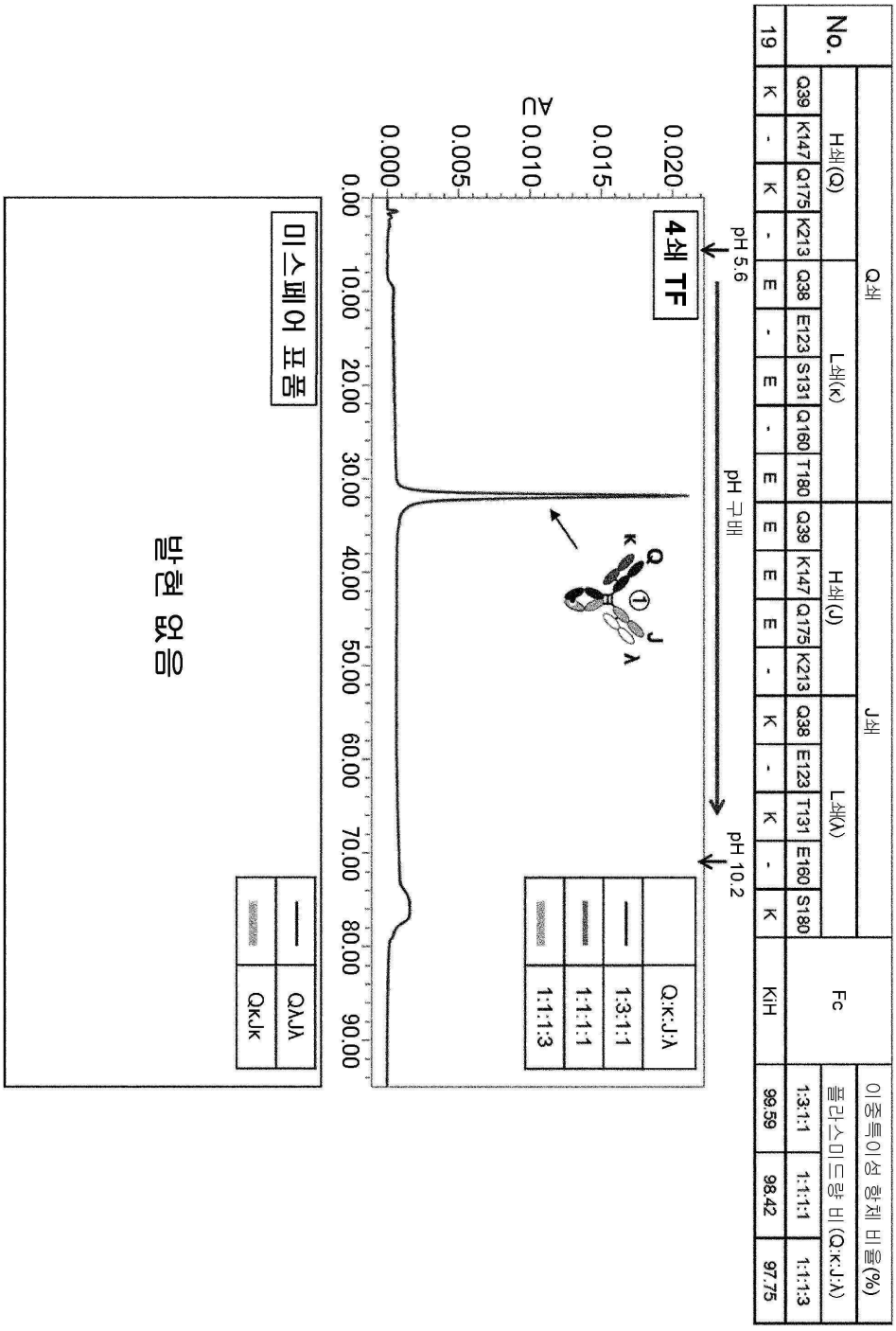

No.
Q쇄
H쇄(Q)
L쇄(κ)
J쇄
H쇄(J)
L쇄(λ)
Fc
이중특이성 항체 비율(%)
플라스미드량 비 (Q:κ:J:λ)
KiH
1:3:1:1
1:1:1:1
1:1:1:3
17
pH 5.6
pH 구배
pH 10.2
4쇄 TF
Q:κ:J:λ
1:3:1:1
1:1:1:1
1:1:1:3
미스페어 표품
QλJλ
QκJκ
QκJκ: 발현 없음
AU
0.00
10.00
20.00
30.00
40.00
50.00
60.00
70.00
80.00
90.00

