



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0112913
(43) 공개일자 2020년10월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) A61P 37/02 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2827 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2020-7024024
(22) 출원일자(국제) 2019년01월23일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년08월20일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/014748
(87) 국제공개번호 WO 2019/147670
국제공개일자 2019년08월01일
(30) 우선권주장
62/620,545 2018년01월23일 미국(US)

(71) 출원인
넥스트큐어 인코퍼레이티드
미국 메릴랜드 20705 벨츠빌 버지니아 매너 로드
9000 스위트 200
(72) 발명자
랭거만 솔로몬
미국 메릴랜드 21215 볼티모어 크로스 컨트리 불
러바드 6606
플라이스 델러스 벤자민
미국 메릴랜드 20851 록빌 하이우드 로드 1114
리우 린다
미국 메릴랜드 21029 클락스빌 티퍼러리 코트
6512
(74) 대리인
특허법인와이에스장

전체 청구항 수 : 총 186 항

(54) 발명의 명칭 B7-H4 항체 및 그 사용 방법

(57) 요약

B7-H4를 조절하기 위한 조성물 및 이의 사용 방법이 제공된다. 예를 들어, B7-H4 발현, 리간드 결합, 가교, 음성 신호 전달, 또는 이들의 조합을 감소시키는 면역 조절제가 제공된다. 이러한 제제는 이를 필요로 하는 대상체에서 면역 반응을 증가시키는 데 사용될 수 있다. B7-H4 발현, 리간드 결합, 가교, 음성 신호 전달, 또는 이들의 조합을 증가시키는 면역 조절제 또한 제공된다. 이러한 제제는 이를 필요로 하는 대상에서 면역 반응을 감소시키는 데 사용될 수 있다.

(52) CPC특허분류

A61P 37/02 (2018.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

C07K 2317/24 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

B7-H4 발현, 리간드 결합, 가교, 음성 신호 전달, 또는 이들의 조합을 감소시키고,

(i) 가용성 B7-H4 폴리펩티드 또는 융합 단백질,

(ii) 기능 차단 항-B7-H4 항체,

(iii) B7-H4 양성 세포를 고갈시키는 항체, 및

(iv) 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되어,

이를 필요로 하는 대상체에서 면역 반응을 증가시키는 면역 조절제의 유효량을 포함하는 제약 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 면역 조절제가 B7-H4 융합 단백질인, 제약 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 B7-H4 융합 단백질이 면역 글로불린 도메인에 연결된 이의 기능적 변이체에 대한 B7-H4의 세포 외 도메인을 포함하는, 제약 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 B7-H4 융합 단백질이 서열 번호 1의 아미노산 서열 또는 이의 단편을 포함하는, 제약 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 면역 조절제가 B7-H4 융합 단백질인, 제약 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 B7-H4 융합 단백질이 면역 글로불린 도메인에 연결된 B7-H4의 세포 외 도메인 또는 이의 기능적 변이체를 포함하는, 제약 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 B7-H4 융합 단백질이 서열 번호 1의 아미노산 서열 또는 이의 단편을 포함하는, 제약 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 면역 조절제가 가용성 B7-H4 단백질 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체인, 제약 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 B7-H4 단백질이 B7-H4의 세포 외 도메인, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체로 이루어진, 제약 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역 반응이 항원 또는 증가 이펙터 세포 기능, 예컨대 T 세포의 항원-특이적 증식의 증가, T 세포에 의한 사이토카인 생성의 증가, 분화 자극, 또는 이들의 조합에 대한 1차 면역 반응인, 제약 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 제약 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 면역 반응을 증가시키는 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 대상체가 암을 갖고 있는, 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 암이 B7-H4의 발현 증가를 특징으로 하는, 방법.

청구항 14

제12항 또는 제13항에 있어서, 상기 암이 난소암, 폐암, 또는 위장암인, 방법.

청구항 15

제11항에 있어서, 상기 대상체가 감염성 질환을 갖고 있는, 방법.

청구항 16

제11항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체에게 제약 조성물을 백신 또는 이의 성분과 동시에 투여하는, 방법.

청구항 17

제11항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체에게 제2 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 18

B7-H4 발현, 리간드 결합, 가교, 음성 신호 전달, 또는 이들의 조합을 증가시키고, 기능 활성 항-B7-H4 항체로 이루어진 군으로부터 선택되어 이를 필요로 하는 대상체에서 면역 반응을 감소시키는 면역 조절제의 유효량을 포함하는 제약 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 면역 반응이 항원, 또는 증가 이펙터 세포 기능, 예컨대 T 세포의 항원-특이적 증식의 증가, T 세포에 의한 사이토카인 생성의 향상, 분화 자극, 또는 이들의 조합에 대한 1차 면역 반응인, 제약 조성물.

청구항 20

제18항의 제약 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 면역 반응을 감소시키는 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 대상체가 염증을 갖고 있는, 방법.

청구항 22

제20항에 있어서, 상기 대상체가 자가 면역 장애를 갖고 있는, 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 자가 면역 장애가 류마티스 관절염인, 방법.

청구항 24

제20항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체 또는 질환 또는 병태가 B7-H4의 발현의 감소를 특징으로 하는, 방법.

청구항 25

제20항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체에게 제2 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 B7-H4가 종양 세포에서 발현되는, 조성물 또는 방법.

청구항 27

항-인간 B7-H4 항체의 항원-결합 단편을 포함하는 분자로서, 인간 B7-H4에 면역 특이적으로 결합하는 분자.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 분자가 인간 B7-H4에 면역 특이적으로 결합하고: (I) 세포 표면에 배열되고; (II) 살아있는 세포의 표면에 내인성 농도로 배열되거나; (III) 살아있는 세포의 표면에 배열되고, B7-H4와 그의 세포 수용체 사이의 결합을 조절하거나; (IV) 살아있는 세포의 표면에 배열되고, 종양 관련 대식세포에 의한 면역 억제를 억제하거나; (V) 살아있는 세포의 표면에 배열되고, 종양 관련 대식세포의 활성을 조절하거나; (VI) 살아있는 종양 세포의 표면에 배열되고 종양-매개 억제를 억제하거나; 또는 (VII) 살아있는 종양 세포의 표면에 배열되고 종양-특이적 세포 용해를 야기하는, 분자.

청구항 29

제27항에 있어서, 상기 분자가 상기 세포 내로 내재화되고 상기 세포의 사멸을 매개할 수 있는, 분자.

청구항 30

제28항에 있어서, 상기 살아있는 세포가 종양 세포, 병원체 감염 세포 또는 대식세포인, 분자.

청구항 31

제27항에 있어서, 상기 분자가 검출 가능하게 표지되거나 공액 독소, 약물, 수용체, 효소, 수용체 리간드를 포함하는, 분자.

청구항 32

제27항에 있어서, 상기 분자가 항-B7H4 항체이고, 상기 항체가 (I) 단일클론 항체, 키메라 항체 또는 인간화 항체; 또는 (II) 이중 특이적, 삼중 특이적 또는 다중 특이적 항체인, 분자.

청구항 33

제27항에 있어서, 상기 분자가 IgG1 또는 IgG4 항체인, 분자.

청구항 34

제27항에 있어서, 상기 분자가 ADCC 활성을 가지고, 직접적인 종양 또는 TAM 사멸 활성 및/또는 TAM- 또는 종양 매개-억제를 억제할 수 있는, 분자.

청구항 35

제27항에 있어서, 상기 분자가 동일한 세포상에서 B7-H4 및 상이한 분자에 결합할 수 있는 이중 특이적, 삼중 특이적 또는 다중 특이적 항체인, 분자.

청구항 36

제27항의 분자의 치료적 유효량 또는 예방적 유효량, 및 생리학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 암 또는 감염성 질환 치료용 제약 조성물로서, 상기 분자는 B7-H4-매개 억제에 길항 작용하여 면역 반응을 상향 조절하는, 제약 조성물.

청구항 37

제36항에 따른 제약 조성물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 면역 반응을 향상시키거나 유도하는 방법.

청구항 38

서열 번호 3과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 경쇄를 갖는 단일 클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 39

서열 번호 3에 따른 경쇄를 암호화하는 핵산.

청구항 40

서열 번호 7과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 핵산.

청구항 41

서열 번호 8과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 중쇄를 갖는 항-B7H4 단일 클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 42

서열 번호 8에 따른 중쇄를 암호화하는 핵산.

청구항 43

서열 번호 12와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 핵산.

청구항 44

서열 번호 4, 5 및 6에 따른 CDR을 함유하는 경쇄를 갖는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 45

서열 번호 9, 10 및 11에 따른 CDR을 함유하는 중쇄를 갖는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 46

서열 번호 4, 5 및 6에 따른 CDR을 함유하는 경쇄 및 서열 번호 9, 10 및 11에 따른 CDR을 함유하는 중쇄를 갖는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 47

서열 번호 3과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 및 서열 번호 8과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 중쇄를 갖는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 48

서열 번호 13과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 경쇄를 갖는 항-B7H4 단일 클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 49

서열 번호 14, 15 및 16에 따른 아미노산 서열을 갖는 CDR을 포함하는 항-B7H4 항체 경쇄.

청구항 50

서열 번호 29와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 항-B7H4 항체 중쇄.

청구항 51

서열 번호 9, 11 및 30에 따른 아미노산 서열을 갖는 CDR을 포함하는 항-B7H4 항체 중쇄.

청구항 52

서열 번호 14, 15 및 16에 따른 경쇄 CDR 및 서열 번호 9, 11 및 30에 따른 중쇄 CDR을 포함하는 항-B7H4 단일 클론 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 53

서열 번호 13과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 경쇄 및 서열 번호 29와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 54

서열 번호 46과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 항-B7H4 항체 경쇄.

청구항 55

서열 번호 14, 16 및 47에 따른 아미노산 서열을 갖는 CDR을 포함하는 항-B7H4 항체 경쇄.

청구항 56

서열 번호 49와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 항-B7H4 항체 중쇄.

청구항 57

서열 번호 9, 11 및 50에 따른 아미노산 서열을 갖는 CDR을 포함하는 항-B7H4 항체 중쇄.

청구항 58

서열 번호 14, 47 및 16에 따른 경쇄 CDR 및 서열 번호 9, 11 및 50에 따른 중쇄 CDR을 포함하는 항-B7H4 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 59

서열 번호 46과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 경쇄 및 서열 번호 49와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 60

서열 번호 52와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 항-B7H4 항체 경쇄.

청구항 61

서열 번호 53, 54 및 55에 따른 아미노산 서열을 갖는 CDR을 포함하는 항-B7H4 항체 경쇄.

청구항 62

서열 번호 65와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 항-B7H4 항체 중쇄.

청구항 63

서열 번호 66, 67 및 68에 따른 아미노산 서열을 갖는 CDR을 포함하는 항-B7H4 항체 중쇄.

청구항 64

서열 번호 53, 54 및 55에 따른 경쇄 CDR 및 서열 번호 66, 67 및 68에 따른 중쇄 CDR을 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 65

서열 번호 52와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 및 서열 번호 65와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 66

서열 번호 85와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 항체 경쇄.

청구항 67

서열 번호 4, 86 및 87에 따른 아미노산 서열을 갖는 CDR을 포함하는 항체 경쇄.

청구항 68

서열 번호 89와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 항체 중쇄.

청구항 69

서열 번호 9, 90 및 91에 따른 아미노산 서열을 갖는 CDR을 포함하는 항체 중쇄.

청구항 70

서열 번호 4, 86 및 87에 따른 경쇄 CDR 및 서열 번호 9, 90 및 91에 따른 중쇄 CDR을 포함하는 항-B7H4 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 71

서열 번호 85와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 및 서열 번호 89와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 72

서열 번호 93과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 항체 경쇄.

청구항 73

서열 번호 94, 95 및 96에 따른 아미노산 서열을 갖는 CDR을 포함하는 항체 경쇄.

청구항 74

서열 번호 98과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 항체 중쇄.

청구항 75

서열 번호 9, 99 및 100에 따른 아미노산 서열을 갖는 CDR을 포함하는 항체 중쇄.

청구항 76

서열 번호 94, 95 및 96에 따른 경쇄 CDR 및 서열 번호 9, 99 및 100에 따른 중쇄 CDR을 포함하는 항-B7H4 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 77

서열 번호 93과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 및 서

열 번호 98과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 78

서열 번호 102와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 항체 경쇄.

청구항 79

서열 번호 103, 104 및 105에 따른 아미노산 서열을 갖는 CDR을 포함하는 항체 경쇄.

청구항 80

서열 번호 107과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 항체 중쇄.

청구항 81

서열 번호 9, 108 및 109에 따른 아미노산 서열을 갖는 CDR을 포함하는 항체 중쇄.

청구항 82

서열 번호 103, 104 및 105에 따른 경쇄 CDR 및 서열 번호 9, 108 및 109에 따른 중쇄 CDR을 포함하는 항-B7H4 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 83

서열 번호 102와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 및 서열 번호 107과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 84

서열 번호 111과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 이상의 서열 동일성을 갖는 항체 경쇄.

청구항 85

서열 번호 95, 112 및 113에 따른 아미노산 서열을 갖는 CDR을 포함하는 항체 경쇄.

청구항 86

서열 번호 115와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 항체 중쇄.

청구항 87

서열 번호 116, 117 및 118에 따른 아미노산 서열을 갖는 CDR을 포함하는 항체 중쇄.

청구항 88

서열 번호 95, 112 및 113에 따른 경쇄 CDR, 및 서열 번호 116, 117 및 118에 따른 중쇄 CDR을 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 89

서열 번호 111과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 및 서열 번호 115와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 90

서열 번호 120과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 항-B7H4 항체 경쇄.

청구항 91

서열 번호 54, 55 및 121에 따른 아미노산 서열을 갖는 CDR을 포함하는 항-B7H4 항체 경쇄.

청구항 92

서열 번호 123과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 이상의 서열 동일성을 갖는 항-B7H4 항체 중쇄.

청구항 93

서열 번호 66, 124 및 125에 따른 아미노산 서열을 갖는 CDR을 포함하는 항-B7H4 항체 중쇄.

청구항 94

서열 번호 54, 55 및 121에 따른 경쇄 CDR 및 서열 번호 66, 124 및 125에 따른 중쇄 CDR을 포함하는 항-B7H4 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 95

서열 번호 120과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 및 서열 번호 123과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 96

서열 번호 128과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 항-B7H4 항체 중쇄.

청구항 97

서열 번호 9, 129 및 130에 따른 아미노산 서열을 갖는 CDR을 함유하는 항-B7H4 항체 중쇄.

청구항 98

서열 번호 14, 15 및 16에 따른 경쇄 CDR 및 서열 번호 9, 129 및 130에 따른 중쇄 CDR을 포함하는 항-B7H4 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 99

서열 번호 13과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 및 서열 번호 128과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 100

서열 번호 3, 13, 46, 52, 85, 93, 102, 111 또는 120 중 어느 하나에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄를 포함하는 항-B7H4 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 101

서열 번호 8, 29, 49, 65, 89, 98, 107, 115, 123 또는 128 중 어느 하나에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체, 또는 이의 항원 결합 단편 또는 128.

청구항 102

서열 번호 3, 13, 46, 52, 85, 93, 102, 111 또는 120 중 어느 하나에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 8, 29, 49, 65, 89, 98, 107, 115, 123 또는 128 중 어느 하나에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 103

서열 번호 4, 5, 6, 14, 15, 16, 47, 53, 54, 55, 86, 87, 94, 95, 96, 103, 104, 105, 112, 113 또는 121로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 3개의 경쇄 CDR을 포함하는 항-B7H4 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 104

서열 번호 9, 10, 11, 30, 50, 66, 67, 68, 90, 91, 99, 100, 108, 109, 116, 117, 118, 124, 125, 129 또는 130으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 3개의 중쇄 CDR을 포함하는 항-B7H4 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 105

서열 번호 4, 5, 6, 14, 15, 16, 47, 53, 54, 55, 86, 87, 94, 95, 96, 103, 104, 105, 112, 113 및 121로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 3개의 경쇄 CDR 및 서열 번호 9, 10, 11, 30, 50, 66, 67, 68, 90, 91, 99, 100, 108, 109, 116, 117, 118, 124, 125, 129 및 130으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 3개의 중쇄 CDR을 포함하는 항-B7H4 항체, 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 106

6개의 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서,

상기 CDR은 서열 번호 4, 5, 6, 14, 15, 16, 49, 55, 56, 57, 88, 89, 96, 97, 97, 105, 106, 107, 114, 115 또는 123으로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리펩티드, 또는 서열 번호 4, 5, 6, 14, 15, 16, 49, 55, 56, 57, 88, 89, 96, 97, 97, 105, 106, 107, 114, 115 또는 123과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 그 이상의 서열 동일성을 포함하는 이의 변이체의 3개의 경쇄 CDR, 및

서열번호 9, 10, 11, 31, 52, 68, 69, 70, 92, 93, 101, 102, 118, 119, 120, 126, 127, 131 또는 132로 이루어진 군에서 선택된 폴리펩티드, 또는 서열 번호 9, 10, 11, 31, 52, 68, 69, 70, 92, 93, 101, 102, 118, 119, 120, 126, 127, 131 또는 132와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 그 이상의 서열 동일성을 포함하는 이의 변이체의 3개의 중쇄 CDR을 포함하고,

상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 B7-H4에 결합하는, 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 107

서열 번호 19, 20, 21, 22 또는 23 중 어느 하나와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 및 서열 번호 34, 35, 36 또는 37 중 어느 하나와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인을 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 108

서열 번호 24, 25, 26, 27 또는 28 중 어느 하나에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 38, 39, 40 또는 41 중 어느 하나에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 109

서열 번호 24, 25, 26, 27 또는 28 중 어느 하나에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 42, 43, 44 또는 45 중 어느 하나에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 110

서열 번호 58, 59, 60 또는 61 중 어느 하나와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의

서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 및 서열 번호 70, 71, 72, 73 또는 74 중 어느 하나와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인을 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 111

서열 번호 62, 63 또는 64 중 어느 하나에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 75, 76, 77, 78 또는 79 중 어느 하나에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 112

서열 번호 62, 63 또는 64 중 어느 하나에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 80, 81, 82, 83 또는 84 중 어느 하나에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 113

2개의 경쇄 및 2개의 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서,

상기 2개의 경쇄는 서열 번호 24, 25, 26, 27 또는 28로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리펩티드, 또는 서열 번호 24, 25, 26, 27 또는 28과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 그 이상의 서열 동일성을 갖는 이의 변이체를 포함하고,

상기 2개의 중쇄는 서열 번호 38, 39, 40, 또는 41로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리펩티드, 또는 서열 번호 38, 39, 40, 또는 41과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 그 이상의 서열 동일성을 포함하는 이의 변이체를 포함하고,

상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 B7-H4에 결합하는, 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 114

2개의 경쇄 및 2개의 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서,

상기 2개의 경쇄는 서열 번호 24, 25, 26, 27 또는 28로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리펩티드, 또는 서열 번호 24, 25, 26, 27 또는 28과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 그 이상의 서열 동일성을 포함하는 이의 변이체를 포함하고,

상기 2개의 중쇄는 서열 번호 42, 43, 44 또는 45로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리펩티드, 또는 서열 번호 42, 43, 44 또는 45와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 그 이상의 서열 동일성을 포함하는 이의 변이체를 포함하고,

상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 B7-H4에 결합하는, 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 115

2개의 경쇄 및 2개의 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서,

상기 2개의 경쇄는 서열 번호 62, 63 또는 64로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리펩티드, 또는 서열 번호 62, 63 또는 64와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 그 이상의 서열 동일성을 포함하는 이의 변이체를 포함하고,

상기 2개의 중쇄는 서열 번호 75, 76, 77, 78 또는 79로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리펩티드, 또는 서열 번호 75, 76, 77, 78 또는 79와 적어도 75%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 그 이상의 서열 동일성을 포함하는 이의 변이체를 포함하고,

상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 B7-H4에 결합하는, 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 116

2개의 경쇄 및 2개의 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편으로서,

상기 2개의 경쇄는 서열 번호 62, 63 또는 64로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리펩티드, 또는 서열 번호 62, 63 또는 64와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 그 이상의 서열 동일성을 포함하는 변이

체를 포함하고,

상기 2개의 중쇄는 서열 번호 80, 81, 82, 83 또는 84로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리펩티드, 또는 서열 번호 80, 81, 82, 83 또는 84와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 그 이상의 서열 동일성을 포함하는 변이체를 포함하고,

상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 B7-H4에 결합하는, 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 117

서열 번호 24에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 38에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 118

서열 번호 24에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 39에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 119

서열 번호 24에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 40에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 120

서열 번호 24에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 41에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 121

서열 번호 24에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 42에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 122

서열 번호 24에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 43에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 123

서열 번호 24에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 44에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 124

서열 번호 24에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 45에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 125

서열 번호 25에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 38에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 126

서열 번호 25에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 39에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 127

서열 번호 25에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 40에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하

는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 128

서열 번호 25에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 41에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 129

서열 번호 25에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 42에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 130

서열 번호 25에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 43에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 131

서열 번호 25에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 44에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 132

서열 번호 25에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 45에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 133

서열 번호 26에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 38에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 134

서열 번호 26에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 39에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 135

서열 번호 26에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 40에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 136

서열 번호 26에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 41에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 137

서열 번호 26에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 42에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 138

서열 번호 26에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 43에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 139

서열 번호 26에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 44에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 140

서열 번호 26에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 45에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 141

서열 번호 27에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 38에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 142

서열 번호 27에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 39에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 143

서열 번호 27에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 40에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 144

서열 번호 27에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 41에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 145

서열 번호 27에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 42에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 146

서열 번호 27에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 43에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 147

서열 번호 27에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 44에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 148

서열 번호 27에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 45에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 149

서열 번호 28에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 38에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 150

서열 번호 28에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 39에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 151

서열 번호 28에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 40에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 152

서열 번호 28에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 41에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 153

서열 번호 28에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 42에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 154

서열 번호 28에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 43에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 155

서열 번호 28에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 44에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 156

서열 번호 28에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 45에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 157

서열 번호 62에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 75에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 158

서열 번호 62에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 76에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 159

서열 번호 62에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 77에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 160

서열 번호 62에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 78에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 161

서열 번호 62에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 79에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 162

서열 번호 62에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 80에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 163

서열 번호 62에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 81에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 164

서열 번호 62에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 82에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하

는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 165

서열 번호 62에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 83에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 166

서열 번호 62에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 84에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 167

서열 번호 63에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 75에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 168

서열 번호 63에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 76에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 169

서열 번호 63에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 77에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 170

서열 번호 63에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 78에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 171

서열 번호 63에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 79에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 172

서열 번호 63에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 80에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 173

서열 번호 63에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 81에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 174

서열 번호 63에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 82에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 175

서열 번호 63에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 83에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 176

서열 번호 63에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 84에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 177

서열 번호 64에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 75에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 178

서열 번호 64에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 76에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 179

서열 번호 64에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 77에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 180

서열 번호 64에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 78에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 181

서열 번호 64에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 79에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 182

서열 번호 64에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 80에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 183

서열 번호 64에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 81에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 184

서열 번호 64에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 82에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 185

서열 번호 64에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 83에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 186

서열 번호 64에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 84에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 포함하는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2018년 1월 23일에 출원된 미국 가 특허출원 제62/620,545호의 이익 및 우선권을 주장하며, 그 전문이 참고로 포함된다.

[0003] 서열 목록 참조

[0004] 2019년 1월 23일에 생성되고 357 MB의 파일 크기를 갖는 "064467. 005PCT_seqlist_ST25" 명칭의 텍스트 파일로

2019년 1월 23일 제출된 서열 목록은 37 C.F.R. § 1.52 (e)(5)에 따라 본원에 참조로 포함된다.

[0005] **발명의 분야**

[0006] 본 발명은 일반적으로 면역 조절 분야에 관한 것으로, 보다 구체적으로 면역 반응을 증가 또는 감소시키기 위해 B7-H4 신호 전달을 조절하는 조성물 및 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0007] B7 패밀리는 림프구상의 다양한 수용체를 관여시킴으로써 면역 반응의 양성 및 음성 조절 둘 다에서 중요한 역할을 한다 (Rahbar, R. et al., *Cancer Immunol Res*, 3(2):184-195(2015)). B7-H4 (VTCN1 또는 B7x 또는 B7S1이라고도 함)는 B7 패밀리의 구성원이며 T-세포 기능을 억제한다. 또한 다양한 종양에서 상향 조절되며 종양 성장을 촉진하기 위해 제안되었다. 높은 B7-H4 발현은 종양 공격성을 포함하여 불리한 임상적 및 병리학적 특징을 갖는 종양 세포에서의 발현 수준의 상관 관계를 제공하는 수많은 종양 조직에서 발견된다.

[0008] B7-H4의 생물학적 활성은 종양 미세 환경 내에서 감소된 염증성 CD4⁺ T-세포 반응 및 B7-H4-발현 종양 관련 대식 세포와 FoxP3⁺ 조절 T 세포 (Treg) 사이의 상관 관계와 관련이 있다. B7-H4는 다양한 암 유형에서 종양 세포 및 종양 관련 대식세포에서 발현되기 때문에, B7-H4의 치료적 차단은 종양 세포의 항원-특이적 제거를 가능하게 하는 종양 미세 환경을 유리하게 변화시킬 수 있다 (Podojil, JR. and Miller, SD, *Immunol Rev*, 276(1):40-51 (2017)).

[0009] 인간 B7-H4 단백질을 암호화하는 cDNA를 확인하고 태반 cDNA로부터 클로닝하였다 (Sica, G. L. et al. (2003) "B7-H4, A Molecule Of The B7 Family, Negatively Regulates T Cell Immunity," *Immunity* 18:849-861; Zang, X. et al. (2003) B7x: A Widely Expressed B7 Family Member That Inhibits T Cell Activation," *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 100:10388-10392). B7-H4는 미국 특허 7,931,896; 7,875,702; 7,847,081; 및 7,622,565에 논의되어 있다.

[0010] 항-B7-H4 항체는 미국 특허 9,574,000; 7,888,477; 7,737,255; 7,619,068; 및 6,962,980에 개시되어 있다.

[0011] 인간 B7-H4 단백질은 282개의 아미노산 잔기를 보유하며, 이는 아미노산 말단 세포 외 도메인, 큰 소수성 막관통 도메인 및 매우 짧은 세포 내 도메인 (오직 2개의 아미노산 잔기로만 구성됨)을 포함하는 것으로 분류되어 있다. 다른 B7 패밀리를 구성원과 마찬가지로, B7-H4는 세포 외 도메인에서 한 쌍의 Ig-유사 영역을 보유한다. B7-H4 단백질은 I형 막관통 단백질의 전체 구조를 갖는다. 단백질은 다른 B7 패밀리를 구성원과 최소 (약 25%) 상동성을 갖는다 (Zang, X. et al. (2003) "B7x: A Widely Expressed B7 Family Member That Inhibits T Cell Activation," *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 100:10388-10392).

[0012] B7-H4는 또한 종양 관련 대식세포 (TAM)에서 발현된다. TAM은 체액 매개체의 방출을 통해 항종양 면역 반응을 억제하고, 또한 B7-H4와 같은 억제 분자의 세포-표면 발현을 통해 세포 매개 면역 반응을 방해함으로써 면역 인식으로부터 종양을 보호한다. TAM은 상주 대식세포, 또는 종양 미세 환경에 의해 모집되고 종양 부위에서 분극된 단핵구로부터 유래된다. TAM으로의 종양 침윤은 낮은 환자 생존과 관련되어 있고 TAM을 표적으로 삼는 것은 암에 대한 전략으로 유망하다. 클로드로네이트 리포솜을 사용한 고갈; CFSR-1 및 CCL2 표적화에 의한 종양 동원 억제; 및 항-CD40 mAb, 또는 HRG 혈장 단백질, 또는 만노스 수용체를 통한 활성화화를 통한 "재교육"을 비롯하여 몇몇 접근법이 이미 개발되어 있다 (Dangai, D. et al., *Cancer Res*, 73 (15): 4820-4829 (2013)).

[0013] B7-H4가 다양한 암 유형의 종양 세포 및 TAM상에서 발현되기 때문에, B7-H4에 대한 치료제를 지시하는 것은 종양 미세 환경을 유리하게 변경시키고 암 세포를 제거하는데 엄청난 상승적 결과를 가질 수 있다. 따라서, B7-H4의 새로운 면역 조절제가 필요하다.

[0014] 따라서, 본 발명의 목적은 B7-H4 매개 억제 신호 전달을 억제하는 조성물을 제공하고, 따라서 B7-H4 억제 신호 전달을 억제함으로써 면역학적 반응을 향상시키거나 촉진시키는 것이다. 이러한 조성물은 암 및 감염성 질환의 치료에 유용하다.

[0015] 본 발명의 다른 목적은 B7-H4 매개 억제 신호 전달을 증가시켜 억제 면역 반응을 촉진하는 조성물을 제공하는 것이다.

발명의 내용

[0016] B7-H4 신호 전달 조절에 사용되는 조성물 및 방법이 제공된다. 이러한 조성물은 염증성 질환 및 장애, 및 자가

면역 질환의 치료에 유용하다. 일 실시양태에서 B7-H4 발현, 리간드 결합, 가교, 신호 전달, 또는 이들의 조합을 감소시키는 면역 조절제가 제공된다. 일 실시양태에서, 면역 조절제는 B7-H4에 특이적으로 결합한다. 면역 조절제는 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 융합 단백질, 앵타머, 또는 B7-H4에 특이적으로 결합하고 B7-H4 신호 전달 경로를 통해 신호 전달을 조절하는 작용제일 수 있다. 조절은 B7-H4 신호 전달 경로를 통한 신호 전달 증가 또는 B7-H4 신호 전달 경로를 통한 신호 전달 억제를 포함한다.

- [0017] 일 실시양태는 호중구를 확장시키고/시키거나 선천성 면역을 증가시키는데 효과적인 양으로 B7-H4 억제 면역을 억제 또는 차단하는 유효량의 제제를 투여함으로써 이를 필요로 하는 대상체에서 감염을 치료하는 방법을 제공한다. 개시된 작용제는 B7-H4 억제 면역을 억제함으로써 이를 필요로 하는 대상체에서 면역 반응을 증가시키는 데 사용될 수 있다. 면역 반응은, 예를 들어 항원 또는 이펙터 세포 기능의 증가, 예컨대 T 세포의 항원-특이적 증식 증가, T 세포에 의한 사이토카인 생성 향상, 분화 자극, 호중구 확장, 또는 이들의 조합에 대한 1차 면역 반응일 수 있다. 예시적인 제제는 (i) 가용성 B7-H4 폴리펩티드 또는 융합 단백질, (ii) 기능 차단 항-B7-H4 항체, (iii) B7-H4 양성 세포를 고갈시키는데 사용될 수 있는 항체, 및 (iv) 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 면역 조절제는 B7-H4의 길항제이다.
- [0018] 특정 실시양태에서, 제제는 B7-H4 융합 단백질, 예를 들어 B7-H4의 세포 외 도메인 또는 면역 글로불린 도메인에 연결된 이의 기능적 변이체를 포함하는 융합 단백질이다. 예시적인 융합 단백질은 서열 번호 1의 아미노산 서열 또는 이의 단편을 포함한다.
- [0019] 다른 실시양태에서, 제제는 B7-H4 단백질, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체이다. 예를 들어, B7-H4 단백질, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체는 서열 번호 1과 적어도 80%, 90%, 95%, 또는 100%의 서열 동일성을 가질 수 있다. 일 실시양태에서, B7-H4 단백질 또는 폴리펩티드는 B7-H4의 리간드에 특이적으로 결합함으로써 B7-H4 신호 전달 경로를 통한 신호 전달을 조절한다.
- [0020] 다른 실시양태에서, 제제는 가용성 B7-H4 단백질, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체이다. 예를 들어, 가용성 B7-H4 단백질은 B7-H4의 세포 외 도메인, 또는 이의 기능적 단편 또는 변이체로 구성될 수 있다.
- [0021] 대상체에서 면역 반응을 증가시키는 방법은 전형적으로 이를 필요로 하는 대상체에게 B7-H4 발현, 리간드 결합, 가교, 신호 전달, 또는 이들의 조합을 감소시키는 유효량의 면역 조절제를 투여하는 것을 포함한다. 대상체는 예를 들어 암 또는 감염성 질환을 가질 수 있다.
- [0022] 일부 실시양태에서, 대상체, 암 또는 질환은 B7-H4의 발현 증가, B7-H4 리간드의 발현 증가, 또는 이들의 조합을 특징으로 한다. 특정 실시양태에서, 암은 난소암, 유방암, 폐암, 갑상선암, 위장암, 급성 골수성 백혈병 (AML), 급성 림프성 백혈병 (ALL), 자궁내막암, 뇌암, 두 경부암, 췌장암, 및 방광암이다. 제제는 동시에, 또는 백신 또는 이의 성분과 조합하여 투여될 수 있다.
- [0023] B7-H4 발현, 리간드 결합, 가교, 면역 억제 신호 전달, 또는 이들의 조합을 증가시키는 면역 조절제 또한 제공된다. 이러한 작용제는 억제성 면역 B7-H4 반응을 유도하거나 향상시킬 필요가 있는 대상체에서 면역 반응을 감소시키는 데 사용될 수 있다. 예시적인 작용제는 기능 활성화 항-B7-H4 항체 또는 가용성 B7-H4 폴리펩티드를 포함한다.
- [0024] 대상체에서 면역 반응을 감소시키는 방법은 전형적으로 이를 필요로 하는 대상체에게 B7-H4 발현, 리간드 결합, 가교, 음성 신호 전달, 또는 이들의 조합을 증가시키는 유효량의 면역 조절제를 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 염증 또는 자가 면역 장애를 갖는다. 특정 실시양태에서, 대상체는 류마티스 관절염을 갖는다.
- [0025] 일부 실시양태에서, 대상체 또는 질환 또는 병태는 B7-H4의 발현 감소를 특징으로 한다.
- [0026] 개시된 방법 중 임의의 것은 면역 조절제를 단독으로 또는 하나 이상의 추가 치료제와 조합하여 대상체에게 투여하는 것을 포함할 수 있다.
- [0027] 일 실시양태는 백혈병 세포에서 B7-H4 신호 전달을 억제 또는 감소시켜 백혈병 세포 생존을 억제하거나 백혈병 세포에 대한 항종양 면역 반응을 촉진하기 위해, B7-H4 단일 클론 항체, 가용성 B7-H4 폴리펩티드, B7-H4 융합 단백질, 또는 이들의 조합을 포함하는 유효량의 제약 조성물을 대상체에게 투여함으로써 이를 필요로 하는 대상체에서 백혈병을 치료하는 방법을 제공한다. 백혈병은 급성 골수성 백혈병일 수 있다.
- [0028] 일 실시양태는 세포가 B7-H4, B7-H4의 결합 파트너, 또는 둘 다를 발현하는지 여부를 결정하기 위해 치료를 필요로 하는 대상체의 세포를 분석함으로써 항-B7-H4 결합 모이어티를 사용하여 치료의 효능을 분석 또는 예측하

는 방법을 제공한다. 분석될 예시적인 세포는 대상체로부터 수득된 암 세포를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 암 세포는 급성 골수성 백혈병 (AML) 세포, 자궁내막암, 뇌암, 두 경부암, 및 췌장암을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

- [0029] 일 실시양태는 서열 번호 3과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 경쇄를 갖는 항-B7-H4 단일 클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.
- [0030] 일 실시양태는 서열 번호 3에 따른 경쇄를 암호화하는 핵산을 제공한다. 다른 실시양태는 서열 번호 7과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 핵산을 제공한다.
- [0031] 일 실시양태는 서열 번호 8과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 중쇄를 갖는 항-B7-H4 단일 클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.
- [0032] 일 실시양태는 중쇄 서열 번호 8을 암호화하는 핵산을 제공한다. 다른 실시양태는 서열 번호 12와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 핵산을 제공한다.
- [0033] 일 실시양태는 서열 번호 4, 5 및 6에 따른 CDR을 함유하는 경쇄를 갖는 항-B7-H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.
- [0034] 다른 실시 형태는 서열 번호 9, 10 및 11에 따른 CDR을 함유하는 중쇄를 갖는 항-B7-H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.
- [0035] 일 실시양태에서, 항-B7-H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 4, 5 및 6에 따른 CDR을 함유하는 경쇄 및 서열 번호 9, 10 및 11에 따른 CDR을 함유하는 중쇄를 갖는다.
- [0036] 일 실시양태는 서열 번호 3과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 및 서열 번호 8과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 중쇄를 갖는 항-B7-H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.
- [0037] 다른 실시양태는 서열 번호 13과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 경쇄를 갖는 항-B7-H4 단일 클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.
- [0038] 일 실시양태에서, 항체 경쇄는 서열 번호 14, 15 및 16에 따른 아미노산 서열을 갖는 CDR을 함유한다.
- [0039] 일 실시양태는 서열 번호 29와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 항체 중쇄를 제공한다.
- [0040] 다른 실시 형태는 서열 번호 9, 11 및 30에 따른 아미노산 서열을 갖는 CDR을 함유하는 항체 중쇄를 제공한다.
- [0041] 일 실시양태는 서열 번호 14, 15 및 16에 따른 경쇄 CDR 및 서열 번호 9, 11 및 30에 따른 중쇄 CDR을 함유하는 항-B7-H4 단일 클론 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.
- [0042] 일 실시양태는 서열 번호 13과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 및 서열 번호 29와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 중쇄를 함유하는 항-B7-H4 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.
- [0043] 일 실시양태는 서열 번호 46과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 항-B7-H4 항체 경쇄를 제공한다.
- [0044] 다른 실시 형태는 서열 번호 14, 16 및 47에 따른 아미노산 서열을 갖는 CDR을 함유하는 항-B7-H4 항체 경쇄를 제공한다.
- [0045] 일 실시양태는 서열 번호 49와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 항체 중쇄를 제공한다.
- [0046] 다른 실시양태는 서열 번호 9, 11 및 47에 따른 아미노산 서열을 갖는 CDR을 함유하는 항체 중쇄를 제공한다.
- [0047] 일 실시양태는 서열 번호 14, 16 및 47에 따른 경쇄 CDR 및 서열 번호 9, 11 및 50에 따른 중쇄 CDR을 함유하는 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.
- [0048] 일 실시양태는 서열 번호 46과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 및 서열 번호 49와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는

중쇄를 함유하는 항-B7-H4 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

- [0049] 일 실시양태는 서열 번호 52와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 항체 경쇄를 제공한다.
- [0050] 다른 실시양태에서, 항체 경쇄는 서열 번호 53, 54 및 55에 따른 아미노산 서열을 갖는 CDR을 함유한다.
- [0051] 일 실시양태는 서열 번호 65와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 항체 중쇄를 제공한다.
- [0052] 또 다른 실시양태는 서열 번호 66, 67 및 68에 따른 아미노산 서열을 갖는 CDR을 함유하는 항체 중쇄를 제공한다.
- [0053] 일 실시양태는 서열 번호 53, 54 및 55에 따른 경쇄 CDR 및 서열 번호 66, 67 및 68에 따른 중쇄 CDR을 함유하는 항-B7-H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.
- [0054] 일 실시양태는 서열 번호 52와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 및 서열 번호 65와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 중쇄를 함유하는 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.
- [0055] 일 실시양태는 서열 번호 85와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 항체 경쇄를 제공한다.
- [0056] 다른 실시양태는 서열 번호 4, 86 및 87에 따른 아미노산 서열을 갖는 CDR을 함유하는 항체 경쇄를 제공한다.
- [0057] 일 실시양태는 서열 번호 89와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 항체 중쇄를 제공한다.
- [0058] 일 실시양태는 서열 번호 9, 90 및 91에 따른 아미노산 서열을 갖는 CDR을 함유하는 항체 중쇄를 제공한다.
- [0059] 다른 실시양태는 서열 번호 4, 86 및 87에 따른 경쇄 CDR 및 서열 번호 9, 90 및 91에 따른 중쇄 CDR을 함유하는 항-B7-H4 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.
- [0060] 일 실시양태는 서열 번호 85와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 및 서열 번호 89와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 중쇄를 함유하는 항-B7-H4 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.
- [0061] 일 실시양태는 서열 번호 93과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 항체 경쇄를 제공한다.
- [0062] 또 다른 실시양태는 서열 번호 94, 95 및 96에 따른 아미노산 서열을 갖는 CDR을 함유하는 항체 경쇄를 제공한다.
- [0063] 일 실시양태는 서열 번호 98과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 항체 중쇄를 제공한다.
- [0064] 다른 실시양태는 서열 번호 9, 99 및 100에 따른 아미노산 서열을 갖는 CDR을 함유하는 항체 중쇄를 제공한다.
- [0065] 일 실시양태는 서열 번호 94, 95 및 96에 따른 경쇄 CDR 및 서열 번호 9, 99 및 100에 따른 중쇄 CDR을 갖는 항-B7-H4 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.
- [0066] 일 실시양태는 서열 번호 93과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 및 서열 번호 98과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 중쇄를 갖는 항-B7-H4 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.
- [0067] 일 실시양태는 서열 번호 102와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 항체 경쇄를 제공한다.
- [0068] 다른 실시양태는 서열 번호 103, 104 및 105에 따른 아미노산 서열을 갖는 CDR을 함유하는 항체 경쇄를 제공한다.
- [0069] 일 실시양태는 서열 번호 107과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 항체 중쇄를 제공한다.

