



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0042137
(43) 공개일자 2022년04월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07K 14/705 (2006.01)
C07K 14/725 (2006.01) C07K 16/30 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2833 (2013.01)
A61K 39/001188 (2018.08)
(21) 출원번호 10-2022-7003658
(22) 출원일자(국제) 2020년07월02일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년02월03일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/040642
(87) 국제공개번호 WO 2021/003357
국제공개일자 2021년01월07일
(30) 우선권주장
62/870,232 2019년07월03일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
리제너론 파아마슈티컬스, 인크.
미국 뉴욕 10591-6707 테리타운 올드 소오 밀 리버
로드 777
(72) 발명자
브레이, 케빈, 에이.
미국 10591 뉴욕주 테리타운 올드 소오 밀 리버
로드 777 리제너론 파아마슈티컬스, 인크. 내
델피노, 프랭크
미국 10591 뉴욕주 테리타운 올드 소오 밀 리버
로드 777 리제너론 파아마슈티컬스, 인크. 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

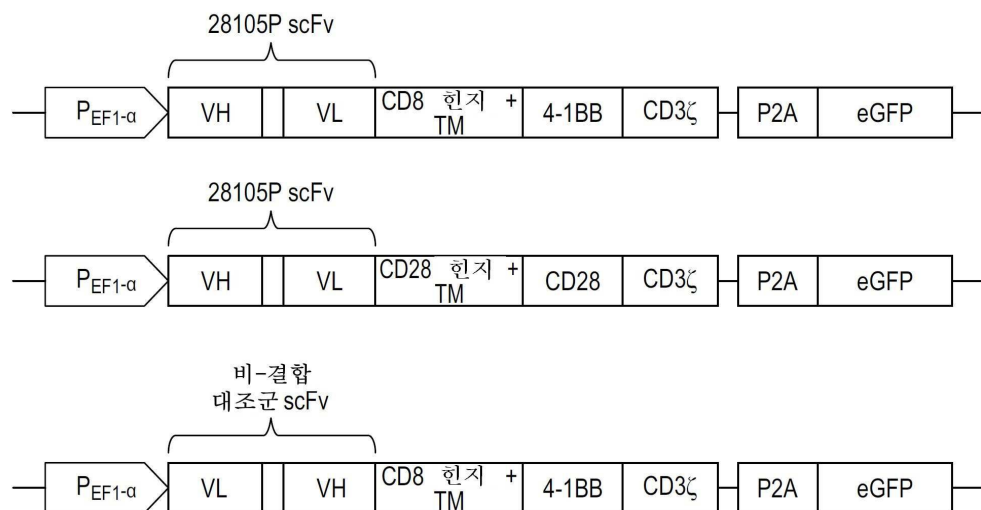
전체 청구항 수 : 총 75 항

(54) 발명의 명칭 항-뉴욕 식도 편평 세포 암종 1 (NY-ESO-1) 항원-결합 단백질 및 이의 사용 방법

(57) 요약

본 개시내용은 HLA-디스플레이된 뉴욕 식도 편평세포 암종 1(NY-ESO-1) 펩타이드에 특이적으로 결합하는 항원-결합 단백질 및 이러한 결합 단백질을 사용하는 치료 및 진단 방법을 제공한다. 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 HLA-디스플레이된 NY-ESO-1에 고도의 특이성으로 결합하고, 2개, 3개, 4개, 5개 이상의 아미노산이 상이한 HLA-디스플레이된 펩타이드에 결합하지 않는다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)
C07K 14/7051 (2013.01)
C07K 14/70521 (2013.01)
C07K 14/70578 (2013.01)
C07K 16/3076 (2013.01)
C07K 2317/24 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)
C07K 2319/02 (2013.01)
C07K 2319/03 (2013.01)

(72) 발명자

더릴로, 데이비드

미국 10591 뉴욕주 테리타운 올드 소오 밀 리버 로드 777 리제너론 파아마슈티컬스, 인크. 내

프랭클린, 매튜, 씨.

미국 10591 뉴욕주 테리타운 올드 소오 밀 리버 로드 777 리제너론 파아마슈티컬스, 인크. 내

커쉬너, 제시카

미국 10591 뉴욕주 테리타운 올드 소오 밀 리버 로드 777 리제너론 파아마슈티컬스, 인크. 내

맥도널드, 더글라스

미국 10591 뉴욕주 테리타운 올드 소오 밀 리버 로드 777 리제너론 파아마슈티컬스, 인크. 내

(30) 우선권주장

63/020,177 2020년05월05일 미국(US)
 63/021,826 2020년05월08일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

항원-결합 단백질로서, 서열번호 271의 M160, W161 및 Q164로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산에 상응하는 적어도 하나의 아미노산에서 HLA-A2:뉴욕 식도 편평세포 암종 1 펩타이드(HLA-A2:New York esophageal squamous cell carcinoma 1 peptide)(NY-ESO-1 펩타이드) 복합체에 특이적으로 결합하는, 항원-결합 단백질.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 단리된 항원-결합 단백질은 HLA-A2 제시된 NY-ESO-1 폴리펩타이드의 구조적 에피토프에 특이적으로 결합하는, 항원-결합 단백질.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 적어도 하나의 아미노산은 적어도 2개의 아미노산인, 항원-결합 단백질.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 적어도 하나의 아미노산은 3개의 아미노산인, 항원-결합 단백질.

청구항 5

HLA-A2:NY-ESO-1 157-165 펩타이드 복합체에 특이적으로 결합하는 항원-결합 단백질로서, 상기 단리된 항원-결합 단백질은 4.0Å 이상의 분해능에서 X-선 결정학에 의해 결정된 바와 같은 상기 NY-ESO-1 157-165 펩타이드의 아미노산 M160, W161 및 Q164와 상호작용하는, 항원-결합 단백질.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 분해능은 3.5Å 이상인, 항원-결합 단백질.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 분해능은 3.3Å 이상인, 항원-결합 단백질.

청구항 8

항원-결합 단백질로서, HLA-A2:NY-ESO-1 157-165 펩타이드 복합체에 특이적으로 결합하지만 BCL9L 1351-1359(서열번호 273), GRID1 7-15(서열번호 274), ZDHHC1 376-384(서열번호 276), ITCH 807-815(서열번호 277) 및 URB1 1853-1861(서열번호 280)로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 표적외 펩타이드에 특이적으로 결합하지 않되, i) 상기 하나 이상의 표적외 펩타이드로 펄스화된 세포에 대한 상기 항원-결합 단백질 결합 대 ii) 펄스화되지 않은 세포의 비는 약 9 미만인, 항원-결합 단백질.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 비는 약 8 미만인, 항원-결합 단백질.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 비는 약 7 미만인, 항원-결합 단백질.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 비는 약 6 미만인, 항원-결합 단백질.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 비는 약 5 미만인, 항원-결합 단백질.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 비는 약 4 미만인, 항원-결합 단백질.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 비는 약 3 미만인, 항원-결합 단백질.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 비는 약 2 미만인, 항원-결합 단백질.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원-결합 단백질은 25℃에서 표면 플라스몬 공명 검정에서 측정된 바와 같이 약 1nM 미만의 결합 해리 평형 상수(K_D)로 단량체 HLA-A2:NY-ESO-1 157-165 펩타이드 복합체에 결합하는, 항원-결합 단백질.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 NY-ESO-1 펩타이드는 SLLMWITQC(서열번호 269) 또는 SLLMWITQV(서열번호 291)의 아미노산 서열을 포함하는, 항원-결합 단백질.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원-결합 단백질은 전장 항체, Fab, Fab', (Fab')₂, Fv, 단일 사슬 Fv(scFv), T-바디 작제물 또는 키메라 항원 수용체(CAR)인, 항원-결합 단백질.

청구항 19

제19항에 있어서, 상기 항원-결합 단백질은 CAR인, 항원-결합 단백질.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 CAR은 중쇄 가변 영역(LCVR), 경쇄 가변 영역(LCVR), 힌지 영역, 막관통 도메인, 공자극 도메인 및 신호전달 도메인을 포함하는, 항원-결합 단백질.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 공자극 도메인은 4-1BB 공자극 도메인인, 항원-결합 단백질.

청구항 22

제20항에 있어서, 상기 공자극 도메인은 CD28 공자극 도메인인, 항원-결합 단백질.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원-결합 단백질은 인간 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편인, 항원-결합 단백질.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 표 1에 열거된 중쇄 가변 영역(HCVR) 서열 중 어느 하나에 포함된 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(CDR)(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3) 및 표 1에 열거된 경쇄 가변 영역(LCVR) 서열 중 하나에 포함된 3개의 경쇄 CDR(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하는, 항원-결합 단백질.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 HCVR 서열은 서열번호 2, 22, 42, 142 및 250으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 항원-

결합 단백질.

청구항 26

제24항에 있어서, 상기 LCVR 서열은 서열번호 10, 30, 50, 150 및 260으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 항원-결합 단백질.

청구항 27

제24항에 있어서, 상기 HCVR/LCVR 서열은 서열번호 2/10, 22/30, 42/50, 62/70, 82/90, 102/110, 122/130, 142/150, 162/170, 180/186, 196/203, 211/219, 230/238 및 250/258로 이루어진 군으로부터 선택되는, 항원-결합 단백질.

청구항 28

제24항에 있어서, 상기 HCVR/LCVR 서열은 서열번호 2/10, 22/30, 42/50, 142/150 및 250/258로 이루어진 군으로부터 선택되는, 항원-결합 단백질.

청구항 29

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 표 1에 열거된 HCVR 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 HCVR을 포함하는, 항원-결합 단백질.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 HCVR 서열은 서열번호 2, 22, 42, 142 및 250으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 항원-결합 단백질.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 표 1에 열거된 LCVR 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 LCVR을 포함하는, 항원-결합 단백질.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 LCVR 서열은 서열번호 10, 30, 50, 150 및 260으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 항원-결합 단백질.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, (a) 표 1에 열거된 HCVR 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 HCVR; 및 (b) 표 1에 열거된 LCVR 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 LCVR을 포함하는, 항원-결합 단백질.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 HCVR/LCVR 서열은 서열번호 2/10, 22/30, 42/50, 62/70, 82/90, 102/110, 122/130, 142/150, 162/170, 180/186, 196/203, 211/219, 230/238 및 250/258로 이루어진 군으로부터 선택되는, 항원-결합 단백질.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 HCVR/LCVR 서열은 서열번호 2/10, 22/30, 42/50, 142/150 및 250/258로 이루어진 군으로부터 선택되는, 항원-결합 단백질.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서,

(a) 서열번호 4, 24, 44, 64, 84, 104, 124, 144, 164, 213, 232 및 252로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 HCDR1 도메인;

(b) 서열번호 6, 26, 46, 66, 86, 106, 126, 146, 166, 182, 199, 215, 234 및 254로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 HCDR2 도메인;

(c) 서열번호 8, 28, 48, 68, 88, 108, 128, 148, 168, 184, 201, 217, 236 및 256으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 HCDR3 도메인;

(d) 서열번호 12, 32, 52, 72, 92, 112, 132, 152, 172, 188, 221, 240 및 260으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 LCDR1 도메인;

(e) 서열번호 14, 34, 54, 74, 94, 114, 134, 154, 174, 242 및 262로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 LCDR2 도메인; 및

(f) 서열번호 16, 36, 56, 76, 96, 116, 136, 156, 190, 205, 224, 244 및 264로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 LCDR3 도메인

을 포함하는, 항원-결합 단백질.

청구항 37

제1항 내지 제28항 및 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원-결합 단백질은 표 1에 열거된 HCVR 서열에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 포함하는 HCVR을 포함하는, 항원-결합 단백질.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 항원-결합 단백질은 표 1에 열거된 HCVR 서열에 대해 적어도 90%의 서열 동일성을 포함하는 HCVR을 포함하는, 항원-결합 단백질.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 단리된 항원-결합 단백질은 표 1에 열거된 HCVR 서열에 대해 적어도 95%의 서열 동일성을 포함하는 HCVR을 포함하는, 항원-결합 단백질.

청구항 40

제1항 내지 제28항 및 제36항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원-결합 단백질은 표 1에 열거된 LCVR 서열에 대해 적어도 80%의 서열 동일성을 포함하는 LCVR을 포함하는, 항원-결합 단백질.

청구항 41

제40항에 있어서, 상기 단리된 항원-결합 단백질은 표 1에 열거된 LCVR 서열에 대해 적어도 90%의 서열 동일성을 포함하는 LCVR을 포함하는, 항원-결합 단백질.

청구항 42

제38항에 있어서, 상기 항원-결합 단백질은 표 1에 열거된 LCVR 서열에 대해 적어도 95%의 서열 동일성을 포함하는 LCVR을 포함하는, 항원-결합 단백질.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 따른 항원-결합 단백질에 대한 결합에 대해 경쟁하는 항원-결합 단백질.

청구항 44

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 따른 항원-결합 단백질과 동일한 에피토프에 결합하는 항원-결합 단백질.

청구항 45

검출 가능한 모이어티를 포함하는 제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 따른 항원-결합 단백질.

청구항 46

약제학적 조성물로서, 제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 따른 HLA-A2:NY-ESO-1에 결합하는 항원-결합 단백질

및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 47

단리된 폴리뉴클레오타이드 분자로서, 제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 제시된 항원-결합 단백질의 HCVR을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하는, 단리된 폴리뉴클레오타이드 분자.

청구항 48

단리된 폴리뉴클레오타이드 분자로서, 제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 제시된 항원-결합 단백질의 LCVR을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함하는, 단리된 폴리뉴클레오타이드 분자.

청구항 49

제47항 또는 제48항의 폴리뉴클레오타이드 분자를 포함하는 벡터.

청구항 50

제47항 또는 제48항의 폴리뉴클레오타이드 분자 또는 제49항의 벡터를 발현하는 세포.

청구항 51

NY-ESO-1-관련 질환 또는 장애를 갖는 대상체를 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 제1항 내지 45항 중 어느 한 항에 제시된 항원-결합 단백질 또는 제46항의 약제학적 조성물 또는 제50항의 세포를 상기 대상체에게 투여하여 상기 대상체를 치료하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 52

제51항에 있어서, 상기 NY-ESO-1-관련 질환 또는 장애는 NY-ESO-1-관련 암인, 방법.

청구항 53

제52항에 있어서, 상기 NY-ESO-1-관련 암은 지방육종, 신경아세포종, 골수종, 전이성 흑색종, 활막 육종, 방광암, 식도암, 간세포암, 두경부암, 비-소세포 폐암, 난소암, 전립선암, 유방암, 성상세포 종양, 다형성 교아종, 역형성 성상세포종, 뇌 종양, 나팔관암, 난소 상피암, 원발성 복막강암, 진행성 고형 종양, 연조직 육종, 흑색종, 육종, 골수이형성 증후군, 급성 골수성 백혈병, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 호지킨병, 다발성 골수종, 활막 육종, 전이성 고형 종양, 식도암, 횡문근육종, 진행성 점액성, 원형세포 지방육종, 전이성 흑색종 또는 재발성 비-소세포 폐암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 54

제51항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원-결합 단백질은 제2 치료제와 함께 조합하여 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 55

제54항에 있어서, 상기 제2 치료제는 PD-1 저해제, CTLA-4 저해제, 종양 특이적 항원에 대한 항체, 바이러스-감염된-세포 항원에 대한 항체, PD-L1 저해제, CD20 저해제, CD20 및 CD3에 대한 이중특이성 항체, 식이 보충제, 예컨대, 항산화제, VEGF 길항제, 화학치료제, 세포독성제, 수술, 방사선, NSAID, 코르티코스테로이드 및 상기 질환 또는 장애와 관련된 적어도 하나의 증상을 개선하는데 유용한 임의의 기타 요법으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 56

제51항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원-결합 단백질은 피하로, 정맥내로, 피부내로, 복강내로, 경구로, 근육내로 또는 두개내로 투여되는, 방법.

청구항 57

제51항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원-결합 단백질은 대상체의 약 0.1 mg/kg 체중 내지 약

100 mg/kg 체중의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 58

키메라 항원 수용체(CAR)를 암호화하는 단리된 핵산 분자로서, 상기 CAR은 HLA-A2 제시된 뉴욕 식도 편평세포 암종 1 펩타이드(NY-ESO-1 펩타이드)의 구조적 에피토프에 특이적으로 결합하는 세포의 결합 도메인, 막관통 도메인 및 세포내 신호전달 도메인을 포함하는, 단리된 핵산 분자.

청구항 59

제58항에 있어서, 상기 세포의 결합 도메인은 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질인, 단리된 핵산 분자.

청구항 60

제59항에 있어서, 상기 항원-결합 단백질은 표 1에 열거된 중쇄 가변 영역(HCVR) 서열 중 어느 하나에 포함된 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(CDR)(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3); 및 표 1에 열거된 경쇄 가변 영역(LCVR) 서열 중 어느 하나에 포함된 3개의 경쇄 CDR(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)를 포함하는, 단리된 핵산 분자.

청구항 61

제58항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원-결합 단백질은 표 1에 열거된 HCVR 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 HCVR을 포함하는, 단리된 핵산 분자.

청구항 62

제58항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원-결합 단백질은 표 1에 열거된 LCVR 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 LCVR을 포함하는, 단리된 핵산 분자.

청구항 63

제58항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원-결합 단백질은 (a) 표 1에 열거된 HCVR 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 HCVR; 및 (b) 표 1에 열거된 LCVR 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 LCVR을 포함하는, 단리된 핵산 분자.

청구항 64

제58항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원-결합 단백질은,

- (a) 서열번호 4, 24, 44, 64, 84, 104, 124, 144, 164, 213, 232 및 252로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 HCDR1 도메인;
 - (b) 서열번호 6, 26, 46, 66, 86, 106, 126, 146, 166, 182, 199, 215, 234 및 254로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 HCDR2 도메인;
 - (c) 서열번호 8, 28, 48, 68, 88, 108, 128, 148, 168, 184, 201, 217, 236 및 256으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 HCDR3 도메인;
 - (d) 서열번호 12, 32, 52, 72, 92, 112, 132, 152, 172, 188, 221, 240 및 260으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 LCDR1 도메인;
 - (e) 서열번호 14, 34, 54, 74, 94, 114, 134, 154, 174, 242 및 262로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 LCDR2 도메인; 및
 - (f) 서열번호 16, 36, 56, 76, 96, 116, 136, 156, 190, 205, 224, 244 및 264로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 LCDR3 도메인
- 을 포함하는, 단리된 핵산 분자.

청구항 65

제58항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원-결합 단백질은 서열번호 2/10, 22/30, 42/50, 62/70, 82/90, 102/110, 122/130, 142/150, 162/170, 180/186, 196/203, 211/219, 230/238 및 250/258로 이루어진 군

으로부터 선택되는 HCVR/LCVR 아미노산 서열 쌍을 포함하는, 단리된 핵산 분자.

청구항 66

제58항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원-결합 단백질은 서열번호 2/10, 22/30, 42/50, 142/150 및 250/258로 이루어진 군으로부터 선택되는 HCVR/LCVR 아미노산 서열 쌍을 포함하는, 단리된 핵산 분자.

청구항 67

제58항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 표 2에 열거된 서열 중 어느 하나를 포함하는, 단리된 핵산 분자.

청구항 68

제58항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원-결합 단백질은 scFv인, 단리된 핵산 분자.

청구항 69

제58항 내지 제68항 중 어느 한 항에 다른 단리된 핵산 분자를 포함하는 벡터.

청구항 70

제58항 내지 제68항 중 어느 한 항에 따른 단리된 핵산 분자 또는 제69항의 벡터를 포함하는 단리된 면역 효과기 세포.

청구항 71

제70항에 있어서, T-바디(T-body)인, 단리된 면역 효과기 세포.

청구항 72

제70항 또는 제71항에 있어서, 상기 세포는 상기 CAR을 발현하는, 단리된 면역 효과기 세포.

청구항 73

NY-ESO-1-관련 질환 또는 장애가 있는 대상체를 치료하는 방법으로서, 제70항 내지 제72항 중 어느 한 항에 따른 면역 효과기 세포를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 74

제73항에 있어서, 상기 NY-ESO-1-관련 질환 또는 장애는 NY-ESO-1-관련 암인, 방법.

청구항 75

제73항 또는 제74항에 있어서, 상기 항원-결합 단백질은 제2 치료제와 조합하여 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원

[0002]

본 출원은 2019년 7월 3일자로 출원된 미국 특허 가출원 제62/870,232호, 2020년 5월 5일자로 출원된 미국 특허 가출원 제63/020,177호 및 2020년 5월 8일자로 출원된 미국 특허 가출원 제63/021,826호의 우선권을 주장하며, 전술한 각각의 전체 내용은 참조에 의해 본 명세서에 원용된다.

[0003]

서열 목록

[0004]

본 출원은 ASCII 형식으로 전자적으로 제출되고 그 전체가 참조에 의해 원용되어 있는 서열 목록을 포함한다. 2020년 7월 2일에 생성된 상기 ASCII 사본은 이름이 118003_10520_SL.txt이고, 크기가 245,227 바이트이다.

[0005]

기술 분야

[0006] 본 개시내용은 HLA-디스플레이된(HLA-displayed) 뉴욕 식도 편평세포 암종 1(New York esophageal squamous cell carcinoma 1: NY-ESO-1) 펩타이드에 특이적으로 결합하는 항원-결합 단백질 및 이들 결합 단백질을 사용하는 치료 및 진단 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0007] 뉴욕 식도 편평세포 암종 1(NY-ESO-1)은 CTAG1B로도 지칭되는 암-고환 항원(cancer-testis antigen: CTA)이다. CTAG1B 유전자에 의해 암호화된 NY-ESO-1의 발현은 생식 세포로 제한된다. 그러나, NY-ESO-1은 다른 종양 유형에 의해 종종 비정상적으로 재발현된다. CTAG1B 유전자의 주요 단백질 산물은 글리신-풍부 N-말단 영역과 극도로 소수성인 C-말단 영역이 있는 180개 아미노산 길이의 18KDa 단백질이다. 그러나, NY-ESO-1의 기능은 여전히 불명확하다.

[0008] 암 환자에서 NY-ESO-1에 대한 자발적 CD8⁺ 및 CD4⁺ T-세포 반응이 관찰 및 분석되었다(문헌[Jager, E. et al. (1998) *J Exp Med* 187:265-270; Jager, E. et al. (2000) *J Exp Med* 191:628-630]). 특히, NY-ESO-1 펩타이드 157 내지 165, 157 내지 167 및 155 내지 163은 종양 반응성 CD8⁺ T 세포주에서 HLA-A2에 의해 제한되고, 펩타이드 56 내지 62는 HLA-A31 CD8⁺ T 세포에 의해 인식되는 것으로 밝혀졌다(문헌[Jager et al. (1998) *J. Exp Med* 187:265-270; Wang, R.F. et al. (1998) *J. Immunol* 161:3598-3606]). CD4 T 세포 반응에서 HLA-DR4에 의해 제한되는 여러 에피토프가 또한 입증되었으며, 펩타이드 157 내지 170에 대한 반응은 대다수의 백인에서 발견되는 대립유전자인 HLA-DP4에 의해 제한되었다(문헌[Jager et al. (2000) *J Exp Med* 191:625-630; Zang et al. (2001) *Proc Natl Acd Sci USA* 98:3964-3969]).

[0009] 제한된 발현 패턴과 함께 자발적 체액성 및 세포성 면역 반응을 유도하는 NY-ESO-1의 능력은 암 요법을 위한 우수한 후보물질 대상이 되게 하였다. NY-ESO-1 항원이 암 백신 후보물질로서 평가되었지만, 체액성 및 세포성 면역 반응은 거의 얻어지지 않았다. 사실, 치료 표적으로서 NY-ESO-1의 사용은 표적 HLA-제시 항원을 표적으로 하는 항원-결합 단백질을 설계하는 어려움 및 치료적 효능을 감소시키고/시키거나 유해 효과(예를 들어, 종양 세포 살해 활성을 감소시키고/시키거나 대상체에서 부작용을 유발하는 비특이적 세포독성)를 증가시킬 수 있는 비특이적 결합을 방지하기 위해 표적의 결합을 피해야 할 필요성 때문에 도전적이다.

[0010] 따라서, 높은 특이성으로 NY-ESO-1을 표적화하고 NY-ESO-1-관련 암을 치료하기 위한 새로운 치료적 전략에 대한 당업계의 충족되지 않은 요구가 존재한다.

발명의 내용

[0011] 본 개시내용은 HLA-디스플레이된 뉴욕 식도 편평세포 암종 1(NY-ESO-1) 펩타이드의 구조적 에피토프에 특이적으로 결합하는 항원-결합 단백질을 제공한다. 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 HLA-디스플레이된 NY-ESO-1에 고도의 특이성으로 결합하고, 2개, 3개, 4개, 5개 이상의 아미노산이 상이한 HLA-디스플레이된 펩타이드에 결합하지 않는다. 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 NY-ESO-1을 발현하는 암세포와 같은 NY-ESO-1 펩타이드-제시 세포(즉, MHC 분자, 예를 들어, HLA-A2에 결합된 NY-ESO-1 펩타이드를 표면에 제시하는 세포)의 특이적 표적화를 가능하게 하며, 일부 실시형태에서, T 세포 활성화를 자극, 예를 들어, 이러한 세포의 T 세포-매개성 살해를 자극한다. 또한, 검출 가능한 모이어티에 융합될 때, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 순환하는 NY-ESO-1 수준보다 질환 진행의 더 적절한 척도인 NY-ESO-1 펩타이드-제시 세포의 수 및 분포의 변화에 높은 민감성을 갖는 NY-ESO-1-양성 질환 또는 장애의 진단 및 예후예측을 가능하게 한다.

[0012] 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 전장(예를 들어, IgG1 또는 IgG4 항체) 항체와 같은 항체일 수 있거나 또는 항체의 항원-결합 부분(예를 들어, Fab, F(ab')₂ 또는 scFv 단편)만을 포함할 수 있고, 기능에 영향을 미치지도록, 예를 들어, 나머지 효과기 기능을 제거하도록 변형될 수 있다(문헌[Reddy et al., 2000, *J. Immunol.* 164:1925-1933]). 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 항체 또는 이의 항원-결합 단편일 수 있다. 소정의 실시형태에서, 항원-결합 단백질은 이중특이성일 수 있다.

[0013] 첫 번째 양태에서, 본 개시내용은 HLA-디스플레이된 뉴욕 식도 편평세포 암종 1(NY-ESO-1) 펩타이드, 예컨대, NY-ESO-1의 157번 내지 165번 아미노산 잔기를 포함하는 HLA-디스플레이된 펩타이드의 구조적 에피토프에 특이적으로 결합하는 재조합 항원-결합 단백질을 제공한다. 소정의 실시형태에서, 항원-결합 단백질은 항체이다. 일부 실시형태에서, 항체는 완전 인간형이다.

- [0014] 본 개시내용의 예시적인 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질은 본 명세서의 표 1 및 표 2에 열거되어 있다. 표 1은 예시적인 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항체의 중쇄 가변 영역(HCVR), 경쇄 가변 영역(LCVR), 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3) 및 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)의 아미노산 서열 식별자(sequence identifier)를 제시한다. 표 2는 예시적인 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항체의 HCVR, LCVR, HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3의 핵산 서열 식별자를 제시한다.
- [0015] 본 개시내용은 표 1에 열거된 임의의 HCVR 아미노산 서열로부터 선택되는 아미노산 서열 또는 이와 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.5%, 적어도 99.9% 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 이의 실질적으로 유사한 서열을 포함하는 HCVR을 포함하는 항원-결합 단백질을 제공한다. 일부 실시형태에서, 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 항원-결합 단백질은 표 1의 HCVR로부터의 CDR 서열을 포함한다. 예를 들어, 이러한 항원-결합 단백질은 이들 CDR 서열을 포함할 수 있지만 표 1의 HCVR과 비교하여 프레임워크 영역에 차이가 있다.
- [0016] 본 개시내용은 또한 표 1에 열거된 임의의 LCVR 아미노산 서열로부터 선택되는 아미노산 서열 또는 이와 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.5%, 적어도 99.9% 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 이의 실질적으로 유사한 서열을 포함하는 LCVR을 포함하는 항원-결합 단백질을 제공한다. 일부 실시형태에서, 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 항원-결합 단백질은 표 1의 LCVR로부터의 CDR 서열을 포함한다. 예를 들어, 이러한 항원-결합 단백질은 이들 CDR 서열을 포함할 수 있지만, 표 1의 LCVR과 비교하여 프레임워크 영역에 차이가 있다.
- [0017] 본 개시내용은 또한 표 1에 열거된 임의의 LCVR 아미노산 서열과 쌍을 이룬 표 1에 열거된 임의의 HCVR 아미노산 서열을 포함하는 HCVR과 LCVR 아미노산 서열 쌍(HCVR/LCVR)을 포함하는 항원-결합 단백질을 제공한다. 소정의 실시형태에 따르면, 본 개시내용은 표 1에 열거된 임의의 예시적인 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질 내에 포함된 HCVR/LCVR 아미노산 서열 쌍을 포함하는 항원-결합 단백질을 제공한다. 소정의 실시형태에서, HCVR/LCVR 아미노산 서열 쌍은 서열번호 2/10, 22/30, 42/50, 62/70, 82/90, 102/110, 122/130, 142/150, 162/170, 180/186, 196/203, 211/219 및 230/238로 이루어진 군으로부터 선택된다. 소정의 실시형태에서, HCVR/LCVR 아미노산 서열 쌍은 서열번호 2/10(예를 들어, mAb24955N), 22/30(예를 들어, mAb24956N), 42/50(예를 들어, mAb24958N) 및 62/70(예를 들어, mAb24959N) 중 하나로부터 선택된다.
- [0018] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 HCVR과 LCVR을 포함하는 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질을 제공하며, 상기 HCVR은 5개 이하의 아미노산 치환을 갖는 표 1에 열거된 아미노산 서열을 포함하고, 상기 LCVR은 5개 이하의 아미노산 치환을 갖는 표 1에 열거된 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 본 개시내용은 HCVR과 LCVR을 포함하는 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질을 제공하며, 상기 HCVR은 5개 이하의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 LCVR은 5개 이하의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함한다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 본 개시내용은 HCVR과 LCVR을 포함하는 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질을 제공하며, 상기 HCVR은 적어도 하나의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 2의 아미노산 서열을 포함하고, 상기 LCVR은 적어도 하나의 아미노산 치환을 갖는 서열번호 10의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0019] 본 개시내용은 또한 표 1에 열거된 임의의 HCDR1 아미노산 서열 또는 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 이의 실질적으로 유사한 서열로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1(HCDR1)을 포함하는 항원-결합 단백질을 제공한다.
- [0020] 본 개시내용은 또한 표 1에 열거된 임의의 HCDR2 아미노산 서열 또는 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 이의 실질적으로 유사한 서열로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2(HCDR2)를 포함하는 항원-결합 단백질을 제공한다.

- [0021] 본 개시내용은 또한 표 1에 열거된 임의의 HCDR3 아미노산 서열 또는 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 이의 실질적으로 유사한 서열을 포함하는 중쇄 CDR3(HCDR3)를 포함하는 항원-결합 단백질질을 제공한다.
- [0022] 본 개시내용은 또한 표 1에 열거된 임의의 LCDR1 아미노산 서열 또는 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 이의 실질적으로 유사한 서열로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1(LCDR1)을 포함하는 항원-결합 단백질질을 제공한다.
- [0023] 본 개시내용은 또한 표 1에 열거된 임의의 LCDR2 아미노산 서열 또는 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 이의 실질적으로 유사한 서열로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2(LCDR2)를 포함하는 항원-결합 단백질질을 제공한다.
- [0024] 본 개시내용은 또한 표 1에 열거된 임의의 LCDR3 아미노산 서열 또는 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 이의 실질적으로 유사한 서열로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3(LCDR3)을 포함하는 항원-결합 단백질질을 제공한다.
- [0025] 본 개시내용은 또한 표 1에 열거된 임의의 LCDR3 아미노산 서열과 쌍을 이룬 표 1에 열거된 임의의 HCDR3 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3과 LCDR3 아미노산 서열 쌍(HCDR3/LCDR3)을 포함하는 항원-결합 단백질질을 제공한다. 소정의 실시형태에 따르면, 본 개시내용은 표 1에 열거된 임의의 예시적인 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질 내에 포함된 HCDR3/LCDR3 아미노산 서열 쌍을 포함하는 항원-결합 단백질질을 제공한다. 소정의 실시형태에서, HCDR3/LCDR3 아미노산 서열 쌍은 서열번호 8/16(예를 들어, mAb24955N), 28/36(예를 들어, mAb24956N), 48/56(예를 들어, mAb25958N) 및 68/76(예를 들어, mAb24959N)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0026] 본 개시내용은 또한 HCVR과 LCVR을 포함하는 항원-결합 단백질질을 제공하며, 상기 HCVR은 표 1에 열거된 아미노산 서열과 1개의 아미노산이 상이한 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 표 1에 열거된 아미노산 서열과 1개의 아미노산이 상이한 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 표 1에 열거된 아미노산 서열과 1개의 아미노산이 상이한 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 HCVR과 LCVR을 포함하는 항원-결합 단백질질을 제공하며, 상기 LCVR은 표 1에 열거된 아미노산 서열과 1개의 아미노산이 상이한 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 표 1에 열거된 아미노산 서열과 1개의 아미노산이 상이한 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 표 1에 열거된 아미노산 서열과 1개의 아미노산이 상이한 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다. 예를 들어, 본 개시내용은 HCVR과 LCVR을 포함하는 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질질을 제공하며, 상기 HCVR은 서열번호 4의 아미노산 서열 또는 서열번호 4와 1개의 아미노산이 상이한 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1, 서열번호 6의 아미노산 서열 또는 서열번호 6과 1개의 아미노산이 상이한 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2 및 서열번호 8의 아미노산 서열 또는 서열번호 8과 1개의 아미노산이 상이한 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3을 포함한다. 또 다른 예시적인 실시형태에서, 본 개시내용은 HCVR과 LCVR을 포함하는 항원-결합 단백질질을 제공하며, 상기 LCVR은 서열번호 12의 아미노산 서열 또는 서열번호 12와 1개의 아미노산이 상이한 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1, 서열번호 14의 아미노산 서열 또는 서열번호 14와 1개의 아미노산이 상이한 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2 및 서열번호 16의 아미노산 서열 또는 서열번호 16과 1개의 아미노산이 상이한 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함한다.
- [0027] 본 개시내용은 또한 표 1에 열거된 임의의 예시적인 항원-결합 단백질 내에 포함되는 6개의 CDR 세트(즉, HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3)를 포함하는 항원-결합 단백질질을 제공한다. 소정의 실시형태에서, HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3 아미노산 서열 세트는 서열번호 4-6-8-12-14-16(예를 들어, mAb24955N), 24-26-28-32-34-36(예를 들어, mAb24956N), 44-46-48-52-54-56(예를 들어, mAb24958N) 및 64-66-68-72-74-76(예를 들어, mAb24959N)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0028] 관련 실시형태에서, 본 개시내용은 표 1에 열거된 임의의 예시적인 항원-결합 단백질에 의해 정의된 바와 같은

HCVR/LCVR 아미노산 서열 쌍 내에 포함되는 6개의 CDR 세트(즉, HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3)를 포함하는 항원-결합 단백질을 제공한다. 예를 들어, 본 개시내용은 서열번호 2/10(예를 들어, mAb24955N), 22/30(예를 들어, mAb24956N), 42/50(예를 들어, mAb24958N) 및 62/70(예를 들어, mAb24959N)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 HCVR/LCVR 아미노산 서열 쌍 내에 포함되는 HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3 아미노산 서열 세트를 포함하는 항원-결합 단백질을 포함한다.

[0029] HCVR과 LCVR 아미노산 서열 내에서 CDR을 확인하는 방법 및 기법은 당업계에 잘 알려져 있으며, 본 명세서에 개시된 특정 HCVR 및/또는 LCVR 아미노산 서열 내에서 CDR을 확인하는데 사용될 수 있다. CDR의 경계를 확인하는데 사용될 수 있는 예시적인 규칙은, 예를 들어, Kabat 정의, Chothia 정의 및 AbM 정의를 포함한다. 일반적으로, Kabat 정의는 서열 가변성을 기반으로 하고, Chothia 정의는 구조적 루프 영역의 위치를 기반으로 하며, AbM 정의는 Kabat과 Chothia 접근법 간의 절충안이다. 예를 들어, 문헌[Kabat, "Sequences of Proteins of Immunological Interest", National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991); Al-Lazikani *et al.*, *J. Mol. Biol.* 273:927-948 (1997); 및 Martin *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86:9268-9272 (1989)] 참조. 항원-결합 단백질 내에서 CDR 서열을 확인하기 위한 공개 데이터베이스도 또한 이용 가능하다.

[0030] 본 개시내용은 변형된 글리코실화 패턴을 갖는 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질을 포함한다. 일부 실시형태에서, 원하지 않는 글리코실화 부위를 제거하기 위한 변형이 유용할 수 있거나 또는, 예를 들어, 항체 의존적 세포 세포독성(antibody dependent cellular cytotoxicity: ADCC) 기능을 증가시키기 위해 다당류 사슬에 존재하는 푸코스 모이어티가 결여된 항체가 유용할 수 있다(문헌[Shield *et al.* (2002) *JBC* 277:26733] 참조). 다른 응용에서, 갈락토실화의 변형은 보체 의존적 세포독성(complement dependent cytotoxicity: CDC)을 변형시키기 위해 만들어질 수 있다.

[0031] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 표 1에 열거된 임의의 LCVR 아미노산 서열과 쌍을 이룬 표 1에 열거된 임의의 HCVR 아미노산 서열을 포함하는 HCVR과 LCVR 아미노산 서열 쌍(HCVR/LCVR)을 포함하는 단일클론 항체이다. 소정의 실시형태에서, 단일클론 항체는 IgA, IgD, IgE, IgG, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM 및 이들의 변이체로 이루어진 군으로부터 선택되는 아이소타입의 Fc 도메인을 포함한다.

[0032] 본 개시내용은 표 3에 열거된 임의의 HC 아미노산 서열 또는 이와 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 이의 실질적으로 유사한 서열로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함하는 항원-결합 단백질 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다. 일부 실시형태에서, 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 항원-결합 단백질은 표 3의 HC로부터의 CDR 서열을 포함한다. 예를 들어, 이러한 항원-결합 단백질은 이들 CDR 서열을 포함할 수 있지만, 표 3의 HC와 비교하여 프레임워크 영역에 차이가 있다.

[0033] 본 개시내용은 또한 표 3에 열거된 임의의 LC 아미노산 서열 또는 이와 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 이의 실질적으로 유사한 서열로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항원-결합 단백질 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다. 일부 실시형태에서, 100% 미만의 서열 동일성을 갖는 항원-결합 단백질은 표 3의 LC로부터의 CDR 서열을 포함한다. 예를 들어, 이러한 항원-결합 단백질은 이들 CDR 서열을 포함할 수 있지만, 표 3의 LC와 비교하여 프레임워크 영역에 차이가 있다.

[0034] 본 개시내용은 또한 표 3에 열거된 임의의 LC 아미노산 서열과 쌍을 이룬 표 3에 열거된 임의의 HC 아미노산 서열을 포함하는 HC와 LC 아미노산 서열 쌍(HC/LC)을 포함하는 항원-결합 단백질 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다. 소정의 실시형태에 따르면, 본 개시내용은 표 3에 열거된 임의의 예시적인 항-NY-ESO-1 항체 내에 포함되는 HC/LC 아미노산 서열 쌍을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다. 소정의 실시형태에서, HC/LC 아미노산 서열 쌍은 서열번호 18/20, 38/40, 58/60 및 78/80으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 소정의 실시형태에서, HC/LC 아미노산 서열 쌍은 서열번호 18/20, 38/40, 58/60 및 78/80으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0035] 일 양태에서, 본 개시내용은 HLA-펩타이드 복합체에 결합하는 항원-결합 단백질 또는 이의 항원-결합 단편을 제공한다. 항원-결합 단백질 또는 이의 항원-결합 단편은 HLA-펩타이드 복합체에 포함된 펩타이드의 아미노산 잔기의 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80% 또는 적어도 90%와 접촉한다. 소정의 실시형태에서, 항원-결합 단백질 또는 이의 항원-결합 단편은 HLA-펩타이드 복합체에 포함되는 펩타이드의 모든 아미노산 잔기를 "덮(cove

r)"거나 또는 이와 접촉한다. 소정의 실시형태에서, 항원-결합 단백질 또는 이의 항원-결합 단편 고친화성 및 특이성으로 HLA-펩타이드 복합체에 결합하되, 항원-결합 단백질 또는 이의 항원-결합 단편은 디스플레이된 펩타이드의 전체 길이와 접촉한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "접촉"은 직접 또는 물-매개성 수소 결합, 전하-전하 상호작용 또는 소수성/반 데르 발스 상호작용을 포함한다. 일 실시형태에서, 항원-결합 단백질 또는 이의 항원-결합 단편은 HLA-A2-NY-ESO-1 157-165 펩타이드 복합체에 결합하되, 항원-결합 단백질은 펩타이드 157 내지 165의 9개의 아미노산 잔기(서열번호 269) 중 적어도 3개 및 HLA-A2에 결합하여 항원-결합 단백질이 HLA-A2 펩타이드-결합 홈(groove)에서 펩타이드의 대략 중심에 위치하도록 하고, 이에 의해 HLA-A2-펩타이드 복합체를 "덮는다"(물리적으로 차단). 또 다른 실시형태에서, 항원-결합 단백질 또는 이의 항원-결합 단편은 HLA-A2-NY-ESO-1 157-165 펩타이드 복합체에 결합하되, 항원-결합 단백질은 펩타이드 157 내지 165의 9 아미노산 잔기(서열번호 270 또는 291) 중 적어도 3 및 HLA-A2에 결합하여 항원-결합 단백질이 HLA-A2 펩타이드-결합 홈에서 펩타이드의 대략 중심에 위치하도록 하고, 이에 의해 HLA-A2-펩타이드 복합체를 "덮는다"(물리적으로 차단). 소정의 실시형태에서, 항원-결합 단백질 또는 이의 항원-결합 단편은 HCVR의 CDR과 LCVR의 CDR을 포함하되, HCVR과 LCVR 각각은 표 1에 열거된 HCVR과 LCVR 서열로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는다. 일 실시형태에서, 항원-결합 단백질은 완전 인간형이다. 소정의 실시형태에서, 완전 인간형 항원-결합 단백질은 파지 디스플레이 방법 및 기술을 사용하여 얻을 수 없다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 단백질은 IGKV1-39 하위-유형의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항원-결합 단백질은 IGKJ1 하위-유형의 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0036] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 HLA-A2:NY-ESO-1 157-165 펩타이드 복합체에 결합하는 항원-결합 단백질 또는 이의 항원-결합 단편을 제공하되, 항원-결합 단백질은 서열번호 269의 하나 이상의 아미노산에 결합한다. 일 실시형태에서, 항원-결합 단백질은 서열번호 269의 적어도 3개의 아미노산에 결합한다.

[0037] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 HLA-A2:NY-ESO-1 157-165 펩타이드 복합체에 결합하는 항원-결합 단백질 또는 이의 항원-결합 단편을 제공하되, 항원-결합 단백질은 서열번호 270 또는 291의 하나 이상의 아미노산에 결합한다. 일 실시형태에서, 항원-결합 단백질은 서열번호 270 또는 291의 적어도 3개의 아미노산에 결합한다. 일 실시형태에서, 항원-결합 단백질은 서열번호 270의 M160, W161 및 Q164로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산에 결합한다.

[0038] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 HLA-디스플레이된 뉴욕 식도 편평세포 암종 1(NY-ESO-1) 펩타이드의 구조적 에피토프에 특이적으로 결합하는 항원-결합 단백질을 제공하되, 구조적 에피토프는 서열번호 269의 하나 이상의 아미노산을 포함한다.

[0039] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 HLA-디스플레이된 뉴욕 식도 편평세포 암종 1(NY-ESO-1) 펩타이드의 구조적 에피토프에 특이적으로 결합하는 항원-결합 단백질을 제공하되, 구조적 에피토프는 서열번호 270 또는 291의 하나 이상의 아미노산을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 구조적 에피토프는 서열번호 270 또는 291의 M160, W161 및 Q164로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산을 포함한다.

[0040] 본 개시내용은 또한 HCVR의 CDR과 LCVR의 CDR을 포함하는 항원-결합 단백질과 HLA-A2:NY-ESO-1에 대한 특이적 결합에 대해 경쟁하는 항원-결합 단백질을 제공하되, HCVR과 LCVR 각각은 표 1에 열거된 HCVR과 LCVR 서열로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는다.

[0041] 본 개시내용은 또한 HCVR의 CDR과 LCVR의 CDR을 포함하는 참조 항원-결합 단백질과 HLA-A2:NY-ESO-1에 대한 결합에 대해 교차-경쟁하는 항원-결합 단백질을 제공하되, HCVR과 LCVR 각각은 표 1에 열거된 HCVR과 LCVR 서열로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는다.

[0042] 본 개시내용은 또한 HCVR의 CDR과 LCVR의 CDR을 포함하는 참조 항원-결합 단백질과 동일한 에피토프에 결합하는 항원-결합 단백질을 제공하되, HCVR과 LCVR 각각은 표 1에 열거된 HCVR과 LCVR 서열로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는다. 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 HCVR의 CDR과 LCVR의 CDR을 포함하는 참조 항원-결합 단백질과 동일한 에피토프에 결합하는 항원-결합 단백질을 제공하되, HCVR은 서열번호 2, 22, 42 및 62로 이루어진 군으로부터 선택되고, LCVR은 서열번호 10, 30, 50 및 70으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0043] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 HLA-A2 제시된 뉴욕 식도 편평세포 암종 1(NY-ESO-1) 펩타이드의 구조적 에피토프에 특이적으로 결합하는 재조합 항원-결합 단백질을 제공하되, 항원-결합 단백질은 (a) 25°C에서 표면 플라즈몬 공명 검정에서 측정된 약 1nM 미만의 결합 해리 평형 상수(K_D)로 단량체 HLA-A2:NY-ESO-1 157-165 펩타이드 복합체(C165 또는 V165)에 결합하는 것; (b) 약 10nM 미만의 EC_{50} 으로 HLA-A2:NY-ESO-1 157-165 펩타이드 복합체 발현 세포에 결합하고 유세포 분석 검정에 의해 결정된 바와 같이 예상된 표적의 펩타이드를 발현하는 세

포에는 결합하지 않는 것; 및 (c) 에피토프는 서열번호 269, 270 또는 291의 하나 이상의 아미노산을 포함하는 것으로 이루어진 군으로부터 선택되는 특성을 갖는다. 본 명세서의 다른 곳에 개시된 바와 같이, "표적외 펩타이드"는 표적 펩타이드(예를 들어, NY-ESO-1 157-165 펩타이드(서열번호 269 및/또는 서열번호 270 또는 291))와 2개, 3개, 4개, 5개 이상의 아미노산이 다른 펩타이드를 지칭한다.