도면9r

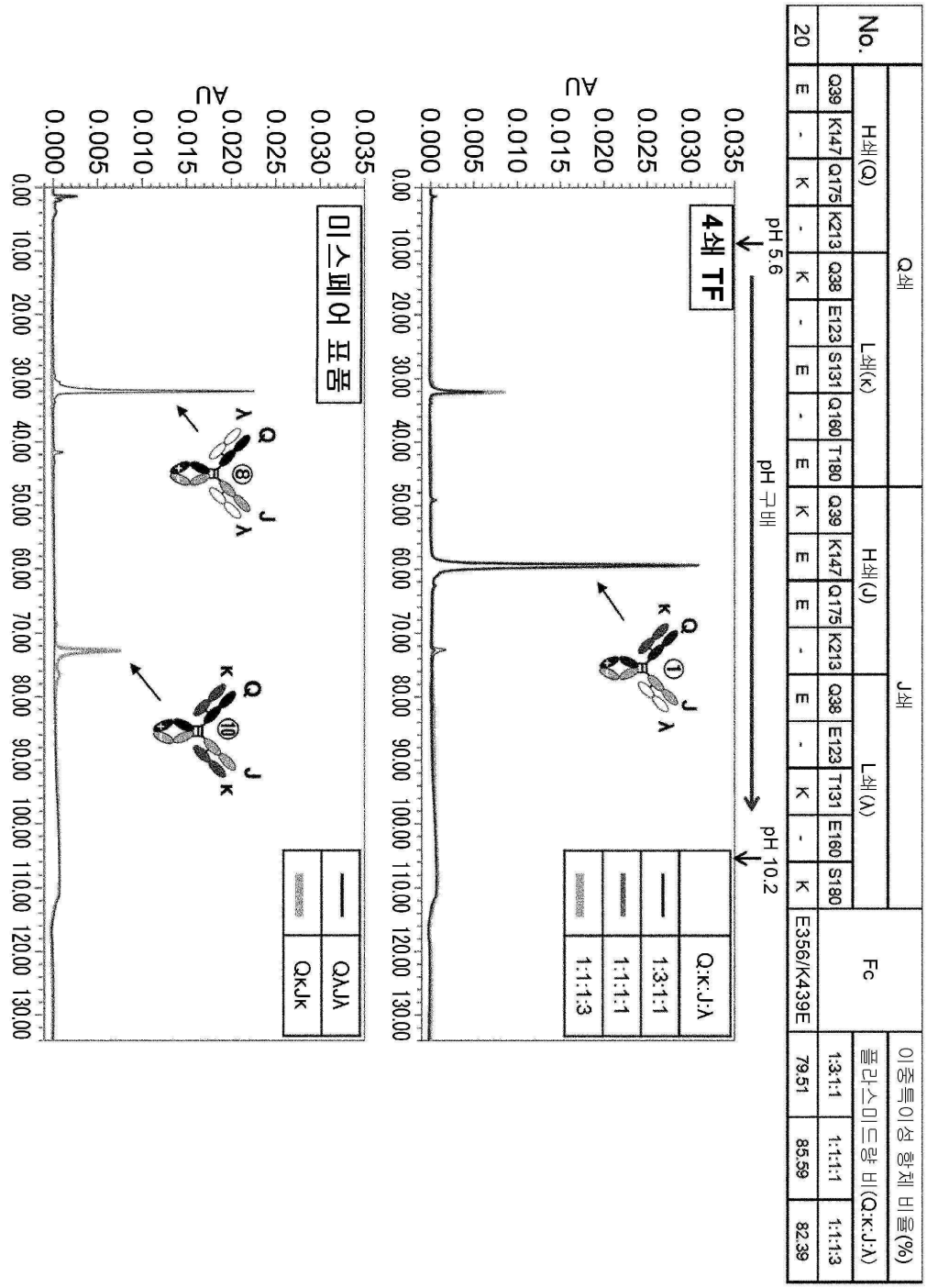
No.	Q쇄								J쇄								Fc		이중특이성 항체 비율(%)	
	H쇄(Q)			L쇄(κ)					H쇄(J)			L쇄(λ)							클라스미드량 비(Q:κ:J:λ)	
	Q39	K147	Q175	K213	Q38	E123	S131	Q160	T180	Q39	K147	Q175	K213	Q38	E123	T131	E160	S180	KiH	1:3:1:1	1:1:1:1	1:1:1:3
18	E	-	K	-	K	-	E	-	E	K	E	E	-	E	-	K	-	K	96.50	99.24	99.85	



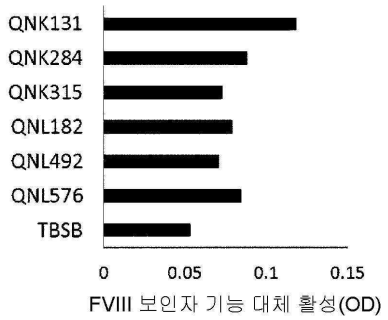
도면9s

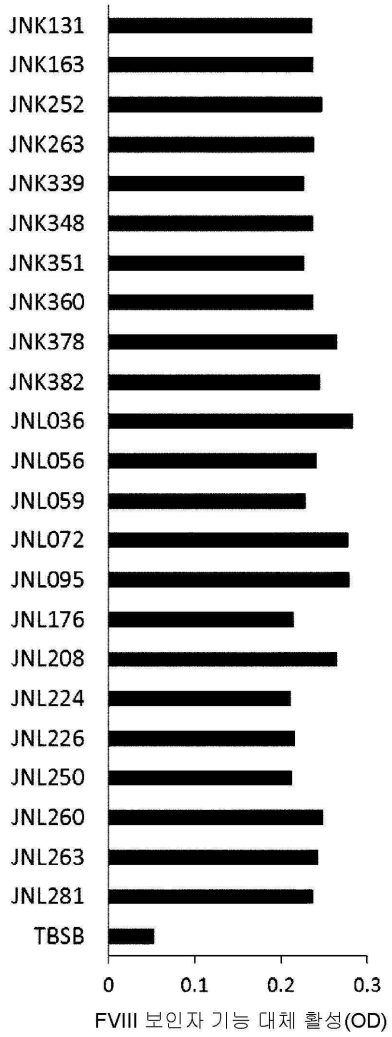

Q쇄
J쇄
No.
H쇄(Q)
L쇄(k)
H쇄(J)
L쇄(λ)
Fc
이중특이성 항체 비율(%)
Q39 K147 Q175 K213 Q38 E123 S131 Q160 T180 Q39 K147 Q175 K213 Q38 E123 T131 E160 S180
KiH
플라스미드량 비 (Q:K:J:λ)
19 K - K - E - E - E E E - K - K - K
99.59 98.42 97.75
1:3:1:1 1:1:1:1 1:1:1:3
pH 5.6
pH 구배
pH 10.2
4쇄 TF
Q:K:J:λ
1:3:1:1
1:1:1:1
1:1:1:3
AU
0.020
0.015
0.010
0.005
0.000
0.00 10.00 20.00 30.00 40.00 50.00 60.00 70.00 80.00 90.00
분획 용출
미스페어 표품
QAJλ
QKJK