- [0070] 또 다른 실시양태는 서열 번호 9, 108 및 109에 따른 아미노산 서열을 갖는 CDR을 함유하는 항체 중쇄를 제공한다.
- [0071] 일 실시양태에서, 항-B7-H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 103, 104 및 105에 따른 경쇄 CDR 및 서열 번호 9, 108 및 109에 따른 중쇄 CDR을 함유한다.
- [0072] 일 실시양태는 서열 번호 102와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 및 서열 번호 107과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 중쇄를 함유하는 항-B7-H4 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.
- [0073] 일 실시양태는 서열 번호 111과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 항체 경쇄를 제공한다.
- [0074] 다른 실시양태는 서열 번호 95, 112 및 113에 따른 아미노산 서열을 갖는 CDR을 함유하는 항체 경쇄를 제공한다.
- [0075] 일 실시양태는 서열 번호 115와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 항체 중쇄를 제공한다.
- [0076] 일 실시양태는 서열 번호 116, 117 및 118에 따른 아미노산 서열을 갖는 CDR을 함유하는 항체 중쇄를 제공한다.
- [0077] 일 실시양태에서, 항-B7-H4 항체, 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 95, 112 및 113에 따른 경쇄 CDR 및 서열 번호 116, 117 및 118에 따른 중쇄 CDR을 함유한다.
- [0078] 일 실시양태는 서열 번호 111과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 및 서열 번호 115와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 이상의 서열 동일성을 갖는 중쇄를 함유하는 항-B7-H4 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.
- [0079] 일 실시양태는 서열 번호 120과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 항체 경쇄를 제공한다.
- [0080] 또 다른 실시양태는 서열 번호 54, 55 및 121에 따른 아미노산 서열을 갖는 CDR을 함유하는 항체 경쇄를 제공한다.
- [0081] 일 실시양태는 서열 번호 123과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 항체 중쇄를 제공한다.
- [0082] 또 다른 실시양태는 서열 번호 66, 124 및 125에 따른 아미노산 서열을 갖는 CDR을 함유하는 항체 중쇄를 제공한다.
- [0083] 일 실시양태는 서열 번호 54, 55 및 121에 따른 경쇄 CDR 및 서열 번호 66, 124 및 125에 따른 중쇄 CDR을 함유하는 항-B7-H4 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.
- [0084] 일 실시양태는 서열 번호 120과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 및 서열 번호 123과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 중쇄를 함유하는 항-B7-H4 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.
- [0085] 일 실시양태는 서열 번호 128과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 항-B7-H4 항체 중쇄를 제공한다.
- [0086] 다른 실시 형태는 서열 번호 9, 129 및 130에 따른 아미노산 서열을 갖는 CDR을 함유하는 항-B7-H4 항체 중쇄를 제공한다.
- [0087] 일 실시양태에서, 항-B7-H4 항체, 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 14, 15 및 16에 따른 경쇄 CDR 및 서열 번호 9, 129, 130에 따른 중쇄 CDR을 함유한다.
- [0088] 일 실시양태는 서열 번호 13과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 및 서열 번호 128과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 중쇄를 함유하는 항-B7-H4 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.
- [0089] 일 실시양태는 서열 번호 3, 13, 46, 52, 85, 93, 102, 111 또는 120 중 어느 하나에 따른 아미노산 서열을 갖

는 경쇄를 갖는 항-B7-H4 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

- [0090] 또 다른 실시양태는 서열 번호 8, 29, 49, 65, 89, 98, 107, 115, 123 또는 128 중 어느 하나에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 갖는 항-B7-H4 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.
- [0091] 일 실시양태는 서열 번호 3, 13, 46, 52, 85, 93, 102, 111 또는 120 중 어느 하나에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 8, 29, 49, 65, 89, 98, 107, 115, 123 또는 128 중 어느 하나에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 갖는 항-B7-H4 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.
- [0092] 서열 번호 4, 5, 6, 14, 15, 16, 47, 53, 54, 55, 86, 87, 94, 95, 96, 103, 104, 105, 112, 113 또는 121로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 3개의 경쇄 CDR을 갖는 항-B7-H4 항체, 또는 이의 항원 결합 단편이 또한 제공된다.
- [0093] 일 실시양태는 서열 번호 9, 10, 11, 30, 50, 66, 67, 68, 90, 91, 99, 100, 108, 109, 116, 117, 118, 124, 125, 129 또는 130으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 3개의 중쇄 CDR을 갖는 항-B7-H4 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.
- [0094] 일 실시양태는 서열 번호 4, 5, 6, 14, 15, 16, 47, 53, 54, 55, 86, 87, 94, 95, 96, 103, 104, 105, 112, 113 및 121로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 3개의 경쇄 CDR 및 서열 번호 9, 10, 11, 30, 50, 66, 67, 68, 90, 91, 99, 100, 108, 109, 116, 117, 118, 124, 125, 129 및 130으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 3개의 중쇄 CDR을 갖는 항-B7-H4 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.
- [0095] 다른 실시양태는 서열 번호 19, 20, 21, 22 또는 23 중 어느 하나와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 및 서열 번호 34, 35, 36 또는 37 중 어느 하나와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인을 갖는 항-B7-H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.
- [0096] 일 실시양태는 서열 번호 24, 25, 26, 27 또는 28 중 어느 하나에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 38, 39, 40 또는 41 중 어느 하나에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 갖는 항-B7-H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.
- [0097] 또 다른 실시양태는 서열 번호 24, 25, 26, 27 또는 28 중 어느 하나에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 42, 43, 44 또는 45 중 어느 하나에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 갖는 항-B7-H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.
- [0098] 또한 서열 번호 58, 59, 60 또는 61 중 어느 하나와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 및 서열 번호 70, 71, 72, 73 또는 74 중 어느 하나와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인을 갖는 항-B7-H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 제공된다.
- [0099] 일 실시양태는 서열 번호 62, 63 또는 64 중 어느 하나에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 75, 76, 77, 78 또는 79 중 어느 하나에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 갖는 항-B7-H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.
- [0100] 일 실시양태는 서열 번호 62, 63, 또는 64 중 어느 하나에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 80, 81, 82, 83 또는 84 중 어느 하나에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 갖는 항-B7-H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.
- [0101] 또 다른 실시양태는 6개의 상보성 결정 영역 (CDR)을 갖는 항-B7-H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공하며, 여기서 CDR은 서열 번호 4, 5, 6, 14, 15, 16, 49, 55, 56, 57, 88, 89, 96, 97, 97, 105, 106, 107, 114, 115 또는 123으로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리펩티드, 또는 서열 번호 4, 5, 6, 14, 15, 16, 49, 55, 56, 57, 88, 89, 96, 97, 97, 105, 106, 107, 114, 115 또는 123과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 그 이상의 서열 동일성을 포함하는 이의 변이체의 3개의 경쇄 CDR, 및 서열 번호 9, 10, 11, 31, 52, 68, 69, 70, 92, 93, 101, 102, 118, 119, 120, 126, 127, 131 또는 132으로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리펩티드, 또는 서열 번호 9, 10, 11, 31, 52, 68, 69, 70, 92, 93, 101, 102, 118, 119, 120, 126, 127, 131 또는 132와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 그 이상의 서열 동일성을 포함하는 이의 변이체의 3개의 중쇄 CDR를 포함하고, 여기서 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 B7-H4에 결합한다.

- [0102] 또 다른 실시양태는 2개의 경쇄 및 2개의 중쇄를 갖는 항-B7-H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공하며, 여기서 2개의 경쇄는 서열 번호 24, 25, 26, 27, 28, 62, 63 또는 64로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리펩티드, 또는 서열 번호 24, 25, 26, 27, 28, 62, 63 또는 64와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 그 이상의 서열 동일성을 갖는 이의 변이체를 포함하고, 2개의 중쇄는 서열 번호 38, 39, 40, 41, 75, 76, 77, 78 또는 79로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리펩티드, 또는 서열 번호 38, 39, 40, 41, 75, 76, 77, 78 또는 79와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 그 이상의 서열 동일성을 갖는 이의 변이체를 포함하고, 여기서 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 B7-H4에 결합한다.
- [0103] 일 실시양태는 2개의 경쇄 및 2개의 중쇄를 갖는 항-B7-H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공하며, 여기서 2개의 경쇄는 서열 번호 24, 25, 26, 27, 28, 62, 63 또는 64로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리펩티드, 또는 서열 번호 24, 25, 26, 27, 28, 62, 63 또는 64와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 그 이상의 서열 동일성을 갖는 이의 변이체를 포함하고, 2개의 중쇄는 서열 번호 42, 43, 44, 45, 80, 81, 82, 83, 또는 84로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리펩티드, 또는 서열 번호 42, 43, 44, 45, 80, 81, 82, 83 또는 84와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 그 이상의 서열 동일성을 갖는 이의 변이체를 포함하고, 여기서 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 B7-H4에 결합한다.
- [0104] 일 실시양태는 2개의 경쇄 및 2개의 중쇄를 갖는 항-B7-H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공하며, 여기서 2개의 경쇄는 서열 번호 24, 25, 26, 27 또는 28로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리펩티드, 또는 서열 번호 24, 25, 26, 27 또는 28과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 그 이상의 서열 동일성을 갖는 이의 변이체를 포함하고, 2개의 중쇄는 서열 번호 38, 39, 40 또는 41로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리펩티드, 또는 서열 번호 38, 39, 40 또는 41과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 그 이상의 서열 동일성을 갖는 이의 변이체를 포함하고, 여기서 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 B7-H4에 결합한다.
- [0105] 또 다른 실시양태는 2개의 경쇄 및 2개의 중쇄를 갖는 항-B7-H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공하며, 여기서 2개의 경쇄는 서열 번호 24, 25, 26, 27 또는 28로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리펩티드, 또는 서열 번호 24, 25, 26, 27 또는 28과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 그 이상의 서열 동일성을 갖는 이의 변이체를 포함하고, 2개의 중쇄는 서열 번호 42, 43, 44 또는 45로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리펩티드, 또는 서열 번호 42, 43, 44 또는 45와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 그 이상의 서열 동일성을 갖는 이의 변이체를 포함하고, 여기서 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 B7-H4에 결합한다.
- [0106] 일 실시양태는 2개의 경쇄 및 2개의 중쇄를 갖는 항-B7-H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공하며, 여기서 2개의 경쇄는 서열 번호 62, 63 또는 64로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리펩티드, 또는 서열 번호 62, 63 또는 64와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 그 이상의 서열 동일성을 포함하는 이의 변이체를 포함하고, 2개의 중쇄는 서열 번호 75, 76, 77, 78 또는 79로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리펩티드, 또는 서열 번호 75, 76, 77, 78 또는 79와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 그 이상의 서열 동일성을 갖는 이의 변이체를 포함하고, 여기서 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 B7-H4에 결합한다.
- [0107] 또 다른 실시양태는 2개의 경쇄 및 2개의 중쇄를 갖는 항-B7-H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공하며, 여기서 2개의 경쇄는 서열 번호 62, 63 또는 64로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리펩티드, 또는 서열 번호 62, 63 또는 64와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 그 이상의 서열 동일성을 갖는 이의 변이체를 포함하고, 2개의 중쇄는 서열 번호 80, 81, 82, 83 또는 84로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리펩티드, 또는 서열 번호 80, 81, 82, 83 또는 84와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 그 이상의 서열 동일성을 갖는 이의 변이체를 포함하고, 여기서 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 B7-H4에 결합한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0108] I. 정의
- [0109] 본원에 사용된 바와 같이, 결합이 항체의 그의 동족 항원에 대한 특이성 및 친화성을 나타내는 경우, 분자는 제 2 분자를 "면역 특이적으로 결합"할 수 있다고 한다. 결합이 면역 글로불린 분자의 항원 인식 부위를 포함하는 경우, 항체는 항원의 표적 영역 또는 입체 구조 ("에피토프")에 면역 특이적으로 결합할 수 있다고 한다. 특정 항원에 면역 특이적으로 결합하는 항체는, 다른 항원이 예를 들어 면역 분석, BIACORE® 분석, 또는 당 업계에 공지된 다른 분석에 의해 결정된 항원 인식 부위에 의해 인식되는 일부 서열 또는 입체 형태 유사성을 갖는 경우 낮은 친화도로 그 다른 항원에 결합할 수 있지만, 완전히 무관한 항원에는 결합하지 않을 것이다. 그러나, 일부 실시양태에서, 항체 (및 그들의 항원 결합 단편)는 다른 항원과 교차 반응하지 않을 것이다. 항체는 또한

Fc 영역과 같은 항원 인식 부위를 포함하지 않는 분자의 다른 영역/도메인에서 결합 도메인으로 인해 FcR 수용체와 같은 면역 특이적이지 않은 방식으로 다른 분자에 결합할 수 있다.

[0110] 본원에 사용된 바와 같이, 결합이 수용체의 동족 결합 리간드에 대한 특이성 및 친화성을 나타내는 경우, 분자는 제2 분자를 "물리 특이적으로 결합"한다고 한다. 분자는 하나 이상의 다른 분자에 물리 특이적으로 결합할 수 있다.

[0111] 본원에 사용된 용어 "항체"는 "가변 영역" 항원 인식 부위를 보유하고 항체의 항원-결합 단편을 포함하는 면역 글로불린 분자를 의미하는 것으로 의도된다. "가변 영역"이라는 용어는 면역 글로불린의 이러한 도메인을 항체에 의해 광범위하게 공유되는 도메인 (예컨대 항체 Fc 도메인)과 구별하기 위한 것이다. 가변 영역은 잔기가 항원 결합을 담당하는 "초가변 영역"을 포함한다. 초가변 영역은 "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"로부터의 아미노산 잔기 (z.e., 일반적으로 경쇄 가변 도메인에서 대략 24-34 (L1), 50-56 (L2) 및 89-97 (L3) 잔기 및 중쇄 가변 도메인에서 대략 27-35 (H1), 50-65 (H2) 및 95-102 (H3) 잔기; Rabat *et al.*, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991)), 및/또는 "초가변 루프"의 잔기 (즉, 경쇄 가변 도메인에서 26-32 (L1), 50-52 (L2) 및 91-96 (L3) 및 중쇄 가변 도메인에서 26-32 (H1), 53-55 (H2) 및 96-101 (H3); Chothia and Lesk, 1987, *J. Mol. Biol.* 196:901-917)를 포함한다. "프레임워크 영역" 또는 "FR" 잔기는 본원에 정의된 초가변 영역 잔기 이외의 가변 도메인 잔기이다. 용어 항체는 단일 클론 항체, 다중 특이적 항체, 인간 항체, 인간화 항체, 합성 항체, 키메라 항체, 낙타화 항체 (예를 들어, Muyldermans *et al.*, 2001, *Trends Biochem. Sci.* 26:230; Nuttall *et al.*, 2000, *Cur. Pharm. Biotech.* 1:253; Reichmann and Muyldermans, 1999, *J. Immunol. Meth.* 231:25; 국제 출원 공개 번호 WO 94/04678 및 WO 94/25591; 미국 특허 번호 6,005,079 참조), 단일쇄 Fv (scFv) (예를 들어, Pluckthun in *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenberg and Moore eds. Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994) 참조), 단일쇄 항체, 이황화-연결된 Fv (sdFv), 인트라바디 (intrabody), 디아바디 (diabody), 트리아바디 (triabody), 테트라바디 (tetrabody), 비스-scFv, 미니바디, Fab2, Fab3 및 항-이디오타입 (항-id) 항체 (예를 들어, 항체에 대해 항-id 및 항-항-Id 항체 포함)를 포함한다. 특히, 이러한 항체는 임의의 유형 (예를 들어, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 및 IgY), 클래스 (예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2) 또는 서브클래스의 면역 글로불린 분자를 포함한다.

[0112] 본원에 사용된, 항체의 "항원 결합 단편"이라는 용어는 항체의 상보성 결정 영역 ("CDR"), 및 임의로 항체의 "가변 영역" 항원 인식 부위를 포함하는 프레임워크 잔기를 함유하고, 항원에 면역 특이적으로 결합하는 능력을 나타내는 항체의 하나 이상의 부분을 지칭한다. 이러한 단편은 Fab', F(ab')₂, Fv, 단일쇄 (ScFv), 및 이의 돌연변이체, 자연 발생 변이체, 및 항체의 "가변 영역" 항원 인식 부위 및 이중 단백질을 포함하는 융합 단백질 (예를 들어, 독소, 다른 항원에 대한 항원 인식 부위, 효소, 수용체 또는 수용체 리간드 등)을 포함한다.

[0113] 본원에 사용된 용어 "단편"은 적어도 5개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 10개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 15개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 20개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 25개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 40개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 50개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 60개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 70개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 80개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 90개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 100개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 125개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 150개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 175개의 인접 아미노산 잔기, 적어도 200개의 인접 아미노산 잔기, 또는 적어도 250개의 인접 아미노산 잔기의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드 또는 폴리펩티드를 지칭한다.

[0114] 본원에 사용된 용어 "조절하다"는 효과, 결과, 또는 활성을 변화시키는 능력 (예를 들어, 신호 전달)에 관한 것이다. 이러한 조절은 작용적이거나 길항적일 수 있다. 길항 조절은 부분적일 수 있거나 (즉, 감쇠하지만 없애지는 않음) 또는 그러한 활성을 완전히 없앨 수 있다 (예를 들어, 중화). 조절은 항체의 결합 후 수용체의 내재화 또는 표적 세포에서의 수용체의 발현 감소를 포함할 수 있다. 작용 조절은 활성 (예를 들어, 신호 전달)을 향상시키거나 달리 증가시키거나 향상시킬 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 이러한 조절은 리간드와 그의 동족 수용체 간의 상호 작용의 성질을 변화시켜서 유도된 신호 전달의 성질을 변화시킬 수 있다. 예를 들어, 분자는 리간드 또는 수용체에 결합함으로써 이러한 분자의 다른 리간드 또는 수용체에 결합하는 능력을 변화시켜 그들의 전체 활성을 변화시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 이러한 조절은 측정 가능한 면역계 활성의 적어도 10% 변화, 이러한 활성의 적어도 50% 변화, 또는 이러한 활성의 적어도 2배, 5배, 10배, 또는 적어도 100배 변화를 제공할 것이다.

[0115] 결합 또는 나타난 효과의 맥락에서 사용되는 용어 "실질적으로"는 관찰된 효과가 생리학적 또는 치료적으로 관

련됨을 나타내는 것으로 의도된다. 따라서, 예를 들어, 차단 정도가 생리학적으로 또는 치료적으로 관련이 있는 경우 (예를 들어, 이러한 정도가 60% 초과 완료, 70% 초과 완료, 75% 초과 완료, 80% 초과 완료, 85% 초과 완료, 90% 초과 완료, 95% 초과 완료, 또는 97% 초과 완료인 경우) 분자는 리간드 또는 수용체의 활성을 실질적으로 차단할 수 있다. 유사하게, 면역 특이성 및 특성이 60% 초과 동일, 70% 초과 동일, 75% 초과 동일, 80% 초과 동일, 85% 초과 동일, 90% 초과 동일, 95% 초과 동일, 또는 97% 초과 동일일 경우, 분자가 다른 분자와 실질적으로 동일한 면역 특이성 및/또는 특성을 갖는다고 한다.

- [0116] 본원에서 사용되는 "공동 자극" 신호는 양성 공동 자극 신호 (예를 들어, 활성을 향상시키는 신호) 및 음성 공동 자극 신호 (예를 들어, 활성을 억제하는 신호)를 포함한다.
- [0117] 용어 "유도체"는 모체 또는 기준 항체 (reference antibody) 또는 이의 항원 결합 단편에 대한 1, 2, 3, 4, 5 개, 또는 그 이상의 아미노산 치환, 첨가, 결실 또는 변형을 포함함으로써, 모체 또는 기준 항체의 동일한 표적에 면역 특이적으로 결합하지만, 모체 또는 기준 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 아미노산 서열이 상이한 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 이러한 유도체는 모체 또는 기준 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 실질적으로 동일한 면역 특이성 및/또는 특성, 또는 동일한 면역 특이성 및 특성을 가질 것이다. 이러한 유도체의 아미노산 치환 또는 첨가는 자연 발생 (즉, DNA 암호화) 또는 비-자연 발생 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 용어 "유도체"는 예를 들어 키메라 또는 인간화 변이체, 및 변형된 CH1, 힌지, CH2, CH3 또는 CH4 영역을 갖는 변이체를 포함하여, 예를 들어 향상 또는 손상된 이펙터 또는 결합 특성을 나타내는 변이 Fc 영역을 갖는 항체 등을 형성한다.
- [0118] 본원에 사용된 "키메라 항체"는 항체의 상이한 부분이 상이한 면역 글로불린 분자, 예컨대 비-인간 항체 및 인간 면역 글로불린 불변 영역으로부터 유래된 가변 영역을 갖는 항체로부터 유래된 분자이다.
- [0119] 본원에 사용된 용어 "인간화 항체"는 인간 프레임워크 영역 및 비인간 (보통 마우스 또는 래트) 면역 글로불린으로부터의 하나 이상의 CDR을 포함하는 면역 글로불린을 지칭한다. CDR을 제공하는 비인간 면역 글로불린을 "공여체"라고 하고, 프레임워크를 제공하는 인간 면역 글로불린을 "수용체"라고 한다. 불변 영역은 존재할 필요는 없지만, 존재하는 경우, 인간 면역 글로불린 불변 영역과 실질적으로 동일해야 하며, 즉 적어도 약 85 내지 99%, 또는 약 95% 이상 동일해야 한다. 따라서, 가능한 경우 CDR을 제외하고 인간화 면역 글로불린의 모든 부분은 자연적인 인간 면역 글로불린 서열의 상응하는 부분과 실질적으로 동일하다. 인간화 항체는 인간화 경쇄 및 인간화 중쇄 면역 글로불린을 포함하는 항체이다. 예를 들어, 인간화 항체는 전형적인 키메라 항체를 포함하지 않을 것인데, 예를 들어, 키메라 항체의 전체 가변 영역이 비인간이기 때문이다.
- [0120] 용어 "내인성 농도"는 세포 (세포가 정상 세포, 암 세포 또는 감염된 세포일 수 있음)에 의해 분자가 자연적으로 (즉, 발현 벡터 또는 재조합 프로모터가 없이) 발현되는 수준을 지칭한다.
- [0121] 본원에 사용된 용어 "치료하다", "치료하는", "치료" 및 "치료적 사용"은 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상의 제거, 감소 또는 개선을 지칭한다. 본원에 사용된 "치료적 유효량"은 이러한 증상의 임상적으로 관련된 제거, 감소 또는 개선을 매개하기에 충분한 치료제의 양을 지칭한다. 그 정도가 수용자 대상체의 건강 또는 예후에 영향을 주기에 충분한 경우 효과는 임상적으로 관련이 있다. 치료 유효량은 질환의 발병을 지연 또는 최소화, 예를 들어 암의 확산을 지연 또는 최소화하기 위해 충분한 치료제의 양을 지칭할 수 있다. 치료적 유효량은 또한 질환의 치료 또는 관리에 치료적 이점을 제공하는 치료제의 양을 지칭할 수 있다.
- [0122] 본원에 사용된 용어 "예방제"는 이러한 장애 또는 질환의 임의의 증상의 검출 전에 장애 또는 질환의 예방에 사용될 수 있는 제제를 지칭한다. "예방적 유효량"은 이러한 보호를 매개하기에 충분한 예방제의 양이다. 예방적 유효량은 또한 질환 예방에 있어서 예방적 이점을 제공하는 예방제의 양을 지칭할 수 있다.
- [0123] 본원에 사용된 용어 "암"은 제어되지 않은 비정상적인 세포 성장으로 인한 신생물 또는 종양을 지칭한다. 본원에 사용된 암은 백혈병 및 림프종을 명시적으로 포함한다. 용어 "암"은 원위 부위로 전이되고 비암 세포와 상이한 표현형 특성, 예를 들어 연한천과 같은 3차원 기질에서의 콜로니 형성, 또는 3 차원 기저막 또는 세포 외 매트릭스 제제에서 관형 네트워크 또는 웹형 매트릭스의 형성을 나타낼 잠재성을 갖는 세포를 포함하는 질환을 지칭한다. 비암 세포는 연한천에 콜로니를 형성하지 않으며, 3차원 기저막 또는 세포 외 매트릭스 제제에서 뚜렷한 구형 유사 구조를 형성한다.
- [0124] 본원에 사용된 "면역 세포"는 T 세포, B 세포, 단핵구, 수지상 세포, 및 대식세포를 포함하나 이에 제한되지 않는 조혈 기원 유래의 임의의 세포를 지칭한다.
- [0125] 본원에 사용된 "염증성 분자"는 IL-1p, TNF- α , TGF- β , IFN- γ , IL-18, IL-17, IL-6, IL-23, IL-22, IL-21

및 MMP를 포함하나 이에 제한되지 않는 사이토카인 및 메탈로프로테아제를 포함하나 이에 제한되지 않는 염증 반응을 일으키는 분자를 지칭한다.

- [0126] 본원에 사용된 "결합가"는 분자 당 이용 가능한 결합 부위의 수를 지칭한다.
- [0127] 본원에 사용된 용어 "면역의", "면역적" 또는 "면역" 반응은 수용자 환자의 펩티드에 대한 유리한 체액성 (항체 매개성) 및/또는 세포 (항원-특이적 T 세포 또는 이들의 분비 생성물에 의해 매개된) 반응의 전개이다. 이러한 반응은 면역원의 투여에 의해 유도된 활성 반응, 또는 항체 또는 프라이밍된 T-세포의 투여에 의해 유도된 수동 반응일 수 있다. 세포 면역 반응은 클래스 I 또는 클래스 II MHC 분자와 관련된 폴리펩티드 에피토프의 제시에 의해 유발되어 항원-특이적 $CD4^{+}$ T 헬퍼 세포 및/또는 $CD8^{+}$ 세포독성 T 세포를 활성화시킨다. 반응은 또한 단핵구, 대식세포, NK 세포, 호염기구, 수지상 세포, 성상 세포, 미세아교 세포, 호산구의 활성화, 호중구 또는 선천성 면역의 다른 성분의 활성화 또는 동원을 포함할 수 있다. 세포-매개 면역학적 반응의 존재는 증식 분석 ($CD4^{+}$ T 세포) 또는 CTL (세포독성 T 림프구) 분석에 의해 결정될 수 있다. 면역원의 보호 또는 치료 효과에 대한 체액성 및 세포 반응의 상대적인 기여는 면역화된 동계 동물로부터 항체 및 T-세포를 별도로 분리하고 제2 대상체에서 보호 또는 치료 효과를 측정함으로써 구별될 수 있다.
- [0128] "면역원 제제" 또는 "면역원"은 임의로 보조제와 함께, 포유 동물에 투여시 그 자체에 대한 면역학적 반응을 유도할 수 있다.
- [0129] 본원에 사용된 용어 "개체", "숙주", "대상체" 및 "환자"는 본원에서 상호 교환적으로 사용되며, 인간, 설치류, 예컨대 마우스 및 래트, 및 다른 실험실 동물을 포함하나 이에 제한되지 않는 포유 동물을 지칭한다.
- [0130] 본원에 사용된 용어 "폴리펩티드"는 변형 (예를 들어, 인산화 또는 글리코실화)에 관계없이 임의의 길이의 아미노산 사슬을 지칭한다. 용어 폴리펩티드는 단백질 및 이의 단편을 포함한다. 폴리펩티드는 "외인성"일 수 있는데, 이는 이들이 "이종성", 즉 박테리아 세포에 의해 생성된 인간 폴리펩티드와 같이, 이용되는 숙주 세포에 대해 이질적임을 의미한다. 폴리펩티드는 본원에서 아미노산 잔기 서열로서 개시되어 있다. 이들 서열은 아미노에서 카르복시 말단까지의 방향으로 왼쪽에서 오른쪽으로 기록된다. 표준 명명법에 따라, 아미노산 잔기 서열은 알라닌 (Ala, A), 아르기닌 (Arg, R), 아스파라긴 (Asn, N), 아스파르트산 (Asp, D), 시스테인 (Cys, C), 글루타민 (Gln, Q), 글루탐산 (Glu, E), 글리신 (Gly, G), 히스티딘 (His, H), 이소류신 (Ile, I), 류신 (Leu, L), 리신 (Lys, K), 메티오닌 (Met, M), 페닐알라닌 (Phe, F), 프롤린 (Pro, P), 세린 (Ser, S), 트레오닌 (Thr, T), 트립토판 (Trp, W), 티로신 (Tyr, Y), 및 발린 (Val, V)으로 나타낸 바와 같이 3개의 문자 또는 단 일 문자 코드로 표시된다.
- [0131] 본원에 사용된 용어 "변이체"는 기준 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드와 다르지만 필수적인 특성을 유지하는 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드를 지칭한다. 폴리펩티드의 전형적인 변이체는 아미노산 서열이 다른 기준 폴리펩티드와 상이하다. 일반적으로, 기준 폴리펩티드 및 변이체의 서열이 전체적으로 매우 유사하고 많은 영역에서 동일하도록 차이가 제한된다. 변이체 및 기준 폴리펩티드는 하나 이상의 변형 (예를 들어, 치환, 첨가, 및/또는 결실)에 의해 아미노산 서열이 상이할 수 있다. 치환 또는 삽입된 아미노산 잔기는 유전자 코드에 의해 암호화된 것이거나 아닐 수 있다. 폴리펩티드의 변이체는 대립 유전자 변이체와 같이 자연적으로 발생하거나, 자연적으로 발생한 것으로 알려지지 않은 변이체일 수 있다.
- [0132] 본 개시 내용의 폴리펩티드의 구조에서 변형 및 변경이 이루어질 수 있고, 폴리펩티드와 유사한 특성을 갖는 분자 (예를 들어, 보존적 아미노산 치환)를 여전히 얻을 수 있다. 예를 들어, 특정 아미노산은 활성의 상당한 손실없이 서열에서 다른 아미노산으로 치환될 수 있다. 폴리펩티드의 생물학적 기능적 활성을 정의하는 것은 폴리펩티드의 상호작용 능력 및 성질이기 때문에, 특정 아미노산 서열 치환이 폴리펩티드 서열에서 이루어질 수 있지만 그럼에도 불구하고 유사한 특성을 갖는 폴리펩티드를 얻을 수 있다.
- [0133] 이러한 변경에서, 아미노산의 수치 지수 (hydropathic index)가 고려될 수 있다. 폴리펩티드에 상호작용성 생물학적 기능을 부여함에 있어서 아미노산 수치 지수의 중요성은 일반적으로 관련 기술 분야에서 이해된다. 특정 아미노산은 유사한 수치 지수 또는 점수를 갖는 다른 아미노산으로 치환될 수 있으며 여전히 생물학적 활성이 유사한 폴리펩티드를 생성하는 것으로 알려져 있다. 각각의 아미노산에는 소수성 (hydrophobicity) 및 전하 특성에 기초하여 수치 지수가 부여되어 있다. 이들 지수는 이소류신 (+4.5); 발린 (+4.2); 류신 (+3.8); 페닐알라닌 (+2.8); 시스테인/시스틴 (+2.5); 메티오닌 (+1.9); 알라닌 (+1.8); 글리신 (-0.4); 트레오닌 (-0.7); 세린 (-0.8); 트립토판 (-0.9); 티로신 (-1.3); 프롤린 (-1.6); 히스티딘 (-3.2); 글루타메이트 (-3.5); 글루

타민 (-3.5); 아스파르테이트 (-3.5); 아스파라긴 (-3.5); 리신 (-3.9); 및 아르기닌 (-4.5)이다.

[0134] 아미노산의 상대적인 수치 특성 (hydropathic character)은 생성된 폴리펩티드의 2차 구조를 결정하며, 이는 결과적으로 효소, 기질, 수용체, 항체, 항원, 및 보조 인자와 같은 다른 분자와 폴리펩티드의 상호작용을 정의한다. 아미노산은 유사한 수치 지수를 갖는 다른 아미노산으로 치환될 수 있고 여전히 기능적으로 동등한 폴리펩티드를 획득할 수 있는 것으로 당 업계에 알려져 있다. 이러한 변경에서, 수치 지수가 ± 2 이내인 아미노산의 치환이 바람직하고, ± 1 이내의 것이 특히 바람직하고, ± 0.5 이내의 것이 더욱 특히 바람직하다.

[0135] 유사한 아미노산의 치환은 또한, 특히 이에 의해 생성된 생물학적 기능적 등가 폴리펩티드 또는 펩티드가 면역학적 실시양태에서 사용되도록 의도된 경우에, 친수성에 기초하여 이루어질 수 있다. 다음의 친수성 값이 아미노산 잔기에 할당 되어 있다: 아르기닌 (+3.0); 리신 (+3.0); 아스파르테이트 (+3.0 $\pm$ 1); 글루타메이트 (+3.0 $\pm$ 1); 세린 (+0.3); 아스파라긴 (+0.2); 글루타민 (+0.2); 글리신 (0); 프롤린 (-0.5 $\pm$ 1); 트레오닌 (-0.4); 알라닌 (-0.5); 히스티딘 (-0.5); 시스테인 (-1.0); 메티오닌 (-1.3); 발린 (-1.5); 류신 (-1.8); 이소류신 (-1.8); 티로신 (-2.3); 페닐알라닌 (-2.5); 트립토판 (-3.4). 아미노산은 유사한 친수성 값을 갖는 다른 것으로 치환될 수 있고, 여전히 생물학적으로 동등한, 특히 면역학적으로 동등한 폴리펩티드를 여전히 얻을 수 있는 것으로 이해된다. 이러한 변경에서, 친수성 값이 ± 2 이내인 아미노산의 치환이 바람직하고, ± 1 이내의 것이 특히 바람직하고, ± 0.5 이내의 것이 더욱 특히 바람직하다.

[0136] 상기 개략된 바와 같이, 아미노산 치환은 일반적으로 아미노산 측쇄 치환기의 상대적 유사성, 예를 들어 이의 소수성, 친수성, 전하, 크기 등에 기초한다. 전술한 다양한 특성을 고려한 예시적인 치환은 당업자에게 잘 알려져 있으며 (원래 잔기: 예시적인 치환) (Ala: Gly, Ser), (Arg: Lys), (Asn: Gln, His), (Asp: Glu, Cys, Ser), (Gln: Asn), (Glu: Asp), (Gly: Ala), (His: Asn, Gln), (He: Leu, Val), (Leu: Ile, Val), (Lys: Arg), (Met: Leu, Tyr), (Ser: Thr), (Thr: Ser), (Trp: Tyr), (Tyr: Trp, Phe), 및 (Val: Ile, Leu)를 포함한다. 따라서, 본 개시 내용의 실시양태는 상기 기재된 폴리펩티드의 기능적 또는 생물학적 등가물을 고려한다. 특히, 폴리펩티드의 실시양태는 관심 폴리펩티드와 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 그 이상의 서열 동일성을 갖는 변이체를 포함할 수 있다.

[0137] 용어 "백분율 (%) 서열 동일성"은 최대 백분율 서열 동일성을 달성하기 위해, 필요한 경우, 서열을 정렬하고 겹을 도입한 후, 기준 핵산 서열의 뉴클레오타이드 또는 아미노산과 동일한 후보 서열 중의 뉴클레오타이드 또는 아미노산의 백분율로 정의된다. 백분율 서열 동일성을 결정하기 위한 정렬은 예를 들어 BLAST, BLAST-2, ALIGN, ALIGN-2 또는 Megalign (DNASTAR) 소프트웨어와 같은 공개적으로 이용 가능한 컴퓨터 소프트웨어를 사용하여 당업자에게 다양한 방식으로 달성될 수 있다. 비교되는 서열의 전장에 걸쳐 최대 정렬을 달성하는데 필요한 임의의 알고리즘을 포함하여 정렬을 측정하기 위한 적절한 파라미터는 공지된 방법에 의해 결정될 수 있다.

[0138] 본원의 목적을 위해, 주어진 핵산 서열 D에 대해, 이와 함께, 또는 이에 대한(to, with, 또는 against) 주어진 뉴클레오타이드 또는 아미노산 서열 C의 % 서열 동일성 (또는 대안적으로는 주어진 서열 D에 대해, 이와 함께, 또는 이에 대한 (to, with, 또는 against) 특정 % 서열 동일성을 갖거나 포함하는 주어진 서열 C로 표현될 수 있음)은 다음과 같이 계산된다:

[0139] 분수 W/Z의 100 배,

[0140] 여기서 W는 서열 정렬 프로그램의 C 및 D의 정렬에서 그 프로그램에 의해 동일한 일치로 스코어링된 뉴클레오타이드 또는 아미노산의 수이고, 여기서 Z는 D의 뉴클레오타이드 또는 아미노산의 총 수이다. 서열 C의 길이가 서열 D의 길이와 동일하지 않으면, D에 대한 C의 % 서열 동일성은 C에 대한 D의 % 서열 동일성과 동일하지 않을 것이다.

[0141] 본원에 사용된 용어 "약제학적으로 허용되는 담체"는 임의의 표준 약제학적 담체, 예컨대 포스페이트 완충 염수 용액, 물 및 에멀전, 예컨대 오일/물 또는 물/오일 에멀전, 및 다양한 유형의 습윤제를 포함한다.

[0142] II. 조성물

[0143] 수많은 종양 조직, 예를 들어 인간 난소암에서 발견되는 높은 수준의 B7-H4 발현은 면역 억제를 매개하는데 있어서 B7-H4의 주요한 역할을 나타낸다. 또한, B7-H4를 발현하는 종양-관련 대식세포 (TAM)는 종양-관련 항원-특이적 T 세포 면역을 억제하는 것으로 밝혀졌다 (Kryczek, I. et al. (2006) "B7-H4 Expression Identifies A Novel Suppressive Macrophage Population In Human Ovarian Carcinoma," J. Exp. Med. 203(4):871-881). TAM에서 B7-H4 발현의 강도는 종양의 Treg 세포 수와 유의한 상관 관계가 있다. 또한, TAM 상에 발현된 B7-H4는 환자에서 낮은 결과와 관련이 있다 (Kryczek, I. et al. (2006) "B7-H4 Expression Identifies A Novel

Suppressive Macrophage Population In Human Ovarian Carcinoma," J. Exp. Med. 203(4):871-881). 또한, B7-H4는 바이러스 감염에서 면역 억제 효과를 발휘할 수 있는 골수성 유도 억제 세포 (MDSC)에서 발현될 수 있다 (Garg, A et al. (2017) "Human Immunodeficiency Virus Type-1 Myeloid Derived Suppressor Cells Inhibit Cytomegalovirus Inflammation through Interleukin-27 and B7-H4" Sci. Rep. Mar 24;7:44485). 자궁암에 대한 연구에서, 종양 미세 환경에서의 B7-H4 발현은 MDSC의 침투 증가와 관련이 있었다 (Vanderstraeten, A. et al. (2014) "Mapping the immunosuppressive environment in uterine tumors: implications for immunotherapy," Cancer Immunol. Immunother. Jun;63(6):545-57). 따라서, B7-H4는 암에서 면역 억제 신호를 발휘할 수 있는 종양 세포, TAM 및/또는 MDSC에서 발현될 수 있다.

[0144] 호중구는 감염에 대한 숙주 선천 방어의 주요 성분이며 또한 자가 면역 병인 및 만성 염증에 기여한다. 감염 동안 호중구는 염증 부위로 빠르게 이동하여 활성화되며, 활성 산소 종의 생성과 함께 항균 및 단백질분해 단백질에 의한 식균 작용, 사멸, 및 미생물 분해를 포함한 일련의 방어 메커니즘을 시작한다. 호중구는 또한 조직 파괴, 리모델링, 상처 치유, 및 다른 염증성 및 적응성 면역 성분의 조절에 참여한다. 수명이 짧기 때문에, 호중구는 골수 내의 골수성 전구 세포로부터의 팽창에 의해 감염 및 염증 동안 지속적으로 재공급되어야 한다. 시험관 내 B7-H4는 골수 유래 호중구 전구체의 성장을 억제하며, 이는 호중구 확장에서 B7-H4의 억제 기능을 시사한다 (Zhu, G. et al., Blood, 113:1759-1767 (2009)). 따라서, B7-H4 신호 전달을 조절하는 조성물이 제공된다.

[0145] A. B7-H4 서열

[0146] 일 실시양태는 B7-H4 폴리펩티드를 제공한다. 폴리펩티드는 전장 B7-H4의 아미노산 서열, 또는 이의 단편 또는 변이체, 또는 이의 융합 단백질을 포함할 수 있다.

[0147] 일 실시양태는 인간 B7-H4 단백질 또는 이의 폴리펩티드를 제공한다. 인간 B7-H4에 대한 서열은 당 업계에 공지되어 있다. 예를 들어, B7-H4에 대한 공통 서열은 다음과 같다.

```
1 MASLGQILFW SIISIIIIILA GAIALIIGFG ISGRHSITVT TVASAGNIGE DGILSCTFEP
61 DIKLSDIVIQ WLKEGVLGLV HEFKEGKDEL SEQDEMFRGR TAVFADQVIV GNASLRLKNV
121 QLTDAGTYKC YIITSKKGKN ANLEYKTGAF SMPEWVDYN ASSETLRCEA PRWFPQPTW
181 WASQVDQGAN FSEVSNTSFE LNSENVMTKV VSVLYNVTIN NTYSCMIEND IAKATGDIKV
241 TESEIKRRSH LQLLNSKASL CVSSFFAISW ALLPLSPYLM LK
```

[0148]

[0149] (서열 번호 1, Q7Z7D3 (VTCN1_HUMAN)), 여기서 아미노산 1 내지 27은 신호 서열이다 (그 전체가 참고로 포함되는 미국 특허 공개 번호 2016/0039905에 따라 밑줄이 그어져 있음). Sica 등은 아미노산 1 내지 20이 신호 서열을 구성함을 나타냈다. UniProtKB 수탁 #Q7Z7D3은 세포 외 도메인이 아미노산 25 내지 259를 포함함을 나타낸다.