[0044] 두 번째 양태에서, 본 개시내용은 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질을 암호화하는 핵산 분자를 제공한다. 예를 들어, 본 개시내용은 표 1에 열거된 임의의 HCVR 아미노산 서열을 암호화하는 핵산 분자를 제공하며; 소정의 실시형태에서, 핵산 분자는 표 2에 열거된 임의의 HCVR 핵산 서열 또는 이와 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 이의 실질적으로 유사한 서열로부터 선택되는 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0045] 본 개시내용은 또한 표 1에 열거된 임의의 LCVR 아미노산 서열을 암호화하는 핵산 분자를 제공하며; 소정의 실시형태에서, 핵산 분자는 표 2에 열거된 임의의 LCVR 핵산 서열 또는 이와 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 이의 실질적으로 유사한 서열로부터 선택되는 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0046] 본 개시내용은 또한 표 1에 열거된 임의의 HCDR1 아미노산 서열을 암호화하는 핵산 분자를 제공하며; 소정의 실시형태에서, 핵산 분자는 표 2에 열거된 임의의 HCDR1 핵산 서열 또는 이와 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 이의 실질적으로 유사한 서열로부터 선택되는 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0047] 본 개시내용은 또한 표 1에 열거된 임의의 HCDR2 아미노산 서열을 암호화하는 핵산 분자를 제공하며; 소정의 실시형태에서, 핵산 분자는 표 2에 열거된 임의의 HCDR2 핵산 서열 또는 이와 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 이의 실질적으로 유사한 서열로부터 선택되는 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0048] 본 개시내용은 또한 표 1에 열거된 임의의 HCDR3 아미노산 서열을 암호화하는 핵산 서열을 제공하며; 소정의 실시형태에서, 핵산 분자는 표 2에 열거된 임의의 HCDR3 핵산 서열 또는 이와 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 이의 실질적으로 유사한 서열로부터 선택되는 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0049] 본 개시내용은 또한 표 1에 열거된 임의의 LCDR1 아미노산 서열을 암호화하는 핵산 분자를 제공하며; 소정의 실시형태에서, 핵산 분자는 표 2에 열거된 임의의 LCDR1 핵산 서열 또는 이와 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 이의 실질적으로 유사한 서열로부터 선택되는 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

[0050] 본 개시내용은 또한 표 1에 열거된 임의의 LCDR2 아미노산 서열을 암호화하는 핵산 분자를 제공하며; 소정의 실시형태에서, 핵산 분자는 표 2에 열거된 임의의 LCDR2 핵산 서열 또는 이와 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 이의 실질적으로 유사한 서열로부터 선택되는 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함한다.

- [0051] 본 개시내용은 또한 표 1에 열거된 임의의 LCDR3 아미노산 서열을 암호화하는 핵산 분자를 제공하며; 소정의 실시형태에서, 핵산 분자는 표 2에 열거된 임의의 LCDR3 핵산 서열 또는 이와 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 이의 실질적으로 유사한 서열로부터 선택되는 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0052] 본 개시내용은 또한 HCVR을 암호화하는 핵산 분자를 제공하되, HCVR은 3개의 CDR 세트(즉, HCDR1-HCDR2-HCDR3)를 포함하고, HCDR1-HCDR2-HCDR3 아미노산 서열 세트는 표 1에 열거된 임의의 예시적인 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질에 의해 정의된 바와 같다.
- [0053] 본 개시내용은 또한 LCVR을 암호화하는 핵산 분자를 제공하되, LCVR은 3개의 CDR 세트(즉, LCDR1-LCDR2-LCDR3)를 포함하고, LCDR1-LCDR2-LCDR3 아미노산 서열 세트는 표 1에 열거된 임의의 예시적인 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질에 의해 정의된 바와 같다.
- [0054] 본 개시내용은 또한 HCVR과 LCVR 둘 다를 암호화하는 핵산 분자를 제공하되, HCVR은 표 1에 열거된 임의의 HCVR 아미노산 서열의 아미노산 서열을 포함하고, LCVR은 표 1에 열거된 임의의 LCVR 아미노산 서열의 아미노산 서열을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 핵산 분자는 표 2에 열거된 임의의 HCVR 핵산 서열 또는 이와 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 이의 실질적으로 유사한 서열로부터 선택되는 폴리뉴클레오타이드 서열 및 표 2에 열거된 임의의 LCVR 핵산 서열 또는 이와 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 이의 실질적으로 유사한 서열로부터 선택되는 폴리뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 본 개시내용의 이 양태에 따른 소정의 실시형태에서, 핵산 분자는 HCVR과 LCVR을 암호화하되, HCVR과 LCVR은 둘 다 표 1에 열거된 동일한 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질로부터 유래된다.
- [0055] 본 개시내용은 표 3에 열거된 임의의 중쇄 아미노산 서열을 암호화하는 핵산 분자를 제공한다. 본 개시내용은 또한 표 3에 열거된 임의의 경쇄 아미노산 서열을 암호화하는 핵산 분자를 제공한다.
- [0056] 본 개시내용은 또한 중쇄(HC) 및 경쇄(LC) 둘 다를 암호화하는 핵산 분자를 제공하되, HC는 표 3에 열거된 임의의 HC 아미노산 서열의 아미노산 서열을 포함하고, LC는 표 3에 열거된 임의의 LC 아미노산 서열의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0057] 관련 양태에서, 본 개시내용은 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질의 중쇄 및/또는 경쇄 가변 영역을 포함하는 폴리펩타이드를 발현할 수 있는 재조합 발현 벡터를 제공한다. 예를 들어, 본 개시내용은 위에 언급된 임의의 핵산 분자, 즉, 표 1에 제시된 바와 같은 임의의 HCVR, LCVR 및/또는 CDR 서열을 암호화하는 핵산 분자를 포함하는 재조합 발현 벡터를 포함한다. 본 개시내용은 또한 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질의 중쇄 및/또는 경쇄를 포함하는 폴리펩타이드를 발현할 수 있는 재조합 발현 벡터를 제공한다. 예를 들어, 본 개시내용은 위에 언급된 임의의 핵산 분자, 즉, 표 2에 제시된 바와 같은 임의의 중쇄 또는 경쇄 서열을 암호화하는 핵산 분자를 포함하는 재조합 발현 벡터를 포함한다. 또한, 이러한 벡터가 도입된 숙주 세포뿐만 아니라 항원-결합 단백질을 생산할 수 있는 조건하에서 숙주 세포를 배양하고, 이렇게 생산된 항원-결합 단백질을 회수하여 항원-결합 단백질을 생산하는 방법이 본 개시내용의 범위 내에 포함된다.
- [0058] 세 번째 양태에서, 본 개시내용은 치료적 유효량의 HLA-A2 제시된 NY-ESO-1 펩타이드(예를 들어, NY-ESO-1의 157번 내지 165번 아미노산 잔기를 포함하는 펩타이드)의 구조적 에피토프에 특이적으로 결합하는 재조합 항원-결합 단백질 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 관련 양태에서, 본 개시내용은 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질과 제2 치료제의 조합인 조성물을 특징으로 한다. 일 실시형태에서, 제2 치료제는 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질과 유리하게 조합되는 임의의 작용제이다. 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질과 유리하게 조합할 수 있는 예시적인 작용제는 제한 없이 면역 세포 활성화를 조절하는 다른 작용제를 포함한다. 본 개시내용의 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질과 조합하여 사용될 수 있는 추가적인 요법은 본 명세서의 다른 곳에 개시되어 있다.
- [0059] 네 번째 양태에서, 본 개시내용은 NY-ESO-1-양성 암과 같은 NY-ESO-1-관련 질환 또는 장애를 갖는 대상체를 치

료하는 방법을 제공한다. 방법은 치료적 유효량의 본 개시내용의 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질 또는 본 개시내용의 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 치료되는 장애는 본 명세서에서 제공된 항원-결합 단백질 및 조성물에 의해 개선(improved), 개선(ameliorated), 저해 또는 예방되는 임의의 질환 또는 병태이다. 소정의 실시형태에서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질(또는 약제학적 조성물)은 제2 치료제와 조합하여 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다. 제2 치료제는 T 세포 공-저해제에 대한 항체, 종양 세포 항원에 대한 항체, T 세포 수용체에 대한 항체, 세포독성제, 항암 약물, 항-염증성 약물(예를 들어, 코르티코스테로이드), 화학치료제, 수술, 방사선 요법, 면역억제제 및 당업계에 공지된 임의의 기타 약물 또는 요법으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 제2 치료제는 이러한 부작용(들)이 발생 하는 경우, 본 개시내용의 항원-결합 단백질과 관련된 임의의 가능한 부작용(들)을 중화하거나 또는 감소시키는 것을 도울 수 있는 작용제일 수 있다.

[0060] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 NY-ESO-1-관련 암의 성장을 억제하는 방법을 제공한다. 예를 들어, 본 개시내용은 대상체에서 원발성 종양 또는 전이성 종양으로 인한 종양 성장을 억제하는 방법을 제공한다. 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 NY-ESO-1-관련 암이 있는 대상체의 생존기간(예를 들어, 무진행 생존기간 또는 전체 생존기간)을 향상시키는 방법을 제공한다. 암의 예는 지방육종, 신경아세포종, 골수종, 전이성 흑색종, 활막 육종, 방광암, 식도암, 간세포암, 두경부암, 비-소세포 폐암, 난소암, 전립선암, 유방암, 성상세포 종양, 다형성 교아종, 역형성 성상세포종, 뇌 종양, 나팔관암, 난소 상피암, 원발성 복막강암, 진행성 고형 종양, 연조직 육종, 흑색종, 육종, 골수이형성 증후군, 급성 골수성 백혈병, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 호지킨병, 다발성 골수종, 활막 육종, 전이성 고형 종양, 식도암, 횡문근육종, 진행성 점액성(myxoid), 원형세포 지방육종, 전이성 흑색종 또는 재발성 비-소세포 폐암을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0061] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 확립된 종양의 성장을 저해 또는 억제하는 방법을 제공한다. 방법은 치료적 유효량의 본 개시내용의 항원-결합 단백질을 포함하는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 항원-결합 단백질은 제2 치료제와 조합하여 투여된다.

[0062] 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 피하로, 정맥내로, 피부내로, 복강내로, 경구로, 근육내로 또는 두개내로 투여될 수 있다. 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 대상체의 약 0.1 mg/kg의 체중 내지 약 100 mg/kg의 체중의 용량으로 투여될 수 있다.

[0063] 다섯 번째 양태에서, 본 개시내용은 키메라 항원 수용체(chimeric antigen receptor: CAR)를 암호화하는 단리된 핵산 분자 또는 이러한 CAR을 발현하는 세포(예를 들어, 표면에 CAR을 발현하는 세포)를 제공한다. CAR은 HLA-디스플레이된 뉴욕 식도 편평세포 암종 1(NY-ESO-1) 펩타이드, 예를 들어, NY-ESO-1의 157번 내지 165번 아미노산 잔기의 구조적 에피토프에 특이적으로 결합하는 세포의 결합 도메인, 막관통 도메인 및 세포내 신호전달 도메인을 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 세포의 결합 도메인은 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질 또는 이의 항원-결합 단편이다. 예시적인 본 개시내용의 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질은 본 명세서에 기재된 임의의 항원-결합 단백질이다.

[0064] 예를 들어, 소정의 실시형태에서, 본 개시내용의 CAR에서 사용하기에 적합한 항원-결합 단백질은 표 1에 열거된 중쇄 가변 영역(HCVR) 서열 중 어느 하나 내에 포함된 3개의 중쇄 상보성 결정 영역(CDR)(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3); 및 표 1에 열거된 경쇄 가변 영역(LCVR) 서열 중 임의의 하나 내에 포함된 3개의 경쇄 CDR(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함한다.

[0065] 다른 실시형태에서, 본 개시내용의 CAR에서 사용하기에 적합한 항원-결합 단백질은 표 1에 열거된 HCVR 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 HCVR; 및/또는 표 1에 열거된 LCVR 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 LCVR을 포함한다.

[0066] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 CAR에서 사용하기에 적합한 항원-결합 단백질은 (a) 표 1에 열거된 HCVR 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 HCVR; 및 (b) 표 1에 열거된 LCVR 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 LCVR을 포함한다.

[0067] 일 실시형태에서, 본 개시내용의 CAR에서 사용하기에 적합한 항원-결합 단백질은 (a) 서열번호 4, 24, 44, 64, 84, 104, 124, 144, 164, 213 및 232로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 HCDR1 도메인; (b) 서열번호 6, 26, 46, 66, 86, 106, 126, 146, 166, 182, 199, 215 및 234로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 HCDR2 도메인; (c) 서열번호 8, 28, 48, 68, 88, 108, 128, 148, 168, 184, 201, 217 및 236으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 HCDR3 도메인; (d) 서열번호 12, 32, 52, 72, 92,

112, 132, 152, 172, 188, 221 및 240으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 LCDR1 도메인; (e) 서열번호 14, 34, 54, 74, 94, 114, 134, 154, 174 및 242로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 LCDR2 도메인; 및 (f) 서열번호 16, 36, 56, 76, 96, 116, 136, 156, 190, 205, 224 및 244로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 LCDR3 도메인을 포함한다.

[0068] 추가의 실시형태에서, 본 개시내용의 CAR에서 사용하기에 적합한 항원-결합 단백질은 서열번호 2/10, 22/30, 42/50, 62/70, 82/90, 102/110, 122/130, 142/150, 162/170, 180/186, 196/203, 211/219 및 230/238로 이루어진 군으로부터 선택되는 HCVR/LCVR 아미노산 서열 쌍을 포함한다.

[0069] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 CAR에서 사용하기 위한 항원-결합 단백질은 scFv이다.

[0070] 다른 양태에서, 본 개시내용은 단리된 CAR 핵산 분자를 포함하는 벡터; 및 이러한 벡터를 포함하는 면역 효과기 세포를 제공한다.

[0071] 본 개시내용의 또 다른 양태에서, NY-ESO-1-양성 암, 예를 들어, 지방육종, 신경아세포종, 골수종, 전이성 흑색종, 활막 육종, 방광암, 식도암, 간세포암, 두경부암, 비-소세포 폐암, 난소암, 전립선암, 유방암, 성상세포종양, 다형성 교아종, 역형성 성상세포종, 뇌 종양, 나팔관암, 난소 상피암, 원발성 복막강암, 진행성 고형 종양, 연조직 육종, 흑색종, 육종, 골수이형성 증후군, 급성 골수성 백혈병, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 호지킨병, 다발성 골수종, 활막 육종, 전이성 고형 종양, 식도암, 횡문근육종, 진행성 점액성, 원형세포 지방육종, 전이성 흑색종 또는 재발성 비-소세포 폐암과 같은 NY-ESO-1-관련 질환 또는 장애를 갖는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 방법은 본 개시내용의 CAR을 포함하는 면역 효과기 세포의 집단을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0072] 일부 양태에서, 본 개시내용은, 예를 들어, 대상체 또는 대상체로부터 얻은 샘플에서 NY-ESO-1-양성 세포를 검출하는 방법을 제공한다. 방법은 검출 가능한 모이어티를 포함하는 본 개시내용의 항원-결합 단백질과 대상체로부터 얻은 세포 샘플과 같은 세포를 접촉시키거나 또는 이를 대상체에게 투여하는 단계 및 검출 가능한 모이어티의 존재를 검출하는 단계를 포함한다.

[0073] 다른 실시형태는 이어지는 상세한 설명의 검토로부터 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0074] 도 1a는 프로모터 및 벡터 요소를 포함하는 3개의 상이한 CAR 작제물의 다이어그램을 도시한다.

도 1b는 0일 내지 21일에 걸쳐 비-결합 대조군 BB/z CAR(대조군 CAR T), 항-HLA-A2/NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅ BB/z CAR 또는 항-HLA-A2/NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅ 28/z CAR을 발현하는 T 세포로 처리된 마우스에서의 종양 부피를 도시한다. 왼쪽 패널: 평균 종양 부피; 오른쪽 패널: 개별 마우스에 대한 종양 부피.

도 1c는 0일 내지 38일에 걸쳐 비-결합 대조군 BB/z CAR(대조군 CAR T), 항-HLA-A2/NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅ BB/z CAR 또는 항-HLA-A2/NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅ 28/z CAR을 발현하는 T 세포로 처리된 마우스에서의 종양 부피를 도시한다. 왼쪽 패널: 평균 종양 부피; 오른쪽 패널: 개별 마우스에 대한 종양 부피

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0075] 본 방법을 설명하기 전에, 본 개시내용은 특정 방법 및 설명된 실험 조건으로 제한되지 않는 것으로 이해되어야 하며, 이는 이러한 방법 및 조건이 다양할 수 있기 때문이다. 본 명세서에서 사용된 용어는 단지 특정 실시형태를 설명하기 위한 것이며, 본 개시내용의 범위가 첨부된 청구범위에 의해서만 제한될 것이기 때문에 제한하려는 의도가 아님을 이해하여야 한다.

[0076] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 개시내용이 속하는 기술 분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 기재된 것과 유사하거나 등가인 임의의 방법 및 재료가 본 개시내용의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 바람직한 방법 및 재료가 이제 기재된다. 본 명세서에 언급된 모든 간행물은 그 전문이 참조에 의해 본 명세서에 인용된다.

[0077] 용어 "NY-ESO-1", "NY-ESO-1", "뉴욕 식도 편평세포 암종 1" 및 "CTAG1B"는 수많은 암 유형에서 재발현되고 CTAG1B 유전자에 의해 암호화되는 잘 알려진 암-고환 항원(CTA)을 지칭한다.

[0078] 전장 NY-ESO-1의 아미노산 서열은 GenBank에서 등록 번호 NP_001318.1(서열번호 271)로 제공된다. 용어 "NY-

ESO-1"은 재조합 NY-ESO-1 또는 이의 단편을 포함한다. 용어는 또한, 예를 들어, 히스티딘 태그, 마우스 또는 인간 Fc 또는 신호 서열, 예컨대, ROR1에 커플링된 NY-ESO-1 또는 이의 단편을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 용어는 HLA-A2에 연결되거나 또는 HLA-A2에 의해 디스플레이되는 HLA-A2의 맥락에서 NY-ESO-1 또는 이의 단편을 포함한다.

[0079] 소정의 실시형태에서, NY-ESO-1 펩타이드는 서열번호 271(SLLMWITQC(서열번호269))의 157번 내지 165번 아미노산을 포함하며, 본 명세서에서 "NY-ESO-1_{157-165C} 펩타이드" 또는 "NY-ESO-1(157-165) 펩타이드"("NY-ESO-1(157-165) 펩타이드가 165번 위치에 C 또는 V를 갖는 것으로 추가로 명시된 것을 제외함)로 지칭된다. 다른 실시형태에서, NY-ESO-1 펩타이드는 서열번호 271의 157번 내지 165번 아미노산 잔기를 포함하며, 여기서 165번 잔기의 시스테인은 발린으로 치환되었으며(SLMMWITQV(서열번호270)), 본 명세서에서 "NY-ESO-1_{157-165V} 펩타이드" 또는 "NY-ESO-1(157-165V) 펩타이드"로 지칭되거나 또는 그렇지 않으면 "C165V" 또는 "V165"로 표시된다. 간결성을 위해, 달리 명시되지 않는 한, 용어 "NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅ 펩타이드", "NY-ESO-1(157-165)" 및 "NY-ESO-1의 157번 내지 165번 아미노산 잔기를 포함하는 펩타이드"는 NY-ESO-1_{157-165C} 펩타이드 및 NY-ESO-1_{157-165V} 펩타이드 둘 다를 포함함을 이해하여야 할 것이다.

[0080] 용어 "HLA"는 인간의 주요 조직적합성 복합체(major histocompatibility complex: MHC) 단백질을 암호화하는 유전자 복합체인 인간 백혈구 항원(human leukocyte antigen: HLA) 시스템 또는 복합체를 지칭한다. 이러한 세포-표면 단백질은 인간의 면역계를 조절하는 역할을 한다. MHC 클래스 I(A, B 및 C)에 해당하는 HLA는 세포 내부로부터 펩타이드를 제공한다.

[0081] 용어 "HLA-A"는 HLA-A 유전자좌에 의해 코딩되는 인간 백혈구 항원(HLA)의 그룹을 지칭한다. HLA-A는 인간 MHC 클래스 I 세포 표면 수용체의 세 가지 주요 유형 중 하나이다. 수용체는 이중이량체이며, 중쇄 α 사슬 및 작은 β 사슬로 구성된다. α 사슬은 변이체 HLA-A 유전자에 의해 암호화되고, β 사슬(β2-마이크로글로불린)은 불변 β2 마이크로글로불린 분자이다.

[0082] 용어 "HLA-A2"는 HLA-A 유전자좌에서 하나의 특정 클래스 I 주요 조직적합성 복합체(MHC) 대립유전자 그룹이며; α 사슬은 HLA-A*02 유전자에 의해 암호화되고, β 사슬은 β2-마이크로글로불린 또는 B2M 유전자좌에 의해 암호화된다.

[0083] 본 명세서에서 사용되는 용어 "항원-결합 단백질", "결합 단백질" 또는 "결합 분자"는 관심 분자, 예컨대, HLA-A2 제시된 뉴욕 식도 편평세포 암종 1 펩타이드(NY-ESO-1 펩타이드), 예를 들어, 157번 내지 165번 아미노산 잔기를 포함하는 HLA-A2-디스플레이된 펩타이드의 구조적 에피토프에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 항원-결합 부위를 함유하는 분자를 포함한다. 결합 단백질은 전장 항체와 같은 항체 또는 항체의 항원-결합 단편 또는 키메라 항원 수용체(CAR) 또는 임의의 다른 폴리펩타이드, 예를 들어, 수용체-항체(receptor-antibody: Rab) 단백질일 수 있다.

[0084] 용어 "HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질" 또는 "HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질" 등은 NY-ESO-1의 펩타이드 단편, 예를 들어, HLA-A2에 의한 157번 내지 165번 아미노산 잔기의 제시에 의해 구조적 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 부분과 같은 항원-결합 단백질을 지칭한다. 소정의 실시형태에서, 구조적 에피토프는 HLA-A2-제시 NY-ESO-1 펩타이드에 의해 세포의 표면에 생성된다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "HLA-A2:NY-ESO-1 157-165 펩타이드 복합체" 등은 HLA-A2와 NY-ESO-1 폴리펩타이드 사이의 복합체를 지칭하되, HLA-A2는 NY-ESO-1의 157번 내지 165번 아미노산 잔기를 제시한다. 이러한 맥락에서, NY-ESO-1은 157번 내지 165번 아미노산(서열번호 271에 대해)이 NY-ESO-1 폴리펩타이드에 존재하고 HLA-A2에 의해 제시되는 한 전장 NY-ESO-1 폴리펩타이드 또는 절단된 버전일 수 있다. 의심의 여지를 없애기 위해, 용어 "NY-ESO-1 157-165 펩타이드"는 NY-ESO-1의 157 내지 165만큼 짧은(서열번호 271에 대해) 또는 그 이상, 최대 길이의 펩타이드를 포함하고, 전장 NY-ESO-1 단백질(예를 들어, 서열번호 271의 서열의 단백질)을 포함한다.

[0085] 용어 "에피토프"는 파라토프로 알려진 항원-결합 단백질의 가변 영역에서 특정 항원-결합 부위와 상호작용하는 항원 결정기를 지칭한다. 단일 항원은 하나 이상의 에피토프를 가질 수 있다. 따라서, 상이한 항원-결합 단백질은 항원의 상이한 영역에 결합할 수 있으며 상이한 생물학적 효과를 가질 수 있다. 용어 "에피토프"는 또한 B 및/또는 T 세포가 반응하는 항원 상의 부위를 지칭한다. 또한, 항원-결합 단백질에 의해 결합되는 항원의 영역을 지칭한다. 에피토프는 구조적 또는 기능적으로 정의될 수 있다. 기능적 에피토프는 일반적으로 구조적 에피토프의 서브세트이며, 상호작용의 친화성에 직접적으로 기여하는 잔기를 갖는다. 또한, 에피토프는 "구조적", 즉, 비-선형 아미노산으로 구성될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 에피토프는 아미노산, 당 측쇄, 인산기 또는 셀론일기와 같은 분자의 화학적으로 활성인 표면 그룹인 결정기를 포함할 수 있고, 소정의 실시형태에서, 특정

3차원 구조적 특징 및/또는 특정 전하 특징을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 HLA-A2:NY-ESO-1 펩타이드 복합체의 구조적 에피토프와 상호작용한다. 일부 실시형태에서, 이러한 구조적 에피토프는 서열번호 271의 M160, W161 및 Q164에 상응하는 하나 이상의 아미노산(예를 들어, 1개, 2개 또는 3개의 아미노산)을 포함한다. M160, W161 또는 Q164 중 하나 이상에 상응하는 아미노산을 결정하기 위해, 본 명세서에 기재된 바와 같이 서열 정렬이 수행될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 4.0Å 이상의 분해능에서 X-선 결정학에 의해 결정된 바와 같이 서열번호 271의 157번 내지 165번 아미노산에 상응하는 아미노산을 포함하는 HLA-A2:NY-ESO-1 펩타이드 복합체에 특이적으로 결합한다. 의심의 여지를 없애기 위해, 4.0Å 이상의 분해능은 3.9Å 이상, 3.8Å 이상, 3.7Å 이상, 3.6Å 이상, 3.5Å 이상, 3.4Å 이상, 3.3Å 이상, 3.2Å 이상, 3.1Å 이상, 3.0Å 이상, 2.9Å 이상, 2.8Å 이상, 2.7Å 이상, 2.6Å 이상, 2.5Å 이상, 2.4Å 이상, 2.3Å 이상, 2.2Å 이상, 2.1Å 이상, 2.0Å 이상, 1.9Å 이상, 1.8Å 이상, 1.7Å 이상, 1.6Å 이상, 1.5Å 이상, 1.4Å 이상, 1.3Å 이상, 1.2Å 이상, 1.1Å 이상, 1.0Å 이상, 0.9Å 이상, 0.8Å 이상, 0.7Å 이상, 0.6Å 이상 또는 0.5Å 이상의 분해능을 포함한다.

[0086] 일부 실시형태에서, 결합 단백질은 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 예컨대, 전장 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다.

[0087] 본 명세서에서 사용되는 용어 "항체"는 이항화 결합에 의해 상호연결된 4개의 폴리펩타이드 사슬인 2개의 중쇄(H) 및 2개의 경쇄(L)로 구성된 면역글로불린 분자(즉, "완전 항체 분자")뿐만 아니라 이의 다량체(예를 들어, IgM) 또는 이의 항원-결합 단편을 지칭하는 것으로 의도된다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역("HCVR" 또는 " V_H ") 및 중쇄 불변 영역(도메인 C_H1 , C_H2 및 C_H3 으로 구성됨)으로 구성된다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역("LCVR" 또는 " V_L ") 및 경쇄 불변 영역(C_L)으로 구성된다. V_H 및 V_L 영역은 프레임워크 영역(framework region: FR)이라고 하는 더 보존된 영역이 산재되어 있는 상보성 결정 영역(complementarity determining region: CDR)이라고 하는 초가변성의 영역으로 추가로 세분화될 수 있다. 각각의 V_H 및 V_L 은 아미노-말단에서 카복시-말단으로 FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4의 순서로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR로 구성된다. 소정의 실시형태에서, 항체(또는 이의 항원-결합 단편)의 FR은 인간 생식세포계열 서열과 동일할 수 있거나 또는 자연적으로 또는 인공적으로 변형될 수 있다. 아미노산 컨센서스 서열은 2개 이상의 CDR의 병력 분석에 기초하여 정의될 수 있다.

[0088] 하나 이상의 CDR 잔기의 치환 또는 하나 이상의 CDR의 생략도 또한 가능하다. 항체와 같은 항원 결합 단백질은 결합을 위해 하나 또는 두 개의 CDR이 생략될 수 있다는 것이 과학 문헌에 기술되어 있다. 문헌[Padlan *et al.* (1995) *FASEB J.* 9:133-139]은 공개된 결정 구조를 기반으로 항체와 항원 사이의 접촉 영역을 분석하고, CDR 잔기의 약 1/5에서 1/3만이 실제로 항원과 접촉한다는 결론을 내렸다. 또한, Padlan은 하나 또는 두 개의 CDR이 항원과 접촉하는 아미노산이 없는 많은 항체를 발견하였다(또한, 문헌[Vajdos *et al.* 2002 *J Mol Biol* 320:415-428] 참조).

[0089] 항원과 접촉하지 않는 CDR 잔기는 분자 모델링 및/또는 경험적으로 Chothia CDR 외부에 있는 Kabat CDR의 영역으로부터 이전의 연구에 기초하여 확인될 수 있다(예를 들어, CDRH2의 잔기 H60-H65는 종종 필요하지 않음). CDR 또는 이의 잔기(들)가 생략되는 경우, 이는 일반적으로 또 다른 인간 항체 서열 또는 이러한 서열의 컨센서스에서 상응하는 위치를 차지하는 아미노산으로 치환된다. 치환을 위한 CDR 및 아미노산 내 치환의 위치는 또한 경험적으로 선택될 수 있다. 경험적 치환은 보존적 또는 비-보존적 치환일 수 있다.

[0090] 본 명세서에 개시된 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질, 예를 들어, 완전 인간형 항-HLA-A2:NY-ESO-1 단일 클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 CAR은 상응하는 생식세포계열 서열과 비교하여 중쇄 및 경쇄 가변 도메인의 프레임워크 및/또는 CDR 영역에 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입 및/또는 결실을 포함할 수 있다. 이러한 돌연변이는 본 명세서에 개시된 아미노산 서열을, 예를 들어, 공개 항체 서열 데이터베이스로부터 입수 가능한 생식세포계열 서열과 비교함으로써 용이하게 확인될 수 있다. 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 임의의 아미노산 서열로부터 유래되는 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 CAR을 포함하되, 하나 이상의 프레임워크 및/또는 CDR 영역 내의 하나 이상의 아미노산은 항원-결합 단백질이 유래되는 생식세포계열 서열의 상응하는 잔기(들) 또는 또 다른 인간 생식세포계열 서열의 상응하는 잔기(들) 또는 상응하는 생식세포계열 잔기(들)의 보존적 아미노산 치환으로 돌연변이된다(이러한 서열은 본 명세서에서 집합적으로 "생식세포계열 돌연변이"로 지칭됨). 당업자는 본 명세서에 개시된 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열로 시작하여 수많은 항원-결합 단백질, 예를 들어, 하나 이상의 개별 생식세포계열 돌연변이 또는 이들의 조합을 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 CAR을 쉽게 생산할 수 있다. 소정의 실시형태에서, V_H 및/또는 V_L 도메인 내의

모든 프레임워크 및/또는 CDR 잔기는 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체가 유래된 원래의 생식세포계열 서열에서 발견된 잔기로 다시 돌연변이된다. 다른 실시형태에서, 소정의 잔기, 예를 들어, FR1의 처음 8개의 아미노산 내에서 또는 FR4의 마지막 8개의 아미노산 내에서 발견되는 돌연변이된 잔기만 또는 CDR1, CDR2 또는 CDR3 내에서 발견되는 돌연변이된 잔기만이 원래의 생식세포계열 서열로 다시 돌연변이된다. 다른 실시형태에서, 프레임워크 및/또는 CDR 잔기(들) 중 하나 이상이 상이한 생식세포계열 서열(즉, 항체가 원래 유래되는 생식세포계열 서열과 상이한 생식세포계열 서열)의 상응하는 잔기(들)로 돌연변이된다. 또한, 본 개시내용의 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 CAR은 프레임워크 및/또는 CDR 영역 내에 2개 이상의 생식세포계열 돌연변이의 임의의 조합을 함유할 수 있되, 예를 들어, 소정의 개별 잔기는 특정 생식세포계열 서열의 상응하는 잔기로 돌연변이되는 반면, 원래의 생식세포계열 서열과 다른 소정의 다른 잔기는 유지되거나 또는 상이한 생식세포계열 서열의 상응하는 잔기로 돌연변이된다. 일단 얻어지면, 하나 이상의 생식세포계열 돌연변이를 함유하는 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체 및 항원-결합 단편은 개선된 결합 특이성, 증가된 결합 친화성, 개선된 또는 향상된 길항적 또는 효능적 생물학적 특성(경우에 따라), 감소된 면역원성 등과 같은 하나 이상의 목적하는 특성에 대해 쉽게 테스트될 수 있다. 이러한 일반적인 방식으로 얻어진 항원 결합 단백질, 예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 CAR은 본 개시내용 내에 포함된다.

[0091] 본 개시내용은 또한 항원-결합 단백질, 예를 들어, 완전 인간형 항-HLA-A2:NY-ESO-1 단일클론 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 하나 이상의 보존적 치환을 갖는 본 명세서에 개시된 임의의 HCVR, LCVR 및/또는 CDR 아미노산 서열의 변이체를 포함하는 CAR을 포함한다. 예를 들어, 본 개시내용은, 예를 들어, 10개 이하, 8개 이하, 6개 이하, 4개 이하 등의 HCVR, LCVR 및/또는 CDR 아미노산 서열을 갖는 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질을 포함한다. 보존적 아미노산 치환은 본 명세서에 개시된 임의의 HCVR, LCVR 및/또는 CDR 아미노산 서열에 관한 것이다.

[0092] 본 명세서에서 사용되는 용어 "인간 항체"는 인간 생식세포계열 면역글로불린 서열로부터 유래되는 가변 및 불변 영역을 갖는 항체를 포함하는 것으로 의도된다. 본 개시내용의 인간 단일클론 항체(mAb)는, 예를 들어, CDR 및 특정 CDR3에 인간 생식세포계열 면역글로불린 서열에 의해 암호화되지 않는 아미노산 잔기(예를 들어, 시험관내 무작위 또는 부위-특이적 돌연변이 생성 또는 생체내 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이)를 포함할 수 있다. 그러나, 본 명세서에서 사용되는 용어 "인간 항체"는 또 다른 포유동물 중(예를 들어, 마우스)의 생식세포계열로부터 유래된 CDR 서열이 인간 FR 서열에 이식된 mAb를 포함하도록 의도되지 않는다. 용어는 비-인간 포유동물 또는 비-인간 포유동물의 세포에서 재조합적으로 생산된 항체를 포함한다. 용어는 인간 대상체로부터 단리되거나 또는 생성된 항체를 포함하는 것으로 의도되지 않는다.

[0093] 본 명세서에서 사용되는 용어 "재조합"은, 예를 들어, DNA 스플라이싱 및 형질전환 발현을 포함하는 당업계에 재조합 DNA 기술로서 공지된 기술 또는 방법에 의해 생성, 발현, 단리 또는 수득된 본 개시내용의 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 지칭한다. 용어는 항원-결합 단백질, 예를 들어, 비-인간 포유동물(형질전환 비-인간 포유동물, 예를 들어, 형질전환 마우스 포함) 또는 세포(예를 들어, CHO 세포) 발현 시스템에서 발현되거나 또는 재조합 조합적 인간 항체 라이브러리로부터 단리된 항체를 지칭한다.

[0094] 본 명세서에서 상호교환적으로 사용되는 본 명세서에서 사용되는 용어 "키메라 항원 수용체" 또는 "CAR"은 항원에 결합할 수 있는 세포의 도메인(예를 들어, HLA-A2 디스플레이된 NY-ESO-1 펩타이드, 예를 들어, NY-ESO-1의 157번 내지 165번 아미노산 잔기를 포함하는 펩타이드의 구조적 에피토프), 막관통 도메인 및 적어도 하나의 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 재조합 융합 단백질을 지칭한다.

[0095] 본 명세서에서 사용되는 "면역 효과기 세포"는 하나 이상의 효과기 기능(예를 들어, 세포독성 세포 살해 활성, 사이토카인의 분비, ADCC 및/또는 CDC의 유도)을 갖는 면역계의 임의의 세포를 지칭한다. 일 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 CAR과 함께 사용되는 면역 효과기 세포는 T 림프구, 특히 세포독성 T 세포(cytotoxic T cell: CTL; CD8+ T 세포) 및 헬퍼 T 세포(helper T cell: HTL; CD4+ T 세포)이다. 다른 T 세포 집단, 예를 들어, 미경험 T 세포 및 기억 T 세포도 또한 본 명세서에서 유용하다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 다른 세포도 또한 본 명세서에 기재된 바와 같은 CAR과 함께 면역 효과기 세포로서 사용될 수 있다. 특히, 면역 효과기 세포는 또한 NK 세포, NKT 세포, 호중구 및 대식세포를 포함한다. 면역 효과기 세포는 또한 효과기 세포의 전구세포를 포함할 수 있되, 이러한 전구 세포는 생체내 또는 시험관내에서 면역 효과기 세포로 분화되도록 유도될 수 있다. 따라서, 이와 관련하여, 면역 효과기 세포는 대상체에서 투여시 성숙한 면역 효과기 세포로 분화되거나 또는 성숙한 면역 효과기 세포로 분화하도록 시험관내에서 유도될 수 있는 제대혈, 골수 또는 결집된 말초 혈액으로부터 유래되는 CD34+ 세포 집단 내에 포함된 조혈 줄기세포(hematopoietic stem

cell: HSC)와 같은 면역 효과기 세포의 전구세포를 포함한다.

[0096] 본 명세서에 개시된 용어 "표적외 펩타이드"는 표적 펩타이드(예를 들어, NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅ 펩타이드)와 2개, 3개, 4개, 5개 이상의 아미노산이 다른 펩타이드를 지칭한다. 소정의 실시형태에서, 용어는 표적 펩타이드와 3개 이하의 아미노산이 다른 펩타이드를 포함한다. 예를 들어, 9량체 펩타이드의 경우, 2개, 3개 또는 4개의 아미노산이 표적 펩타이드와 동일하지 않으면, 이는 "표적외" 펩타이드로 간주된다. 소정의 실시형태에서, 아미노산 동일성은 '유사성의 정도'(degree of similarity: DoS)로 표현된다. 9량체 펩타이드 내의 6개의 아미노산이 동일한 경우, DoS는 6이다. 소정의 실시형태에서, DoS가 6 이하인 펩타이드는 "표적외" 펩타이드로 간주된다. 용어 "표적외" 펩타이드는 또한 서열 상동성에 기초하여 표적 펩타이드와 유사하고, HLA-A2에 결합할 것으로 예측되며, 정상 조직에서 본질적으로 발현되는 단백질에 포함되는 펩타이드를 지칭한다.

[0097] 용어 "특이적으로 결합한다" 또는 "~에 특이적으로 결합한다" 등은 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 CAR이 생리학적 조건하에 비교적 안정적인 항원과 복합체를 형성함을 의미한다. 특이적 결합은 적어도 약 1×10^{-8} M 이하의 평형 해리 상수(예를 들어, 더 작은 K_D 는 더 단단한 결합을 나타냄)를 특징으로 할 수 있다. 2개의 분자가 특이적으로 결합하는지 여부를 결정하기 위한 방법은 당업계에 잘 알려져 있으며, 예를 들어, 평형 투석, 표면 플라즈몬 공명 등을 포함한다. 본 명세서에 기재된 바와 같이, 항원-결합 단백질, 예를 들어 항체가 HLA-A2 제시된 뉴욕 식도 편평세포 암종 1(NY-ESO-1) 펩타이드, 예를 들어, NY-ESO-1의 157번 내지 165번 아미노산 잔기를 포함하는 펩타이드의 구조적 에피토프에 특이적으로 결합한다는 것이 표면 플라즈몬 공명, 예를 들어, BIACORE™에 의해 확인되었다.

[0098] 용어 "고친화성" 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체는 표면 플라즈몬 공명, 예를 들어, BIACORE™ 또는 용액-친화성 ELISA에 의해 측정되는 바와 같이 적어도 10^{-8} M; 바람직하게는 10^{-9} M; 더 바람직하게는 10^{-10} M, 훨씬 더 바람직하게는 10^{-11} M, 훨씬 더 바람직하게는 10^{-12} M의 K_D 로 표시되는 HLA-A2 제시된 NY-ESO-1 펩타이드, 예를 들어, NY-ESO-1의 157번 내지 165번 아미노산 잔기를 포함하는 펩타이드의 구조적 에피토프에 대한 결합 친화성을 갖는 항원-결합 단백질, 예를 들어, mAb를 지칭한다.

[0099] 용어 "느린 오프 속도(slow off rate)", "Koff" 또는 "kd"는 표면 플라즈몬 공명, 예를 들어, BIACORE™에 의해 결정된 바와 같이 $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 이하, 바람직하게는 $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 이하의 속도 상수로 HLA-A2:NY-ESO-1로부터 해리되는 항원-결합 단백질을 의미한다.

[0100] 본 명세서에서 사용되는 용어 항원-결합 단백질(예를 들어, 항체)의 "항원-결합 부분", 항원-결합 단백질(예를 들어, 항체)의 "항원-결합 단편" 등은 복합체를 형성하기 위해 항원에 특이적으로 결합하는 임의의 자연 발생적인, 효소적으로 입수 가능한, 합성 또는 유전자 조작된 폴리펩타이드 또는 당단백질을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 항체의 "항원-결합 단편" 또는 "항체 단편"은 HLA-A2에 커플링된 HLA-A2 제시된 NY-ESO-1 펩타이드, 예를 들어, NY-ESO-1의 157번 내지 165번 아미노산 잔기를 포함하는 펩타이드의 구조적 에피토프에 결합하는 능력을 보유하는 항체의 하나 이상의 단편을 지칭한다.

[0101] 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체 또는 항체 단편 또는 CAR은 모이어티, 예컨대, 리간드, 검출 가능한 모이어티 또는 치료적 모이어티("면역접합체"), 예컨대, 세포독소, 제2 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질, 종양-특이적 항원에 대한 항체, 항암 약물 또는 NY-ESO-1-양성 암과 같은 NY-ESO-1-관련 질환 또는 장애를 포함하는 질환 또는 병태를 치료하는데 유용한 임의의 다른 치료적 모이어티에 접합될 수 있다.

[0102] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "단리된 항원-결합 단백질", 예를 들어, 단리된 항체는 상이한 항원 특이성을 갖는 다른 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체(Ab)가 실질적으로 없는 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체를 지칭하는 것으로 의도된다(예를 들어, HLA-A2:NY-ESO-1 또는 이의 단편에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 HLA-A2 제시된 NY-ESO-1 펩타이드의 구조적 에피토프 이외의 항원에 특이적으로 결합하는 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체가 실질적으로 없음).

[0103] 본 명세서에서 사용되는 용어 "표면 플라즈몬 공명"은, 예를 들어, BIACORE™ 시스템(파마시아 바이오센서 에이비(Pharmacia Biosensor AB), 스웨덴 읍살라 소재 및 뉴저지주 피스카타웨이 소재)을 사용하여 바이오센서 매트릭스 내의 단백질 농도의 변화의 검출에 의해 실시간 생체분자 상호작용의 분석을 가능하게 하는 광학 현상을 지칭한다.