도면9t


No.
Q쇄
H쇄(Q)
L쇄(κ)
J쇄
H쇄(J)
L쇄(λ)
Fc
이중특이성 항체 비율(%)
플라스미드량 비(Q:κ:J:λ)
Q39 K147 Q175 K213 Q38 E123 S131 Q160 T180 Q39 K147 Q175 K213 Q38 E123 T131 E160 S180 E356/K439E
1:3:1:1 1:1:1:1 1:1:1:3
79.51 85.59 82.39
20 E - K - K - E - E K E E - E K - K
pH 5.6
pH 구배
pH 10.2
4쇄 TF
Q:κ:J:λ
1:3:1:1
1:1:1:1
1:1:1:3
미스페어 표품
QAJA
QκJκ
AU
0.035
0.030
0.025
0.020
0.015
0.010
0.005
0.000
0.00 10.00 20.00 30.00 40.00 50.00 60.00 70.00 80.00 90.00 100.00 110.00 120.00 130.00

도면10





서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA

<120> MULTIPLE SPECIFIC ANTIGEN-BINDING MOLECULES HAVING THE ACTIVITY OF FUNCTIONALLY SUBSTITUTING FOR BLOOD COAGULATION FACTOR VIII (FVIII) AND PHARMACEUTICAL PREPARATIONS CONTAINING THEREOF AS

ACTIVE INGREDIENTS

<130> C1-A1716P

<150> JP 2017-189647

<151> 2017-09-29

<160> 287

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> An artificially synthesized sequence

<400> 1

Tyr Tyr Asp Ile Gln

1 5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 2

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

1 5 10 15

Gly

<210> 3

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 3

Arg Thr Gly Arg Glu Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 4

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 4

Asp Asn Asn Met Asp

1 5

<210> 5

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 5

Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe Gln

1 5 10 15

Asp

<210> 6

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 6

Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu

1 5 10

<210> 7

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 7

Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Gln Leu Ala

1 5 10

<210> 8

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 8

Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser

1 5

<210> 9

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 9

Gln Gln Tyr Ser Asp Pro Pro Leu Thr

1 5

<210> 10

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 10

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Arg Thr Gly Arg Glu Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

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

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

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

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

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

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

<210> 11

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 11

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu 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 Gln 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 Tyr 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 Lys 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 Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440

<210> 12

<211

> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 12

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

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> 13
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 13
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly

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

65 70 75 80

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

<210> 14
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 14

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Thr 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 Leu Asn Ser Tyr Leu Gly
85 90 95
Ile Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 15
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 15

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

Gln Pro Ala Ser Val Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Thr

20 25 30

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

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Lys Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Arg

85 90 95

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

100 105 110

<210> 16

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 16

Ser Ser Gly Leu Thr Gln Pro Pro Ser Leu Ser Val Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Ala Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Ala Trp Val Pro Asn Ser Gly Tyr

85 90 95

Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Val Thr Val Val

100 105

<210> 17

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 17

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

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

Ser Thr Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 18

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 18

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

35 40 45

Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Ala Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Ala Trp Val Pro Asn Ser Gly Tyr

85 90 95

Val Phe Gly Thr Gly Thr Gln Val Thr Val Val

100 105

<210> 19

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 19

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Lys Asn Phe Pro Trp

85 90 95

Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Phe Lys

100 105

<210> 20

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 20

Asn 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 Arg 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 Phe Thr Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr His Cys Gln Gln Ser Tyr Arg Ile Pro Trp
85 90 95

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

<210> 21

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 21

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

Asp Lys Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Gly Thr Ser
20 25 30

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

Phe Asp Thr Ser Asn Leu Glu Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Lys Ser Glu Thr Tyr Phe Thr Phe Ala Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Asn Ile Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Arg Gly Thr Lys Val Glu Ile Thr

100 105

<210> 22

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 22

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Gly Ser Gly Ala Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Asn Leu Gln Pro

65 70 75 80

Asp Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 23

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 23

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

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

<210> 24
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 24
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Ser

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 25

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 25

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

1 5 10 15

Glu Ser Gly Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asn Thr Arg

20 25 30

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

35 40 45

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

85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 26

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 26

Val Ile Trp Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

<210> 27
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 27
Asn Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Arg Ala Pro Arg Ser Leu Ile

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

<210> 28
<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 28

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Lys Trp
20 25 30

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

Asp Ser Ala Thr Asn Leu Arg 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 Leu Ala Phe Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Lys Ser Phe Pro Trp
85 90 95

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

<210> 29

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 29

Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

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

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

50 55 60

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

<210> 30
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 30
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Leu Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Thr Ala Arg Ile Pro Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Asn Lys Asn Val
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
35 40 45
Arg Asp Thr Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

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

<210> 31
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 31

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

1 5 10 15

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Glu Gly Asn His Ile Gly Asp Lys His Val

20 25 30

His Trp Tyr His Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Met Phe

35 40 45

Arg Asp Ala Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Leu Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Ala Val

85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Val

100 105

<210> 32

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 32

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

1 5 10 15

Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn His Leu

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Ala Ser Leu Arg

85 90 95

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

<210> 33

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 33

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

Arg Val Thr Val Ser Cys Asn Gly Gly Ser Ser Asn Ile Gly Thr Gly
20 25 30

Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Ile
35 40 45

Val Ile Phe Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Gly Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Val Ile Ala Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Arg Ser
85 90 95

Leu Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 34

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 34

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val

35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ile Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ala