[0150] 다른 실시양태는 마우스 B7-H4 단백질 및 폴리펩티드를 제공한다. 마우스 B7-H4의 서열은 당 업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 마우스 B7-H4에 대한 공통 서열은 다음과 같다.

```
MASLGQIIFWSIINIILLAGAIALIIGFGISGKHFITVTTFTSAGNIGEDGTLSTFEP
DIKLNGIVIQWLKEGIKGLVHEFKEGKDDLSQQHEMFRGRTAVFADQVWGNASLRLKNV
QLTDAGTYTCYIRTSKKGKNANLEYKTGAFSMPEINVDYNASSESLRCEAPRWFPQPTVA
WASQVDQGANFSEVSNTSFELNSENVTMKWSVLYNVTINNTYSCMIENDIAKATGDIKV
TDSEVKRRSQQLLLNSGSPSCVFSSAFVAGWALLSLSCCLMLR
```

[0151]

[0152] (서열 번호 2, Q7TSP5 (VTCN1_MOUSE))는 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)

[0153] 1. 항-B7-H4 항체 서열

[0154] a. B1A1 서열

[0155] 일 실시양태는 하이브리도마 클론 B1A1에 의해 생성되고, 2개의 경쇄 및 2개의 중쇄를 함유하고 B7-H4에 특이적으로 결합하는 무린 단일 클론 항체를 제공한다.

[0156] i. 경쇄

[0157] 일 실시양태는 B7-H4에 특이적으로 결합하는 다음 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 경쇄를 갖는 무린 단일 클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다:

DIVMTOSHFKFMSTSVGDRVSITC KASODVRTAVAW YOOKPGOSPKLLIY STSYRYT GV
PDRFTGSGSGTEFTFTIS SVQAEDLAVYYCOOYYVTPLTFGAGTKLELK (서열 번호 3)

서열 번호 3의 CDR은 굵게 표시되고 밑줄이 그어져 있으며 다음과 같다:

CDR1 **KASQDVRTAVA** (서열 번호 4);

CDR2 **STSYRYT** (서열 번호 5); 및

CDR3 **QYYVTPLT** (서열 번호 6).

다른 실시양태는 경쇄 (서열 번호 3)를 암호화하는 핵산을 제공한다.

경쇄 (서열 번호 3)를 암호화하는 예시적인 핵산은 다음과 같다:

GACATTGTGATGACCCAGTCTCACAAATTCATGTCCACATCAGTAGGAGACAGGGTC
AGTATCACCTGCAAGGCCAGTCAGGATGTGAGAACTGCTGTAGCCTGGTATCAACA
GAAACCAGGACAATCTCCTAACTACTGATTTACTCGACATCCTACCGGTACACTGG
AGTCCCTGATCGCTTCACTGGCAGTGGATCTGGGACGGAATTCATTTACCATCAG
CAGTGTGCAGGCTGAAGACCTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAATATTATGTTACTCC
GCTCACGTTCCGGTGCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA (서열 번호 7).

ii. 중쇄

일 실시양태는 다음 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 중쇄를 갖고, B7-H4에 특이적으로 결합하는 무린 단일 클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다:

EVOLOOSGTVLARPGASVKMSCKASGYTFT SYWMH WIKORPGOGLEWI GAIYPGNSD
TKYNOKFKDKAKLIAVT SASTAYMEL SSLTNEDSAVYYCTSTVRNVMDYWGQTSV
TVSS (서열 번호 8).

서열 번호 8의 CDR은 굵게 표시되고 밑줄이 그어져 있으며 다음과 같다:

CDR1 **SYWMH** (서열 번호 9);

CDR2 **AIYPGNSDTKYNQKFKDK** (서열 번호 10); 및

CDR3 **TVRNVMDY** (서열 번호 11).

다른 실시양태는 중쇄 (서열 번호 8)를 암호화하는 핵산을 제공한다. 중쇄 (서열 번호 8)를 암호화하는 예시적인 핵산은 다음과 같다:

GAGGTTCAGCTCCAGCAGTCTGGGACTGT GCTGGCAAGGCCTGGGGCTTC AGTGAA
GATGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTTACCAGCTACTGGATGCACTGGATAAA
ACAGAGGCCTGGACAGGGTCTGGAATGGATTGGCGCTATTTATCCTGGAAATAGTG
ATACTAAATACAACCAGAAGTTCAAGGACAAGGCCAACTGACTGCAGTCACATCT
GCCAGCACTGCCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGACAAATGAGGACTCTGCGGTCTA
TTACTGTACATCTACGGTACGGAATGTTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGT
CACCGTCTCCTCA (서열 번호 12).

일 실시양태는 서열 번호 4, 5 및 6에 따른 CDR을 갖는 경쇄를 갖는 항체, 바람직하게는 단일 클론 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공하고, B7-H4에 특이적으로 결합한다.

일 실시양태는 서열 번호 9, 10 및 11에 따른 CDR을 갖는 중쇄를 갖는 항체, 바람직하게는 단일 클론 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공하고, B7-H4에 특이적으로 결합한다.

- [0173] 일 실시양태는 서열 번호 4, 5 및 6에 따른 CDR을 갖는 경쇄 및 서열 번호 9, 10 및 11에 따른 CDR을 갖는 중쇄를 갖는 항체, 바람직하게는 단일 클론 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공하고, B7-H4에 특이적으로 결합한다.
- [0174] 일 실시양태는 서열 번호 3과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 및 서열 번호 8과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 중쇄를 갖는 항체, 바람직하게는 단일 클론 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공하고, B7-H4에 특이적으로 결합한다.
- [0175] **b. B1H1 서열**
- [0176] 일 실시양태에서 무린 단일 클론 항체는 하이브리도마 클론 B1H1에 의해 생성되고 2개의 경쇄 및 2개의 중쇄를 함유한다.
- [0177] **i. 경쇄**
- [0178] 일 실시양태는 다음 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 경쇄를 갖는 무린 단일 클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다:
- EQIMTQ SPSSMSASLGDRITITCOATODIVKSLNW YQOKPGKPP SFLIYYTAOLAEGVP S
RFSGSGSGSDYSLTI SNLESEDFADYY CLOFYEFPTIFGGGKLEIK (서열 번호 13).
- [0179]
- [0180] 서열 번호 13의 CDR은 굵게 표시되고 밑줄이 그어져 있으며 다음과 같다:
- CDR1 **QATQDIVKSLN** (서열 번호 14);
CDR2 **YTAQLAE** (서열 번호 15); 및
CDR3 **LQFYEFPT** (서열 번호 16).
- [0181]
- [0182] 다른 실시양태는 경쇄 (서열 번호 13)를 암호화하는 핵산을 제공한다.
- [0183] 경쇄 (서열 번호 13)를 암호화하는 예시적인 핵산은 다음과 같다:
- GAAATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTATGTCTGCATCTCTGGGAGACAGAATA
ACCATCACTTGCCAGGCAACTCAAGACATTGTTAAGAGTTTAAACTGGTATCAACAA
AAACCAGGGAAACCCCTTCATTCTGATCTATTATACAGCTCAACTGGCAGAAGGG
GTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGTCAGACTATTCTCTGACAATCAGC
AACCTGGAGTCTGAAGATTTTGCAGACTATTACTGTCTACAGTTTTATGAGTTTCCTC
CGACGTTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA (서열 번호 17).
- [0184]
- [0185] 일 실시양태는 다음 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 불변 도메인을 갖고, B7-H4에 특이적으로 결합하는 단일 클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다:
- RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
DSKDSTYSLSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC (서열 번호 18).
- [0186]
- [0187] **ii. 인간화 경쇄**
- [0188] 일 실시양태는 다음 아미노산 서열 중 하나와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 인간화 경쇄 가변 도메인을 갖는 항-B7-H4 단일 클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다:
- [0189] 인간화 B1H1 VL1:
- DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQATQDIVKSLNWYQOKPGKPPKFLIYYTAQLAEGVPS
RFSGSGSGTDYTLTIS SLQSEDFATYYCLQFYEFPTIFGGGKVEIK (서열 번호 19)
- [0190]

- [0191] 인간화 B1H1 VL2:
- DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQATQDIVKSLNWFYQQKPGKPPKFLIYYTAQLAEGVPS
RFSGSGSGTDYTLTIS SLQPEDFATYYCLQFYEFPPTFGGGTKVEIK (서열 번호 20)
- [0192]
- [0193] 인간화 B1H1 VL3:
- DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQATQDIVKSLNWFYQQKPGKAPKFLIYYTAQLAEGVPS
RFSGSGSGTDYTLTIS SLQPEDFATYYCLQFYEFPPTFGGGTKVEIK (서열 번호 21)
- [0194]
- [0195] 인간화 B1H1 VL4:
- DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQATQDIVKSLNWFYQQKPGKPPKFLIYYTAQLAEGVPS
RFSGSGSGTDFLTITISLQPEDFATYYCLQFYEFPPTFGGGTKVEIK (서열 번호 22)
- [0196]
- [0197] 인간화 B1H1 VL5:
- DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQATQDIVKSLNWFYQQKPGKPPKFLIYYTAQLAEGVPS
RFSGSGSGTDYTLTISLQPEDFATYYCLQFYEFPPTFGGGTKVEIK (서열 번호 23)
- [0198]
- [0199] 일 실시양태는 다음 아미노산 서열 중 하나와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 인간화 경쇄를 갖는 항-B7-H4 단일 클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다:
- [0200] 전장 B1H1 경쇄 변이체 1:
- DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQATQDIVKSLNWFYQQKPGKPPKFLIYYTAQLAEGVPS
RFSGSGSGTDYTLTISLQSEDFATYYCLQFYEFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD
EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLT
SKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC (서열 번호 24)
- [0201]
- [0202] 전장 B1H1 경쇄 변이체 2:
- DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQATQDIVKSLNWFYQQKPGKPPKFLIYYTAQLAEGVPS
RFSGSGSGTDYTLTISLQPEDFATYYCLQFYEFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD
EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLT
SKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC (서열 번호 25)
- [0203]
- [0204] 전장 B1H1 경쇄 변이체 3:
- DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQATQDIVKSLNWFYQQKPGKAPKFLIYYTAQLAEGVPS
RFSGSGSGTDYTLTISLQPEDFATYYCLQFYEFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD
EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLT
SKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC (서열 번호 26)
- [0205]
- [0206] 전장 B1H1 경쇄 변이체 4:
- DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQATQDIVKSLNWFYQQKPGKPPKFLIYYTAQLAEGVPS
RFSGSGSGTDFLTITISLQPEDFATYYCLQFYEFPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD
EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLT
SKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC (서열 번호 27)
- [0207]

[0208] 전장 B1H1 경쇄 변이체 5:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCQATQDIVKSLNWYQQKPGKPPKFLIYYTAQLAEGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQFYEFPPFTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD
EQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSLTTL
SKADYEKHK VYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC (서열 번호 28)

[0209]

[0210] iii. 중쇄

[0211] 일 실시양태는 다음 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 중쇄를 갖고, B7-H4에 특이적으로 결합하는 무린 단일 클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다:

EVOLOQSGTVLARPGASVKMSCKVSGYPFT SYWMHW VKORPGOGLEWI GAIPGKS
DTEYNPNFKGK AKLTAVTSATTAYMELSSLTNE DSAVYYCTS TWTHYFDY WGOGTTL
TVSS (서열 번호 29).

[0212]

[0213] 서열 번호 29의 CDR은 굵게 표시되고 밑줄이 그어져 있으며 다음과 같다:

CDR1 SYWMH (서열 번호 9);
CDR2 AIYPGKSDTEYNPNFKG (서열 번호 30); 및
CDR3 TVRNVMDY (서열 번호 11).

[0214]

[0215] 다른 실시양태는 중쇄 (서열 번호 29)를 암호화하는 핵산을 제공한다. 중쇄 (서열 번호 29)를 암호화하는 예시적인 핵산은 다음과 같다:

GAGGTTCACTCCAGCAGTCTGGGACTGTTCTGGCAAGGCCTGGGGCTTCAGTGAAG
ATGTCCTGCAAGGTTTCTGGCTACCCCTTTACCAGCTACTGGATGCACTGGGTAAAA
CAGAGGCCTGGACAGGGTCTGGAATGGATTGGCGCTATTTATCCTGGAAAAAGTGA
CACTGAATACAACCCGAACCTCAAGGGCAAGGCCAAACTGACTGCAGTCACATCTG
CCACCACTGCCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGACAAATGAGGACTCTGCGGTCTATT
ACTGTACAAGTACCTGGACCCACTACTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCA
CAGTCTCTCTCA (서열 번호 31).

[0216]

[0217] 일 실시양태는 다음 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 중쇄 불변 도메인을 갖고, B7-H4에 특이적으로 결합하는 무린 단일 클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다:

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
DELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호 32).

[0218]

[0219] 밑줄이 그어져 있고 굵게 표시된 아미노산은 돌연변이체 서열과 상이한 아미노산을 나타낸다.

[0220] 다른 실시 형태는 하기 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 돌연변이체 중쇄 불변 도메인을 제공한다:

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEKTKISKAKGQPREPQVYTLPP
SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호 33)

밀줄이 그어져 있고 굵게 표시된 아미노산은 야생형 서열과 상이한 아미노산을 나타낸다.

iv. 인간화 중쇄

일 실시양태는 다음 아미노산 서열 중 하나와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 인간화 중쇄 가변 도메인을 갖는 항-B7-H4 단일 클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다:

인간화 B1H1 VH1:

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYPFTSYWMHWVRQAPGQGLEWIGAIYPGKSD
TEYAPKFQGRVTLTADTSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTSTWTHYFDYWGQGTTTVT
SS (서열 번호 34)

인간화 B1H1 VH2:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYPFTSYWMHWVRQAPGQGLEWMGAIYPGKS
DTEYAQKFQGRVTLTADTSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTSTWTHYFDYWGQGTTTVT
VSS (서열 번호 35)

인간화 B1H1 VH3:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYPFTSYWMHWVRQAPGQGLEWMGAIYPGKS
DTEYAQKFQGRVTLTADTSTSTAYMELSSLRSED TATYYCTSTWTHYFDYWGQGTTTVT
VSS (서열 번호 36)

인간화 B1H1 VH4:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYPFTSYWMHWVRQAPGQGLEWMGAIYPGKS
DTEYAQKFQGRVTLTADTSTSTAYMELSSLRSED TATYYCTSTWTHYFDYWGQGTTTVT
VSS (서열 번호 37)

일 실시양태는 다음 아미노산 서열 중 하나와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 인간화 중쇄를 갖는 항-B7-H4 단일 클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다:

중쇄 B1H1 변이체 1:

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYPFTSYWMHWVRQAPGQGLEWIGAIYPGKSD
TEYAPKFQGRVTLTADTSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTSTWTHYFDYWGQGTTTVT
SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL
GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP
SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호 38)

[0236] 중쇄 B1H1 변이체 2:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYPFTSYWMHWVRQAPGQGLEWMGAIYPGKS
DTEYAQKFQGRVTLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTSTWTHYFDYWGQGTTVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSWT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPEL
LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호 39)

[0237]

[0238] 중쇄 B1H1 변이체 3:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYPFTSYWMHWVRQAPGQGLEWMGAIYPGKS
DTEYAQKFQGRVTLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTATYYCTSTWTHYFDYWGQGTTVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSWT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPEL
LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호 40)

[0239]

[0240] 중쇄 B1H1 변이체 4:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYPFTSYWMHWVRQAPGQGLEWMGAIYPGKS
DTEYAQKFQGRVTLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTATYYCTSTWTHYFDYWGQGTTVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSWT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPEL
LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호 41)

[0241]

[0242] 다른 실시양태에서, 단일 클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 다음 아미노산 서열 중 하나와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 인간화 중쇄를 갖는다:

[0243] 중쇄 B1H1 돌연변이 변이체 1:

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYPFTSYWMHWVRQAPGQGLEWIGAIYPGKSD
TEYAPKFQGRVTLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTSTWTHYFDYWGQGTTVT
SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL
GGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLT
VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호 42);

[0244]

[0245] 중쇄 B1H1 돌연변이 변이체 2:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYPFTSYWMFIWVRQAPGQGLEWMGAIYPGKS
DTEYAQKFQGRVTLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTSTW_mYFDYWGQGTTVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSWT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPEL
LGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQ VYT
LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호 43);

[0246]

[0247] 중쇄 B1H1 돌연변이 변이체 3:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYPFTSYWMFIWVRQAPGQGLEWMGAIYPGKS
DTEYAQKFQGRVTLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTATYYCTSTWTHYFDYWGQGTTYT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSWT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPEL
LGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQ VYT
LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호 44); 및

[0248]

[0249] 중쇄 B1H1 돌연변이 변이체 4:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGVPFTSYMHWVRQAPGQGLEWMGAIYPGKS
DTEYAQKFQGRVTLTADTSTSTAYMELSSLRSEDTATYYCTSTWTHYFDYWGQGTTVT
VSSASTKGPSVFPLAPS SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSWT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPEL
LGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQ VYT
LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호 45).

[0250]

[0251] 일 실시양태는 서열 번호 14, 15 및 16에 따른 CDR을 갖는 경쇄를 갖는 항-B7H4 항체, 바람직하게는 단일 클론 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0252] 일 실시양태는 서열 번호 9, 11 및 30에 따른 CDR을 함유하는 중쇄를 갖는 항-B7H4 항체, 바람직하게는 단일 클론 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0253] 일 실시양태는 서열 번호 14, 15 및 16에 따른 CDR을 함유하는 경쇄 및 서열 번호 9, 11 및 30에 따른 CDR을 함유하는 중쇄를 갖는 항-B7H4 항체, 바람직하게는 단일 클론 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0254] 일 실시양태는 서열 번호 13과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 및 서열 번호 29와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 중쇄를 갖는 항-B7H4 항체, 바람직하게는 단일 클론 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0255] 다른 실시양태는 서열 번호 19, 20, 21, 22 또는 23 중 어느 하나와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 및 서열 번호 34, 35, 36 또는 37 중 어느 하나와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인을 갖는 항-B7H4 항체, 바람직하게는 단일 클론 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0256] 일 실시양태는 서열 번호 24, 25, 26, 27 또는 28 중 어느 하나에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번

호 38, 39, 40 또는 41 중 어느 하나에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 갖는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0257] 또 다른 실시양태는 서열 번호 24, 25, 26, 27 또는 28 중 어느 하나에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 42, 43, 44 또는 45 중 어느 하나에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 갖는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0258] 일 실시양태는 2개의 경쇄 및 2개의 중쇄를 갖는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공하며, 여기서 2개의 경쇄는 서열 번호 24, 25, 26, 27 또는 28로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리펩티드, 또는 서열 번호 24, 25, 26, 27 또는 28과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 그 이상의 서열 동일성을 갖는 이의 변이체를 포함하고, 2개의 중쇄는 서열 번호 38, 39, 40 또는 41로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리펩티드, 또는 서열 번호 38, 39, 40 또는 41과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 그 이상의 서열 동일성을 갖는 이의 변이체를 포함하고, 여기서 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 B7-H4에 결합한다.

[0259] 또 다른 실시양태는 2개의 경쇄 및 2개의 중쇄를 갖는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공하며, 여기서 2개의 경쇄는 서열 번호 24, 25, 26, 27 또는 28로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리펩티드, 또는 서열 번호 24, 25, 26, 27 또는 28과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 그 이상의 서열 동일성을 갖는 이의 변이체를 포함하고, 2개의 중쇄는 서열 번호 42, 43, 44 또는 45로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리펩티드, 또는 서열 번호 42, 43, 44 또는 45와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 그 이상의 서열 동일성을 갖는 이의 변이체를 포함하고, 여기서 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 B7-H4에 결합한다.

[0260] c. B1H3 서열

[0261] 일 실시양태에서, 무린 단일 클론 항체는 하이브리도마 클론 B1H3에 의해 생성되고, 2개의 경쇄 및 2개의 중쇄를 함유하고 B7-H4에 특이적으로 결합한다.

[0262] i. 경쇄

[0263] 일 실시양태는 다음 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 경쇄를 갖는 항-B7-H4 무린 단일 클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다:

EQMTQSPSSMSASLGDTITITC OATODIVKSLN WYQOKPGKPPSFLI YYTTOLAE GVP
RFSGSGSGSDYSLTISNLDSEDFADYY CLOFYEFPTFGGGKLEIK (서열 번호 46)

[0264] 서열 번호 46의 CDR은 굵게 표시되고 밑줄이 그어져 있으며 다음과 같다:

CDR1 QATQDIVKSLN (서열 번호 14);
CDR2 YYTTQLAE (서열 번호 47); 및
CDR3 LQFYEFPT (서열 번호 16).

[0266] 다른 실시양태는 경쇄 (서열 번호 46)를 암호화하는 핵산을 제공한다.

[0268] 경쇄 (서열 번호 46)를 암호화하는 예시적인 핵산은 다음과 같다:

GAAATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTATGTCTGCATCTCTGGGAGACACAATA
ACCATCACTTGCCAGGCAACTCAAGACATTGTTAAGAGTTTAAACTGGTATCAACAA
AAACCAGGGAAACCCCTTCATTCCTGATCTATTATACAACACTCAACTGGCAGAAGGG
GTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGGGTCAGACTATTCTCTGACAATCAGC
AACCTGGACTCTGAAGATTTTGCAGACTATTACTGTCTACAGTTTTATGAGTTTCCTC
CGACGTTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA (서열 번호 48).

[0270] ii. 중쇄

[0271] 일 실시양태는 다음 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 중쇄를 갖는 항-B7-H4 무린 단일 클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다:

EVQLOQSGTVLARPGASVKMSCKASGYTFS SYWMH WVKORPGOGLEWI GAIYPGKS
DTSYNOKFOG KAKLTAVTSASTAEMELTSLTNEDSAVYYCTS TWTHYFDY WGOGTTL
 TVSS (서열 번호 49).

서열 번호 49의 CDR은 굵게 표시되고 밑줄이 그어져 있으며 다음과 같다:

CDR1 SYWMH (서열 번호 9);
 CDR2 AIYPGKSDTEYNPNFKG (서열 번호 50); 및
 CDR3 TVRNVMDY (서열 번호 11).

다른 실시양태는 중쇄 (서열 번호 49)를 암호화하는 핵산을 제공한다.

중쇄 (서열 번호 49)를 암호화하는 예시적인 핵산은 다음과 같다:

GAGGTTTCAGCTCCAGCAGTCTGGGACTGTTCTGGCAAGGCCTGGGGCTTCAGTGAAG
 ATGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTTTCCAGCTACTGGATGCACTGGGTAAAA
 CAGAGGCCTGGACAGGGTCTGGAATGGATTGGCGCTATTTATCCTGGAAAAAGTGA
 TACTAGCTACAACCAGAAGTTCCAGGGCAAGGCCAAACTGACTGCAGTCACATCTG
 CCAGCACTGCCTTCATGGAGCTCACCAGCCTGACAAATGAGGACTCTGCGGTCTATT
 ACTGTACAAGTACCTGGACCCACTACTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCA
 CAGTCTCCTCA (서열 번호 51).

일 실시양태는 서열 번호 14, 16 및 47에 따른 CDR을 함유하는 경쇄를 갖는 항-B7H4 항체, 바람직하게는 단일 클론 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

일 실시양태는 서열 번호 9, 11 및 50에 따른 CDR을 함유하는 중쇄를 갖는 항-B7H4 항체, 바람직하게는 단일 클론 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

일 실시양태는 서열 번호 14, 16 및 47에 따른 CDR을 함유하는 경쇄 및 서열 번호 9, 11 및 50에 따른 CDR을 함유하는 중쇄를 갖는 항-B7H4 항체, 바람직하게는 단일 클론 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

일 실시양태는 서열 번호 46과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 및 서열 번호 49와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 중쇄를 갖는 항-B7H4 항체, 바람직하게는 단일 클론 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

d. B1H10 서열

일 실시양태에서, 항-B7H4 무린 단일 클론 항체는 하이브리도마 클론 B1H10에 의해 생성되고 2개의 경쇄 및 2개의 중쇄를 함유한다.

i. 경쇄

일 실시양태는 다음 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 경쇄를 갖는 항-B7H4 무린 단일 클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다:

DIOMTOTT SSL SASLGDRVTISCRASODISNYLNW YQOKPDGTIKLLIY YTSRLHS GVPS
RFSGSGSGSDYSLTISNLEOEDIATYEC OOGNTLPWT FGGGTKLEFK (서열 번호 52).

서열 번호 52의 CDR은 굵게 표시되고 밑줄이 그어져 있으며 다음과 같다:

CDR1 RASQDISNYLN (서열 번호 53);
 CDR2 YTSRLHS (서열 번호 54); 및
 CDR3 QQGNTLPWT (서열 번호 55).

다른 실시양태는 경쇄 (서열 번호 52)를 암호화하는 핵산을 제공한다.

[0290] 경쇄 (서열 번호 52)를 암호화하는 예시적인 핵산은 다음과 같다:

GATATCCAGATGACACAACTACATCCTCCCTGTCTGCCTCTCTGGGAGACAGAGTC
 ACCATCAGTTGCAGGGCAAGTCAGGACATTAGCAATTATTTAAACTGGTATCAGCAG
 AAACCAGATGGAACATATAAACTCCTGATCTATTACACATCAAGATTACATTCAGGA
 GTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGGCTCGGATCAGATTATTCTCTCACCATTAGC
 AACCTGGAGCAAGAAGATATTGCCACTTACTTTTGCCAACAGGGTAATACGCTTCCG
 TGGACGTTCTGGTGGAGGCACCAAGCTGGAATTCAA (서열 번호 56).

[0291]

[0292] 일 실시양태는 다음 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 불변 도메인을 갖는 항-B7H4 단일 클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKTIKLLIYYTSRLHSGVPSR
 FSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQGNTLPWTFGQGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSD
 EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSLTIL
 SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열 번호 57)

[0293]

[0294] ii. 인간화 B1H10 경쇄

[0295] 다른 실시양태에서, 항-B7H4 단일 클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 다음 아미노산 서열 중 하나와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 인간화 경쇄 가변 도메인을 갖는다:

[0296] 인간화 B1H10 VL1:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKTIKLLIYYTSRLHSGVPSR
 FSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQGNTLPWTFGQGKLEIK (서열 번호 58)

[0297]

[0298] 인간화 B1H10 VL2:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPS
 RFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQGNTLPWTFGQGKLEIK (서열 번호 59)

[0299]

[0300] 인간화 B1H10 VL3:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPS
 RFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQGNTLPWTFGQGKLEIK (서열 번호 60)

[0301]

[0302] 인간화 B1H10 VL4:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPS
 RFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQGSTLPWTFGQGKLEIK (서열 번호 61)

[0303]

[0304] 일 실시양태는 다음 아미노산 서열 중 하나와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 인간화 경쇄를 갖는 항-B7H4 단일 클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다:

[0305] 인간화 B1H10 경쇄 변이체 1:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPS
 RFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQGNTLPWTFGQGKLEIKRTVAAPSVFIFPPS
 DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSLT
 TL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열 번호 62)

[0306]

[0307] 인간화 B1H10 경쇄 변이체 2:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPS
RFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQGQTLPTWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS
DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSSTL
TLISKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열 번호 63)

[0308]

[0309] 인간화 B1H10 경쇄 변이체 3:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVPS
RFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYFCQQGSTLPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSD
EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSSTLTL
SKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (서열 번호 64)

[0310]

[0311] iii. 중쇄

[0312] 일 실시양태는 다음 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 중쇄를 갖는 항-B7H4 무린 단일 클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다:

EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFT DYYMNWVRQSHGKSLEWI GRVNPSNGG
TNYNOKFKG KATLTVDKSLSTAYMOLSSLTSEDSAVYYCA RRHNYADF WGOQTTLTV
SS (서열 번호 65).

[0313]

[0314] 서열 번호 65의 CDR은 굵게 표시되고 밑줄이 그어져 있으며 다음과 같다:

CDR1 DYYMN (서열 번호 66);
CDR2 RVNPSN GGTNYN QKFKG (서열 번호 67); 및
CDR3 RHNYADF (서열 번호 68).

[0315]

[0316] 다른 실시양태는 중쇄 (서열 번호 65)를 암호화하는 핵산을 제공한다. 중쇄 (서열 번호 65)를 암호화하는 예시적인 핵산은 다음과 같다:

GAGGTCCAGCTGCAACAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAA
GATGTCCTGTAAGGCTTCTGGATACACATTCAGTACTACTACATGAACTGGGTGAG
GCAGAGTCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATT GGACGTGTTAATCCTAGCAATGGTG
GTACTAACTACAACCAGAAATTC AAGGGCAAGGCCACATTGACAGTAGACAAATCC
CTCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTAT
TACTGTGCAAGACGACATAACTACGCAGACTTCTGGGGCCAAGGCACCACTCTCAC
AGTCTCCTCA (서열 번호 69).

[0317]

[0318] iv. 인간화 B1H10 중쇄

[0319] 일 실시양태는 다음 아미노산 서열 중 하나와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 인간화 중쇄 가변 도메인 변이체를 갖는 항-B7H4 단일 클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다:

[0320]

인간화 B1H10 VH1:

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGRVNPSNGG
TNYAQKFQGRVITLVDKSTSTAYMELSSLRSEDYAVYYCARRHNYADFWGQGTITVTV
SS (서열 번호 70)

[0321]

[0322] 인간화 B1H10 VH2:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWMGRVNPAN
GGTNYAQKFQGRVTLTVDTSTSTAYMELSSLRSED¹AVYYCARRHNYADFWGQGT²TV
TVSS (서열 번호 71)

[0323]

[0324] 인간화 B1H10 VH3:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWMGRVNPSSG
GTNYAQKFQGRVTLTVDTSTSTAYMELSSLRSED¹AVYYCARRHNYADFWGQGT²TVT
VSS (서열 번호 72)

[0325]

[0326] 인간화 B1H10 VH4:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWMGRVNPSSG
GTNYAQKFQGRVTLTVDTSTSTAYMELSSLRSED¹AVYYCARRHNYADFWGQGT²TVT
VSS (서열 번호 73)

[0327]

[0328] 인간화 B1H10 VH5:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWMGRVNPSSG
GTNYAQKFQGRVTLTVDTSTSTAYMELSSLRSED¹AVYYCARRHNYADFWGQGT²TVT
VSS (서열 번호 74)

[0329]

[0330] 일 실시양태는 다음 아미노산 서열 중 하나와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 인간화 중쇄 변이체를 갖는 항-B7H4 단일 클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다:

[0331] 인간화 B1H10 중쇄 변이체 1:

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWIGRVNPSSGG
TNYAQKFQGRVTLTVDKSTSTAYMELSSLRSED¹AVYYCARRHNYADFWGQGT²TVTV
SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT³SWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSVSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL
GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK⁴TISKAKGQPREPQVYTLPP
SRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK⁵TPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호 75)

[0332]

[0333] 인간화 B1H10 중쇄 변이체 2:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFDYYMNWVRQAPGQGLEWMGRVNPAN
GGTNYAQKFQGRVTLTVDTSTSTAYMELSSLRSED¹AVYYCARRHNYADFWGQGT²TV
TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT³SWNSGALTSGVHTFPAV
LQSSGLYSLSVSWTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE
LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK⁴TISKAKGQPREPQVYT
LPSSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK⁵TPPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호 76)

[0334]

[0335] 인간화 B1H10 중쇄 변이체 3:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQGLEWMGRVNPSSG
GTNYAQKFQGRVTLTVDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRHNYADFWGQGTTVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSWT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPEL
LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTL
PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLT
VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호 77)

[0336]

[0337] 인간화 B1H10 중쇄 변이체 4:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQGLEWMGRVNPSSG
GTNYAQKFQGRVTLTVDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRHNYADFWGQGTTVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSWT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPEL
LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTL
PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLT
VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호 78)

[0338]

[0339] 인간화 B1H10 중쇄 변이체 5:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQGLEWMGRVNPSSG
GTNYAQKFQGRVTLTVDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRHNYADFWGQGTTVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSWT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPEL
LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTL
PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLT
VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호 79)

[0340]

[0341] 일 실시양태는 다음 아미노산 서열 중 하나와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 인간화 돌연변이 중쇄 변이체를 갖는 항-B7H4 단일 클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다:

[0342] 인간화 돌연변이 B1H10 중쇄 변이체1:

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQGLEWIGRVNPSSG
TNYAQKFQGRVTLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRHNYADFWGQGTTVT
SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL
GGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPLPEEKTISKAKGQPREPQ VYTL
PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLT
VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호 80)

[0343]

[0344] 인간화 돌연변이 B1H10 중쇄 변이체2:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQGLEWMGRVNPAN
GGTNYAQKFQGRVTLTVDTSTSTAYMELSSLRSED~~T~~AVYYCARRHNYADFWGQGTTV
TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV
LQSSGLYSLSSWT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE
LLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEK~~T~~ISKAKGQPREPQVY
TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK~~T~~TPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호 81)

[0345]

[0346] 인간화 돌연변이 B1H10 중쇄 변이체3:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQGLEWMGRVNPSSG
GTNYAQKFQGRVTLTVDTSTSTAYMELSSLRSED~~T~~AVYYCARRHNYADFWGQGTTVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSWT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL
LGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEK~~T~~ISKAKGQPREPQVYT
LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK~~T~~TPPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호 82)

[0347]

[0348] 인간화 돌연변이 B1H10 중쇄 변이체4:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQGLEWMGRVNPSNG
GTNYAQKFQGRVTLTVDTSTSTAYMELSSLRSED~~T~~AVYYCARRHNYADFWGQGTTVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSWT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL
LGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEK~~T~~ISKAKGQPREPQVYT
LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK~~T~~TPPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호 83)

[0349]

[0350] 인간화 돌연변이 B1H10 중쇄 변이체5:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMNWVRQAPGQGLEWMGRVNPSSG
GTNYAQKFQGRVTLTVDTSTSTAYMELSSLRSED~~T~~AVYYCARRHNYADFWGQGTTVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSWT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL
LGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPLPEEK~~T~~ISKAKGQPREPQVYT
LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK~~T~~TPPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호 84)

[0351]

[0352] 일 실시양태는 서열 번호 53, 54 또는 55에 따른 CDR을 함유하는 경쇄를 갖는 항-B7H4 항체, 바람직하게는 단일 클론 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0353] 일 실시양태는 서열 번호 66, 67 또는 68에 따른 CDR을 함유하는 중쇄를 갖는 항-B7H4 항체, 바람직하게는 단일 클론 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

- [0354] 일 실시양태는 서열 번호 53, 54 또는 55에 따른 CDR을 함유하는 경쇄 및 서열 번호 66, 67 또는 68에 따른 CDR을 함유하는 중쇄를 갖는 항-B7H4 항체, 바람직하게는 단일 클론 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.
- [0355] 일 실시양태는 서열 번호 52와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 및 서열 번호 65와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 중쇄를 갖는 항-B7H4 항체, 바람직하게는 단일 클론 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.
- [0356] 다른 실시양태는 서열 번호 58, 59, 60 또는 61 중 어느 하나와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 가변 도메인 및 서열 번호 70, 71, 72, 73 또는 74 중 어느 하나와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인을 갖는 항-B7H4 항체, 바람직하게는 단일 클론 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.
- [0357] 일 실시양태는 서열 번호 62, 63 또는 64 중 어느 하나에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 75, 76, 77, 78 또는 79 중 어느 하나에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 갖는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.
- [0358] 또 다른 실시양태는 서열 번호 62, 63 또는 64 중 어느 하나에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 80, 81, 82, 83 또는 84 중 어느 하나에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 갖는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.
- [0359] 일 실시양태는 2개의 경쇄 및 2개의 중쇄를 갖는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공하며, 여기서 2개의 경쇄는 서열 번호 62, 63 또는 64로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리펩티드, 또는 서열 번호 62, 63 또는 64와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 그 이상의 서열 동일성을 포함하는 이의 변이체를 포함하고, 2개의 중쇄는 서열 번호 75, 76, 77, 78 또는 79로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리펩티드, 또는 서열 번호 75, 76, 77, 78 또는 79와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 그 이상의 서열 동일성을 갖는 이의 변이체를 포함한다.
- [0360] 또 다른 실시양태는 2개의 경쇄 및 2개의 중쇄를 갖는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공하며, 여기서 2개의 경쇄는 서열 번호 62, 63 또는 64로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리펩티드, 또는 서열 번호 62, 63 또는 64와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 그 이상의 서열 동일성을 갖는 이의 변이체를 포함하고, 2개의 중쇄는 서열 번호 80, 81, 82, 83 또는 84로 이루어진 군으로부터 선택된 폴리펩티드, 또는 서열 번호 80, 81, 82, 83 또는 84와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 그 이상의 서열 동일성을 갖는 이의 변이체를 포함한다.
- [0361] **e. B2E6 서열**
- [0362] 일 실시양태에서, 항-B7H4 무린 단일 클론 항체는 하이브리도마 클론 B2E6에 의해 생성되고 2개의 경쇄 및 2개의 중쇄를 함유한다.
- [0363] **i. 경쇄**
- [0364] 일 실시양태는 다음 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 경쇄를 갖는 항-B7H4 무린 단일 클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다:
- ETYMTQSHKIMSTS VGDRYTIT CKASODVRTAWWYQOKPGQ SPKLLIS SASYOYITGV
PDRFTGSGSGTDFTFTIS SLQAEDLAVYYCHOYYNTPLTF GAGTKLELR (서열 번호 85).
- [0365]
- [0366] 서열 번호 85의 CDR은 굵게 표시되고 밑줄이 그어져 있으며 다음과 같다:
- CDR1 **KASQDVRTAVA** (서열 번호 4);
CDR2 SASYQYT (서열 번호 86); 및
CDR3 HQYYNTPLT (서열 번호 87).
- [0367]
- [0368] 다른 실시양태는 경쇄 (서열 번호 85)를 암호화하는 핵산을 제공한다.

[0369] 경쇄 (서열 번호 85)를 암호화하는 예시적인 핵산은 다음과 같다:

GAAACTGTGATGACCCAGTCTCACAAAATCATGTCCACTTCAGTAGGAGACAGGGT
CACCATCACCTGCAAGGCCAGTCAGGATGTGAGAACTGCTGTGGCCTGGTATCAAC
AGAAACCAGGACAATCTCCTAAATTACTAATTCCTCGGCATCCTACCAATACACTG
GAGTCCCTGATCGCTTCACTGGCAGTGGATCTGGGACGGATTTCACTTTACCATCA
GCAGTTTGAGGCTGAAGACCTGGCAGTTTATTACTGTCATCAGTATTATAATACTC
CGCTCACGTTCGGTGCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAGA (서열 번호 88).

[0370]

[0371] ii. 중쇄

[0372] 일 실시양태는 다음 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 중쇄를 갖는 항-B7H4 무린 단일 클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다:

EVOIQQSGTVLARPGASVKMSCKASGYTFT SYWMH WVKORPGGLEWI GAIPGKS
DTYNOKFEG KAKLTAVTSDSTAYMDLSSLTNEDSAVYYCTS SVRNAMDY WGQTS
VTVSS (서열 번호 89).

[0373]

[0374] 서열 번호 89의 CDR은 굵게 표시되고 밑줄이 그어져 있으며 다음과 같다:

CDR1 SYWMH (서열 번호 9);
CDR2 AIYPGKSDTT YNQKFE G (서열 번호 90); 및
CDR3 SVRNAMDY (서열 번호 91).

[0375]

[0376] 다른 실시양태는 중쇄 (서열 번호 89)를 암호화하는 핵산을 제공한다. 중쇄 (서열 번호 89)를 암호화하는 예시적인 핵산은 다음과 같다:

GAGGTTC AGCTCC AGCAGTCTGGGACTGT GCTGGCAAGGCCTGGGGCTTC AGTGAA
GATGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTACCAGCTACTGGATGCACTGGGTAAA
ACAGAGGCCTGGACAGGGTCTGGAATGGATTGGCGCTATTTATCCTGGAAAAAGTG
ATACTACCTACAACCAGAAGTTTCGAGGGCAAGGCCAACTGACTGCAGTCACATCT
GACAGCACAGCCTACATGGATCTCAGTAGCCTGACAAATGAGGACTCTGCGGTCTAT
TACTGTACATCTTCGGTTCGGAATGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTC
ACCGTCTCCTCA (서열 번호 92).

[0377]

[0378] 일 실시양태는 서열 번호 4, 86 및 87에 따른 CDR을 갖는 경쇄를 갖는 항-B7H4 항체, 바람직하게는 단일 클론 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0379] 일 실시양태는 서열 번호 9, 90 및 91에 따른 CDR을 갖는 중쇄를 갖는 항-B7H4 항체, 바람직하게는 단일 클론 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0380] 일 실시양태는 서열 번호 4, 86 및 87에 따른 CDR을 함유하는 경쇄 및 서열 번호 9, 90 및 91에 따른 CDR을 함유하는 중쇄를 갖는 항-B7H4 항체, 바람직하게는 단일 클론 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0381] 일 실시양태는 서열 번호 85와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 및 서열 번호 89와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 중쇄를 갖는 항-B7H4 항체, 바람직하게는 단일 클론 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0382] f. B4B3 서열

[0383] 일 실시양태에서, 항-B7H4 무린 단일 클론 항체는 하이브리도마 클론 B4B3에 의해 생성되고 2개의 경쇄 및 2개의 중쇄를 함유한다.