- [0104] 본 명세서에서 사용되는 용어 " K_D "는 특정 항원-결합 단백질-항원 상호작용의 평형 해리 상수를 지칭하는 것으로 의도된다.
- [0105] 본 명세서에서 사용되는 용어 "교차 경쟁"은 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 항원에 결합하고, 또 다른 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 결합은 저해 또는 차단하는 것을 의미한다. 용어는 또한 두 방향 모두에서 2개의 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체, 즉, 제2 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체에 결합하고 이의 결합을 차단하는 제1 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체 간의 경쟁을 포함하며, 그 반대의 경우도 마찬가지이다. 소정의 실시형태에서, 제1 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체 및 제2 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체는 동일한 에피토프에 결합할 수 있다. 대안적으로, 제1 및 제2 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체는 상이하지만 중첩되는 에피토프에 결합하여 하나의 결합이, 예를 들어, 입체 장애를 통해 제2의 결합을 저해 또는 차단하도록 할 수 있다. 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체 간의 교차-경쟁은 당업계에서 공지된 방법, 예를 들어, 실시간, 무표지 생물층 간섭계 검정(label-free bio-layer interferometry assay)에 의해 측정될 수 있다. 2개의 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체 간의 교차-경쟁은 자기-자기 결합으로 인해 배경 신호보다 작은 제2 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체의 결합으로 표현될 수 있다(여기서 제1 및 제2 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체는 동일한 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체임). 2개의 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체 간의 교차-경쟁은, 예를 들어, 기준선 자기-자기 배경 결합보다 작은 제2 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체의 결합%로 표현될 수 있다(여기서 제1 및 제2 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체는 동일한 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체임).
- [0106] 핵산 또는 이의 단편을 언급할 때 용어 "실질적인 동일성" 또는 "실질적으로 동일한"은 또 다른 핵산(또는 이의 상보적 가닥)과 적절한 뉴클레오타이드 삽입 또는 결실로 최적으로 정렬될 때, 아래 논의되는 바와 같이, 서열 동일성의 임의의 잘 알려진 알고리즘에 의해 측정되는 바와 같이 뉴클레오타이드 염기의 적어도 약 90% 및 더 바람직하게는 적어도 약 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%에서 뉴클레오타이드 서열 동일성이 존재함을 나타낸다. 참조 핵산 분자에 대해 실질적인 동일성을 갖는 핵산 분자는 소정의 경우에, 참조 핵산 분자에 의해 암호화되는 폴리펩타이드와 동일하거나 또는 실질적으로 유사한 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드를 암호화할 수 있다.
- [0107] 서열 동일성은 알고리즘, 예를 들어, 전역 정렬의 경우 Needleman Wunsch 알고리즘(문헌[Needleman and Wunsch 1970, *J. Mol. Biol.* 48: 443-453]) 또는 국부 정렬의 경우 Smith Waterman 알고리즘(문헌[Smith and Waterman 1981, *J. Mol. Biol.* 147: 195-197])을 사용하여 계산될 수 있다. 또 다른 선호되는 알고리즘은 문헌[Dufresne et al in *Nature Biotechnology* in 2002 (vol. 20, pp. 1269-71)]에 의해 기술되어 있으며, 이는 소프트웨어 GenePAST(지류 라이프 사이언시스 인코포레이션, 매사추세츠주 보스턴 소재)에서 사용된다.
- [0108] 폴리펩타이드에 적용되는 바와 같이, 용어 "실질적인 유사성" 또는 "실질적으로 유사한"은 기본 값 가중치를 사용하는 프로그램 값 또는 BESTFIT에 의해서와 같이 최적으로 정렬될 때 2개의 펩타이드 서열이 적어도 90%의 서열 동일성, 훨씬 더 바람직하게는 적어도 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 서열 동일성을 공유하는 것을 의미한다. 바람직하게는, 동일하지 않은 잔기 위치는 보존적 아미노산 치환에 의해 상이하다. "보존적 아미노산 치환"은 유사한 화학적 특성(예를 들어, 전하 또는 소수성)을 갖는 측쇄(R기)를 갖는 또 다른 아미노산 잔기로 치환된 것이다. 일반적으로, 보존적 아미노산 치환은 단백질의 기능적 특성을 실질적으로 변경하지 않을 것이다. 2개 이상의 아미노산 서열이 보존적 치환에 의해 서로 상이한 경우, 치환의 보존적 성질을 보장하기 위해 유사성의 백분율 또는 정도가 상향 조정될 수 있다. 이러한 조정을 위한 수단은 당업자에게 잘 알려져 있다. 예를 들어, 참조에 의해 본 명세서에 인용되어 있는 문헌[Pearson (1994) *Methods Mol. Biol.* 24: 307-331] 참조. 유사한 화학적 특성을 갖는 측쇄를 갖는 아미노산 그룹의 예는 다음을 포함한다: 1) 지방족 측쇄: 글리신, 알라닌, 발린, 류신 및 아이소류신; 2) 지방족-하이드록실 측쇄: 세린 및 트레오닌; 3) 아미드-함유 측쇄: 아스파라긴 및 글루타민; 4) 방향족 측쇄: 페닐알라닌, 타이로신 및 트립토판; 5) 염기성 측쇄: 라이신, 아르기닌 및 히스티딘; 6) 산성 측쇄: 아스파테이트 및 글루타메이트 및 7) 황-함유 측쇄: 시스테인 및 메티오닌. 바람직한 보존적 아미노산 치환 그룹은 다음과 같다: 발린-류신-아이소류신, 페닐알라닌-타이로신, 라이신-아르기닌, 알라닌-발린, 글루타메이트-아스파테이트 및 아스파라긴-글루타민. 대안적으로, 보존적 대체는 참조에 의해 본 명세서에 인용되어 있는 문헌[Gonnet et al. (1992) *Science* 256: 1443-45]에 개시되어 있는 PAM250 로그-우도 매트릭스(log-likelihood matrix)에서 양의 값을 갖는 임의의 변화이다. "적당히 보존적인" 대체는 PAM250 로그-우도 매트릭스에서 음이 아닌 값을 갖는 임의의 변화이다.
- [0109] 폴리펩타이드에 대한 서열 유사성은 전형적으로 서열 분석 소프트웨어를 사용하여 측정된다. 단백질 분석 소프트웨어는 보존적 아미노산 치환을 포함하여 다양한 치환, 결실 및 기타 변형에 할당된 유사성의 측정을 사용하

여 유사한 서열을 매칭한다. 예를 들어, GCG 소프트웨어는 상이한 종의 유기체로부터의 또는 야생형 단백질과 이의 뮤테인(mutein) 사이의 상동성 폴리펩타이드와 같은 밀접하게 관련된 폴리펩타이드 간의 서열 상동성 또는 서열 동일성을 결정하기 위해 기본 매개변수와 함께 사용될 수 있는 갭 및 BESTFIT와 같은 프로그램을 포함한다. 예를 들어, GCG 버전 6.1을 참조. 폴리펩타이드 서열은 또한 기본 또는 권장 매개변수와 함께 FASTA를 사용하여 비교될 수 있고; GCG 버전 6.1. FASTA(예를 들어, FASTA2 및 FASTA3)에서 프로그램은 질의 서열과 검색 서열 사이에서 가장 잘 중첩되는 영역의 정렬 및 서열 동일성 백분율을 제공한다(상기 문헌 [Pearson(2000)]). 서열은 또한 12개의 갭 오픈 패널티 및 2개의 갭 연장 패널티, 62개의 BLOSUM 매트릭스와 함께 아핀 갭 검색(affine gap search)을 사용하는 Smith-Waterman 상동성 검색 알고리즘을 사용하여 비교될 수 있다. 본 개시내용의 서열을 상이한 유기체로부터의 다수의 서열을 포함하는 데이터베이스와 비교할 때 또 다른 바람직한 알고리즘은 기본 매개변수를 사용하는 컴퓨터 프로그램 BLAST, 특히 BLASTP 또는 TBLASTN이다. 예를 들어, 이들 각각이 참조에 의해 본 명세서에 인용되어 있는 문헌[Altschul et al. (1990) J. Mol. Biol. 215: 403-410 및 (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-3402] 참조.

[0110] 어구 "치료적 유효량"은 그것이 투여되는 목적하는 효과를 생성하는 양을 의미한다. 정확한 양은 치료의 목적에 따라 다를 것이며, 공지된 기법을 사용하여 당업자에 의해 확인될 것이다(예를 들어, 문헌[Lloyd (1999) *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding*] 참조).

[0111] 본 명세서에서 사용되는 용어 "대상체"는 NY-ESO-1-관련 암(예를 들어, NY-ESO-1-양성 암)과 같은 NY-ESO-1-관련 질환 또는 장애와 같은 질환 또는 장애의 개선, 예방 및/또는 치료를 필요로 하는 동물, 바람직하게는 포유동물을 지칭한다. 용어는 NY-ESO-1-관련 암 또는 전이성 NY-ESO-1-관련 암과 같은 NY-ESO-1-관련 질환 또는 장애를 갖거나 이를 가질 위험이 있는 인간 대상체를 포함한다.

[0112] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "항암 약물"은 항대사성물질, 알킬화제, 안트라사이클린, 항생물질, 유사분열 억제제, 프로카바진, 하이드록시우레아, 아스파라기네이스, 코르티코스테로이드, 사이클로포스파마이드, 마이토탄(0,P'-(DDD)), 생물제제(예를 들어, 항체 및 인터페론) 및 방사능제와 같은 세포독소 및 작용제를 포함하지만 이들로 제한되지 않는 암을 치료 또는 개선 또는 저해하는데 유용한 임의의 작용제를 의미한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "세포독소 또는 세포독성제"는 또한 화학치료제를 지칭하며, 세포에 해로운 임의의 작용제를 의미한다. 예로는 Taxol®(파클리탁셀(paclitaxel)), 테모졸아마이드(temozolamide), 사이토칼라신 B(cytochalasin B), 그라마이시딘 D(gramicidin D), 에티뎀 브로마이드, 에메틴(emetine), 시스플라틴(cisplatin), 마이토마이신(mitomycin), 에토포시드(etoposide), 테노포시드(tenoposide), 빈크리스틴(vincristine), 빈비아스틴(vinbiastine), 콜히친(colchicin), 독소루비신(doxorubicin), 다우노루비신(daunorubicin), 다이하이드록시 안트라신 다이온, 미톡산트론(mitoxantrone), 미트라마이신(mithramycin), 악티노마이신 D(actinomycin D), 1-테하이드로테스토스테론, 글루코코르티코이드(glucocorticoid)), 프로카인(procaine), 테트라카인(tetracaine), 리도카인(lidocaine), 프로프라놀롤(propranolol) 및 퓨로마이신 및 이들의 유사체 또는 상동체를 포함한다.

[0113] 본 명세서에서 사용되는 용어 "항-바이러스 약물"은 숙주 대상체에서 바이러스 감염을 치료, 예방 또는 개선하는데 사용되는 임의의 약물 또는 요법을 지칭한다. 용어 "항-바이러스 약물"은 지도부다인(zidovudine), 라미부다인(lamivudine), 아바카비어(abacavir), 리바비린(ribavirin), 로피나비어(lopinavir), 에파비렌즈(efavirenz), 코비시스타트(cobicistat), 테노포비어(tenofovir), 릴피비린(rilpivirine), 진통제 및 코르티코스테로이드를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0114] 하기 중 임의의 것을 포함하는 면역원은 HLA-A2 제시된 NY-ESO-1 펩타이드, 예를 들어, HLA-A2에 연결된 NY-ESO-1의 157번 내지 165번 아미노산 잔기를 포함하는 펩타이드의 구조적 에피토프에 대한 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체를 생성하는데 사용될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체는 HLA-A2와 같은 HLA 단백질에 결합된 전장 천연 NY-ESO-1 단백질(GenBank 등록 번호 NP_001318.1 참조)(서열번호 271) 또는 GenBank 등록 번호 NP_001318.1(서열번호 271)의 재조합 NY-ESO-1 펩타이드(예를 들어, 157번 내지 165번 아미노산 잔기를 포함하는 펩타이드)(SLLMWITQC; 서열번호 269) 또는 GenBank 등록된 C165V 치환을 갖는 해당 서열(SLLMWITQV; 서열번호 270)로 면역화된 마우스로부터 수득될 수 있다.

[0115] 대안적으로, NY-ESO-1 또는 이의 단편은 표준 생화학적 기법을 사용하여 생산되고, HLA-A2와 관련하여 변형되어 면역원으로서 사용될 수 있다.

[0116] 일부 실시형태에서, 면역원은 대장균 또는 차이나이즈 햄스터 난소(Chinese hamster ovary: CHO) 세포와 같은 임의의 다른 진핵생물 또는 포유동물 세포에서 발현된 재조합 NY-ESO-1 펩타이드일 수 있다(이는 HLA에 의해 제시

된 제조합 NY-ESO-1 펩타이드일 수 있음).

- [0117] 소정의 실시형태에서, HLA-A2 제시된 NY-ESO-1 펩타이드의 구조적 에피토프에 특이적으로 결합하는 항원-결합 단백질은 위에 기재된 폴리펩타이드 또는 이의 단편을 사용하여 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, HLA-A2 제시된 NY-ESO-1 펩타이드는 본 명세서에 기재된 영역의 N 말단 또는 C 말단 중 하나 또는 둘 다로부터의 약 5개 내지 약 20개의 아미노산 잔기만큼 지정된 영역을 넘어 연장될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 위에 언급된 영역 또는 이의 단편의 임의의 조합이 HLA-A2:NY-ESO-1 특정 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체의 제조에 사용될 수 있다.
- [0118] 펩타이드는 KLH와 같은 담체 분자에 접합하기 위해 소정의 잔기의 첨가 또는 치환을 포함하도록 변형될 수 있다. 예를 들어, 시스테인이 펩타이드의 N 말단 또는 C 말단에 첨가될 수 있거나, 또는 링커 서열이 번역화를 위해, 예를 들어, KLH에 접합하기 위한 펩타이드를 제조하기 위해 첨가될 수 있다.
- [0119] 결합 활성을 측정하기 위한 비제한적인 예시적인 시험관내 검정이 본 명세서의 실시예에 예시되어 있다. 실시예 3에서, 인간 항-HLA-A2:NY-ESO-1 특정 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체의 결합 친화성 및 반응속도 상수가 표면 플라즈몬 공명에 의해 결정되었으며, 측정은 Biacore 4000 또는 T200 기기에서 수행되었다. 실시예 4는 NY-ESO-1의 단편을 과발현하는 세포에 대한 항체의 결합을 설명한다.
- [0120] HLA-A2:NY-ESO-1에 특이적인 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체는 추가적인 표지 또는 모이어티를 포함하지 않을 수 있거나, 또는 이들은 N-말단 또는 C-말단 표지 또는 모이어티를 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 표지 또는 모이어티는 바이오틴이다. 결합 검정에서, 표지의 위치(있는 경우)는 펩타이드가 결합된 표면에 대한 펩타이드의 배향을 결정할 수 있다. 예를 들어, 표면이 아비딘으로 코팅되어 있는 경우, N-말단 바이오틴을 포함하는 펩타이드는 펩타이드의 C-말단 부분이 표면에서 먼 쪽에 있도록 배향될 것이다. 일 실시형태에서, 표지는 방사성 핵종, 형광 염료 또는 MRI-검출 가능한 표지일 수 있다. 소정의 실시형태에서, 이러한 표지된 항원-결합 단백질은 이미징 검정을 포함한 진단적 검정에 사용될 수 있다.
- [0121] **항원 결합 단백질**
- [0122] 본 개시내용은 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 CAR(예를 들어, 본 개시내용의 CAR을 암호화하는 핵산 분자)(아래 기재되어 있음)을 포함하는 항원-결합 단백질을 제공한다. 달리 구체적으로 나타내지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 용어 "항체"는 2개의 면역글로불린 중쇄 및 2개의 면역글로불린 경쇄(즉, "완전 항체 분자")를 포함하는 항체 분자뿐만 아니라 이의 항원-결합 단편을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 항체의 "항원-결합 부분", 항체의 "항원-결합 단편" 등은 복합체를 형성하기 위해 항원에 특이적으로 결합하는 임의의 자연 발생적인, 효소적으로 얻을 수 있는, 합성 또는 유전자 조작된 폴리펩타이드 또는 당단백질을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 항체의 "항원-결합 단편" 또는 "항체 단편"은 HLA-A2 제시된 NY-ESO-1 펩타이드의 구조적 에피토프에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 항체의 하나 이상의 단편을 지칭한다. 항체 단편과 같은 항원-결합 단백질은 Fab 단편, F(ab')₂ 단편, Fv 단편, dAb 단편, CDR 또는 단리된 CDR을 포함하는 단편을 포함할 수 있다. 항원 결합 단백질, 예컨대, 항체의 항원-결합 단편은, 예를 들어, 단백질 가수분해성 소화 또는 항체 가변 및 (선택적으로) 불변 도메인을 암호화하는 DNA의 조작 및 발현을 포함하는 제조 합 유전 공학 기법과 같은 임의의 적합한 표준 기법을 사용하여 완전 항체 분자로부터 유래될 수 있다. 이러한 DNA는 공지되어 있고/있거나, 예를 들어, 상업적 공급원, DNA 라이브러리(예를 들어, 파지-항체 라이브러리를 포함)로부터 쉽게 입수 가능하거나 또는 합성될 수 있다. DNA는 시퀀싱되고, 예를 들어, 하나 이상의 가변 및/또는 불변 도메인을 적합한 배열로 배열하거나 또는 코돈을 도입하고, 시스테인 잔기를 생성하고, 아미노산을 변형, 추가 또는 결실시키기 위해 화학적으로 또는 분자 생물학 기법을 사용하여 조작될 수 있다.
- [0123] 항체의 항원-결합 단편의 비제한적인 예는 (i) Fab 단편; (ii) F(ab')₂ 단편; (iii) Fd 단편; (iv) Fv 단편; (v) 단일-쇄 Fv(scFv) 분자; (vi) dAb 단편; 및 (vii) 항체의 초가변 영역을 모방하는 아미노산 잔기로 구성된 최소 인식 단위(예를 들어, CDR3 펩타이드와 같은 단리된 상보성 결정 영역(CDR)) 또는 구속성(constrained) FR3-CDR3-FR4 펩타이드를 포함한다. 도메인-특이적 항체, 단일 도메인 항체, 도메인-결실 항체, 키메라 항체, CDR-이식 항체, 다이어바디, 트라이어바디, 테트라바디, 미니바디, 나노바디(예를 들어, 1가 나노바디, 2가 나노바디 등), 작은 모듈식 면역의약품(small modular immunopharmaceuticals: SMIP) 및 상어 가변 IgNAR 도메인과 같은 다른 조작된 분자도 또한 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "항원-결합 단편"이라는 표현 내에 포함된다.
- [0124] 항원-결합 단백질(예를 들어, 항체)의 항원-결합 단편은 전형적으로 적어도 하나의 가변 도메인을 포함할 것이

다. 가변 도메인은 임의의 크기 또는 아미노산 조성일 수 있고, 일반적으로 하나 이상의 프레임워크 서열에 인접하거나 또는 이와 함께 프레임 내에 있는 적어도 하나의 CDR을 포함할 것이다. V_L 도메인과 회합된 V_H 도메인을 갖는 항원-결합 단백질에서, V_H 및 V_L 도메인은 임의의 적합한 배열로 서로에 대해 위치될 수 있다. 예를 들어, 가변 영역은 이량체일 수 있고, $V_H - V_H$, $V_H - V_L$ 또는 $V_L - V_L$ 이량체를 포함할 수 있다. 대안적으로, 항체의 항원-결합 단편은 단량체 V_H 또는 V_L 도메인을 포함할 수 있다.

[0125] 소정의 실시형태에서, 항체의 항원-결합 단편은 적어도 하나의 불변 도메인에 공유적으로 연결된 적어도 하나의 가변 도메인을 포함할 수 있다. 본 개시내용의 항원-결합 단백질의 항원-결합 단편 내에서 발견될 수 있는 가변 및 불변 도메인의 비제한적이고 예시적인 배열은 다음을 포함한다: (i) $V_H - C_H1$; (ii) $V_H - C_H2$; (iii) $V_H - C_H3$; (iv) $V_H - C_H1 - C_H2$; (v) $V_H - C_H1 - C_H2 - C_H3$; (vi) $V_H - C_H2 - C_H3$; (vii) $V_H - C_L$; (viii) $V_L - C_H1$; (ix) $V_L - C_H2$; (x) $V_L - C_H3$; (xi) $V_L - C_H1 - C_H2$; (xii) $V_L - C_H1 - C_H2 - C_H3$; (xiii) $V_L - C_H2 - C_H3$; 및 (xiv) $V_L - C_L$. 위에 열거된 임의의 예시적인 배열을 포함하는 가변 및 불변 도메인의 임의의 배열에서, 가변 및 불변 도메인은 서로 직접 연결될 수 있거나 또는 전체 또는 부분적 힌지 또는 링커 영역에 의해 연결될 수 있다. 힌지 영역은 적어도 2개(예를 들어, 5개, 10개, 15개, 20개, 40개, 60개 이상)의 아미노산으로 구성될 수 있으며, 이는 단일 폴리펩타이드 분자에서 인접한 가변 및/또는 불변 도메인 사이에서 가요성 또는 반-가요성 연결을 초래한다. 또한, 본 개시내용의 항체의 항원-결합 단편은 서로 및/또는 하나 이상의 단량체 V_H 또는 V_L 도메인(예를 들어, 이량화 결합(들)에 의해)과 비-공유 회합으로 위에 열거된 임의의 가변 및 불변 도메인 배열의 동종이량체 또는 이종이량체(또는 다른 다량체)를 포함할 수 있다.

[0126] 완전 항체 분자에서와 같이, 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체의 항원-결합 단편은 단일-특이성 또는 다중-특이성(예를 들어, 이중-특이성)일 수 있다. 다중-특이성 항체의 항원-결합 단편은 전형적으로 적어도 2개의 상이한 가변 도메인을 포함할 것이며, 각 가변 도메인은 별도의 항원에 또는 동일한 항원의 상이한 에피토프에 특이적으로 결합할 수 있다. 본 명세서에 개시된 예시적인 이중-특이성 항체 형식을 포함하는 임의의 다중-특이성 항체 형식은 당업계에서 이용 가능한 일상적인 기법을 사용하여 본 개시내용의 항체의 항원-결합 단편의 맥락에서 사용하기 위해 적합화될 수 있다.

[0127] 항원-결합 단백질의 제조

[0128] 형질전환 마우스에서 인간 항체와 같은 항원-결합 단백질을 생성하는 방법은 당업계에 공지되어 있다. 임의의 이러한 공지된 방법은 HLA-A2 제시된 뉴욕 식도 편평세포 암종 1 펩타이드(NY-ESO-1 펩타이드)의 구조적 에피토프에 특이적으로 결합하는 인간 항체를 제조하기 위해 본 개시내용의 맥락에서 사용될 수 있다.

[0129] 항원-결합 단백질, 예를 들어, 단일클론 항체를 생성하기 위한 VELOCIMMUNE® 기술(예를 들어, US 6,596,541 참조, 리제네론 파마슈티칼스(Regeneron Pharmaceuticals), VELOCIMMUNE®) 또는 임의의 다른 공지된 방법을 사용하여, 인간 가변 영역 및 마우스 불변 영역을 갖는 HLA-A2 제시된 NY-ESO-1 펩타이드의 구조적 에피토프에 대한 고친화성 항원-결합 단백질, 예를 들어, 키메라 항체가 초기에 단리된다. VELOCIMMUNE® 기술은 마우스가 항원 자극에 대한 반응에서 인간 가변 영역 및 마우스 불변 영역을 포함하는 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체를 생산하도록 내인성 마우스 불변 영역 유전자좌에 작동 가능하게 연결된 인간 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 게놈을 갖는 형질전환 마우스의 생성을 포함한다. 항체의 중쇄 및 경쇄의 가변 영역을 암호화하는 DNA가 단리되고, 인간 중쇄 및 경쇄 불변 영역을 암호화하는 DNA에 작동 가능하게 연결된다. 그런 다음, DNA는 완전 인간형 항체를 발현할 수 있는 세포에서 발현된다.

[0130] 일반적으로, VELOCIMMUNE® 마우스에 관심 항원이 투여되고, 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체를 발현하는 마우스로부터 림프 세포(예컨대, B-세포)가 회수된다. 림프 세포는 불멸 하이브리도마 세포주를 제조하기 위해 골수종 세포주와 융합될 수 있으며, 관심 항원에 특이적인 항체를 생산하는 하이브리도마 세포주를 확인하기 위해 이러한 하이브리도마 세포주가 스크리닝되고 선택된다. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역을 암호화하는 DNA가 단리되고 중쇄 및 경쇄의 바람직한 동형 불변 영역에 연결될 수 있다. 이러한 항원-결합 단백질은 CHO 세포와 같은 세포에서 생산될 수 있다. 대안적으로, 항원-특이적 항원-결합 단백질, 예를 들어, 키메라 항체, 또는 경쇄 및 중쇄의 가변 도메인을 암호화하는 DNA가 항원-특이적 림프구로부터 직접 단리될 수 있다.

[0131] 초기에, 인간 가변 영역 및 마우스 불변 영역을 갖는 고친화성 항원-결합 단백질, 예를 들어, 키메라 항체가 단리된다. 아래 실험 부문에서와 같이, 항원-결합 단백질은 친화성, 선택성, 에피토프 등을 포함하는 바람직한 특징에 대해 특성화되고 선택된다. 마우스 불변 영역은 항원-결합 단백질, 예를 들어, 본 개시내용 완전 인간형

항체, 예를 들어, 야생형 또는 변형된 IgG1 또는 IgG4를 생성하기 위해 목적하는 인간 불변 영역으로 대체된다. 선택된 불변 영역은 특정 용도에 따라 다를 수 있지만, 가변 영역에는 고친화성 항원-결합 및 표적 특이성 특징이 있다.

[0132] 생물학적 동가물(Bioequivalent)

[0133] 본 개시내용의 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질은 기재된 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체의 아미노산 서열과 다르지만 HLA-A2 제시된 NY-ESO-1 펩타이드의 구조적 에피토프에 결합하는 능력을 보유하는 아미노산 서열을 갖는 단백질을 포함한다. 이러한 변이체 항원-결합 단백질은 모 서열과 비교할 때 아미노산의 하나 이상의 부가, 결실 또는 치환을 포함하지만, 기재된 항원-결합 단백질과 본질적으로 동등한 생물학적 활성을 나타낸다. 마찬가지로, 본 개시내용의 항원-결합 단백질-암호화 DNA 서열은 개시된 서열과 비교할 때 뉴클레오타이드의 하나 이상의 부가, 결실 또는 치환을 포함하는 서열을 포함하지만, 본 개시내용의 항원-결합 단백질과 본질적으로 동등한 항원-결합 단백질을 암호화한다.

[0134] 2개의 항원-결합 단백질 또는 항체는, 예를 들어, 이들이 단일 용량 또는 다중 용량의 유사한 실험 조건하에서 동일한 물 용량으로 투여될 때 흡수의 속도 및 정도가 유의한 차이를 나타내지 않는 약제학적 동가물 또는 약제학적 대안인 경우 생물학적으로 동등한 것으로 간주된다. 일부 항원-결합 단백질 또는 항체는 이들이 흡수 정도는 동일하지만 흡수 속도가 같지 않은 경우 동가물 또는 약제학적 대안으로 간주될 것이지만, 이러한 흡수 속도의 차이가 의도적이고, 라벨에 반영되며, 예를 들어, 장기 사용에 대해 효과적인 신체 약물 농도의 달성에 필수적이지 않고, 연구되는 특정 의약품에 대해 의학적으로 중요하지 않은 것으로 간주되기 때문에 아직 생물학적으로 동등한 것으로 간주된다.

[0135] 일 실시형태에서, 2개의 항원-결합 단백질(또는 항체)은 안전성, 순도 또는 효능에 임상적으로 의미가 있는 차이가 없는 경우 생물학적으로 동등하다.

[0136] 일 실시형태에서, 2개의 항원-결합 단백질(또는 항체)은 환자에게 교체 투여(switching) 없이 지속적인 요법과 비교하여 면역원성의 임상적으로 유의한 변화 또는 감소된 효과를 포함하여 유해 효과의 위험의 예상되는 증가 없이 참조 제품 및 생물학적 제품 간에 1회 이상 교체 투여될 수 있는 경우 생물학적으로 동등하다.

[0137] 일 실시형태에서, 2개의 항원-결합 단백질(또는 항체)은 둘 다 이러한 메커니즘이 알려진 범위 내에서 조건 또는 사용 조건에 대한 공통 메커니즘 또는 작용 메커니즘에 의해 작용하는 경우 생물학적으로 동등하다.

[0138] 생물학적 동등성(bioequivalence)은 생체내 및/또는 시험관내 방법에 의해 입증될 수 있다. 생물학적 동등성 측정은, 예를 들어, (a) 항원-결합 단백질 또는 이의 대사산물의 농도가 혈액, 혈장, 혈청 또는 다른 생물학적 유체에서 시간의 함수로 측정되는 인간 또는 다른 포유동물에서의 생체내 테스트; (b) 인간 생체내 생체이용률 데이터와 상관관계가 있고 합리적으로 예측할 수 있는 시험관내 테스트; (c) 항원-결합 단백질(또는 이의 표적)의 적절한 급성 약리학적 효과가 시간의 함수로 측정되는 인간 또는 다른 포유동물에서의 생체내 테스트; 및 (d) 항원-결합 단백질의 안전성, 효능 또는 생체이용률 또는 생물학적 동등성을 확립하는 잘-제어된 임상 시험을 포함한다.

[0139] 본 개시내용의 항원-결합 단백질(또는 항체)의 생물학적 동가 변이체는, 예를 들어, 잔기 또는 서열의 다양한 치환을 수행하거나 또는 생물학적 활성에 필요하지 않은 말단 또는 내부 잔기 또는 서열을 결실시킴으로써 작제될 수 있다. 예를 들어, 생물학적 활성에 필수적이지 않은 시스템인 잔기는 복원시 불필요하거나 잘못된 분자내 이황화 브리지의 형성을 방지하기 위해 결실되거나 또는 다른 아미노산으로 대체될 수 있다. 다른 맥락에서, 생물학적 동가 항원-결합 단백질은 항원-결합 단백질의 글리코실화 특징을 변형시키는 아미노산 변화, 예를 들어, 글리코실화를 없애거나 제거하는 돌연변이를 포함하는 항원-결합 단백질 변이체를 포함할 수 있다.

[0140] **Fc 변이체를 포함하는 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원 결합-단백질**

[0141] 본 개시내용의 소정의 실시형태에 따르면, 예를 들어, 중성 pH와 비교하여 산성 pH에서 FcRn 수용체에 대한 항원-결합 단백질 결합을 향상 또는 감소시키는 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 Fc 도메인을 포함하는 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체가 제공된다. 예를 들어, 본 개시내용은 Fc 도메인의 C_H2 또는 C_H3 영역에 돌연변이를 포함하는 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질을 포함하되, 돌연변이(들)는 산성 환경에서(예를 들어, pH가 약 5.5 내지 약 6.0 범위인 엔도솜에서) FcRn에 대한 Fc 도메인의 친화성을 증가시킨다. 이러한 돌연변이는 동물에게 투여될 때 항원-결합 단백질의 혈청 반감기의 증가시킬 수 있다. 이러한 Fc 변형의 비제한적인 예는, 예를 들어, 250번(예를 들어, E 또는 Q); 250번 및 428번(예를 들어, L 또는 F); 252번(예를

들어, L/Y/F/W 또는 T), 254번(예를 들어, S 또는 T) 및 256번(예를 들어, S/R/Q/E/D 또는 T) 위치에서의 변형; 또는 428번 및/또는 433번(예를 들어, H/L/R/S/P/Q 또는 K) 및/또는 434번(예를 들어, A, W, H, F 또는 Y[N434A, N434W, N434H, N434F 또는 N434Y]) 위치에서의 변형; 또는 250번 및/또는 428번 위치에서의 변형; 또는 307번 또는 308번(예를 들어, 308F, V308F) 및 434번 위치에서의 변형을 포함한다. 일 실시형태에서, 변형은 428L(예를 들어, M428L) 및 434S(예를 들어, N434S) 변형; 428L, 259I(예를 들어, V259I) 및 308F(예를 들어, V308F) 변형; 433K(예를 들어, H433K) 및 434(예를 들어, 434Y) 변형; 252번, 254번 및 256번(예를 들어, 252Y, 254T 및 256E) 변형; 250Q 및 428L 변형(예를 들어, T250Q 및 M428L); 및 307번 및/또는 308번 변형(예를 들어, 308F 또는 308P)을 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 변형은 265A(예를 들어, D265A) 및/또는 297A(예를 들어, N297A) 변형을 포함한다.

[0142] 예를 들어, 본 개시내용은 250Q 및 248L(예를 들어, T250Q 및 M248L); 252Y, 254T 및 256E(예를 들어, M252Y, S254T 및 T256E); 428L 및 434S(예를 들어, M428L 및 N434S); 257I 및 311I(예를 들어, P257I 및 Q311I); 257I 및 434H(예를 들어, P257I 및 N434H); 376V 및 434H(예를 들어, D376V 및 N434H); 307A, 380A 및 434A(예를 들어, T307A, E380A 및 N434A); 및 433K 및 434F(예를 들어, H433K 및 N434F)로 이루어진 군으로부터 선택되는 돌연변이의 하나 이상의 쌍 또는 그룹을 포함하는 Fc 도메인을 포함하는 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질을 포함한다. 일 실시형태에서, 본 개시내용은 이량체 안정화를 촉진하기 위해 IgG4의 힌지 영역에 S108P 돌연변이를 포함하는 Fc 도메인을 포함하는 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질을 포함한다. 본 명세서에 개시된 항원-결합 단백질 가변 도메인 내의 전술한 Fc 도메인 돌연변이 및 기타 돌연변이의 가능한 모든 조합이 본 개시내용의 범위 내에서 상정된다.

[0143] 본 개시내용은 또한 키메라 중쇄 불변(C_H) 영역을 포함하는 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질을 포함하되, 키메라 C_H 영역은 하나 이상의 면역글로불린 아이소타입의 C_H 영역으로부터 유래되는 세그먼트를 포함한다. 예를 들어, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 인간 IgG1, 인간 IgG2 또는 인간 IgG4 분자로부터 유래되는 C_H3 도메인의 일부 또는 전부와 조합된, 인간 IgG1, 인간 IgG2 또는 인간 IgG4 분자로부터 유래되는 C_H2 도메인의 일부 또는 전부를 포함하는 키메라 C_H 영역을 포함할 수 있다. 소정의 실시형태에 따르면, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 키메라 힌지 영역을 갖는 키메라 C_H 영역을 포함한다. 예를 들어, 키메라 힌지는 인간 IgG1, 인간 IgG2 또는 인간 IgG4 힌지 영역으로부터 유래되는 "하부 힌지" 서열(EU 넘버링에 따른 228번 내지 236번 위치의 아미노산 잔기)와 조합된, 인간 IgG1, 인간 IgG2 또는 인간 IgG4 힌지 영역으로부터 유래되는 "상부 힌지" 아미노산 서열(EU 넘버링에 따른 216번 내지 227번 위치의 아미노산 잔기)을 포함할 수 있다. 소정의 실시형태에 따르면, 키메라 힌지 영역은 인간 IgG1 또는 인간 IgG4 상부 힌지로부터 유래되는 아미노산 잔기 및 인간 IgG2 하부 힌지로부터 유래되는 아미노산 잔기를 포함한다. 본 명세서에 기재된 바와 같이 키메라 C_H 영역을 포함하는 항원-결합 단백질은 소정의 실시형태에서 항원-결합 단백질의 치료적 또는 약동학적 특성에 유해한 영향을 미치지 않으면서 변형된 Fc 효과기 기능을 나타낼 수 있다. (예를 들어, 미국 공개 제20140243504호 참조, 이의 개시내용은 그 전문이 참조에 의해 본 명세서에 원용됨).

[0144] **항원-결합 단백질의 생물학적 특징**

[0145] 일반적으로, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 HLA-A2 제시된 뉴욕 식도 편평세포 암종 1(NY-ESO-1) 펩타이드의 구조적 에피토프에 결합함으로써 기능한다.

[0146] 본 개시내용은 높은 특이성으로 HLA-A2의 맥락에서 NY-ESO-1 펩타이드에 결합하는 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질을 포함한다. 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질은 HLA-A2의 부재하에 NY-ESO-1 펩타이드에 결합하지 않는다. 또한, 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질은 HLA-A2의 맥락에서 표적외 펩타이드에 결합하지 않는다.

[0147] 본 개시내용은 높은 친화성으로 단량체 HLA-A2:NY-ESO-1(157-165) 펩타이드에 결합하는 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질을 포함한다(여기서 NY-ESO-1 157-165 펩타이드는 C165 또는 V165를 포함할 수 있으며; 즉, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 어느 한 형태에 대해 특이적일 수 있거나 또는 어느 형태에 대해 비특이적일 수 있음). 예를 들어, 본 개시내용은, 예를 들어, 본 명세서의 실시예 3에서 정의된 바와 같은 검정 형식을 사용하여 표면 플라스몬 공명에 의해 측정된 바와 같이 약 1nM 미만의 K_D 로 단량체 HLA-A2:157-165 펩타이드(선택적으로 C165V 치환을 가짐)(예를 들어, 25°C 또는 37°C에서)에 결합하는 항원-결합 단백질을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 항원-결합 단백질은, 예를 들어, 본 명세서의 실시예 3에서 정의된 바와 같은 검정 형식 또는 실질적

으로 유사한 검정을 사용하여 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정된 바와 같이 약 1nM 미만, 약 0.5nM 미만, 약 0.1nM 미만, 약 0.05nM 미만 또는 약 0.04nM 미만의 K_D 로 단량체 HLA-A2:NY-ESO-1_157-165 펩타이드에 결합한다.

[0148] 본 개시내용은 또한 본 명세서의 실시예 4 및 실시예 5에 정의된 바와 같은 유세포 분석 검정 또는 실질적으로 유사한 검정에 의해 결정된 바와 같이 HLA-A2:NY-ESO-1_157-165 펩타이드 복합체를 발현하는 세포에 약 10nM 미만의 EC_{50} 으로 결합하고, 예상된 표적외 펩타이드를 발현하는 세포에는 결합하지 않는 항원-결합 단백질을 포함한다(여기서 NY-ESO-1_157-165 펩타이드는 C165 또는 V165을 포함할 수 있으며; 즉, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 어느 한 형태에 대해 특이적일 수 있거나 또는 어느 형태에 대해 비특이적일 수 있음). 소정의 실시형태에서, 항원-결합 단백질은 약 10nM 미만, 약 5nM 미만, 약 2nM 미만, 약 1nM 미만 또는 약 0.5nM 미만의 EC_{50} 으로 HLA-A2:NY-ESO-1_157-165 펩타이드를 발현하는 세포에 결합하고, 본 명세서의 실시예 4 및 실시예 5에 정의된 바와 같은 유세포 분석 검정 또는 실질적으로 유사한 검정에 의해 결정된 바와 같이 예상된 표적외 펩타이드를 발현하는 세포에 결합하지 않는다. 예를 들어, 본 명세서의 실시예 4 및 실시예 5의 검정 형식 또는 실질적으로 유사한 검정을 사용한다.

[0149] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 종양의 성장을 저해하거나 암의 진행을 지연시키는 것을 필요로 하는 대상체에 예방적으로 투여될 때 종양의 성장을 저해하거나 또는 암의 진행을 지연시키는데 유용하며, 이는 대상체의 생존을 증가시킬 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 항원-결합 단백질의 투여는 원발성 종양의 축소(shrinking)를 초래할 수 있고, 2차 종양의 전이 또는 발생을 예방할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 종양의 성장의 저해를 필요로 하는 대상체에 치료적으로 투여될 때 종양의 성장을 저해하는데 유용하며, 이는 대상체의 생존을 증가시킬 수 있다. 예를 들어, 치료적 유효량의 본 개시내용의 항원-결합 단백질을 대상체에게 투여하면 대상체에서 확립된 종양의 축소 및 소실을 초래할 수 있다.

[0150] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 HLA-A2 제시된 NY-ESO-1 펩타이드의 구조적 에피토프에 결합하는 이의 단리된 제조함 항원-결합 단백질을 제공하되, 항원-결합 단백질은 다음 특징 중 하나 이상을 나타낸다: (i) 서열번호 2, 22, 42, 62, 82, 102, 122, 142, 162, 180, 196, 211 및 230으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 또는 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 이의 실질적으로 유사한 서열을 갖는 HCVR을 포함함; (ii) 서열번호 10, 30, 50, 70, 90, 110, 130, 150, 170, 186, 203, 219 및 238로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 또는 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 이의 실질적으로 유사한 서열을 갖는 LCVR을 포함함; (iii) 서열번호 8, 28, 48, 68, 88, 108, 128, 148, 168, 184, 201, 217 및 236으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 또는 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 이의 실질적으로 유사한 서열을 갖는 HCDR3 도메인; 및 서열번호 16, 36, 56, 76, 96, 116, 136, 156, 190, 205, 224 및 244로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 또는 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 이의 실질적으로 유사한 서열을 갖는 LCDR3 도메인을 포함함; (iv) 서열번호 4, 24, 44, 64, 84, 104, 124, 144, 164, 213 및 232로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 또는 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 이의 실질적으로 유사한 서열을 갖는 HCDR1 도메인; 서열번호 6, 26, 46, 66, 86, 106, 126, 146, 166, 215 및 234로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 또는 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 이의 실질적으로 유사한 서열을 갖는 HCDR2 도메인; 서열번호 12, 32, 52, 72, 92, 112, 132, 152, 172, 188, 221 및 240으로 이루어진 군

으로부터 선택되는 아미노산 서열 또는 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 이의 실질적으로 유사한 서열을 갖는 LCDR1 도메인; 및 서열번호 14, 34, 54, 74, 94, 114, 134, 154, 174 및 242로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 또는 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86%, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99%의 서열 동일성을 갖는 이의 실질적으로 유사한 서열을 갖는 LCDR2 도메인을 포함함; (v) 25℃에서 표면 플라즈몬 공명 검정에서 측정된 바와 같이 약 1nM 미만의 결합 해리 평형 상수(KD)로 단량체 HLA-A2:NY-ESO-1 157-165(C165 또는 V165) 펩타이드 복합체에 결합함; (vi) 25℃에서 표면 플라즈몬 공명 검정에서 측정된 바와 같이 약 1nM 미만의 결합 해리 평형 상수(KD)로 단량체 HLA-A2:NY-ESO-1 157-165(C165 또는 V165) 펩타이드 복합체에 결합함; (vii) 약 10nM 미만의 EC₅₀으로 HLA-A2:NY-ESO-1 157-165(C165 또는 V165) 펩타이드 복합체 발현 세포에 결합함; 그리고 (viii) HLA-A2-디스플레이된 표적의 펩타이드에 결합하지 않되, 펩타이드는 서열번호 271과 2개, 3개, 4개, 5개 이상의 아미노산이 다름.

[0151] 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 앞서 언급된 생물학적 특징 또는 임의의 이들의 조합 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 본 개시내용의 항원-결합 단백질의 다른 생물학적 특징은 본 명세서의 작업 실시예를 포함하여 본 개시내용의 검토로부터 당업자에게 명백할 것이다.

[0152] 에피토프 매핑 및 관련 기술

[0153] 본 개시내용은 HLA-A2 디스플레이된 NY-ESO-1 펩타이드의 하나 이상의 도메인 내에서 발견되는 하나 이상의 아미노산과 상호작용하는 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질을 포함한다. 에피토프는 NY-ESO-1 분자(예를 들어, 구조적 에피토프)의 앞서 언급된 도메인 중 하나 또는 둘 모두에 위치한 복수의 비-연속 아미노산(또는 아미노산 서열)으로 구성될 수 있다.

[0154] 당업자에게 공지된 다양한 기법이 항원-결합 단백질이 폴리펩타이드 또는 단백질 내에서 "하나 이상의 아미노산과 상호작용"하는지 여부를 결정하는데 사용될 수 있다. 예시적인 기법은, 예를 들어, 문헌[Antibodies, Harlow and Lane (Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, NY)에 기술되어 있는 바와 같은 일상적인 교차-차단 검정을 포함한다. 다른 방법은 알려진 스캐닝 돌연변이 분석, 펩타이드 블롯 분석(문헌[Reineke (2004) *Methods Mol. Biol.* 248: 443-63]), 펩타이드 절단 분석 결정학적 연구 및 NMR 분석을 포함한다. 또한, 에피토프 절제(epitope excision), 에피토프 추출 및 항원의 화학적 변형과 같은 방법이 이용될 수 있다(문헌[Tomer (2000) *Prot. Sci.* 9: 487-496]). 항원-결합 단백질이 상호작용하는 폴리펩타이드 내의 아미노산을 확인하는데 사용될 수 있는 또 다른 방법은 질량 분석법에 의해 검출되는 수소/중수소 교환이다. 일반적으로, 수소/중수소 교환 방법은 관심 단백질을 중수소 표지한 후, 항원-결합 단백질을 중수소-표지된 단백질에 결합시키는 것을 포함한다. 다음으로, 단백질/항원-결합 단백질 복합체는 물로 옮겨지고, 항원-결합 단백질 복합체에 의해 보호되는 아미노산 내의 교환 가능한 양성자는 계면의 일부가 아닌 아미노산 내의 교환 가능한 양성자보다 느린 속도로 중수소-대-수소 역-교환을 겪는다. 그 결과, 단백질/항원-결합 단백질 계면의 일부를 형성하는 아미노산은 중수소를 보유할 수 있으므로, 계면에 포함되지 않은 아미노산에 비해 상대적으로 더 높은 질량을 나타낼 수 있다. 항원-결합 단백질의 해리 후, 표적 단백질은 프로테이스 절단 및 질량 분석법 분석을 거쳐 항원-결합 단백질이 상호작용하는 특정 아미노산에 상응하는 중수소-표지된 잔기를 드러낸다. 예를 들어, 문헌[Ehring (1999) *Analytical Biochemistry* 267: 252-259; Engen and Smith (2001) *Anal. Chem.* 73: 256A-265A] 참조.

[0155] 용어 "에피토프"는 B 세포 및/또는 T 세포가 반응하는 항원 상의 부위를 지칭한다. B-세포 에피토프는 단백질의 3차 접힘에 의해 병치된 연속 아미노산 또는 비연속 아미노산 모두로부터 형성될 수 있다. 연속 아미노산으로부터 형성된 에피토프는 전형적으로 변성 용매에 노출시 유지되는 반면, 3차 접힘에 의해 형성된 에피토프는 전형적으로 변성 용매로 처리시 손실된다. 에피토프는 전형적으로 고유의 공간적 형태에 적어도 3개, 보다 일반적으로 적어도 5개 또는 8개 내지 10개의 아미노산을 포함한다.

[0156] 항원 구조-기반 항체 프로파일링(Antigen Structure-based Antibody Profiling: ASAP)으로도 알려져 있는 변형-보조 프로파일링(Modification-Assisted Profiling: MAP)은 화학적으로 또는 효소적으로 변형된 항원 표면에 대한 각 항체의 결합 프로파일의 유사성에 따라 동일한 항원에 대해 지시된 다수의 단일클론 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체(mAb)를 분류하는 방법이다(US 2004/0101920 참조, 본 명세서에 그 전문이 참조에 의해 구체적으로 인용됨). 각 카테고리는 또 다른 카테고리로 대표되는 에피토프와 뚜렷하게 상이하거나 또는 부분적으로

접치는 고유한 에피토프를 반영할 수 있다. 이러한 기술은 유전적으로 동일한 항원-결합 단백질을 신속하게 필터링할 수 있으므로, 유전적으로 구별되는 항원-결합 단백질에 대한 특성화에 집중할 수 있다. 하이브리도마 스크리닝에 적용될 때, MAP는 목적하는 특징을 갖는 항원-결합 단백질을 생산하는 희귀 하이브리도마 클론의 확인을 용이하게 할 수 있다. MAP는 본 개시내용의 항원-결합 단백질을 상이한 에피토프에 결합하는 항원-결합 단백질의 그룹으로 분류하는데 사용될 수 있다.

[0157] 본 개시내용은 표 1의 본 명세서에 기재된 임의의 특정 예시적인 항원-결합 단백질과 동일한 에피토프 또는 에피토프의 일부에 결합하는 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질 또는 표 1에 기재된 임의의 예시적인 항원-결합 단백질의 CDR 서열을 갖는 항원-결합 단백질을 포함한다. 마찬가지로, 본 개시내용은 또한 표 1의 본 명세서에 기재된 특정 예시적인 항원-결합 단백질 또는 표 1에 기재된 임의의 예시적인 항원-결합 단백질의 CDR 서열을 갖는 항원-결합 단백질 중 어느 것과 HLA-A2:NY-ESO-1에 결합하기 위해 경쟁하는 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질 또는 이의 단편을 포함한다.

[0158] 참조 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질과 동일한 에피토프에 결합하는지 또는 결합에 대해 경쟁하는지 여부를 당업계에 공지된 일상적인 방법을 사용하여 쉽게 결정할 수 있다. 예를 들어, 테스트 항원-결합 단백질이 본 개시내용의 참조 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질과 동일한 에피토프에 결합하는지 결정하기 위해, 참조 항원-결합 단백질은 포화 조건하에서 HLA-A2:NY-ESO-1 단백질 또는 펩타이드에 결합될 수 있다. 다음으로, HLA-A2:NY-ESO-1 분자에 결합하는 테스트 항원-결합 단백질의 능력이 평가된다. 테스트 항원-결합 단백질이 참조 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질과 포화 결합 후 HLA-A2:NY-ESO-1에 결합할 수 있는 경우, 테스트 항원-결합 단백질은 참조 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질과는 상이한 에피토프에 결합하는 것으로 결론지을 수 있다. 반면에, 테스트 항원-결합 단백질이 참조 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질과 포화 결합 후 HLA-A2:NY-ESO-1 단백질에 결합할 수 없다면, 테스트 항원-결합 단백질은 본 개시내용의 참조 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질에 의해 결합된 에피토프와 동일한 에피토프에 결합할 수 있다.