85 90 95

Ser Ser Phe Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

100 105 110

<210> 35

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 35

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

1 5 10 15

Arg Val Asn Ile Ser Cys Ser Gly Ser Arg Ser Asn Ile Ala Asn Asn

20 25 30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln His Leu Pro Gly Thr Val Pro Lys Val Leu

35 40 45

Ile Ser Asp Asn Asp Gln Arg Ser Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Arg Met

85 90 95

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

100 105 110

<210> 36

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 36

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

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

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu
85 90 95

Ser Ala Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 37

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 37

Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Arg Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Arg
20 25 30

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

35 40 45

Val Tyr His Asp Asp Val Leu Ser Ser Gly Val Ser Gly Arg Phe Ser
50 55 60

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

100 105 110

<210> 38
<211> 109
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 38
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30
Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

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

100 105

<210> 39
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 39

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

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Ser Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Gly Thr Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Thr Val Thr Val Leu

100 105 110

<210> 40

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 40

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

1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Arg

85 90 95

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

100 105 110

<210> 41

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 41

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

1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Phe Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser

85 90 95

Asn Thr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

100 105

<210> 42

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 42

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 43

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 43

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 44

<211> 107

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 44

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Val Ser Val Ser Val Ala Arg Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Glu Gly Asn His Ile Gly Asp Lys His Val
20 25 30

His Trp Tyr His Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Met Phe
35 40 45

Arg Asp Ala Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Leu Ser Gly Ser

50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Tyr Thr
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Val
100 105

<210> 45

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 45

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

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

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

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

50 55 60

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

<210> 46
<211> 119

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 46

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

50 55 60
Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys
85 90 95
Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 47

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 47

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Gln
20 25 30

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

Tyr Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

<210> 48

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 48

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

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

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

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

50 55 60

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

<210> 49
<211> 123
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 49
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
20 25 30
Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 50

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 50

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

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

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

35 40 45

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

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

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

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr His Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 51

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 51

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

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

20 25 30

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

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 52
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 52

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

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

85 90 95

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

<210> 53

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 53

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

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

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

Tyr Arg Ala Asp Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

<210> 54

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 54

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

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

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

35 40 45

Tyr Arg Ala Asp Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 55

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 55

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 56

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 56

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

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

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

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

50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Thr Gly Arg Glu Tyr Asp Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

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

<210> 57

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 57

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

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

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

35 40 45

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

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

<210> 58
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 58
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
20 25 30
Asp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

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

100 105 110

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

<210> 59

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 59

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

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

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

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val
50 55 60

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

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

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

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

<210> 60

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 60

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

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

20 25 30

Asp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 61

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 61

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 62

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 62

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 63

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 63

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

<210> 64
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 64
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Arg Ser Val Arg Arg Glu
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

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

<210> 65

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 65

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

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

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

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

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

Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Asp Pro Pro Gly
85 90 95

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

<210> 66

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 66

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

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

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

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

50 55 60

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

Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Asp Pro Pro Gly
85 90 95

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

<210> 67

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 67

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

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

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

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

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

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

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

<210> 68

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 68

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Asp Pro Pro Gly

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 69

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 69

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Asp Pro Pro Gly
85 90 95

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

<210> 70

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 70

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

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

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

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

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

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Asp Pro Pro Gly
85 90 95

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

<210> 71

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 71

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala

65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Asp Pro Pro Gly

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 72

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 72

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala

65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Asp Pro Pro Gly

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 73

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 73

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 74

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 74

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

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Val Ile Tyr Asn Glu Glu Phe

50 55 60

Gln Asn Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Val Trp Gly Glu Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 75

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 75

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Arg Val Ile Ser Asn Glu Glu Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 76
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 76

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

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

85 90 95
Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Val Trp Gly Glu Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 77
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 77

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

1 5 10 15

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

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys
85 90 95
Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Val Trp Gly Glu Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 78
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 78
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys
85 90 95
Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Val Trp Gly Glu Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 79

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<

400> 79

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

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

<210> 80

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 80

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

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

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

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Val Ile Tyr Asn Glu Glu Phe

50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 81

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 81

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

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 82
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 82
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Glu Phe Thr His Asn
20 25 30
Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

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

100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 83
<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 83

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

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

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

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Val Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 84

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 84

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Val Ser Val Ser Val Ala Arg Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Glu Gly Asn His Ile Gly Asp Lys His Val
20 25 30

His Trp Tyr His Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Met Phe
35 40 45

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

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

<210> 85
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 85
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Val Ser Val Ser Val Ala Arg Gly Gln
1 5 10 15
Thr Ala Thr Ile Thr Cys Glu Gly Asn His Ile Gly Asp Lys His Val
20 25 30

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

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Val
100 105

<210> 86
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 86

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

<210> 87

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 87

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

Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ala Val Val

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Val

100 105

<210> 88

<211> 107

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 88

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Arg Asp Ala Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Leu Ser Gly Ser

50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Ala Glu Ala Gly

65 70 75 80

Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Tyr Thr

85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Val

100 105

<210> 89

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 89

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

1 5 10 15

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

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

<210> 90
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 90
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Val Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln

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

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

<210> 91

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 91

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

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Glu Gly Glu Gln Ile Gly Ser Lys Glu Val
20 25 30

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

Arg Asp Ala Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Leu Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Ala Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Tyr Thr
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Val
100 105

<210> 92

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 92

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

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Glu Gly Glu Gln Ile Gly Ser Lys Glu Val
20 25 30

His Trp Tyr His Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

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

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

<210> 93
<211> 106
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 93
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15
Thr Ala Thr Ile Thr Cys Glu Gly Asn Gln Ile Gly Glu Lys Glu Val
20 25 30

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

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Val
100 105

<210> 94
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 94

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

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Glu Gly Glu Gln Ile Gly Ser Lys Glu Val
20 25 30