[0384] i. 경쇄

[0385] 일 실시양태는 다음 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 경쇄를 갖는 항-B7H4 무린 단일 클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다:

DVLMTOTPLSLPVS LGGOASISC RSSOIIVHSNGNTYLEW YLOKPGQSPKLLI YKVSNR
FSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYC FOGSHVPWT FGGGTKLEIK (서열
 번호 93)

[0386]

[0387] 서열 번호 93의 CDR은 굵게 표시되고 밑줄이 그어져 있으며 다음과 같다;

CDR1 **RSSQIIVHSNGNTYLE** (서열 번호 94);
 CDR2 **KVSNRFS** (서열 번호 95); 및
 CDR3 **FQGSHPWT** (서열 번호 96).

[0388]

[0389] 다른 실시양태는 경쇄 (서열 번호 93)를 암호화하는 핵산을 제공한다.

[0390] 경쇄 (서열 번호 93)를 암호화하는 예시적인 핵산은 다음과 같다:

GATGTTTTGATGACCCAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGAGGTCAAGCCT
 CCATCTCTTGCAGATCTAGTCAGATCATTGTACATAGTAATGGAAACACCTATTTAG
 AATGGTACCTGCAGAAACCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTGATCTACAAAGTTTCCA
 ACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTC
 CACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTACTGCTTTCAAG
 GTTCACATGTTCCGTGGACGTTCCGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA (서열
 번호 97).

[0391]

[0392] ii. 중쇄

[0393] 일 실시양태는 다음 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 중쇄를 갖는 항-B7H4 무린 단일 클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다:

QVQLQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFI SYWMHW VKORPGQGLEWI GEIDPSDSY
ITYYNOKFKGKATLTVDKSSSTAYMOLSSLTSEP SAVYYCARRKT WDWYFDVW
GAGTTVTSS (서열 번호 98).

[0394]

[0395] 서열 번호 98의 CDR은 굵게 표시되고 밑줄이 그어져 있으며 다음과 같다:

CDR1 **SYWMH** (서열 번호 99);
 CDR2 **EIDPSDSYITYYNQFKG** (서열 번호 99); 및
 CDR3 **RKTWDWYFDV** (서열 번호 100).

[0396]

[0397] 다른 실시양태는 중쇄 (서열 번호 98)를 암호화하는 핵산을 제공한다. 중쇄 (서열 번호 98)를 암호화하는 예시적인 핵산은 다음과 같다:

CAGGTCCAGCTGCAGCAGCCTGGGGCTGAAGTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAA
 GCTGTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCATTAGCTACTGGATGCACTGGGTGAA
 GCAGAGGCCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATCGGAGAGATTGATCCTTCTGATAGTT
 AACTTACTACAATCAAAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGACAAATCCT
 CCAGCACAGCCTACATGCAACTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATT
 ACTGTGCAAGAAGGAAAACCTGGGACTGGTACTTCGATGTCTGGGGCGCAGGGACC
 ACGGTCACCGTCTCCTCA (서열 번호 101).

[0398]

[0399] 일 실시양태는 서열 번호 94, 95 및 96에 따른 CDR을 함유하는 경쇄를 갖는 항-B7H4 항체, 바람직하게는 단일

클론 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0400] 일 실시양태는 서열 번호 9, 99 및 100에 따른 CDR을 함유하는 중쇄를 갖는 항-B7H4 항체, 바람직하게는 단일 클론 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0401] 일 실시양태는 서열 번호 94, 95 및 96에 따른 CDR을 함유하는 경쇄 및 서열 번호 9, 99 및 100에 따른 CDR을 함유하는 중쇄를 갖는 항-B7H4 항체, 바람직하게는 단일 클론 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0402] 일 실시양태는 서열 번호 93과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 및 서열 번호 98과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 중쇄를 갖는 항-B7H4 항체, 바람직하게는 단일 클론 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0403] **g. B4E11 서열**

[0404] 일 실시양태에서, 항-B7H4 무린 단일 클론 항체는 하이브리도마 클론 B4E11에 의해 생성되고 2개의 경쇄 및 2개의 중쇄를 함유한다.

[0405] **i. 경쇄**

[0406] 일 실시양태는 다음 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 경쇄를 갖는 항-B7H4 무린 단일 클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다:

[0407] DIVMT QSHKFMSTS VGDRYTIT CKASOD VSTA VAWY OOKPGO SPKLLIS SASYRYTGV
PDRFTGSGSGTDFTFTISSVOAEDLAVYYC OOHYSTPT FGGGTKLEIR (서열 번호 102).

[0408] 서열 번호 102의 CDR은 굵게 표시되고 밑줄이 그어져 있으며 다음과 같다:

[0409] CDR1 KASQDVSTAVA (서열 번호 103);
CDR2 SASYRYT (서열 번호 104); 및
CDR3 **QQHYSTPT** (서열 번호 105).

[0410] 다른 실시양태는 경쇄 (서열 번호 102)를 암호화하는 핵산을 제공한다.

[0411] 경쇄 (서열 번호 102)를 암호화하는 예시적인 핵산은 다음과 같다:

[0412] GACATTGTGATGACCCAGTCTCACAAATTCATGTCCACATCAGTAGGAGACAGGGTC
ACTATCACCTGCAAGGCCAGTCAGGATGTGAGTACTGCTGTAGCCTGGTATCAACAG
AAACCAGGACAGTCTCCTAAACTACTGATTTCTCGGCATCCTACCGGTACACTGGA
GTCCCTGATCGCTTCACTGGCAGTGGATCTGGGACGGATTTCACTTTACCATCAGC
AGTGTGCAGGCTGAAGACCTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAACATTATAGTACTCCG
ACGTTCCGGT GGAGGC ACCAAGCTGGAAAT CAGA (서열 번호 106).

[0413] **ii. 중쇄**

[0414] 일 실시양태는 다음 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 중쇄를 갖는 항-B7H4 무린 단일 클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다:

[0415] EVOLOQSGTVLARPGASVKMSCKASGYTFT SYWMH WVKERPGLGLEWI GAIYPGDS
TRYNOKFKG RAKLTAVTSANTAYMELSSLTNDSDAVFYCTC TTAGVLDY WGOGTSV
TVSS (서열 번호 107).

[0416] 서열 번호 107의 CDR은 굵게 표시되고 밑줄이 그어져 있으며, 다음과 같다:

[0417] CDR1 **SYWMH** (서열 번호 9);
CDR2 **AIYPGDS** **TRYNOKFKG** (서열 번호 108); 및
CDR3 **TTAGVLDY** (서열 번호 109).

[0418] 다른 실시양태는 중쇄 (서열 번호 107)를 암호화하는 핵산을 제공한다. 중쇄 (서열 번호 107)를 암호화하는 예시적인 핵산은 다음과 같다:

GAGGTTC AGCTCC AGCAGTCTGGGACTGT GCTGGC AAGGCCTGGGGCTTC AGTGAA
GATGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTTACCAGCTACTGGATGCACTGGGTAAA
AGAGAGGCCTGGAC AGGGTCTGGAAT GGATT GCGCTATTTATCCTGGAGAT AGTG
ATACTAGGTATAATCAGAAAGTT CAAGGGC AGGGCC AAAGTACTGCTGC AGTCACATCT
GCCAACACTGCCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGACAAATGATGACTCTGCGGTCTTC
TACTGTACATGTACTACGGCTGGTGTGTTTGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTC
ACCGTCTCCTCA (서열 번호 110).

[0419]

[0420] 일 실시양태는 서열 번호 103, 104 및 105에 따른 CDR을 함유하는 경쇄를 갖는 항-B7H4 항체, 바람직하게는 단일 클론 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0421] 일 실시양태는 서열 번호 9, 108 및 109에 따른 CDR을 함유하는 중쇄를 갖는 항-B7H4 항체, 바람직하게는 단일 클론 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0422] 일 실시양태는 서열 번호 103, 104 및 105에 따른 CDR을 함유하는 경쇄 및 서열 번호 9, 108 및 109에 따른 CDR을 함유하는 중쇄를 갖는 항-B7H4 항체, 바람직하게는 단일 클론 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다

[0423] 일 실시양태는 서열 번호 102와 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 및 서열 번호 107과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 중쇄를 갖는 항-B7H4 항체, 바람직하게는 단일 클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0424] h. B6C8 서열

[0425] 일 실시양태에서, 항-B7H4 무린 단일 클론 항체는 하이브리도마 클론 B6C8에 의해 생성되고 2개의 경쇄 및 2개의 중쇄를 함유한다.

[0426] i. 경쇄

[0427] 일 실시양태는 다음 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 경쇄를 갖는 항-B7H4 무린 단일 클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다:

DVVMTOTPLSLPVS LGDOASISC TSSOSIVHGNGNTYLEW YLOKPGOSP KLLI YKVSNR
FSGVPDRF SGSGSGTDF TLKISRVEAEDLGV YYCFOGSHVPYTF GGG TKLEIK
(서열 번호 111).

[0428]

[0429] 서열 번호 111의 CDR은 굵게 표시되고 밑줄이 그어져 있으며 다음과 같다:

CDR1 TSSQSI VHNGNTYLE (서열 번호 112);
CDR2 KVS NRFS (서열 번호 95); 및
CDR3 **FQ** **GSHV** **PYT** (서열 번호 113).

[0430]

[0431] 다른 실시양태는 경쇄 (서열 번호 111)를 암호화하는 핵산을 제공한다.

[0432] 경쇄 (서열 번호 111)를 암호화하는 예시적인 핵산은 다음과 같다:

GATGTTGTGATGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCAGGCC
TCCATCTCTTGCACATCTAGTCAGAGCATTGTACATGGTAATGGAAACACCTATTTA
GAATGGTACCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTGATCTACAAAGTTTCC
AACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTC
ACACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTACTGCTTTCAA
GGTTCACATGTTCCGTACACGTTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA
(서열 번호 114).

[0433]

[0434] ii. 중쇄

[0435] 일 실시양태는 다음 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 중쇄를 갖는 항-B7H4 무린 단일 클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다:

OVOLQOPGAELVKPGASVKLSCKASGYSFTSYWMN WVKORPGRGLEWIGRIHPSDSE
THYNQKFKSKATLTVDKSSSTAYIQLSSLTSEP SAVYF CARYGLFYGNDGYAMDHWG
QGTSVTVSS (서열 번호 115).

[0436]

[0437] 서열 번호 115의 CDR은 굵게 표시되고 밑줄이 그어져 있으며 다음과 같다:

CDR1 **SYWMN** (서열 번호 116);
CDR2 **RIHPSDSETHYNQKFKS** (서열 번호 117); 및
CDR3 **YGLFYGNDGYAMDH** (서열 번호 118).

[0438]

[0439] 다른 실시양태는 중쇄 (서열 번호 115)를 암호화하는 핵산을 제공한다. 중쇄 (서열 번호 115)를 암호화하는 예시적인 핵산은 다음과 같다:

CAGGTCCAACTGCAGCAGCCTGGGGCTGAACTGGT GAAGCCTGGGGCTTC AGTGAA
GCTGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACTCTTTCACCAGCTACTGGATGAACTGGGTGAA
GCAGAGGCCTGGACGAGGCCTCGAGT GGATTGGAAGGATTC ATCCTTCTGAT AGTG
AAACTCACTACAATCAAAAGTTCAAGAGCAAGGCCACACTGACTGTAGACAAATCC
TCCAGCACAGCCTACATCCAACCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTAT
TTTTGTGCAAGATACGGGCTCTTCTATGGTAACGACGGATATGCTATGGACCACTGG
GGTCAAGGAACCTCAG (서열 번호 119).

[0440]

[0441] 일 실시양태는 서열 번호 97, 116 및 117에 따른 CDR을 함유하는 경쇄를 갖는 항-B7H4 항체, 바람직하게는 단일 클론 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0442] 일 실시양태는 서열 번호 118, 119 및 120에 따른 CDR을 함유하는 중쇄를 갖는 항-B7H4 항체, 바람직하게는 단일 클론 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0443] 일 실시양태는 서열 번호 97, 114 및 115에 따른 CDR을 함유하는 경쇄 및 서열 번호 118, 119 및 120에 따른 CDR을 함유하는 중쇄를 갖는 항-B7H4 항체, 바람직하게는 단일 클론 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0444] 일 실시양태는 서열 번호 113과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 및 서열 번호 117과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 중쇄를 갖는 항체, 바람직하게는 단일 클론 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0445]

i. B9H1 서열

[0446] 일 실시양태에서, 항-B7H4 무린 단일 클론 항체는 하이브리도마 클론 B9H1에 의해 생성되고 2개의 경쇄 및 2개

의 중쇄를 함유한다.

i. 경쇄

일 실시양태는 다음 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 경쇄를 갖는 항-B7H4 무린 단일 클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다:

DIQMTOTT SSL SASLGDRV TISC RASODISF YLNW YQOKPDGT VKLLIY YTSRLHS GVPS
RFSGSGSGTDYSLTISNLEOEDIATYE COOGNTLPWTF GGGTKLEIK (서열 번호 120).

서열 번호 120의 CDR은 굵게 표시되고 밑줄이 그어져 있으며 다음과 같다:

CDR1 RASQDISFYLN (서열 번호 121);
CDR2 YTSRLHS (서열 번호 54); 및
CDR3 QQGNTLPWT (서열 번호 55).

다른 실시양태는 경쇄 (서열 번호 120)를 암호화하는 핵산을 제공한다.

경쇄 (서열 번호 120)를 암호화하는 예시적인 핵산은 다음과 같다:

GATATCCAGATGACACAGACTACATCCTCCCTGTCTGCCTCTCTGGGAGACAGAGTC
ACCATCAGTTGCAGGGCAAGTCAGGACATTAGCTTTTATTTAAACTGGTATCAGCAG
AAACCAGATGGAAGTGTAACTCCTGATCTACTACACATCAAGATTACACTCAGGA
GTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGGAACAGATTATTCTCTCACCATTAGC
AACCTGGAGCAAGAAGATATTGCCACTTACTTTTGCCAACAGGGTAATACACTTCCG
TGGACGTTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA (서열 번호 122).

ii. 중쇄

일 실시양태는 다음 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 중쇄를 갖는 항-B7H4 무린 단일 클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다:

EVQLQDSGPPELVKPGASVKMSCKASGYTFT DYYMN WVKOSH GKSLEWI GRVNPSNG
GTS YNOKFKGK ATLTVDKSL SAAYMOLN SLTSEP SAVYY CARRHNPYD YWGOGTTL
TVSS (서열 번호 123).

서열 번호 123의 CDR은 굵게 표시되고 밑줄이 그어져 있으며 다음과 같다:

CDR1 DYYMN (서열 번호 66);
CDR2 RVNPSN GGTS YNQKFKG (서열 번호 124); 및
CDR3 RHNYPDY (서열 번호 125).

다른 실시양태는 중쇄 (서열 번호 125)를 암호화하는 핵산을 제공한다. 중쇄 (서열 번호 125)를 암호화하는 예시적인 핵산은 다음과 같다:

GAGGTCCAGCTGCAACAGTCTGGACCTGAACTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAA
GATGTCCTGTAAAGGCTTCTGGATACACATTCACTGACTACTACATGAACTGGGTGAA
GCAGAGTC ATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATT GGACGT GTTAATCCT AGCAATGGT G
GTACTAGCT ACAACC AGAAGTTC AAGGGC AAGGCC ACATTGAC AGTAGACAAATCC
CTCAGCGCAGCCTATATGCAGCTCAACAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTAT
TACTGTGCAAGAAGGCATAACTACCCTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCAC
AGTCTCCTCA (서열 번호 126).

일 실시양태는 서열 번호 54, 55 및 121에 따른 CDR을 함유하는 경쇄를 갖는 항-B7H4 항체, 바람직하게는 단일

클론 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0463] 일 실시양태는 서열 번호 66, 124 및 125에 따른 CDR을 함유하는 중쇄를 갖는 항-B7H4 항체, 바람직하게는 단일 클론 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0464] 일 실시양태는 서열 번호 54, 55 및 121에 따른 CDR을 함유하는 경쇄 및 서열 번호 66, 124 및 125에 따른 CDR을 함유하는 중쇄를 갖는 항-B7H4 항체, 바람직하게는 단일 클론 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0465] 일 실시양태는 서열 번호 120과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 및 서열 번호 123과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 중쇄를 갖는 항-B7H4 항체, 바람직하게는 단일 클론 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0466] j. B10D7 서열

[0467] 일 실시양태에서, 항-B7H4 무린 단일 클론 항체는 하이브리도마 클론 B10D7에 의해 생성되고 2개의 경쇄 및 2개의 중쇄를 함유한다.

[0468] i. 경쇄

[0469] 일 실시양태는 다음 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 경쇄를 갖는 항-B7H4 단일 클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다:

[0470] EIQMTQ₁SPSSMSASLGDRIITITCOATODIVKSLNW₁YQOKPGKPPSFLIYYTAOLAEGVP₁S
RFSGSGSGSDYSLTI SNLESEDFADYYCLOF YEFPPTE₁GGGTKLEIK (서열 번호 13).

[0471] 서열 번호 13의 CDR은 굵게 표시되고 밑줄이 그어져 있으며 다음과 같다:

CDR1 QATQDIVKSLN (서열 번호 14);

CDR2 YTAQLAE (서열 번호 15); 및

[0472] CDR3 LQFYEPPT (서열 번호 16).

[0473] 다른 실시양태는 경쇄 (서열 번호 13)를 암호화하는 핵산을 제공한다.

[0474] 경쇄 (서열 번호 13)를 암호화하는 예시적인 핵산은 다음과 같다:

GAAATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTATGTCTGCATCTCTGGGAGACAGAATA
ACCATCACTTGCCAGGCAACTCAAGACATTGTTAAGAGTTTAAACTGGTATCAACAA
AAACCAGGGAAACCCCTTCATTCCTGATCTATTATACAGCTCAACTGGCAGAAGGG
GTCCCGTCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGGGTCAGACTATTCTCTGACAATCAGC
AACCTGGAGTCTGAAGATTTTGCAGACTATTACTGTCTACAGTTTTATGAGTTTCCTC
CGACGTTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAA (서열 번호 127).

[0475]

[0476] ii. 중쇄

[0477] 일 실시양태는 다음 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 중쇄를 갖는 항-B7H4 무린 단일 클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다:

EVOLQOSGTVLARPGASVKMSCKASGYPFT₁SYWMHW₁VKORPGOGLEWI₁GAIPGNSD₁
TRYNP₁NFKG₁KANLTAVTSATTAYMELSSLTNEESAVYYCT₁STWTHYFDY₁WGQGTILT₁
VSS (서열 번호 128).

[0478]

[0479] 서열 번호 128의 CDR은 굵게 표시되고 밑줄이 그어져 있으며 다음과 같다:

CDR1 SYWMH (서열 번호 9);

CDR2 AIYPGNSDTRYNP₁NFKG₁ (서열 번호 129); 및

[0480] CDR3 TWTHYFDY (서열 번호 130).

[0481] 다른 실시양태는 중쇄 (서열 번호 128)를 암호화하는 핵산을 제공한다. 중쇄 (서열 번호 128)를 암호화하는 예시적인 핵산은 다음과 같다:

GAGGTTC AGCTCC AGCAGTCTGGGACTGT GCTGGC AAGGCCTGGGGCTTC AGTGAA
GATGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACCCCTTTACCAGCTACTGGATGCACTGGGTAAA
GCAGAGGCCTGGACAGGGTCTGGAATGGATTGGCGCTATTTATCCTGGAAATAGTG
ATACTAGGTACAACCCGAATTTCAAGGGCAAGGCCAACCTGACTGCAGTCACATCT
GCCACCACTGCCTACATGGAGCTCAGCAGCCTGACAAATGAGGAATCTGCGGTCTA
TTACTGTACAAGTACCTGGACCCACTACTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCT
CACAGTCTCCTCA (서열 번호 131).

[0482]

[0483] 일 실시양태는 서열 번호 14, 15 및 16에 따른 CDR을 함유하는 경쇄를 갖는 항-B7H4 항체, 바람직하게는 단일 클론 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0484] 일 실시양태는 서열 번호 9, 129 및 130에 따른 CDR을 함유하는 중쇄를 갖는 항-B7H4 항체, 바람직하게는 단일 클론 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0485] 일 실시양태는 서열 번호 14, 15 및 16에 따른 CDR을 함유하는 경쇄 및 서열 번호 9, 129 및 130에 따른 CDR을 함유하는 중쇄를 갖는 항-B7H4 항체, 바람직하게는 단일 클론 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0486] 일 실시양태는 서열 번호 13과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 경쇄 및 서열 번호 128과 적어도 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖는 중쇄를 갖는 항-B7H4 항체, 바람직하게는 단일 클론 항체, 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0487] 2. 항체 조성물

[0488] 개시된 B7-H4-결합 분자는 항체 또는 이의 항원 결합 단편일 수 있다. 개시된 항체 및 이의 항원 결합 단편은 임의의 클래스의 전체 면역 글로불린 (즉, 온전한 항체), 이의 단편, 및 적어도 항체의 항원 결합 가변 도메인을 함유하는 합성 단백질을 포함한다. 일부 실시양태에서, 개시된 분자는 적어도 항체 중쇄의 가변 도메인뿐만 아니라 항체 경쇄를 둘 다 함유한다. 다른 실시양태에서, 이러한 분자는 중쇄의 CH₁, 힌지, CH₂, CH₃ 및 CH₄ 영역 중 하나 이상 (특히, CH₁ 및 힌지 영역, 또는 CH₁, 힌지 및 CH₂ 영역, 또는 CH₁, 힌지, CH₂ 및 CH₃ 영역)을 추가로 포함할 수 있다. 항체는 IgM, IgG, IgD, IgA 및 IgE, 및 IgG₁, IgG₂, IgG₃ 및 IgG₄를 포함한 임의의 이소타입을 포함한 임의의 클래스의 면역 글로불린으로부터 선택될 수 있다. 일부 실시양태에서, 불변 도메인은 항체가 세포독성 활성을 나타내는 것이 바람직한 보체 고정 불변 도메인이고, 클래스는 전형적으로 IgG₁이다. 이러한 세포독성 활성이 바람직하지 않은 다른 실시양태에서, 불변 도메인은 IgG₂ 또는 IgG₄ 클래스일 수 있다. 항체는 하나 이상의 클래스 또는 이소타입으로부터의 서열을 포함할 수 있고, 원하는 이펙터 기능을 최적화하기 위해 특정 불변 도메인을 선택하는 것은 당업계의 일반적인 기술 범위에 있다.

[0489] 가변 도메인은 항체마다 서열이 상이하며, 그의 특정 항원에 대한 각각의 특정 항체의 결합 및 특이성에 사용된다. 그러나, 가변성은 보통 항체의 가변 도메인을 통해 균일하게 분포되지는 않는다. 그것은 전형적으로 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 모두에서 상보성 결정 영역 (CDR) 또는 초가변 영역으로 불리는 3개의 세그먼트에 집중되어 있다. 가변 도메인의 보다 고도로 보존된 부분을 프레임워크 (FR)라 한다. 천연 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인은 각각 4개의 FR 영역을 포함하고, 베타-시트 구성을 주로 채택하고, 이는 3개의 CDR에 의해 연결되어, 베타-시트 구조를 연결하거나 일부의 경우 베타-시트 구조의 일부를 형성하는 루프 시트를 형성한다. 각 쇄의 CDR은 FR 영역에 의해 서로 근접하게 유지되고, 다른 사슬의 CDR과 함께 항체의 항원 결합 부위의 형성에 기여한다.

[0490] 생체 활성을 갖는 항체의 단편이 또한 개시된다. 비변형된 항체 또는 항체 단편과 비교하여 단편의 활성이 유의미하게 변경되거나 손상되지 않는 한, 단편은 다른 서열에 부착되든 아니든, 특정 영역 또는 특정 아미노산 잔기의 삽입, 결실, 치환, 또는 다른 선택된 변형을 포함한다.

[0491] 기술은 또한 B7-H4에 특이적인 단일쇄 항체의 생산에 적합할 수 있다. 단일쇄 항체의 생산 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 단일쇄 항체는 짧은 펩티드 링커를 사용하여 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인을 함께 융합하여 단일 분자상의 항원 결합 부위를 재구성함으로써 생성될 수 있다. 하나의 가변 도메인의 C-말단이 15 내지 25개

의 아미노산 펩티드 또는 링커를 통해 다른 가변 도메인의 N-말단에 테더링되는 단일쇄 항체 가변 단편 (scFv) 은 항원 결합 또는 결합의 특이성을 크게 방해하지 않으면서 전개되었다. 링커는 중쇄 및 경쇄가 그들의 적합한 형태 배향으로 함께 결합할 수 있도록 선택된다.

[0492] 2개의 단일쇄 가변 단편 (di-scFv)은 2개의 scFv를 연결함으로써 조작될 수 있다. 이는 2개의 VH 및 2개의 VL 영역을 갖는 단일 펩티드 사슬을 생성하여 탠덤 scFv를 생성함으로써 수행될 수 있다. ScFv는 또한 2개의 가변 영역이 함께 접히기에 너무 짧은 링커 펩티드 (약 5개의 아미노산)로 설계되어 scFv가 이량체화되도록 할 수 있다. 이 유형이 디아바디라고 알려져 있다. 디아바디는 상응하는 scFv보다 최대 40배 더 낮은 해리 상수를 갖는 것으로 나타났으며, 이는 표적에 대해 훨씬 높은 친화도를 갖는 것을 의미한다. 더 짧은 링커 (하나 또는 두 개의 아미노산)는 삼량체 (트리아바디 또는 트리바디)의 형성을 초래한다. 테트라바디도 생산되었다. 그들은 표적에 대해 디아바디보다도 더 높은 친화력을 보인다.

[0493] 일 실시양태는 실질적으로 균질한 항체 집단으로부터 수득된 단일 클론 항체를 제공하는데, 즉 집단 내의 개별 항체는 항체 분자의 작은 서브 세트에 존재할 수 있는 가능한 자연 발생 돌연변이를 제외하고는 동일하다. 단일 클론 항체는, 원하는 길항 활성을 나타내는 한, 중쇄 및/또는 경쇄의 일부가 특정 종으로부터 유래되거나 특정 항체 클래스 또는 서브클래스에 속하는 항체에서 상응하는 서열과 동일하거나 상동성이지만, 사슬(들)의 나머지는 다른 종으로부터 유래되거나 다른 항체 클래스 또는 서브클래스에 속하는 항체에서 상응하는 서열과 동일하거나 상동성인 "키메라" 항체를 포함한다.

[0494] 실시 형태에서, 인간 B7-H4에 특이적으로 결합하는 항체 및 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0495] 일 실시양태는 B1A1, B1H1, B1H3, B1H10, B2E6, B4B2, B4E11, B6C8, B9H1 및 B10D7로 이루어진 군으로부터의 하이브리도마에 의해 생산된 항체를 제공한다.

[0496] **a. 항체**

[0497] 면역 조절제는 항체일 수 있다. 적합한 항체는 당 업계에 공지되어 있거나 당업자에 의해 제조될 수 있다. B7-H4에 대한 핵산 및 폴리펩티드 서열은 당 업계에 공지되어 있으며, 예시적인 단백질 서열이 상기에 제공되어 있다. 서열은 하기에 보다 상세히 논의되는 바와 같이, 당업자에 의해 B7-H4에 특이적인 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제조하는데 사용될 수 있다. 따라서, 항체, 또는 항원 결합 단편은 B7-H4 신호 전달의 작용제 또는 길항제일 수 있다.

[0498] B7-H4에 특이적인 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 활성 (즉, 작용제 또는 길항제)은 당 업계에 공지된 기능적 분석법을 사용하여 결정될 수 있으며, 하기에 논의된 분석법을 포함한다. 전형적으로 분석은 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 B7-H4를 통한 신호 전달을 증가 (즉, 작용제) 또는 감소 (즉, 길항제) 하는지를 결정하는 것을 포함한다. B7-H4 신호 전달이 억제 면역 반응을 야기하기 때문에, B7-H4를 작동시키는 것은 면역 반응을 억제 또는 감소시킨다. 길항적인 B7-H4 신호 전달은 면역 억제 반응을 억제하여 면역 반응의 전반적인 증가를 초래한다.

[0499] 일부 실시양태에서, 개시된 항체 및 이의 항원 결합 단편은 B7-H4에 면역 특이적으로 결합한다. 일부 실시양태에서, 항체는 B7-H4의 세포 외 도메인에 결합한다.

[0500] 예를 들어, B7-H4에 면역 특이적으로 결합할 수 있고:

[0501] (I) 세포 (특히 살아있는 세포)의 표면에 배열되고;

[0502] (II) 세포 (특히 살아있는 세포)의 표면에 내인성 농도로 배열되고;

[0503] (III) 살아있는 세포의 표면에 배열되고, B7-H4와 이의 리간드 사이의 결합을 조절하고;

[0504] (IV) 살아있는 세포의 표면에 배열되고, B7-H4에 의한 면역 억제를 감소 또는 억제하고;

[0505] (V) 살아있는 세포의 표면에 배열되고, B7-H4에 의한 면역 억제를 유도 또는 향상시키고;

[0506] (VI) 살아있는 세포의 표면에 배열되며, 여기서 세포는 종양 세포이고;

[0507] (VII) I 내지 IV 및 VI의 조합;

[0508] (VIII) I 내지 III 및 V 내지 IV의 조합; 및

[0509] (IX) 살아있는 골수성 또는 림프성 유래 암 세포 (AML 또는 ALL)의 표면에 배열되고, 세포사멸 및 분화를 향상

시켜 암 줄기 세포의 자가 재생을 감소시키는 분자가 제공된다.

- [0510] 일부 실시양태에서, 분자는 B7-H4 발현 세포의 다른 메커니즘을 통해 항체 의존성 세포 세포독성 (ADCC), 보체 의존적 세포독성 (CDC) 또는 세포사멸을 유도할 수 있다.
- [0511] B7-H4에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제조하기 위해, 정제된 단백질, 폴리펩티드, 단편, 융합체, 또는 에피토프를 B7-H4 또는 이의 핵산 서열로부터 발현된 폴리펩티드에 사용할 수 있다. 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 당 업계에 공지된 임의의 적합한 방법, 예컨대 하기에 보다 상세히 논의된 방법을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0512] **i. 인간 및 인간화 항체**
- [0513] 많은 비인간 항체 (예를 들어, 마우스, 랫트, 또는 토끼에서 유래된 항체)는 인간에게 자연적으로 항원성이므로, 인간에게 투여될 때 바람직하지 않은 면역 반응을 일으킬 수 있다. 따라서, 방법에서 인간 또는 인간화 항체의 사용은 인간에게 투여된 항체가 바람직하지 않은 면역 반응을 유발할 가능성을 감소시키는 역할을 한다.
- [0514] 내인성 면역 글로불린 생성이 없는 상태에서, 면역화를 통해 인간 항체의 완전한 레퍼토리를 생산할 수 있는 트랜스제닉 동물 (예를 들어, 마우스)이 사용될 수 있다. 예를 들어, 키메라 및 생식선 돌연변이 마우스에서 항체 중쇄 결합 영역 (J(H)) 유전자의 동형 접합 결실은 내인성 항체 생산을 완전히 억제하는 것으로 설명되었다. 이러한 생식선 돌연변이 마우스에서 인간 생식선 면역 글로불린 유전자 어레이의 전달은 항원 공격시 인간 항체의 생산을 초래할 것이다.
- [0515] 임의로, 항체는 다른 종에서 생성되고 인간에서 투여하기 위해 "인간화"된다. 비인간 (예를 들어, 뮤린) 항체의 인간화 형태는 비인간 면역 글로불린에서 유래된 최소 서열을 함유하는 키메라 면역 글로불린, 면역 글로불린 사슬 또는 이의 단편 (예를 들어, Fv, Fab, Fab', F(ab')₂, 또는 항체의 다른 항원-결합 서브시퀀스)이다. 인간화 항체는 수용자 항체의 상보성 결정 영역 (CDR)으로부터의 잔기가, 원하는 특이성, 친화력 및 능력을 갖는 비인간 중 (공여자 항체), 예컨대 마우스, 랫트, 또는 토끼의 CDR로부터의 잔기로 대체된 인간 면역 글로불린 (수용자 항체)을 포함한다. 일부 경우에, 인간 면역 글로불린의 Fv 프레임워크 잔기는 상응하는 비인간 잔기로 대체된다. 인간화 항체는 또한 수용자 항체 또는 수입 (imported) CDR 또는 프레임워크 서열에서 발견되지 않는 잔기를 함유할 수 있다. 일반적으로, 인간화 항체는 CDR 영역의 전부 또는 실질적으로 전부가 비인간 면역 글로불린의 것에 상응하고, FR 영역의 전부 또는 실질적으로 전부가 인간 면역 글로불린 공통 서열의 것에 상응하는, 적어도 하나, 그리고 전형적으로는 2개의 가변 도메인을 실질적으로 모두 함유할 것이다. 인간화 항체는 또한 면역 글로불린 불변 영역 (Fc)의 적어도 일부, 전형적으로 인간 면역 글로불린의 것의 일부를 최적으로 함유할 것이다.
- [0516] 비인간 항체를 인간화하는 방법은 당 업계에 잘 알려져 있다. 일반적으로, 인간화 항체는 인간이 아닌 공급원으로부터 도입된 하나 이상의 아미노산 잔기를 갖는다. 이러한 비인간 아미노산 잔기는 종종 "수입 (import)" 잔기로 지칭되며, 이는 일반적으로 "수입" 가변 도메인으로부터 취해진다. 항체 인간화 기술은 일반적으로 항체 분자의 하나 이상의 폴리펩티드 사슬을 암호화하는 DNA 서열을 조작하는 재조합 DNA 기술의 사용을 포함한다. 인간화는 본질적으로 인간 항체의 상응하는 서열을 설치류 CDR 또는 CDR 서열로 치환함으로써 수행될 수 있다. 따라서, 인간화 형태의 비인간 항체 (또는 이의 단편)는 키메라 항체 또는 단편이며, 온전한 인간 가변 도메인보다 실질적으로 적게 비인간 종으로부터의 상응하는 서열로 치환된다. 실제로, 인간화 항체는 전형적으로 일부 CDR 잔기 및 가능하게는 일부 FR 잔기가 설치류 항체의 유사한 부위로부터의 잔기로 치환된 인간 항체이다.
- [0517] 인간화 항체를 제조하는데 사용할 경쇄 및 중쇄의 인간 가변 도메인의 선택은 항원성을 감소시키기 위해 매우 중요하다. "최적합 (best-fit)" 방법에 따라, 설치류 항체의 가변 도메인의 서열은 공지된 인간 가변 도메인 서열의 전체 라이브러리에 대해 스크리닝된다. 설치류의 서열에 가장 가까운 인간 서열이 인간화 항체용 인간 프레임워크 (FR)로서 수용된다. 다른 방법은 특정 하위 그룹의 경쇄 또는 중쇄의 모든 인간 항체의 공통 서열로부터 유래된 특정 프레임워크를 사용한다. 여러 다른 인간화 항체에 대해 동일한 프레임워크가 사용될 수 있다.
- [0518] 항원에 대한 높은 친화력 및 다른 유리한 생물학적 특성을 유지하면서 항체가 인간화되는 것이 더욱 중요하다. 이 목표를 달성하기 위해, 인간화 항체는 모체 및 인간화 서열의 3차원 모델을 사용하여 모체 서열 및 다양한 개념적 인간화 생산물의 분석 과정에 의해 제조될 수 있다. 3차원 면역 글로불린 모델이 일반적으로 이용 가능

하고 당업자에게 친숙하다. 선택된 후보 면역 글로불린 서열의 가능한 3차원 입체 구조를 예시하고 표시하는 컴퓨터 프로그램이 이용 가능하다. 이들 디스플레이의 검사는 후보 면역 글로불린 서열의 기능에서 잔기의 가능한 역할의 분석, 즉 후보 면역 글로불린이 그의 항원에 결합하는 능력에 영향을 미치는 잔기의 분석을 가능하게 한다. 이러한 방식으로, FR 잔기는 공통 및 수입 서열로부터 선택되고 조합되어 표적 항원(들)에 대한 친화성 증가와 같은 원하는 항체 특성이 달성된다. 일반적으로, CDR 잔기는 항원 결합에 영향을 미치는 데 직접적이고 가장 실질적으로 관여한다.

[0519] 항체는 기질에 결합되거나 검출 가능한 모이어티로 표시되거나, 결합 및 표시 둘 다 될 수 있다. 본 발명의 조성물로 고려되는 검출 가능한 모이어티는 형광, 효소 및 방사성 마커를 포함한다.

[0520] **ii. 단일쇄 항체**

[0521] 단일쇄 항체의 생산 방법은 당업자에게 잘 알려져 있다. 단일쇄 항체는 짧은 펩티드 링커를 사용하여 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인을 융합하여 단일 분자상의 항원 결합 부위를 재구성함으로써 생성된다. 하나의 가변 도메인의 C-말단이 15 내지 25개의 아미노산 펩티드 또는 링커를 통해 다른 가변 도메인의 N-말단에 테 더링되는 단일쇄 항체 가변 단편 (scFv)은 항원 결합 또는 결합의 특이성을 크게 방해하지 않으면서 전개되었다. 링커는 중쇄 및 경쇄가 그들의 적합한 형태 배향으로 함께 결합할 수 있도록 선택된다. 이들 Fv는 천연 항체의 중쇄 및 경쇄에 존재하는 불변 영역 (Fc)이 결합되어 있다.

[0522] **iii. 1가 항체**

[0523] 시험관 내 방법은 또한 1가 항체를 제조하는데 적합하다. 이의 단편, 특히 Fab 단편을 생성하기 위한 항체의 소화 (digestion)는 당 업계에 공지된 통상적인 기술을 사용하여 달성될 수 있다. 예를 들어, 파파인을 사용하여 소화를 수행할 수 있다. 항체의 파파인 소화는 전형적으로 각각 단일 항원 결합 부위 및 잔류 Fc 단편을 갖는, Fab 단편으로 불리는 2개의 동일한 항원 결합 단편을 생성한다. 펩신 처리는 2개의 항원 결합 부위를 가지고 여전히 항원을 가교시킬 수 있는 F(ab')₂ 단편으로 불리는 단편을 생성한다.

[0524] 항체 소화에서 생성된 Fab 단편은 또한 경쇄의 불변 도메인 및 중쇄의 제1 불변 도메인을 함유한다. Fab' 단편은 항체 힌지 영역으로부터의 하나 이상의 시스테인을 포함하는 중쇄 도메인의 카르복시 말단에 약간의 잔기를 첨가함으로써 Fab 단편과 상이하다. F(ab')₂ 단편은 힌지 영역에서 이황화 브릿지에 의해 연결된 2개의 Fab' 단편을 포함하는 2가 단편이다. Fab'-SH는 본원에서 불변 도메인의 시스테인 잔기(들)이 유리 티올기를 갖는 Fab'의 명칭이다. 항체 단편은 원래 그들 사이에 힌지 시스테인을 갖는 Fab' 단편의 쌍으로 제조되었다. 항체 단편의 다른 화학적 커플링도 알려져 있다.

[0525] **iv. 하이브리드 항체**

[0526] 항체는 하이브리드 항체일 수 있다. 하이브리드 항체에서, 하나의 중쇄 및 경쇄 쌍은 하나의 에피토프에 대해 발생한 항체에서 발견되는 것과 상동성인 반면, 다른 중쇄 및 경쇄 쌍은 다른 에피토프에 대해 발생한 항체에서 발견된 쌍과 상동성이다. 이는 다기능 결합가의 성질, 즉 적어도 2개의 상이한 에피토프를 동시에 결합시키는 능력을 초래한다. 이러한 하이브리드는 각각의 성분 항체를 생산하는 하이브리도마의 융합, 또는 제조합 기술에 의해 형성될 수 있다. 이러한 하이브리드는 물론 키메라 사슬을 사용하여 형성될 수도 있다.

[0527] **v. 항체 단편의 접합체 또는 융합체**

[0528] 항체의 표적화 기능은 항체 또는 이의 단편을 치료제와 커플링함으로써 치료적으로 사용될 수 있다. 치료제와 항체 또는 단편 (예를 들어, 면역 글로불린 불변 영역 (Fc)의 적어도 일부)의 이러한 커플링은 항체 또는 항체 단편 및 치료제를 포함하는, 면역 접합체 (immunoconjugate)를 제조하거나 융합 단백질을 제조함으로써 달성될 수 있다.

[0529] 치료제와 항체 또는 단편의 이러한 커플링은 항체 또는 항체 단편 및 치료제를 포함하는, 면역 접합체를 제조하거나 융합 단백질을 제조함으로써, 또는 항체 또는 단편을 siRNA와 같은 핵산에 연결함으로써 달성될 수 있다.