[0159] 항원-결합 단백질이 참조 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질과 결합을 위해 경쟁할 수 있는지 결정하기 위해, 위에 기재된 결합 방법론은 두 가지 방향으로 수행된다: 첫 번째 방향에서, 참조 항원-결합 단백질을 포화 조건하에서 HLA-A2:NY-ESO-1 단백질에 결합시킨 후 HLA-A2:NY-ESO-1 분자에 대한 테스트 항원-결합 단백질의 결합을 평가한다. 두 번째 방향에서, 테스트 항원-결합 단백질을 포화 조건하에서 HLA-A2:NY-ESO-1 분자에 결합시킨 후 HLA-A2:NY-ESO-1 분자에 대한 참조 항원-결합 단백질의 결합을 평가한다. 두 방향 모두에서, 첫 번째 (포화) 항원-결합 단백질만이 HLA-A2:NY-ESO-1 분자에 결합할 수 있다면, 테스트 항원-결합 단백질과 참조 항원-결합 단백질은 HLA-A2:NY-ESO-1에 대한 결합을 위해 경쟁하는 것으로 결론지어진다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 참조 항원-결합 단백질과 결합을 위해 경쟁하는 항원-결합 단백질은 참조 항원-결합 단백질과 동일한 에피토프에 반드시 결합할 필요는 없지만, 중첩되거나 또는 인접한 에피토프에 결합함으로써 참조 항원-결합 단백질의 결합을 입체적으로 차단할 수 있다.

[0160] 2개의 항원-결합 단백질은 각각이 항원에 대한 다른 결합을 경쟁적으로 저해(차단)하는 경우 동일하거나 또는 중첩되는 에피토프에 결합한다. 즉, 1-배, 5-배, 10-배, 20-배 또는 100-배 과량의 하나의 항원-결합 단백질은 경쟁적 결합 검정에서 측정된 바와 같이 다른 결합을 적어도 50%, 그러나 바람직하게는 75%, 90% 또는 심지어 99%까지 저해한다(예를 들어, 문헌[Junghans *et al.*, *Cancer Res.* 1990 50:1495-1502] 참조). 대안적으로, 2개의 항원-결합 단백질은 한 항원-결합 단백질의 결합을 감소시키거나 또는 제거하는 항원 내의 본질적으로 모든 아미노산 돌연변이가 다른 항원-결합 단백질의 결합을 감소시키거나 또는 제거하는 경우 동일한 에피토프를 갖는다. 2개의 항원-결합 단백질은 한 항원-결합 단백질의 결합을 감소시키거나 또는 제거하는 일부 아미노산 돌연변이가 다른 항원-결합 단백질의 결합을 감소시키거나 또는 제거하는 경우 중첩되는 에피토프를 갖는다.

[0161] 이어서, 관찰된 테스트 항원-결합 단백질의 결합의 결여가 참조 항원-결합 단백질과 동일한 에피토프에 대한 결합때문인지 또는 입체 차단(또는 또 다른 현상)이 관찰된 결합의 결여에 대한 원인인지 확인하기 위해 추가적인 일상적인 실험(예를 들어, 펩타이드 돌연변이 및 결합 분석)이 수행될 수 있다. 이러한 종류의 실험은 ELISA, RIA, 표면 플라즈몬 공명, 유세포 분석 또는 당업계에서 이용 가능한 임의의 다른 정량적 또는 정성적 항원-결합 단백질-결합 검정을 사용하여 수행될 수 있다.

[0162] 면역접합체

[0163] 본 개시내용은 암을 치료하기 위한 세포독소 또는 화학치료제와 같은 치료적 모이어티("면역접합체")에 접합된 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "면역접합체"는 세포독소, 방사성 작용제, 사이토카인, 인터페론, 표적 또는 리포터 모이어티, 예컨대, 검출 가능한 모이어티, 효소, 독소,

펩타이드 또는 단백질 또는 치료제에 화학적으로 또는 생물학적으로 연결된 항원-결합 단백질을 지칭한다. 항원-결합 단백질은 항원-결합 단백질이 표적에 결합할 수 있는 한 분자를 따라 임의의 위치에서 세포독소, 방사성 작용제, 사이토카인, 인터페론, 표적 또는 리포터 모이어티, 효소, 독소, 펩타이드 또는 치료제에 연결될 수 있다. 면역접합체의 예는 항원-결합 단백질-약물 접합체 및 항원-결합 단백질-독소 융합 단백질을 포함한다. 일 실시형태에서, 작용제는 제2 to NY-ESO-1 또는 HLA-A2:NY-ESO-1에 대한 제2의 상이한 항체일 수 있다. 소정의 실시형태에서, 항원-결합 단백질은 종양 세포에 특이적인 작용제에 접합될 수 있다. 치료적 모이어티의 유형은 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질에 접합될 수 있고, 및 치료될 병태 및 달성될 목적하는 치료적 효과를 고려할 것이다. 면역접합체를 형성하기에 적합한 작용제의 예는 당업계에 공지되어 있으며; 예를 들어, PCT 공개 WO 05/103081을 참조한다.

[0164] **키메라 항원 수용체(CAR)**

[0165] 키메라 항원 수용체(CAR)는 T 세포 특이성을 암세포의 표면에 발현된 항체-인식된 항원으로 재지시하는 반면, T 세포 수용체(TCR)는 세포내 종양 항원을 포함하도록 표적 범위를 확장한다. B 세포 분화 항원 CD19에 특이적인 CAR 재지시된 T 세포는 B 세포 악성 종양의 치료에 극적인 효능을 보인 반면, TCR-재지시된 T 세포는 고형암을 앓고 있는 환자에게 이점을 보였다. Stauss 등은, 예를 들어, 항원-특이적 효과기 기능을 향상시키고 조작된 T 세포의 독성을 제한하기 위해 암의 치료에 사용하기 위한 치료적 CAR 및 TCR을 변형시키는 전략을 기술하고 있다(문헌[*Current Opinion in Pharmacology* 2015, 24:113-118]).

[0166] 본 개시내용의 일 양태는 NY-ESO-1의 157번 내지 165번 아미노산 잔기를 포함하는 펩타이드와 같은 HLA-A2에 의해 종양 세포의 표면에 디스플레이된 NY-ESO-1 펩타이드에 특이적인 키메라 항원 수용체(CAR)를 포함한다. 본 개시내용의 일 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 CAR은 세포외 표적-특이적 결합 도메인, 막관통 도메인, 세포내 신호전달 도메인(예컨대, CD3제타 또는 FcR감마로부터 유래되는 신호전달 도메인) 및/또는 CD28, CD137, CD134 또는 CD278과 같지만 이들로 제한되지 않는 공-자극 분자로부터 유래되는 하나 이상의 공-자극 신호전달 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, CAR은 세포외 결합 도메인과 막관통 도메인 사이의 힌지 또는 스페이서 영역, 예컨대, CD8알파 힌지 또는 CD28 힌지를 포함한다. 본 개시내용의 또 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 CAR은 세포외 표적-특이적 결합 도메인 및 T 세포 수용체 불변 도메인("T-바디 작제물")을 포함한다. 일부 실시형태에서, 힌지/막관통 도메인은 서열번호 296의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 힌지 영역은 서열번호 305의 CD28 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 막관통 도메인은 서열번호 304의 CD28 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, 4-1BB 공자극 도메인은 서열번호 297의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD28 공자극 도메인은 서열번호 299의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시형태에서, CD3제타 신호전달 도메인은 서열번호 298의 아미노산 서열을 포함한다.

[0167] 본 명세서에 기재된 임의의 CAR에 사용하기 위해, 세포외 표적-특이적 결합 도메인은 본 개시내용의 항원-결합 단백질의 Fab, Fab', (Fab')₂, Fv 또는 단일 사슬 Fv(scFv)을 포함할 수 있음을 이해하여야 한다.

[0168] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, CAR의 결합 도메인 또는 세포외 도메인은 표적 관심 항원에 결합하는 능력을 갖는 CAR을 제공한다. 결합 도메인은 생물학적 분자(예를 들어, 세포 표면 수용체 또는 종양 단백질 또는 이의 성분)를 특이적으로 인식하고 이에 결합하는 능력을 갖는 임의의 단백질, 폴리펩타이드, 올리고펩타이드 또는 펩타이드일 수 있다. 결합 도메인은 생물학적 관심 분자에 대해 임의의 자연 발생적, 합성, 반-합성 또는 재조합적으로 생산된 결합 파트너를 포함한다. 예를 들어 그리고 본 명세서에 추가로 기재된 바와 같이, 결합 도메인은 항체 경쇄 및 중쇄 가변 영역일 수 있거나, 또는 경쇄 및 중쇄 가변 영역은 단일 사슬 및 어느 한 방향(예를 들어, VL-VH 또는 VH-VL)에 함께 연결될 수 있다. 웨스턴 블롯, ELISA, 유세포 분석 또는 표면 플라즈몬 공명 분석(예를 들어, BIACORE 분석을 사용)을 포함하여 특정 표적과 특이적으로 결합하는 본 개시내용의 결합 도메인을 확인하기 위한 다양한 검정이 공지되어 있으며 본 명세서에 기재되어 있다. 표적은 종양 살해를 유발하는 효과기 면역 반응을 촉발시키는 것이 바람직할 수 있는 임의의 임상적 관심 항원일 수 있다. 일 실시형태에서, 키메라 항원 수용체의 결합 도메인의 표적 항원은 종양 세포의 표면 상의 HLA-A2 제시된 NY-ESO-1 펩타이드, 예컨대, NY-ESO-1의 157번 내지 165번 아미노산 잔기를 포함하는 펩타이드의 구조적 에피토프이다.

[0169] 예시적인 결합 도메인은 항원-결합 단백질, 예컨대, 항체의 항원-결합 단편, 예컨대, scFv, scTCR, 수용체의 세포외 도메인, 세포 표면 분자/수용체에 대한 리간드 또는 이의 수용체 결합 도메인 및 종양 결합 단백질을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 본 개시내용의 CAR에 포함되는 항원-결합 도메인은 가변 영역(Fv), CDR, Fab, scFv, VH, VL, 도메인 항체 변이체(dAb), 낙타 항체(VHH), 피브로넥틴 3 도메인 변이체, 안키린 반복 변이체 및 다른 단백질 스캐폴드로부터 유래되는 다른 항원-특이적 결합 도메인일 수 있다.

- [0170] 일 실시형태에서, CAR의 결합 도메인은 항-HLA-A2:NY-ESO-1 단일 사슬 항체(scFv)이며, 무린, 인간 또는 인간화된 scFv일 수 있다. 단일 사슬 항체는 목적하는 표적에 특이적인 하이브리도마의 V 영역 유전자로부터 클로닝될 수 있다. 가변 영역 중쇄(VH) 및 가변 영역 경쇄(VL)를 클로닝하는데 사용될 수 있는 기법은, 예를 들어, 문헌 [Orlandi *et al.*, *PNAS*, 1989; 86: 3833-3837]에 기술되어 있다. 따라서, 소정의 실시형태에서, 결합 도메인은 항체-유래 결합 도메인을 포함하지만, 비-항체 유래 결합 도메인일 수 있다. 항체-유래 결합 도메인은 항체의 단편 또는 항체의 하나 이상의 단편의 유전자 조작된 생성물일 수 있으며, 단편은 항원과의 결합에 관여한다.
- [0171] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용의 CAR은 분자의 적절한 간격 및 형태를 위해 추가된 다양한 도메인 사이에 링커를 포함할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 결합 도메인 VH 영역과 VL 영역 사이에 1개 내지 10개 아미노산 길이일 수 있는 링커가 있을 수 있다. 다른 실시형태에서, 키메라 항원 수용체의 임의의 도메인 사이의 링커는 1개 내지 20개 또는 20개의 아미노산 길이일 수 있다. 이와 관련하여, 링커는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개 또는 20개의 아미노산 길이일 수 있다. 추가의 실시형태에서, 링커는 21개, 22개, 23개, 24개, 25개, 26개, 27개, 28개, 29개 또는 30개의 아미노산 길이일 수 있다. 본 명세서에 기재된 수, 예를 들어, 링커 10개 내지 30개의 아미노산 길이를 포함하는 범위는 또한 본 명세서에 포함된다.
- [0172] 소정의 실시형태에서, CAR 본 명세서에 기재된 CAR에 사용하기에 적합한 링커는 가요성 링커이다. 적합한 링커는 쉽게 선택될 수 있고, 4개의 아미노산 내지 10개의 아미노산, 5개의 아미노산 내지 9개의 아미노산, 6개의 아미노산 내지 8개의 아미노산 또는 7개의 아미노산 내지 8개의 아미노산을 포함하여 1개의 아미노산(예를 들어, Gly) 내지 20개의 아미노산, 2개의 아미노산 내지 15개의 아미노산, 3개의 아미노산 내지 12개의 아미노산과 같은 상이한 길이의 적합한 임의의 것일 수 있으며, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 7개의 아미노산일 수 있다.
- [0173] 예시적인 가요성 링커는 글리신 중합체(G)_n, 글리신-세린 중합체(G)_nS를 포함하되, n은 적어도 하나의(예를 들어, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 이상) 정수이고, 글리신-알라닌 중합체, 알라닌-세린 중합체 및 다른 가요성 링커가 당업계에 공지되어 있다. 또한, 링커는 앞서 언급된 서열, 예를 들어, ((G)_nS)_m의 여러 단위를 포함할 수 있되, n은 적어도 하나의(예를 들어, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 이상) 정수이고, m은 적어도 하나의(예를 들어, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 이상) 정수이다. 일부 실시형태에서, n은 4이고, 링커는 서열 GGGGS(서열번호 295)를 포함한다. 일부 실시형태에서, n은 4이고, m은 3이며, 링커는 서열 GGGSGGGSGGGGS(서열번호 303)를 포함한다. 글리신 및 글리신-세린 중합체는 상대적으로 구조화되지 않으므로, 본 명세서에 기재된 CAR과 같은 융합 단백질의 도메인 사이에서 중성 테더로 작용할 수 있다. 글리신은 알라닌보다 훨씬 더 많은 파이-프사이 공간에 접근하고, 더 긴 측쇄를 갖는 잔기보다 훨씬 덜 제한된다(문헌[Scheraga, *Rev. Computational Chem.* 11173-142 (1992)] 참조). 당업자는 링커가 목적하는 CAR 구조를 제공하기 위해 덜 가요적인 구조를 부여하는 가요성 링커뿐만 아니라 하나 이상의 부분을 포함할 수 있도록 CAR의 설계가 모두 또는 부분적으로 가요적인 링커를 포함할 수 있음을 인식할 것이다.
- [0174] CAR의 결합 도메인 뒤에 적절한 세포/세포 접촉, 항원-결합 및 활성화를 가능하게 하기 위해 항원-결합 도메인을 효과기 세포 표면으로부터 멀리 이동시키는 영역을 지칭하는 "스페이서" 또는 "힌지"가 올 수 있다(문헌 [Patel *et al.*, *Gene Therapy*, 1999; 6: 412-419]). CAR의 힌지 영역은 일반적으로 막관통(TM)과 결합 도메인 사이에 있다. 소정의 실시형태에서, 힌지 영역은 면역글로불린 힌지 영역이며, 야생형 면역글로불린 힌지 영역 또는 변경된 야생형 면역글로불린 힌지 영역일 수 있다. 본 명세서에 기재된 CAR에 사용되는 다른 예시적인 힌지 영역은 CD8알파, CD4, CD28 및 CD7과 같은 제1형 막 단백질의 세포외 영역으로부터 유래된 힌지 영역을 포함하며, 이는 이들 분자로부터의 야생형 힌지 영역일 수 있거나 또는 변경될 수 있다. 일 실시형태에서, 힌지 영역은 CD8알파 힌지를 포함한다.
- [0175] "막관통" 영역 또는 도메인은 면역 효과기 세포의 원형질 막에 세포의 결합 부분을 고정하고 표적 항원에 대한 결합 도메인의 결합을 용이하게 하는 CAR의 부분이다. 막관통 도메인은 CD3제타 막관통 도메인일 수 있지만, 이용될 수 있는 다른 막관통 도메인은 CD8알파, CD4, CD28, CD45, CD9, CD16, CD22, CD33, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137 및 CD154로부터 얻어진 것을 포함한다. 일 실시형태에서, 막관통 도메인은 CD137의 막관통 도메인이다. 소정의 실시형태에서, 막관통 도메인은 합성이며, 이런 경우 류신 및 발린과 같은 소수성 잔기를 우세하게 포함할 것이다.
- [0176] "세포내 신호전달 도메인"은 효과기 세포 기능, 예를 들어, CAR-결합 표적 세포에 대한 세포독성 인자의 방출

또는 세포의 CAR 도메인에 대한 항원-결합으로 유도된 다른 세포 반응을 포함하는 활성화, 사이토카인 생산, 증식 및 세포독성 활성을 유도하기 위해 표적 항원에 대한 효과적인 CAR 결합의 메시지를 면역 효과기 세포의 내부에 전달하는데 참여하는 키메라 항원 수용체 단백질의 부분을 지칭한다. 용어 "효과기 기능"은 세포의 특수한 기능을 지칭한다. T 세포의 효과기 기능은, 예를 들어, 세포용해 활성 또는 사이토카인의 분비를 포함하는 활성 또는 도움일 수 있다. 따라서, 용어 "세포내 신호전달 도메인"은 효과기 기능 신호를 전달하고 세포가 특수한 기능을 수행하도록 지시하는 단백질의 부분을 지칭한다. 일반적으로 전체 세포내 신호전달 도메인이 이용될 수 있지만, 많은 경우에 전체 도메인을 사용할 필요는 없다. 세포내 신호전달 도메인의 절단된 부분이 사용될 경우, 이러한 절단된 부분은 효과기 기능 신호를 전달하는 한 전체 도메인 대신 사용될 수 있다. 용어 세포내 신호전달 도메인은 효과기 기능 신호를 전달하는데 충분한 세포내 신호전달 도메인의 임의의 절단된 부분을 포함하는 것을 의미한다. 세포내 신호전달 도메인은 또한 "신호 전달 도메인"으로 알려져 있으며, 전형적으로 인간 CD3 또는 FcR γ 사슬의 일부로부터 유래된다.

[0177] T 세포 수용체를 통해 생성된 신호 단독은 T 세포의 완전한 활성화에 충분하지 않으며, 2차 또는 공자극 신호도 또한 필요한 것으로 알려져 있다. 따라서, T 세포 활성화는 두 가지 다른 클래스의 세포질 신호전달 서열에 의해 매개된다고 할 수 있다: T 세포 수용체(1차 세포질 신호전달 서열)를 통해 항원 의존적 1차 활성화를 개시하는 것들 및 2차 또는 공자극 신호(2차 세포질 신호전달 서열)를 제공하기 위해 항원 독립적인 방식으로 작용하는 것들. 1차 세포질 신호전달 서열은 저해성 방식 중 어느 하나 또는 저해성 방식으로 T 세포 수용체 복합체의 1차 활성화를 조절한다. 공자극 방식으로 작용하는 1차 세포질 신호전달 서열은 면역수용체 타이로신-기반 활성화 모티프 또는 ITAM으로 알려진 신호전달 모티프를 포함할 수 있다.

[0178] 본 개시내용에서 특별히 사용되는 1차 세포질 신호전달 서열을 포함하는 ITAM의 예는 TCR ζ , FcR γ , FcR β , CD3 γ , CD3 δ , CD3 ϵ , CD5, CD22, CD79a, CD79b 및 CD66d로부터 유래되는 것들을 포함한다. 소정의 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 항-HLA-A2:NY-ESO-1 CAR의 세포내 신호전달 도메인은 CD3 ζ 또는 FcR γ 로부터 유래된다.

[0179] 본 명세서에서 사용되는 용어 "공-자극 신호전달 도메인" 또는 "공-자극 도메인"은 공-자극 분자의 세포내 도메인을 포함하는 CAR의 부분을 지칭한다. 공-자극 분자는 항원에 결합시 T 림프구의 효율적인 활성화 및 기능에 필요한 제2 신호를 제공하는 항원 수용체 또는 Fc 수용체 이외의 세포 표면 분자이다. 이러한 공-자극 분자의 예는 CD27, CD28, 4-1BB(CD137), OX40(CD134), CD30, CD40, PD-1, ICOS(CD278), LFA-1, CD2, CD7, LIGHT, NKD2C, B7-H2 및 CD83에 특이적으로 결합하는 리간드를 포함한다. 따라서, 본 개시내용은 CD3 ζ , CD28 및 4-1BB로부터 유래되는 예시적인 공자극 도메인을 제공하지만, CAR 본 명세서에 기재된 CAR과 사용하기 위한 다른 공자극 도메인도 상정된다. 하나 이상의 공-자극 신호전달 도메인을 포함하면 CAR 수용체를 발현하는 T 세포의 효능 및 증식을 향상시킬 수 있다. 세포내 신호전달 및 공-자극 신호전달 도메인은 막관통 도메인의 카복실 말단에 직렬로 임의의 순서로 연결될 수 있다.

[0180] CD3 또는 FcR γ 로부터의 신호전달 도메인을 포함하도록 조작된 scFv-기반 CAR이 T 세포 활성화 및 효과기 기능에 대한 강력한 신호를 전달하는 것으로 나타났지만, 이들은 부수적인 공-자극 신호의 부재하에 T 세포 생존 및 증식을 촉진하는 신호를 이끌어내기에는 충분하지 않다. 하나 이상의 공-자극 신호전달 도메인(예를 들어, CD28, CD137, CD134 및 CD278로부터 유래되는 세포내 공-자극 도메인)과 함께 결합 도메인, 힌지, 막관통 및 CD3 ζ 또는 FcR γ 로부터 유래되는 신호전달 도메인을 포함하는 다른 CAR은 시험관내에서 그리고 동물 모델 및 암 환자에서 T 세포를 발현하는 CAR에서 항종양 활성뿐만 아니라 증가된 사이토카인 분비, 용해 활성, 생존 및 증식을 보다 효과적으로 지시할 수 있다(문헌[Milone *et al.*, *Molecular Therapy*, 2009; 17: 1453-1464; Zhong *et al.*, *Molecular Therapy*, 2010; 18: 413-420; Carpenito *et al.*, *PNAS*, 2009; 106:3360-3365]).

[0181] 일 실시형태에서, 본 개시내용의 HLA-A2:NY-ESO-1 CAR은 (a) 결합 도메인으로서 항-HLA-A2:NY-ESO-1 scFv(예를 들어, 표 1에 기재된 HLA-A2:NY-ESO-1 항체 중 임의의 하나 이상으로부터의 결합 영역(예를 들어, CDR 또는 가변 도메인)을 갖는 scFv), (b) 인간 CD8알파로부터 유래되는 힌지 영역, (c) 인간 CD8알파 막관통 도메인 및 (d) 인간 T 세포 수용체 CD3 ζ 사슬(CD3) 세포내 신호전달 도메인 및 선택적으로 CD28, CD137, CD134 및 CD278로부터 유래되는 하나 이상의 공-자극 신호전달 도메인을 포함한다. 일 실시형태에서, 상이한 단백질 도메인은 다음의 순서로 아미노에서 카복실 말단으로 배열된다: 결합 도메인, 힌지 영역 및 막관통 도메인. 세포내 신호전달 도메인 및 선택적 공-자극 신호전달 도메인은 단일 사슬 키메라 폴리펩타이드를 형성하기 위해 직렬로 임의의 순서로 막관통 카복시 말단에 연결된다. 일 실시형태에서, HLA-A2:NY-ESO-1 CAR을 암호화하는 핵산 작제물은 상이한 코딩 서열, 예를 들어, (5'에서 3'로) 인간 항-HLA-A2:NY-ESO-1 scFv, 인간 CD8알파-힌지, 인간 CD8알파 막관통 도메인, CD137 공-자극 도메인 및 CD3 ζ 세포내 신호전달 도메인의 코딩 서열을 포함하는 핵

산 분자를 포함하는 키메라 핵산 분자이다. 또 다른 실시형태에서, HLA-A2:NY-ESO-1 CAR을 암호화하는 핵산 작제물은 상이한 코딩 서열, 예를 들어, (5'에서 3'로) 인간 항-HLA-A2:NY-ESO-1 scFv, 인간 CD8알파-헨지, 인간 CD8알파 막관통 도메인, CD137 공-자극 도메인 및 CD3제타 공-자극 도메인의 코딩 서열을 포함하는 핵산 분자를 포함하는 키메라 핵산 분자이다. 소정의 실시형태에서, HLA-A2:NY-ESO-1 CAR을 암호화하는 핵산 작제물은 상이한 코딩 서열, 예를 들어, (5'에서 3'로) 인간 항-HLA-A2:NY-ESO-1 scFv, 인간 CD8알파-헨지, 인간 CD8알파 막관통 도메인, CD137 공-자극 도메인 및 CD3제타 공-자극 도메인의 코딩 서열을 포함하는 핵산 분자를 포함하는 키메라 핵산 분자이되, 항-HLA-A2:NY-ESO-1 scFv는 서열번호 2, 22, 42, 62, 82, 102, 122, 142, 162, 180, 196, 211, 230 및 250으로 이루어진 군으로부터 선택되는 V_H 를 포함하거나 또는 항-HLA-A2:NY-ESO-1 scFv는 서열번호 10, 30, 50, 70, 90, 110, 130, 150, 170, 186, 203, 219, 238 및 258로 이루어진 군으로부터 선택되는 V_L 을 포함하거나 또는 항-HLA-A2:NY-ESO-1 scFv는 서열번호 2/10, 22/30, 42/50, 62/70, 82/90, 102/110, 122/130, 142/150, 162/170, 180/186, 196/203, 211/219, 230/238 및 250/258로 이루어진 군으로부터 선택되는 V_H/V_L 쌍을 포함한다. 일부 실시형태에서, 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 표 2의 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 HLA-A2:NY-ESO-1 CAR을 암호화하는 핵산 분자를 포함한다.

[0182] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 CAR을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 벡터 내로 삽입된다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "벡터"는 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드가 해당 단백질의 발현 및/또는 폴리뉴클레오타이드의 클로닝을 야기하기 위해 공유적으로 삽입될 수 있는 비히클을 지칭한다. 이러한 벡터는 또한 "발현 벡터"로도 지칭될 수 있다. 단리된 폴리뉴클레오타이드는 당업계에 공지된 임의의 적합한 방법을 사용하여 벡터에 삽입될 수 있으며, 예를 들어, 제한 없이, 벡터는 적절한 제한 효소를 사용하여 소화될 수 있고, 이어서 일치하는 제한 말단을 갖는 단리된 폴리뉴클레오타이드와 결합될 수 있다. 발현 벡터는 세포에서 전사될 수 있는 유전자 산물의 적어도 일부를 코딩하는 이중 또는 변형된 핵산 서열을 혼입하고 발현하는 능력을 갖는다. 대부분의 경우에, RNA 분자는 이어서 단백질로 번역된다. 발현 벡터는 특정 숙주 유기체에서 작동 가능하게 연결된 코딩 서열의 전사 및 가능하게는 번역에 필요한 핵산 서열을 지칭하는 다양한 제어 서열을 포함할 수 있다. 전사 및 번역을 제어하는 제어 서열에 추가하여, 벡터 및 발현 벡터는 다른 기능을 수행하는 핵산 서열을 또한 포함할 수 있으며, 이는 하기에 논의된다. 발현 벡터는 추가적인 요소를 포함할 수 있으며, 예를 들어, 발현 벡터는 2개의 복제 시스템을 가질 수 있으므로, 2개의 유기체, 예를 들어, 발현을 위해 인간 세포 및 클로닝과 증폭을 위해 원핵생물 숙주에서 유지될 수 있도록 한다.

[0183] 발현 벡터는 각각의 숙주 세포에서 효율적인 유전자 전사 및 번역을 위해 필요한 5' 상류 및 3' 하류 조절 요소, 예컨대, 프로모터 서열, 예컨대, CMV, PGK 및 EF1알파 프로모터, 리보솜 인식 및 결합 TATA 박스 및 3' UTR AAUAAA 전사 종결 서열을 가질 수 있다. 다른 적합한 프로모터는 시미안 바이러스 40(simian virus 40: SV40) 초기 프로모터, 마우스 유방 종양 바이러스(mouse mammary tumor virus: MMTV) 프로모터, HIV LTR 프로모터, MoMuLV 프로모터, 조류 백혈병 바이러스 프로모터, EBV 급초기 프로모터 및 라우스 육종 바이러스 프로모터의 구성적 프로모터를 포함한다. 액틴 프로모터, 미오신 프로모터, 헤모글로빈 프로모터 및 크레아틴 카이네이스 프로모터를 포함하지만 이들로 제한되지 않는 인간 유전자 프로모터가 또한 사용될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 키메라 항원 수용체를 발현하는 벡터의 부분으로서 유도성 프로모터가 또한 상정된다. 이는 관심 폴리뉴클레오타이드 서열의 발현을 키거나 또는 발현을 끌 수 있는 분자 스위치를 제공한다. 유도성 프로모터의 예는 메탈로티오닌 프로모터, 글루코코르티코이드 프로모터, 프로게스테론 프로모터 또는 테트라사이클린 프로모터를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0184] 발현 벡터는 발현된 CAR에 혼입되는 6x-히스티딘(서열번호 292), c-Myc 및 FLAG 태그와 같은 추가적인 서열을 포함할 수 있다. 따라서, 발현 벡터는 발현 벡터에 운반된 관심 핵산(들)의 효율적인 전사를 촉진하거나 또는 향상시킬 수 있는 인핸서 서열, 프로모터 영역 및/또는 종결자 서열로서 기능할 수 있는 5' 및 3' 비번역 조절 서열을 포함하도록 조작될 수 있다. 발현 벡터는 또한 특정 세포 유형, 세포 위치 또는 조직 유형에서 복제 및/또는 발현 기능(예를 들어, 전사 및 번역)을 위해 조작될 수 있다. 발현 벡터는 숙주 또는 수어체 세포에서 벡터의 유지를 위한 선택 마커를 포함할 수 있다.

[0185] 벡터의 예는 플라스미드, 자가 복제 서열 및 전위 요소이다. 추가적인 예시적인 벡터는 제한 없이 플라스미드, 파지미드, 코스미드, 인공 염색체, 예컨대, 효모 인공 염색체(yeast artificial chromosome: YAC), 세균 인공 염색체(bacterial artificial chromosome: BAC) 또는 P1-유래 인공 염색체(P1-derived artificial chromosome: PAC), 박테리오파지, 예컨대, 람다 파지 또는 M13 파지 및 동물 바이러스를 포함한다. 벡터로서 유용한 동물 바이러스의 카테고리의 예는 제한 없이 레트로바이러스(렌티바이러스 포함), 아데노바이러스, 아데노-관련 바이러스

스, 헤르페스바이러스(예를 들어, 단순 헤르페스 바이러스), 폭스바이러스, 바칼로바이러스, 파필로마바이러스 및 파보바이러스(예를 들어, SV40)를 포함한다. 발현 벡터의 예는 포유동물 세포에서의 발현을 위한 Lenti-X™ 바이시스트로닉 발현 시스템(네오(Neo)) 벡터(클론테크(Clonetech)), pCIneo 벡터(프로메가(Promega)); 포유동물 세포에서 렌티바이러스-매개성 유전자 전달 및 발현을 위한 pLenti4/V5-DEST.TM., pLenti6/V5-DEST.TM. 및 pLenti6.2N5-GW/lacZ(인비트로젠(Invitrogen))이다. 본 명세서에 개시된 CAR의 코딩 서열은 포유동물 세포에서 키메라 단백질의 발현을 위한 이러한 발현 벡터에 결합될 수 있다.

[0186] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용의 CAR을 암호화하는 핵산은 바이러스 벡터에 제공된다. 바이러스 벡터는 레트로바이러스, 렌티바이러스 또는 포아미 바이러스로부터 유래되는 것들일 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 용어, "바이러스 벡터"는 바이러스 기원의 적어도 하나의 요소를 포함하고 바이러스 벡터 입자 내로 패키징될 수 있는 능력을 갖는 핵산 벡터 작제물을 지칭한다. 바이러스 벡터는 비필수 바이러스 유전자 대신에 본 명세서에 기재된 다양한 키메라 단백질에 대한 코딩 서열을 포함할 수 있다. 벡터 및/또는 입자는 시험관내 또는 생체내에서 DNA, RNA 또는 다른 핵산을 세포에 전달하기 위한 목적으로 이용될 수 있다. 수많은 형태의 바이러스 벡터가 당업계에 공지되어 있다.

[0187] 소정의 실시형태에서, CAR 본 명세서에 기재된 CAR에 대한 코딩 서열을 포함하는 바이러스 벡터는 레트로바이러스 벡터 또는 렌티바이러스 벡터이다. 용어 "레트로바이러스 벡터"는 주로 레트로바이러스로부터 유래되는 구조적 및 기능적 유전자 요소를 포함하는 벡터를 지칭한다. 용어 "렌티바이러스 벡터"는 주로 렌티바이러스로부터 유래되는 LTR 외부의 구조적 및 기능적 유전자 요소를 포함하는 벡터를 지칭한다.

[0188] 본 명세서에서 사용하기 위한 레트로바이러스 벡터는 임의의 공지의 레트로바이러스(예를 들어, 유형 c 레트로바이러스, 예컨대, 몰로니 뮤린 육종 바이러스(Moloney murine sarcoma virus: MoMSV), 하비 뮤린 육종 바이러스(Harvey murine sarcoma virus: HaMuSV), 뮤린 유방 종양 바이러스(MuMTV), 긴팔원숭이 백혈병 바이러스(gibbon ape leukemia virus: GaLV), 고양이 백혈병 바이러스(feline leukemia virus: FLV), 스푸마바이러스, 프렌드, 뮤린 줄기세포 바이러스(Murine Stem Cell Virus: MSCV) 및 라우스 육종 바이러스(RSV))로부터 유래될 수 있다. 본 개시내용의 "레트로바이러스"는 또한 인간 T 세포 백혈병 바이러스, HTLV-1 및 HTLV-2 및 레트로바이러스의 렌티바이러스 패밀리를, 예컨대, 인간 면역결핍 바이러스, HIV-1, HIV-2, 시미안 면역결핍 바이러스(simian immunodeficiency virus: SIV), 고양이 면역결핍 바이러스(feline immunodeficiency virus: FIV), 말 면역결핍 바이러스(equine immunodeficiency virus: EIV) 및 다른 클래스의 레트로바이러스를 포함한다.

[0189] 본 명세서에서 사용하기 위한 렌티바이러스 벡터는 천천히 발병하는 질환을 일으키는 레트로바이러스의 그룹(또는 속)인 렌티바이러스로부터 유래되는 벡터를 지칭한다. 이 그룹 내에 포함되는 바이러스는 HIV(인간 면역결핍 바이러스; HIV 유형 1 및 HIV 유형 2를 포함); 비스나-매디(visna-maedi); 염소 관절염-뇌염 바이러스; 말 감염성 빈혈 바이러스; 고양이 면역결핍 바이러스(FIV); 소 면역결핍 바이러스(bovine immune deficiency virus: BIV); 및 시미안 면역결핍 바이러스(SIV)를 포함한다. 제조업 렌티바이러스의 제조는 문헌[Dull *et al.* and Zufferey *et al.* (Dull *et al.*, *J. Virol.*, 1998; 72: 8463-8471 및 Zufferey *et al.*, *J. Virol.* 1998; 72:9873-9880)에 따른 방법을 사용하여 달성될 수 있다.

[0190] 본 개시내용에서 사용하기 위한 레트로바이러스 벡터(즉, 렌티바이러스 및 비-렌티바이러스 둘 다)는 본 명세서에 기재된 순서 및 배향으로 목적하는 DNA 서열을 조합함으로써 표준 클로닝 기법을 사용하여 형성될 수 있다 (문헌[Current Protocols in Molecular Biology, Ausubel, F. M. *et al.* (eds.) Greene Publishing Associates, (1989), Sections 9.10-9.14 and other standard laboratory manuals; Eglitis, *et al.* (1985) *Science* 230:1395-1398; Danos and Mulligan (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:6460-6464; Wilson *et al.* (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:3014-3018; Armentano *et al.* (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:6141-6145; Huber *et al.* (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:8039-8043; Ferry *et al.* (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:8377-8381; Chowdhury *et al.* (1991) *Science* 254:1802-1805; van Beusechem *et al.* (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:7640-7644; Kay *et al.* (1992) *Human Gene Therapy* 3:641-647; Dai *et al.* (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:10892-10895; Hwu *et al.* (1993) *J. Immunol* 150:4104-4115]; 미국 특허 제4,868,116호; 미국 특허 제4,980,286호; PCT 특허 WO 89/07136; PCT 특허 WO 89/02468; PCT 특허 WO 89/05345; 및 PCT 특허 WO 92/07573).

[0191] 벡터를 형성하는데 사용하기 위한 레트로바이러스(즉, 렌티바이러스 및 비-렌티바이러스 둘 모두) 서열을 얻기 위한 적합한 공급원은, 예를 들어, 타입 컬처 컬렉션(Type Culture Collection: ATCC)(메릴랜드주 로크빌 소재)을 포함한 상업적으로 이용 가능한 공급원으로부터 입수 가능한 게놈 RNA 및 cDNA를 포함한다. 서열은 또한

화학적으로 합성될 수 있다.

- [0192] HLA-A2:NY-ESO-1 CAR의 발현을 위해, 벡터는 숙주 세포 내에서 폴리펩타이드의 발현할 수 있게 하기 위하여 숙주 세포에 도입될 수 있다. 발현 벡터는 제한 없이 프로모터 서열, 전사 개시 서열, 인핸서 서열, 선별 마커 및 신호 서열을 포함하는 발현을 제어하기 위한 다양한 요소를 포함할 수 있다. 이들 요소는 위에 기재된 바와 같이 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 예를 들어, 프로모터 서열은 벡터에서 폴리뉴클레오타이드의 전사를 촉진하도록 선택될 수 있다. 적합한 프로모터 서열은 제한 없이 T7 프로모터, T3 프로모터, SP6 프로모터, 베타-액틴 프로모터, EF1a 프로모터, CMV 프로모터 및 SV40 프로모터를 포함한다. 인핸서 서열은 폴리뉴클레오타이드의 전사를 향상시키도록 선택될 수 있다. 선별 마커는 그렇지 않은 것 중에서 벡터가 삽입된 숙주 세포가 선택되도록 선택될 수 있으며, 예를 들어, 선별 마커는 항생제 저항성을 부여하는 유전자일 수 있다. 신호 서열은 발현된 폴리펩타이드가 숙주 세포의 외부로 수송될 수 있도록 선택될 수 있다.
- [0193] 폴리뉴클레오타이드의 클로닝을 위해, 벡터는 벡터 자체의 복제를 가능하게 하여 그 안에 함유된 폴리뉴클레오타이드의 카피를 증폭시키기 위해 숙주 세포(단리된 숙주 세포)에 도입될 수 있다. 클로닝 벡터는 일반적으로 제한 없이 복제 기점, 프로모터 서열, 전사 개시 서열, 인핸서 서열 및 선별 마커를 포함하는 서열 성분을 함유할 수 있다. 이들 요소는 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 예를 들어, 복제 기점은 숙주 세포에서 벡터의 자가 복제를 촉진하도록 선택될 수 있다.
- [0194] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 본 명세서에서 제공된 벡터를 포함하는 단리된 숙주 세포를 제공한다. 벡터를 포함하는 숙주 세포는 벡터에 포함된 폴리뉴클레오타이드의 발현 또는 클로닝에 유용할 수 있다. 적합한 숙주 세포는 제한 없이 원핵생물 세포, 진균 세포, 효모 세포 또는 고등 진핵생물 세포, 예컨대, 포유동물 세포를 포함할 수 있다. 이러한 목적을 위한 적합한 원핵생물 세포는 제한 없이 진정세균(eubacteria), 예컨대, 그람-음성 또는 그람-양성 유기체, 예를 들어, 엔테로박테리아세아에(Enterobacteriaceae), 예컨대, 에스케리키아(*Escherichia*), 예를 들어, 대장균, 엔테로박터(*Enterobacter*), 어위니아(*Erwinia*), 클레브시엘라(*Klebsiella*), 프로테우스(*Proteus*), 살모넬라(*Salmonella*), 예를 들어, 살모넬라 티피무리움(*Salmonella typhimurium*), 세라티아(*Serratia*), 예를 들어, 세라티아 마르세스칸스(*Serratia marcescans*) 및 쉬겔라(*Shigella*)뿐만 아니라 바실리(*Bacilli*), 예컨대, B. 서브틸리스(*B. subtilis*) 및 B. 리케니포미스(*B. licheniformis*), 슈도모나스(*Pseudomonas*), 예컨대, P. 아에루기노사(*P. aeruginosa*) 및 스트렙토마이세스(*Streptomyces*)를 포함한다.
- [0195] 본 개시내용의 CAR은 형질감염 및/또는 당업계에 공지된 전달 기법을 사용하여 숙주 세포에 도입된다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "형질감염" 및 "형질도입"은 외인성 핵산 서열이 숙주 세포에 도입되는 과정을 지칭한다. 핵산은 숙주 세포 DNA에 통합될 수 있거나 또는 염색체 외에서 유지될 수 있다. 핵산은 일시적으로 유지되거나 또는 안정적인 도입일 수 있다. 형질감염은 칼슘 포스페이트-DNA 공침전, DEAE-텍스트란-매개성 형질감염, 폴리브렌-매개성 형질감염, 전기천공, 미세주입, 리포솜 융합, 리포펙션, 원형질체 융합, 레트로바이러스 감염 및 생물체제를 포함하지만 이들로 제한되지 않는 당업계에 공지된 다양한 수단에 의해 달성될 수 있다. 형질도입은 형질감염보다는 바이러스 감염을 통해 바이러스 또는 레트로바이러스 벡터를 사용하여 유전자(들)를 전달하는 것을 지칭한다. 소정의 실시형태에서, 레트로바이러스 벡터는 세포와 접촉하기 전에 비리온에 벡터를 패키징하여 형질도입된다. 예를 들어, 레트로바이러스 벡터에 의해 전달된 항-HLA-A2:NY-ESO-1 CAR을 암호화하는 핵산은 감염 및 프로바이러스 통합을 통해 세포에 형질도입될 수 있다.
- [0196] 본 명세서에서 사용되는 용어 "유전적으로 조작된" 또는 "유전적으로 변형된"은 세포의 전체 유전 물질에 DNA 또는 RNA의 형태의 추가의 유전 물질을 추가하는 것을 지칭한다. 용어 "유전적으로 변형된 세포", "변형된 세포" 및 "재지시된 세포"는 상호교환적으로 사용된다.
- [0197] 특히, 본 개시내용의 CAR은 관심 표적 항원, 예를 들어, HLA-A2 디스플레이된 NY-ESO-1 펩타이드의 구조적 에피토프에, 예를 들어, 157번 내지 165번 아미노산 잔기에 특이성을 재지시하기 위해 면역 효과기 세포에 도입되고 발현된다.
- [0198] 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 바와 같은 CAR을 발현하는 면역 효과기 세포를 제조하는 방법을 제공한다. 일 실시형태에서, 방법은 면역 효과기 세포가 본 명세서에 기재된 바와 같은 하나 이상의 CAR을 발현하도록 NY-ESO-1-관련 질환 또는 장애가 있는 대상체와 같은 대상체로부터 단리된 면역 효과기 세포를 형질감염시키거나 또는 형질도입하는 단계를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 면역 효과기 세포는 개체로부터 단리되고, 시험관내에서 추가 조작 없이 유전적으로 변형된다. 그런 다음, 이러한 세포는 동일한 개체(자가 요법의 경우) 또는 상이한 개체(동종 요법의 경우)에 직접 재투여될 수 있다. 추가의 실시형태에서, 면역 효과기 세포는 CAR을 발현

하도록 유전적으로 변형되기 전에 시험관내 증식을 위해 먼저 활성화되고 자극된다. 이와 관련하여, 면역 효과기 세포는 유전적으로 변형(즉, 본 명세서에 기재된 바와 같은 CAR을 발현하도록 형질도입 또는 형질감염됨)되기 전 또는 후에 배양될 수 있다.

[0199] 본 명세서에 기재된 면역 효과기 세포의 시험관내 조작 또는 유전자 변형 전에, 세포의 공급원은 대상체로부터 수득될 수 있다. 특히, 본 명세서에 기재된 바와 같은 CAR과 함께 사용하기 위한 면역 효과기 세포는 T 세포를 포함한다. 이러한 재조합 T 세포는 본 명세서에서 "T-바디"로 지칭된다.

[0200] 본 개시내용의 일 실시형태에서, T-바디는 세포의 표적-특이적 결합 도메인, 막관통 도메인, 세포내 신호전달 도메인(예컨대, CD3제타 또는 FcR감마로부터 유래되는 신호전달 도메인) 및/또는 CD28, CD137, CD134 또는 CD278과 같지만 이들로 제한되지 않는 공-자극 분자로부터 유래되는 하나 이상의 공-자극 신호전달 도메인을 포함하는 본 개시내용의 CAR을 포함한다. 본 개시내용의 또 다른 실시형태에서, T-바디는 세포의 표적-특이적 결합 도메인, 막관통 도메인, 세포의 결합 도메인과 막관통 도메인 사이의 힌지 또는 스페이서 영역, 세포내 신호전달 도메인(예컨대, CD3제타 또는 FcR감마로부터 유래되는 신호전달 도메인) 및/또는 공-자극 분자로부터 유래되는 하나 이상의 공-자극 신호전달 도메인을 포함하는 본 개시내용의 CAR을 포함한다. 본 개시내용의 또 다른 실시형태에서, T-바디는 세포의 표적-특이적 결합 도메인 및 T 세포 수용체 불변 도메인을 포함하는 T-바디 작제물 CAR을 포함한다. 본 명세서에 기재된 임의의 CAR을 포함하는 T-바디에 사용하기에 적합한 세포의 표적-특이적 결합 도메인은 본 개시내용의 항원-결합 단백질의 Fab, Fab', (Fab')₂, Fv 또는 단일 사슬 Fv(scFv)를 포함할 수 있다.