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

Arg Asp Ala Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Leu Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Ala Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Tyr Thr
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Val
100 105

<210> 95

<211> 325

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 95

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
165 170 175

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

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

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320
Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 96

<211> 325

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 96

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu

195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

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

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300
Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Arg Lys Glu
305 310 315 320
Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 97
<211> 325
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 97
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

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

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 98

<211> 325

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> An artificially synthesized sequence

<400> 98

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

260 265 270

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

275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser

290 295 300

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

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 99

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 99

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 100

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 100

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Glu Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

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

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 101

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 101

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

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

<210> 102

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 102

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

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Lys Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80
Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val

85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

100 105

<210> 103

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 103

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 104

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 104

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Arg Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn

50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys

65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val

85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

100 105

<210> 105

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 105

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Arg Thr Asp Arg Glu Asp His Gly Trp Ile Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 106

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 106

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Ile Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 107

<211> 325

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 107

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300
Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Arg Lys Glu
305 310 315 320
Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210
> 108
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 108
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Arg Ser Val Arg Arg Glu
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Glu Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Asp Pro Pro Gly
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 109
<211> 119

<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 109

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

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

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

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Val Ile Tyr Asn Glu Glu Phe

50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Val Trp Gly Glu Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 110

<211> 325

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 110

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

50 55 60

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

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
        115                 120                 125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
    130                 135                 140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145                 150                 155                 160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
                165                 170                 175