[0530] 일부 실시양태에서, 항체는 그의 반감기를 변경하도록 변형된다. 일부 실시양태에서, 항체가 순환에 또는 치료 부위에 더 오랜 시간 동안 존재하도록 항체의 반감기를 증가시키는 것이 바람직하다. 예를 들어, 순환에 또는 치료될 위치에 항체의 역가를 연장된 기간 동안 유지하는 것이 바람직할 수 있다. 항체는 예를 들어 XtendTM 항체 반감기 연장 기술 (Xencor, Monrovia, CA)을 사용하여 반감기를 연장시키는 Fc 변이체로 조작될 수 있다. 다른 실시양태에서, 항-DNA 항체의 반감기는 잠재적 부작용을 감소시키기 위해 감소된다. 개시된 접합체는 주

어진 생물학적 반응을 변형시키기 위해 사용될 수 있다. 약물 모이어티는 고전적인 화학 치료제로 제한되는 것으로 해석되지 않아야 한다. 예를 들어, 약물 모이어티는 원하는 생물학적 활성을 보유하는 단백질 또는 폴리펩티드일 수 있다. 이러한 단백질은 예를 들어 독소, 예컨대 아브린, 리신 (ricin) A, 슈도모나스 외독소, 또는 디프테리아 독소를 포함할 수 있다.

[0531] vi. 예시적인 B7H4 항체

[0532] 예시적인 B7H4 항체 또는 항원 결합 단편이 본원에 개시되어 있다. 항체는 마우스 항-인간 B7H4 항체 B1H1 또는 B1H10의 하나 이상의 중쇄 및 하나 이상의 경쇄를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, B7H45 항체는 임의의 마우스 항-인간 B7H4 항체 B1H1 또는 B1H10의 경쇄 CDR의 일부 또는 전부, 전체 경쇄 가변 영역, 중쇄 CDR의 일부 또는 전부, 전체 중쇄 가변 영역, 또는 이들의 조합을 포함한다. 예시적인 조합이 아래에 개시되어 있다.

[0533] 서열 번호 24에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 38에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 갖는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

[0534] 서열 번호 24에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 39에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 갖는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

[0535] 서열 번호 24에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 40에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 갖는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

[0536] 서열 번호 24에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 41에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 갖는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

[0537] 서열 번호 24에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 42에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 갖는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

[0538] 서열 번호 24에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 43에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 갖는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

[0539] 서열 번호 24에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 44에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 갖는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

[0540] 서열 번호 24에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 45에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 갖는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

[0541] 서열 번호 25에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 38에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 갖는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

[0542] 서열 번호 25에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 39에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 갖는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

[0543] 서열 번호 25에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 40에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 갖는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

[0544] 서열 번호 25에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 41에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 갖는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

[0545] 서열 번호 25에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 42에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 갖는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

[0546] 서열 번호 25에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 43에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 갖는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

[0547] 서열 번호 25에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 44에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 갖는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

[0548] 서열 번호 25에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 45에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 갖는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

[0549] 서열 번호 26에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 38에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 갖는 항

-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

[0571] 서열 번호 28에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 44에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 갖는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

[0572] 서열 번호 28에 따른 아미노산 서열을 갖는 경쇄 및 서열 번호 45에 따른 아미노산 서열을 갖는 중쇄를 갖는 항-B7H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

[0573] 2. 단백질 및 폴리펩티드

[0574] a. 단백질 및 폴리펩티드 조성물

[0575] 면역 조절제는 단백질, 폴리펩티드, 또는 융합 단백질일 수 있다. 예를 들어, 면역 조절제는 B7-H4의 단리물 또는 재조합 단백질 또는 폴리펩티드, 또는 이의 기능적 단편, 변이체 또는 융합 단백질일 수 있다.

[0576] 단백질 또는 폴리펩티드, 또는 이의 기능적 단편, 변이체, 또는 융합 단백질은 작용제 또는 길항제일 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서 B7-H4의 길항제는 B7-H4의 리간드에 결합하는 B7-H4 폴리펩티드 또는 이의 단편 또는 융합 단백질이다. 폴리펩티드는 가용성 단편, 예를 들어 B7-H4의 세포 외 도메인, 또는 이의 기능적 단편, 또는 이의 융합 단백질일 수 있다. 일부 실시양태에서, B7-H4의 가용성 리간드는 작용제로서 작용하여 B7-H4를 통한 신호 전달을 증가시킬 수 있다.

[0577] B7-H4의 단백질 또는 폴리펩티드, 또는 이의 임의의 단편, 변이체 또는 융합 단백질의 활성 (즉, 작용제 또는 길항제)은 관련 기술 분야에 공지된 기능적 분석법을 사용하여 결정될 수 있으며, 하기 논의된 분석법을 포함한다. 전형적으로 분석은 단백질, 폴리펩티드 또는 이의 단편, 변이체 또는 융합 단백질이 B7-H4 수용체를 통한 신호 전달을 증가 (즉, 작용제) 또는 감소 (즉, 길항제) 하는지를 결정하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 분석은 단백질, 폴리펩티드 또는 이의 단편, 변이체 또는 융합 단백질이 B7-H4와 관련된 면역 반응을 증가 (즉, 작용제) 또는 감소 (즉, 길항제) 하는지를 결정하는 것을 포함한다. 전형적으로 분석은 단백질, 폴리펩티드 또는 이의 단편, 변이체 또는 융합 단백질이 B7-H4를 통한 신호 전달을 증가 (즉, 작용제) 또는 감소 (즉, 길항제) 하는지를 결정하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 분석은 단백질, 폴리펩티드 또는 이의 단편, 변이체 또는 융합 단백질이 B7-H4에 의해 음성으로 조절된 면역 반응을 감소 (즉, 작용제) 또는 증가 (즉, 길항제) 하는지를 결정하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 분석은 단백질, 폴리펩티드 또는 이의 단편, 변이체 또는 융합 단백질이 급성 골수성 백혈병 세포 및 급성 림프모구성 백혈병 세포의 세포사멸 및 분화를 증가시켜 (즉, 길항제) AML 및 ALL 줄기 세포의 자가-재생 능력을 감소시키는지를 결정하는 것을 포함한다.

[0578] B7-H4에 대한 핵산 및 폴리펩티드 서열은 당 업계에 공지되어 있으며 예시적인 단백질 및 펩티드 서열이 상기에 제공되어 있다. 하기에 보다 상세히 논의되는 바와 같이, 당업자가 상기 서열을 사용하여 B7-H4의 임의의 단백질 또는 폴리펩티드, 또는 이의 임의의 단편, 변이체, 또는 융합 단백질을 제조할 수 있다. 일반적으로, B7-H4의 단백질, 폴리펩티드, 이의 단편, 변이체 및 융합체는 신호 서열을 암호화하는 서열을 포함하는 핵산으로부터 발현된다. 신호 서열은 일반적으로 미성숙 폴리펩티드로부터 절단되어 신호 서열이 없는 성숙 폴리펩티드를 생산한다. 신호 서열은 신호 서열의 유무에 관계없이 폴리펩티드 B7-H4 단백질의 발현 수준, 분비, 가용성 또는 다른 특성에 영향을 주는 표준 분자 생물학 기술을 사용하여 다른 폴리펩티드의 신호 서열로 대체될 수 있다. 일부 경우에, 당 업계에 공지되거나 기술된 성숙 단백질, 즉 신호 서열이 없는 단백질 서열은 추정 성숙 단백질인 것으로 이해된다. 정상적인 세포 발현 동안, 신호 서열은 세포성 펩티다제에 의해 제거되어 성숙 단백질을 생성할 수 있다. 성숙 단백질의 서열은 당 업계에 공지된 방법을 사용하여 결정 또는 확인할 수 있다.

[0579] i. 단편

[0580] 본원에 사용된 B7-H4의 단편은 전장 단백질보다 적어도 하나의 아미노산 이 짧은 폴리펩티드의 임의의 서브 세트를 지칭한다. 유용한 단편은 천연 리간드 또는 리간드에 결합하는 능력을 보유하는 것을 포함한다. 전장 B7-H4의 단편인 폴리펩티드는 전장 단백질과 비교하여 전형적으로 천연 리간드에 각각 결합하는 능력의 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, 100%, 또는 심지어 100% 이상을 갖는다.

[0581] B7-H4의 단편은 무 세포 단편을 포함한다. 무 세포 폴리펩티드는 생성 세포로부터 분비 (shed), 분비 (secreted) 또는 달리 추출될 수 있는 전장 막관통 폴리펩티드의 단편일 수 있다. 폴리펩티드의 무 세포 단편은 폴리펩티드의 세포 외 도메인의 일부 또는 전부를 포함할 수 있으며, 전장 단백질의 세포 내 및/또는 막관통 도메인의 일부 또는 전부가 결여되어 있다. 일 실시양태에서, 폴리펩티드 단편은 전장 단백질의 전체 세포 외

도메인을 포함한다. 다른 실시양태에서, 폴리펩티드의 무 세포 단편은 전장 단백질의 생물학적 활성을 유지하는 세포 외 도메인의 단편을 포함한다. 세포 외 도메인은 막관통 도메인으로부터의 1, 2, 3, 4 또는 5개의 인접 아미노산 및/또는 신호 서열로부터의 1, 2, 3, 4 또는 5개의 인접 아미노산을 포함할 수 있다. 대안적으로, 세포 외 도메인은 C-말단, N-말단 또는 둘 다로부터 제거된 1, 2, 3, 4, 5개 이상의 아미노산을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 세포 외 도메인은 단편의 유일한 기능적 도메인 (예를 들어, 리간드 결합 도메인)이다.

ii. 변이체

B7-H4의 변이체 및 이의 단편이 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 변이체는 서열 번호 1 중의 어느 하나와 적어도 50, 60, 70, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98 또는 99% 동일하다. 유용한 변이체는, 본 명세서에 기재된 임의의 분석에 의해 지시된 바와 같이, 생물학적 활성을 증가시키는 것, 또는 단백질의 반감기 또는 안정성을 증가시키는 것을 포함한다. B7-H4의 단백질 및 폴리펩티드, 및 이의 단편, 변이체 및 융합 단백질은 생물학적 활성을 증가시키도록 조작될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, B7-H4 폴리펩티드, 단백질 또는 이의 단편, 변이체 또는 융합체는 그의 기능을 증가시키는, 적어도 하나의 아미노산 치환, 결실 또는 삽입으로 변형되었다.

마지막으로, 변이 폴리펩티드는 야생형에 비해 반감기가 증가하도록 조작될 수 있다. 이들 변이체는 전형적으로 효소 분해에 저항하도록 변형된다. 예시적인 변형은 효소 분해에 저항하는 변형된 아미노산 잔기 및 변형된 펩티드 결합을 포함한다. 이를 달성하기 위한 다양한 변형이 당 업계에 공지되어 있다. 변이체는 혈청 및 엔도솜 pH에서 단백질, 폴리펩티드, 이의 단편 또는 융합체의 반감기에 대한 수용체에 대한 친화력의 효과를 조정하도록 변형될 수 있다.

iii. 융합 단백질

융합 폴리펩티드는 직접 또는 제2 폴리펩티드에 융합된 링커 펩티드 서열을 통해 제2 폴리펩티드에 융합된 폴리펩티드 B7-H4의 전부 또는 일부를 포함하는 제1 융합 파트너를 갖는다. 융합 단백질은 2개 이상의 융합 단백질을 이량체화 또는 다량체화시키는 기능을 하는 도메인을 임의로 함유한다. 펩티드/폴리펩티드 링커 도메인은 별개의 도메인일 수 있거나, 대안적으로 융합 단백질의 다른 도메인 중 하나 (제1 폴리펩티드 또는 제2 폴리펩티드) 내에 함유될 수 있다. 유사하게, 융합 단백질을 이량체화 또는 다량체화시키는 기능을 하는 도메인은 별개의 도메인일 수 있거나, 대안적으로 융합 단백질의 다른 도메인 중 하나 (제1 폴리펩티드, 제2 폴리펩티드 또는 펩티드/폴리펩티드 링커 도메인) 내에 함유될 수 있다. 일 실시양태에서, 이량체화/다량체화 도메인 및 펩티드/폴리펩티드 링커 도메인은 동일하다.

본원에 개시된 융합 단백질은 화학식 I의 것이다:

N-R1-R2-R3-C

여기서, "N"은 융합 단백질의 N-말단을 나타내고, "C"는 융합 단백질의 C-말단을 나타낸다. 일부 실시양태에서, "R1"은 B7-H4의 폴리펩티드 또는 단백질 또는 이의 단편 또는 변이체이고, "R2"는 임의의 펩티드/폴리펩티드 링커 도메인이고, "R3"은 제2 폴리펩티드이다. 대안적으로, R₃이 B7-H4의 폴리펩티드 또는 단백질, 또는 이의 단편 또는 변이체일 수 있고, R₁가 제2 폴리펩티드일 수 있다. 일부 실시양태에서, B7-H4 폴리펩티드는 세포 외 도메인 또는 이의 단편, 예를 들어 Ig-유사 C2-도메인, 또는 상기 논의된 바와 같은 이항화 결합을 형성하는 시스테인에 의해 둘러싸인 영역이다.

이량체화 또는 다량체화는 이량체화 또는 다량체화 도메인을 통해 둘 이상의 융합 단백질 사이에서 일어날 수 있다. 대안적으로, 융합 단백질의 이량체화 또는 다량체화는 화학적 가교에 의해 발생할 수 있다. 형성된 이량체 또는 다량체는 동종이량체/동종다량체 또는 이종이량체/이종다량체일 수 있다.

일부 실시양태에서, 융합 단백질은 Ig Fc 영역에 융합된 B7-H4의 세포 외 도메인, 또는 이의 단편 또는 변이체를 포함한다. 제조된 Ig 융합 단백질은 기준에 설명된 바 (Chapoval, et al., *Methods Mol.Med.*, 45:247-255 (2000))와 같이, 세포 외 도메인의 세포 외 도메인, 또는 이의 단편 또는 변이체의 암호화 영역을 인간 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 또는 마우스 IgG2a, 또는 다른 적합한 Ig 도메인의 Fc 영역에 융합시킴으로써 제조될 수 있다.

iv. 폴리펩티드 변형

폴리펩티드 및 융합 단백질은 정상적인 세포 환경, 예를 들어 인산화, 메틸화, 아미드화, 황화, 아실화, 글리코

실화, 수모일화 및 유비퀴틸화에서 폴리펩티드에 존재할 수 있는 화학적 모이어티에 의해 변형될 수 있다. 융합 단백질은 또한 방사성 동위 원소 및 형광 화합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는 직접 또는 간접적으로 검출 가능한 신호를 제공할 수 있는 표지로 변형될 수 있다.

[0594] 폴리펩티드 및 융합 단백질은 또한 세포 환경에서 폴리펩티드에 정상적으로 첨가되지 않는 화학적 모이어티에 의해 변형될 수 있다. 예를 들어, 개시된 융합 단백질은 또한 폴리에틸렌 글리콜 중합체 (PEG) 사슬 (즉, 페길화)을 포함하지만 이에 제한되지 않는 중합체 사슬의 공유 부착에 의해 변형될 수 있다. PEG에 대한 거대분자의 접합은 최근 다양한 약물의 약동학 (PK) 프로파일을 변경하고 이에 의해 그들의 치료 가능성을 개선시키는 효과적인 전략으로서 등장하였다. PEG 접합은 효소 소화를 방지하고 신장에 의한 여과 속도를 늦추고 중화 항체의 생성을 감소시킴으로써 순환에서 약물의 체류를 증가시킨다. 또한, PEG 접합체는 융합 단백질의 다량체화를 가능하게 하기 위해 사용될 수 있다.

[0595] 폴리펩티드의 표적화된 아미노산 잔기를 선택된 측쇄 또는 말단 잔기와 반응할 수 있는 유기 유도체화제와 반응시킴으로써 변형이 분자 내로 도입될 수 있다. 다른 변형은 단백질의 고리화이다.

[0596] 폴리펩티드의 화학적 유도체의 예는 숙신산 또는 다른 카르복실산 무수물로 유도체화된 리시닐 및 아미노 말단 잔기를 포함한다. 시클릭 카르복실산 무수물로의 유도체화는 리시닐 잔기의 전하를 역전시키는 효과가 있다. 아미노-함유 잔기를 유도체화하기 위한 다른 적합한 시약은 메틸 피콜리니미데이트와 같은 이미도에스테르; 피리독살 포스페이트; 피리독살; 클로로보로하이드라이드; 트리니트로벤젠설폰산; 0-메틸이소우레아; 2,4 펜탄디온; 및 글리옥실레이트와의 트랜스아미나제-촉매 반응을 포함한다. 카르복실측 기, 아스파르트릴 또는 글루타미일은 1-사이클로헥실-3-(2-모르폴리닐-(4-에틸)카르보디이미드 또는 1-에틸-3-(4-아조니아-4,4-디메틸펜틸) 카르보디이미드와 같은 카르보디이미드 ($R-N=C=N-R'$)와의 반응에 의해 선택적으로 변형될 수 있다. 또한, 아스파르트릴 및 글루타미일 잔기는 암모니아와의 반응에 의해 아스파라기닐 및 글루타미닐 잔기로 전환될 수 있다. 융합 단백질은 또한 하나 이상의 L-아미노산으로 치환되는 하나 이상의 D-아미노산을 포함할 수 있다.

[0597] v. 변형된 결합 특성

[0598] 단백질, 폴리펩티드, 이의 단편, 변이체 및 융합체의 결합 특성은 투여될 용량 및 용량 요법과 관련이 있다. 일 실시양태에서, 개시된 단백질, 폴리펩티드, 이의 단편, 변이체 및 융합체는 B7-H4 리간드에 대한 결합 특성을 가지며, 이는 이에 결합하는 다른 수용체 분자에 비해 결합 부위 (예를 들어, 리간드)가 더 높은 기간 또는 더 높은 백분율로 점유함을 나타낸다. 다른 실시양태에서, 개시된 단백질, 폴리펩티드, 이의 단편, 변이체 및 융합체는 야생형 단백질에 비해 B7-H4 리간드에 대한 결합 친화성이 감소된다.

[0599] 일부 실시양태에서, 단백질, 폴리펩티드, 이의 단편, 변이체 및 융합체는 B7-H4 리간드에 대해 비교적 높은 친화성을 가지므로, 상대적으로 느린 감소 속도 (off rate)를 가질 수 있다. 다른 실시양태에서, 단백질 폴리펩티드, 이의 단편, 변이체 및 융합체는 며칠, 몇 주 또는 몇 개월에 걸쳐 간헐적으로 투여되어 면역 반응을 약화시켜, 다음 투여 전에 회복될 수 있도록 하며, 이는 면역 반응을 완전히 켜거나 끄도록 면역 반응을 변경시킬 수 있고 장기 부작용을 피할 수 있다.

[0600] 3. 단리된 핵산 분자

[0601] 단백질, 폴리펩티드, 이의 단편, 변이체 및 융합체를 암호화하는 단리된 핵산 서열이 본원에 개시되어 있다. 본원에 사용된 "단리된 핵산"은 포유 동물 게놈에서 핵산의 한쪽 또는 양쪽 측면에 일반적으로 플랭킹된 핵산을 포함하여, 포유 동물 게놈에 존재하는 다른 핵산 분자로부터 분리된 핵산을 지칭한다. 핵산과 관련하여 본원에 사용된 용어 "단리된"은 또한 임의의 비자연 발생 핵산 서열과의 조합을 포함하는데, 이는 이러한 비자연 발생 서열은 자연에서 발견되지 않고 자연 발생 게놈에서 즉각적으로 인접하는 서열을 갖지 않기 때문이다.

[0602] 단리된 핵산은 예를 들어, 자연 발생 게놈에서 일반적으로 DNA 분자가 즉시 플랭킹되어 발견되는 핵산 서열 중 하나가 제거되거나 존재하지 않는 DNA 분자일 수 있다. 따라서, 단리된 핵산은 다른 서열 (예를 들어, 화학적으로 합성된 핵산, 또는 PCR 또는 제한 엔도뉴클레아제 처리에 의해 생성된 cDNA 또는 게놈 DNA 단편)과 독립적인 별도의 분자로서 존재하는 DNA 분자뿐만 아니라 벡터, 자율 복제 플라스미드, 바이러스 (예를 들어, 레트로 바이러스, 렌티바이러스, 아데노바이러스, 또는 헤르페스 바이러스)에, 또는 원핵 또는 진핵 생물의 게놈 DNA에 통합된 재조합 DNA를 제한없이 포함한다. 또한, 단리된 핵산은 하이브리드 또는 융합 핵산의 일부인 재조합 DNA 분자와 같은 조작된 핵산을 포함할 수 있다. 예를 들어, cDNA 라이브러리 또는 게놈 라이브러리 내의 수백 내지 수백만 개의 다른 핵산 중에 존재하는 핵산, 또는 게놈 DNA 제한 다이제스트를 함유하는 겔 슬라이스는 단리된 핵산으로 간주되지 않아야 한다.

- [0603] 단백질, 폴리펩티드, 이의 단편, 변이체 및 융합체를 암호화하는 핵산은 선택된 발현 숙주에서의 발현에 최적화될 수 있다. 코돈은 핵산 서열이 유래된 포유 동물과 발현 숙주 사이의 코돈 사용의 차이를 설명하기 위해 동일한 아미노산을 암호화하는 대안적인 코돈으로 치환될 수 있다. 이러한 방식으로, 핵산은 발현 숙주-선택 코돈을 사용하여 합성될 수 있다.
- [0604] 핵산은 센스 또는 안티센스 배향일 수 있거나, B7-H4의 폴리펩티드 또는 단백질을 암호화하는 참조 서열에 상보적일 수 있다. 핵산은 DNA, RNA 또는 핵산 유사체일 수 있다. 핵산 유사체는 염기 모이어티, 당 모이어티, 또는 포스페이트 골격에서 변형될 수 있다. 이러한 변형은 예를 들어 핵산의 안정성, 혼성화 또는 용해도를 향상시킬 수 있다. 염기 모이어티에서의 변형은 데옥시티미딘에 대해 데옥시우리딘, 및 데옥시시티딘에 대해 5-메틸-2'-데옥시시티딘 또는 5-브로모-2'-데옥시시티딘을 포함할 수 있다. 당 모이어티의 변형은 리보스 당의 2' 하이드록실을 변형시켜 2'-O-메틸 또는 2'-O-알릴 당을 형성하는 것을 포함할 수 있다. 데옥시리보스 포스페이트 골격은 모르폴리노 핵산을 생성하도록 변형될 수 있으며, 여기서 각 염기 모이어티는 6-원, 모르폴리노 고리, 또는 펩티드 핵산에 연결되며, 여기서 데옥시포스페이트 골격은 슈도펩티드 골격으로 대체되고 4개의 염기는 유지된다. 예를 들어 Summerton and Weller (1997) *Antisense Nucleic Acid Drug Dev.* 7:187-195; 및 Hyrup *et al.* (1996) *Bioorgan. Med. Chem.* 4:5-23 참조. 또한, 데옥시포스페이트 골격은 예를 들어 포스포티오에이트 또는 포스포로티오에이트 골격, 포스포로아미다이트 또는 알킬 포스포트리에스테르 골격으로 대체될 수 있다.
- [0605] 폴리펩티드를 암호화하는 핵산은 이를 필요로 하는 대상체에게 투여될 수 있다. 핵 전달은 "외부 (foreign)" 핵산을 세포 내로 그리고 궁극적으로 살아있는 동물 내로 도입하는 것을 포함한다. 대상체에게 핵산을 전달하기 위한 조성물 및 방법은 당 업계에 공지되어 있다 (Understanding Gene Therapy, Lemoine, N.R., ed., BIOS Scientific Publishers, Oxford, 2008 참조).
- [0606] **4. 벡터 및 숙주 세포**
- [0607] 단백질, 폴리펩티드, 이의 단편, 변이체 및 융합체를 암호화하는 벡터가 또한 제공된다. 상기 기술된 것과 같은 핵산은 세포에서 발현을 위해 벡터에 삽입될 수 있다. 본원에 사용된 "벡터"는 플라스미드, 파지, 바이러스 또는 코스미드와 같은 레플리콘이고, 삽입된 세그먼트의 복제를 야기하기 위해 다른 DNA 세그먼트가 삽입될 수 있다. 벡터는 발현 벡터일 수 있다. "발현 벡터"는 하나 이상의 발현 조절 서열을 포함하는 벡터이고, "발현 조절 서열"은 다른 DNA 서열의 전사 및/또는 번역을 제어 및 조절하는 DNA 서열이다.
- [0608] 벡터의 핵산은 하나 이상의 발현 조절 서열에 작동 가능하게 연결될 수 있다. 본원에 사용된 "작동 가능하게 연결된"은 유전자 조작에 통합되어 발현 조절 서열이 관심 암호화 서열의 발현을 효과적으로 조절하도록 하는 것을 의미한다. 발현 조절 서열의 예는 프로모터, 인핸서, 및 전사 종결 영역을 포함한다. 프로모터는 전형적으로 전사가 시작되는 지점 (일반적으로 RNA 폴리머라제 II의 개시 부위 근처)의 상류 100개 뉴클레오티드 내에 DNA 분자의 영역으로 구성된 발현 조절 서열이다. 프로모터의 제어 하에 암호화 서열을 가져 오려면, 프로모터의 하류의 1개 내지 약 50개의 뉴클레오티드 사이에 폴리펩티드의 번역 관독 프레임의 번역 개시 부위를 위치시키는 것이 필요하다. 인핸서는 시간, 위치, 및 수준 측면에서 발현의 특이성을 제공한다. 프로모터와 달리, 인핸서는 전사 부위로부터 다양한 거리에 위치할 때 기능할 수 있다. 인핸서는 또한 전사 개시 부위로부터 하류에 위치될 수 있다. RNA 폴리머라제가 암호화 서열을 mRNA로 전사할 수 있고, 이어서 암호화 서열에 의해 암호화된 단백질로 번역될 수 있는 경우, 암호화 서열은 세포에서 발현 조절 서열의 "제어 하에" 그리고 "작동 가능하게 연결"되어 있다.
- [0609] 적합한 발현 벡터는 예를 들어, 박테리오파지, 바쿨로바이러스, 담배 모자이크 바이러스, 헤르페스 바이러스, 사이토메갈로 바이러스, 레트로바이러스, 백시니아 바이러스, 아데노바이러스 및 아데노 관련 바이러스로부터 유래된 플라스미드 및 바이러스 벡터를 제한없이 포함한다. 수많은 벡터 및 발현 시스템은 Novagen (Madison, WI), Clontech (Palo Alto, CA), Stratagene (La Jolla, CA), 및 Invitrogen Life Technologies (Carlsbad, CA)와 같은 회사로부터 상업적으로 이용할 수 있다.
- [0610] 발현 벡터는 태그 서열을 포함할 수 있다. 태그 서열은 전형적으로 암호화된 폴리펩티드와의 융합체로서 발현된다. 이러한 태그는 카르복실 또는 아미노 말단을 포함하여 폴리펩티드 내의 어느 곳에나 삽입될 수 있다. 유용한 태그의 예는 녹색 형광 단백질 (GFP), 글루타티온 S-트랜스퍼라제 (GST), 폴리히스티딘, c-myc, 헤마글루티닌, FlagTM 태그 (Kodak, New Haven, CT), 말토오스 E 결합 단백질 및 단백질 A를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 일 실시양태에서, 개시된 폴리펩티드 중 하나를 암호화하는 핵산 분자는 예를 들어, 인간 면역

글로불린 C γ 1 사슬의 힌지, CH2 및 CH3 영역에 상응하는 아미노산 서열을 갖는 Ig 중쇄 불변 영역의 하나 이상의 도메인을 암호화하는 핵산을 함유하는 벡터에 존재한다.

[0611] 발현될 핵산을 함유하는 벡터는 숙주 세포 내로 전이될 수 있다. 용어 "숙주 세포"는 재조합 발현 벡터가 도입될 수 있는 원핵 및 진핵 세포를 포함하는 것으로 의도된다. 본원에 사용된 "형질 전환된" 및 "형질 감염된"은 다수의 기술 중 하나에 의한 세포 내로 핵산 분자 (예를 들어, 벡터)의 도입을 포함한다. 특정 기술로 제한되지는 않지만, 이들 기술 중 다수는 해당 기술 분야에서 잘 확립되어 있다. 원핵 세포는 예를 들어 전기 천공법 또는 염화칼슘 매개 형질 전환에 의해 핵산을 사용하여 형질 전환될 수 있다. 핵산은 예를 들어 인산칼슘 공침, DEAE-덱스트란-매개 형질 감염, 지방 감염, 전기 천공 또는 미세 주입을 포함하는 기술에 의해 포유 동물 세포에 형질 감염될 수 있다. 숙주 세포 (예를 들어, 원핵 세포 또는 진핵 세포, 예컨대 CHO 세포)는 예를 들어 본원에 기재된 단백질, 폴리펩티드, 이의 단편, 변이체 및 융합체를 생성하는데 사용될 수 있다.

[0612] 기재된 벡터는 세포에서 단백질을, 폴리펩티드, 이의 단편, 변이체 및 융합체를 발현시키기 위해 사용될 수 있다. 예시적인 벡터는 아데노바이러스 벡터를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 하나의 접근법은 배양에서 1차 세포로의 핵산 전달에 이어 생체 외 형질 전환된 세포의, 전신 또는 특정 기관 또는 조직으로든 숙주로의 자가 이식을 포함한다. 생체 외 방법은 예를 들어 대상체로부터 세포를 수확하고, 세포를 배양하고, 발현 벡터를 이용하여 형질 도입하고, 암호화된 폴리펩티드의 발현에 적합한 조건 하에서 세포를 유지하는 단계를 포함할 수 있다. 이들 방법은 분자 생물학 분야에 공지되어 있다. 형질 도입 단계는 예를 들어 인산 칼슘, 지방 감염, 전기 천공, 바이러스 감염, 및 생물학적 유전자 전달을 포함하여 생체 외 유전자 요법에 사용되는 임의의 표준 수단에 의해 달성될 수 있다. 대안적으로, 리포솜 또는 중합체성 미세 입자가 사용될 수 있다. 이어서 성공적으로 형질 도입된 세포는 예를 들어 암호화 서열 또는 약물 내성 유전자의 발현을 위해 선택될 수 있다. 이어서 세포는 (필요한 경우) 치명적으로 조사 (irradiated)되고 대상체에 주사 또는 이식될 수 있다. 일 실시양태에서, 융합 단백질을 암호화하는 핵산을 함유하는 발현 벡터는 이를 필요로 하는 대상에게 투여되는 세포 내로 형질 감염된다.

[0613] 생체 내 핵산 요법은 기능적으로 활성인 DNA를 포유 동물 체세포 또는 생체 내 기관으로 직접 전달함으로써 달성될 수 있다. 예를 들어, 본원에 개시된 폴리펩티드를 암호화하는 핵산은 림프 조직에 직접 투여될 수 있다. 대안적으로, 림프 조직 특이적 표적화는 림프 조직-특이적 전사 조절 요소 (TRE), 예컨대 B 림프구-, T 림프구-, 또는 수지상 세포-특이적 TRE를 사용하여 달성될 수 있다. 림프 조직 특이적 TRE는 당 업계에 공지되어 있다.

[0614] 핵산은 또한 바이러스 수단에 의해 생체 내에서 투여될 수 있다. 융합 단백질을 암호화하는 핵산 분자는 당 업계에 잘 알려진 바와 같이 복제 결함 레트로바이러스를 생성하는 패키징 세포주를 사용하여 레트로바이러스 벡터로 패키징될 수 있다. 재조합 아데노바이러스 및 백시니아 바이러스를 비롯한 다른 바이러스 벡터가 또한 사용될 수 있으며, 이는 복제되지 않을 수 있다. 네이키드 (naked) DNA 또는 RNA, 또는 바이러스 벡터 외에, 조작된 박테리아가 벡터로서 사용될 수 있다.

[0615] 핵산은 또한 리포솜, 중합체성 미세 입자 및 나노 입자 및 아시아알로당단백질/폴리리신과 같은 폴리 양이온을 포함한 다른 담체에 의해 전달될 수 있다.

[0616] 생체 내 바이러스- 및 담체-매개 유전자 전달 이외에, 플라스미드 DNA의 투여 및 입자-충격 매개 유전자 전달을 포함하여 당 업계에 잘 알려진 물리적 수단이 DNA의 직접 전달에 사용될 수 있다.

[0617] 5. 소분자

[0618] 면역 조절제는 소분자일 수 있다. 소분자 작용제 및 길항제 B7-H4는 당 업계에 공지되어 있거나 일상적인 스크리닝 방법을 사용하여 확인될 수 있다.

[0619] 일부 실시양태에서, 스크리닝 분석은 시험 화합물의 큰 라이브러리의 무작위 스크리닝을 포함할 수 있다. 대안적으로, 분석법은 B7-H4 수준의 조절이 의심되는 특정 클래스의 화합물에 초점을 맞추기 위해 사용될 수 있다. 분석은 B7-H4 신호 전달 활성의 결정 또는 B7-H4에 의해 매개되는 억제 반응을 포함할 수 있다. 다른 분석은 핵산 전사 또는 번역, mRNA 수준, mRNA 안정성, mRNA 분해, 전사 속도 및 번역 속도의 결정을 포함할 수 있다.

[0620] C. 제약 조성물

[0621] 개시된 면역 조절제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 면역 조절제를 함유하는 제약 조성물은 비경구 (근육 내, 복강 내, 정맥 내 (IV) 또는 피하 주사), 경피 (수동적으로 또는 이온 영동 또는 전기 천공법을 사용하여)

에 의한 투여, 또는 경점막 (비강, 질, 직장, 또는 설하) 경로의 투여 또는 생침식성 삽입물을 사용하기 위한 것일 수 있고, 각 투여 경로에 적합한 투여 형태로 제형화될 수 있다.

[0622] 일부 생체 내 접근법에서, 본원에 개시된 조성물은 치료 유효량으로 대상체에게 투여된다. 본원에 사용된 용어 "유효량" 또는 "치료 유효량"은 치료되는 장애의 하나 이상의 증상을 치료, 억제 또는 완화시키거나, 또는 아니면 원하는 약리학적 및/또는 생리학적 효과를 제공하기에 충분한 투여량을 의미한다. 정확한 투여량은 대상체의 의존적 변수 (예를 들어, 연령, 면역계 건강 등), 질환, 및 영향을 받는 치료와 같은 다양한 요인에 따라 달라질 수 있다.

[0623] 개시된 면역 조절제에 대해, 추가 연구가 수행됨에 따라, 다양한 환자에서 다양한 병태의 치료를 위한 적절한 투여량 수준에 관한 정보가 나타나고, 당업자는 수혜자의 치료 상황, 연령 및 일반적인 건강을 고려하여 적절한 복용량을 확인할 수 있다. 선택된 투여량은 원하는 치료 효과, 투여 경로, 및 원하는 치료 기간에 의존한다. 개시된 면역 조절제에 대해, 일반적으로 체중에 대해 매일 0.001 내지 20 mg/kg 투여량 수준이 포유 동물에게 투여된다. 일반적으로 정맥 주사 또는 주입의 경우 복용량이 더 적을 수 있다.

[0624] 특정 실시양태에서, 면역 조절제는 국부적으로, 예를 들어 치료될 부위로 직접 주사하여 투여된다. 전형적으로, 주사는 전신 투여에 의해 달성될 수 있는 것보다 큰, 면역 조절제 조성물의 국소화된 농도를 증가시킨다. 면역 조절제 조성물은 치료될 부위 밖으로의 폴리펩티드 수동 확산을 감소시킴으로써 폴리펩티드 조성물의 국소화된 농도를 증가시키는 것을 돕기 위해 상기 기재된 바와 같은 매트릭스와 조합될 수 있다.

[0625] 1. 비경구 투여용 제형

[0626] 일부 실시양태에서, 펩티드 및 폴리펩티드를 함유하는 것을 포함하는 본원에 개시된 조성물은 비경구 주사에 의해 수용액으로 투여된다. 제형은 또한 현탁액 또는 에멀전의 형태일 수 있다. 일반적으로, 유효량의 펩티드 또는 폴리펩티드를 포함하는 제약 조성물이 제공되며, 임의로 약제학적으로 허용되는 희석제, 보존제, 가용화제, 유화제, 보조제 및/또는 담체를 포함한다. 이러한 조성물은 희석제, 멸균수, 다양한 완충제 내용물의 완충 식염수 (예: Tris-HCl, 아세테이트, 포스페이트), pH 및 이온 강도; 세정제 및 가용화제 (예: TWEEN 20 (폴리소르베이트-20), TWEEN 80 (폴리소르베이트-80)), 산화 방지제 (예: 아스코르브 산, 메타중아황산나트륨) 및 보존제 (예: 티머솔, 벤질 알코올) 및 벌크 물질 (예: 유당, 만니톨) 중 하나 이상을 포함한다. 비수성 용매 또는 비히클의 예는 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 식물성 오일, 예컨대, 올리브 오일 및 옥수수 오일, 젤라틴, 및 에틸 올레이트와 같은 주사 가능한 유기 에스테르이다. 제형은 동결 건조되고 사용 직전에 재용해/재현탁될 수 있다. 제형은 예를 들어 박테리아 보존 필터 (bacteria retaining filter)를 통한 여과, 조성물에 살균제를 혼입하거나, 조성물을 조사하거나, 조성물을 가열함으로써 멸균될 수 있다.

[0627] 2. 경구 투여용 제형

[0628] 실시양태에서, 조성물은 경구 전달용으로 제형화된다. 경구 고형 투여 형태는 일반적으로 레밍턴의 약제 과학 (Remington's Pharmaceutical Sciences), 18th Ed. 1990 (Mack Publishing Co. Easton Pa. 18042)의 89장에 일반적으로 기재되어 있다. 고체 투약 형태는 정제, 캡슐제, 환제, 트로키제 또는 로젠지제, 카세제, 펠렛, 분말, 또는 과립제, 또는 폴리락트산, 폴리글리콜산 등 중합체성 화합물의 미립자 제제 또는 리포솜으로의 물질의 혼입물을 포함한다. 이러한 조성물은 개시된 물질의 물리적 상태, 안정성, 생체 내 방출 속도 및 생체 내 제거 속도에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 본원에 참조로 포함되는 레밍턴의 약제 과학 (Remington's Pharmaceutical Sciences), 18th Ed. (1990, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 18042) 1435-1712 페이지 참조. 조성물은 액체 형태로 제조될 수 있거나 건조된 분말 (예를 들어, 동결 건조된) 형태일 수 있다. 리포솜 또는 단백질 캡슐화를 사용하여 조성물을 제형화할 수 있다. 리포솜 캡슐화가 사용될 수 있고 리포솜은 다양한 중합체 (예를 들어, 미국 특허 번호 5,013,556)로 유도체화될 수 있다. 또한 Marshall, K. In: Modern Pharmaceutics Edited by G. S. Banker and C. T. Rhodes Chapter 10, 1979 참조. 일반적으로, 제형에는 펩티드 (또는 이의 화학적으로 변형된 형태)와 위 (stomach) 환경에서 펩티드를 보호하고 장에서 생물학적 활성 물질을 방출하는 불활성 성분을 포함할 것이다.

[0629] 유도체의 경구 전달이 효과적이 되도록 제제를 화학적으로 변형시킬 수 있다. 일반적으로, 고려되는 화학적 변형은 성분 분자 자체에 적어도 하나의 모이어티를 부착하는 것이며, 이 모이어티는 위 또는 장으로부터의 혈류로의 흡수, 또는 장 점막으로의 직접 흡수를 가능하게 한다. 또한, 구성 요소 또는 구성 요소들의 전반적인 안정성의 증가 및 신체의 순환 시간의 증가가 바람직하다. 폐기하는 약제학적 사용을 위한 예시적인 화학적 변형이다. 사용될 수 있는 다른 모이어티는 프로필렌 글리콜, 에틸렌 글리콜과 프로필렌 글리콜의 공중합체, 카르

복시메틸 셀룰로오스, 텍스트란, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리프롤린, 폴리-1,3-디옥솔란 및 폴리-1,3,6-디옥소칸을 포함한다 [예를 들어, Abuchowski and Davis (1981) "Soluble Polymer-Enzyme Adducts," in *Enzymes as Drugs*. Hosenberg and Roberts, eds. (Wiley-Interscience: New York, N.Y.) pp. 367-383; and Newmark, et al. (1982) *J. Appl. Biochem.* 4:185-189 참조].

[0630] 다른 실시양태는 약제학적으로 허용되는 에멀전, 용액, 현탁액, 및 시럽을 포함하는 경구 투여용 액체 투여 형태를 제공하며, 이는 불활성 희석제; 습윤제, 유화제 및 현탁제와 같은 보조제; 및 감미제, 향미제, 및 방향제를 포함한 다른 성분을 함유할 수 있다.

[0631] 서방형 경구 제제가 바람직할 수 있다. 제제는 확산 또는 침출 메커니즘, 예를 들어 검 (gum)에 의해 방출될 수 있는 불활성 매트릭스에 포함될 수 있다. 느린 변성 매트릭스가 또한 제형에 포함될 수 있다. 서방형의 또 다른 형태는 오로스 (Oros) 치료 시스템 (Alza Corp.)에 기초한다. 즉, 약물은 삼투 효과로 인해 하나의 작은 개구부를 통해 물은 들어가고 약물을 밀어 내도록 하는 반투과성 막으로 둘러싸인다.

[0632] 경구 제형의 경우, 방출 위치는 위, 소장 (십이지장, 공장, 또는 회장) 또는 대장일 수 있다. 일부 실시양태에서, 방출은 제제 (또는 유도체)를 보호하거나, 또는 장에서와 같이 위장 환경을 지나서 제제 (또는 유도체)를 방출함으로써 위 환경의 유해한 영향을 피할 것이다. 완전한 위 저항성을 보장하기 위해, 적어도 pH 5.0으로 불침투성인 코팅이 필수적이다. 장용 코팅제로서 사용되는 보다 일반적인 불활성 성분의 예는 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트 (CAT), 히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트 (HPMCP), HPMCP 50, HPMCP 55, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트 (PVAP), Eudragit L30D™, Aquateric™, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 (CAP), Eudragit L™, Eudragit S™ 및 Shellac™이다. 이들 코팅은 혼합 필름으로 사용될 수 있다.