[0201] T 세포는 말초 혈액 단핵 세포, 골수, 림프절 조직, 제대혈, 흉선 조직, 감염 부위로부터의 조직, 복수, 흉막 삼출액, 비장 조직 및 종양을 포함하는 다수의 공급원으로부터 얻어질 수 있다. 소정의 실시형태에서, T 세포는 FICOLL 분리와 같은 당업계에 공지된 임의의 수의 기법을 사용하여 대상체로부터 수집된 혈액 단위로부터 얻어질 수 있다. 일 실시형태에서, 개체의 순환 혈액에서 세포는 성분채집(apheresis)에 의해 얻어진다. 성분채집 산물은 전형적으로 T 세포, 단핵구, 과립구, B 세포, 기타 유핵 백혈구 세포, 적혈구 세포 및 혈소판을 비롯한 림프구를 포함한다. 일 실시형태에서, 성분채집에 의해 수집된 세포는 혈장 분획을 제거하고 후속 처리를 위해 적절한 완충액 또는 매질에 세포를 배치하기 위해 세척될 수 있다. 본 개시내용의 일 실시형태에서, 세포는 PBS로 세척된다. 대안적인 실시형태에서, 세척된 용액은 칼슘이 부족하고, 마그네슘이 부족할 수 있거나 또는 2가 양이온이 전부는 아니지만 많이 부족할 수 있다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 세척 단계는 반자동 관류 원심분리기(semiautomated flowthrough centrifuge)를 사용하는 것과 같이 당업자에게 공지된 방법에 의해 달성될 수 있다. 세척 후, 세포는 다양한 생체적합성 완충액 또는 완충액이 포함되거나 포함되지 않은 기타 식염수에 재현탁될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 성분채집 샘플의 바람직하지 않은 성분은 세포에 직접 재현탁된 배양 배지에서 제거될 수 있다.

[0202] 소정의 실시형태에서, T 세포는, 예를 들어, PERCOLL™ 구배를 통한 원심분리에 의해 적혈구를 용해하고 단핵구를 고갈시킴으로써 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)로부터 단리된다. CD28+, CD4+, CD8+, CD45RA+ 및 CD45RO+ T 세포와 같은 T 세포의 특정 하위집단은 양성 또는 음성 선택 기법에 의해 추가로 단리될 수 있다. 예를 들어, 음성 선택에 의한 T 세포 집단의 농축은 음성 선택된 세포에 고유한 표면 마커에 대한 항체의 조합으로 달성될 수 있다. 본 명세서에서 사용하기 위한 한 가지 방법은 음성 선택된 세포에 존재하는 세포 표면 마커에 대한 단일 클론 항체의 카테일을 사용하는 음성 자기 면역부착 또는 유세포 분석을 통한 세포 분류 및/또는 선택이다. 예를 들어, 음성 선택에 의해 CD4+ 세포를 농축하기 위해, 단일클론 항체 카테일은 전형적으로 CD14, CD20, CD11b, CD16, HLA-DR 및 CD8에 대한 항체를 포함한다. 유세포 분석 및 세포 분류는 또한 본 개시내용에서 사용하기 위한 관심 세포 집단을 단리하는데 사용될 수 있다.

[0203] PBMC는 본 명세서에 기재된 바와 같은 방법을 사용하여 CAR을 사용한 유전자 변형을 위해 직접 사용될 수 있다. 소정의 실시형태에서, PBMC의 단리 후, T 림프구는 추가로 단리되고, 소정의 실시형태에서, 세포독성 및 헬퍼 T 림프구 모두는 유전자 변형 및/또는 증식 전 또는 후에 미경험, 기억 및 효과기 T 세포 하위집단으로 분류될 수 있다. CD8+ 세포는 표준 방법을 사용하여 얻어질 수 있다. 일부 실시형태에서, CD8+ 세포는 각 유형의 CD8+ 세포와 관련된 세포 표면 항원을 확인함으로써 미경험, 중심 기억 및 효과기 세포로 추가로 분류된다. 실시형태에서, 기억 T 세포는 CD8+ 말초 혈액 림프구의 CD62L+ 및 CD62L-서브세트 모두에 존재한다. PBMC는 항-CD8 및 항-CD62L 항체를 이용한 염색 후 CD62L-CD8+ 및 CD62L+CD8+ 분획으로 분류된다. 일부 실시형태에서, 중심 기억 TCM의 표현형 마커의 발현은 CD45RO, CD62L, CCR7, CD28, CD3 및 CD127을 포함하며, 그랜자임 B에 대해 음성이다. 일부 실시형태에서, 중심 기억 T 세포는 CD45RO+, CD62L+, CD8+ T 세포이다. 일부 실시형태에서, 효과기 T 세포는 CD62L, CCR7, CD28 및 CD127에 대해 음성이고, 그랜자임 B 및 퍼포린에 대해 양성이다. 일부 실시형태에서,

미경험 CD8+ T 림프구는 CD62L, CCR7, CD28, CD3, CD 127 및 CD45RA를 포함하는 미경험 T 세포의 표현형 마커의 발현을 특징으로 한다.

- [0204] 소정의 실시형태에서, CD4+ T 세포는 하위집단으로 추가로 분류된다. 예를 들어, CD4+ T 헬퍼 세포는 세포 표면 항원을 갖는 세포 집단을 확인함으로써 미경험, 중심 기억 및 효과기 세포로 분류될 수 있다. CD4+ 림프구는 표준 방법에 의해 얻어질 수 있다. 일부 실시형태에서, 미경험 CD4+ T 림프구는 CD45RO-, CD45RA+, CD62L+CD4+ T 세포이다. 일부 실시형태에서, 중심 기억 CD4+ 세포는 CD62L 양성 및 CD45RO 양성이다. 일부 실시형태에서, 효과기 CD4+ 세포는 CD62L 및 CD45RO 음성이다.
- [0205] T 세포와 같은 면역 효과기 세포는 공지된 방법을 사용하여 단리 후에 유전적으로 변형될 수 있거나 또는 면역 효과기 세포는 유전적으로 변형되기 전에 시험관내에서 활성화되고 증식(또는 전구 세포의 경우 분화됨)될 수 있다. 또 다른 실시형태에서, T 세포와 같은 면역 효과기 세포는 본 명세서에 기재된 키메라 항원 수용체(예를 들어, CAR을 암호화하는 핵산을 포함하는 바이러스 벡터로 형질도입됨)로 유전적으로 변형된 다음, 시험관내에서 활성화되고 증식된다. T 세포를 활성화하고 증식시키는 방법은 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어, 미국 특허 제6,905,874호; 미국 특허 제6,867,041호; 미국 특허 제6,797,514호; WO2012079000, US 2016/0175358에 기술되어 있다. 일반적으로, 이러한 방법은 PBMC 또는 단리된 T 세포를 IL-2와 같은 적절한 사이토카인이 있는 배양 배지에서 일반적으로 비드 또는 기타 표면에 부착되는 항-CD3 및 항-CD28 항체와 같은 자극제 및 공자극제와 접촉시키는 단계를 포함한다. 동일한 비드에 부착된 항-CD3 및 항-CD28 항체는 "대리(surrogate)" 항원 제시 세포(APC)의 역할을 한다. 다른 실시형태에서, T 세포는 미국 특허 제6,040,177호; 미국 특허 제5,827,642호; 및 WO2012129514에 기술된 것과 같은 방법을 사용하여 피더 세포 및 적절한 항체 및 사이토카인으로 증식하도록 활성화 및 자극될 수 있다.
- [0206] 본 개시내용은 NY-ESO-1-관련 질환 또는 장애, 예를 들어, 암의 치료를 위한 변형된 면역 효과기 세포, 즉 본 명세서에 개시된 바와 같이 HLA-A2:NY-ESO-1 CAR을 포함하는 변형된 면역 효과기 세포의 집단을 제공한다.
- [0207] 본 명세서에 기재된 바와 같이 제조된 CAR-발현 면역 효과기 세포는 공지된 기법 또는 본 개시내용에 기초하여 당업자에게 자명할 이의 변형에 따른 입양 면역요법을 위한 방법 및 조성물에서 사용될 수 있다. 예를 들어, Gruenberg 등의 미국 공개 제2003/0170238호 참조; 또한, Rosenberg의 미국 특허 제4,690,915호 참조.
- [0208] 일부 실시형태에서, 세포는 먼저 배양 배지로부터 세포를 수확한 다음 세포를 세척하고 치료-유효량으로 투여하기에 적합한 매질 및 용기 시스템("약제학적으로 허용 가능한" 운반체)에 농축시킴으로써 제형화된다. 적합한 주입 매질은 임의의 등장성 매질 제형, 전형적으로 일반적인 생리식염수, Normosol R(애보트(Abbott))) 또는 Plasma-Lyte A(박스터(Baxter))일 수 있지만, 물 또는 링거 유산액 중 5% 텍스트로스로 또한 이용될 수 있다. 주입 배지는 인간 혈청 알부민이 보충될 수 있다.
- [0209] 조성물 내 치료-유효량의 세포는 적어도 2개의 세포(예를 들어, 적어도 1개의 CD8+ 중심 기억 T 세포 및 적어도 1개의 CD4+ 헬퍼 T 세포 서브세트)이거나 또는 보다 전형적으로 10^2 개 초과인 세포 및 10^8 개 또는 10^9 개를 포함하여 최대 10^6 개의 세포이고, 10^{10} 개 이상의 세포일 수 있다. 세포의 수는 그 안에 포함된 세포의 유형과 마찬가지로 의도된 궁극적인 용도에 따라 달라질 것이다.
- [0210] 세포는 요법을 받는 환자에 대해 자가 또는 이종일 수 있다. 원하는 경우, 치료는 또한 면역 반응의 유도를 향상시키기 위해 본 명세서에 기재된 바와 같이 미토젠(예를 들어, PHA) 또는 림포카인, 사이토카인 및/또는 케모카인(예를 들어, IFN- γ , IL-2, IL-12, TNF- α , IL-18 및 TNF- β , GM-CSF, IL-4, IL-13, Flt3-L, RANTES, MIP1 α 등)의 투여를 포함할 수 있다.
- [0211] 본 개시내용의 CAR 발현 면역 효과기 세포 집단은 단독으로 또는 희석제 및/또는 IL-2 또는 다른 사이토카인 또는 세포 집단과 같은 다른 성분과 조합하여 약제학적 조성물로 투여될 수 있다. 간략하게는, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 또는 생리학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제와 조합하여 본 명세서에 기재된 바와 같은 CAR-발현 면역 효과기 세포 집단, 예컨대, T 세포를 포함할 수 있다. 이러한 조성물은 완충액, 예컨대, 중성 완충 식염수, 포스페이트 완충 식염수 등; 탄수화물, 예컨대, 글루코스, 만노스, 수크로스 또는 텍스트란, 만니톨; 단백질; 폴리펩타이드 또는 아미노산, 예컨대, 글리신; 항산화제; 킬레이트제, 예컨대, EDTA 또는 글루타티온; 보조제(예를 들어, 수산화알루미늄); 및 보존제를 포함할 수 있다. 본 개시내용의 조성물은 바람직하게는 정맥내 투여를 위해 제형화된다.
- [0212] 본 명세서에 기재된 방법 또는 당업계에 공지된 기타 방법을 사용하여 본 명세서에 기재된 CAR 발현 T 세포를

투여함으로써 대상체에서 유도된 항-중양 면역 반응은 감염된 세포를 살해할 수 있는 세포독성 T 세포, 조절 T 세포 및 헬퍼 T 세포 반응에 의해 매개되는 세포 면역 반응을 포함할 수 있다. B 세포를 활성화하여 항체 생산을 유도할 수 있는 헬퍼 T 세포에 의해 주로 매개되는 체액성 면역 반응이 또한 유도될 수 있다. 본 개시내용의 조성물에 의해 유도되는 면역 반응의 유형을 분석하기 위해 다양한 기법이 사용될 수 있고, 이는 당업계에 잘 기술되어 있다; 예를 들어, 문헌[*Current Protocols in Immunology*, Edited by: John E. Coligan, Ada M. Kruisbeek, David H. Margulies, Ethan M. Shevach, Warren Strober (2001) John Wiley & Sons, NY, N.Y].

[0213] 따라서, 본 개시내용은 치료적 유효량의 본 명세서에 기재된 바와 같은 CAR-발현 면역 효과기 세포를 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, NY-ESO-1-관련 질환 또는 장애, 예를 들어, NY-ESO-1-양성 암으로 진단되거나 또는 이를 갖는 것으로 의심되거나 또는 발병할 위험이 있는 개체를 치료하는 방법을 제공한다.

[0214] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 NY-ESO-1-양성 암으로 진단된 대상체로부터 면역 효과기 세포를 제거하는 단계, 본 개시내용의 키메라 항원 수용체를 암호화하는 핵산을 포함하는 벡터로 상기 면역 효과기 세포를 유전적으로 변형시켜 변형된 면역 효과기 세포의 집단을 생성하는 단계 및 동일한 대상체에게 변형된 면역 효과기 세포의 집단을 투여하는 단계를 포함하는, NY-ESO-1-양성 암으로 진단된 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 일 실시형태에서, 면역 효과기 세포는 T 세포를 포함한다.

[0215] 본 명세서에 기재된 세포 조성물을 투여하는 방법은 대상체에서 본 개시내용의 CAR을 직접 발현하는 유전적으로 변형된 면역 효과기 세포의 생체의 재도입 또는 대상체에게 도입시 CAR을 발현하는 성숙한 면역 효과기 세포로 분화하는 면역 효과기 세포의 유전적으로 변형된 전구세포의 재도입을 초래하는데 효과적인 임의의 방법을 포함한다. 한 가지 방법은 본 개시내용에 따른 핵산 작제물로 생체의에서 말초 혈액 T 세포를 형질도입하고, 형질도입된 세포를 대상체로 되돌리는 단계를 포함한다.

[0216] 치료적 투여 및 제형

[0217] 본 개시내용은 본 개시내용의 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 CAR을 포함하는 치료적 조성물을 제공한다. 본 개시내용에 따른 치료적 조성물은 개선된 이동, 전달, 내약성 등을 제공하기 위해 제형에 혼입되는 적합한 담체, 부형제 및 다른 작용제와 함께 투여될 것이다. 많은 적절한 제형은 모든 약사에게 알려진 처방집에서 찾을 수 있다: 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA]. 이들 제형은, 예를 들어, 분말, 페이스트, 연고, 젤리, 왁스, 오일, 지질들, 지질(양이온성 또는 음이온성) 함유 소포(예컨대, LIPOFECTIN™), DNA 접합체, 무수 흡수 페이스트, 수중유 및 유중수 에멀션, 에멀션 카보왁스(다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜), 반-고체 젤 및 카보왁스를 포함하는 반-고체 혼합물을 포함한다. 또한, 문헌[Powell *et al.* "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) *J Pharm Sci Technol* 52:238-311] 참조.

[0218] 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 용량은 투여될 대상체의 연령 및 크기, 표적 질환, 조건, 투여 경로 등에 따라 달라질 수 있다. 본 개시내용의 항원-결합 단백질이 성인 환자의 질환 또는 장애를 치료하거나 또는 이러한 질환을 예방하는데 사용되는 경우, 본 개시내용의 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 일반적으로 약 0.1 내지 약 60 mg/kg 체중, 더 바람직하게는 약 5 내지 약 60 mg/kg 체중, 약 20 내지 약 50 mg/kg 체중, 약 10 내지 약 50 mg/kg 체중, 약 1 내지 약 10 mg/kg 체중 또는 약 0.8 내지 약 11 mg/kg 체중의 단일 용량으로 투여하는 것이 유리하다. 병태의 중증도에 따라, 치료의 빈도와 기간은 조정될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 적어도 약 0.1mg 내지 약 800mg, 약 1mg 내지 약 500mg, 약 5mg 내지 약 300mg 또는 약 10mg 내지 약 200mg, 약 100mg 또는 약 50mg의 초기 용량으로 투여될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 초기 용량에 이어 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 제2 또는 복수의 후속 용량을 초기 용량보다 대략 동일하거나 더 적을 수 있는 양으로 투여할 수 있되, 후속 용량은 적어도 1일 내지 3일; 적어도 1주, 적어도 2주; 적어도 3주; 적어도 4주; 적어도 5주; 적어도 6주; 적어도 7주; 적어도 8주; 적어도 9주; 적어도 10주; 적어도 12주; 또는 적어도 14주 간격으로 분리된다.

[0219] 본 개시내용의 약제학적 조성물을 투여하는데 사용될 수 있는 다양한 전달 시스템, 예를 들어, 리포솜 내 캡슐화, 마이크로입자, 마이크로캡슐, 돌연변이체 바이러스를 발현할 수 있는 재조합 세포, 수용체 매개성 세포내이입이 공지되어 있다(예를 들어, 문헌[Wu *et al.* (1987) *J. Biol. Chem.* 262:4429-4432] 참조). 도입 방법은 피내, 경피, 근육내, 복강내, 정맥내, 피하, 비강내, 경막 및 경구 경로를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 조성물은 임의의 편리한 경로, 예를 들어, 주입 또는 볼루스 주사에 의해, 상피 또는 점막피부 내벽(예를 들어, 구강 점막, 직장 및 장 점막 등)을 통한 흡수에 의해 투여될 수 있고, 다른 생물학적 활성제와 함께

투여될 수 있다. 투여는 전신 또는 국부적일 수 있다. 약제학적 조성물은 또한 소포, 특히 리포솜으로 전달될 수 있다(예를 들어, 문헌[Langer (1990) *Science* 249:1527-1533] 참조).

[0220] 본 개시내용의 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 전달하기 위한 나노입자의 사용도 또한 본 명세서에서 상정된다. 항원 결합 단백질-접합된 나노입자는 치료적 및 진단적 응용 모두에 사용될 수 있다. 항원 결합 단백질-접합 나노입자 및 제조 방법 및 사용은 참조에 의해 본 명세서에 원용되어 있는 문헌[Arruebo, M., *et al.* 2009 ("Antibody-conjugated nanoparticles for biomedical applications" in *J. Nanomat.* Volume 2009, Article ID 439389, 24 pages, doi: 10.1155/2009/439389)에 상세히 기술되어 있다. 나노입자는 종양 세포 또는 자가면역 조직 세포 또는 바이러스 감염된 세포를 표적으로 하기 위해 개발되고 약제학적 조성물에 포함된 항원-결합 단백질에 접합될 수 있다. 약물 전달을 위한 나노입자는 또한, 예를 들어, 각각 그 전문이 본 명세서에 원용되어 있는 미국 특허 제8,257,740호 또는 미국 특허 제8,246,995호에 기술되어 있다.

[0221] 소정의 상황에서, 약제학적 조성물은 제어 방출 시스템으로 전달될 수 있다. 일 실시형태에서, 펌프가 사용될 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 중합체 물질이 사용될 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 제어 방출 시스템은 조성물의 표적 부근에 배치되어 전신 용량의 일부만을 필요로 할 수 있다.

[0222] 주사 가능한 제제는 정맥내, 피하, 피내, 두개내, 복강내 및 근육내 주사, 점적 주입 등을 위한 투여 형태를 포함할 수 있다. 이러한 주사 가능한 제제는 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 주사 가능한 제제는, 예를 들어, 주사용으로 통상적으로 사용되는 멸균 수성 매질 또는 유성 매질에 위에 기재된 항원-결합 단백질 또는 이의 염을 용해, 현탁 또는 유화시킴으로써 제조될 수 있다. 주사용 수성 매질로는, 예를 들어, 생리 식염수, 글루코스 및 기타 보조제를 함유하는 등장성 용액 등이 있으며, 이는 알코올(예를 들어, 에탄올), 폴리알코올(예를 들어, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜), 비이온성 계면활성제(예를 들어, 폴리소르베이트 80, HCO-50(경화 피마자유의 폴리옥시에틸렌(50몰) 부가물)) 등과 같은 적절한 가용화제와 조합하여 사용될 수 있다. 유성 매질로는, 예를 들어, 참깨유, 대두유 등이 사용되며, 이는 벤질 벤조에이트, 벤질 알코올 등과 같은 가용화제와 조합하여 사용될 수 있다. 이렇게 제조된 주사는 바람직하게는 적절한 앰플에 채워진다.

[0223] 본 개시내용의 약제학적 조성물은 표준 바늘 및 주사기로 피하로 또는 정맥내로 전달될 수 있다. 또한, 피하 전달과 관련하여, 펜 전달 장치는 본 개시내용의 약제학적 조성물을 전달하는데 용이하게 적용된다. 이러한 펜 전달 장치는 재사용 가능하거나 또는 일회용일 수 있다. 재사용 가능한 펜 전달 장치는 일반적으로 약제학적 조성물을 함유하는 교체 가능한 카트리지를 이용한다. 카트리지 내의 모든 약제학적 조성물이 투여되고 카트리지가 비면, 빈 카트리지는 쉽게 폐기되고, 약제학적 조성물을 함유하는 새로운 카트리지로 교체될 수 있다. 그런 다음, 펜 전달 장치는 재사용될 수 있다. 일회용 펜 전달 장치에는, 교체 가능한 카트리지가 없다. 오히려, 일회용 펜 전달 장치는 장치 내의 저장소에 담긴 약제학적 조성물이 미리 채워져 제공된다. 저장소의 약제학적 조성물이 비워지면, 전체 장치는 폐기된다.

[0224] 다양한 재사용 가능한 펜 및 자기주사 전달 장치가 본 개시내용의 약제학적 조성물의 피하 전달에 적용된다. 예로는 몇 가지만 예를 들어 AUTOPEN™(오웬 머프드 인코포레이티드(Owen Mumford, Inc.), 영국 우드스톡 소재), DISETRONIC™ 펜(디세트로닉 메디칼 시스템즈(Disetronic Medical Systems), 스위스 부르크도르프 소재), HUMALOG MIX 75/25™ 펜, HUMALOG™ 펜, HUMALIN 70/30™ 펜(엘리 릴리 앤 컴퍼니(Eli Lilly and Co.), 인디애나주 인디애나폴리스 소재), NOVOPEN™ I, II 및 III(노보 노르디스크(Novo Nordisk), 덴마크 코펜하겐 소재), NOVOPEN JUNIOR™(노보 노르디스크, 덴마크 코펜하겐 소재), BD™ 펜(백톤 디킨슨(Becton Dickinson), 뉴저지주 프랭클린 레이크스 소재), OPTIPEN™, OPTIPEN PRO™, OPTIPEN STARLET™ 및 OPTICLIK™(사노피-아벤티스(Sanofi-Aventis), 독일 프랑크푸르트 소재)을 포함하지만 반드시 이들로 제한되는 것은 아니다. 본 개시내용의 약제학적 조성물의 피하 전달에 적용되는 일회용 펜 전달 장치의 예는 몇 가지만 예를 들어 SOLOSTAR™ 펜(사노피-아벤티스), FLEXPEN™(노보 노르디스크) 및 KWIKPEN™(엘리 릴리), SURECLICK™ 자기주사(암젠(Amgen), 캐나다 사우전드오크스 소재), PENLET™(하셀마이어(Haselmeier), 독일 슈투트가르트 소재), EPIPEN(데이 엘.피.(Dey, L.P.)) 및 HUMIRA™ 펜(애보트 랩스(Abbott Labs), 일리노이주 애보트 파크 소재)을 포함하지만 반드시 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0225] 유리하게는, 위에 기재된 경구 또는 비경구 사용을 위한 약제학적 조성물은 활성 성분의 투여량에 적합한 단위 용량의 투여 형태로 제조된다. 단위 용량의 이러한 투여 형태는, 예를 들어, 정제, 알약, 캡슐, 주사(앰플), 좌약 등을 포함한다. 함유된 항원-결합 단백질의 양은 일반적으로 단위 용량의 투여 형태당 약 5mg 내지 약 500mg 이고; 특히 주사제 형태의 경우, 항원-결합 단백질은 약 5mg 내지 약 100mg으로 함유되고, 다른 투여 형태의 경

우 약 10mg 내지 약 250mg으로 함유되는 것이 바람직하다.

[0226] **항원-결합 단백질의 치료 용도**

[0227] 본 개시내용의 항체는 특히 NY-ESO-1과 관련되거나 이에 의해 매개되는 임의의 질환 또는 장애의 치료, 예방 및/또는 개선에 유용하다. 예를 들어, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 바와 같은 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질(또는 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질을 포함하는 약제학적 조성물)을 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함으로써 NY-ESO-1-관련 암(예를 들어, NY-ESO-1-양성 암)과 같은 NY-ESO-1-관련 질환 또는 장애를 치료(종양 성장 저해)하는 방법 및 NY-ESO-1-관련 암의 치료(종양 성장 저해)에 사용하기 위한 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질(또는 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질을 포함하는 약제학적 조성물)을 제공한다. 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 NY-ESO-1-관련 암과 같은 질환 또는 장애 또는 병태를 치료, 예방 및/또는 개선 및/또는 이러한 질환, 장애 또는 병태와 관련된 적어도 하나의 증상을 개선하는데 유용하다. 본 명세서에 기재된 치료의 방법의 맥락에서, 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질은 단독요법으로(즉, 유일한 치료제로) 또는 하나 이상의 추가적인 치료제(이의 예는 본 명세서의 다른 곳에서 설명됨)와 조합하여 투여될 수 있다.

[0228] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 항체는 NY-ESO-1-관련 암, 예를 들어, 지방육종, 신경아세포종, 골수종, 전이성 흑색종, 활막 육종, 방광암, 식도암, 간세포암, 두경부암, 비-소세포 폐암, 난소암, 전립선암, 유방암, 성상세포 종양, 다형성 교아종, 역형성 성상세포종, 뇌 종양, 나팔관암, 난소 상피암, 원발성 복막강암, 진행성 고형 종양, 연조직 육종, 흑색종, 육종, 골수이형성 증후군, 급성 골수성 백혈병, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 호지킨병, 다발성 골수종, 활막 육종, 전이성 고형 종양, 식도암, 횡문근육종, 진행성 점액성, 원형세포 지방육종, 전이성 흑색종 또는 재발성 비-소세포 폐암을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 원발성 또는 재발성 암을 앓고 있는 대상체를 치료하는데 유용하다.

[0229] 항원-결합 단백질은 NY-ESO-1-관련 암의 초기 단계 또는 말기-단계 증상을 치료하는데 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 단편은 진행성 또는 전이성 암을 치료하는데 사용될 수 있다. 항원-결합 단백질은 종양 성장을 감소 또는 저해 또는 축소시키는데 유용하다. 소정의 실시형태에서, 본 개시내용의 항원-결합 단백질을 이용한 치료는 대상체의 종양의 40% 초과와 관해(regression), 50% 초과와 관해, 60% 초과와 관해, 70% 초과와 관해, 80% 초과와 관해 또는 90% 초과와 관해를 초래한다. 소정의 실시형태에서, 항원-결합 단백질은 종양의 재발을 방지하는데 사용될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 항원-결합 단백질은 NY-ESO-1-관련 암이 있는 대상체에서 무진행 생존기간 또는 전체 생존기간을 연장하는데 유용하다. 일부 실시형태에서, 항체는 NY-ESO-1-관련 암을 앓고 있는 환자에서 장기간 생존을 유지하면서 화학요법 또는 방사선요법으로 인한 세포독성을 감소시키는데 유용하다.

[0230] 본 개시내용의 하나 이상의 항체는 질환 또는 장애의 증상 또는 병태 중 하나 이상의 증증도를 경감 또는 예방 또는 감소시키기 위해 투여될 수 있다.

[0231] 또한, 하나 이상의 본 개시내용의 항체를 NY-ESO-1-관련 암과 같은 NY-ESO-1-관련 질환 또는 장애와 같은 질환 또는 장애의 발병 위험이 있는 환자에게 예방적으로 사용하는 것이 본 명세서에서 상정된다.

[0232] 본 개시내용의 추가의 실시형태에서, 본 발명의 항체는 NY-ESO-1-관련 암과 같은 NY-ESO-1-관련 질환 또는 장애를 앓고 있는 환자를 치료하기 위한 약제학적 조성물의 제조를 위해 사용된다. 본 개시내용의 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 항체는 NY-ESO-1-관련 암을 치료하는데 유용한 당업자에게 공지된 임의의 다른 작용제 또는 임의의 다른 요법과 함께 보조 요법으로서 사용된다.

[0233] **병용 요법 및 제형**

[0234] 병용 요법은 본 개시내용의 CAR(예를 들어, 본 개시내용의 CAR을 포함하는 면역 효과기 세포)과 같은 본 개시내용의 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질 또는 본 개시내용의 약제학적 조성물 및 유리하게는 개시내용의 항원-결합 단백질과 조합될 수 있는 임의의 추가적인 치료제를 포함할 수 있다. 본 개시내용의 항원-결합 단백질은 NY-ESO-1-관련 질환 또는 장애, 예컨대, NY-ESO-1-양성 암, 예를 들어, 지방육종, 신경아세포종, 골수종, 전이성 흑색종, 활막 육종, 방광암, 식도암, 간세포암, 두경부암, 비-소세포 폐암, 난소암, 전립선암, 유방암, 성상세포 종양, 다형성 교아종, 역형성 성상세포종, 뇌 종양, 나팔관암, 난소 상피암, 원발성 복막강암, 진행성 고형 종양, 연조직 육종, 흑색종, 육종, 골수이형성 증후군, 급성 골수성 백혈병, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 호지킨병, 다발성 골수종, 활막 육종, 전이성 고형 종양, 식도암, 횡문근육종, 진행성 점액성, 원형세포 지방육종, 전이성 흑색종 또는 재발성 비-소세포 폐암을 치료 또는 저해하는데 사용되는 하나 이상의 항암 약물

또는 요법과 상승적으로 조합될 수 있다.

[0235] 종양 성장을 저해하고/하거나 암 환자의 생존을 향상시키기 위해 면역자극성 및/또는 면역지지성 요법과 조합하여 본 개시내용의 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질을 사용하는 것이 본 명세서에서 상정된다. 면역자극성 요법은 억제된 면역 세포에 대한 "브레이크를 해제(releasing the brake)"하거나 또는 면역 반응을 활성화하기 위해 "속도를 났(steping on the gas)"으로써 면역 세포 활성을 증가시키는 직접적인 면역자극성 요법을 포함한다. 예로는 다른 관문 수용체 표적화, 백신 접종 및 보조제를 포함한다. 면역지지성 방식은 면역원성 세포사, 염증을 촉진하여 종양의 항원성을 증가시키거나 또는 항-종양 면역 반응을 촉진하는 기타 간접적인 효과를 가질 수 있다. 예로는 방사선, 화학요법, 항-신생혈관계 및 수술을 포함한다.

[0236] 다양한 실시형태에서, 본 개시내용의 하나 이상의 항원-결합 단백질은 PD-1 저해제(예를 들어, 항-PD-1 항체, 예컨대, 니볼루맵(nivolumab), 펌브롤리주맵(pembrolizumab), 피딜리주맵(pidilizumab), BGB-A317 또는 REGN2810), PD-L1 저해제(예를 들어, 항-PD-L1 항체, 예컨대, 아벨루맵(avelumab), 아테졸리주맵(atenzolizumab), 더발루맵(durvalumab), MDX-1105 또는 REGN3504), CTLA-4 저해제(예를 들어, 이필리무맵(ipilimumab)), TIM3 저해제, BTLA 저해제, TIGIT 저해제, CD47 저해제, GITR 저해제, 또 다른 T 세포 공-저해제 또는 리간드(예를 들어, CD-28, 2B4, LY108, LAIR1, ICOS, CD160 또는 VISTA에 대한 항체)의 길항제, 인돌아민-2,3-다이옥시게네이스(IDO) 저해제, 혈관 내피 성장인자(vascular endothelial growth factor: VEGF) 길항제(예를 들어, "VEGF-Trap", 예컨대, 애플리버셉트(afibercept) 또는 US 7,087,411에 제시된 바와 같은 기타 VEGF-저해 융합 단백질 또는 항-VEGF 항체 또는 이의 항원-결합 단편(예를 들어, 베바시주맵(bevacizumab) 또는 라니비주맵(ranibizumab)) 또는 VEGF 수용체의 소분자 카이네이스 저해제(예를 들어, 수니티닙(sunitinib), 소라페닙(sorafenib) 또는 파조파닙(pazopanib)), Ang2 저해제(예를 들어, 네스바쿠맵(nesvacumab)), 형질전환 성장 인자 베타(transforming growth factor beta: TGFβ) 저해제, 상피세포 성장 인자 수용체(epidermal growth factor receptor: EGFR) 저해제(예를 들어, 에를로티닙(erlotinib), 세툽시맵(cetuximab)), CD20 저해제(예를 들어, 항-CD20 항체, 예컨대, 리툽시맵(rituximab)), 종양-특이적 항원에 대한 항체(예를 들어, CA9, CA125, 흑색종-관련 항원 3(melanoma-associated antigen 3: MAGE3), 암배아성 항원(carcinoembryonic antigen: CEA), 비멘틴(vimentin), 종양-M2-PK, 전립선-특이적 항원(prostate-specific antigen: PSA), 뮤신-1, MART-1 및 CA19-9), 백신(예를 들어, 바실러스 칼메트-게랑균(Bacillus Calmette-Guerin), 암 백신), 항원 제시를 증가시키기 위한 보조제(예를 들어, 과립구-대식세포 콜로니-자극 인자), 이중 특이성 항체(예를 들어, CD3×CD20 이중특이성 항체 또는 PSMA×CD3 이중특이성 항체), 세포독소, 화학치료제(예를 들어, 다카르바진(dacarbazine), 테모졸로마이드(temozolomide), 사이클로포스파마이드, 도세탁셀(docetaxel), 독소루비신, 다우노루비신, 시스플라틴, 카보플라틴(carboplatin), 겐시타빈(gemcitabine), 메토틱세이트(methotrexate), 미톡산트론, 옥살리플라틴(oxaliplatin), 파클리탁셀 및 빈크리스틴), 사이클로포스파마이드, 방사선요법, 수술, IL-6R 저해제(예를 들어, 사릴루맵(sarilumab)), IL-4R 저해제(예를 들어, 두필루맵(dupilumab)), IL-10 저해제, 사이토카인, 예컨대, IL-2, IL-7, IL-21 및 IL-15, 항체-약물 접합체(ADC)(예를 들어, 항-CD19-DM4 ADC 및 항-DS6-DM4 ADC), 항-염증성 약물(예를 들어, 코르티코스테로이드 및 비-스테로이드 항-염증성 약물), 식이 보조제, 예컨대, 항산화제 또는 암을 치료하기 위한 임의의 기타 요법과 조합하여 사용될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 본 개시내용의 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질은 항-종양 반응을 증가시키기 위해 수지상 세포 백신, 종양 용해성 바이러스, 종양 세포 백신 등을 포함하는 암 백신과 조합하여 사용될 수 있다. 본 개시내용의 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질과 조합하여 사용될 수 있는 암 백신의 예는 흑색종 및 방광암을 위한 MAGE3 백신, 유방암을 위한 MUC1 백신, 뇌암(다형성 교아종을 포함)을 위한 EGFRv3(예를 들어, 린도페피무트(Rindopepimut)) 또는 ALVAC-CEA(EA+ 암의 경우)를 포함한다.

[0237] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용의 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질은 장기간 지속 가능한 항-종양 반응을 생성하고/하거나 암이 있는 환자의 생존을 향상시키기 위한 방법에서 방사선 요법과 조합하여 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질은 암 환자에게 방사선 요법을 투여하기 전에, 이와 동시에 또는 이후에 투여될 수 있다. 예를 들어, 방사선 요법이 종양 병변에 1회 이상의 용량으로 투여된 후 본 개시내용의 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질이 1회 이상의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 방사선 요법이 환자의 종양의 국부 면역원성을 향상시키고(보조 방사선)/시키거나 종양 세포를 죽이기 위해(절제 방사선) 종양 병변에 국부적으로 투여된 후 본 개시내용의 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질이 전신으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 두개내 방사선은 본 개시내용의 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질의 전신 투여와 조합하여 뇌암(예를 들어, 다형성 교아종)이 있는 환자에게 투여될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 본 개시내용의 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질은 방사선 요법 및 화학치료제(예를 들어,

테모졸로마이드) 또는 VEGF 길항제(예를 들어, 에플리버셉트)와 조합하여 투여될 수 있다.

[0238] 추가적인 치료적 활성제(들)/성분(들)은 본 개시내용의 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질의 투여 전에, 이와 동시에 또는 이후에 투여될 수 있다. 본 개시내용의 목적을 위해, 이러한 투여 양생법은 제2 치료적 활성 성분과 "조합하여" 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질의 투여로 간주된다.

[0239] 추가적인 치료적 활성 성분(들)은 본 개시내용의 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질의 투여 전에 대상체에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 제1 성분은 제1 성분이 제2 성분의 투여 1주 전, 72시간 전, 60시간 전, 48시간 전, 36시간 전, 24시간 전, 12시간 전, 6시간 전, 5시간 전, 4시간 전, 3시간 전, 2시간 전, 1시간 전, 30분 전, 15분 전, 10분 전, 5분 전 또는 1분 미만에 투여되는 경우 제2 성분 "전에" 투여되는 것으로 간주될 수 있다. 다른 실시형태에서, 추가적인 치료적 활성 성분(들)은 본 개시내용의 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질의 투여 후에 대상체에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 제1 성분은 제1 성분이 제2 성분의 투여 1분 후, 5분 후, 10분 후, 15분 후, 30분 후, 1시간 후, 2시간 후, 3시간 후, 4시간 후, 5시간 후, 6시간 후, 12시간 후, 24시간 후, 36시간 후, 48시간 후, 60시간 후, 72시간 후 또는 1주 후에 투여되는 경우 제2 성분 "후에" 투여되는 것으로 간주될 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 추가적인 치료적 활성 성분(들)은 본 개시내용의 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질의 투여와 동시에 대상체에게 투여될 수 있다. 본 개시내용의 목적을 위해, "동시" 투여는, 예를 들어, 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질 및 추가적인 치료적 활성 성분을 단일 투여 형태(예를 들어, 공동-제형화됨) 또는 서로 약 30분 이내로 대상체에게 투여되는 별도의 투여 형태로 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 별도의 투여 형태로 투여되는 경우, 각 투여 형태는 동일한 경로를 통해 투여될 수 있고(예를 들어, 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질 및 추가적인 치료적 활성 성분은 모두 정맥내, 피하 등으로 투여될 수 있음); 대안적으로, 각 투여 형태는 상이한 경로를 통해 투여될 수 있다(예를 들어, 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질은 정맥내로 투여될 수 있고, 추가적인 치료적 활성 성분은 피하로 투여될 수 있음). 어떤 경우에도, 성분을 단일 투여 형태로, 동일한 경로에 의한 별도의 투여 형태로 또는 상이한 경로에 의한 별도의 투여 형태로 투여하는 것은 모두 본 개시내용의 목적을 위해 "동시 투여"로 간주된다. 본 개시내용의 목적을 위해, 추가적인 치료적 활성 성분의 투여 "전에", "동시에" 또는 "후에"(이러한 용어는 위에 정의된 바와 같음) 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질의 투여는 추가적인 치료적 활성 성분과 "조합한" 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질의 투여로 간주된다.

[0240] 본 개시내용은 본 개시내용의 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질이 다양한 투여 조합을 사용하여 본 명세서의 다른 곳에 기재된 추가적인 치료적 활성 성분(들) 중 하나 이상과 공동-제형화된 약제학적 조성물을 포함한다.

[0241] 투여 양생법

[0242] 본 개시내용의 소정의 실시형태에 따르면, 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질(또는 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질과 본 명세서에 언급된 임의의 추가적인 치료적 활성제의 조합을 포함하는 약제학적 조성물)의 다중 용량이 정의된 시간 경과에 걸쳐 대상체에게 투여될 수 있다. 본 개시내용의 이러한 양태에 따른 방법은 본 개시내용의 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질의 다중 용량을 대상체에 순차적으로 투여하는 단계를 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "순차적으로 투여하는"은 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질의 각각의 용량이 상이한 시점, 예를 들어, 미리 결정된 간격(예를 들어, 시간, 일, 주 또는 월)으로 분리된 상이한 날에 대상체에게 투여됨을 의미한다. 본 개시내용은 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질의 단일 초기 용량을 환자에게 순차적으로 투여한 후, 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질의 하나 이상의 2차 용량을 투여하고, 선택적으로 이어서 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질의 하나 이상의 3차 용량을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다. 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질은 0.1 mg/kg 내지 100 mg/kg 대상체의 체중의 용량으로 투여될 수 있다.

[0243] 용어 "초기 용량", "2차 용량" 및 "3차 용량"은 본 개시내용의 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질의 투여의 시간적 순서를 지칭한다. 따라서, "초기 용량"은 치료 양생법의 시작시에 투여되는 용량이고("기준선 용량"으로도 지칭됨); "2차 용량"은 초기 용량 후에 투여되는 용량이며; "3차 용량"은 2차 용량 후에 투여되는 용량이다. 초기, 2차 및 3차 용량은 모두 동일한 양의 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질을 포함할 수 있지만, 일반적으로 투여의 빈도의 측면에서 서로 상이할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 그러나, 초기, 2차 및/또는 3차 용량에 포함되는 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질의 양은 치료 과정 동안 서로 다르다(예를 들어, 적절하게 상향 또는 하향 조정됨). 소정의 실시형태에서, 2회 이상의(예를 들어, 2회, 3회, 4회 또는 5회) 용량이 치료 양생법의 시작시 "로딩 용량"으로 투여된 후 덜 빈번하게 투여되는 후속 용량(예를 들어, "유지 용량")으로 투여

된다.

- [0244] 소정의 실시형태에서, 초기, 2차 및/또는 3차 용량에 포함되는 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질의 양은 준-최적 또는 준-치료적일 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "준-치료적(sub-therapeutic)" 또는 "준-최적(sub-optimal)"은 치료적 효과를 나타내기에 너무 낮은 수준 또는 암과 같은 질환을 치료하는데 필요한 수준 미만으로 투여되는 항체 용량을 지칭한다.
- [0245] 본 개시내용의 소정의 예시적인 실시형태에서, 각 2차 및/또는 3차 용량은 직전 용량의 1주 내지 26주(예를 들어, 1주, 1½주, 2주, 2½주, 3주, 3½주, 4주, 4½주, 5주, 5½주, 6주, 6½주, 7주, 7½주, 8주, 8½주, 9주, 9½주, 10주, 10½주, 11주, 11½주, 12주, 12½주, 13주, 13½주, 14주, 14½주, 15주, 15½주, 16주, 16½주, 17주, 17½주, 18주, 18½주, 19주, 19½주, 20주, 20½주, 21주, 21½주, 22주, 22½주, 23주, 23½주, 24주, 24½주, 25주, 25½주, 26주, 26½주 이상) 후에 투여된다. 본 명세서에서 사용되는 어구 "직전 용량(immediately preceding dose)"은 중간 용량이 없이 순서의 바로 다음 용량의 투여 전에 환자에게 투여되는 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질의 용량을 의미한다.
- [0246] 본 개시내용의 이러한 양태에 따른 방법은 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질의 임의의 횟수의 2차 및/또는 3차 용량을 환자에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 예를 들어, 소정의 실시형태에서, 단일 2차 용량만이 환자에게 투여된다. 다른 실시형태에서, 2회 이상의(예를 들어, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 8회 이상) 2차 용량이 환자에게 투여된다. 마찬가지로, 소정의 실시형태에서, 단일 3차 용량만이 환자에게 투여된다. 다른 실시형태에서, 2회 이상의(예를 들어, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 8회 이상) 3차 용량이 환자에게 투여된다.
- [0247] 다중 2차 용량을 포함하는 실시형태에서, 각각의 2차 용량은 다른 2차 용량과 동일한 빈도로 투여될 수 있다. 예를 들어, 각 2차 용량은 직전 용량 후 1주 내지 2주 또는 1개월 내지 2개월에 환자에게 투여될 수 있다. 유사하게는, 다중 3차 용량을 포함하는 실시형태에서, 각각의 3차 용량은 다른 3차 용량과 동일한 빈도로 투여될 수 있다. 예를 들어, 각각의 3차 용량은 직전 용량 후 2주 내지 12주에 환자에게 투여될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 2차 및/또는 3차 용량이 환자에게 투여되는 빈도는 치료 양생법의 과정에 따라 달라질 수 있다. 투여 빈도는 또한 임상 조사 후 개별 환자의 필요에 따라 의사에 의해 치료 과정 중에 조정될 수 있다.
- [0248] **항원 결합 단백질의 진단적 용도**
- [0249] 본 개시내용의 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질은, 예를 들어, 진단적 목적을 위해 샘플에서 NY-ESO-1을 검출 및/또는 측정하는데 사용될 수 있다. 일부 실시형태는 NY-ESO-1-양성 암과 같은 NY-ESO-1-관련 질환 또는 장애와 같은 질환 또는 장애를 검출하기 위한 검정에서 본 개시내용의 하나 이상의 항원-결합 단백질의 용도를 상정한다. NY-ESO-1에 대한 예시적인 진단적 검정은, 예를 들어, 대상체(예를 들어, 환자)로부터 얻어진 샘플을 본 개시내용의 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질과 접촉시키는 단계를 포함할 수 있되, 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질은 검출 가능한 표지 또는 리포터 분자로 표지되거나 또는 대상체 샘플로부터 NY-ESO-1을 선택적으로 분리하기 위한 포획 리간드로서 사용된다. 대안적으로, 표지되지 않은 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항원-결합 단백질은 자체적으로 검출 가능하게 표지된 2차 항원-결합 단백질, 예를 들어, 항체와 조합하여 진단적 적용에 사용될 수 있다. 검출 가능한 표지 또는 리포터 분자는 방사성 동위원소, 예컨대, ³H, ¹⁴C, ³²P, ³⁵S 또는 ¹²⁵I; 형광 또는 화학발광 모이어티, 예컨대, 플루오레세인 아이소티오시아아네이트 또는 로다민; 또는 효소, 예컨대, 알칼리 포스파테이스, β-갈락토시데이스, 서양고추냉이 퍼옥시데이스 또는 루시페레이스일 수 있다. 샘플에서 NY-ESO-1을 검출 또는 측정하기 위해 사용될 수 있는 특정 예시적인 검정은 효소-연결 면역흡착 검정(enzyme-linked immunosorbent assay: ELISA), 방사면역검정(radioimmunoassay: RIA) 및 형광-활성화 세포 분류(fluorescence-activated cell sorting: FACS)를 포함한다.
- [0250] 본 개시내용에 따른 NY-ESO-1 진단적 검정에 사용될 수 있는 샘플은 정상 또는 병리학적 조건하에 검출 가능한 양의 NY-ESO-1 단백질 또는 이의 단편을 함유하는 대상체로부터 얻어질 수 있는 임의의 조직 또는 유체 샘플을 포함할 수 있다. 일반적으로, 건강한 환자(예를 들어, NY-ESO-1-관련 질환 또는 장애, 예를 들어, NY-ESO-1-양성 암을 앓고 있지 않은 환자)로부터 얻어진 특정 샘플에서 NY-ESO-1의 수준이 NY-ESO-1의 기준선 또는 표준 수준을 확립하기 위해 측정될 것이다. 그런 다음, 이러한 NY-ESO-1의 기준선 수준은 암-관련 병태 또는 이러한 병태와 관련된 증상을 갖는 것으로 의심되는 개체로부터 얻어진 샘플에서 측정된 NY-ESO-1의 수준에 대해 비교될 수 있다.
- [0251] NY-ESO-1에 특이적인 항원-결합 단백질은 추가적인 표지 또는 모이어티를 포함하지 않을 수 있거나, 또는 N-말단 또는 C-말단 표지 또는 모이어티를 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 표지 또는 모이어티는 바이오틴이다.