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

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

Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Arg Lys Glu
```

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 111

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 111

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

1 5 10 15

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

20 25 30

His Trp Tyr His Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Met Phe

35 40 45

Arg Asp Ala Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Leu Ser Gly Ser

50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Ala Glu Ala Gly

65 70 75 80

Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Tyr Thr

85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Val

100 105

<210> 112

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 112

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Ile Gln Trp Val Arg Glu Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 113

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 113

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Asp Pro Pro Gly

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 114

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 114

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

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

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

35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Val Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Val Trp Gly Glu Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 115

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 115

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Val Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

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

20 25 30

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

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Val
100 105

<210> 116
<211> 325
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 116
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

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

100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

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

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

290 295 300
Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Arg Glu Glu
305 310 315 320
Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 117
<211> 325
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 117

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

260 265 270

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

275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser

290 295 300

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

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 118

<211> 325

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 118

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

260 265 270

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

275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser

290 295 300

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

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210

> 119

<211> 325

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 119

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Arg Lys Glu
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 120

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 120

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

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

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

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val
50 55 60

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

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

85 90 95

Ala Arg Arg Thr Gly Arg Glu Tyr Asp Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

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

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

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

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

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

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His
420 425 430
Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445
<210> 121
<211> 448
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 121
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

85 90 95

Ala Arg Arg Thr Gly Ser Glu Asp Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

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

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

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

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

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

Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 122

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 122

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

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

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

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Thr Gly Arg Glu Asp Gly Gly Trp His Phe Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

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

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

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

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Ala Leu His Ala His Tyr Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445

<210> 123

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 123

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Ile Gln Trp Val Arg Glu Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
130 135 140
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
145 150 155 160
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

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

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

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

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

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

Ala Leu His Ala His Tyr Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 124
<211> 447
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 124
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
20 25 30

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

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

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

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

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

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

Ala Leu His Ala His Tyr Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 125

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 125

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

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

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

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val
50 55 60

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

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

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

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
130 135 140

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

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr
210 215 220
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys
325 330 335

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Ala Leu His Ala His Tyr Thr Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445

<210> 126

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400

> 126

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

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

<210> 127
<211> 213
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 127
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Gln Ser Val Arg Arg Asp
20 25 30

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

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125
Ala Glu Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160

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

<210> 128
<211> 213
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<
220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 128
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Gln Ser Val Arg Arg Asp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Arg Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Ser Pro Leu Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr

115 120 125
Ala Glu Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175
Thr Leu Glu Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala

180 185 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205
Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 129
<211> 213
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 129
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Arg Ser Val Arg Arg Glu

20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Glu Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

145 150 155 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175
Thr Leu Glu Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205
Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210
> 130
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 130
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Arg Ser Val Arg Arg Glu
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Glu Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Asp Pro Pro Gly
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 Glu 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 Glu 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> 131
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 131
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Asp Pro Pro Gly

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 Glu 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 Glu 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> 132

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 132

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

Leu Ala Trp Tyr Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Arg Arg Glu Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Asp Pro Pro Gly
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 Glu 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 Glu 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> 133
<211> 214
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 133

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Asp Pro Pro Gly
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 Glu 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 Glu 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> 134

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 134

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

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

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

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

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

Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Asp Pro Pro Gly
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 Glu 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 Glu 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> 135

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 135

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala

65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Asp Pro Pro Gly

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 Glu 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 Glu 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> 136
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 136

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala
65 70 75 80
Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Arg Asp Pro Pro Gly
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 Glu 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 Glu 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> 137
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 137
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Arg Ser Val Arg Arg Asp

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

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 Glu 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 Glu 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> 138

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 138

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu 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 Glu 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

Glu Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln 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 Tyr 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 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415
Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His
420 425 430

Ala His Tyr Thr Arg Glu Glu Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 139
<211> 444
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 139
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Asn
20 25 30
Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45
Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Val Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
50 55 60
Gln Asn Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys
85 90 95
Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Val Trp Gly Glu 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 Glu 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
Glu Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln 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 Tyr 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 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His

420 425 430

Ala His Tyr Thr Arg Glu Glu Leu Ser Leu Ser Pro

435 440

<210> 140

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 140

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Arg Val Ile Ser Asn Glu Glu Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu 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 Glu 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

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

Ser Ser Leu Gly Thr Gln 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 Tyr 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 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His
420 425 430
Ala His Tyr Thr Arg Glu Glu Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 141
<211> 444
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 141
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gln Asn

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