[0633] 3. 국소 투여용 제형

[0634] 개시된 면역 조절제는 국소적으로 적용될 수 있다. 국소 투여는 대부분의 펩티드 제형에 잘 작동하지 않지만, 폐, 비강, 구강 (설하, 흡입), 질, 또는 직장 점막에 적용되는 경우 특히 효과적일 수 있다.

[0635] 약 5 미크론 미만의 공기 역학적 직경을 갖는 에어로졸 또는 분무 건조된 입자로서 전달될 때, 조성물은 흡입하면서 폐 상피 내벽을 가로 질러 혈류로 횡단하면서 폐로 전달될 수 있다.

[0636] 뉴블라이저 (nebulizers), 계량 용량 흡입기, 및 분말 흡입기를 포함하지만 이에 제한되지 않는 치료 제품의 폐 전달을 위해 설계된 광범위한 기계 장치가 사용될 수 있으며, 이들 모두는 당업자에게 친숙하다. 시판되는 장치의 일부 특정 예는 ETItravent 뉴블라이저 (Mallinckrodt Inc., St. Louis, Mo.); Acorn II 뉴블라이저 (Marquest Medical Products, Englewood, Colo.); Ventolin 계량 용량 흡입기 (Glaxo Inc., Research Triangle Park, N.C.); 및 Spinhaler 분말 흡입기 (Fisons Corp., Bedford, Mass.)이다. Nektar, Alkermes 및 Mannkind는 모두 기술이 본원에 기술된 제형에 적용될 수 있는, 임상 시험에서 또는 승인된 흡입 가능한 인슐린 분말 제제를 가지고 있다.

[0637] 점막에 투여하기 위한 제형은 전형적으로 분무 건조된 약물 입자일 것이며, 이는 정제, 겔, 캡슐, 현탁액 또는 에멀전에 포함될 수 있다. 표준 약제학적 부형제는 임의의 배합기로부터 사용 가능하다.

[0638] 경피 제형이 또한 제조될 수 있다. 이들은 일반적으로 연고, 로션, 스프레이, 또는 패치이며, 모두 표준 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 경피 제형은 침투 증강제 포함이 필요할 수 있다.

[0639] 4. 제어 전달 중합체 매트릭스

[0640] 본원에 개시된 면역 조절제는 또한 제어 방출 제형으로 투여될 수 있다. 제어 방출 중합체 장치는 중합체 장치 (로드, 실린더, 필름, 디스크)의 주입 또는 주사 (미립자) 후 장기간 전신 방출하도록 할 수 있다. 매트릭스는 마이크로구와 같은 미세 입자의 형태일 수 있으며, 여기서 제제는 고체 중합체 매트릭스 또는 마이크로 캡슐 내에 분산되고, 코어는 중합체 겔과 상이한 물질이고 펩티드는 특성상 액체 또는 고체일 수 있는 코어에 분산되거나 현탁된다. 본원에서 구체적으로 정의되지 않는 한, 미세 입자, 마이크로구 및 마이크로 캡슐은 상호 교환적으로 사용된다. 대안적으로, 중합체는 나노 미터 내지 4 센티미터 범위의 얇은 슬래브 또는 필름, 분쇄 또는 다른 표준 기술에 의해 생성된 분말, 또는 심지어 하이드로 겔과 같은 겔로도 캐스팅될 수 있다.

[0641] 비-생분해성 또는 생분해성 매트릭스가 융합 폴리펩티드 또는 융합 폴리펩티드를 암호화하는 핵산의 전달을 위해 사용될 수 있지만, 일부 실시양태에서 생분해성 매트릭스가 바람직하다. 이들은 천연 또는 합성 중합체일 수 있지만, 일부 실시양태에서는 분해 및 방출 프로파일의 보다 우수한 특성으로 인해 합성 중합체가 바람직하다. 중합체는 방출이 요구되는 기간에 기초하여 선택된다. 어떤 경우에는 선형 방출이 가장 유용할 수

있지만, 다른 경우에는 펄스 방출 또는 "벌크 방출"이 보다 효과적인 결과를 제공할 수 있다. 중합체는 하이드로겔 형태 (전형적으로 최대 약 90 중량%의 물을 흡수하는 형태)일 수 있고, 임의로 다가 이온 또는 중합체와 가교될 수 있다.

[0642] 매트릭스는 용매 증발, 분무 건조, 용매 추출 및 당업자에게 공지된 다른 방법에 의해 형성될 수 있다. 생침식성 마이크로 구는, 예를 들어 Mathiowitz and Langer, *J. Controlled Release*, 5:13-22 (1987); Mathiowitz, et al., *Reactive Polymers*, 6:275-283 (1987); and Mathiowitz, et al., *J. Appl. Polymer Sci.*, 35:755-774 (1988)에 기재된 바와 같이 약물 전달을 위한 마이크로구의 제조를 위해 개발된 임의의 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0643] 상기 장치는 이식 또는 주사 영역을 치료하기 위해 국소 방출용 (이는 일반적으로 전신의 치료를 위한 용량보다 훨씬 적은 용량을 전달함), 또는 전신 전달용으로 제형화될 수 있다. 이것들은 근육, 지방의 피하로 이식되거나 주입되거나, 삼킬 수 있다.

[0644] III. 제조 방법

[0645] A. 항체 제조 방법

[0646] 항체는 세포 배양, 파지, 또는 소, 토끼, 염소, 마우스, 래트, 햄스터, 기니피그, 양, 개, 고양이, 원숭이, 침팬지, 유인원을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 동물에서 생산될 수 있다. 따라서, 일 실시양태에서, 항체는 포유 동물 항체이다. 파지 기술은 초기 항체를 분리하거나 변경된 특이성 또는 결합 특성을 갖는 변이체를 생성하는데 사용될 수 있다. 이러한 기술은 일상적이고 당 업계에 잘 알려져 있다. 일 실시양태에서, 항체는 당 업계에 공지된 재조합 수단에 의해 생산된다. 예를 들어, 항체를 암호화하는 DNA 서열을 포함하는 벡터로 숙주 세포를 형질 감염시킴으로써 재조합 항체를 제조할 수 있다. 숙주 세포에서 적어도 하나의 VL 및 하나의 VH 영역을 발현하는 DNA 서열을 형질 감염시키기 위해 하나 이상의 벡터가 사용될 수 있다. 항체 생성 및 생산의 재조합 수단의 예시적인 설명은 Delves, Antibody Production: Essential Techniques (Wiley, 1997); Shephard, et al., Monoclonal Antibodies (Oxford University Press, 2000); Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice (Academic Press, 1993); Current Protocols in Immunology (John Wiley & Sons, 최신판)을 포함한다.

[0647] 개시된 항체는 원하는 기능을 매개하는데 있어서 항체의 더 큰 효능을 증가시키기 위해 재조합 수단에 의해 변형될 수 있다. 따라서, 항체가 재조합 수단을 사용한 치환에 의해 변형될 수 있는 것이 본 발명의 범위 내에 있다. 전형적으로, 치환은 보존적 치환일 것이다. 예를 들어, 항체의 불변 영역에서 적어도 하나의 아미노산이 다른 잔기로 대체될 수 있다. 예를 들어, ET.S. 특허 5,624,821, 미국 특허 번호 6,194,551, 출원 번호 WO 9958572; 및 Angal, et al., *Mol. Immunol.* 30:105-08 (1993) 참조. 아미노산의 변형은 아미노산의 결실, 첨가, 및 치환을 포함한다. 일부 경우에, 그러한 변화는 바람직하지 않은 활성, 예를 들어 보체-의존적 세포독성을 감소시키기 위해 수행된다. 종종, 항체는 검출 가능한 신호를 제공하는 물질을 공유적으로 또는 비공유적으로 결합시킴으로써 표지된다. 과학 문헌 및 특허 문헌 모두에 다양한 표지 및 접합 기술이 공지되어 있고 광범위하게 보고되어 있다. 이들 항체는 B7-H4의 단백질, 폴리펩티드, 또는 융합 단백질과의 결합에 대해 스크리닝될 수 있다. 예를 들어, Antibody Engineering: A Practical Approach (Oxford University Press, 1996) 참조.

[0648] 예를 들어, 원하는 생물학적 활성을 갖는 적합한 항체는 증식, 이동, 접착, 연관된 성장, 혈관 신생, 세포-세포 통신, 세포사멸, 수송, 신호 전달을 포함하나 이에 제한되지 않는 시험관 내 분석, 및 종양 성장 억제와 같은 생체 내 분석을 사용하여 확인될 수 있다. 본원에 제공된 항체는 또한 진단 적용에 유용할 수 있다. 포획 또는 비-중화 항체로서, 항원의 수용체-결합 또는 생물학적 활성을 억제하지 않으면서 특정 항원에 결합하는 능력을 스크리닝할 수 있다. 중화 항체로서, 항체는 경쟁적 결합 분석에 유용할 수 있다.

[0649] 개시된 조성물 및 방법에 사용될 수 있는 항체는 임의의 클래스의 전체 면역 글로불린 (즉, 온전한 항체), 이의 단편, 및 적어도 항체의 항원 결합 가변 도메인을 함유하는 합성 단백질을 포함한다. 가변 도메인은 항체마다 서열이 상이하며, 그의 특정 항원에 대한 각각의 특정 항체의 결합 및 특이성에 사용된다. 그러나, 가변성은 일반적으로 항체의 가변 도메인을 통해 균일하게 분포되지는 않는다. 그것은 전형적으로 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 모두에서 상보성 결정 영역 (CDR) 또는 초가변 영역으로 불리는 3개의 세그먼트에 집중되어 있다. 가변 도메인의 보다 고도로 보존된 부분을 프레임워크 (FR)라고 한다. 천연 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인은 각각 4개의 FR 영역을 포함하고, 베타-시트 구성을 주로 채택하고, 이는 3개의 CDR에 의해 연결되어, 베타-시트 구조를

연결하거나 일부의 경우 베타-시트 구조의 일부를 형성하는 루프 시트를 형성한다. 각 사슬의 CDR은 FR 영역에 의해 서로 근접하게 유지되고, 다른 사슬의 CDR과 함께 항체의 항원 결합 부위의 형성에 기여한다.

- [0650] 생체 활성을 갖는 항체의 단편이 또한 개시된다. 비변형된 항체 또는 항체 단편과 비교하여 단편의 활성이 유의미하게 변경되거나 손상되지 않는 한, 단편은 다른 서열에 부착되든 아니든, 특정 영역 또는 특정 아미노산 잔기의 삽입, 결실, 치환, 또는 다른 선택된 변형을 포함한다.
- [0651] 기술은 또한 항원성 펩티드에 특이적인 단일쇄 항체의 생산에 적합할 수 있다. 단일쇄 항체의 생산 방법은 당업자에게 잘 알려져 있다. 단일쇄 항체는 짧은 펩티드 링커를 사용하여 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인을 함께 융합하여 단일 분자상의 항원 결합 부위를 재구성함으로써 생성될 수 있다. 하나의 가변 도메인의 C-말단이 15 내지 25개의 아미노산 펩티드 또는 링커를 통해 다른 가변 도메인의 N-말단에 테더링되는 단일쇄 항체 가변 단편 (scFv)은 항원 결합 또는 결합의 특이성을 크게 방해하지 않으면서 전개되었다. 링커는 중쇄 및 경쇄가 그들의 적합한 형태 배향으로 함께 결합할 수 있도록 선택된다.
- [0652] 2개의 단일쇄 가변 단편 (di-scFv)은 2개의 scFv를 연결함으로써 조작될 수 있다. 이는 2개의 VH 및 2개의 VL 영역을 갖는 단일 펩티드 사슬을 생성하여 탠덤 scFv를 생성함으로써 수행될 수 있다. ScFv는 또한 2개의 가변 영역이 함께 접히기에 너무 짧은 링커 펩티드 (약 5개의 아미노산)로 설계되어 scFv가 이량체화되도록 할 수 있다. 이 유형이 디아바디라고 알려져 있다. 디아바디는 상응하는 scFv보다 최대 40배 더 낮은 해리 상수를 갖는 것으로 나타났으며, 이는 표적에 대해 훨씬 높은 친화도를 갖는 것을 의미한다. 더 짧은 링커 (하나 또는 두 개의 아미노산)는 삼량체 (트리아바디 또는 트리바디)의 형성을 초래한다. 테트라바디도 생산되었다. 그들은 표적에 대해 디아바디보다도 더 높은 친화력을 보인다.
- [0653] 단일 클론 항체는 실질적으로 균질한 항체 집단으로부터 수득되는데, 즉 집단 내의 개별 항체는 항체 분자의 작은 서브 세트에 존재할 수 있는 가능한 자연 발생 돌연변이를 제외하고는 동일하다. 단일 클론 항체는, 원하는 길항 활성을 나타내는 한, 중쇄 및/또는 경쇄의 일부가 특정 종으로부터 유래되거나 특정 항체 클래스 또는 서브클래스에 속하는 항체에서 상응하는 서열과 동일하거나 상동성이지만, 사슬(들)의 나머지는 다른 종으로부터 유래되거나 다른 항체 클래스 또는 서브클래스에 속하는 항체에서 상응하는 서열과 동일하거나 상동적인 "키메라" 항체를 포함한다.
- [0654] 단일 클론 항체는 단일 클론 항체를 생산하는 임의의 절차를 사용하여 제조될 수 있다. 하이브리도마 방법에서, 마우스 또는 다른 적절한 숙주 동물이 일반적으로 면역화제로 면역되어 면역화제에 특이적으로 결합하는 항체를 생산하거나 생산할 수 있는 림프구를 유도한다. 대안적으로, 림프구는 시험관 내 면역될 수 있다.
- [0655] 항체는 또한 재조합 DNA 방법에 의해 제조될 수 있다. 개시된 항체를 암호화하는 DNA는 통상적인 절차를 사용하여 (예를 들어, 뮤린 항체의 중쇄 및 경쇄를 암호화하는 유전자에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오타이드 프로브를 사용하여) 용이하게 단리 및 서열 분석될 수 있다. 파지 디스플레이 기술을 사용하여 항체 또는 활성 항체 단편의 라이브러리를 생성하고 스크리닝할 수 있다.
- [0656] 단백질 화학을 사용하여 항체를 제조하는 방법 또한 당 업계에 공지되어 있다. 항체를 포함하는 단백질을 생성하는 하나의 방법은 단백질 화학 기술에 의해 둘 이상의 펩티드 또는 폴리펩티드를 함께 연결하는 것이다. 예를 들어, 펩티드 또는 폴리펩티드는 Fmoc (9-플루오레닐메틸옥시카르보닐) 또는 Boc (tert-부틸옥시카르보닐) 화학을 사용하여 현재 이용 가능한 실험실 장비를 사용하여 화학적으로 합성될 수 있다. (Applied Biosystems, Inc., Foster City, CA). 당업자는 예를 들어 항체에 상응하는 펩티드 또는 폴리펩티드가 표준 화학 반응에 의해 합성될 수 있음을 쉽게 이해할 수 있다. 예를 들어, 펩티드 또는 폴리펩티드는 합성되고 그의 합성 수지로부터 절단되지 않을 수 있는 반면, 항체의 다른 단편은 합성되고 이어서 그 수지로부터 절단될 수 있으며, 이에 의해 다른 단편 상에 기능적으로 차단된 말단기를 노출시킬 수 있다. 펩티드 축합 반응에 의해, 이들 2개의 단편은 각각 카르복실 및 아미노 말단에서 펩티드 결합을 통해 공유 결합되어 항체, 또는 이의 단편을 형성할 수 있다. 대안적으로, 펩티드 또는 폴리펩티드는 상기 기재된 바와 같이 생체 내에서 독립적으로 합성된다. 일단 단리되면, 이들 독립적인 펩티드 또는 폴리펩티드는 연결되어 유사한 펩티드 축합 반응을 통해 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 형성할 수 있다.
- [0657] 예를 들어, 클로닝되거나 합성된 펩티드 세그먼트의 효소적 절차는 비교적 짧은 펩티드 단편이 연결되어 더 큰 펩티드 단편, 폴리펩티드 또는 전체 단백질 도메인을 생성할 수 있게 한다. 대안적으로, 합성 펩티드의 천연 화학적 절차는 짧은 펩티드 단편으로부터 큰 펩티드 또는 폴리펩티드를 합성적으로 구축하는데 이용될 수 있다. 이 방법에는 2단계 화학 반응이 포함된다. 첫 번째 단계는 비보호 합성 펩티드-알파-티오에스테르와, 아미노-

말단 Cys 잔기를 함유하는 다른 비보호 펩티드 세그먼트와의 화학 선택적 반응으로 초기 공유 생성물로서 티오에스테르-연결된 중간체를 제공한다. 반응 조건의 변화없이, 이 중간체는 자발적이고 신속한 분자 내 반응을 거쳐 결찰 부위에서 고유 펩티드 결합을 형성한다.

[0658] B. 단백질 생산 방법

[0659] 개시된 단백질, 폴리펩티드, 이의 단편, 변이체 및 융합체는 당 업계에 공지된 통상적인 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 단리된 융합 단백질은 예를 들어 화학적 합성 또는 숙주 세포에서의 재조합 생성에 의해 수득될 수 있다. 단백질, 폴리펩티드, 이의 단편, 변이체 또는 융합체를 재조합적으로 생성하기 위해, 단백질, 폴리펩티드, 이의 단편, 변이체 또는 융합체를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열을 함유하는 핵산을 사용하여 박테리아 또는 진핵 생물 숙주 세포 (예를 들어, 곤충, 효모, 또는 포유 동물 세포)를 형질 전환, 형질 도입, 또는 형질 감염시킬 수 있다. 일반적으로, 핵산 구축물은 단백질, 폴리펩티드, 이의 단편, 변이체 또는 융합체를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열에 작동 가능하게 연결된 조절 서열을 포함한다. 조절 서열 (본원에서 발현 조절 서열로도 지칭됨)은 전형적으로 유전자 생성물을 암호화하지 않지만, 대신 작동 가능하게 연결된 핵산 서열의 발현에 영향을 미친다.

[0660] 폴리펩티드를 발현 및 생성하기 위한 유용한 원핵 및 진핵 시스템은 당 업계에 잘 알려져 있으며, 예를 들어, BL-21과 같은 대장균 균주, 및 CHO 세포와 같은 배양된 포유 동물 세포를 포함한다.

[0661] 진핵 생물 숙주 세포에서, 다수의 바이러스-기반 발현 시스템을 사용하여 융합 단백질을 발현시킬 수 있다. 바이러스 기반 발현 시스템은 당 업계에 잘 알려져 있으며 바큇로바이러스, SV40, 레트로바이러스, 또는 백시니아 기반 바이러스 벡터를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0662] 단백질, 폴리펩티드, 이의 단편, 변이체 또는 융합체를 안정적으로 발현하는 포유 동물 세포주는 적절한 제어 요소 및 선택 가능한 마커를 갖는 발현 벡터를 사용하여 생성될 수 있다. 예를 들어, 진핵 생물 발현 벡터 pCR3.1 (Invitrogen Life Technologies) 및 p91023(B) (Wong *et al.* (1985) *Science* 228:810-815 참조)는 예를 들어, 중국 햄스터 난소 (CHO) 세포, COS-1 세포, 인간 배아 신장 293 세포, NIH3T3 세포, BHK21 세포, MDCK 세포, 및 인간 혈관 내피 세포 (HUVEC)에서 단백질, 폴리펩티드, 이의 단편, 변이체 또는 융합체의 발현에 적합하다. 추가적인 적합한 발현 시스템은 Lonza Group Ltd.를 통해 이용 가능한 GS 유전자 발현 시스템™ (GS Gene Expression System™)을 포함한다.

[0663] 전기 천공, 지방 감염, 인산칼슘 또는 염화칼슘 공침, DEAE 텍스트란, 또는 다른 적절한 형질 감염 방법에 의해 발현 벡터를 도입한 후, 안정한 세포주를 선택할 수 있다 (예를 들어, 대사 선택, 또는 G418, 카나마이신, 또는 하이그로마이신에 대한 항생제 내성에 의해). 형질 감염된 세포는 관심 폴리펩티드가 발현되도록 배양될 수 있고, 폴리펩티드는 예를 들어 세포 배양 상청액 또는 용해된 세포로부터 회수될 수 있다. 대안적으로, 단백질, 폴리펩티드, 이의 단편, 변이체 또는 융합체는 (a) 증폭된 서열을 pcDNA3 (Invitrogen Life Technologies)과 같은 포유 동물 발현 벡터에 결합시키고, (b) 밀 배아 추출물 또는 토끼 망상적혈구 용해물을 사용하여 시험관 내에서 전사 및 번역함으로써 생성될 수 있다.

[0664] 단백질, 폴리펩티드, 이의 단편, 변이체 또는 융합체는 예를 들어 친화성 크로마토그래피, 이온 교환 크로마토그래피, 소수성 상호작용 크로마토그래피, DEAE 이온 교환, 겔 여과, 및 히드록시아파타이트 크로마토그래피와 같은 크로마토그래피 방법을 사용하여 단리될 수 있다. 일부 실시양태에서, 단백질, 폴리펩티드, 이의 단편, 변이체 또는 융합체는 폴리펩티드가 친화성 매트릭스 상에 포획될 수 있도록 하는 아미노산 서열을 함유하는 추가 도메인을 함유하도록 조작될 수 있다. 예를 들어, 세포 배양 상청액 또는 세포질 추출물에서 Fc-융합 폴리펩티드는 단백질 A 컬럼을 사용하여 단리될 수 있다. 또한, c-myc, 헤마글루티닌, 폴리히스티딘 또는 Flag™ (Kodak)과 같은 태그를 사용하여 폴리펩티드 정제를 도울 수 있다. 이러한 태그는 카르복실 또는 아미노 말단을 포함하여 폴리펩티드 내의 임의의 위치에 삽입될 수 있다. 유용할 수 있는 다른 융합체는 알칼리성 포스파타제와 같은 폴리펩티드의 검출을 돕는 효소를 포함한다. 면역 친화 크로마토그래피 또한 폴리펩티드를 정제하는데 사용될 수 있다. 융합 단백질은 분비 신호가 생성되는 세포에 의해 단백질, 폴리펩티드, 이의 단편, 변이체 또는 융합체가 분비되게 하는 분비 신호 (이미 존재하는 분비 신호가 없는 경우)를 함유하도록 추가로 조작될 수 있다. 이어서 분비된 단백질, 폴리펩티드, 이의 단편, 변이체 또는 융합체는 세포 배지로부터 편리하게 단리될 수 있다.

[0665] C. 단리된 핵산 분자를 생성하는 방법

- [0666] 단리된 핵산 분자는 일반적인 분자 클로닝 및 화학적 핵산 합성 기술을 포함하지만 이에 제한되지 않는 표준 기술에 의해 생성될 수 있다. 예를 들어, 폴리머라제 연쇄 반응 (PCR) 기술을 사용하여 변이 폴리펩티드를 암호화하는 단리된 핵산을 얻을 수 있다. PCR은 표적 핵산이 효소적으로 증폭되는 기술이다. 전형적으로, 관심 영역의 끝 또는 그 이후의 말단으로부터의 서열 정보는 증폭될 주형의 반대 가닥과 서열이 동일한 올리고뉴클레오타이드 프라이머를 설계하는데 사용될 수 있다. PCR은 전체 게놈 DNA 또는 전체 세포 RNA의 서열을 포함하여 DNA 뿐만 아니라 RNA로부터의 특정 서열을 증폭시키는 데 사용될 수 있다. 프라이머는 전형적으로 길이가 14 내지 40개의 뉴클레오타이드이지만, 길이가 10개의 뉴클레오타이드 내지 수백 개의 뉴클레오타이드일 수 있다. 일반적인 PCR 기술은 예를 들어 PCR Primer: A Laboratory Manual ed. by Dieffenbach and Dveksler, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1995에 기술되어 있다. RNA를 주형 공급원으로 사용할 때 역전사 효소를 사용하여 상보적 DNA (cDNA) 가닥을 합성할 수 있다. 리가제 연쇄 반응, 가닥 치환 증폭, 자가-유지된 서열 복제 (self-sustained sequence replication) 또는 핵산 서열-기반 증폭 또한 단리된 핵산을 얻기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, Lewis (1992) *Genetic Engineering News* 12:1; Guatelli *etal.* (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:1874-1878; and Weiss (1991) *Science* 254:1292-1293 참조.
- [0667] 단리된 핵산은 단일 핵산 분자 또는 일련의 올리고뉴클레오타이드로서 화학적으로 합성될 수 있다 (예를 들어, 3'에서 5' 방향으로 자동 DNA 합성을 위한 포스포르아미다이트 기술을 사용). 예를 들어, 원하는 서열을 함유하는 긴 올리고뉴클레오타이드의 하나 이상의 쌍 (예를 들어, > 100 뉴클레오타이드)을 합성할 수 있으며, 각 쌍은 짧은 상보성 세그먼트 (예를 들어, 약 15 뉴클레오타이드)를 포함하고, 올리고뉴클레오타이드 쌍이 어닐링될 때 듀플렉스가 형성될 수 있다. DNA 폴리머라제를 사용하여 올리고뉴클레오타이드를 연장시켜 올리고뉴클레오타이드 쌍당 단일의 이중 가닥 핵산 분자를 생성한 후 벡터로 절찰시킬 수 있다. 단리된 핵산은 또한 돌연변이 유발에 의해 수득될 수 있다. 단백질 암호화 핵산은 PCR을 통해 올리고뉴클레오타이드-지정 돌연변이 유발 및/또는 부위-지정 돌연변이 유발을 포함한 표준 기술을 사용하여 돌연변이될 수 있다. Short Protocols in Molecular Biology. Chapter 8, Green Publishing Associates and John Wiley & Sons, edited by Ausubel *et al.*, 1992 참조.
- [0668] **IV. 분석 및 항체 스크리닝**
- [0669] 항체 스크리닝에 대한 분석에는 다음이 포함된다:
- [0670] 1. B7-H4와 비교하여 B7-H4-Fc의 리간드에 대한 결합 친화도의 분석.
- [0671] 2. B7-H4-Fc를 확인하기 위한 기능 분석은 B7-H4 발현 세포에 의한 신호 전달을 방지한다. 리포터 세포가 이들 분석에 이용될 수 있거나, 또는 1차 B7-H4+ 세포가 다른 옵션이다.
- [0672] B7-H4 결핍 ("녹아웃 (knockout)) 마우스 또는 야생형 마우스는 독점 면역 기술을 사용하는 B7-H4에 대한 고친화성 mAb 생성에 이용될 수 있다. 자가 면역 경향이 있는 마우스 NZB/WF1을 사용하여 mAb를 생성하여 "허용 오차 (tolerance)"를 극복할 수 있다.
- [0673] 1. **1상 스크리닝:** 세포 표면 B7-H4를 발현하도록 형질 감염된 세포주에 대한 mAb 결합. 추가적으로, mAb는 1차 인간 세포 서브 세트의 표면에서 내인성 발현된 B7-H4에 결합하는 능력을 가져야 한다. 이들 mAb는 B7-H4에 대해 매우 특이적이어야 한다. anti-B7-H4 항체를 검출하기 위해 정제된 B7-H4 단백질과 함께 ELISA를 사용하여 항체를 스크리닝할 수 있다.
- [0674] 2. **2상 스크리닝:** B7-H4 특이적 mAb는 그의 리간드 및/또는 표적 세포에 대한 B7-H4의 결합을 차단해야 한다.
- [0675] 3. **3상 스크리닝:** B7-H4 mAb 또는 mAb의 조합이 B7-H4 신호를 조절한다는 것을 확인하기 위한 기능 분석. 이들 분석은 내인성 B7-H4를 발현하는 세포주, 또는 인간 단백질, 대식세포 및 수지상 세포 서브 세트와 같은 1차 세포를 이용하여 B7-H4 mAb의 존재 하에서의 기능을 평가할 것이다. 또한, 리포터 세포주는 B7-H4 mAb로 배양 후 NFkB (NFkB 리포터) 또는 NFAT (NFAT 리포터)와 같은 신호 전달 경로가 변경되는지를 결정하기 위해 사용될 수 있다.
- [0676] 4. **4상 스크리닝:** B7-H4 mAb가 B7-H4 발현 세포주의 다른 메커니즘을 통한 항체 의존성 세포 세포독성 (ADCC), 보체 의존성 세포독성 (CDC) 또는 세포사멸을 유도할 수 있는지를 결정하기 위한 기능 분석. 특히, B7-H4 mAb는 세포 표면에서 B7-H4를 발현하는 것으로 알려진 백혈병 세포주를, 이들 방법 중 하나를 통해 고갈시키는 능력에 대해 시험될 것이다. B7-H4 mAb는 또한 B7-H4 발현 세포를 고갈시키도록 조작될 수 있고 공지된 방법을 통해 본 문서의 뒷부분에 설명된 바와 같이 시험될 수 있다.
- [0677] 5. **5상 스크리닝:** B7-H4 mAb가 B7-H4를 통해 음성 신호 (작용제)를 B7-H4 발현 세포로 전달 또는 유도하여 세포

기능을 억제할 수 있는지를 결정하는 기능 분석. B7-H4를 내인성 발현시키는 세포주, 또는 세포주의 형질 감염체는 B7-H4 mAb와의 배양 후 표현형 및 생존의 변화에 대해 평가될 것이다. 다른 분석에서, 리포터 세포주는 B7-H4 mAb에서 NF- κ B (NF- κ B 리포터) 또는 다른 공지된 세포 신호 리포터와 같은 양성 신호 전달 경로를 조절하는지를 결정하는 데 사용될 것이다. 세포주에서 세포사멸의 유도가 또한 평가될 것이다.

[0678] 2상 및 3상 분석은 생체 내 리간드의 생리학적 수준을 차단하는데 필요한 B7-H4 mAb(들)의 농도를 예측하는데 사용될 수 있다.

[0679] V. 사용 방법

[0680] B7-H4의 길항제 또는 작용제는 이러한 치료가 필요한 대상체에서 면역 반응을 조절하는데 사용될 수 있다.

[0681] 예시적인 방법은 아래에서 더 상세히 논의된다.

[0682] A. 면역 반응 자극

[0683] 1. 치료 전략

[0684] 대상체에서 면역 반응을 유도하거나 향상시키는 방법이 제공된다. 전형적으로, 상기 방법은 대상체에게 유효량의 면역 조절제, 또는 면역 조절제로 생체 외에서 프라이밍된 세포를 투여하는 단계를 포함한다. 면역 반응은, 예를 들어 항원 또는 증가 이펙터 세포 기능, 예컨대 T 세포의 항원-특이적 증식 증가, T 세포에 의한 사이토카인 생성 향상, 분화 자극, 또는 이들의 조합에 대한 1차 면역 반응일 수 있다. 일부 실시양태에서, 작용제는 미접촉 T 세포 (naive T cell)가 Th1, Th17, Th22로, 또는 IL-1p, TNF- α , TGF- β , IFN- γ , IL-17, IL-6, IL-23, IL-22, IL-21 및 MMP를 포함하나 이에 제한되지 않는 염증성 분자를 분비하거나 다른 세포로 하여금 분비하게 하는 다른 세포로의 전개를 증가시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 작용제는 Treg의 활성을 감소 또는 억제하거나, Treg로부터 IL-10과 같은 사이토카인의 생성을 감소시키거나, Treg의 분화를 감소시키거나, Treg의 수를 감소시키거나, 면역 세포 집단 내 Treg의 비율을 감소시키거나, Tregs의 생존을 감소시킬 수 있다. 면역 조절제는 T 세포 고갈 및/또는 T 세포 아네르기 (anergy)를 극복하기 위해 유효량으로 이를 필요로 하는 대상체에게 투여될 수 있다. T 세포 고갈 또는 T 세포 아네르기 극복은 공지된 기술을 사용하여 T 세포 기능을 측정함으로써 결정될 수 있다.

[0685] 상기 방법은 면역 반응-자극 치료 용도로서 생체 내 또는 생체 외에서 사용될 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 제제, 또는 제제를 암호화하는 핵산은 대상체에게 직접 투여된다. 일부 실시양태에서, 제제, 또는 제제를 암호화하는 핵산은 생체 외에서 세포 (예를 들어, 면역 세포)와 접촉되고 그 치료 세포가 대상체에게 투여된다 (예를 들어, 양자 전달 (adoptive transfer)). 일반적으로, 개시된 면역 조절제는 대상체의 면역계가 면역 반응을 일으키는 임의의 질환 또는 장애를 갖거나 그에 취약한 대상체를 치료하는데 사용될 수 있다. 상기 제제는 보다 강력한 면역 반응을 가능하게 할 수 있다. 개시된 조성물은 T 세포와 관련된 면역 반응을 자극하거나 향상시키는 데 유용하다.

[0686] 면역 반응을 증가시키기 위해 이용되는 면역 조절제는 전형적으로 B7-H4 발현, 리간드 결합, 가교, 음성 신호 전달, 또는 이들의 조합을 감소시키는 것들이다. 예를 들어, 제제는 길항제 (차단) 항-B7-H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 같은 B7-H4의 길항제일 수 있다. 제제는 또한 하나 이상의 B7-H4 리간드 또는 수용체에 대한 디코이 수용체로서 작용할 수 있는 B7-H4 폴리펩티드, 예를 들어, 가용성 폴리펩티드 또는 그의 융합 단백질일 수 있다.

[0687] 예를 들어, 기능 차단 항-B7-H4 항체를 사용하는 B7-H4 차단은 가용성 B7-H4 폴리펩티드 및 융합 단백질에 대한 대안제 또는 보완제일 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, B7-H4 차단은 디코이 수용체, 예컨대 가용성 B7-H4 또는 그의 융합 단백질과 조합된다. 조합 요법 (예: B7-H4-Fc 및 B7-H4 차단)은 상보적일 수 있다.

[0688] 일부 실시양태에서, 면역 반응 자극 요법 (예를 들어, 암 또는 감염의 치료에서)은 B7-H4+ 세포의 고갈을 포함한다.

[0689] B7-H4 고갈 mAb의 전개 및 식별은 본원에 논의된 것을 포함하여 공지된 구성 및 스크리닝 방법에 따라 수행될 수 있다. 예를 들어, 인간 C1q에 결합하고, 인간 보체의 존재 하에서 보체-의존적 세포 용해 (CDCC), 및 인간 이펙터 세포에 의한 항체-의존적 세포독성 (ADCC)을 매개하는 항-CD20 키메라 항체의 제조를 기술하는 Reff, et al, *Blood*. Vol183, No 2, 1994: pp 435-445 참조. 리투시맙 (Rituximab)은 B 세포를 파괴하므로 과잉 활성, 기능 장애, 또는 과도한 수의 B 세포를 특징으로 하는 질환을 치료하는데 사용된다. 다른 B 세포-고갈 항체는

오크렐리주맵 (ocrelizumab) 및 오파투무맵 (ofatumumab)을 포함한다. 다른 예에서, CD3 Ab는 CD4⁺ Foxp3⁺ Treg를 보존하면서 활성화된 이펙터 T 세포를 우선적으로 표적화하고 고갈시킬 수 있다. T 세포는 보체 의존성 및 항체 의존성 세포독성이 없거나 거의 나타나지 않지만 일시적으로 T 세포를 고갈시킨다. 두 개의 다른 세포에 의해 발현된 CD3 분자 (한쪽에 세포독성 CD8⁺ T 세포 및 다른 쪽에 다른 표적 T 세포)를 가교시키는 능력으로 인한 방향 전환된 (redirected) 세포 용해가 밝혀졌지만, T 세포 고갈은 대부분 AICD로부터 발생한다 (You, *Front Immunol.* 2015; 6: 242에서 검토).

[0690] 면역 반응을 향상시킬 필요가 있는 대상체는 항원 제시 세포 (APC)에 의한 항원의 흡수를 증가시키는데 효과적인 양으로 B7-H4 억제 면역 반응을 억제 또는 차단하는 제제와 함께 투여될 수 있다.

[0691] 2. 치료 대상

[0692] a. 암 치료

[0693] 개시된 조성물 및 방법은 암을 치료하는데 사용될 수 있다. 일반적으로, 상기 작용제는 B7-H4 발현, 리간드 결합, 가교, 음성 신호 전달, 또는 이들의 조합을 감소시키는 양의 면역 조절제를 대상체에게 투여함으로써 대상체에서 암에 대한 면역 반응을 자극하거나 향상시키는 데 사용된다. 암 세포는 다양한 메커니즘을 통함에도 불구하고, 발달 중에 기능적 능력의 특징적인 세트를 획득한다. 이러한 능력에는 세포사멸 회피, 성장 신호의 자극 자극, 성장 방지 신호에 대한 무감 (insensitivity), 조직 침습/전이, 무한 복제 가능성, 및 지속적인 혈관 형성이 포함된다. 용어 "암 세포"는 전암 및 악성 암 세포 둘 다를 포함하는 것을 의미한다. 일부 실시양태에서, 암은 국소화된 채로 남아있는 양성 종양을 지칭한다. 다른 실시양태에서, 암은 인접한 신체 구조를 침범하여 파괴하고 먼 부위로 퍼지는 악성 종양을 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, 암은 특정 암 항원 (예를 들어, 판-암종 항원 (KS 1/4), 난소 암종 항원 (CA125), 전립선 특이 항원 (PSA), 태아성 암 항원 (CEA), CD 19, CD20, HER2/neu 등)과 연관되어 있다.

[0694] 본원에 개시된 방법 및 조성물은 다음을 포함하는 (그러나 이로 제한되는 것은 아님) 다양한 암 또는 다른 비정상적 증식성 질환의 치료 또는 예방에 유용하다: 방광, 유방, 결장, 신장, 간, 폐, 난소, 췌장, 위, 자궁 경부, 갑상선 및 피부의 암종을 포함하는 암종; 편평 세포 암종을 포함하는 것; 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, B-세포 림프종, T-세포 림프종, 버켓 (Berketts) 림프종을 포함한 림프 계통의 조혈 종양; 급성 및 만성 골수성 백혈병 및 전골수구성 백혈병을 포함한 골수 계통의 조혈 종양; 섬유 육종 및 횡문근 육종을 비롯한 중간엽 기원의 종양; 흑색종, 정상피종, 기형암종, 신경모세포종 및 신경아교종을 포함한 다른 종양; 성상 세포종, 신경모세포종, 신경아교종 및 신경초종을 포함한 중추 및 말초 신경계의 종양; 섬유 육종, 횡문근 육종, 및 골육종을 비롯한 중간엽 기원의 종양; 및 흑색종, 색소피부건조증, 각화 상피 종양, 정상피종, 갑상선 여포암 및 기형암종을 포함한 다른 종양.

[0695] 세포사멸에서의 수차 (aberration)에 의해 야기된 암은 또한 개시된 방법 및 조성물에 의해 치료될 수 있다. 이러한 암은 여포성 림프종, p53 돌연변이를 갖는 암종, 유방, 전립선 및 난소의 호르몬 의존성 종양, 및 가족성 선종성 용종증 및 골수형성이상 증후군과 같은 전암성 병변을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 악성 또는 이증식성 변화 (dysproliferative changes) (예를 들어, 화생 및 이형성증), 또는 과증식성 장애는 난소, 방광, 유방, 결장, 폐, 피부, 췌장, 또는 자궁에서 상기 방법 및 조성물에 의해 치료 또는 예방된다. 다른 특정 실시양태에서, 육종, 흑색종, 또는 백혈병은 상기 방법 및 조성물에 의해 치료 또는 예방된다.

[0696] 개시된 조성물 및 방법은 비정상적으로 높은 수준의 B7-H4를 발현하는 세포와 관련된 암의 치료에 특히 유용하다.