결합 검정에서, 표지(있는 경우)의 위치는 펩타이드가 결합된 표면에 대한 펩타이드의 배향을 결정할 수 있다. 예를 들어, 표면이 아비딘으로 코팅되어 있는 경우, N-말단 바이오틴을 함유하는 펩타이드는 펩타이드의 C-말단 부분이 표면에서 먼 쪽에 있도록 배향될 것이다.

[0252] 본 개시내용의 양태는 환자에서 NY-ESO-1-양성 암의 예후를 예측하기 위한 마커로서 개시된 항원-결합 단백질의 용도에 관한 것이다. 본 개시내용의 항원 결합 단백질은 환자에서 암의 예후를 평가하고 및 생존을 예측하기 위한 진단적 검정에 사용될 수 있다.

[0253] **실시예**

[0254] 하기 실시예는 본 발명의 방법 및 조성물을 제조하고 사용하는 방법에 대한 완전한 개시 및 설명을 당업자에게 제공하기 위해 제시되며, 본 발명자들이 그들의 발명으로 간주하는 본 발명의 범위를 제한하려는 것이 아니다. 사용된 숫자(예를 들어, 양, 온도 등)와 관련하여 정확성을 보장하기 위해 노력하였지만, 일부 실험 오류 및 편차를 고려하여야 한다. 달리 명시되지 않는 한, 부는 중량부, 분자량은 평균 분자량, 온도는 섭씨 온도, 실온은 약 25℃, 압력은 대기압 또는 그 부근이다.

[0255] **실시예 1: HLA-A2:NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅에 대한 인간 항체의 생성**

[0256] HLA-A2:NY-ESO-1에 대한 인간 항체를 위치 165번 위치에서 시스테인(C)이 발린(V)으로 치환된 157번 내지 165번 아미노산(SLLMWITQV; "NY-ESO-1_V"; 서열번호 291)을 포함하는 GenBank 등록 NP_001318.1(서열번호 271)의 HLA-A2-커플링된 NY-ESO-1 펩타이드 단편을 사용하여 생성하였다. 예를 들어, 미국 특허 제8,502,018호에 기술되어 있는 바와 같이, 면역원을 면역 반응을 자극하는 보조제와 함께 직접 VELOCIMMUNE[®] 마우스(즉, 인간 면역 글로불린 중쇄 및 카파 경쇄 가변 영역을 암호화하는 DNA를 포함하는 조작된 마우스)에 투여하였다. 항체 면역 반응을 HLA-A2:NY-ESO-1-특이적 면역검정에 의해 모니터링하였다. 목적하는 면역 반응이 달성되면, 비장세포를 수확하고, 마우스 골수종 세포와 융합하여 생존능력을 보존하고 하이브리도마 세포주를 형성하였다. 하이브리도마 세포주를 스크리닝하고 선택하여 HLA-A2:NY-ESO-1-특이적 항체를 생산하는 세포주를 확인하였다. 이러한 기법 및 위에 기재된 면역원을 사용하여, 여러 항-NY-ESO-1 키메라 항체(즉, 인간 가변 도메인 및 마우스 불변 도메인을 포함하는 항체)를 얻었다.

[0257] 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항체를 또한 본 명세서에 그 전문이 참조에 의해 구체적으로 인용되어 있는 미국 특허 제 7,582,298호에 기술된 바와 같이 골수종 세포에 대한 융합 없이 항원-양성 B 세포(면역화된 마우스 중 하나로부터 유래됨)로부터 직접 단리하였다. 이러한 방법을 사용하여, 여러 완전 인간형 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항체(즉, 인간 가변 도메인 및 인간 불변 도메인을 포함하는 항체)를 얻었다.

[0258] 전술한 방법에 따라 생성된 예시적인 항체는 다음과 같이 명명하였다: mAb24955N; mAb24956N; mAb24958N; mAb24959N; mAb28042P; mAb28035P; mAb28037P2; mAb28075P; mAb28105P; mAb28113P; mAb28128P; mAb29814P; mAb24955N; 및 mAb29822P2.

[0259] 본 실시예의 방법에 따라 생성된 예시적인 항체의 생물학적 특성은 아래 제시된 실시예에서 상세히 설명된다.

[0260] **실시예 2: 중쇄 및 경쇄 가변 영역 아미노산 및 뉴클레오타이드 서열**

[0261] 표 1은 본 개시내용의 선택된 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항체의 중쇄 및 경쇄 가변 영역, CDR 및 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열 식별자를 제시한다. 상응하는 핵산 서열 식별자는 표 2에 제시되어 있다.

표 1

아미노산 서열 식별자

항체 명칭	서열번호:							
	HCVR	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCVR	LCDR1	LCDR2	LCDR3
mAb24955N	2	4	6	8	10	12	14	16
mAb24956N	22	24	26	28	30	32	34	36
mAb24958N	42	44	46	48	50	52	54	56
mAb24959N	62	64	66	68	70	72	74	76
mAb28042P	82	84	86	88	90	92	94	96
mAb28035P	102	104	106	108	110	112	114	116
mAb28037P2	122	124	126	128	130	132	134	136
mAb28075P	142	144	146	148	150	152	154	156
mAb28105P	162	164	166	168	170	172	174	156
mAb28113P	180	144	182	184	186	188	154	190
mAb28128P	196	164	199	201	203	172	174	205
mAb29814P	211	213	215	217	219	221	174	224
mAb24955N2	230	232	234	236	238	240	242	244
mAb29822P2	250	252	254	256	258	260	262	264

[0262]

표 2

핵산 서열 식별자

항체 명칭	서열번호:							
	HCVR	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCVR	LCDR1	LCDR2	LCDR3
mAb24955N	1	3	5	7	9	11	13	15
mAb24956N	21	23	25	27	29	31	33	35
mAb24958N	41	43	45	47	49	51	53	55
mAb24959N	61	63	65	67	69	71	73	75
mAb28042P	81	83	85	87	89	91	93	95
mAb28035P	101	103	105	107	109	111	113	115
mAb28037P2	121	123	125	127	129	131	133	135

[0263]

mAb28075P	141	143	145	147	149	151	153	155
mAb28105P	161	163	165	167	169	171	173	155
mAb28113P	179	143	181	183	185	187	153	189
mAb28128P	195	197	198	200	202	171	173	204
mAb29814P	210	212	214	216	218	220	222	223
mAb24955N2	229	231	233	235	237	239	241	243
mAb29822P2	249	251	253	255	257	259	261	263

[0264]

[0265]

항체는 전형적으로 본 명세서에서 다음 명명법에 따라 지칭된다: Fc 접두사(예를 들어 "mAb" 등), 그 뒤의 숫자 식별자(예를 들어 "17670", "17930" 등, 표 1에 나타나 있음)에 이어서 "P", "N" 또는 "N2" 접미사가 뒤따른다. 따라서, 명명법에 따르면, 항체는 본 명세서에서, 예를 들어, "mAb17670P", "mAb17930N", "mAb17368N2" 등으로 지칭될 수 있다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 특정 Fc 아이소타입을 갖는 항체는

상이한 Fc 아이소타입을 갖는 항체로 전환될 수 있지만(예를 들어, 마우스 IgG1 Fc를 갖는 항체는 인간 IgG4 등을 갖는 항체로 전환될 수 있음), 어떤 경우에도, 가변 도메인(CDR을 포함)(표 1에 표시된 숫자 식별자로 표시됨)은 동일하게 유지될 것이며, 항원에 대한 결합 특성은 Fc 도메인의 성질에 관계없이 동일하거나 또는 실질적으로 유사할 것으로 예상된다.

[0266] 소정의 실시형태에서, 마우스 IgG1 Fc를 갖는 선택된 항체를 인간 IgG4 Fc를 갖는 항체로 전환하였다. 소정의 실시형태에서, 항체는 미국 공개 제20100331527호(본 명세서에 그 전문이 인용됨)에 개시된 바와 같이 2개 이상의 아미노산 변화를 갖는 인간 IgG4 Fc를 포함한다. 일 실시형태에서, IgG4 Fc 도메인은 이량체 안정화를 촉진하기 위해 힌지 영역(S108P)에서 세린에서 프롤린으로의 돌연변이를 포함한다.

[0267] 표 3은 본 개시내용의 선택된 항체의 중쇄 및 경쇄 서열의 아미노산 서열 식별자를 제시한다.

표 3

중쇄 및 경쇄 서열 식별자

항체 명칭	서열번호(폴리펩타이드)		서열번호(DNA)		Fc 동형
	중쇄	경쇄	중쇄	경쇄	
mAb24955N	18	20	17	19	감소된 기능을 갖는 IgG4*
mAb24956N	38	40	37	39	감소된 기능을 갖는 IgG4*
mAb24958N	58	60	57	59	감소된 기능을 갖는 IgG4*
mAb24959N	78	80	77	79	감소된 기능을 갖는 IgG4*
mAb28042P	98	100	97	99	감소된 기능을 갖는 IgG4*
mAb28035P	118	120	117	119	감소된 기능을 갖는 IgG4*
mAb28037P2	138	140	137	139	감소된 기능을 갖는 IgG4*
mAb28075P	158	160	157	159	감소된 기능을 갖는 IgG4*
mAb28105P	176	178	175	177	감소된 기능을 갖는 IgG4*
mAb28113P	192	194	191	193	감소된 기능을 갖는 IgG4*
mAb28128P	207	209	206	208	감소된 기능을 갖는 IgG4*

[0268]

mAb29814P	226	228	225	227	감소된 기능을 갖는 IgG4*
mAb24955N2	246	248	245	247	IgG2a
mAb29822	266	268	265	267	감소된 기능을 갖는 IgG4*

[0269] * 예를 들어, US 특허 9,359,437 에 기재되어 있음.

[0270] 실시예 3: 인간 단일클론 항-HLA-A2:NY-ESO-1 단일특이성 항체의 표면 플라즈몬 공명 유도 결합 친화성 및 반응 속도 상수

[0271] 인간 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항체의 결합 친화성 및 반응속도 상수를 25℃ 및 37℃에서 실시간 표면 플라즈몬 공명 (SPR; 지이 헬스케어 라이프 사이언시스(GE Healthcare Life Sciences)의 Biacore 4000 또는 시에라 센서스 (Sierra Sensors)의 MASS-1)을 통해 결정하였다. 이 실시예에서 테스트된 항-HLA-A2: NY-ESO-1 항체는 HLA-A2: NY-ESO-1(감소된 효과기 기능(예를 들어, 미국 특허 제9,359,437호에 기술된 바와 같음)을 갖는 불변 영역(예를 들어, hIgG4 불변 영역)으로, hIgG2a 불변 영역으로, mIgG2a 불변 영역으로 또는 mIgG1 불변 영역으로 발현됨)에 대한 2가 단일특이성 결합제였다. 문헌[Stewart-Jones et al., Proc Natl Acad Sci USA 106(14):5784-5788 (2009)] 및 국제 특허 공개 W02010106431에 기술되어 있는 항체로부터 참조 항체 1, 2 및 3을 생성하였다. Ref Ab 1은 인간 IgG1 Fc 및 인간 람다 경쇄를 갖는 해당 간행물에 기재된 3M4E5 항체로부터의 VH 및 VL 도메인을 포함하고; Ref Ab 2는 인간 IgG1 Fc 및 인간 람다 경쇄를 갖는 해당 간행물로부터의 3M4E5 VH 도메인 및 T1 Fab VL 도메인을 포함하며; Ref Ab 3은 감소된 효과기 기능 Fc를 갖는 인간 IgG4(미국 특허 제9,359,437호에 기술된 바와 같음) 및 인간 람다 VL 도메인을 갖는 해당 간행물로부터의 3M4E5 VH 도메인 및 T1 Fab VL 도메인을 포함한다. 항체는 단일클론 항-인간 Fc 항체(잭슨 이뮤노리서치(Jackson ImmunoResearch))와의 아민 커플링을 통해 유도체화된 CM5 Biacore 센서 표면(지이 헬스케어 라이프 사이언시스) 또는 다중클론 항-마우스 Fc 항체(지이 라이프 사이언시스(GE Life Sciences))와의 아민 커플링을 통해 유도체화된 고성능 아민 센서 표면(시에라 센서스)에서 포획하였다. 다양한 농도의 단량체 HLA-A2:NY-ESO-1(156-165)(서열번호 270 또는 291; 165번 위치의 V) 펩타이드 복합체, 2906(서열번호 272)을 50 μ l/분(MASS-1) 또는 30 μ l/분(Biacore 4000)의 유속으로 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항체가 포획된 표면 위에 주입하였다. 항체-시약 회합을 4분 내지 5분 동안 모니터링하고, 해리를 10분 동안 모니터링하였다. 모든 결합 연구는 HBS-ET 완충액(0.01M HEPES(pH 7.4), 0.15M NaCl, 3mM EDTA, 0.05% v/v 계면활성제 P20)에서 수행하였다.

[0272] Scrubber 2.0c 곡선 피팅 소프트웨어를 사용하여 실시간 센서그램을 1:1 결합 모델에 피팅하여 동역학적 회합 (k_a) 및 해리(k_d) 속도 상수를 결정하였다. 결합 해리 평형 상수(KD) 및 해리 반감기($t_{1/2}$)는 다음과 같이 반응 속도 상수로부터 계산하였다:

[0273] $K_D(M) = (k_d/k_a)$ 및 $t_{1/2}(\text{분}) = ((\ln(2))/(60 \cdot k_d))$

[0274] 단량체 HLA-A2:NY-ESO-1 펩타이드 복합체에 대한 단일특이성 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항체에 대한 결합 동역학적 매개변수는 아래 표 4에 나타나 있다.

표 4

25 °C 에서 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항체의 Biacore 결합 친화성

항체	25 °C			
	$k_a(1/Ms)$	$k_d(1/s)$	KD(M)	$t_{1/2}(\text{분})$
mAbm24955N	5.69E+05	1.29E-03	2.27E-09	9.0
mAb24956N	9.43E+05	3.65E-04	3.87E-10	31.6
mAb24958N	6.37E+04	1.77E-04	2.77E-09	65.4
mAb24959N	4.21E+05	5.17E-04	1.23E-09	22.3
mAb28035P	4.45E+05	1.52E-04	3.42E-10	75.9
mAb28037P2	4.43E+05	3.07E-04	6.92E-10	37.7
mAb28042P	3.62E+05	1.99E-04	5.50E-10	58.0
mAb28075P	9.07E+05	3.52E-04	3.88E-10	32.8
mAb28105P	4.76E+05	1.84E-04	3.86E-10	62.8
mAb28113P	5.10E+05	3.26E-04	6.39E-10	35.5
mAb28128P	1.16E+06	1.85E-04	1.60E-10	62.5
Ref Ab 1	4.77E+05	2.19E-03	4.60E-9	5.3
Ref Ab 2	6.81E+05	6.69E-04	9.82E-10	17.3
Ref Ab 3	7.35E+05	7.05E-04	9.58E-10	16.4

[0275]

표 5

37 °C 에서 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항체의 Biacore 결합 친화성

항체	37 °C			
	ka(1/Ms)	kd(1/s)	KD(M)	t1/2(분)
mAb28035P	6.69E+05	2.53E-04	3.78E-10	45.7
mAb28037P2	6.64E+05	1.83E-03	2.76E-09	6.3
mAb28042P	5.61E+05	1.17E-03	2.09E-09	9.9
mAb28075P	1.26E+06	1.27E-03	1.00E-09	9.1
mAb28105P	9.23E+05	5.41E-04	5.86E-10	21.3
mAb28113P	7.51E+05	1.46E-03	1.94E-09	7.9
mAb28128P	1.50E+06	4.41E-04	2.93E-10	26.2
Ref Ab 1	8.81E+05	4.82E-03	5.47E-09	2.4
Ref Ab 2	1.36E+06	1.84E-03	1.41E-09	6.3
Ref Ab 3	1.16E+06	1.94E-03	1.72E-09	6.0

[0276]

[0277]

데이터는 테스트된 대부분의 항-HLA-A2: NY-ESO-1 항체가 가용성 HLA-A2:NY-ESO-1 펩타이드 복합체에 선택적으로 결합하고, 일부는 나노몰 또는 나노몰 이하의 친화성을 나타내며, 다수가 참조 항체보다 복합체에 대한 친화성이 더 높았음을 입증한다.

[0278]

실시예 4: NY-ESO-1_157-165 펩타이드로 펄스화된 T2 세포에 대한 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항체의 FACS 결합

[0279]

NY-ESO-1:157-165 항체의 상대적 결합을 NY-ESO-1_157-165(C165) 펩타이드(서열번호 269)로 펄스화된 T2(174 CEM.T2) 세포에 대한 유세포 분석에 의해 평가하였다. 펄스화하기 위해, T2 세포(174 CEM.T2)를 1×10^6 개 세포/ml(길코(Gibco), Cat#31035-025)의 밀도로 AIM V 배지에 재현탁시켰다. 10 $\mu\text{g/ml}$ 의 hB2M(이엠디 밀리포어(EMD Millipore), Cat#475828)과 100 $\mu\text{g/ml}$ 의 표시된 펩타이드를 첨가하여 세포를 펄스화하였다. 그런 다음, T2 세포를 37°C에서 밤새 인큐베이션하고, 염색 완충액으로 세척한 후 염색하였다.

[0280]

세포를 염색하기 위해, 세포 해리 완충액(밀리포어, Cat# S-004-C)을 사용하여 플라스크로부터 세포를 수확하고 계수하였다. 세포를 96 웰 V-바닥 플레이트에서 웰당 200,000개 세포의 밀도로 염색 완충액(칼슘 및 마그네슘이 없는 PBS(코닝(Corning), Ref # 21-031-CV) + 2% FBS(세라디즘(Seradigm), Lot#238B15)에 플레이팅하고, 3-배 연속 희석(1.7pM 내지 100nM)한 일차 항체로 4°C에서 30분 동안 염색하였다. 일차 항체 인큐베이션 후, 세포를 염색 완충액으로 1회 세척하고, 5 $\mu\text{g/ml}$ 의 APC 접합된 2차 항체(잭슨 이뮤노리서치, Cat # 109-136-170)로 4°C에서 30분 동안 염색하였다. 그런 다음, 세포를 세척하고, BD Cytotfix(BD, Cat # 554655)의 50% 용액을 사용하여 고정하였다. 샘플을 intellicyt iQue 유세포 분석기에서 분석하여 평균 형광 세기(mean fluorescence intensity: MFI)를 계산하였다. 12-포인트 반응 곡선에 대한 4-매개변수 로지스틱 방정식을 사용하여 Graphpad Prism에서 MFI 값을 플로팅하여 EC_{50} 값을 계산하였다. 각 용량-반응 곡선에 대한 2차 항체 단독(즉, 일차 항체 없음)도 또한 3-배 연속 희석의 연속으로서 분석에 포함하였으며, 최저 용량으로 표시하였다. 위에 기재된 바와 같은 Ref Ab 2 및 Ref Ab 3을 대조군으로 사용하였다. EC_{50} 값(M)은 표 6에 나타나 있다.

표 6

항-HLA-A2: NY-ESO-1 항체의 FACS 결합

항체	NY-ESO-1_157-165 로 펄스화된 T2 EC ₅₀ (M)
mAb24955N	6.00E-10
mAb24956N	4.70E-10
mAb24958N	1.90E-08
mAb24959N	1.10E-09
mAb28035P	2.70E-09
mAb28037P2	7.80E-10
mAb28042P	1.60E-09
mAb28075P	3.80E-10
mAb28105P	1.80E-09
mAb28113P	6.00E-10
mAb28128P	3.20E-10
mAb29814P	1.10E-09
mAb29822P2	5.40E-09
Ref Ab 2	2.20E-10
Ref Ab 3	4.90E-10

[0281]

[0282] 실시예 5: 예상된 표적의 펩타이드로 펄스화된 T2 세포에 대한 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항체의 FACS 결합

[0283] NY-ESO-1:157-165 항체의 결합 특이성을 NY-ESO-1(157-165) 펩타이드(C165; 서열번호 269) 또는 예상된 표적의 펩타이드로 펄스화된 T2(174 CEM.T2) 세포에서 유세포 분석에 의해 평가하였다(표 7). 펄스화하기 위해, T2 세포(174 CEM.T2)를 1×10^6 개 세포/ml(김코, Cat#31035-025)의 밀도로 AIM V 배지에 재현탁시켰다. 10 $\mu\text{g/ml}$ 의 hB2M(이엠디 밀리포어 Cat#475828)과 100 $\mu\text{g/ml}$ 의 표시된 펩타이드를 첨가하여 세포를 펄스화하였다. 그런 다음, T2 세포를 37 °C에서 밤새 인큐베이션하고, 염색 완충액으로 세척하고, 위의 실시예 4에 기재된 프로토콜에 따라 10 $\mu\text{g/ml}$ 의 농도의 표시된 항체로 염색하였다. MFI 값을 계산하고, T2 펄스화된 세포 대 펄스화되지 않은 세포의 비로 나타내었다. 이러한 검정의 결과는 표 8에 제공되어 있다. 효과적인 펩타이드 로딩은 항-HLA-A2 항체를 사용하여 펄스화된 세포주로부터 펄스화되지 않은 세포주에 대한 HLA-A2 표면 염색의 증가를 비교함으로써 결정하였다. 1.4 배 이상의 임의의 증가는 펩타이드가 로딩된 것으로 간주하였다. 하나의 펩타이드(ITCH(807-815))에 대한 로딩은 확인할 수 없었지만; 위에 기재된 바와 같은 2개의 비교자 NY-ESO-1 mAb Ref Ab 1 및 Ref Ab 2는 이 펩타이드로 펄스화된 세포에 결합하였으며, 이는 일정량의 펩타이드가 세포에 로딩되었음을 나타낸다.

표 7

NY-ESO-1_157-165 펩타이드 및 예상된 표적의 펩타이드.

펩타이드명	펩타이드 아미노산 서열
NY-ESO-1:157-165, wt	SLLMWITQC(서열번호 269)
BCL9L: 1351-1359	SLLMWLTPL(서열번호 273)
GRID1: 7-15	WLLPWICQC(서열번호 274)
EARS2: 306-314	SLLDIITNC(서열번호 275)
ZDHHC1(376-384)	LLAMWGPQA(서열번호 276)
ITCH(807-815)	KQIMFWWFQF(서열번호 277)
MAGEH1:90-98	SLLMSILAL(서열번호 278)
FBXL22:4-12	LLTMHITQL(서열번호 279)
URB1:1853-1861	SLLTWILHI(서열번호 280)
NY-ESO-1:157-165, C165V	SLLMWITQV(서열번호 281)
NY-ESO-1:157-165, C165V, S157A	ALLMWITQV(서열번호 282)
NY-ESO-1:157-165, C165V, L158A	SALMWITQV(서열번호 283)
NY-ESO-1:157-165, C165V, L159A	SLAMWITQV(서열번호 284)
NY-ESO-1:157-165, C165V, M160A	SLLAWITQV(서열번호 285)
NY-ESO-1:157-165, C165V, W161A	SLLMAITQV(서열번호 286)
NY-ESO-1:157-165, C165V, I162A	SLLMWATQV(서열번호 287)
NY-ESO-1:157-165, C165V, T163A	SLLMWIAQV(서열번호 288)
NY-ESO-1:157-165, C165V, Q164A	SLLMWITAV(서열번호 289)
NY-ESO-1:157-165, C165A	SLLMWITQA(서열번호 290)

[0284]

표 8

표적의 펩타이드로 펠스화된 T2 세포와 펠스화되지 않은 세포에 결합하는 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항체의 비

항체	NY-ESO-1:157-165 wt 대 펠스화되지 않은 것의 비	BCL9L: 1351-1359 대 펠스화되지 않은 것의 비	GRID1: 7-15 대 펠스화되지 않은 것의 비	EARS2: 306-314 대 펠스화되지 않은 것의 비	ZDHHC1 (376-384) 대 펠스화되지 않은 것의 비	ITCH (807-815) 대 펠스화되지 않은 것의 비	MAGEH1:90-98 대 펠스화되지 않은 것의 비	FBXL22:4-12 대 펠스화되지 않은 것의 비	URB1:1853-1861 대 펠스화되지 않은 것의 비
mAb24955N	110.1	0.4	1.1	0.6	0.4	1	0.5	0.5	0.6
mAb24956N	124.8	0.4	1	0.6	0.4	0.9	0.4	0.5	0.5
mAb24958N	98.6	0.4	0.7	0.6	0.4	1	0.5	0.5	0.6
mAb24959N	131	80.7	3.2	0.6	0.4	0.9	0.4	0.5	0.6
mAb28035P	131.4	170.1	1.4	0.6	0.9	1	0.4	0.5	0.5
mAb28037P2	136.6	52.3	0.7	0.6	0.5	1.3	0.4	0.5	0.6
mAb28042P	134.2	46.5	17.4	0.6	0.5	0.7	0.4	0.5	0.5
mAb28075P	58.8	1.5	1.4	0.5	0.4	1	0.5	0.5	0.5
mAb28105P	126.4	0.4	0.7	0.6	0.5	1	0.5	0.5	0.6
mAb28113P	114.7	1	0.9	0.5	0.4	0.9	0.4	0.5	0.6
mAb28128P	138.4	3	1.6	0.6	1.6	1	0.5	1.3	0.6
mAb29814P	124	150.1	1.6	0.6	0.6	0.9	0.4	0.5	7.9
mAb29822P2	36.7	0.8	0.7	0.5	0.3	0.8	0.4	0.4	0.4
항-NY-ESO-1 3M4E5_VH.hlgG1 T1_Fab_VL.h 랑다_opt	102.2	146.9	22.8	0.6	25.6	10.5	0.6	1.1	141.8
항-NY-ESO-1 3M4E5_VH.hlgG4s T1_Fab_VL.h 랑다_opt	137.6	174.3	21	0.7	30.3	9.4	0.6	0.8	171.9
인간 IgG4s) 동형	0.7	1.4	0.7	0.6	1	1	0.5	0.6	2.4

[0285]

항체	NY-ESO-1:157-165 wt 대 펠스화되지 않은 것의 비	BCL9L: 1351-1359 대 펠스화되지 않은 것의 비	GRID1: 7-15 대 펠스화되지 않은 것의 비	EARS2: 306-314 대 펠스화되지 않은 것의 비	ZDHHC1 (376-384) 대 펠스화되지 않은 것의 비	ITCH (807-815) 대 펠스화되지 않은 것의 비	MAGEH1:90-98 대 펠스화되지 않은 것의 비	FBXL22:4-12 대 펠스화되지 않은 것의 비	URB1:1853-1861 대 펠스화되지 않은 것의 비
대조군									
항-HLA-A2	2.1	2.8	1.4	2.6	1.8	0.5	2.3	2.2	2.9
인간 IgG2a 동형 대조군	0.6	1.1	1.7	1.9	1.1	0.8	1.7	1.5	2.1
인간 IgG1 동형 대조군	0.8	1.1	0.8	0.6	0.8	0.9	0.5	0.6	1.5
항-hFC	0.7	0.4	0.8	0.6	0.5	1	0.6	0.6	0.7
항-mFC	1.9	0.8	1.0	0.9	1.0	1.1	0.7	0.9	0.9
염색되지 않음	0.9	0.9	1.1	1.1	1.1	1	1.1	1	0.8

[0286]

[0287]

표 8에서 볼 수 있는 바와 같이, 테스트된 다수의 항체는 특히 여러 표적의 펩타이드에 유의한 결합을 갖는 2개의 비교 항체와 비교하여 임의의 예상된 표적의 펩타이드로 펠스화된 T2 세포에 대해 유의한 결합을 갖지 않는 것으로 확인되었다. 비특이적 결합은 감소된 치료적 효능 및/또는 증가된 유해 효과(예를 들어, 대상체에서 종양 세포 살해 활성을 감소시키고/시키거나 부작용을 유발하는 비특이적 세포독성)를 증가시킬 수 있다. 따라서, 최소의 표적의 결합을 갖는 항원-결합 단백질(예를 들어, 항체)의 확인은 본 명세서에 기재된 바와 같이 MAGE-A4를 표적으로 하는 치료제를 개발하는데 유리할 수 있다.

[0288]

NY-ESO-1(157-165) 펩타이드의 어느 잔기가 세포 결합에 중요한지를 결정하기 위해 알라닌 스캐닝을 수행하였다. T2 세포를 알라닌 스캐닝 펩타이드로 펠스화하고(표 7), 위에 기재된 바와 같이 NY-ESO-1(157-165) 항체로 염색하였다. 펠스화되지 않은 세포에 대한 배수 변화는 표 9에 나타나 있다. 모든 펩타이드는 NY-ESO-1:157-165, C165V, S157A 및 NY-ESO-1:157-165, C165V, I162A를 제외하고 HLA.A2 표면 염색(위에 기재된 바와 같음)에 의해 결정된 바와 같이 효과적으로 로딩되었다. 다음 잔기들은 테스트된 항-NY-ESO-1 mAb의 결합에 중요하였다(결합에서 90% 이상의 감소로 정의됨): 류신 158, 트립토판 161, 트레오닌 163 및 글루타민 164. 트레오닌 163 및 글루타민 164는 위에 기재된 바와 같이 비교 단일클론 항체 Ref Ab 3의 결합에 필수적이었다. 메티오닌 160은 mAb24956N, mAb24958N 및 mAb28105P의 결합에 특히 중요하였다.

표 9

알라닌 스캐닝 펩타이드로 펠스화된 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항체 결합 T2 세포 대 펠스화되지 않은 세포의 비

mAb	NY-ESO-1(SLL MWIT QV(서열번호 281))	S157A(ALLM WITQ V(서열번호 282))	L158A(SAL MWIT QV(서열번호 283))	L159A(SLA MWIT QV(서열번호 284))	M160 A(SLL AWIT QV(서열번호 285))	W161 A(SLL MAIT QV(서열번호 286))	I162A(SLL WAT QV(서열번호 287))	T163A(SLL MWIA AV(서열번호 288))	Q164A(SLL MWIT AV(서열번호 289))	C165A(SLL MWIT QA(서열번호 290))
mAb24955N	29.8	0.5	0.6	23.0	16.3	0.4	1.1	0.9	1.0	66.1
mAb24956N	32.6	0.4	0.4	27.8	0.7	0.4	0.7	1.7	0.8	53.5
mAb24958N	46.8	1.2	8.6	29.8	2.0	0.4	0.3	0.4	2.0	45.2
mAb28	29.3	1.6	5.1	25.0	27.1	0.4	2.3	7.5	2.1	25.4

[0289]

mAb	NY-ESO-1(SLL MWIT QV(서열번호 281))	S157A(ALLM WITQ V(서열번호 282))	L158A(SAL MWIT QV(서열번호 283))	L159A(SLA MWIT QV(서열번호 284))	M160A(SLL AWIT QV(서열번호 285))	W161A(SLL MAIT QV(서열번호 286))	I162A(SLLM WAT QV(서열번호 287))	T163A(SLL MWIA QV(서열번호 288))	Q164A(SLL MWIT AV(서열번호 289))	C165A(SLL MWIT QA(서열번호 290))
075P										
mAb28105P	35.4	2.5	7.7	40.1	8.5	0.4	5.2	14.2	3.2	62.1
mAb28113P	44.6	2.5	7.6	34.5	27.9	0.4	5.0	16.0	9.1	45.1
mAb29822P2	5.3	0.3	0.3	10.3	10.3	0.4	0.3	0.4	0.4	14.2
Ref Ab 3	67.2	3.6	11.3	51.8	68.0	0.4	7.4	47.0	67.1	68.1
항-HLA-A2	3.4	1.2	2.7	4.1	3.9	3.5	1.3	3.1	3.4	3.5
감소된 효과기 기능을 갖는 아이소타입 대조군을 갖는 인간 IgG4	0.5	0.4	0.4	0.4	0.5	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
항-마우스 FC	0.5	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.3	0.3	0.4	0.4
항-인간 FC	0.8	1.2	0.7	0.7	0.6	0.7	0.6	0.7	0.8	0.8
생존 능력	0.9	0.9	0.8	0.8	0.8	0.9	0.8	0.8	0.9	0.9

실시예 6: 키메라 항원 수용체에 사용하기 위한 항-HLA-A2:NY-ESO-1 항체의 ScFv로의 재포맷

4개의 NY-ESO-1(157-165) 항체(mAb24955N, mAb24956N, mAb24958N 및 mAb24959N)를 CD8 α 힌지 및 막관통 도메인, 4-1BB 공자극 도메인 및 CD3 ζ 자극성 도메인을 사용하여 VL-VH 또는 VH-VL 단일 사슬 가변 단편 키메라 항원 수용체(CAR)로 재포맷하였다. NY-ESO-1:157-165 CAR을 렌티바이러스 발현 벡터(Lenti-X™ 바이시스트로닉 발현 시스템(Neo), 클론테크(Clontech) Cat# 632181)에 클로닝하고, 제조업체의 프로토콜에 따라 렌티-X 패키징 단일-샷(Lenti-X Packaging Single-Shot: VSV-G) 시스템(클론테크 Cat # 631276)을 통해 렌티바이러스 입자를 생성하였다. 그런 다음, 주르캣/NFATLuc cl. 3C7 세포(NFAT-루시퍼레이스 리포터를 발현하는 세포)에 제조업체의 프로토콜에 따라 레트로넡틴 사전코팅된 디쉬(Nectin Precoated Dishe)(클론테크, Cat# T110a)를 사용하여 8개의 상이한 CAR로 형질도입하였다. 500 µg/ml G418(깁코, Cat # 11811-098)에서 적어도 2주 동안 선택한 후, 다음 CAR-T 세포주를 생성하였다: 주르캣/NFATLuc cl 3C7/NY-ESO CAR-T 24955N VH-VL; 주르캣/NFATLuc cl 3C7/NY-ESO CAR-T 24955N VL-VH; 주르캣/NFATLuc cl 3C7/NY-ESO CAR-T 24956N VH-VL; 주르캣/NFATLuc cl 3C7/NY-ESO CAR-T 24956N VL-VH; 주르캣/NFATLuc cl 3C7/NY-ESO CAR-T 24958N VH-VL; 주르캣/NFATLuc cl 3C7/NY-ESO CAR-T 24958N VL-VH; 주르캣/NFATLuc cl 3C7/NY-ESO CAR-T 24959N VH-VL; 및 주르캣/NFATLuc cl 3C7/NY-ESO CAR-T 24959N VL-VH. 그런 다음, CAR-T 세포주의 활성을 CAR-T/APC(항원 제시 세포) 생물검정에서 평가하였다. 생물검정을 수행하기 위해, 50ml의 검정 배지(10% FBS 및 1% P/S/G가 포함된 RPMI 배지) 중 50,000 개의 CAR-T 세포를 써모-Nunc 96 웰 백색 플레이트(써모 사이언티픽(Thermo Scientific), Cat # 136101)에 첨가한 후 50ml의 검정 배지 중 APC(200,000개 세포에서 274개의 세포)의 3-배 연속 희석물을 첨가하였다. 다음의 APC를 이용하였다: 3T3/HLA.A2/hB2M/NY-ESO-1: 157-165 WT(인간 HLA.A2(등록 번호 P01892), 인간 B2M(등록 번호 NP_004039.1) 및 NY-ESO-1: 157-165 펩타이드를 포함하는 유비퀴틴 펩타이드 카세트 발현하도록 조작된 NIH3T3 세포), 3T3/HLA.A2/hB2M/HPV16E7 11-19(위에 기재된 바와 같이 HPV16E7:11-19 펩타이드를 포함하는 유

비퀴틴 펩타이드 카세트(문헌[Levy F, *et al.* (1996) *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 93(10):4907-4912; Valmorin D, *et al.* (1999) *J Exp Med.* 189(6):895-906])를 가짐), IM9(HLA.A2 양성, NY-ESO-1: 157-165 양성) 및 HEK293(HLA.A2 양성 및 NY-ESO-1: 157-165 음성)). 세포 혼합물을 37°C, 5% CO₂의 가습 인큐베이터에서 5시간 동안 인큐베이션하였다. NFAT-루시퍼레이스 활성을 프로메가 One-Glo(Cat# E6130) 및 퍼킨 엘머(Perkin Elmer) Envision 플레이트 판독기를 사용하여 측정하였다. 상대적 루시퍼레이스 단위(Relative luciferase unit: RLU)를 생성하고, 8-포인트 반응 곡선에 대해 4-매개변수 로지스틱 방정식을 사용하여 Graphpad Prism에서 플로팅하여 EC₅₀ 값을 계산하였다. 각 용량-반응 곡선에 대한 0 APC 조건도 또한 3-배 연속 희석의 연속으로 분석에 포함하였으며, 최저 용량으로 표시하였다. 최대 배수 활성화는 곡선에서 가장 높은 RLU 대 가장 낮은 RLU의 비를 취하여 결정하였다. 8개의 NY-ESO-1 CAR 세포주 모두 3T3/HLA.A2/hB2M/NY-ESO-1: 157-165 WT 세포의 존재하에 활성화되었다. 표 10에서 입증된 바와 같이, 3개의 NY-ESO-1 CAR 세포주가 IM9 세포(주르캣/NFATLuc cl 3C7/NY-ESO CAR-T 24955N VH-VL; 주르캣/NFATLuc cl 3C7/NY-ESO CAR-T 24955N VL-VH; 및 주르캣/NFATLuc cl 3C7/NY-ESO CAR-T 24956N VL-VH)의 존재하에 활성화되었다.

표 10

NY-ESO-1의 활성화: CAR-T/APC 생물학적 점정에서 157-165 CAR-T.

	3T3/HLA.A2/hB2M/NY-ESO-1 157-165 WT		3T3/HLA.A2/hB2M/HPV16E7 11-19		IM9		HEK293	
	EC50 (APC 세포의 #)	최대 배수 (RLU)	EC50 (APC 세포의 #)	최대 배수 (RLU)	EC50 (APC 세포의 #)	최대 배수 (RLU)	EC50 (APC 세포의 #)	최대 배수 (RLU)
주르캣/NFATLuc cl 3C7	검출되지 않음	1	검출되지 않음	1	검출되지 않음	1	검출되지 않음	1
주르캣/NFATLuc cl 3C7/NY-ESO CAR-T 24955N VH-VL	20306	39	검출되지 않음	1	84852	3	검출되지 않음	1
주르캣/NFATLuc cl 3C7/NY-ESO CAR-T 24955N VL-VH	88656	30.5	검출되지 않음	1	253190	4.1	검출되지 않음	0.8
주르캣/NFATLuc cl 3C7/NY-ESO CAR-T 24956N VH-VL	47635	30.1	검출되지 않음	1	검출되지 않음	1.2	검출되지 않음	0.8
주르캣/NFATLuc cl 3C7/NY-ESO CAR-T 24956N VL-VH	25855	38.1	검출되지 않음	0.9	111502	4.4	검출되지 않음	0.7
주르캣/NFATLuc cl 3C7/NY-ESO CAR-T 24958N VH-VL	24506	6.7	검출되지 않음	1.1	검출되지 않음	1	검출되지 않음	0.7
주르캣/NFATLuc cl 3C7/NY-ESO CAR-T 24958N VL-VH	19871	6.4	검출되지 않음	1	검출되지 않음	0.9	검출되지 않음	0.7
주르캣/NFATLuc cl 3C7/NY-ESO CAR-T 24959N VH-VL	14233	13.3	검출되지 않음	1.1	검출되지 않음	1.1	검출되지 않음	0.7
주르캣/NFATLuc cl 3C7/NY-ESO CAR-T 24959N VL-VH	24009	28.6	검출되지 않음	0.9	검출되지 않음	0.8	검출되지 않음	0.6

실시예 7: HLA2:NY-ESO-1_157-165 펩타이드에 대한 Fab 결합의 구조적 분석

항체와 HLA-펩타이드 복합체 사이의 특이적 상호작용을 더 잘 이해하기 위해, 암 고환 항원 1(CTAG1B; NY-ESO-1)로부터의 잔기 157-165를 포함하는 펩타이드를 나타내는 HLA-A2/hB2M에 결합된 항체 mAb28105P의 Fab 단편에 대한 X-선 결정 구조를 결정하였다. 이 펩타이드는 천연 시스테인으로부터의 잔기 165를 발린으로 치환하여 변형시켰다. HLA-디스플레이된 NY-ESO-1(C165V) 펩타이드의 9개 잔기 모두 이 구조의 전자 밀도 맵에서 명확하게 볼 수 있었으며, 펩타이드를 둘러싸고 있는 HLA 및 Fab의 잔기도 또한 잘 분해되었다. 이 구조는 3.3Å의 분해능에서 미세화되었지만, 새로운 결정학적 미세화 기법(변형 가능한 탄성 네트워크 또는 "젤리 바다" 미세화)은 오버피팅을 방지하여 생성된 모델의 정확성을 보장하는데 도움이 되었다.

mAb28105P Fab는 TCR이 결합하는 방식과 유사한 방식으로 HLA-펩타이드 복합체의 상단에 결합되었다. 이 Fab는 결합된 펩타이드의 중심에 있었고, HCDR3은 결합된 펩타이드의 C 말단 절반과 접촉하며, 경쇄 CDR은 펩타이드의 N 말단 절반과 접촉하였다. 펩타이드 잔기 M160 및 W161은 Fab 결합 계면의 중심에 있었고, 아래에 기술된 바와 같이 중쇄 및 경쇄 CDR 잔기 모두와 접촉하였다. 다른 공개된 홈내 펩타이드(peptide-in-groove) 항체 복합체 구조(예를 들어, PDB는 1W72 및 4WUU를 코딩함)는 항체가 전체 HLA-디스플레이된 펩타이드를 덮을 필요가 없음을 보여주지만; 부분적 펩타이드 커버리지만을 갖는 항체는 결합 친화성의 손실이 거의 없이 접촉하지 않는 펩

타이드의 일부의 광범위한 변화를 견디는 불량한 특이성을 가지고 있다.

[0297] 구조는 mAb28105P Fab 중쇄가 HLA-결합 NY-ESO-1 펩타이드에서 160번, 161번 및 164번 잔기와 접촉하고 있는 반면, Fab 경쇄는 잔기 160번 및 161번 잔기와 접촉하고 있음을 보여주었다. 펩타이드의 157번, 158번, 159번, 162번 및 165번 잔기는 모두 HLA 분자를 가리켰다. 163번 잔기는 Fab 경쇄에 의해 용매로부터 완전히 스크리닝 되었지만, 항체 잔기와 임의의 직접적인 접촉은 하지 않았다. 결합된 펩타이드는 서열번호 291에 나타난 바와 같이 서열번호 271의 잔기 위치에 따라 번호를 매겼다:

아미노산	S	L	L	M	W	I	T	Q	V
위치	157	158	159	160	161	162	163	164	165

(서열번호 291)

[0298]

[0299] 모든 Fab 접촉은 이의 백본이 아니라 HLA-결합 펩타이드의 측쇄로 이루어졌다.

[0300]

mAb28105P Fab에 의해 이루어진 펩타이드 접촉은 LCDR1 및 LCDR2의 작은 기여와 함께 HCDR3에 집중되었다. 특히, Fab 중쇄의 100번, 101번, 104번, 105번 및 111번 잔기(서열번호162) 및 경쇄의 32번 및 49번 잔기(서열 번호 170)는 결합된 펩타이드와 상호작용하는 반면, Fab 중쇄의 100번, 101번, 107번 및 109번 잔기(서열번호 162) 및 경쇄의 92번 잔기(서열번호 170)는 HLA와 상호작용하였다. 위에서 사용되는 바와 같이, 여기서 용어 "~와 상호작용하는"은 직접 또는 물-매개성 수소 결합, 전하-전하 상호작용 또는 소수성/반 데르 발스 상호작용을 포함할 수 있다.

[0301]

NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅ 항체 중 4개(mAb24955N, mAb24956N, mAb24958N 및 mAb24959N)는 모두 경쇄 서열에서 매우 유사하였지만, 중쇄 서열은 HCDR2 및 HCDR3에서 분기되었다. 7개의 펩타이드-결합 잔기가 일반적으로 보존되었다: 3개의 잔기가 4개의 항체 모두에서 동일하였고, 3개는 4개의 서열 중 3개에서 동일하여 항체 간 공통 결합 방식을 시사한다.

[0302]

실시예 8: 키메라 항원 수용체 신호전달 도메인의 분석

[0303]

V_H-V_L 배향의 항-HLA-A2/NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅ scFv와 1) 인간 CD8(huCD8) 힌지/막관통 도메인, 4-1BB 공-자극 도메인 및 CD3제타 신호전달 도메인(BB/z CAR)(전장 CAR 서열: 서열번호 301) 또는 2) huCD28 힌지/막관통/공자극 도메인 및 CD3z 신호전달 도메인(28/z CAR)(전장 CAR 서열: 서열번호 302)을 포함하는 키메라 항원 수용체를 항-HLA-A2/NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅ 항체, mAb28105P(V_L: 서열번호 294; V_H: 서열번호 293)의 V_L 및 V_H 서열을 사용하여 구축하였다. 비-결합 대조군으로서, BB/z CAR은 비관련 scFv와 huCD8 힌지/막관통 도메인, 4-1BB 공-자극 도메인 및 CD3z 신호전달 도메인을 사용하여 설계하였다. 이러한 CAR을 CAR-형질도입된 세포를 추적하기 위해 EF1a 프로모터 및 P2A:eGFP 서열(서열번호 300)이 포함된 pLVX 렌티바이러스 벡터에 클로닝하고, VSV-유사형 렌티바이러스를 생산하였다. 작제물 설계에 대한 도 1a 및 작제물의 요약에 대한 표 11을 참조한다.

[0304]

CD3+ T 세포를 정상 공여자의 인간 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)로부터 분리하고, CD3/CD28 마이크로비드와 100 U/ml의 제조합 인간 IL-2로 자극시키고, MOI=5에서 렌티바이러스로 형질도입하였다. 형질도입된 세포를 CD3/CD28 마이크로비드와 100 U/ml의 제조합 인간 IL-2로 19일 동안 증식시킨 후, 생체내 실험 동안 사용할 때까지 동결보존시켰다.

[0305]

항-HLA-A2/NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅-표적화된 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포의 생체내 효능을 결정하기 위해, 이중 종양 연구를 수행하였다. 제0일에, 면역결핍 NOD.Cg-Prkdc^{scid} Il2rg^{tm1Wjl}/SzJ(NSG) 마우스에 5×10^6 개의 HLA-A2⁺NY-ESO-1⁺ A375 인간 흑색종 종양 세포를 피하로 주사하였다. 종양이 확립된 후 3일째에, 마우스(그룹당 n=5)에 비-결합 대조군 BB/z CAR(대조군 CAR T), 두 명의 상이한 공여자로부터의 항-HLA-A2/NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅ BB/z CAR 또는 항-HLA-A2/NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅ 28/z CAR(CAR로 형질도입된 세포에 대한 마커인 GFP를 발현하는 세포의 빈도에 의해 결정됨)을 발현하는 20×10^6 개의 T 세포를 정맥내로 주사하였다. 종양 부피를 측정하여 21일까지 종양 성장을 평가하였다.