85 90 95
Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Val Trp Gly Glu 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 Glu 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

Glu Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln 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 Tyr 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 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His

420 425 430

Ala His Tyr Thr Arg Glu Glu Leu Ser Leu Ser Pro

435 440

<210> 142

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 142

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Val Ile Tyr Asn Glu Glu Phe

50 55 60

Gln Asp Arg Leu Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Val Trp Gly Glu 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 Glu 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
Glu Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln 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 Tyr 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 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415
Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His
420 425 430
Ala His Tyr Thr Arg Glu Glu Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 143
<211> 444
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 143

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

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

65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys
85 90 95
Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Val Trp Gly Glu 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 Glu 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
Glu Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln 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 Tyr 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 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His

420 425 430

Ala His Tyr Thr Arg Glu Glu Leu Ser Leu Ser Pro

435 440

<210> 144

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 144

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Val Ile Tyr Asn Glu Glu Phe

50 55 60

Gln Asp Arg Leu Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Val Trp Gly Glu 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 Glu 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

Glu Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

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

<210> 145

<

211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 145

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

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

Glu Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln 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 Tyr 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 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His

420 425 430

Ala His Tyr Thr Arg Glu Glu Leu Ser Leu Ser Pro

435 440

<210> 146

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 146

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Val Trp Gly Glu 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 Glu 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

Glu Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln 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 Tyr 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 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His

420 425 430

Ala His Tyr Thr Arg Glu Glu Leu Ser Leu Ser Pro

435 440

<210> 147

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 147

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu 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 Glu 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
Glu Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln 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 Tyr 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 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His
420 425 430
Ala His Tyr Thr Arg Glu Glu Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 148
<211> 444
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 148

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gln Asn
20 25 30
Asn Met Asp Trp Val Arg Lys Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Val Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
50 55 60
Gln Asp Arg Leu Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Glu Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys
85 90 95
Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu 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 Glu 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
Glu Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln 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 Tyr 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 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His

420 425 430

Ala His Tyr Thr Arg Glu Glu Leu Ser Leu Ser Pro

435 440

<210> 149

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 149

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

1 5 10 15

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Glu Gly Asn His Ile Gly Asp Lys His Val

20 25 30

His Trp Tyr His Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Met Phe

35 40 45

Arg Asp Ala Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Leu Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Tyr Thr

85 90 95

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

100 105 110

Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala

115 120 125

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

130 135 140

Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Tyr Leu Lys Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr

180 185 190

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

195 200 205

Pro Thr Glu Cys Ser

210

<210> 150

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 150

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

1 5 10 15

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Glu Gly Asn His Ile Gly Asp Lys His Val

20 25 30

His Trp Tyr His Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Met Phe

35 40 45

Gln Asp Ala Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Leu Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Tyr Thr

85 90 95

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

100 105 110

Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala

115 120 125

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

130 135 140

Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Tyr Leu Lys Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr

180 185 190

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

195 200 205

Pro Thr Glu Cys Ser

210

<210> 151

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 151

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

1 5 10 15

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Thr Gly Asn His Ile Ser Asp Lys His Val

20 25 30

His Trp Tyr His Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Met Phe

35 40 45

Gln Asp Ala Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Leu Ser Gly Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Asp Tyr Thr

85 90 95

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

100 105 110

Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala

115 120 125

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

130 135 140

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

Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 152
<211> 212
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 152

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

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

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
115 120 125

Lys Ala Lys Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
130 135 140

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
145 150 155 160

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
165 170 175

Tyr Leu Lys Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
180 185 190

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

Thr Glu Cys Ser
210

<210> 153

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 153

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Val Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Glu Gly Glu Gln Ile Gly Ser Lys Glu Val
20 25 30

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

Arg Asp Ala Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Leu Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Ala Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Tyr Thr
85 90 95

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

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

Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 154
<211> 212
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 154
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Val Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15
Thr Ala Thr Ile Thr Cys Glu Gly Asn Gln Ile Gly Ser Arg Glu Val
20 25 30
His Trp Tyr His Glu Arg Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Met Phe
35 40 45

Arg Asp Ala Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Leu Ser Gly Ser
50 55 60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Ala Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Ala Ser Asp Ala Val Val
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Val Gly Gln Pro Lys Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
115 120 125
Lys Ala Lys Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
130 135 140
Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
145 150 155 160
Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
165 170 175

Tyr Leu Lys Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
180 185 190
Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
195 200 205
Thr Glu Cys Ser
210

<210> 155
<211> 213
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 155
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Val Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

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

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Ala Glu Ala Gly
65 70 75 80

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

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

Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 156
<211> 213
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 156
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15
Thr Ala Thr Ile Thr Cys Glu Gly Glu Gln Ile Gly Ser Lys Glu Val
20 25 30
His Trp Tyr His Glu Arg Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr

35 40 45

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

Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala
115 120 125
Asn Lys Ala Lys Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala
130 135 140
Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val
145 150 155 160
Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser
165 170 175

Ser Tyr Leu Lys Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr
180 185 190
Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala
195 200 205
Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 157
<211> 213
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 157
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

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

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

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

Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 158
<211> 212
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 158

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

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

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
115 120 125
Lys Ala Lys Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
130 135 140
Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
145 150 155 160
Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
165 170 175

Tyr Leu Lys Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
180 185 190
Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
195 200 205
Thr Glu Cys Ser
210
<210> 159
<211> 213
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 159

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

Thr Ala Thr Ile Thr Cys Glu Gly Glu Gln Ile Gly Ser Lys Glu Val
20 25 30

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

Arg Asp Ala Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Leu Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Ala Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Gly Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Tyr Thr
85 90 95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Val Gly Gln Pro Lys Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala
115 120 125

Asn Lys Ala Lys Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala
130 135 140

Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val
145 150 155 160

Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser
165 170 175

Ser Tyr Leu Lys Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr
180 185 190

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

Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 160

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 160

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

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

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

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Thr Gly Arg Glu Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

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

<210> 161

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 161

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

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

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 162

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 162

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 163

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 163

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5

<210> 164

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 164

Gln Gln Tyr Lys Arg Pro Leu Thr

1 5

<210> 165

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 165

Glu Gly Asn His Ile Gly Asp Lys His Val His

1 5 10

<210> 166

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 166

Arg Asp Ala Arg Arg Pro Ser

1 5

<210> 167

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 167

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Ala Val Val

1 5 10

<210> 168

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 168

Tyr Tyr Asp Ile Gln

1 5

<210> 169

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 169

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