[0697] 본원에 개시된 방법 및 조성물에 의해 치료 또는 예방될 수 있는 특정 암 및 관련 장애에는 다음을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다: 급성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 예컨대 골수모세포성, 전골수구성, 골수단핵구, 단핵구, 적백혈병 백혈병 및 골수형성이상 증후군과 같은 급성 골수구성 백혈병, 예컨대 만성 골수구성 (과립구성) 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 털세포 백혈병, 그러나 이에 제한되지 않는 만성 백혈병을 포함하나 이에 제한되지 않는 백혈병; 진성적혈구 증가증; 예를 들어 호지킨 병 또는 비호지킨 병 림프종 (예를 들어, 광범위 역형성 림프종 키나제 (ALK) 음성, 큰 B-세포 림프종 (DLBCL), 그러나 이에 제한되지 않는 림프종; 광범위 역형성 림프종 키나제 (ALK) 양성, 큰 B-세포 림프종 (DLBCL); 역형성 림프종 키나제 (ALK) 양성, ALK⁺ 역형성 큰세포 림프종 (ALCL), 급성 골수성 림프종 (AML)); 예컨대 무증상 다발성 골수종, 비분비성 골수종, 골경화성 골수종, 형질세포 백혈병, 고립형질세포종 및 골수의 형질 세포종, 그러나 이에 제한되지 않는 다발성 골수종; 발덴

스트롬 마크로글로블린 혈증; 의미불명의 단세포군 감마글로블린 병증; 양성 단세포군 감마글로블린 병증; 중쇄 질환; 예컨대 골육종 (bone sarcoma), 골육종 (osteosarcoma), 연골육종, 유잉 육종 (Ewing's sarcoma), 악성 거대세포 종양, 뼈 섬유육종, 척삭종, 골막육종, 연조직 육종, 혈관육종 (angiosarcoma) (혈관 육종 (hemangiosarcoma)), 섬유육종, 카포시 육종, 평활근육종, 지방육종, 림프관육종, 신경집종, 횡문근 육종, 활막 육종, 그러나 이에 제한되지 않는 골 및 결합조직 육종; 신경아교종, 성상세포종, 뇌간 신경교종, 뇌실막세포종, 희소돌기아교세포종, 비아교세포 종양, 청신경초종, 두개인두종, 수모세포종, 수막종, 솔방울세포종, 솔방울모세포종, 원발성 뇌 림프종을 포함하나 이에 제한되지 않는 뇌 종양; 샘암종, 소엽 (소세포) 암종, 관내 암종, 수질성 유방암, 점액성 유방암, 관상 유방암, 유두상 유방암, 파제트 병, 및 염증성 유방암을 포함하나 이에 제한되지 않는 유방암; 갈색세포종 및 부신피질 암종을 포함하나 이에 제한되지 않는 부신암; 예컨대 유두상 또는 여포상 갑상선암, 수질갑상선암 및 역형성갑상선암, 그러나 이에 제한되지 않는 갑상선암; 인슐린종, 가스트린종, 글루카곤종, 비포마, 소마토스타틴-분비 종양, 및 카르시노이드 또는 섬세포 종양을 포함하나 이에 제한되지 않는 체장암; 쿠싱병, 프로락틴 분비 종양, 말단비대증, 및 요붕증을 포함하나 이에 제한되지 않는 뇌하수체암; 홍채 흑색종, 맥락막 흑색종, 및 섬모체 흑색종과 같은 안구 흑색종, 및 망막 모세포종을 포함하나 이에 제한되지 않는 안암; 편평세포 암종, 샘암종, 및 흑색종을 포함하나 이에 제한되지 않는 질암; 편평세포 암종, 흑색종, 샘암종, 기저세포암종, 육종, 및 파제트 병을 포함하나 이에 제한되지 않는 외음부암; 편평세포 암종, 및 샘암종을 포함하나 이에 제한되지 않는 자궁경부암; 자궁내막 암종, 및 자궁 육종을 포함하나 이에 제한되지 않는 자궁암; 난소 상피 암종, 경계선 종양, 생식 세포 종양, 및 간질 종양을 포함하나 이에 제한되지 않는 난소암; 편평 암, 샘암종, 샘낭암종, 점막표피양 암종, 샘평편상피 암종, 육종, 흑색종, 형질세포종, 사마귀모양 암종, 및 귀리 세포 (소세포) 암종을 포함하나 이에 제한되지 않는 식도암; 샘암종, 돌출형 (폴립모양), 궤양성, 얇은 확산성, 산만한 확산성, 악성 림프종, 지방육종, 섬유육종, 및 암육종을 포함하나 이에 제한되지 않는 위암; 결장암; 직장암; 간세포 암종 및 간모세포종을 포함하나 이에 제한되지 않는 간암, 샘암종을 포함하나 이에 제한되지 않는 담낭암; 유두상, 결절성, 및 확산성을 포함하지만 이에 제한되지 않는 담관암종; 비소세포 폐암, 편평세포 암종 (표피모양 암종), 샘암종, 큰세포 암종 및 소세포 폐암을 포함하나 이에 제한되지 않는 폐암; 배아 종양 (germinal tumor), 정상피종, 역형성, 고전적 (전형적), 정모세포, 비정상피종, 배아 암종 (embryonal carcinoma), 기형 암종, 융모막암종 (난황낭 종양)을 포함하나 이에 제한되지 않는 고환암, 샘암종, 평활근 육종 및 횡문근 육종을 포함하나 이에 제한되지 않는 전립선암; 페널 (penal) 암; 편평세포 암종을 포함하나 이에 제한되지 않는 구강암; 기저 암; 샘암종, 점막표피모양 암종, 및 샘낭 암종을 포함하나 이에 제한되지 않는 침샘암; 편평세포 암 및 사마귀모양을 포함하나 이에 제한되지 않는 인두암; 기저세포 암종, 편평세포 암종 및 흑색종, 얇은 확산 흑색종, 결절성 흑색종, 흑색점 악성 흑색종, 말단흑자 흑색종을 포함하나 이로 제한되지 않는 피부암; 신장 세포 암, 샘암종, 부신종, 섬유 육종, 이행세포암 (신우 및/또는 자궁)을 포함하나 이에 제한되지 않는 신장암; 윌름스 종양; 이행세포 암종, 편평세포 암, 샘암종, 암육종을 포함하나 이에 제한되지 않는 방광암. 또한, 암에는 점액육종, 골육종, 내피육종, 림프관내피육종, 중피종, 활막종, 혈관모세포종, 상피암종, 낭샘암종, 기관지암종, 땀샘 암종, 피지샘 암종, 유두상 암종, 및 유두상 샘암종을 포함한다 (이들 장애에 대한 검토는 Fishman et al., 1985, Medicine, 2d Ed., J.B. Lippincott Co., Philadelphia and Murphy et al., 1997, Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery, Viking Penguin, Penguin Books U.S.A., Inc., United States of America 참조).

[0698] **b. 감염의 치료**

[0699] 개시된 조성물 및 방법은 감염 및 감염성 질환을 치료하는데 사용될 수 있다. 일반적으로, 작용제는 B7-H4 발현, 리간드 결합, 가교, 음성 신호 전달, 또는 이들의 조합을 감소시키는 양의 면역 조절제를 대상체에게 투여함으로써 대상체에서 감염 유발제에 대한 면역 반응을 자극하거나 향상시키는 데 사용된다. 상기 방법은 감염의 하나 이상의 증상을 감소시킬 수 있다.

[0700] 호중구는 감염에 대한 숙주 선천 방어의 주요 성분이며 또한 자가 면역 병인 및 만성 염증에 기여한다. 감염 동안 호중구는 염증 부위로 빠르게 이동하여 활성화되며, 활성 산소 종의 생성과 함께 항균 및 단백질분해 단백질에 의한 식균 작용, 사멸, 및 미생물 분해를 포함한 일련의 방어 메커니즘을 시작한다. 호중구는 또한 조직 파괴, 리모델링, 상처 치유, 및 다른 염증성 및 적응성 면역 성분의 조절에 참여한다. 수명이 짧기 때문에, 호중구는 골수 내의 골수성 전구 세포로부터의 팽창에 의해 감염 및 염증 동안 지속적으로 재공급되어야 한다. 시험관 내 B7-H4는 골수 유래 호중구 전구체의 성장을 억제하며, 이는 호중구 확장에서 B7-H4의 억제 기능을 시사한다 (Zhu, G. et al., Blood, 113:1759-1767 (2009)).

[0701] 일 실시양태는 호중구를 확장시키고/시키거나 선천성 면역을 증가시키는데 효과적인 양으로 B7-H4 억제 면역 반

응을 억제 또는 차단하는 유효량의 제제를 투여함으로써 이를 필요로 하는 대상체에서 감염을 치료하는 방법을 제공한다.

- [0702] 감염 또는 질환은 박테리아, 바이러스, 원생 동물, 연충, 또는 세포 내로 들어가서, 즉, 세포독성 T 림프구에 의해 공격받는 다른 미생물 병원체에 의해 야기될 수 있다.
- [0703] 감염 또는 질병은 급성 또는 만성일 수 있다. 급성 감염은 일반적으로 짧은 기간의 감염이다. 급성 미생물 감염 동안, 면역 세포는 면역 조절 수용체를 발현하기 시작한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 방법은 급성 감염에 대한 면역 자극 반응을 증가시키는 것을 포함한다.
- [0704] 감염은 예를 들어 칸디다 알비칸 (*Candida albicans*), 리스테리아 모노사이토제네스 (*Listeria monocytogenes*), 화농연쇄상구균 (*Streptococcus pyogenes*), 폐렴구균 (*Streptococcus pneumoniae*), 수막염균 (*Neisseria meningitidis*), 황색포도상구균 (*Staphylococcus aureus*), 대장균 (*Escherichia coli*), 아세네토박터 바우만니 (*Acinetobacter baumannii*), 녹농균 (*Pseudomonas aeruginosa*) 또는 마이코박테리움 (*Mycobacterium*)에 의해 야기될 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0705] 일부 실시양태에서, 개시된 조성물은 만성 감염, 예를 들어 T 세포 고갈 또는 T 세포 아네르기가 발생하여 감염이 장기간 동안 숙주와 함께 남아 있는 감염을 치료하는데 사용된다.
- [0706] 치료될 예시적인 감염은 간염 바이러스, 인간 면역 결핍 바이러스 (HIV), 인간 T-림프친화 바이러스 (HTLV), 헤르페스 바이러스, 엡스타인-바 (Epstein-Barr) 바이러스, 또는 인간 유두종 바이러스에 의한 만성 감염이다.
- [0707] 바이러스 감염은 주로 T 세포에 의해 제거되기 때문에, 감염성 바이러스 제제의 보다 신속하거나 철저한 제거가 동물 또는 인간 대상체에게 유리한 상황에서 T-세포 활성의 증가는 치료적으로 유용할 것이다. 따라서, 개시된 조성물은 면역 결핍 (예를 들어, HIV), 유두종 (예를 들어, HPV), 헤르페스 (예를 들어, HSV), 뇌염, 인플루엔자 (예를 들어, 인간 인플루엔자 바이러스 A), 및 흔한 감기 (예를 들어, 인간 라이노바이러스), 및 예를 들어, HTLV, 간염 바이러스, 호흡기 세포 융합 바이러스, 백시니아 바이러스, 및 광견병 바이러스에 의해 야기되는 다른 바이러스 감염을 포함하나 이에 제한되지 않는 국소 또는 전신 바이러스 감염의 치료를 위해 투여될 수 있다. 헤르페스 병변 또는 대상 포진 또는 생식기 사마귀와 같은 바이러스성 피부 질환을 치료하기 위해 분자를 국소적으로 투여할 수 있다. 또한, AIDS, 인플루엔자, 흔한 감기, 또는 뇌염을 포함하지만 이에 제한되지 않는 전신 바이러스 질환을 치료하기 위해 분자를 전신적으로 투여할 수 있다.
- [0708] 치료될 수 있는 대표적인 감염은 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는 미생물에 의한 감염을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다: 방선균 (*Actinomyces*), 아나베나 (*Anabaena*), 간균 (*Bacillus*), 박테로이데스 (*Bacteroides*), 델로비브리오 (*Bdellovibrio*), 보르테텔라 (*Bordetella*), 보렐리아 (*Borrelia*), 캄필로박터 (*Campylobacter*), 카울로박터 (*Caulobacter*), 클라미디아 (*Chlamydia*), 클로로비움 (*Chlorobium*), 크로마티움 (*Chromatium*), 클로스트리듐 (*Clostridium*), 코리네박테리움 (*Corynebacterium*), 사이토파가 (*Cytophaga*), 데이노코쿠스 (*Deinococcus*), 대장균속 (*Escherichia*), 프란시셀라 (*Francisella*), 할로박테리움 (*Halobacterium*), 헬리오박터 (*Heliobacter*), 헤모필루스 (*Haemophilus*), 헤모필루스 인플루엔자 B형 (*Hemophilus influenza type B*) (HIB), 히포마이코로비움 (*Hyphomicrobium*), 레지오넬라 (*Legionella*), 랩토스 피라증 (*Leptospiriosis*), 리스테리아 (*Listeria*), 수막구균 (*Meningococcus*) A, B 및 C, 메타노박테리움 (*Methanobacterium*), 마이크로코쿠스 (*Micrococcus*), 묘박테리움 (*Myobacterium*), 마이코플라즈마 (*Mycoplasma*), 점액세균 (*Myxococcus*), 나이세리아 (*Neisseria*), 니트로박터 (*Nitrobacter*), 오실라토리아 (*Oscillatoria*), 프로클로론 (*Prochloron*), 프로테우스 (*Proteus*), 슈도모나스 (*Pseudomonas*), 포도스피릴럼 (*Phodospirillum*), 리케치아 (*Rickettsia*), 살모넬라 (*Salmonella*), 시겔라 (*Shigella*), 나선균 (*Spirillum*), 스피로헤타 (*Spirochaeta*), 포도상구균 (*Staphylococcus*), 연쇄상구균 (*Streptococcus*), 스트렙토마이세스 (*Streptomyces*), 술폴로부스 (*Sulfolobus*), 테르모플라스마 (*Thiobacillus*), 및 트레포네마 (*Treponema*), 비브리오 (*Vibrio*), 예르시니아 (*Yersinia*), 크립토코쿠스 네오포르만스 (*Cryptococcus neoformans*), 히스토플라스마 캡슐라툼 (*Histoplasma capsulatum*), 칸디다 알비칸 (*Candida albicans*), 칸디다 트로피칼리스 (*Candida tropicalis*), 노카르디아 아스테로이드스 (*Nocardia asteroides*), 리케치아 리케치 (*Rickettsia rickettsii*), 리케치아 티피 (*Rickettsia typhi*), 폐렴 미코플라스마 (*Mycoplasma pneumoniae*), 앵무병 클라미디아 (*Chlamydial psittaci*), 클라미디아 트라코마티스 (*Chlamydial trachomatis*), 열대말라리아원충 (*Plasmodium falciparum*), 트리파노소마 브루세이 (*Trypanosoma brucei*), 이질 아메바 (*Entamoeba histolytica*), 톡소플라스마 원충 (*Toxoplasma gondii*), 질 트리코모나스 (*Trichomonas vaginalis*) 및 만손주혈흡충 (*Schistosoma mansoni*).

[0709] 개시된 조성물 및 방법을 사용하여 치료할 수 있는 다른 미생물에는 박테리아, 예컨대 *클렙시엘라* (*Klebsiella*), *세라티아* (*Serratia*), *파스퇴렐라* (*Pasteurella*); 콜레라, 파상풍, 보툴리누스 중독, 탄저병, 흑사병, 및 라임병과 관련된 병원체; 또는 곰팡이 또는 기생 병원체, 예컨대 *칸디다* (*Candida*) (*알비칸* (*albicans*), *크루세이* (*krusei*), *글라브라타* (*glabrata*), *트로피칼리스* (*tropicalis*), 등), *크립토코쿠스* (*Cryptococcus*), *아스페르길루스* (*Aspergillus*) (*푸미가투스* (*fumigatus*), *니게르* (*niger*), 등), *무코알레스* 속 (*Genus Mucorales*) (*무코* (*mucor*), *아브시디아* (*absidia*), *리조푸스* (*rhizopus*)), *스포로트릭스* (*Sporothrix*) (*셴키* (*schenkii*)), *블라스토마이세스* (*Blastomyces*) (*더마티티디스* (*dermatitidis*)), *파라콕시디오이데스* (*Paracoccidioides*) (*브라질리엔시스* (*brasiliensis*)), *콕시디오이데스* (*Coccidioides*) (*임미티스* (*immitis*)) 및 *히스토플라스마* (*Histoplasma*) (*캡슐라투마* (*capsulatum*)), *이질 아메바* (*Entamoeba histolytica*), *대장 발란티둠* (*Balantidium coli*), *파울러자유아메바* (*Naegleria fowleri*), *가시아메바* 종 (*Acanthamoeba* sp.), *기아르디아 람비아* (*Giardia lamblia*), *크립토스포리둠* 종 (*Cryptosporidium* sp.), *폐포자충* (*Pneumocystis carinii*), *삼일열말라리아원충* (*Plasmodium vivax*), *바베스 열원충* (*Babesia microti*), *트리파노소마 브루세이* (*Trypanosoma brucei*), *트리파노소마 크루지* (*Trypanosoma cruzi*), *톡소플라스마 원충* (*Toxoplasma gondii*), 등), *스포로트릭스* (*Sporothrix*), *블라스토마이세스* (*Blastomyces*), *파라콕시디오이데스* (*Paracoccidioides*), *콕시디오이데스* (*Coccidioides*), *히스토플라스마* (*Histoplasma*), *이질 아메바* (*Entamoeba*, *Histolytica*), *발란티둠* (*Balantidium*), *네글레리아* (*Naegleria*), *가시아메바* (*Acanthamoeba*), *기아르디아* (*Giardia*), *크립토스포리둠* (*Cryptosporidium*), *뉴모시스티스* (*Pneumocystis*), *말라리아원충* (*Plasmodium*), *바베시아* (*Babesia*), 또는 *트리파노소마* (*Trypanosoma*), 등을 포함한다.

[0710] B. 면역 반응 억제

[0711] 1. 치료 전략

[0712] 대상체에서 면역 반응을 감소시키거나 억제하는 방법이 제공된다. 전형적으로 상기 방법은 유효량의 면역 조절제, 또는 면역 조절제로 생체 외에서 프라이밍된 세포를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 면역 반응은, 예를 들어 항원 또는 증가 이펙터 세포 기능, 예컨대 T 세포의 항원-특이적 증식 증가, T 세포에 의한 사이토카인 생성 향상, 분화 자극, 또는 이들의 조합에 대한 1차 면역 반응일 수 있다. 따라서 일부 실시양태에서, 제제는 T 세포 증식, T 세포 사이토카인 생성, T 세포 분화, 또는 이들의 조합을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 제제는 미접촉 T 세포가 Th1, Th17, Th22로, 또는 IL-1 β , TNF- α , TGF- β , IFN- γ , IL-17, IL-6, IL-23, IL-22, IL-21 및 MMP를 포함하나 이에 제한되지 않는 염증성 분자를 분비하거나 다른 세포로 하여금 분비하게 하는 다른 세포로의 전이를 감소시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 제제는 Treg의 활성을 증가 또는 촉진시키거나, Treg로부터 IL-10과 같은 사이토카인의 생성을 증가시키거나, Treg의 분화를 증가시키거나, Treg의 수를 증가시키거나, 면역 세포 집단 내 Treg의 비율을 증가시키거나, Tregs의 생존을 증가시킬 수 있다.

[0713] 상기 방법은 면역 반응-억제 치료 용도로서 생체 내 또는 생체 외에서 사용될 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 제제, 또는 제제를 암호화하는 핵산은 대상체에게 직접 투여된다. 일부 실시양태에서, 제제, 또는 제제를 암호화하는 핵산은 생체 외에서 세포 (예를 들어, 면역 세포)와 접촉되고 그 치료 세포가 대상체에게 투여된다 (예를 들어, 양자 전달). 일반적으로, 개시된 면역 조절제는 대상의 면역계가 과잉 활성화 또는 부적절한 면역 반응을 일으키는 임의의 질환 또는 장애를 갖거나 그에 취약한 대상을 치료하는데 사용될 수 있다. 상기 제제는 덜 강력한 면역 반응을 가능하게 할 수 있다. 개시된 조성물은 T 세포와 관련된 면역 반응을 감소시키거나 억제하는데 유용하다.

[0714] 면역 반응을 감소시키기 위해 이용되는 면역 조절제는 전형적으로 B7-H4 발현, 리간드 결합, 가교, 음성 신호 전달, 또는 이들의 조합을 증가시키는 것들이다. 예를 들어, 제제는 작용제 (자극) 항-B7-H4 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 같은 B7-H4의 작용제일 수 있다.

[0715] a. 염증 반응

[0716] 개시된 조성물 및 방법은 염증을 치료하는데 사용될 수 있다. 일반적으로, 제제는 B7-H4 발현, 리간드 결합, 가교, 음성 신호 전달, 또는 이들의 조합을 증가시키는 양의 면역 조절제를 대상체에게 투여함으로써 대상체의 면역 반응을 감소시키거나 억제하는데 사용된다. 이 방법은 염증의 더 많은 증상을 감소시킬 수 있다. 염증에서 급성, 만성 또는 지속적인 염증일 수 있다.

[0717] 일부 실시양태에서, 면역 조절제는 면역계를 느리게 한다. 예를 들어, 제제는 건강한 조직을 손상시키는 과염증 반응을 제어하는데 사용될 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 제제는 과염증 반응을 겪는 대상에게 투여

된다. 이러한 경우에, 과도한 면역 반응을 제어하는 것이 대상에게 유리할 수 있다.

[0718] **b. 염증성 및 자가 면역 질환/장애**

[0719] B7-H4 발현, 리간드 결합, 가교, 음성 신호 전달, 또는 이들의 조합을 증가시키는 제제는 또한 염증성 또는 자가 면역 질환 및 장애를 치료하는데 사용될 수 있다. 대표적인 염증성 또는 자가 면역 질환/장애는 류마티스 관절염, 전신 홍반 루푸스, 원형 탈모증, 강직성 척추염, 항인지질 증후군, 자가 면역성 애디슨 병, 자가 면역 용혈성 빈혈, 자가 면역성 간염, 자가 면역성 내이 질환, 자가면역 림프증식 증후군 (alps), 자가 면역 혈소판 감소성 자반증 (ATP), 베체트 병, 수포성 유사천포창, 심장근육병증, 셀리악 스프루-피부염, 만성 피로 증후군 면역 결핍, 증후군 (CFIDS), 만성 염증성 탈수초성 다발성 신경병증, 흉터 유사 천포창, 한랭응집소증, 크레스트 증후군, 크론병, 데고병 (Dego's disease), 피부근염, 피부근염 - 소아, 원반모양 루푸스, 진성 혼합 한랭글로불린혈증, 섬유근육통 - 섬유근염, 그레이브스병 (grave's disease), 길랭-바레 증후군 (guillain-barre), 하시모토 갑상선염, 특발성 폐섬유증, 특발성 혈소판 감소성 자반증 (ITP), IgA 신증, 인슐린 의존성 당뇨병 (I형), 소아 관절염, 메니에르병, 혼합 결합조직병, 다발성 경화증, 중증 근무력증, 심상성 천포창, 악성 빈혈, 결절성 다발동맥염, 다발성 연골염, 다분비선 증후군, 류마티스성 다발근통, 다발근염 및 피부근염, 건선, 레이노 현상, 라이터 증후군, 류마티스열, 사르코이드증, 피부경화증, 쇼그렌 증후군, 강직 인간 증후군, 타카야수 동맥염, 측두 동맥염/거대세포 동맥염, 켈양성 대장염, 포도막염, 혈관염, 백반, 증 및 베게너 육아종증을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0720] 일부 실시양태에서, 염증 또는 자가 면역 질환은 병원체에 의해 야기되거나 감염의 결과이다.

[0721] **VI. 조합 요법**

[0722] 개시된 면역 조절제는 이를 필요로 하는 대상에게 단독으로 또는 하나 이상의 추가의 치료제와 함께 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 면역 조절제 및 추가의 치료제는 개별적으로 그러나 동시에 투여된다. 면역 조절제 및 추가의 치료제는 또한 동일한 조성물의 일부로서 투여될 수 있다. 다른 실시양태에서, 면역 조절제 및 제2 치료제는 개별적으로 그리고 다른 시간에, 그러나 동일한 치료 요법의 일부로서 투여된다.

[0723] 대상체는 제1 치료제를 제2 치료제 투여 전 1, 2, 3, 4, 5, 6 시간 또는 그 이상, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7일 또는 그 이상 전에 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 제2 제제의 제1 투여 전 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, 21, 28, 35, 또는 48일마다 1회 이상의 제1 제제의 투여량이 투여될 수 있다. 면역 조절제는 제1 또는 제2 치료제일 수 있다.

[0724] 면역 조절제 및 추가의 치료제는 치료 요법의 일부로서 투여될 수 있다. 예를 들어, 제1 치료제가 제4일마다 대상에게 투여될 수 있는 경우, 제2 치료제는 제1, 제2, 제3, 또는 제4일, 또는 이들의 조합으로 투여될 수 있다. 제1 치료제 또는 제2 치료제는 전체 치료 요법에 걸쳐 반복적으로 투여될 수 있다.

[0725] 예시적인 분자는 사이토카인, 화학 요법제, 방사성 핵종, 다른 면역 치료제, 효소, 항생제, 항바이러스제 (특히 프로테아제 억제제 단독 또는 HIV, 또는 B형 또는 C형 간염 치료를 위한 뉴클레오시드와의 조합), 항기생충제 (연충, 원생 동물), 성장 인자, 성장 억제제, 호르몬, 호르몬 길항제, 항체 및 이의 생체 활성 단편 (인간화, 단일쇄, 및 키메라 항체 포함), 항원 및 백신 제형 (보조제 포함), 펩티드 약물, 항염증제, 툴 (Toll)-유사 수용체 (CpG 올리고뉴클레오티드를 포함하지만 이에 제한되지 않음)에 결합하여 선천성 면역계를 활성화시키는 리간드, 적응성 면역계를 동원 및 최적화하는 분자, 세포독성 T 림프구의 작용을 활성화 또는 상향 조절하는 다른 분자, 천연 킬러 세포 및 헬퍼 T-세포, 및 억제제 또는 조절 T-세포를 불활성화 또는 하향 조절하는 다른 분자를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0726] 추가의 치료제는 치료될 병태, 장애 또는 질환에 기초하여 선택된다. 예를 들어, 면역 조절제는 면역 반응을 향상 또는 촉진시키거나, 면역 반응을 감소 또는 억제하는 기능을 하는 하나 이상의 추가 작용제와 공동 투여될 수 있다.

[0727] **A. 면역 반응 증가**

[0728] **1. 항균제**

[0729] 예를 들어, B7-H4 면역 조절제는 상기 논의된 바와 같은 질환의 치료 및 예방에서 예방 (preventive) 또는 예방적 (prophylactic) 역할, 및 또한 주요 화상, 개골 골절, 우발적 절단, 또는 기타 상처와 같은 심각한 외상 손상의 상황에서 사용될 수 있다. 따라서, B7-H4 면역 조절제는 항미생물제, 예컨대 항생제, 항진균제, 항바이러스

스제, 항기생충제, 또는 에센셜 오일과 함께 대상체에게 투여될 수 있다.

[0730] 일부 실시양태에서, 대상체는 추가 세균성, 진균성 또는 바이러스성 합병증을 예방하기 위해 병원에 입원시 B7-H4 면역 조절제 및/또는 항균제를 투여 받는다. 항생제는 병원체를 표적으로 할 수 있으며, B7-H4 면역 조절제는 면역 체계를 자극하여 추가 감염이나 질환을 치료하거나 예방하기 위해 강화된 반응을 제공할 수 있다.

[0731] 2. 화학요법제

[0732] B7-H4 면역 조절제는 하나 이상의 화학요법제 및 세포자멸사제 (pro-apoptotic agents)와 조합될 수 있다. 대표적인 화학요법제는 암사크린, 블레오마이신, 부술판, 카페시타빈, 카보플라틴, 카르무스틴, 클로람부실, 시스플라틴, 클라르리빈, 클로파라빈, 크리산타스파제, 사이클로포스파미드, 시타라빈, 다카바진, 닥티노마이신, 다우노루비신, 도세탁셀, 독소루비신, 에피루비신, 에토포시드, 플루다라빈, 플루오로우라실, 젤시타빈, 히드록시카르바미드, 이다루비신, 이포스파미드, 이리노테칸, 류코보린, 리포좀 독소루비신, 리포좀 다우노루비신, 로무스틴, 멜팔란, 메르캅토프린, 메스나, 메토티렉세이트, 미토마이신, 미톡산트론, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 페메트렉세드, 펜토스타틴, 프로카르바진, 랄티트렉세드, 사트라플라틴, 스트렙토조신, 테가푸르-우라실, 테모졸로미드, 테니포시드, 티오테파, 티오구아닌, 토포테칸, 트레오술판, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈테신, 비노렐빈, 또는 이들의 조합을 포함하나 이들로 제한되지 않는다. 대표적인 세포자멸사제는 플루다라비네타우로스포르린, 사이클로헥시미드, 악티노마이신 D, 락토실세라미드, 15d-PGJ(2), 및 이들의 조합을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0733] 3. 다른 면역 조절제

[0734] a. PD-1 길항제

[0735] 일부 실시양태에서, B7-H4 면역 조절제는 PD-1 길항제와 공동 투여된다. 프로그래밍된 데스-1 (PD-1)은 T 세포에서 유도될 때 음성 면역 반응을 전달하는 수용체의 CD28 패밀리의 구성원이다. PD-1과 그의 리간드 중 하나 (B7-H1 또는 B7-DC) 사이의 접촉은 T 세포 증식 및/또는 T 세포 반응의 강도 및/또는 지속 기간을 감소시키는 억제 반응을 유도한다. 적합한 PD-1 길항제는 그 전체가 본원에 참고로 구체적으로 포함되는 미국 특허 번호 8,114,845, 8,609,089, 및 8,709,416에 기재되어 있고, PD-1의 리간드에 결합하고 차단하여 리간드가 PD-1 수용체에 결합하는 것을 방해하거나 억제하거나, 또는 PD-1 수용체를 통한 억제 신호 전달을 유도하지 않고 PD-1 수용체에 직접 결합하고 차단하는 화합물 또는 제제를 포함한다.

[0736] 일부 실시양태에서, PD-1 수용체 길항제는 억제 신호 전달을 유발하지 않고 PD-1 수용체에 직접 결합하고, 또한 PD-1 수용체의 리간드에 결합하여 리간드가 PD-1 수용체를 통한 신호 전달을 유발하는 것을 감소시키거나 억제한다. PD-1 수용체에 결합하고 억제 신호의 전달을 유발하는 리간드의 수 및/또는 양을 감소시킴으로써, PD-1 신호 전달에 의해 전달되는 음성 신호에 의해 더 적은 세포가 억제되고 보다 강력한 면역 반응이 달성될 수 있다.

[0737] PD-1 신호 전달은 주 조직적합 복합체 (MHC)에 의해 제시된 펩티드 항원에 근접하여 PD-1 리간드 (예를 들어, B7-H1 또는 B7-DC)에 결합함으로써 구동되는 것으로 여겨진다 (예를 들어, Freeman, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 105:10275-10276 (2008) 참조). 따라서, T 세포막에서 PD-1 및 TCR의 공동 결합을 방지하는 단백질, 항체, 또는 소분자가 또한 유용한 PD-1 길항제이다.

[0738] 일부 실시양태에서, 특히 PD-1과 TCR의 공동 결합이 이러한 결합을 따르지 않아 PD-1 수용체를 통한 억제 신호 전달을 유발하지 않는 경우, PD-1 수용체 길항제는 PD-1의 리간드, 또는 PD-1 자체로의 결합에 의해 PD-1 수용체 신호 전달을 감소시키거나 방해하는 소분자 길항제 또는 항체이다. 본 발명의 방법에 의해 고려되는 다른 PD-1 길항제는 PD-1에 결합하는 항체 또는 PD-1의 리간드 및 다른 항체를 포함한다.

[0739] 적합한 항-PD-1 항체는 하기 간행물에 기재된 것을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다:

[0740] PCT/IL03/00425 (Hardy et al., WO/2003/099196)

[0741] PCT/JP2006/309606 (Korman et al., WO/2006/121168)

[0742] PCT/US2008/008925 (Li et al., WO/2009/014708)

[0743] PCT/JP03/08420 (Honjo et al., WO/2004/004771)

[0744] PCT/JP04/00549 (Honjo et al., WO/2004/072286)

- [0745] PCT/IB2003/006304 (Collins et al., WO/2004/056875)
- [0746] PCT/US2007/088851 (Ahmed et al., WO/2008/083174)
- [0747] PCT/US2006/026046 (Korman et al., WO/2007/005874)
- [0748] PCT/US2008/084923 (Terrett et al., WO/2009/073533)
- [0749] Berger et al., *Clin. Cancer Res.*, 14:30443051 (2008).
- [0750] 항-PD-1 항체의 특정 예는 Kosak, 미국 제20070166281호 (2007년 7월 19일 공개)의 42번째 단락)에 기재된 항체, 일부 실시양태에서 3 mg/kg의 용량으로 투여되는 인간 항-PD-1 항체이다.
- [0751] 예시적인 항-B7-H1 항체는 하기 공보에 기재된 것을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다:
- [0752] PCT/US06/022423 (WO/2006/133396, 2006년 12월 14일 공개)
- [0753] PCT/US07/088851 (WO/2008/083174, 2008년 7월 10일 공개)
- [0754] US 2006/0110383 (2006년 5월 25일 공개)
- [0755] 항-B7-H1 항체의 특정 예는 (WO/2007/005874, 2007년 1월 11일 공개)에 기재된 항체, 인간 항-B7-H1 항체이다.
- [0756] 추가의 항-PD-1 및 항-B7-H1 항체는 2014/0044738에 개시되어 있으며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 구체적으로 포함된다.
- [0757] 항-B7-DC 항체에 대해서는 7,411,051, 7,052,694, 7,390,888 및 미국 공개 출원 번호 2006/0099203을 참조하라.
- [0758] 다른 예시적인 PD-1 수용체 길항제는 이들의 상동체 및 변이체뿐만 아니라 상기 중 임의의 것의 활성 단편, 및 이들 중 임의의 것을 포함하는 융합 단백질을 포함하는 B7-DC 폴리펩티드를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 융합 단백질은 인간 IgG와 같은 항체의 Fc 부분에 커플링된 B7-DC의 가용성 부분을 포함하고, 인간 B7-DC의 막관통 부분의 전부 또는 일부를 포함하지 않는다.
- [0759] PD-1 길항제는 또한 예를 들어 마우스, 또는 인간과 같은 영장류로부터의 포유 동물 B7-H1의 단편일 수 있으며, 여기서 단편은 PD-1에 결합하고 차단하지만 PD-1을 통한 억제 신호 전달을 초래하지는 않는다. 단편은 또한 융합 단백질, 예를 들어 Ig 융합 단백질의 일부일 수 있다.
- [0760] 다른 유용한 폴리펩티드 PD-1 길항제는 PD-1 수용체의 리간드에 결합하는 것들을 포함한다. 이들은 PD-1 리간드, 예컨대 B7-H1 또는 B7-DC에 결합할 수 있고 내인성 PD-1 수용체에 대한 결합을 방지하여 억제 신호 전달을 방지할 수 있는 PD-1 수용체 단백질, 또는 이의 가용성 단편을 포함한다. B7-H1은 또한 단백질 B7.1에 결합하는 것으로 나타났다 (Butte et al., *Immunity*, Vol. 27, pp. 111-122, (2007)). 이러한 단편은 또한 천연 리간드에 대한 결합을 증가시키는 돌연변이, 예컨대 A99L 돌연변이를 포함하는 PD-1 단백질의 가용성 ECD 부분을 포함한다 (Molnar et al., *PNAS*, 105:10483-10488 (2008)). B7-H1 리간드에 결합하고 내인성 PD-1 수용체에 대한 결합을 방지하여 억제 신호 전달을 방지할 수 있는 B7-1 또는 이의 가용성 단편이 또한 유용하다.
- [0761] PD-1 및 B7-H1 안티센스 핵산, DNA 및 RNA 둘 다뿐만 아니라 siRNA 분자 또한 PD-1 길항제일 수 있다. 이러한 안티센스 분자는 T 세포에서 PD-1의 발현뿐만 아니라 B7-H1, PD-L1 및/또는 PD-L2와 같은 T 세포 리간드의 생성을 방지한다. 예를 들어, 폴리에틸렌이민과 같은 담체와 복합체화된 siRNA (예를 들어, PD-1을 암호화하거나 PD-1 리간드를 암호화하는 유전자에 특이적이고 올리고뉴클레오타이드를 상업적으로 쉽게 구매할 수 있는, 약 21개의 뉴클레오타이드 길이) (Cubillos-Ruiz et al., *J. Clin. Invest.* 119(8): 2231-2244 (2009 참조)는 PD-1뿐만 아니라 PD-1의 리간드를 발현시키고 이들 수용체 및 리간드의 발현을 감소시켜 T 세포에서 억제 신호 전달의 감소를 달성하여 T 세포를 활성화키는 세포에 의해 쉽게 흡수된다.
- [0762] **b. CTLA4 길항제**
- [0763] 면역 반응에서 T 세포의 효과를 매개하는데 유용한 다른 분자가 또한 추가적인 치료제로서 고려된다. 일부 실시양태에서, 분자는 CTLA4의 길항제, 예를 들어 길항제 항-CTLA4 항체이다. 본 발명의 방법에 사용하기 위해 고려되는 항-CTLA4 항체의 예는 PCT/US2006/043690 (Fischkoff et al., WO/2007/056539)에 기재된 바와 같은 항체를 포함한다.
- [0764] 항-PD-1, 항-B7-H1, 및 항-CTLA4 항체에 대한 투여량은 당 업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 0.1 내지 100

mg/kg의 범위, 또는 1 내지 50 mg/kg 또는 10 내지 20 mg/kg의 더 좁은 범위이다. 인간 대상체에 대한 적절한 용량은 5 내지 15 mg/kg일 수 있고, 10 mg/kg의 항체 (예를 들어, 인간 항-PD-1 항체)가 특정 실시양태이다.

[0765] 본 발명의 방법에 유용한 항-CTLA4 항체의 구체적인 예는 예를 들어 약 10 mg/kg의 용량으로 투여되는 인간 항-CTLA4 항체인 이필리무맙, 및 예를 들어, 약 15 mg/kg의 용량으로 투여되는 인간 항-CTLA4 항체인 트레멜리무맙이다. 또한 2009년 12월 온라인 출판된 Sammartino, et al., *Clinical Kidney Journal*, 3(2): 135-137 (2010) 참조.

[0766] 다른 실시양태에서, 길항제는 소분자이다. 일련의 작은 유기 화합물이 CTLA4에 대한 결합을 방지하기 위해 B7-1 리간드에 결합하는 것으로 나타났다 (Erbe et al., *J. Biol. Chem.*, 277:7363-7368 (2002) 참조). 이러한 작은 유기물은 T 세포의 억제 신호 전달을 감소시키기 위해 단독으로 또는 항-CTLA4 항체와 함께 투여될 수 있다.

[0767] 4. 강화제

[0768] 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 강화제를 포함한다. 강화제는 정확한 작용 메커니즘이 본 발명의 광범위한 실시예 필수적이지는 않지만, 가능하게는 하나 이상의 메커니즘에 의해 면역 반응 상향 조절기의 효능을 증가시키는 작용을 한다.

[0769] 일부 실시양태에서, 강화제는 사이클로포스파미드다. 사이클로포스파미드 (CTX, Cytoxan[®], 또는 Neosar[®])는 옥사자포스포린 약물이며, 유사체는 이포스파미드 (IFO, Ifex), 퍼포스파미드, 트로포스파미드 (트로포스파미드; Ixoten), 및 그의 약제학적 허용되는 염, 용매화물, 전구 약물, 및 대사물을 포함한다 (그 전체가 포함되는 미국 특허 출원 20070202077). 이포스파미드 (MITOXANA[®])는 사이클로포스파미드의 구조적 유사체이며 그 작용 메커니즘은 사이클로포스파미드와 동일하거나 실질적으로 유사한 것으로 간주된다. 퍼포스파미드 (4-히드로퍼옥시사이클로포스파미드) 및 트로포스파미드 또한 알킬화제이며, 이는 사이클로포스파미드와 구조적으로 관련되어 있다. 예를 들어, 퍼포스파미드는 DNA를 알킬화하여 DNA 복제 및 RNA 및 단백질 합성을 억제한다. 새로운 옥사자포스포린 유도체는 감소된 숙주 독성으로 선택성 및 반응을 개선하기 위한 시도로 설계되고 평가되었다 (Liang J, Huang M, Duan W, Yu XQ, Zhou S. Design of new oxazaphosphorine anticancer drugs. *Curr Pharm Des.* 2007;13(9):963-78. 검토). 여기에는 마포스파미드 (NSC 345842), 글루포스파미드 (D19575, 베타-D-글루코실이소포스포르아미드 머스타드), S-(-)-브로모포스파미드 (CBM-11), NSC 612567 (알도포스파미드 퍼히드로타진) 및 NSC 613060 (알도포스파미드 티아졸리딘)이 포함된다. 마포스파미드는 4-히드로록시-CPA의 화학적으로 안정한 4-티오에탄 설포산염인 옥사자포스포린 유사체이다. 글루포스파미드는 IFO의 알킬화 대사물인 이소포스포르아미드 머스타드가 베타-D-글루코스 분자에 글리코시드로 연결된 IFO 유도체이다. 추가의 사이클로포스파미드 유사체는 미국 특허 제5,190,929호에 기재되어 있으며, 그 명칭은 "항종양제로서 유용한 사이클로포스파미드 유사체 (Cyclophosphamide analogs useful as anti-tumor agents)"로서 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0770] CTX 자체는 비독성이지만, 그의 대사물 중 일부는 DNA 가교 결합을 유도하고, 더 높은 용량에서는 가닥 파괴를 유도하는 세포독성 알킬화제이다. 많은 세포는 높은 수준의 해독 효소 알데히드 탈수소 효소 (ALDH)를 발현하기 때문에 CTX에 내성이 있다. CTX는 림프구 (조혈 줄기 세포는 아님)가 낮은 수준의 ALDH만을 발현하고 순환 세포는 DNA 알킬화제에 가장 민감하므로 림프구의 증식을 목표로 한다.