[0306]

외부 캘리퍼스에 의해 종양 부피를 결정하기 위해, 최대 종방향 직경(mm 단위 길이) 및 최대 횡방향 직경(mm 단위 폭)을 결정하였다. 캘리퍼스 측정에 기초한 종양 부피는 다음 공식에 의해 계산하였다: 부피(mm³)=(길이×폭

²)/2.

표 11

CAR 작제물

모 mAb	특이성	설명
비관련	비-결합 대조군	항-HLA-A2/HPV16E7 ₁₁₋₁₉ scFv in VL-VH 배향 with huCD8 힌지/막관통 도메인, 4-1BB 공-자극 도메인, 및 CD3z 신호전달 도메인(대조군 CAR)
mAb28105P	HLA-A2/NY-ESO-1 ₁₅₇₋₁₆₅	항-HLA-A2/NY-ESO-1 ₁₅₇₋₁₆₅ scFv mAb28105P in VH-VL 배향 with huCD8 힌지/막관통 도메인, 4-1BB 공-자극 도메인, 및 CD3z 신호전달 도메인(NY-ESO-1 ₁₅₇₋₁₆₅ BB/z CAR)
mAb28105P	HLA-A2/NY-ESO-1 ₁₅₇₋₁₆₅	항-HLA-A2/NY-ESO-1 ₁₅₇₋₁₆₅ scFv mAb28105P in VH-VL 배향 with huCD28 힌지/막관통/공자극 도메인 및 CD3z 신호전달 도메인(NY-ESO-1 ₁₅₇₋₁₆₅ 28/z CAR)

[0307]

[0308]

종합적으로, 결과는 항-HLA-A2/NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅ 28/z CAR T 세포가 항-HLA-A2/NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅ BB/z CAR T 세포에 비해 우수한 생체내 항-종양 활성 및 항-종양 동역학을 보여주지만, 두 유형의 CAR 모두는 비-결합 대조군과 비교하여 항-종양 활성을 보여주었다. A375 종양은 대조군 CAR T 세포를 투여받은 마우스에서 점진적으로 성장하였다. 항-HLA-A2/NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅ BB/z CAR T 세포를 투여받은 마우스는 제21일(p<0.04), 제28일(p<0.0001) 및 제38일(p<0.0001)에 대조군 CAR T-처리된 마우스와 비교하여 감소된 종양 성장과 함께 일부 종양 제어를 보여주었다(2-방향 ANOVA에 의해 분석된 통계). 항-HLA-A2/NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅ 28/z CAR T 처리는 또한 제16일(p=0.03), 제19일(p=0.0002), 제21일(p<0.0001), 제28일(p<0.0001) 및 제38일(p<0.0001)에 확립된 A375 종양 성장을 억제하였다(2-방향 ANOVA에 의해 분석된 통계). 항-HLA-A2/NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅ 28/z CAR 대 항-HLA-A2/NY-ESO-1₁₅₇₋₁₆₅ BB/z CAR의 향상된 효능은 제21일(p=0.002), 제28일(p<0.0001) 및 제38일(p<0.0001)의 종양 크기로 확인하였으며, 2-방향 ANOVA에 의해 통계적으로 유의하였다(양일 모두 p<0.0001). 도 1b 및 도 1c 및 표 12 내지 표 22 참조.

표 12

CAR 효능, 3 일

CAR T 처리	3 일째 평균 종양 크기 (mm ³)	종양 크기 평균의 표준 오차(SEM)	3 일째 아직 살아있는 마우스의 수 (5 마리 중)
대조군 CAR T	57.2	7.1	5
NY-ESO-1 ₁₅₇₋₁₆₅ BB/z CAR T	69.1	11.4	5
NY-ESO-1 ₁₅₇₋₁₆₅ 28/z CAR T	79.4	4.0	5

[0309]

표 13

CAR 효능, 5 일

CAR T 처리	5 일째 평균 종양 크기 (mm ³)	종양 크기 평균의 표준 오차(SEM)	5 일째 아직 살아있는 마우스의 수 (5 마리 중)
대조군 CAR T	78.8	7.0	5
NY-ESO-1 ₁₅₇₋₁₆₅ BB/z CAR T	65.9	10.9	5
NY-ESO-1 ₁₅₇₋₁₆₅ 28/z CAR T	80.7	8.0	5

[0310]

표 14

CAR 효능, 7 일

CAR T 처리	7 일째 평균 종양 크기 (mm ³)	종양 크기 평균의 표준 오차(SEM)	7 일째 아직 살아있는 마우스의 수 (5 마리 중)
대조군 CAR T	118.4	12.2	5
NY-ESO-1 ₁₅₇₋₁₆₅ BB/z CAR T	69.8	8.4	5
NY-ESO-1 ₁₅₇₋₁₆₅ 28/z CAR T	77.6	7.1	5

[0311]

표 15

CAR 효능, 10 일

CAR T 처리	10 일째 평균 종양 크기 (mm ³)	종양 크기 평균의 표준 오차(SEM)	10 일째 아직 살아있는 마우스의 수 (5 마리 중)
대조군 CAR T	134.0	12.1	5
NY-ESO-1 ₁₅₇₋₁₆₅ BB/z CAR T	81.8	10.4	5
NY-ESO-1 ₁₅₇₋₁₆₅ 28/z CAR T	43.7	2.5	5

[0312]

표 16

CAR 효능, 12 일

CAR T 처리	12 일째 평균 종양 크기 (mm ³)	종양 크기 평균의 표준 오차(SEM)	12 일째 아직 살아있는 마우스의 수 (5 마리 중)
대조군 CAR T	224.6	23.7	5
NY-ESO-1 ₁₅₇₋₁₆₅ BB/z CAR T	92.1	12.0	5
NY-ESO-1 ₁₅₇₋₁₆₅ 28/z CAR T	43.8	8.1	5

[0313]

표 17

CAR 효능, 14 일

CAR T 처리	14 일째 평균 종양 크기 (mm ³)	종양 크기 평균의 표준 오차(SEM)	14 일째 아직 살아있는 마우스의 수 (5 마리 중)
대조군 CAR T	281.8	31.8	5
NY-ESO-1 ₁₅₇₋₁₆₅ BB/z CAR T	98.3	16.4	5
NY-ESO-1 ₁₅₇₋₁₆₅ 28/z CAR T	56.6	5.6	5

[0314]

표 18

CAR 효능, 16 일

CAR T 처리	16 일째 평균 종양 크기 (mm ³)	종양 크기 평균의 표준 오차(SEM)	16 일째 아직 살아있는 마우스의 수 (5 마리 중)
대조군 CAR T	409.8	44.5	5
NY-ESO-1 ₁₅₇₋₁₆₅ BB/z CAR T	157.9	16.7	5
NY-ESO-1 ₁₅₇₋₁₆₅ 28/z CAR T	70.5	6.0	5

[0315]

표 19

CAR 효능, 19 일

CAR T 처리	19 일째 평균 종양 크기 (mm ³)	종양 크기 평균의 표준 오차(SEM)	19 일째 아직 살아있는 마우스의 수 (5 마리 중)
대조군 CAR T	657.3	81.3	5
NY-ESO-1 ₁₅₇₋₁₆₅ BB/z CAR T	359.8	41.9	5
NY-ESO-1 ₁₅₇₋₁₆₅ 28/z CAR T	106.6	14.5	5

[0316]

표 20

CAR 효능, 21 일

CAR T 처리	21 일째 평균 종양 크기 (mm ³)	종양 크기 평균의 표준 오차(SEM)	21 일째 아직 살아있는 마우스의 수 (5 마리 중)
대조군 CAR T	943.1	110.5	5
NY-ESO-1 ₁₅₇₋₁₆₅ BB/z CAR T	607.6	57.8	5
NY-ESO-1 ₁₅₇₋₁₆₅ 28/z CAR T	142.7	12.6	5

[0317]

표 21

CAR 효능, 28 일

CAR T 처리	28 일째 평균 종양 크기 (mm ³)	종양 크기 평균의 표준 오차(SEM)	28 일째 아직 살아있는 마우스의 수 (5 마리 중)
대조군 CAR T	2168.4	162.9	5
NY-ESO-1 ₁₅₇₋₁₆₅ BB/z CAR T	1351.5	154.6	5
NY-ESO-1 ₁₅₇₋₁₆₅ 28/z CAR T	523.8	57.7	5

[0318]

표 22

CAR 효능, 38 일

CAR T 처리	38 일째 평균 종양 크기 (mm ³)	종양 크기 평균의 표준 오차(SEM)	38 일째 아직 살아있는 마우스의 수 (5 마리 중)
대조군 CAR T	3904.3	157.4	5
NY-ESO-1 ₁₅₇₋₁₆₅ BB/z CAR T	2754.3	443.7	5
NY-ESO-1 ₁₅₇₋₁₆₅ 28/z CAR T	1696.4	144.0	5

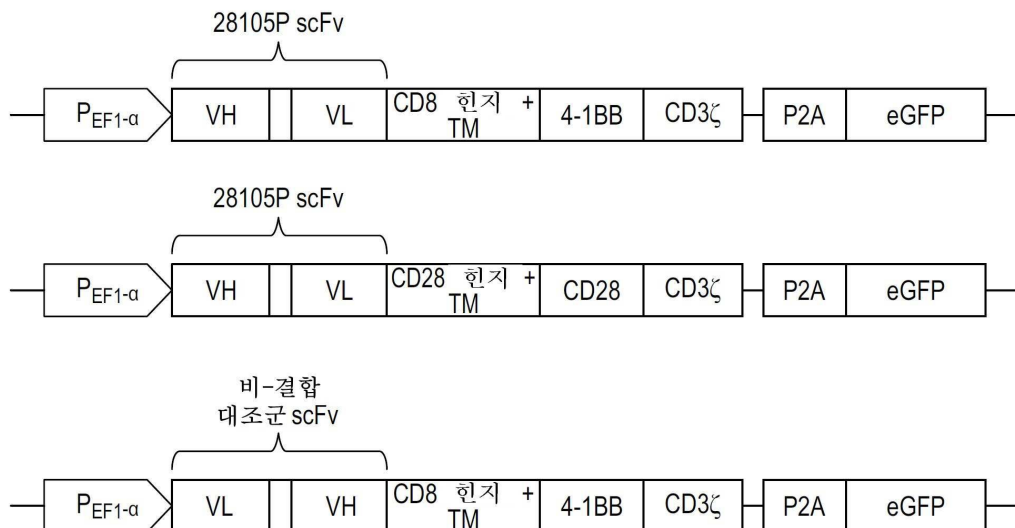
[0319]

[0320]

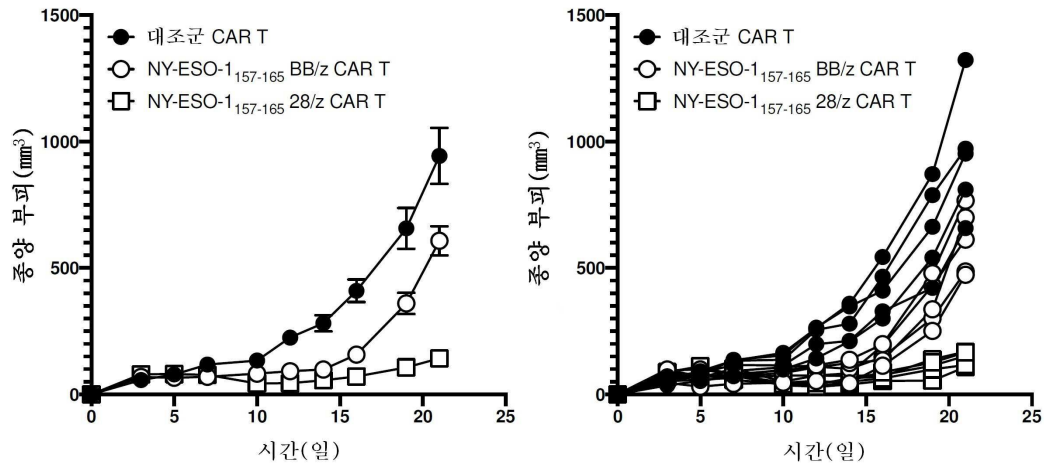
본 발명은 본 명세서에 기재된 특정 실시형태에 의해 범위가 제한되지 않는다. 실제로, 본 명세서에 기술된 것 이외에 본 발명의 다양한 변형은 전술한 설명 및 첨부 도면으로부터 당업자에게 명백할 것이다. 이러한 수정은 첨부된 청구항의 범위에 속하는 것으로 의도된다.

도면

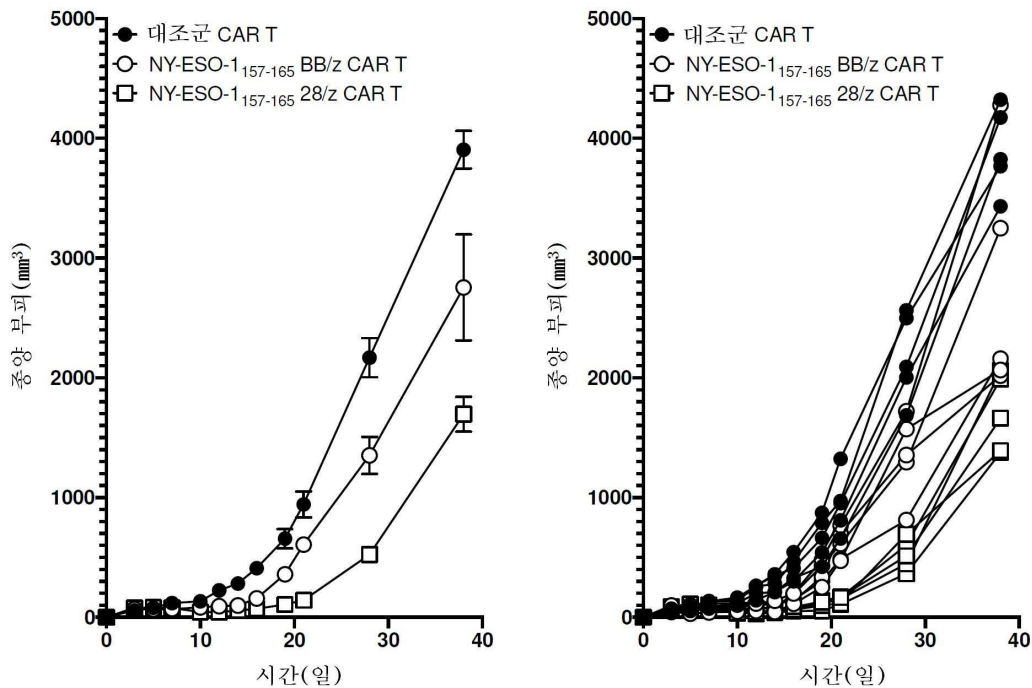
도면1a



도면1b



도면1c



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

<120> ANTI-NEW YORK ESOPHAGEAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA 1 (NY-ESO-1)

ANTIGEN-BINDING PROTEINS AND METHODS OF USE THEREOF

<130> WO 2021003357

<140> PCT/US2020/040642

<141> 2020-07-02

<150> US 63/021,826

<151> 2020-05-08

<150> US 63/020,177

<151> 2020-05-05

<150> US 62/870,232

<151> 2019-07-03

<160> 305

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 396

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 1

gaagtgcagc tggtcgagtc tgggggaggc gtggtacagc ctggggggtc cctgagactc	60
tcctgtgtag ccctcggatt cacctttgat gattatgcca tgtactgggt cgcacaagtt	120
ccaggaagg atctggagtg ggtctctctt ataagtgggg atggtgatat cacatattat	180
gtagactctg tgaagggccg attcaccgtc tccagagaca acaacaaaaa ctccctgtat	240
ctgcaaatga aaagtctgag agttgaggac accgccttgt attactgtgc aaaagatatg	300
atatattacg cttcttggag tggttacggg tcgtccgact actactacta cgttatggac	360
gtctggggcc aagggaaccac ggtcaccgtc tcctca	396

<210> 2

<211> 132

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 2

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

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

Ser Leu Ile Ser Gly Asp Gly Asp Ile Thr Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Asn Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Lys Asp Met Ile Tyr Tyr Ala Ser Trp Ser Gly Tyr Gly Ser Ser
100 105 110

Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Val Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
115 120 125

Thr Val Ser Ser
130

<210> 3

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 3

ggattcacct ttgatgatta tgcc

24

<210> 4

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 4

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala

1 5

<210> 5

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 5

ataagtgggg atggtgatat caca 24

<210> 6

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 6

Ile Ser Gly Asp Gly Asp Ile Thr

1 5

<210> 7

<211> 75

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 7

gcaaaagata tgatatatta cgcttcttgg agtgggttacg ggctgtccga ctactactac 60

tacgttatgg acgtc 75

<210> 8

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 8

Ala Lys Asp Met Ile Tyr Tyr Ala Ser Trp Ser Gly Tyr Gly Ser Ser

1 5 10 15

Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Val Met Asp Val

20 25

<210> 9

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 9

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtc gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccgta 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcaactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctccgat caccttcggc 300

caaggacac gactggagat taaa 324

<210> 10

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 10

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr 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 Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 11

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 11

cagagcatta gcagctat 18

<210> 12

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 12

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

1 5

<210> 13

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 13

gctgcatcc 9

<210> 14

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 14

Ala Ala Ser

1

<210> 15

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 15

caacagagtt acagtacccc tccgatcacc 30

<210> 16

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 16

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Ile Thr

1 5 10

<210> 17

<211> 1377

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 17

gaagtgcagc tggtcgagtc tgggggaggc gtggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgtag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgtactgggt ccgacaagtt 120

ccaggaagg atctggagtg ggtctctctt ataagtgggg atggtgatat cacatattat 180

gtagactctg tgaagggccg attcaccgtc tccagagaca acaacaaaaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga aaagtctgag agttgaggac accgccttgt attactgtgc aaaagatatg 300

atatattacg ctctctggag tggttacggg tcgtccgact actactacta cgttatggac 360
gtctggggcc aaggggaccac ggtcaccgtc tcttcagcct ccaccaaggc cccatcggtc 420
ttccccctgg cgcctgtctc caggagcacc tccgagagca cagccgcctt gggtgcctg 480
gtcaaggact acttccccga accggtgacg gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc 540
ggcgtgcaca ccttccccgc tgtctacag tcttcaggac tctactcctt cagcagcgtg 600
gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacg aagacctaca cctgcaacgt agatcacaag 660
cccagcaaca ccaaggtgga caagagagtt gagtccaaat atggtcccc atgcccaccg 720

tgcccagcac cacctgtggc aggaccatca gtcttcctgt tcccccaaa acccaaggac 780
actctcatga tctcccgagc ccctgaggtc acgtgcgtgg tgggtggacgt gagccaggaa 840
gaccccgagg tccagttcaa ctgggtacgt gatggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca 900
aagccgcggg aggagcagtt caacagcacg tacctgtgtg tcagcgtcct caccgtcctg 960
caccaggact ggctgaacgg caaggagtac aagtgcagg tctccaacaa aggcctcccg 1020
tcttccatcg agaaaacct ctcaaagcc aaagggcagc cccgagagcc acaggtgtac 1080
acctgcccc catcccagga ggagatgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc 1140

aaaggttctt accccagcga catcgccgtg gagggggaga gcaatgggca gccggagaac 1200
aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac tccgacggct ccttcttctt ctacagcagg 1260
ctcacgtgg acaagagcag gtggcaggag gggaatgtct tctcatgtc cgtgatgcat 1320
gaggctctgc acaaccacta cacacagaag tcctctccc tgtctctggg taaatga 1377

<210> 18

<211> 458

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 18

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

1	5	10	15
Ser	Leu	Arg	Leu
Ser	Cys	Val	Ala
Ser	Gly	Phe	Thr
Phe	Asp	Asp	Tyr
20	25	30	

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Asp Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Leu Ile Ser Gly Asp Gly Asp Ile Thr Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Asn Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Lys Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Met Ile Tyr Tyr Ala Ser Trp Ser Gly Tyr Gly Ser Ser
100 105 110
Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Val Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
115 120 125
Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
130 135 140
Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
145 150 155 160
Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
165 170 175
Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
180 185 190
Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
195 200 205
Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr
210 215 220
Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro
225 230 235 240
Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
245 250 255
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
260 265 270
Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp

275 280 285
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
290 295 300
Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
305 310 315 320
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
325 330 335
Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
340 345 350
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu
355 360 365
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
370 375 380
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
385 390 395 400
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
405 410 415
Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn
420 425 430
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
435 440 445
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
450 455

<210> 19

<211> 648

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 19

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccgtca 180
aggttcagtg gcagtggaac tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctccgat caccttcggc 300

caagggacac gactggagat taaacgaact gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg cctccaatc gggttaactcc 480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg 540
acgtgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgtag 648

<210> 20

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 20

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr 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 Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125
 Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
 130 135 140
 Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
 145 150 155 160
 Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
 165 170 175
 Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

180 185 190
 Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
 195 200 205
 Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 21

<211> 396

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 21

gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggttcagc ctggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgccca tgtactgggt ccgtcaagct 120

ccaggaagg gtctggagtg ggtctctctt attagtgggg atggtggttag tatgtactat 180
 gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acagcaaaaa ctccctgtat 240
 ctgcaaatga acagtctgag aactgaggac accgccttgt attactgtgc aaaagatatg 300
 atcttttacg ctttttggag tggttacggg tcgtccgact actactacta cgttatggac 360
 gtctggggcc aaggaccac ggtcaccgtc tactca 396

<210> 22

<211> 132

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 22

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

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

Thr Val Tyr Ser
 130

<210> 23

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 23

ggattcacct ttgatgatta tgcc

24

<210> 24

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 24

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala

1 5

<210> 25

<211> 24

<212>

DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 25

attagtgggg atggtggtag tatg 24

<210> 26

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 26

Ile Ser Gly Asp Gly Gly Ser Met

1 5

<210> 27

<211> 75

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 27

gcaaaagata tgatctttta cgctttttgg agtgggttacg ggtcgtccga ctactactac 60

tacgttatgg acgtc 75

<210> 28

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 28

Ala Lys Asp Met Ile Phe Tyr Ala Phe Trp Ser Gly Tyr Gly Ser Ser

1 5 10 15

Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Val Met Asp Val

20 25

<210> 29

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 29

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgttggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gcgcattagc acttatTTaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcaactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctccgat caccttcggc 300

caagggacac gactggagat taaa 324

<210> 30

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 30

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

100 105
<210> 31
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 31
cagcgcatTA gcacttat 18

<210> 32
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 32
Gln Arg Ile Ser Thr Tyr
1 5

<210> 33
<211> 9
<212> DNA

<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 33

gctgcatcc 9

<210> 34

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 34

Ala Ala Ser

1

<210> 35

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 35

caacagagtt acagtacccc tccgatcacc 30

<210> 36

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 36

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Ile Thr

1 5 10

<210> 37

<211> 1377

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 37

gaagtgcagc tggtagtgat tgggggaggc gtggttcagc ctgggggggc cctgagactc	60
tcctgtgcag ccctcggatt cacccttgat gattatgcca tgtactgggt ccgtcaagct	120
ccagggaagg gtctggagtg ggtctctctt attagtgggg atggtggttag tatgtactat	180
gcagactctg tgaaggcccg attcaccatc tccagagaca acagcaaaaa ctccctgtat	240
ctgcaaatga acagtctgag aactgaggac accgccttgt attactgtgc aaaagatatg	300
atcttttacg ctttttggag tggttacggg tcgtccgact actactacta cgttatggac	360
gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc tactcagcct ccaccaaggc cccatcggtc	420
ttccccctgg cgcctgctc caggagcacc tccgagagca cagccgcctt gggtgcctg	480
gtcaaggact acttccccga accggtgacg gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc	540
ggcgtgcaca ccttccggc tgctctacag tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg	600
gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacg aagacctaca cctgcaacgt agatcacaag	660
cccagcaaca ccaagggtga caagagagtt gagtccaaat atggtccccc atgccaccgc	720
tgccagcac cactgtggc aggaccatca gtcttctgt tcccccaaa acccaaggac	780
actctcatga tctccggac cctgaggtc acgtgcgtgg tggtagcgt gagccaggaa	840
gaccccgagg tccagttcaa ctggtacgtg gatggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca	900
aagccgcggg aggagcagtt caacagcacg tacgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg	960
caccaggact ggtgaacgg caaggagtac aagtgaagg tctccaaca aggccctccg	1020
tcctccatcg agaaaacat ctccaaagcc aaagggcagc cccgagagcc acagggttac	1080
accctgcccc catccagga ggagatgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc	1140
aaaggttctt accccagcga catcgccgtg gattgggaga gcaatgggca gccggagaac	1200
aactacaaga ccacgcctcc cgtgtggac tccgacggct ccttcttct ctacagcagg	1260
ctcaccgtgg acaagagcag gtggcaggag gggaatgtct tctcatgctc cgtgatgat	1320
gaggctctgc acaaccacta cacacagaag tcctctccc tgtctctggg taaatga	1377

<210> 38

<211> 458

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 38

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

Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

290 295 300

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

305 310 315 320

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

325 330 335

Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

340 345 350

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

355 360 365

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

370 375 380

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

385 390 395 400

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

405 410 415

Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn

420 425 430

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

435 440 445

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

450 455

<210> 39

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 39

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgttgaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggcattagc acttatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagt ggcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctccgat caccttcggc 300

caagggacac gactggagat taaacgaact gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtactcc 480

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg 540

acgtgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

<210> 40

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 40

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

65 70 75 80

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

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 41

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 41

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgtactg tgtctgggtg ctccatcatc agtgatggtt actactggag ttggattcgc 120
cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt ggttacgtcg attacagtgg gaatacctac 180
tataatccgt ccctcaagag tcgaattatt atgtcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

tcctgaaat tgacctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtatttctg tgtgagagaa 300
gggcccttc gggatgcttt tgaaatctgg gggcaaggga caatgggtcac cgtctcttca 360

<210> 42

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 42

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Val Arg Glu Gly Pro Leu Arg Asp Ala Phe Glu Ile Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 43

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 43

ggtggctcca tcatcagtga tggttactac

30

<210> 44

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 44

Gly Gly Ser Ile Ile Ser Asp Gly Tyr Tyr

1 5 10

<210> 45

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 45

gtcgattaca gtggaatac c

21

<210> 46

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 46

Val Asp Tyr Ser Gly Asn Thr

1 5

<210> 47

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 47

gtgagagaag ggccccttcg ggatgctttt gaaatc

36

<210> 48

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 48

Val Arg Glu Gly Pro Leu Arg Asp Ala Phe Glu Ile

1 5 10

<210> 49

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 49

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc ggacaagtca gagcattagc agatatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctttgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tggggcagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctccgat caccttcggc 300

caagggacac gactggagat taaa 324

<210> 50

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 50

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45
Phe Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Ala 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 Ser Tyr Ser Thr Pro Pro
85 90 95
Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105
<210> 51
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 51
cagagcatta gcagatat 18

<210> 52
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 52
Gln Ser Ile Ser Arg Tyr
1 5

<210> 53
<211> 9
<212> DNA

<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide
<400> 53

gctgcatcc

9

<210> 54

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 54

Ala Ala Ser

1

<210> 55

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 55

caacagagtt acagtacccc tccgatcacc

30

<210> 56

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 56

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Ile Thr

1

5

10

<210> 57

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 57

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60

acctgtactg tgtctgggtg ctccatcatc agtcatggtt actactggag ttggattcgc 120

cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt gggtagctcg attacagtgg gaatacctac 180

tataatccgt ccctcaagag tcgaattatt atgtcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccttgaat tgacctctgt gactgccgcg gacacggcgg tgtatttctg tgtgagagaa 300

gggccccttc gggatgcttt tgaaatctgg gggcaaggga caatggtcac cgtctcttca 360

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 420

agcacagccg ccttgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgctg 480

tggaactcag gcgcccagc cagcggcgtg cacaccttcc cggtgtctct acagtcctca 540

ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 600

tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtec 660

aaatatggtc ccccatgccc accgtgccca gcaccacctg tggcaggacc atcagttctc 720

ctgttcccc caaaaccaa ggacactctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc 780

tggttggtgg acgtgagcca ggaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggatggc 840

gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg cgggaggagc agttcaacag cacgtaccgt 900

gtggtcagcg tctcaccgt cctgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 960

aaggtctcca acaaaggcct cccgtcctcc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg 1020

cagccccgag agccacaggt gtacacctg ccccatccc aggaggagat gaccaagaac 1080

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctaccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1200

ggctccttct tctctacag caggtcacc gtggacaaga gcaggtggca ggagggaat 1260

gtcttctcat gtcctgtgat gcatgaggt ctgcacaacc actacacaca gaagtcctc 1320

tcctgtctc tgggtaaatg a 1341

<210> 58

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 58

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

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

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

 100 105 110
 Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

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

 225 230 235 240
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255

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

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

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

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

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

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

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

355 360 365
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415
Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440 445

<210> 59

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 59

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc

60

atcacttgcc ggacaagtca gagcattagc agatatttaa attggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctttgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tggggcagat ttcactetca ccatcagcag tetgcaacct 240
 gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctccgat caccttcggc 300
 caagggacac gactggagat taaacgaact gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360
 ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420
 tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggttaactcc 480
 caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg 540
 acgtgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

<210> 60

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 60

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ala 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 Ser Tyr Ser Thr Pro Pro

85 90 95

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

100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
 115 120 125
 Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
 130 135 140
 Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
 145 150 155 160
 Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

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

<210> 61

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 61

cagttgcagc tgctggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc	60
atctgcactg tctctggtgg ctccatcaga ggaagtagtt attactgggg ctggatccgc	120
cagcccccag agaaggggct ggagtggatt gggagtatct attctagtgg gagtacctat	180
tacaatccgt cctcaagag tcgagtcacc atatccgcag acacgtccaa gaaccagttc	240
tccttgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattactg tgcgagacat	300
ggggggatta cagcagtcga actggagttc gaccctggg gccaggggaac cctggtcacc	360
gtctctca	369

<210> 62

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 62

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Ile Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Arg Gly Ser

20 25 30

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

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 63

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 63

ggtggctcca tcagaggaag tagttattac

30

<210> 64

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 64

Gly Gly Ser Ile Arg Gly Ser Ser Tyr Tyr

1 5 10

<210> 65

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 65

atctattcta gtgggagtac c 21

<210> 66

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 66

Ile Tyr Ser Ser Gly Ser Thr

1 5

<210> 67

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 67

gcgagacatg gggggattac agcagtccaa ctggagtctg acccc 45

<210> 68

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 68

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

1 5 10 15

<210> 69

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 69

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc aggcgagtc ggacattagc aactatttaa aatggatatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagatcct gatccacgat gcatccaatt tggagatagg ggtcccatca	180
aggttcagtg gaagtggagc tgggacagat tttattttca ccatcagcag cctgcagcct	240
gaagatattg gaacatatta ctgtcaacag tatgataatc tcccgatcac cttcggccaa	300
gggacacgac tggagattaa a	321

<210> 70

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 70

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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

His Asp Ala Ser Asn Leu Glu Ile Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

<210> 71

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 71

caggacatta gcaactat

18

<210> 72

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 72

Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

1 5

<210> 73

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 73

gatgcatcc

9

<210> 74

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 74

Asp Ala Ser

1

<210> 75

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 75

caacagtatg ataatctccc gatcacc

27

<210> 76

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 76

Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Ile Thr

1

5

<210> 77

<211> 1350

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 77

cagttgcagc tgctggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc

60

atctgcactg tctctggttg ctccatcaga ggaagtagtt attactgggg ctggatccgc

120

cagccccag agaaggggct ggagtggatt gggagtatct attctagtgg gagtacctat 180
tacaatccgt cctcaagag tcgagtcacc atatccgcag acacgtccaa gaaccagttc 240
tcctgaagc tgagctctgt gaccgccgca gacacggctg tgtattactg tgcgagacat 300
ggggggatta cagcagtcga actggagtgc gacccctggg gccaggaac cctggtcacc 360
gtctctcag cctccacaa gggcccatcg gtcttcccc tggcgccctg ctccaggagc 420
acctccgaga gcacagccgc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccttcag cagcttgggc 600
acgaagacct acacctgcaa cgtagatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
gttgagtcca aatatgggcc cccatgccc cgtgcccag caccacctgt ggcaggacca 720
tcagtcttcc tgttcccc aaacccaag gacactctca tgatctccg gacccctgag 780
gtcacgtgcg tgggtgtgga cgtgagccag gaagaccccg aggtccagtt caactggtac 840
gtggatggcg tggaggtgca taatccaag acaaagccgc gggaggagca gttcaacagc 900
acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa cggcaaggag 960

tacaagtga aggtctccaa caaaggcctc cgtcctcca tcgagaaaac catctccaaa 1020
gccaaagggc agccccgaga gccacagtg tacacctgc cccatccca ggaggagatg 1080
accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctaccccag cgacatcgcc 1140
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1200
gactccgacg gctccttctt cctctacagc aggtccaccg tggacaagag caggtggcag 1260
gaggggaatg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacacag 1320
aagtcctctt cctgtctctt gggtaaatga 1350

<210> 78

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 78

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Ile Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Arg Gly Ser

20 25 30

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

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg His Gly Gly Ile Thr Ala Val Gln Leu Glu Phe Asp Pro
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro
225 230 235 240

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

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

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

275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

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

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

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

Lys

<210> 79

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 79

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtc ggcattagc aactatttaa aatggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagatcct gatccacgat gcatccaatt tggagatagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggagc tgggacagat tttattttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg gaacatatta ctgtcaacag tatgataatc tcccgatcac cttcggccaa 300

gggacacgac tggagattaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat ctcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tgggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 80

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 80

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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

His Asp Ala Ser Asn Leu Glu Ile Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Ile Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Ile

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu 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> 81

<211> 369

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 81

cagctgcagc tgcaggagtc ggacccaggc ctggtgaagc cttcgagac cctgtccctc	60
acctgcactg tctctggtga ctccatcaga aacagtaatt actactgggg ctggatccgc	120
cagccccccg ggaaggggct ggagtggtatt gggagtatct attttagtgaggacacat	180
ttcaaccctg cctcaagag tcgagtcacc atccccgttg acatgtccaa gaaccagttc	240
tcccttatgt tgaactctgt gaccgccaca gacacggctg tgtattactg tgcgcgacat	300
gggggtataa cagcagctgg gggcttcttt gactactggg gccagggaac cctggtcacc	360
gtctcctca	369

<210> 82

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 82

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Phe Ser Gly Arg Thr Tyr Phe Asn Pro Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg His Gly Gly Ile Thr Ala Ala Gly Gly Phe Phe Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 83

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 83

ggtgactcca tcagaaacag taattactac

30

<210> 84

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 84

Gly Asp Ser Ile Arg Asn Ser Asn Tyr Tyr

1 5 10

<210> 85

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 85

atctatttta gtgggaggac c

21

<210> 86

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 86

Ile Tyr Phe Ser Gly Arg Thr

1 5

<210> 87

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 87

gcgcgacatg ggggtataac agcagctggg ggcttctttg actac

45

<210> 88

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 88

Ala Arg His Gly Gly Ile Thr Ala Ala Gly Gly Phe Phe Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 89

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 89

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc aggcgagtc ggacattagc aactatttaa attggtatca acagaaacca	120
gggaaagccc ctaacgtcct gatctacgat gcatccaatt tggaacacagg ggtcccatca	180
aggttcagtg gaagtgggtc tgggacagat tttagcttca ccatcagcag tctacagcct	240
gaagattttg caacatatta ttgtcaacag aatgataatc tcccgtcac tttagcgga	300
gggaccaagg tggagatcaa a	321

<210> 90

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 90

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

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

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

 100 105

<210> 91

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 91

caggacatt a gcaactat

18

<210> 92

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 92

Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

1 5

<210> 93

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 93

gat gcat cc

9

<210> 94

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 94

Asp Ala Ser

1

<210> 95

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 95

caacagaatg ataatctccc gctcact

27

<210> 96

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 96

Gln Gln Asn Asp Asn Leu Pro Leu Thr

1

5

<210> 97

<211> 1350

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 97

cagctgcagc tgcaggagtc ggaccaggc ctggtgaagc cttcgagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctggtga ctccatcaga aacagtaatt actactgggg ctggatccgc 120

cagccccccg ggaaggggct ggagtggatt gggagtatct attttagtgg gaggacctat 180

ttcaaccgt cctcaagag tcgagtcacc atccccgttg acatgtccaa gaaccagttc 240
 tcccttatgt tgaactctgt gaccgccaca gacacggctg tgtattactg tgcgcgacat 300
 gggggataaa cagcagctgg gggcttcttt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360
 gtctctcag cctccaccaa gggcccatcg gtcttcccc tggcgccctg ctccaggagc 420
 acctccgaga gcacagccgc cctgggctgc ctggtaagg actacttccc cgaaccggtg 480
 acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

 cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
 acgaagacct acacctgcaa cgtagatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga 660
 gttagtgcca aatatgggcc cccatgccc cgtgcccag caccacctgt ggcaggacca 720
 tcagtcttcc tgttcccc aaacccaag gacactctca tgatctccg gaccctgag 780
 gtacagtcgc tgggtgggga cgtgagccag gaagaccccg aggtccagtt caactggtac 840
 gtggatggcg tggaggtgca taatgccaag acaagccgc gggaggagca gttcaacagc 900
 acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa cggcaaggag 960

 tacaagtgca aggtctccaa caaaggcctc ccgtctcca tcgagaaaac catctccaaa 1020
 gccaaagggc agccccgaga gccacagggtg tacacctgc cccatccca ggaggagatg 1080
 accaagaacc aggtcagcct gacctgctg gtcaaaggct tctaccccag cgacatcgcc 1140
 gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag acaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1200
 gactccgacg gctccttctt cctctacagc aggtcaccg tggacaagag caggtggcag 1260
 gaggggaatg tcttctcatg ctccgtgatg catgagctc tgcacaacca ctacacacag 1320
 aagtcctctt ccctgtctt gggtaatga 1350

<210> 98

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 98

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 130 135 140
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175

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

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

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

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

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

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

<210> 99

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 99

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtc ggacattagc aactatttaa attggtatca acagaaacca 120

gggaaagccc ctaacgtcct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtgggtc tgggacagat ttacgttca ccatcagcag tctacagcct 240

gaagattttg caacatatta ttgtcaacag aatgataatc tcccgtcac ttccggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttag 645

<210> 100

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 100

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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asp Asn Leu 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> 101
 <211> 354
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide

<400> 101
 caggtgcagc tggtagcagtc tggggctgag gtgatgaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg tttccggata caccctcagt gatattatcca tgcactgggt gcgacaggct 120
 cctggaaaag gacttgagtg gatgggaggt ttgatttcg aacatggtaa aacaatctac 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accgaggaca catctacaga cacaacctac 240
 atggagctga gtagtctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc aaaggtacct 300
 aactggggat tctttgacta ctggggccag ggaacctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 102
 <211> 118
 <212> PRT
 <213>
 > Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide

<400> 102

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Phe Asp Phe Glu His Gly Lys Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Thr Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Val Pro Asn Trp Gly Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 103

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 103

ggatacaccc tcagtgatTT atcc

24

<210> 104

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 104

Gly Tyr Thr Leu Ser Asp Leu Ser

1 5

<210> 105

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 105

tttgatttcg aacatggtaa aaca

24

<210> 106

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 106

Phe Asp Phe Glu His Gly Lys Thr

1 5

<210> 107

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 107

gcaaagggtac ctaactgggg attctttgac tac

33

<210> 108

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 108

Ala Lys Val Pro Asn Trp Gly Phe Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 109

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 109

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc	60
atctcctgca ggtctagta gagcctctg catagtaatg gattcaacta ttggattgg	120
tacctgcaga ggccaggta gtctccacaa ctctgatct atttgggttc taatcgggcc	180
tccggggctc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaac	240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaggctct acaaactct	300
ctcactttcg gcggaggac caagtgagg atcaaa	336

<210> 110

<211

> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 110

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Asn Gly Phe Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala 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 Ala
85 90 95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 111

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 111

cagagcctcc tgcataagtaa tggattcaac tat 33

<210> 112

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 112

Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Phe Asn Tyr

1 5 10

<210> 113

<211> 9

<212> DNA

<

213> Artificial Sequence

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

<400> 113

ttgggttct 9

<210> 114

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 114

Leu Gly Ser

1

<210> 115

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 115

atgcaggctc tacaaactcc tctcact

27

<210> 116

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 116

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 117

<211> 1335

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 117

caggtgcagc tggtagctc tggggctgag gtgatgaagc ctggggcctc agtgaaggc

60

tcctgcaagg ttcccgata caccctcagt gatttatcca tgcactgggt ggcacaggct

120

cctggaaaag gacttgagtg gatgggaggt ttgtattcg aacatggtaa aacaatctac

180

gcacagaagt tccagggcag agtcacatg accgaggaca catctacaga cacaacctac

240

atggagctga gtagtctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc aaaggtacct 300
aactggggat tctttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagcctcc 360
accaagggcc catcggctctt cccctggcgc cctgtctcca ggagcacctc cgagagcaca 420
gccgccctgg gctgcctggg caaggactac ttccccgaac cggtgacggt gtcgtggaac 480

tcaggcgcgc tgaccagcgg cgtgcacacc ttcccggctg tctacagtc ctcaggactc 540
tactccctca gcagcgtggt gaccgtgcc tccagcagct tgggcacgaa gacctacacc 600
tgcaacgtag atcacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agagagtga gtccaaatat 660
ggtcctccat gccaccgtg cccagcacca cctgtggcag gaccatcagt cttcctgttc 720
ccccaaaac ccaaggacac tctcatgac tcccggaccc ctgaggtcac gtgcgtggtg 780
gtggacgtga gccaggaaga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga tggcgtggag 840
gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagttca acagcacgta cctgttggtc 900

agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtaca gtgcaaggtc 960
tccaacaaag gcctcccgtc ctccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc 1020
cgagagccac aggtgtacac cctgccccca tcccaggagg agatgaccaa gaaccaggtc 1080
agcctgacct gcctgggtcaa aggcctctac cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc 1140
aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc 1200
ttcttctct acagcaggct caccgtggac aagagcaggt ggcaggaggg gaatgtcttc 1260
tcatgtctcg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cacagaagtc cctctccctg 1320

tctctgggta aatga 1335

<210> 118

<211> 444

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 118

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

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

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

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu

405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430

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

435 440

<210> 119

<211> 660

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 119

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagta gagcctcctg catagtaatg gattcaacta tttggattgg 120

tacctgcaga ggccaggta gtctccacaa ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180

tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggcctgagga tggtgggggtt tattactgca tgcaggctct acaaactcct 300
ctcactttcg gcggaggag caaggtggag atcaaacgaa ctgtggctgc accatctgtc 360
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420
ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480
tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540
agcagcacc tgacgtgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgctgcgaa 600

gtcaccatc agggcctgag ctgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 120

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 120

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Asn Gly Phe Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

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

<210> 121

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 121

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc	60
acttgactg tctctggtga ctccatcagt gtttattatt ggacctggat ccggcagccc	120
ccagggaagg gactggagtg gattgggtat gtccattata ctgggtatac caactacaat	180
ccctccctca agagtcgagt caccatgtca gtcgacacgg ccaagaaaca gatctccctg	240
aaggtgaggt ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtttact actgtgcgcg aacaattcca	300
gtgcccgc actactacca cggaacggac gtctggggcc cagggaccac ggtcaccgtc	360
tcctca	366

<210> 122

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 122

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

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

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

Gly Pro Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 123

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 123

ggtgactcca tcagtgttta ttat

24

<210> 124

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 124

Gly Asp Ser Ile Ser Val Tyr Tyr

1 5

<210> 125

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 125

gtccattata ctgggtatac c

21

<210> 126

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 126

Val His Tyr Thr Gly Tyr Thr

1 5

<210> 127

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 127

gcgcgaacaa ttccagctgc cgcccactac taccacggaa cggacgtc

48

<210> 128

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 128

Ala Arg Thr Ile Pro Ala Ala Ala His Tyr Tyr His Gly Thr Asp Val

1 5 10 15

<210> 129

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 129

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc aggcgaatca ggacattagg aaatatttaa attggtatca gcagaaatca	120
gggaaagccc ctacactcct gatctacgag gcgtccaatt tggagacagg ggccccatca	180
acgttcagtg gaagtggatc tgggacagaa ttactttca ctatcagcag tctgcggcct	240
gaagatattg caacatatta ctgtcaacag tatgagagtc ttccgctcac ttccggcgga	300
gggaccaagg tggagatcaa a	321

<210> 130

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 130

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 131

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 131

caggacatta ggaaatat

18

<210> 132

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 132

Gln Asp Ile Arg Lys Tyr

1

5

<210> 133

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 133

gaggcgtcc

9

<210> 134

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 134

Glu Ala Ser

1

<210> 135

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 135

caacagtatg agagtcttcc gctcact

27

<210> 136

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 136

Gln Gln Tyr Glu Ser Leu Pro Leu Thr

1

5

<210> 137

<211> 1347

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 137

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acttgactg tctctgggtg ctccatcagt gtttattatt ggacctggat ccggcagccc 120

ccaggaagg gactggagtg gattgggtat gtccattata ctgggtatac caactacaat 180

ccctccctca agagtcgagt caccatgtca gtcgacacgg ccaagaaaca gatctccctg 240

aaggtgaggt ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtttact actgtgcgcg aacaattcca 300

gtgcccgc actactacca cggaacggac gtctggggcc cagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcagcct ccaccaaggg cccatcggtc ttccccctgg cgcctgtctc caggagcacc 420
 tccgagagca cagccgcctt gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg 480
 gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccggc tgtctacag 540

tcctcaggac tctactcctt cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacg 600
 aagacctaca cctgcaacgt agatcacaaag ccagcaaca ccaaggtgga caagagagtt 660
 gagtccaaat atggtecccc atgccaccg tgcccagcac cacctgtggc aggaccatca 720
 gtcttctctgt tcccccaaa acccaaggac actctcatga tctcccggac ccctgaggtc 780
 acgtgcgtgg tgggtggacgt gagccaggaa gaccccagg tccagttcaa ctggtacgtg 840
 gatggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccgcggg aggagcagtt caacagcacg 900
 taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg caccaggact ggctgaacgg caaggagtac 960

aagtgaagg tctccaacaa aggctccccg tctccatcg agaaaacat ctccaaagcc 1020
 aaagggcagc cccgagagcc acaggtgtac accctgcccc catcccagga ggagatgacc 1080
 aagaaccagg tcagcctgac ctgcctgggtc aaaggcttct accccagcga catcgccgtg 1140
 gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac 1200
 tccgacggct ccttcttctt ctacagcagg ctaccgtgg acaagagcag gtggcaggag 1260
 gggaatgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggtctctg acaaccacta cacacagaag 1320
 tcctctctcc tgtctctggg taaatga 1347