1 5 10 15

Gly

<210> 170

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 170

Arg Thr Gly Arg Glu Tyr Asp Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 171

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 171

Tyr Tyr Asp Ala Gln

1 5

<210> 172

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 172

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

1 5 10 15

Gly

<210> 173

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 173

Arg Thr Gly Ser Glu Asp Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 174

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 174

Tyr Tyr Asp Ile Gln

1 5

<210> 175

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 175

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

1 5 10 15

Gly

<210> 176

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 176

Arg Thr Gly Arg Glu Asp Gly Gly Trp His Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 177

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 177

Tyr Tyr Asp Ile Gln

1 5

<210> 178

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 178

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

1 5 10 15

Gly

<210> 179

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 179

Arg Thr Gly Arg Glu Glu Gly Gly Trp Ile Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 180

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 180

Tyr Tyr Asp Ile Gln

1 5

<210> 181

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 181

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

1 5 10 15

Gly

<210> 182

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 182

Arg Thr Gly Arg Glu Glu Gly Gly Trp Ile Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 183

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 183

His Tyr Asp Ile Gln

1 5

<210> 184

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 184

Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 185

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 185

Arg Thr Asp Arg Glu Asp His Gly Trp Ile Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 186

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 186

Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Arg Asp Leu Ala
1 5 10

<210> 187

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 187

Gly Ala Ser Arg Arg Ala Thr
1 5

<210> 188

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 188

Gln Gln Tyr Lys Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 189

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 189

Arg Ala Thr Gln Ser Val Arg Arg Asp Leu Ala

1 5 10

<210> 190

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 190

Gly Ala Ser Arg Arg Ala Thr

1 5

<210> 191

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 191

Gln Gln Tyr Arg Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 192

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400>

192

Arg Ala Thr Gln Ser Val Arg Arg Asp Leu Ala

1 5 10

<210> 193

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 193

Gly Ala Ser Arg Arg Ala Thr

1 5

<210> 194

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 194

Gln Gln Tyr Arg Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 195

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 195

Arg Ala Ser Arg Ser Val Arg Arg Glu Leu Ala

1 5 10

<210> 196

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 196

Gly Ala Ser Thr Arg Glu Thr

1 5

<210> 197

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 197

Gln Gln Tyr Arg Asp Pro Leu Thr

1 5

<210> 198

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 198

Arg Ala Ser Arg Ser Val Arg Arg Glu Leu Ala

1 5 10

<210> 199

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 199

Gly Ala Ser Thr Arg Glu Thr

1 5

<210> 200

<211> 9

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 200

Gln Gln Tyr Arg Asp Pro Pro Gly Thr

1 5

<210> 201

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 201

Arg Ala Ser Arg Ser Val Arg Arg Glu Leu Ala

1 5 10

<210> 202

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 202

Gly Ala Ser Thr Arg Glu Thr

1 5

<210> 203

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 203

Gln Gln Tyr Arg Asp Pro Pro Gly Thr

1 5

<210> 204

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 204

Arg Ala Thr Arg Ser Val Arg Arg Asp Leu Ala

1 5 10

<210> 205

<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 205
Gly Ala Ser Arg Arg Glu Thr
1 5

<210> 206
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 206
Gln Gln Tyr Arg Asp Pro Pro Gly Thr
1 5

<210> 207
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 207

Arg Ala Ser Arg Ser Val Arg Arg Glu Leu Ala
1 5 10

<210> 208
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> An artificially synthesized sequence
<400> 208
Gly Ala Ser Thr Arg Glu Thr
1 5

<210> 209

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 209

Gln Gln Tyr Arg Asp Pro Pro Gly Thr

1 5

<210> 210

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 210

Arg Ala Ser Arg Ser Val Arg Arg Glu Leu Ala

1 5 10

<210> 211

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 211

Gly Ala Ser Thr Arg Glu Thr

1 5

<210> 212

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 212

Gln Gln Tyr Arg Asp Pro Pro Gly Thr

1 5

<210> 213

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 213

Arg Ala Ser Arg Ser Val Arg Arg Glu Leu Ala

1 5 10

<210> 214

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 214

Gly Ala Ser Thr Arg Glu Thr

1 5

<210> 215

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 215

Gln Gln Tyr Arg Asp Pro Pro Gly Thr

1 5

<210> 216

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 216

Arg Ala Ser Arg Ser Val Arg Arg Glu Leu Ala

1 5 10

<210> 217

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 217

Gly Ala Ser Thr Arg Glu Thr

1 5

<210> 218

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 218

Gln Gln Tyr Arg Asp Pro Pro Gly Thr

1 5

<210> 219

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 219

Arg Ala Thr Arg Ser Val Arg Arg Asp Leu Ala

1 5 10

<210> 220

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 220

Gly Ala Ser Arg Arg Glu Thr

1 5

<210> 221

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 221

Gln Gln Tyr Arg Asp Pro Pro Gly Thr

1 5

<210> 222

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 222

Asp Asn Asn Met Asp

1 5

<210> 223

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 223

Asp Ser Asn Thr Arg Ser Gly Thr Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe Gln

1 5 10 15

Asp

<210> 224

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 224

Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu

1 5 10

<210> 225

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 225

Asn Asn Asn Met Asp

1 5

<210> 226

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 226

Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Val Ile Tyr Asn Glu Glu Phe Gln

1 5 10 15

Asn

<210> 227

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 227

Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Val

1 5 10

<210> 228

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 228

Asp Asn Asn Met Asp

1 5

<210> 229

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 229

Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Arg Val Ile Ser Asn Glu Glu Phe Gln

1 5 10 15

Asp

<210> 230

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 230

Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu

1 5 10

<210> 231

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 231

Gln Asn Asn Met Asp

1 5

<210> 232

<211> 17

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 232

Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Val Ile Tyr Asn Glu Glu Phe Gln

1 5 10 15

Gln

<210> 233

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 233

Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Val

1 5 10

<210> 234

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 234

Gln Asn Asn Met Asp

1 5

<210> 235

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 235

Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Val Ile Tyr Asn Glu Glu Phe Gln

1 5 10 15

Asp

<210> 236

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 236

Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Val

1 5 10

<210> 237

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 237

His Asn Asn Met Asp

1 5

<210> 238

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 238

Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Arg Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe Gln

1 5 10 15

Asp

<210> 239

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 239

Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Val

1 5 10

<210> 240

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 240

Gln Asn Asn Met Asp

1 5

<210> 241

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 241

Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Val Ile Tyr Asn Glu Glu Phe Gln

1 5 10 15

Asp

<210> 242

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 242

Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Val

1 5 10

<210> 243

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 243

Gln Asn Asn Met Asp

1 5

<210> 244

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 244

Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Val Ile Tyr Asn Glu Glu Phe Gln

1 5 10 15

Asp

<210> 245

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 245

Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu

1 5 10

<210> 246

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 246

Gln Asn Asn Met Asp

1 5

<210> 247

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 247

Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Val Ile Tyr Asn Glu Lys Phe Gln

1 5 10 15

Asp

<210> 248

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 248

Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Val

1 5 10

<210> 249

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 249

His Asn Asn Met Asp

1 5

<210> 250

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 250

Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Arg Ser Ile Tyr Asn Arg Glu Phe Gln

1 5 10 15

Asp

<210> 251

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 251

Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu

1 5 10

<210> 252

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 252

Gln Asn Asn Met Asp

1 5

<210> 253

<211> 17

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 253

Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Val Ile Tyr Asn Glu Glu Phe Gln

1 5 10 15

Asp

<210> 254

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 254

Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu

1 5 10

<210> 255

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 255

Glu Gly Asn His Ile Gly Asp Lys His Val His

1 5 10

<210> 256

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 256

Arg Asp Ala Arg Arg Pro Ser

1 5

<210> 257

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 257

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Tyr Thr Val

1 5 10

<210> 258

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 258

Glu Gly Asn His Ile Gly Asp Lys His Val His

1 5 10

<210> 259

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 259

Gln Asp Ala Arg Arg Pro Ser

1 5

<210> 260

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 260

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Tyr Thr Val

1 5 10

<210> 261

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 261

Thr Gly Asn His Ile Ser Asp Lys His Val His

1 5 10

<210> 262

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 262

Gln Asp Ala Arg Arg Pro Ser

1 5

<210> 263

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 263

Gln Val Trp Asp Ser Ser Asp Tyr Thr Val

1 5 10

<210> 264

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 264

Glu Gly Asn Gln Ile Ser Gln Lys Gln Val His

1 5 10

<210> 265

<211> 7

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 265

Arg Asp Ala Arg Arg Pro Ser

1 5

<210> 266

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 266

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ala Val Val

1 5

<210> 267

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 267

Glu Gly Glu Gln Ile Gly Ser Lys Glu Val His

1 5 10

<210> 268

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 268

Arg Asp Ala Arg Arg Pro Ser

1 5

<210> 269

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 269

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Tyr Thr Val

1 5 10

<210> 270

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 270

Glu Gly Asn Gln Ile Gly Ser Arg Glu Val His

1 5 10

<210> 271

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 271

Arg Asp Ala Arg Arg Pro Ser

1 5

<210> 272

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 272

Gln Val Trp Ala Ser Asp Ala Val Val

1 5

<210> 273

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 273

Glu Gly Glu Gln Ile Gly Ser Lys Glu Val His

1 5 10

<210> 274

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 274

Arg Asp Ala Arg Arg Pro Ser

1 5

<210> 275

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 275

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Tyr Thr Val

1 5 10

<210> 276

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 276

Glu Gly Glu Gln Ile Gly Ser Lys Glu Val His

1 5 10

<210> 277

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 277

Arg Asp Ala Arg Arg Pro Ser

1 5

<210> 278

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 278

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Tyr Thr Val

1 5 10

<210> 279

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 279

Glu Gly Glu Gln Ile Gly Ser Lys Glu Val His

1 5 10

<210> 280

<211> 7

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 280

Arg Asp Ala Arg Arg Pro Ser

1 5

<210> 281

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 281

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Tyr Thr Val

1 5 10

<210> 282

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 282

Glu Gly Asn Gln Ile Gly Glu Lys Glu Val His

1 5 10

<210> 283

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 283

Arg Asp Ala Arg Arg Pro Ser

1 5

<210> 284

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 284

Gln Val Trp Ala Ser Asp Ala Val Val

1 5

<210> 285

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 285

Glu Gly Glu Gln Ile Gly Ser Lys Glu Val His

1 5 10

<210> 286

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 286

Arg Asp Ala Arg Arg Pro Ser

1 5

<210> 287

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> An artificially synthesized sequence

<400> 287

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Tyr Thr Val

1 5 10