<210> 138

<211> 448

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 138

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Tyr Val His Tyr Thr Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

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

 Gly Pro Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
 115 120 125
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr
 130 135 140
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
 145 150 155 160
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
 165 170 175

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

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

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

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

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440 445

<210> 139

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 139

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgaatca ggacattagg aatatattaa attggtatca gcagaaatca 120

gggaaagccc ctacactcct gatctacgag gcgtccaatt tggagacagg ggcccatca 180

acgttcagtg gaagtggatc tgggacagaa ttactttca ctatcagcag tctgcgcct 240

gaagatattg caacatatta ctgtcaacag tatgagagtc ttccgctcac ttccggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa acgaactgtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gttag 645

<210> 140

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 140

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 Gln Ala Asn Gln Asp Ile Arg Lys Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Ser Leu 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> 141

<211> 381

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 141

gaagtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc gtggtacagc ctggggggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgccca tgcactgggt ccgtcaagct	120
ccaggaagg gtctggagtg ggtctctctg attagtgggg atggtgataa tacatactat	180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acaacaaaaa ctccctatat	240
ctgcaaatga acagtctgag aactgaggac accgccttct attactgtgc aaaagaactc	300
atTTTTgaa aggttctcca tgacttttac tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg	360
accacggtca ccgtctcctc a	381

<210> 142

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 142

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

1

5

10

15

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

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

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

Val Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 143

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 143

ggattcacct ttgatgatta tgcc

24

<210> 144

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 144

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala

1 5

<210> 145

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 145

attagtgggg atggtgataa taca

24

<210> 146

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 146

Ile Ser Gly Asp Gly Asp Asn Thr

1 5

<210> 147

<211> 60

<212>

> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 147

gcaaaagaac tcatttttgg aaaggttctc catgactttt actactacgt tatggacgtc

60

<210> 148

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 148

Ala Lys Glu Leu Ile Phe Gly Lys Val Leu His Asp Phe Tyr Tyr Tyr

1 5 10 15

Val Met Asp Val

<210> 149

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 149

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccgta 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactetca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctccgat caccttcggc 300

caagggacac gactggagat taaa 324

<210> 150

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 150

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr 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 Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

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

85 90 95
Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105
<210> 151
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 151
cagagcatta gcagctat 18

<210> 152
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<400> 152
Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

1 5
<210> 153
<211> 9
<212>
> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
oligonucleotide

<400> 153
gctgcatcc 9

<210> 154
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 154

Ala Ala Ser

1

<210> 155

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 155

caacagagtt acagtacccc tccgatcacc 30

<210> 156

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 156

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Ile Thr

1 5 10

<210> 157

<211> 1362

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 157

gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccgtcaagct 120

ccaggaagg gtctggagtg ggtctctctg attagtgggg atggtgataa tacatactat 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acaacaaaaa ctccctatat 240

ctgcaaatga acagtctgag aactgaggac accgccttct attactgtgc aaaagaactc 300

atTTTTgGaa aggtTctcca tgactTTTtac tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacgttca ccgtctcctc agcctccacc aaggGCCcat cggTcttccc cctggcgccc 420
tgctccagga gcacctccga gagcacagcc gccctgggct gcctggTcaa ggactacttc 480

cccgaaccgg tgacggTgtc gtggaactca ggcgcctga ccagcggcgt gcacaccttc 540
ccggtgttcc tacagtctc aggactctac tccctcagca gcTggTgac cgtgccctcc 600
agcagcttgg gcacgaagac ctacacctgc aacgtagatc acaagcccag caacaccaag 660
gtggacaaga gaggTgagtc caaatatggt ccccatgcc caccgtgccc agcaccacct 720
gtggcaggac catcagtctt cctgttcccc ccaaaaccca aggacactct catgatctcc 780
cggaccctg aggtcacgtg cgtggTggTg gacgtgagcc aggaagacc cagggtccag 840
ttcaactggt acgtggatgg cgtggaggTg cataatgcc agacaaagcc gcgggaggag 900

cagttcaaca gcagTaccg tgtggtcagc gtcttcaccg tctgcacca ggactggctg 960
aacggcaagg agtacaagtG caaggtctcc aacaaaggcc tccgtctctc catcgagaaa 1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gagccacagg tgtacacct gccccatcc 1080
caggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggTcaaagg cttctacccc 1140
agcgacatcg ccgtggagTg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttctctaca gcaggtcac cgtggacaag 1260
agcaggtggc aggaggggaa tgtcttctca tgtccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320

cactacacac agaagtcctt ctccctgtct ctgggtaaat ga 1362

<210> 158

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 158

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

Ser Leu Ile Ser Gly Asp Gly Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Lys Glu Leu Ile Phe Gly Lys Val Leu His Asp Phe Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Val Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125

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

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

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

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr
195 200 205

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

Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
225 230 235 240

Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

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

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

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

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

420 425 430
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 435 440 445
 Leu Ser Leu Gly Lys

450

<210> 159

<211> 648

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 159

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtg ggtcccgta 180

aggttcagt gtagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctccgat caccttcggc 300
 caagggacac gactggagat taaacgaact gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360
 ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420
 tatcccagag aggccaaagt acagtgggaag gtggataacg cctccaatc gggtaactcc 480
 caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg 540

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600
 ggcttgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgtag 648

<210> 160

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 160

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr 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 Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

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

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

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 161

<211> 381

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 161

gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtacagc cggggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgaag cctctggatt tatttttgat gattatgcca tgcactgggt ccgtcaagct 120
ccagggaagg gtctggagtg ggtctctctc attagtgggg atggtgatat catatactat 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acagcaaaaa ctccctgtat 240
cttcaaatga acagtctgat aattgaggac accgccttgt attactgtgc aaaggattgg 300
gtctttggcg tggttatgac ccactactgg tacttcggat tggacgtctg gggccaaggg 360

accacgtca ccgtctctc a 381

<210> 162

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 162

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

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

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

 100 105 110
 Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

 115 120 125

<210> 163

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 163

ggattttattt ttgatgatta tgcc

24

<210> 164

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 164

Gly Phe Ile Phe Asp Asp Tyr Ala

1 5

<210> 165

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 165

attagtgggg atggtgatat cata

24

<210> 166

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 166

Ile Ser Gly Asp Gly Asp Ile Ile

1

5

<210> 167

<211> 60

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 167

gcaaaggatt gggctcttgg cgtggttatg acccactact ggtacttcgg attggacgtc

60

<210> 168

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 168

Ala Lys Asp Trp Val Phe Gly Val Val Met Thr His Tyr Trp Tyr Phe

1 5 10 15

Gly Leu Asp Val

20

<210> 169

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 169

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgaaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc acctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaaactcct gatctatggt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctccgat caccttcggc 300

caagggacca aggtggaaat caaa 324

<210> 170

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 170

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

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

100 105

<210> 171

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 171

cagagcatta gcacctat

18

<210> 172

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 172

Gln Ser Ile Ser Thr Tyr

1 5

<210> 173

<211> 9

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 173

ggtagcatcc

9

<210> 174

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 174

Gly Ala Ser

1

<210> 175

<211> 1362

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 175

gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtacagc cggggggggtc cctgagactc	60
tcctgtgaag cctctggatt tatttttgat gattatgcca tgcactgggt cegtcaagct	120
ccaggaagg gtctggagtg ggtctctctc attagtgggg atggtgatat catatactat	180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acagcaaaaa ctccctgtat	240
cttcaaatga acagtctgat aattgaggac accgccttgt attactgtgc aaaggattgg	300
gtctttggcg tggttatgac ccactactgg tacttcggat tggacgtctg gggccaaggg	360
accacggtca ccgtctctc agcctccacc aagggcccat cggctcttccc cctggcgccc	420
tgctccagga gcacctccga gagcacagcc gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc	480
cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc	540
ccggctgtcc tacagtctc aggactctac tcctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc	600
agcagcttgg gcacgaagc ctacacctgc aacgtagatc acaagcccag caacaccaag	660
gtggacaaga gatttgagtc caaatatggt ccccatgcc caccgtgccc agcaccacct	720
gtggcaggac catcagctct cctgttcccc ccaaaacca aggacactct catgatctcc	780
cggaccctg aggtcacgtg cgtggtggtg gacgtgagcc aggaagaccc cgaggtccag	840
ttcaactggt acgtggatgg cgtggagggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag	900
cagttcaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtccctaccg tcctgcacca ggactggctg	960
aacggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaaggcc tcccgtctc catcgagaaa	1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gagccacagg tgtacacct gccccatcc	1080
caggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tgggtcaaagg cttctacccc	1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200
cctcccgtagc tggactccga cggtccttc ttctctaca gcaggctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc aggaggggaa tgtcttctca tgcctcgtga tgcattgagc tctgcacaac 1320
cactacacac agaagtcctt ctcctgtct ctgggtaaat ga 1362

<210> 176

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 176

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Ile Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Leu Ile Ser Gly Asp Gly Asp Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Ile Ile Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Asp Trp Val Phe Gly Val Val Met Thr His Tyr Trp Tyr Phe

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr
195 200 205

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

Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
225 230 235 240

Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

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

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

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

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

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

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

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

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

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

405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

420 425 430

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

435 440 445

Leu Ser Leu Gly Lys

450

<210> 177

<211> 648

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 177

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgaaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc acctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaaactcct gatctatggt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctccgat caccttcggc 300

caagggacca aggtggaaat caaacgaact gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaaactc 480

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg 540

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgtag 648

<210> 178

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 178

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 179

<211> 378

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 179

gaagtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc gtggtacagc ctggggggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccgtcaagct	120
ccaggaagg gtctggagtg ggtctctctt attagtgggg gtggtggtgg cacatactat	180
tcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca ccagcaaaga ctcctgtat	240

ctgcaaatga acagtctgag aactgaggac accgccttgt attactgtgc aaaagatatg	300
gtttttggag tggttacccc ctactactac ttcgctttgg acgtctgggg ccaagggacc	360
acggtcaccg tctcctca	378

<210> 180

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 180

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

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

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

Ser Leu Ile Ser Gly Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Lys Asp Met Val Phe Gly Val Val Thr Pro Tyr Tyr Tyr Phe Ala
100 105 110

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

115

120

125

<210> 181

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 181

attagtgggg gtggtggtgg caca

24

<210> 182

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 182

Ile Ser Gly Gly Gly Gly Gly Thr

1

5

<210> 183

<211> 57

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 183

gcaaaagata tggtttttgg agtggttacc ccctactact acttcgcttt ggacgtc

57

<210> 184

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 184

Ala Lys Asp Met Val Phe Gly Val Val Thr Pro Tyr Tyr Tyr Phe Ala

1 5 10 15

Leu Asp Val

<210> 185

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 185

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtc gagcattaac agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtg ggtcccatca 180

aggttcagt gcatggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagtg cccctccgat caccttcggc 300

caagggacac gactggagat taaa 324

<210> 186

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 186

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn 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 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 Ser Ser Leu Gln Pro

65

70

75

80

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

85

90

95

Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100

105

<210> 187

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 187

cagagcatta acagctat

18

<210> 188

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 188

Gln Ser Ile Asn Ser Tyr

1

5

<210> 189

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 189

caacagagtt acagtgcacc tccgatcacc

30

<210> 190

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 190

Gln Gln Ser Tyr Ser Ala Pro Pro Ile Thr

1 5 10

<210> 191

<211> 1359

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 191

gaagtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc gtggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccgtcaagct 120

ccagggaagg gtctggagtg ggtctctctt attagtgggg gtggtggtgg cacatactat 180

tcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca ccagcaaaga ctccctgtat 240

ctgcaaatga acagtctgag aactgaggac accgccttgt attactgtgc aaaagatatg 300

gtttttggag tggttacccc ctactactac ttgcctttgg acgtctgggg ccaagggacc 360

acggtcaccc tctctcagc ctccaccaag ggcccatcgg tcttccccct ggccgacctgc 420

tccaggagca cctccgagag cacagccgcc ctgggctgcc tggtaagga ctacttcccc 480

gaaccgggtga cgggtgtcgtg gaactcaggc gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc 540

gctgtcctac agtcctcagg actctactcc ctacagcagc tggtagaccgt gccctccagc 600

agcttgggca cgaagacctc cacctgcaac gtagatcaca agcccagca caccaaggtg 660

gacaagagag ttgagtccaa atatggtecc ccatgccac cgtgccagc accacctgtg 720

gcaggacat cagtcttctt gttcccccca aaaccaagg acactctcat gatctcccg 780

acccctgagg tcacgtgcgt ggtggtggac gtgagccagg aagaccccga ggtccagttc 840

aactggtacg tggatggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 900

ttcaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggctgaac 960

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaaggcctcc cgtcctccat cgagaaaacc 1020
atctccaaag ccaaaggga gccccgagag ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccag 1080
gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctaccccagc 1140
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1200
cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttc ctctacagca ggctcaccgt ggacaagagc 1260
aggtggcagg aggggaatgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1320
tacacacaga agtcctctc cctgtctctg ggtaaatga 1359

<210> 192

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 192

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Leu Ile Ser Gly Gly Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Asp Met Val Phe Gly Val Val Thr Pro Tyr Tyr Tyr Phe Ala

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
 145 150 155 160
 Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
 165 170 175

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

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

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

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

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

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

Ser Leu Gly Lys

450

<210> 193

<211> 648

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 193

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtc gagcattaac agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
 gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagtg cccctccgat caccttcggc 300
 caagggacac gactggagat taaacgaact gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360
 ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420
 tatccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg cctccaatc gggtactcc 480
 caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg 540
 acgtgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtggttag 648

<210> 194

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 194

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn 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 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 Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 195

<211> 378

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 195

gaagtcagc tggtaggagtc tgggggaggc gtggtacagc ctggggggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt catttttgat gattatgcca tgcactgggt ccgtcaagtt	120
ccagggaagg gtctggagtg gatctctctt agtagtgggg gtggtggtgg cacatactat	180
gcagaccctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acagcaaaaa ctccctgcat	240
cttcaaatga atagtctgag agctgaggac accgcctcat attattgtgc aaaagacatg	300
gtttttgggg tggttacccc cgacttcttt ttgctatgg acgtctgggg ccaagggacc	360
acggtcaccg tctcctca	378

<210> 196

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 196

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

100	105	110	
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser			
115	120	125	
<210> 197			
<211> 24			
<212> DNA			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic			
oligonucleotide			
<400> 197			
ggattcattt ttgatgatta tgcc			24
<210> 198			
<211> 24			
<212> DNA			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic			
oligonucleotide			
<400> 198			
agtagtgggg gtggtggtgg caca			24
<210> 199			
<211> 8			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic			
peptide			
<400> 199			
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Thr			
1	5		
<210> 200			
<211> 57			
<212> DNA			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic			

oligonucleotide

<400> 200

gcaaaagaca tggtttttgg ggtggttacc cccgacttct tttttgctat ggacgtc 57

<210> 201

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 201

Ala Lys Asp Met Val Phe Gly Val Val Thr Pro Asp Phe Phe Phe Ala

1 5 10 15

Met Asp Val

<210> 202

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 202

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtc gagcattagc acctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcatccagtt tgcaaagggg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag acttacagta cccctccgat caccttcggc 300

caagggacac gactggagat taaa 324

<210> 203

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 203

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

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

<210> 204

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 204

caacagactt acagtacccc tccgatcacc

30

<210> 205

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 205

Gln Gln Thr Tyr Ser Thr Pro Pro Ile Thr

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

<210> 206

<211> 1359

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 206

gaagtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc gtggtacagc ctggggggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt ctttttcat gattatgcca tgcactgggt ccgtcaagtt	120
ccagggaagg gtctggagtg gatctctctt agtagtgggg gtggtgggtg cacatactat	180
gcagaccctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acagcaaaaa ctccctgcat	240
cttcaaatga atagtctgag agctgaggac accgcctcat attattgtgc aaaagacatg	300
gtttttgggg tggttacccc cgacttcttt ttgtctatgg acgtctgggg ccaagggacc	360
acggtcaccg tctcctcagc ctccaccaag ggcccatcgg tcttccccct ggccgcctgc	420
tccaggagca cctccgagag cacagccgcc ctgggctgcc tggccaagga ctacttcccc	480
gaaccgggtga cgggtgctgt gaactcaggc gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc	540
gtgtgcttac agtctcagg actctactcc ctccagcagc tggtagacct gccctccagc	600
agcttgggca cgaagacctc cacttgcac gtagatcaca agcccagca caccaagggtg	660
gacaagagag ttgagtccaa atatgggtccc ccatgcccac cgtgcccagc accacctgtg	720
gcaggaccat cagtcttctt gtctccccca aaacccaagg acactctcat gatctcccgg	780
acccctgagg tcacgtgcgt ggtggtggac gtgagccagg aagaccccga ggtccagttc	840
aactggtacg tggatggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag	900
ttcaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggctgaac	960
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaaggcctcc cgtcctccat cgagaaaacc	1020
atctccaaag ccaaggggca gcccgcagag ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccag	1080
gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctaccccagc	1140
gacatcgccc tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactaca gaccacgcct	1200
cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttct ctctacagca ggctcaccgt ggacaagagc	1260
aggtggcagg aggggaatgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac	1320
tacacacaga agtccctctc cctgtctctg ggtaaatga	1359

<210> 207

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 207

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Asp Met Val Phe Gly Val Val Thr Pro Asp Phe Phe Phe Ala

100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
 210 215 220
 Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
 225 230 235 240

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

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

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

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

450

<210> 208

<211> 648

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 208

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc acctatttaa attggtatca gcagaaacca	120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcatccagtt tgcaaagggg ggtcccatca	180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct	240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag acttacagta cccctccgat caccttcggc	300
caagggacac gactggagat taaacgaact gtggctgcac catctgtctt catcttcccg	360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc	420
tatccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtactcc	480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg	540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag	600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtggttag	648

<210> 209

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 209

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

35

40

45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Arg 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 Thr Tyr Ser Thr Pro Pro
 85 90 95
 Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
 100 105 110
 Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
 115 120 125
 Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
 130 135 140
 Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
 145 150 155 160
 Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
 165 170 175
 Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
 180 185 190
 Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
 195 200 205
 Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 210

<211> 375

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 210

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc	60
tcctgtgtag cgctctggatt caccttcagt agttatggca tgcactgggt cgcagggt	120
ccaggcaagg ggctggaatg ggtggcagtt atatggtatg ttggaagtaa taaatattat	180

ggagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtct attactgtgc gagagatctg 300
atagcagatc gtccgggcta ctactataac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcacctgtc cctca 375

<210> 211

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 211

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Val Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Gly Asp Ser 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 Asp Leu Ile Ala Asp Arg Pro Gly Tyr Tyr Tyr Asn Gly Met

100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 212

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 212

ggattcacct tcagtagtta tggc 24

<210> 213

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 213

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly

1 5

<210> 214

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 214

atatggtatg ttggaagtaa taaa 24

<210> 215

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 215

Ile Trp Tyr Val Gly Ser Asn Lys

1 5

<210> 216

<211> 54

<212>

> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 216

gcgagagatc tgatagcaga tcgtccgggc tactactata acggtatgga cgtc 54

<210> 217

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 217

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

1 5 10 15

Asp Val

<

210> 218

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 218

gaaattgtga tgacgcagtc tccagtcacc ctgtttgtgt ctcaggggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtc gagtgtgaac accaacttag cctggtacca acagcaacct 120

ggccaggctc ccaggtcct catccatgga gcatccacca ggccactgg tgtccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttactctca tcatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcaa tataataatt ggccccctg gacgttcggc 300

caagggacca aggtggaaat caaa 324

<210> 219

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 219

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 220

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 220

cagagtgtga acaccaac

18

<210> 221

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 221

Gln Ser Val Asn Thr Asn

1 5

<210> 222

<211> 9

<212>

> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 222

ggagcatcc

9

<210> 223

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 223

cagcaatata ataattggcc cccgtggacg

30

<210> 224

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 224

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro Trp Thr

1

5

10

<210> 225

<211> 1356

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 225

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc

60

tcctgtgtag cgcttgatt caccttcagt agttatggca tgcactgggt cgcaggct 120
ccaggcaagg ggctggaatg ggtggcagtt atatggtatg ttggaagtaa taaatattat 180

ggagactccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtct attactgtgc gagagatctg 300
atagcagatc gtccgggcta ctactataac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcacgtct cctcagctc caccaagggc ccatcggtct tccccctggc gccctgctcc 420
aggagcacct ccgagagcac agccgccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 480
ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggt 540
gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc 600

ttgggcacga agacctacac ctgcaacgta gatcacaagc ccagcaacac caaggtggac 660
aagagagtgg agtccaaata tggccccca tgcccaccgt gccagcacc acctgtggca 720
ggaccatcag tcttccgtt cccccaaaa cccaaggaca ctctcatgat ctcccgacc 780
cctgaggtea cgtgcgtggg ggtggacgtg agccaggaag accccgaggt ccagttcaac 840
tggtacgtgg atggcgtgga ggtgcataat gccaaagaaa agccgcggga ggagcagttc 900
aacagcacgt accgtgtggt cagcgtctc accgtctgc accaggactg gctgaacggc 960
aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa ggccctccgt cctccatcga gaaaaccatc 1020

tccaaagcca aagggcagcc ccgagagcca cagggtgtaca cctgcccc atcccaggag 1080
gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcttggtca aaggcttcta cccagcgac 1140
atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cagcctccc 1200
gtgctggact ccgacggctc cttcttctc tacagcaggc tcaccgtgga caagagcagg 1260
tggcaggagg ggaatgtctt ctcatgctcc gtgatcatg aggtctgca caaccactac 1320
acacagaagt cctctccct gtctctgggt aaatga 1356

<210> 226

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 226

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

1 5 10 15

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

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

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

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

 435 440 445
 Leu Gly Lys
 450
 <210> 227
 <211> 648
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polynucleotide
 <400> 227

gaaattgtga tgacgcagtc tccagtcacc ctgtttgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtcga gagtgtgaac accaacttag cctggtacca acagcaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catccatgga gcatccacca ggcccactgg tgtcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca tcatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcaa tataataatt ggccccctg gacgttcggc 300
caagggacca aggtggaaat caaacgaact gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420
tatccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggttaactcc 480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg 540
acgtgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600
ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtggttag 648

<210> 228

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 228

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100	105	110	
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser			
115	120	125	
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu			
130	135	140	
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser			
145	150	155	160
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu			
165	170	175	
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val			
180	185	190	
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys			
195	200	205	
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
210	215		
<210> 229			
<211> 396			
<212> DNA			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic			
polynucleotide			
<400> 229			
gaaatacagc tggtcgagtc tgggggaggc gtggtacagc ctggggggtc cctgagactc	60		
tcctgtgtag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgtactgggt ccgacaagtt	120		
ccaggaagg atctggagtg ggtctctctt ataagtgggg atggtgatat cacatattat	180		
gtagactctg tgaagggccg attcaccgtc tccagagaca acaacaaaaa ctccctgtat	240		
ctgcaaatga aaagtctgag agttgaggac accgccttgt attactgtgc aaaagatatg	300		
atatattacg cttcttggag tggttacggg tcgtccgact actactacta cgttatggac	360		
gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc tcctca	396		
<210> 230			
<211> 132			
<212> PRT			

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 230

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Leu Ile Ser Gly Asp Gly Asp Ile Thr Tyr Tyr Val Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Asp Met Ile Tyr Tyr Ala Ser Trp Ser Gly Tyr Gly Ser Ser

100 105 110

Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Val Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val

115 120 125

Thr Val Ser Ser

130

<210> 231

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 231

ggattcacct ttgatgatta tgcc

24

<210> 232

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 232

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala

1 5

<210> 233

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 233

ataagtgggg atggtgatat caca

24

<210> 234

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 234

Ile Ser Gly Asp Gly Asp Ile Thr

1 5

<210> 235

<211> 75

<212>

> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 235

gcaaaagata tgatatatta cgcttcttgg agtgggttacg ggctgtccga ctactactac

60

tacgttatgg acgtc

75

<210> 236

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 236

Ala Lys Asp Met Ile Tyr Tyr Ala Ser Trp Ser Gly Tyr Gly Ser Ser

1 5 10 15

Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Val Met Asp Val

20 25

<210> 237

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 237

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtc gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaaccc 120

gggaaagccc ctaaactcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta tgtttccgat taccttcggc 300

caaggacac gactggagat taaa 324

<210> 238

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 238

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

1 5 10 15

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

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

Tyr 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 Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

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

<210> 239

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 239

cagagcatta gcagctat

18

<210> 240

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 240

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

1 5

<210> 241

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 241

gctgcatcc

9

<210> 242

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 242

Ala Ala Ser

1

<210> 243

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 243

caacagagtt acagtatgtt tccgattacc

30

<210> 244

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 244

Gln Gln Ser Tyr Ser Met Phe Pro Ile Thr

1

5

10

<210> 245

<211> 1389

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 245

gaaatacagc tggtcgagtc tgggggaggc gtggtacagc ctggggggtc cctgagactc	60
tcctgtgtag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgtactgggt cgcacaagtt	120
ccaggggaagg atctggagtg ggtctctctt ataagtgggg atggtgatat cacatattat	180
gtagactctg tgaagggccg attcacgctc tccagagaca acaacaaaaa ctcctgtat	240
ctgcaaatga aaagtctgag agttgaggac accgccttgt attactgtgc aaaagatatg	300
atataattacg ctctctggag tggttacggg tcgtccgact actactacta cgttatggac	360
gtctggggcc aagggaccac ggtcacgctc tcctcagcca aaacaacagc cccatcggtc	420
tatccactgg cccctgtgtg tggagataca actggctcct cggtgactct aggatgcctg	480
gtcaagggtt atttcctga gccagtacc ttgacctgga actctggatc cctgtccagt	540
ggtgtgcaca cttccagc tgctctgcag tctgacctc acacctcag cagctcagt	600
actgtaacct cgagcacctg gccagccag tccatcacct gcaatgtggc ccaccggca	660
agcagacca aggtggacaa gaaaattgag cccagagggc ccacaatcaa gccctgtcct	720
ccatgcaaat gccagcacc taacctcttg ggtggacat ccgtcttcat ctccctcca	780
aagatcaagg atgtactcat gatctccctg agcccatag tcacatgtgt ggtggtggat	840
gtgagcgagg atgaccaga tgtccagatc agctggtttg tgaacaacgt ggaagtacac	900
acagctcaga cacaaccca tagagaggat tacaacagta ctctccgggt ggtcagtgcc	960
ctcccatcc agcaccagga ctggatgagt ggcaaggagt tcaaatgcaa ggtcaacaac	1020
aaagacctcc cagcgcccat cgagagaacc atctcaaac ccaaagggtc agtaagagct	1080
ccacaggtat atgtcttgcc tccaccagaa gaagagatga ctaagaaaca ggtcactctg	1140
acctgcattg tcacagactt catgcctgaa gacatttacg tggagtggac caacaacggg	1200
aaaacagagc taaactacaa gaacactgaa ccagtctctg actctgatgg ttcttacttc	1260
atgtacagca agctgagagt ggaaaagaag aactgggtgg aaagaaatag ctactcctgt	1320
tcagtggtec acgagggtct gcacaatcac cacacgacta agagcttctc ccggactccg	1380
ggtaaatga	1389

<210> 246

<211> 462

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 246

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Leu Ile Ser Gly Asp Gly Asp Ile Thr Tyr Tyr Val Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Asp Met Ile Tyr Tyr Ala Ser Trp Ser Gly Tyr Gly Ser Ser

100 105 110

Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Val Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val

115 120 125

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

130 135 140

Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu

145 150 155 160

Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn Ser Gly

165 170 175

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

180 185 190

Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro

195 200 205

Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys

210					215					220									
Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Glu	Pro	Arg	Gly	Pro	Thr	Ile	Lys	Pro	Cys	Pro				
225					230					235					240				
Pro	Cys	Lys	Cys	Pro	Ala	Pro	Asn	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe				
245					250					255									
Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Ile	Lys	Asp	Val	Leu	Met	Ile	Ser	Leu	Ser	Pro				
260					265					270									
Ile	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Glu	Asp	Asp	Pro	Asp	Val				
275					280					285									
Gln	Ile	Ser	Trp	Phe	Val	Asn	Asn	Val	Glu	Val	His	Thr	Ala	Gln	Thr				
290					295					300									
Gln	Thr	His	Arg	Glu	Asp	Tyr	Asn	Ser	Thr	Leu	Arg	Val	Val	Ser	Ala				
305					310					315					320				
Leu	Pro	Ile	Gln	His	Gln	Asp	Trp	Met	Ser	Gly	Lys	Glu	Phe	Lys	Cys				
325					330					335									
Lys	Val	Asn	Asn	Lys	Asp	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Arg	Thr	Ile	Ser				
340					345					350									
Lys	Pro	Lys	Gly	Ser	Val	Arg	Ala	Pro	Gln	Val	Tyr	Val	Leu	Pro	Pro				
355					360					365									
Pro	Glu	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Lys	Gln	Val	Thr	Leu	Thr	Cys	Met	Val				
370					375					380									
Thr	Asp	Phe	Met	Pro	Glu	Asp	Ile	Tyr	Val	Glu	Trp	Thr	Asn	Asn	Gly				
385					390					395					400				
Lys	Thr	Glu	Leu	Asn	Tyr	Lys	Asn	Thr	Glu	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp				
405					410					415									
Gly	Ser	Tyr	Phe	Met	Tyr	Ser	Lys	Leu	Arg	Val	Glu	Lys	Lys	Asn	Trp				
420					425					430									
Val	Glu	Arg	Asn	Ser	Tyr	Ser	Cys	Ser	Val	Val	His	Glu	Gly	Leu	His				
435					440					445									
Asn	His	His	Thr	Thr	Lys	Ser	Phe	Ser	Arg	Thr	Pro	Gly	Lys						
450					455					460									

<210> 247

<211> 648

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 247

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc      60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaaccc      120
gggaaagccc ctaaactcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca      180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct      240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta tgtttccgat taccttcggc      300
caagggacac gactggagat taaacgagct gatgctgcac caactgtatc catcttccca      360
ccatccagtg agcagttaac atctggaggt gcctcagtcg tgtgtctctt gaacaacttc      420

taccceaaag acatcaatgt caagtggaag attgatggca gtgaacgaca aaatggcgtc      480
ctgaacagtt ggactgatca ggacagcaaa gacagcacct acagcatgag cagcacctc      540
acgttgacca aggacgagta tgaacgacat aacagctata cctgtgaggc cactcacaag      600
acatcaactt caccattgtt caagagcttc aacaggggag agtgttga      648

```

<210> 248

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 248

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

```

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

65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Met Phe Pro

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

100 105 110
Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser

115 120 125
Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp

130 135 140
Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val

145 150 155 160
Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met

165 170 175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser

180 185 190
Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys

195 200 205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 249

<211> 381

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 249

gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccgtcaagct 120

ccaggaagg gtctggagtg ggtctctctt attagtgggg atggtggttag tacacactat 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acagcaaaaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag aactggggac accgccttgt attactgtgc aaaagacatg 300
atTTTTgcag tggttattac tgactaccac tactacggta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 250

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 250

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

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

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

<210> 251

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 251

ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

<210> 252

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 252

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala

1 5

<210> 253

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 253

attagtgggg atggtggtag taca 24

<210> 254

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 254

Ile Ser Gly Asp Gly Gly Ser Thr

1 5

<210> 255

<211> 60

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

oligonucleotide

<400> 255

gcaaaagaca tgatTTTTgc agtggttatt actgactacc actactacgg tatggacgtc 60

<210> 256

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 256

Ala Lys Asp Met Ile Phe Ala Val Val Ile Thr Asp Tyr His Tyr Tyr

1 5 10 15

Gly Met Asp Val

20

<210> 257

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 257

gacatccaga tgaccacgtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccgta 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctccgat caccttcggc 300

caagggacac gactggagat taaa 324

<210> 258

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 258

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

<210> 259

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 259

cagagcatta gcagctat

18

<210> 260

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 260

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

1 5

<210> 261

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 261

gctgcatcc

9

<210> 262

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 262

Ala Ala Ser

1

<210> 263

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 263

caacagagtt acagtacccc tccgatcacc

30

<210> 264

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 264

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Ile Thr

1 5 10

<210> 265

<211> 1362

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 265

gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtacagc ctgggggggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag tctctggatt cacctttgat gattatgcc a tgcactgggt ccgtcaagct	120
ccagggaagg gtctggagtg ggtctctctt attagtgggg atggtggtag tacacactat	180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acagcaaaaa ctccctgtat	240
ctgcaaatga acagtctgag aactggggac accgccttgt attactgtgc aaaagacatg	300
atctttgcag tggttattac tgactaccac tactacggta tggacgtctg gggccaaggg	360
accacggtca ccgtctctc agcctccacc aagggcccat cggtcttccc cctggcgccc	420
tgtctcagga gcacctccga gagcacagcc gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc	480
cccgaaccgg tgacgggtgc gtggaactca ggcgcctga ccagcggcgt gcacaccttc	540
ccggctgtcc tacagtctc aggactctac tcctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc	600
agcagcttgg gcacgaagac ctacacctgc aacgtagatc acaagcccag caacaccaag	660
gtggacaaga gaggttgagtc caaatatggt ccccatgcc caccgtgcc agcaccacct	720
gtggcaggac catcagctct cctgttcccc ccaaaaccca aggacactct catgatctcc	780
cggacccttg aggtcacgtg cgtggtggtg gacgtgagcc aggaagacct cgaggctcag	840
ttcaactggt acgtggatgg cgtggagggt cataatgcc agacaaagcc gcgggaggag	900
cagttcaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcttcaccg tctgcacca ggactggctg	960
aacggcaagg agtacaagtg caaggctctc aacaaaggcc tcccgtctc catcgagaaa	1020
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gagccacagg tgtacacct gccccatcc	1080
caggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tgggtcaaagg cttctacccc	1140
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg	1200
cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttctctaca gcaggctcac cgtggacaag	1260
agcaggtggc aggaggggaa tgtcttctca tgcctcgtga tgcatgaggc tctgcacaac	1320
cactacacac agaagtcct ctcctgtct ctgggtaaat ga	1362

<210> 266

<211> 453

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 266

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Leu Ile Ser Gly Asp Gly Gly Ser Thr His Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Gly Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Asp Met Ile Phe Ala Val Val Ile Thr Asp Tyr His Tyr Tyr

100 105 110

Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr
195 200 205

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

Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
225 230 235 240

Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

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

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

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

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

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

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

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

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

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

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

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

435

440

445

Leu Ser Leu Gly Lys

450

<210> 267

<211> 648

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 267

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccgta 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctccgat caccttcggc 300

caagggacac gactggagat taaacgaact gtggtgcac catctgtctt catcttcccg 360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420
tatccagag aggccaaagt acagtggag gtggataacg cctccaatc gggtactcc 480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcacctg 540
acgtgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600
ggcctgagct cgcccgtaac aaagagcttc aacaggggag agtgtag 648

<210> 268

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 268

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr 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 Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 269

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 269

Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Cys

1 5

<210> 270

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 270

Ser Leu Met Met Trp Ile Thr Gln Val

1 5

<210> 271

<211> 180

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 271

Met Gln Ala Glu Gly Arg Gly Thr Gly Gly Ser Thr Gly Asp Ala Asp

1 5 10 15

Gly Pro Gly Gly Pro Gly Ile Pro Asp Gly Pro Gly Gly Asn Ala Gly

20 25 30

Gly Pro Gly Glu Ala Gly Ala Thr Gly Gly Arg Gly Pro Arg Gly Ala

35 40 45

Gly Ala Ala Arg Ala Ser Gly Pro Gly Gly Gly Ala Pro Arg Gly Pro

50 55 60

His Gly Gly Ala Ala Ser Gly Leu Asn Gly Cys Cys Arg Cys Gly Ala

65 70 75 80

Arg Gly Pro Glu Ser Arg Leu Leu Glu Phe Tyr Leu Ala Met Pro Phe

85 90 95

Ala Thr Pro Met Glu Ala Glu Leu Ala Arg Arg Ser Leu Ala Gln Asp

100 105 110

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

115 120 125

Ser Gly Asn Ile Leu Thr Ile Arg Leu Thr Ala Ala Asp His Arg Gln

130 135 140

Leu Gln Leu Ser Ile Ser Ser Cys Leu Gln Gln Leu Ser Leu Leu Met

145 150 155 160
 Trp Ile Thr Gln Cys Phe Leu Pro Val Phe Leu Ala Gln Pro Pro Ser
 165 170 175

Gly Gln Arg Arg
 180

<210> 272

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 272

Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Val Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly
 1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln
 20 25 30

Val Tyr Ser Arg His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn

 35 40 45
 Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu

50 55 60
 Lys Asn Gly Glu Arg Ile Glu Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe

65 70 75 80
 Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro

85 90 95
 Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser

 100 105 110
 Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140
 Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly Arg

145 150 155 160

Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln Phe

165 170 175

Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg Ala

180 185 190

Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gly Glu Thr Arg

195 200 205

Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr His Arg Val Asp Leu Gly Thr Leu

210 215 220

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

225 230 235 240

Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Trp Arg Phe Leu Arg Gly Tyr

245 250 255

His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu Asp

260 265 270

Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Thr Thr Lys His

275 280 285

Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu Glu

290 295 300

Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320

Thr Leu Gln Arg Thr Asp Ala Pro Lys Thr His Met Thr His His Ala

325 330 335

Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Ser Phe Tyr

340 345 350

Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln Thr

355 360 365

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

370 375 380

Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg Tyr

385 390 395 400

Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu Arg

405 410 415
Trp Glu Pro Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Gly Gly Glu

420 425 430
Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu His His His His His His

435 440 445

<210> 273

<211> 9

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

BCL9L off-target sequence

<400> 273

Ser Leu Leu Met Trp Leu Thr Pro Leu

1 5

<210> 274

<211> 9

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

GRID1 off-target sequence

<400> 274

Trp Leu Leu Pro Trp Ile Cys Gln Cys

1 5

<210> 275

<211> 9

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

EARS2 off-target sequence

<400> 275

Ser Leu Leu Asp Ile Ile Thr Asn Cys

1 5

<210> 276

<211> 9

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

ZDHC1 off-target sequence

<400> 276

Leu Leu Ala Met Trp Gly Pro Gln Ala

1 5

<210

> 277

<211> 9

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

ITCH off-target sequence

<400> 277

Lys Gln Ile Met Trp Phe Trp Gln Phe

1 5

<210> 278

<211> 9

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

MAGEH1 off-target sequence

<400> 278

Ser Leu Leu Met Ser Ile Leu Ala Leu

1 5

<210> 279

<211> 9

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

FBXL22 off-target sequence

<400> 279

Leu Leu Thr Met His Ile Thr Gln Leu

1 5

<210> 280

<211> 9

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

URB1 off-target sequence

<400> 280

Ser Leu Leu Thr Trp Ile Leu His Ile

1 5

<210> 281

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 281

Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Val

1 5

<210> 282

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 282

Ala Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Val

1 5

<210> 283

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 283

Ser Ala Leu Met Trp Ile Thr Gln Val

1 5

<210> 284

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 284

Ser Leu Ala Met Trp Ile Thr Gln Val

1 5

<210> 285

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 285

Ser Leu Leu Ala Trp Ile Thr Gln Val

1 5

<210> 286

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 286

Ser Leu Leu Met Ala Ile Thr Gln Val

1 5

<210> 287

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 287

Ser Leu Leu Met Trp Ala Thr Gln Val

1 5

<210> 288

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 288

Ser Leu Leu Met Trp Ile Ala Gln Val

1 5

<210> 289

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 289

Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Ala Val

1 5

<210> 290

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 290

Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Ala

1 5

<210> 291

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 291

Ser Leu Leu Met Trp Ile Thr Gln Val

1 5

<210> 292

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
6xHis tag

<400> 292

His His His His His His

1 5

<210> 293

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400>

> 293

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Ile Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Leu Ile Ser Gly Asp Gly Asp Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50

55

60

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

65

70

75

80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Ile Ile Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Lys Asp Trp Val Phe Gly Val Val Met Thr His Tyr Trp Tyr Phe

100

105

110

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

115

120

125

<210> 294

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 294

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

<210> 295

<

211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 295

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 296

<211> 69

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 296

Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile

35 40 45

Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val

50 55 60

Ile Thr Leu Tyr Cys

65

<210> 297

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 297

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met

1 5 10 15
Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
20 25 30
Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
35 40

<210> 298

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 298

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

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

<210> 299

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 299

Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr

1 5 10 15

Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro

20 25 30

Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser

35 40

<210> 300

<211> 261

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 300

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

1 5 10 15

Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Val Ser Lys Gly Glu Glu Leu Phe Thr

20 25 30

Gly Val Val Pro Ile Leu Val Glu Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly His

35 40 45

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

50 55 60

Leu Thr Leu Lys Phe Ile Cys Thr Thr Gly Lys Leu Pro Val Pro Trp

65 70 75 80

Pro Thr Leu Val Thr Thr Leu Thr Tyr Gly Val Gln Cys Phe Ser Arg

85 90 95

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

100 105 110

Glu Gly Tyr Val Gln Glu Arg Thr Ile Phe Phe Lys Asp Asp Gly Asn

115 120 125

Tyr Lys Thr Arg Ala Glu Val Lys Phe Glu Gly Asp Thr Leu Val Asn

130 135 140

Arg Ile Glu Leu Lys Gly Ile Asp Phe Lys Glu Asp Gly Asn Ile Leu
 145 150 155 160
 Gly His Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr Asn Ser His Asn Val Tyr Ile Met
 165 170 175
 Ala Asp Lys Gln Lys Asn Gly Ile Lys Val Asn Phe Lys Ile Arg His
 180 185 190

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

Asp Glu Leu Tyr Lys
 260

<210> 301

<211> 739

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 301

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

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

Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys
325 330 335

Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys
340 345 350

Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val
355 360 365

Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn
370 375 380

Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val
385 390 395 400

Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg
405 410 415

Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys
420 425 430

Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg
435 440 445

Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys
450 455 460

Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Gly Ser
465 470 475 480

Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu
485 490 495

Asn Pro Gly Pro Met Val Ser Lys Gly Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val
500 505 510

Val Pro Ile Leu Val Glu Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly His Lys Phe
515 520 525

Ser Val Ser Gly Glu Gly Glu Gly Asp Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr
530 535 540

Leu Lys Phe Ile Cys Thr Thr Gly Lys Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr
545 550 555 560

Leu Val Thr Thr Leu Thr Tyr Gly Val Gln Cys Phe Ser Arg Tyr Pro

565 570 575
 Asp His Met Lys Gln His Asp Phe Phe Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly
 580 585 590
 Tyr Val Gln Glu Arg Thr Ile Phe Phe Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys
 595 600 605
 Thr Arg Ala Glu Val Lys Phe Glu Gly Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile

 610 615 620
 Glu Leu Lys Gly Ile Asp Phe Lys Glu Asp Gly Asn Ile Leu Gly His
 625 630 635 640
 Lys Leu Glu Tyr Asn Tyr Asn Ser His Asn Val Tyr Ile Met Ala Asp
 645 650 655
 Lys Gln Lys Asn Gly Ile Lys Val Asn Phe Lys Ile Arg His Asn Ile
 660 665 670
 Glu Asp Gly Ser Val Gln Leu Ala Asp His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro

 675 680 685
 Ile Gly Asp Gly Pro Val Leu Leu Pro Asp Asn His Tyr Leu Ser Thr
 690 695 700
 Gln Ser Ala Leu Ser Lys Asp Pro Asn Glu Lys Arg Asp His Met Val
 705 710 715 720
 Leu Leu Glu Phe Val Thr Ala Ala Gly Ile Thr Leu Gly Met Asp Glu
 725 730 735
 Leu Tyr Lys

<210> 302

<211> 735

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 302

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Ile Phe Asp Asp Tyr
20 25 30

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

Ser Leu Ile Ser Gly Asp Gly Asp Ile Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Ile Ile Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Trp Val Phe Gly Val Val Met Thr His Tyr Trp Tyr Phe
100 105 110

Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile
130 135 140

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Glu Gly Asp Arg
145 150 155 160

Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr Leu Asn
165 170 175

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly
180 185 190

Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Ile Thr
225 230 235 240

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Ile
245 250 255

Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn Gly

260 265 270
 Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe
 275 280 285
 Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val
 290 295 300

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

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

 Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
 435 440 445
 Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
 450 455 460
 Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg Gly Ser Gly Ala Thr Asn
 465 470 475 480
 Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro
 485 490 495

 Met Val Ser Lys Gly Glu Glu Leu Phe Thr Gly Val Val Pro Ile Leu
 500 505 510

Val Glu Leu Asp Gly Asp Val Asn Gly His Lys Phe Ser Val Ser Gly
515 520 525

Glu Gly Glu Gly Asp Ala Thr Tyr Gly Lys Leu Thr Leu Lys Phe Ile
530 535 540

Cys Thr Thr Gly Lys Leu Pro Val Pro Trp Pro Thr Leu Val Thr Thr
545 550 555 560

Leu Thr Tyr Gly Val Gln Cys Phe Ser Arg Tyr Pro Asp His Met Lys
565 570 575

Gln His Asp Phe Phe Lys Ser Ala Met Pro Glu Gly Tyr Val Gln Glu
580 585 590

Arg Thr Ile Phe Phe Lys Asp Asp Gly Asn Tyr Lys Thr Arg Ala Glu
595 600 605

Val Lys Phe Glu Gly Asp Thr Leu Val Asn Arg Ile Glu Leu Lys Gly
610 615 620

Ile Asp Phe Lys Glu Asp Gly Asn Ile Leu Gly His Lys Leu Glu Tyr
625 630 635 640

Asn Tyr Asn Ser His Asn Val Tyr Ile Met Ala Asp Lys Gln Lys Asn
645 650 655

Gly Ile Lys Val Asn Phe Lys Ile Arg His Asn Ile Glu Asp Gly Ser
660 665 670

Val Gln Leu Ala Asp His Tyr Gln Gln Asn Thr Pro Ile Gly Asp Gly
675 680 685

Pro Val Leu Leu Pro Asp Asn His Tyr Leu Ser Thr Gln Ser Ala Leu
690 695 700

Ser Lys Asp Pro Asn Glu Lys Arg Asp His Met Val Leu Leu Glu Phe
705 710 715 720

Val Thr Ala Ala Gly Ile Thr Leu Gly Met Asp Glu Leu Tyr Lys
725 730 735

<210> 303

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 303

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 304

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 304

Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu
1 5 10 15
Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val
20 25

<210> 305

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 305

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