[0771] 저용량의 CTX (< 200 mg/kg)는 암의 인간 및 마우스 모델에서 항-종양 면역 반응의 자극을 포함하여 면역 자극 효과를 가질 수 있다 (Brode & Cooke *CritRev. Immunol.* 28:109-126 (2008)). 이러한 저용량은 준-치료적이며 직접적인 항-종양 활성이 없다. 반면, 고용량의 CTX는 항-종양 반응을 억제한다. 몇 가지 메커니즘이 항-종양 면역 반응의 강화에서 CTX의 역할을 설명할 수 있다: (a) CD4+CD25+FoxP3+ Treg의 고갈 (및 구체적으로, 특히 억제될 수 있는 Treg의 증식), (b) B 림프구의 고갈; (c) 산화질소 (NO)의 유도로 종양 세포 성장의 억제; (d) CD11b+Gr-1+ MDSC의 동원 및 확장. 이러한 주요 효과에는 수많은 보조 효과가 있다: 예를 들어, Treg 고갈 대식세포는 더 많은 IFN- γ 및 더 적은 IL-10을 생성한다. CTX는 또한 유형 I의 IFN 발현을 유도하고 림프구의 항상성 증식을 촉진하는 것으로 나타났다.

[0772] Treg 고갈은 CTX가 항종양 면역 반응을 강화시키는 메커니즘으로 가장 자주 인용된다. 이 결론은 부분적으로 양자 전달 (adoptive transfer) 실험의 결과에 근거한다. AB1-HA 종양 모델에서, 9일차 CTX 처리는 75%의 치료율을 제공한다. 12일차에 정제된 Treg의 전달은 CTX 반응을 거의 완전히 억제하였다 (van der Most et al. *Cancer Immunol. Immunother.* 58:1219-1228 (2009)). HHD2 종양 모델에서 유사한 결과가 관찰되었다: CTX 전처

리 후 CD4+CD25+ Treg의 양자 전달은 백신에 대한 치료적 반응을 제거하였다 (Taieb, J. J. *Immunol.* 176:2722-2729 (2006)).

[0773] 수많은 인간 임상 시험에서 저용량 CTX가 항-종양 면역 반응을 촉진시키기에 안전하고 내약성이 있으며 효과적인 인 제제임이 입증되었다 (Bas, & Mastrangelo *Cancer Immunol. Immunother.* 47:1-12 (1998)).

[0774] 항-종양 면역 반응을 강화시키기 위한 CTX의 최적 용량은 Treg 수준을 정상 범위 미만으로 낮춤으로써 전체 T 세포 수를 낮추지만 준-치료성인 것이다 (Machiels et al. *Cancer Res.* 61:3689-3697 (2001) 참조).

[0775] CTX가 면역 강화제로 사용된 인간 임상 시험에서, 일반적으로 300 mg/m²의 용량이 사용되었다. 평균 수컷 (6 피트, 체면적이 1.98 m²이고 170 파운드 (78 kg))의 경우, 300 mg/m²는 8 mg/kg, 또는 총 단백질 624mg이다. 암의 마우스 모델에서, 효능은 15 내지 150 mg/kg 범위의 용량에서 나타났으며, 이는 30 g 마우스에서 총 단백질 0.45 내지 4.5 mg과 관련이 있다 (Machiels et al. *Cancer Res.* 61:3689-3697 (2001), Hengst et al *Cancer Res.* 41:2163-2167 (1981), Hengst *Cancer Res.* 40:2135-2141 (1980)).

[0776] 인간, 환자와 같은 영장류와 같은 더 큰 포유 동물의 경우, 그러한 mg/m² 용량이 사용될 수 있지만, 한정된 시간 간격에 걸쳐 투여되는 단위 용량이 또한 사용될 수 있다. 이러한 단위 용량은 최대 3일, 최대 5일, 최대 7일, 또는 최대 10일, 또는 최대 15일, 또는 최대 20일, 또는 최대 25일과 같은 유한 기간 동안 매일 투여될 수 있고, 모두 본 발명에 의해 구체적으로 고려된다. 본원에 인용된 다른 강화제에 대해 동일한 요법이 적용될 수 있다.

[0777] 다른 실시양태에서, 강화제는 수니티닙 (SUTENT[®]), 항-TGFp 또는 이마티닙 (GLEEVEC[®])과 같은 활성 및/또는 조절 T 림프구 (T-reg)의 수를 감소시키는 제제이다. 언급된 치료 요법은 또한 보조제를 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[0778] 유용한 강화제는 또한 파클리탁솔, 아로마타제 억제제 (예를 들어, 레트로졸 (Letrozole)) 및 혈관 신생 억제제 (VEGF 억제제, 예를 들어, 아바스틴 (Avastin), VEGF-Trap)와 같은 유사 분열 억제제 (예를 들어, Li et al., 혈관 내피 성장 인자 차단은 종양 내 조절 T 세포를 감소시키고 GM-CSF 분비 암 면역 요법의 효능을 향상시킨다 (Vascular endothelial growth factor blockade reduces intratumoral regulatory T cells and enhances the efficacy of a GM-CSF-secreting cancer immunotherapy). *Clin Cancer Res.* 2006 Nov 15; 12(22):6808-16. 참조), 안트라사이클린, 옥살리플라틴, 독소루비신, TLR4 길항제, 및 IL-18 길항제를 포함한다.

[0779] B. 면역 반응 감소

[0780] 1. 면역 억제제

[0781] 일부 실시양태에서, 면역 반응, 또는 염증/자가 면역 질환/장애는 B7-H4 면역 조절제, 및 면역 억제제인 제2 작용제를 대상체에게 투여함으로써 치료된다. 면역 억제제는 다른 림프구 표면 마커에 대한 항체 (예를 들어, CD40, 알파-4 인테그린) 또는 사이토카인)에 대한 항체, 융합 단백질 (예를 들어, CTLA-4-Ig (Orencia[®]), TNFR-Ig (Enbrel[®])), TNF-α 차단제, 예컨대 Enbrel, Remicade, Cimzia 및 Humira, 사이클로포스파미드 (CTX) (즉, Endoxan[®], Cytosan[®], Neosar[®], Procytox[®], Revimmune[™]), 메토트렉세이트 (MTX) (즉, Rheumatrex[®], Trexall[®]), 벨리무맙 (즉, Benlysta[®]), 또는 기타 면역 억제 약물 (예: 사이클로스포린 A, FK506-유사 화합물, 라파마이신 화합물, 또는 스테로이드), 항증식제, 세포독성제, 또는 면역 억제제를 도울 수 있는 기타 화합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0782] 치료제는 CTLA-4-Ig (아바타셉트)와 같은 CTLA-4 융합 단백질일 수 있다. CTLA-4-Ig 융합 단백질은 항원 제시 세포에서 CD80/CD86 (B7-1/B7-2)에 결합하기 위해 T 세포상에서 공동 자극 수용체 CD28과 경쟁하여 T 세포 활성화를 억제하는 기능을 한다. 다른 실시양태에서, 치료제는 벨라타셉트로 알려진 CTLA-4-Ig 융합 단백질이다. 벨라타셉트는 2개의 아미노산 치환 (L104E 및 A29Y)을 함유하며, 이는 생체 내에서 CD86에 대한 그의 결합력을 현저하게 증가시킨다. 다른 실시양태에서, 치료제는 Maxy-4이다.

[0783] 다른 실시양태에서, 치료제는 사이클로포스파미드 (CTX)이다. 사이토포스포판으로도 알려진 사이클로포스파미드 (Endoxan[®], Cytosan[®], Neosar[®], Procytox[®], Revimmune[™]의 일반명)는 옥사조포린 그룹의 질소 머스타드 알킬화제이다. 다양한 종류의 암과 일부 자가 면역 질환을 치료하는 데 사용된다. 사이클로포스파미드 (CTX)는 신장 루푸스 환자의 광범위 증식 사구체 신염에 사용되는 주요 약물이다.

- [0784] 치료제는 항-이중 가닥 DNA (항-ds DNA) 자가 항체의 혈액 또는 혈청 수준을 감소시키고/시키거나 단백뇨를 감소시키기 위해 이를 필요로 하는 환자에서 유효량으로 투여될 수 있다.
- [0785] 다른 실시양태에서, 치료제는 혈청 중 아데노신의 양을 증가시킨다 (예를 들어, WO 08/147482 참조). 예를 들어, 제2 치료제는 CD73-Ig, 재조합 CD73, 또는 CD73의 발현을 증가시키는 다른 제제 (예를 들어, 사이토카인 또는 단일 클론 항체 또는 소분자)일 수 있다 (예를 들어 WO 04/084933 참조). 다른 실시양태에서, 치료제는 인터페론-베타이다.
- [0786] 치료제는 Th1, Th17, Th22에 의해, 및/또는 IL-1p, TNF- α , TGF-베타, IFN- γ , IL-18 IL-17, IL-6, IL-23, IL-22, IL-21 및 MMP를 포함하지만 이에 제한되지 않는 염증성 분자를 분비하거나 다른 세포로 하여금 분비하도록 하는 다른 세포에 의한 분화, 증식, 활성화, 및/또는 사이토카인 생성 및/또는 분비를 억제 또는 감소시키는 소분자일 수 있다. 다른 실시양태에서, 치료제는 Treg와 상호작용하고, Treg 활성을 향상시키거나, Treg에 의한 IL-10 분비를 촉진 또는 향상시키거나, Treg의 수를 증가시키거나, Treg의 억제 능력을 증가시키는 소분자, 또는 이들의 조합이다.
- [0787] 일부 실시양태에서, 조성물은 Treg 활성 또는 생산을 증가시킨다. 예시적인 Treg 증강제는 글루코코르티코이드 플루티카손, 살메테로알, IL-12, IFN- γ 및 IL-4에 대한 항체; 비타민 D3, 및 텍사메타손, 및 이들의 조합을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.
- [0788] 일부 실시양태에서, 치료제는 항체, 예를 들어 IL-6, IL-23, IL-22 또는 IL-21과 같은 전염증성 분자에 대한 항체를 차단하는 기능이다.
- [0789] 본원에 사용된 용어 "라파마이신 화합물"은 중성 삼환식 화합물 라파마이신, 라파마이신 유도체, 라파마이신 유사체, 및 라파마이신과 동일한 작용 메카니즘 (예: 사이토카인 기능의 억제)을 갖는 것으로 생각되는 다른 마크로리드 화합물을 포함한다. 언어 "라파마이신 화합물"은 라파마이신과 구조적으로 유사한 화합물, 예를 들어 치료 효과를 향상시키기 위해 변형된 유사한 거대 고리 구조를 갖는 화합물을 포함한다. 예시적인 라파마이신 화합물은 당 업계에 공지되어 있다 (예를 들어, WO95122972, WO 95116691, WO 95104738, 미국 특허 번호 6,015,809; 5,989,591; 미국 특허 번호 5,567,709; 5,559,112; 5,530,006; 5,484,790; 5,385,908; 5,202,332; 5,162,333; 5,780,462; 5,120,727 참조).
- [0790] 언어 "FK506-유사 화합물"은 FK506, 및 FK506 유도체 및 유사체, 예를 들어 FK506과 구조적 유사성을 갖는 화합물, 예를 들어 그의 치료 효과를 향상시키기 위해 변형된 유사한 거대 고리 구조를 갖는 화합물을 포함한다. FK506like 화합물의 예는 예를 들어 WO 00101385에 기재된 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 사용된 언어 "라파마이신 화합물"은 FK506-유사 화합물을 포함하지 않는다.
- [0791] **2. 항염증제**
- [0792] 다른 적합한 치료제는 항염증제를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 항염증제는 비스테로이드성, 스테로이드성, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일 실시양태는 약 1% (w/w) 내지 약 5% (w/w), 전형적으로 약 2.5% (w/w) 또는 항염증제를 함유하는 경구 조성물을 제공한다. 비스테로이드성 항염증제의 대표적인 예는 옥시캄, 예컨대 피룩시캄, 이속시캄, 테녹시캄, 수독시캄; 살리실레이트, 예컨대 아스피린, 디살시드, 베노릴레이트, 트릴리세이트, 사파프린, 졸프린, 디플루니살, 및 펜도살; 아세트산 유도체, 예컨대 디클로페낙, 펜클로페낙, 인도메타신, 실린단, 톨메틴, 이속세파, 푸로페낙, 티오피낙, 지도메타신, 아세마타신, 펜티아작, 조메피락, 클린다낙, 옥세피낙, 펠비낙, 및 케토롤락; 페나메이트, 예컨대 메페남산, 메클로페남산, 플루페남산, 니플롬산, 및 톨페남산; 프로피온산 유도체, 예컨대 이부프로펜, 나프록센, 베크사프로펜, 플루비프로펜, 케토프로펜, 페노프로펜, 펜부펜, 인도프로펜, 피르프로펜, 카프로펜, 옥사프로진, 프라노프로펜, 미로프로펜, 티옥사프로펜, 수프로펜, 알미노프로펜, 및 티아프로펜; 피라졸, 예컨대 페닐부타존, 옥시펜부타존, 페프라존, 아자프로파존, 및 트리메타존을 제한없이 포함한다. 이들 비스테로이드성 항염증제의 혼합물이 또한 사용될 수 있다.
- [0793] 스테로이드성 항염증제의 대표적인 예로는 코르티코스테로이드, 예컨대 히드로코르티손, 히드록실-트리암시놀론, 알파-메틸 텍사메타손, 텍사메타손-포스페이트, 베클로메타손 디프로피오네이트, 클로베타솔 발레레이트, 데소니드, 데속시메타손, 데속시코르티코스테론 아세테이트, 텍사메타손, 디클로리손, 디플로라손 디아세테이트, 디플루코르톨론 발레레이트, 플루아드레놀론, 플루클로롤론 아세토니드, 플루드로코르티손, 플루메타손 피발레이트, 플루오시놀론 아세토니드, 플루오시노니드, 플루코르틴 부틸에스테르, 플루오코르톨론, 플루프레드니덴 (플루프레드닐리덴) 아세테이트, 플루란드레놀론, 할시노니드, 히드로코르티손 아세테이트

트, 히드로코르티손 부티레이트, 메틸프레드니솔론, 트리암시놀론 아세토니드, 코르티손, 코르토독손, 플루세토니드, 플루드로코르티손, 디플루오로손 디아세테이트, 플루라드레놀론, 플루드로코르티손, 디플루로손 디아세테이트, 플루라드레놀론 아세토니드, 메드리손, 암시나펜, 암시나피드, 베타메타손 및 그의 에스테르의 균형 (the balance of its esters), 클로로프레드니손, 클로르프레드니손 아세테이트, 클로코르텔론, 클레시놀론, 디클로리손, 디플루르프레드네이트, 플루칼로니드, 플루니솔리드, 플루오로메탈론, 플루페롤론, 플루프로데니솔론, 히드로코르티손 발레레이트, 히드로코르티손 사이클로펜틸프로피오네이트, 히드로코르타메이트, 메프레드니손, 파라메타손, 프레드니솔론, 프레드니손, 베클로메타손 디프로피오네이트, 트리암시놀론, 및 이들의 혼합물을 제한 없이 포함한다.

[0794] VII. 키트

[0795] 개시된 B7-H4 면역 조절제는 양을 나타내는 앰플 또는 사체와 같은 기밀 밀봉된 용기에 포장될 수 있다. 상기 제제는 기밀 밀봉된 용기에 건조 멸균된 동결 건조된 분말 또는 물이 없는 농축물로서 공급될 수 있고, 예를 들어 대상체에게 투여하기에 적합한 농도로 물 또는 식염수와 함께 재구성될 수 있다. 예를 들어, 상기 제제는 적어도 5 mg, 또는 적어도 10 mg, 적어도 15 mg, 적어도 25 mg, 적어도 35 mg, 적어도 45 mg, 적어도 50 mg, 또는 적어도 75 mg의 단위 용량으로 기밀 밀봉된 용기에 건조 멸균 동결 건조된 분말로서 공급될 수 있다. 동결 건조된 제제는 원래 용기에 2 내지 8℃에서 저장될 수 있고, 재구성 후 전형적으로 12시간 이내에, 또는 6시간 이내에, 또는 5시간 이내에, 또는 3시간 이내에, 또는 1시간 이내에 투여된다.

[0796] 대안적인 실시양태에서, 제제는 양 및 농도를 나타내는 기밀 밀봉된 용기에 액체 형태로 공급될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제제의 액체 형태는 적어도 1 mg/ml, 또는 적어도 2.5 mg/ml, 적어도 5 mg/ml, 적어도 8 mg/ml, 적어도 8 mg/ml, 적어도 10 mg/ml, 적어도 15 mg/ml, 적어도 25 mg/ml, 적어도 50 mg/ml, 적어도 100 mg/ml, 적어도 150 mg/ml, 적어도 200 mg/ml을 포함하는 기밀 밀봉된 용기에 공급될 수 있다.

[0797] 제제로 충전된 하나 이상의 용기를 포함하는 제약 팩 및 키트가 또한 제공된다. 또한, 질환의 치료에 유용한 하나 이상의 다른 예방 또는 치료제가 또한 제약 팩 또는 키트에 포함될 수 있다. 제약 팩 또는 키트는 또한 개시된 제약 조성물의 하나 이상의 성분으로 충전된 하나 이상의 용기를 포함할 수 있다. 의약품 또는 생물학적 제품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태의 통지가 이러한 용기(들)에 선택적으로 관련될 수 있으며, 이 통지는 인간 투여를 위한 제조, 사용 또는 판매 기관의 승인을 반영한다.

[0798] 전술한 방법을 위해 설계된 키트가 또한 제공된다. 실시양태는 전형적으로 하나 이상의 B7-H4 면역 조절제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 키트는 또한 하나 이상의 용기에서 암의 치료에 유용한 하나 이상의 다른 예방 또는 치료제를 포함한다. 다른 실시양태에서, 키트는 또한 하나 이상의 용기에서 염증성 및 자가 면역 질환의 치료에 유용한 하나 이상의 항염증제를 포함한다.

[0799] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 개시된 발명이 속하는 기술 분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 인용된 간행물 및 이들이 인용한 물질은 참고로 구체적으로 포함된다.

[0800] 당업자는 본 명세서에 기재된 본 발명의 특정 실시양태의 많은 등가물을 일상을 벗어나지 않는 실험을 사용하여 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 다음의 청구 범위에 의해 포함되는 것으로 의도된다.

서 열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> NextCure, Inc.

Langermann, Soloman

Liu, Linda

Flies, Dallas B

<120> B7-H4 Antibodies and Methods of Use Thereof

<130> 064467.005PCT

<150> 62/620,545

<151> 2018-01-23

<160> 131

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 282

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Ala Ser Leu Gly Gln Ile Leu Phe Trp Ser Ile Ile Ser Ile Ile

1 5 10 15

Ile Ile Leu Ala Gly Ala Ile Ala Leu Ile Ile Gly Phe Gly Ile Ser

20 25 30

Gly Arg His Ser Ile Thr Val Thr Thr Val Ala Ser Ala Gly Asn Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

His Glu Phe Lys Glu Gly Lys Asp Glu Leu Ser Glu Gln Asp Glu Met

85 90 95

Phe Arg Gly Arg Thr Ala Val Phe Ala Asp Gln Val Ile Val Gly Asn

100 105 110

Ala Ser Leu Arg Leu Lys Asn Val Gln Leu Thr Asp Ala Gly Thr Tyr

115 120 125

Lys Cys Tyr Ile Ile Thr Ser Lys Gly Lys Gly Asn Ala Asn Leu Glu

130 135 140

Tyr Lys Thr Gly Ala Phe Ser Met Pro Glu Val Asn Val Asp Tyr Asn

145 150 155 160

Ala Ser Ser Glu Thr Leu Arg Cys Glu Ala Pro Arg Trp Phe Pro Gln

165 170 175

Pro Thr Val Val Trp Ala Ser Gln Val Asp Gln Gly Ala Asn Phe Ser

180 185 190
Glu Val Ser Asn Thr Ser Phe Glu Leu Asn Ser Glu Asn Val Thr Met

195 200 205
Lys Val Val Ser Val Leu Tyr Asn Val Thr Ile Asn Asn Thr Tyr Ser

210 215 220
Cys Met Ile Glu Asn Asp Ile Ala Lys Ala Thr Gly Asp Ile Lys Val

225 230 235 240
Thr Glu Ser Glu Ile Lys Arg Arg Ser His Leu Gln Leu Leu Asn Ser

245 250 255
Lys Ala Ser Leu Cys Val Ser Ser Phe Phe Ala Ile Ser Trp Ala Leu

260 265 270
Leu Pro Leu Ser Pro Tyr Leu Met Leu Lys

275 280

<210> 2

<211> 283

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 2

Met Ala Ser Leu Gly Gln Ile Ile Phe Trp Ser Ile Ile Asn Ile Ile
1 5 10 15

Ile Ile Leu Ala Gly Ala Ile Ala Leu Ile Ile Gly Phe Gly Ile Ser
20 25 30

Gly Lys His Phe Ile Thr Val Thr Thr Phe Thr Ser Ala Gly Asn Ile
35 40 45

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

50 55 60
Asn Gly Ile Val Ile Gln Trp Leu Lys Glu Gly Ile Lys Gly Leu Val

65 70 75 80
His Glu Phe Lys Glu Gly Lys Asp Asp Leu Ser Gln Gln His Glu Met

85 90 95
Phe Arg Gly Arg Thr Ala Val Phe Ala Asp Gln Val Val Val Gly Asn

100 105 110

Ala Ser Leu Arg Leu Lys Asn Val Gln Leu Thr Asp Ala Gly Thr Tyr

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

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

245 250 255
 Gly Pro Ser Pro Cys Val Phe Ser Ser Ala Phe Val Ala Gly Trp Ala
 260 265 270
 Leu Leu Ser Leu Ser Cys Cys Leu Met Leu Arg

275 280

<210> 3

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 3

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Arg Thr Ala

20 25 30

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

85 90 95
 Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105

<210> 4
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 4

Lys Ala Ser Gln Asp Val Arg Thr Ala Val Ala
 1 5 10

<210> 5
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 5

Ser Thr Ser Tyr Arg Tyr Thr
 1 5

<210> 6
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400>

6

Gln Gln Tyr Tyr Val Thr Pro Leu Thr
 1 5

<210> 7
 <211> 321

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 7

gacattgtga tgaccagtc tcacaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagt 60
atcacctgca aggccagtc ggatgtgaga actgctgtag cctggtatca acagaaacca 120
ggacaatctc ctaaactact gatttactcg acatcctacc ggtacactgg agtcctgat 180
cgcttcactg gcagtggatc tgggacggaa ttcactttca ccatcagcag tgtgcaggct 240
gaagacctgg cagtttatta ctgtcagcaa tattatgtta ctccgctcac gttcggtgct 300

gggaccaagc tggagctgaa a 321

<210> 8

<211> 117

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 8

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ser Thr Val Arg Asn Val Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 9

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 9

Ser Tyr Trp Met His

1 5

<210> 10

<211> 18

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 10

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

1 5 10 15

Asp Lys

<210> 11

<211> 8

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 11

Thr Val Arg Asn Val Met Asp Tyr

1 5

<210> 12

<211> 351

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 12

gaggttcagc tccagcagtc tgggactgtg ctggcaaggc ctggggcttc agtgaagatg	60
tcctgcaagg cttctggcta cacctttacc agctactgga tgcactggat aaaacagagg	120
cctggacagg gtctggaatg gattggcgct atttatcctg gaaatagtga tactaaatac	180
aaccagaagt tcaaggacaa ggccaaactg actgcagtca catctgccag cactgcctac	240
atggagctca gcagcctgac aaatgaggac tctgcggtct attactgtac atctacggtg	300
cggaatgtta tggactactg ggggtcaagga acctcagtca ccgtctctctc a	351

<210> 13

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 13

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Ser Phe Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Ser

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Phe Tyr Glu Phe Pro Pro

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 14

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 14

Gln Ala Thr Gln Asp Ile Val Lys Ser Leu Asn

1 5 10

<210> 15

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 15

Tyr Thr Ala Gln Leu Ala Glu

1 5

<210> 16

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 16

Leu Gln Phe Tyr Glu Phe Pro Pro Thr

1 5

<210> 17

<211> 321

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 17

gaaatccaga tgacccagtc tccatcctct atgtctgcat ctctgggaga cagaataacc 60

atcacttgcc aggcaactca agacattgtt aagagtttaa actggtatca acaaaaacca 120

gggaaacccc cttcattcct gatctattat acagctcaac tggcagaagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggtcagac tattctctga caatcagcaa cctggagtct 240

gaagattttg cagactatta ctgtctacag ttttatgagt ttcctccgac gttcgggtgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa a 321

<210> 18

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 18

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 19

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 19

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 Thr Gln Asp Ile Val Lys Ser
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

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

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

<210> 20

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<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 Gln Ala Thr Gln Asp Ile Val Lys Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 21

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 21

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 Thr Gln Asp Ile Val Lys Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 22

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 22

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 Thr Gln Asp Ile Val Lys Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 23

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 23

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 24

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 24

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

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

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> 25
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 25
 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 Thr Gln Asp Ile Val Lys Ser
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Phe Leu Ile

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

 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

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

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

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 26

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 26

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 Thr Gln Asp Ile Val Lys Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210
<210> 27
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 27
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 Thr Gln Asp Ile Val Lys Ser
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Thr Ala Gln Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Phe Tyr Glu Phe Pro Pro
85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 28

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 28

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 Thr Gln Asp Ile Val Lys Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

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

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

 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 29
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 29
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Thr Val Leu Ala Arg Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Pro Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

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

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

100 105 110
 Leu Thr Val Ser Ser

115
 <210> 30
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 30

Ala Ile Tyr Pro Gly Lys Ser Asp Thr Glu Tyr Asn Pro Asn Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 31
 <211> 351
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <400> 31
 gaggttcagc tccagcagtc tgggactgtt ctggcaaggc ctggggcttc agtgaagatg 60
 tcctgcaagg tttctggcta cccctttacc agctactgga tgcactgggt aaaacagagg 120

cctggacagg gtctggaatg gattggcgct atttatcctg gaaaaagtga cactgaatac 180
 aaccggaact tcaagggcaa ggccaaactg actgcagtca catctgccac cactgcctac 240
 atggagctca gcagcctgac aaatgaggac tctgcgtct attactgtac aagtacctgg 300
 acccactact ttgactactg gggccaaggc accactctca cagtctctc a 351
 <210> 32
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 32

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

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

245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 33

<211> 330

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 33

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

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

115	120	125	
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys			
130	135	140	
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp			
145	150	155	160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu			
165	170	175	
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu			
180	185	190	
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn			
195	200	205	
Lys Ala Leu Pro Leu Pro Glu Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly			
210	215	220	
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu			
225	230	235	240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr			
245	250	255	
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn			
260	265	270	
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe			
275	280	285	
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn			
290	295	300	
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr			
305	310	315	320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
325	330		
<210> 34			
<211> 117			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			

<220><223> Synthetic

<400> 34

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Lys Ser Asp Thr Glu Tyr Ala Pro Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ser Thr Trp Thr His Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 35

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 35

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Lys Ser Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Ser Thr Trp Thr His Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 36

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 36

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Lys Ser Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ser Thr Trp Thr His Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 37

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 37

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Lys Ser Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ser Thr Trp Thr His Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 38

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 38

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Lys Ser Asp Thr Glu Tyr Ala Pro Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Ser Thr Trp Thr His Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 115 120 125
 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 130 135 140
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 145 150 155 160
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 165 170 175
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 180 185 190
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205
 Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
 210 215 220
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

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

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

 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445
 <210> 39
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 39
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Pro Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Lys Ser Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Phe

50	55	60	
Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr			
65	70	75	80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
	85	90	95
Thr Ser Thr Trp Thr His Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr			
	100	105	110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu			
	115	120	125
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys			
	130	135	140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser			
145	150	155	160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser			
	165	170	175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser			
	180	185	190
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn			
	195	200	205
Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His			
210	215	220	
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val			
225	230	235	240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr			
	245	250	255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu			
	260	265	270
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys			
	275	280	285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser			
290	295	300	

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

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

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445
<210> 40
<211> 447
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 40
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Pro Phe Thr Ser Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Lys Ser Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

 340 345 350
 Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

 405 410 415
 Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445
 <210> 41
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 41
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

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

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

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

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

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

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

<210> 42

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 42

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Pro Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

<210> 43

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 43

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Lys Ser Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

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

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

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

<210> 44

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 44

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Pro Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Lys Ser Asp Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

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

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

 435 440 445
 <210> 45
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 45
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Pro Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

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

				85					90					95					
Thr	Ser	Thr	Trp	Thr	His	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr				
				100					105					110					

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

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

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

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Leu Pro Glu Glu Lys Thr Ile
325 330 335

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

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

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

<210> 46

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 46

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

Asp Thr Ile Thr Ile Thr Cys Gln Ala Thr Gln Asp Ile Val Lys Ser
20 25 30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100

105

<210> 47

<211> 8

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 47

Tyr Tyr Thr Thr Gln Leu Ala Glu

1 5

<210> 48

<211> 321

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 48

gaaatccaga tgaccagtc tccatcctct atgtctgcat ctctgggaga cacaataacc 60

atcacttgcc aggcaactca agacattgtt aagagtttaa actggtatca acaaaaacca 120

gggaaacccc cttcattcct gatctattat acaactcaac tggcagaagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggtcagac tattctctga caatcagcaa cctggactct 240

gaagattttg cagactatta ctgtctacag ttttatgagt ttcctccgac gttcgggtgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa a 321

<210> 49

<211> 117

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 49

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

100 105 110
 Leu Thr Val Ser Ser

115
 <210> 50
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 50

Ala Ile Tyr Pro Gly Lys Ser Asp Thr Glu Tyr Asn Pro Asn Phe Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 51
 <211> 351
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <400> 51
 gaggttcagc tccagcagtc tgggactgtt ctggcaagge ctggggcttc agtgaagatg 60
 tcctgcaagg ctcttggtta caccctttcc agctactgga tgcactgggt aaaacagagg 120

cctggacagg gtctggaatg gattggcgct atttatcctg gaaaaagtga tactagctac 180
 aaccagaagt tccagggcaa ggccaaactg actgcagtca catctgccag cactgccttc 240
 atggagctca ccagcctgac aaatgaggac tctgcggtct attactgtac aagtacctgg 300
 acccactact ttgactactg gggccaagge accactctca cagtctcttc a 351

<210> 52
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 52

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

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

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

<210> 53

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 53

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 54

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 54

Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser

1 5

<210> 55

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 55

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr

1 5

<210> 56

<211> 321

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 56

gatataccaga tgacacaaac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60

atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120

gatggaacta ttaaactcct gatctattac acatcaagat tacattcagg agtcccatca 180

aggttcagtg gcagtgggtc tggatcagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa 240

gaagatatgg ccacttactt ttgccaacag ggtaatacgc ttccgtggac gttcgggtgga 300

ggcaccaagc tggaattcaa a 321

<210> 57

<211> 214

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 57

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys 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> 58

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 58

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

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

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

85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 59
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 59
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

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

 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 60
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <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 Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

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

85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 61

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 61

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30

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

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

<210> 62

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 62

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys 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> 63

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 63

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

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

65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Gln Thr Leu Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys 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> 64

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 64

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Ser Thr Leu Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys 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> 65
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 65

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

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

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

115
 <210> 66
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 66

Asp Tyr Tyr Met Asn

1 5

<210> 67

<211> 17

<212>

> PRT

<213> Mus musculus

<400> 67

Arg Val Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 68

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 68

Arg His Asn Tyr Ala Asp Phe

1 5

<210> 69

<211> 348

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 69

gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60

tcctgtaagg cttctggata cacattcact gactactaca tgaactgggt gaggcagagt 120

catggaaaga gccttgagtg gattggacgt gttaatccta gcaatggtgg tactaactac 180

aaccagaaat tcaagggcaa ggccacattg acagtagaca aatccctcag cacagcctac 240

atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagacgacat 300

aactacgcag acttctgggg ccaaggcacc actctcacag tctcctca 348

<210> 70

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 70

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 71

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 71

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Val Asn Pro Ala Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Arg His Asn Tyr Ala Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 72

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 72

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Arg Val Asn Pro Ser Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Arg His Asn Tyr Ala Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 73

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 73

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 74

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 74

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg His Asn Tyr Ala Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115

<210> 75

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 75

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

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

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

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

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

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

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

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

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

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

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

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

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

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

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

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro 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 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

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

370 375 380
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln 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 Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 76

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 76

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

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

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

35 40 45
Gly Arg Val Asn Pro Ala Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

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

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

85 90 95
Ala Arg Arg His Asn Tyr Ala Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val

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

115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro 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 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

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

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

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

405 410 415
Gln Gln 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 Pro Gly Lys

435 440 445

<210> 77

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 77

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Arg Val Asn Pro Ser Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Arg His Asn Tyr Ala Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

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

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

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

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

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

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

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

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

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

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

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

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

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro 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 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

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

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415

Gln Gln 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 Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 78

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 78

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Arg His Asn Tyr Ala Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
 100 105 110

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

115

120

125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140
Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160
Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175
Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190
Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205
Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro 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 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

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

 435 440 445
 <210> 79
 <211> 446
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 79
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

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

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

130	135	140	
Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly			
145	150	155	160
Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser			
	165	170	175
Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu			
	180	185	190
Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr			
	195	200	205
Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr			
	210	215	220
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe			
225	230	235	240
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro			
	245	250	255
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val			
	260	265	270
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr			
	275	280	285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val			
290	295	300	
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys			
305	310	315	320
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro 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 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val			
	355	360	365
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly			
370	375	380	

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415
 Gln Gln 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 Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 80

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 80

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

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

100 105 110
 Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 115 120 125
 Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
 130 135 140

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

 165 170 175
Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
 180 185 190
Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
 195 200 205
Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
 210 215 220
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp 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 His Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Leu Pro Glu 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 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

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

385 390 395 400
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415
 Gln Gln 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 Pro Gly Lys
 435 440 445
 <210> 81
 <211> 446
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 81
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

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

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

145 150 155 160
 Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
 165 170 175
 Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
 180 185 190
 Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
 195 200 205
 Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
 210 215 220

 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp 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 His Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270
 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285

 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 290 295 300
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320
 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Leu Pro Glu 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 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln 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 Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 82

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 82

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

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu

130 135 140

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

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

 210 215 220
 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp 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 His Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270
 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

 275 280 285
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 290 295 300
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320
 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Leu Pro Glu 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 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400

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

405 410 415

Gln Gln 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 Pro Gly Lys

435 440 445

<210> 83

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 83

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu

130 135 140

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

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

 Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
 210 215 220
 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp 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 His Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270

 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 290 295 300
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320
 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Leu Pro Glu 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 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415
Gln Gln 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 Pro Gly Lys
435 440 445
<210> 84
<211> 446
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 84
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

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

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

130 135 140
Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175
Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190
Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205
Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Asp 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 His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Leu Pro Glu 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 Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415
Gln Gln 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 Pro Gly Lys

435 440 445

<210> 85

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400

> 85

Glu Thr Val Met Thr Gln Ser His Lys Ile Met Ser Thr Ser Val Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ala Ser Tyr Gln Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Tyr Asn Thr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Arg

100 105

<210> 86

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 86

Ser Ala Ser Tyr Gln Tyr Thr

1 5

<210> 87

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 87

His Gln Tyr Tyr Asn Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 88

<211> 321

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 88

gaaactgtga tgaccagtc tcacaaaatc atgtccactt cagtaggaga cagggtcacc 60
atcacctgca aggccagtc ggatgtgaga actgctgtgg cctggtatca acagaaacca 120
ggacaatctc ctaaattact aatttcctcg gcatectacc aatacactgg agtcctgat 180
cgcttcactg gcagtggatc tgggacggat ttcactttca ccatcagcag ttgcaggct 240
gaagacctgg cagtttatta ctgtcatcag tattataata ctccgctcac gttcggtgct 300

gggaccaagc tggagctgag a 321

<210> 89

<211> 117

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 89

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Asp Leu Ser Ser Leu Thr Asn Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Ser Ser Val Arg Asn Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 90

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 90

Ala Ile Tyr Pro Gly Lys Ser Asp Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Glu
 1 5 10 15
 Gly

<210> 91

<211> 8

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 91

Ser Val Arg Asn Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 92

<211> 351

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 92

gaggttcagc tccagcagtc tgggactgtg ctggcaaggc ctggggcttc agtgaagatg 60

tcctgcaagg ctcttggtca caccttcacc agctactgga tgcactgggt aaaacagagg 120

cctggacagg gtctggaatg gattggcgct atttatcctg gaaaaagtga tactacctac 180

aaccagaagt tcgagggcaa ggccaaactg actgcagtca catctgacag cacagcctac 240

atggatctca gtagcctgac aaatgaggac tctgcggtct attactgtac atcttcggtt 300

cggaatgcta tggactactg gggtaagga acctcagtca ccgtctctc a 351

<210> 93

<211> 112

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 93

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

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

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

<210> 94

<211> 16

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 94

Arg Ser Ser Gln Ile Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu

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

<210> 95

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 95

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 96

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 96

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Trp Thr

1 5

<210> 97

<211> 336

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 97

gatgttttga tgacccaaac tccactctcc ctgectgtca gtcttggagg tcaagcctcc 60

atctcttgca gatctagtca gatcattgia catagtaatg gaaacaccta tttagaatgg 120

tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtttc caaccgattt 180

tctggggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240

agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattactgct ttcaagggtc acatgttccg 300

tggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaa 336

<210> 98

<211> 119

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 98

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

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

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

<210> 99

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 99

Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

 $\langle 210 \rangle$ 100

<211> 10

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 100

Arg Lys Thr Trp Asp Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 101

<211> 357

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 101

caggtcagc tgcagcagcc tggggctgaa ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagctg	60
tcttgcaagg ctcttgata caccttcatt agctactgga tgcactgggt gaagcagagg	120
cctggacaag gccttgagtg gatcggagag attgatcctt ctgatagtta tacttactac	180
aatcaaaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca aatcctccag cacagcctac	240
atgcaactca gcagcctgac atctgaggac tctgcggctt attactgtgc aagaaggaaa	300

acctgggact ggtacttcga tgtctggggc gcagggacca cggtcaccgt ctctca 357

<210> 102

<211> 106

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 102

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Arg

100 105

<210> 103

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 103

Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 104

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 104

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr

1 5

<210> 105

<211> 8

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 105

Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Thr

1 5

<210> 106

<211> 318

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 106

gacattgtga tgacccagtc tcacaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcact 60

atcacctgca aggccagtcg ggatgtgagt actgctgtag cctggtatca acagaaacca 120

ggacagtctc ctaaactact gatttcctcg gcatcctacc ggtacactgg agtcctgat 180

cgcttcactg gcagtggatc tgggacggat ttcactttca ccatcagcag tgtgcaggct 240

gaagacctgg cagtttatta ctgtcagcaa cattatagta ctccgacgtt cgggtggaggc 300

accaagctgg aaatcaga 318

<210> 107

<211> 116

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 107

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Arg Ala Lys Leu Thr Ala Val Thr Ser Ala Asn Thr Ala Tyr Met
65 70 75 80

Glu Leu Ser Ser Leu Thr Asn Asp Asp Ser Ala Val Phe Tyr Cys Thr
85 90 95
Cys Thr Thr Ala Gly Val Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 108

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 108

Ala Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 109

<211> 8

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 109

Thr Thr Ala Gly Val Leu Asp Tyr

1 5

<210> 110

<211> 351

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 110

gaggttcagc tccagcagtc tgggactgtg ctggcaaggc ctggggcttc agtgaagatg 60
tcctgcaagg ctcttggeta cacctttacc agctactgga tgcactgggt aaaagagagg 120
cctggacagg gtctggaatg gattggcgct atttatcctg gagatagtga tactaggtat 180

aatcagaagt tcaagggcag ggccaaactg actgcagtca catctgcaa cactgcctac 240

atggagctca gcagcctgac aaatgatgac tctgcgtct tctactgtac atgtactacg 300

gctgggtgttt tggactactg gggtaagga acctcagtca ccgtctctc a 351

<210> 111

<211> 112

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 111

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

1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser Ser Gln Ser Ile Val His Gly

20 25 30

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

35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 112

<211> 16

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 112

Thr Ser Ser Gln Ser Ile Val His Gly Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu

1 5 10 15

<210> 113

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 113

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Tyr Thr

1 5

<210> 114

<211> 336

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 114

gatgttgtga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaggcctcc 60

atctcttgca catctagtca gagcattgta catggtaatg gaaacaccta tttagaatgg 120

tacctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctctgatct acaaagtttc caaccgattt 180

tctgggggcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240

agcagagtgg aggtgagga tctgggagtt tattactgct ttcaaggttc acatgttcg 300

tacacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaaa 336

<210> 115

<211> 123

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 115

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Tyr Gly Leu Phe Tyr Gly Asn Asp Gly Tyr Ala Met Asp His

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 116

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 116

Ser Tyr Trp Met Asn

1 5

<210> 117

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 117

Arg Ile His Pro Ser Asp Ser Glu Thr His Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Ser

<210> 118

<211> 14

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 118

Tyr Gly Leu Phe Tyr Gly Asn Asp Gly Tyr Ala Met Asp His

1 5 10

<210> 119

<211> 355

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 119

caggtccaac tgcagcagcc tggggctgaa ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagctg 60

tcctgcaagg ctctggcta ctctttcacc agctactgga tgaactgggt gaagcagagg 120
 cctggacgag gcctcgagtg gattggaagg attcatcctt ctgatagtga aactcactac 180
 aatcaaaagt tcaagagcaa ggccacactg actgtagaca aatcctccag cacagcctac 240
 atccaactca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct atttttgtgc aagatacggg 300
 ctcttctatg gtaacgacgg atatgctatg gaccactggg gtcaaggaac ctcag 355

<210> 120

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 120

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

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

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

<210> 121

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 121

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Phe Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 122

<211> 321

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 122

```

gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc      60
atcagttgca gggcaagtca ggacattagc ttttatttaa actggtatca gcagaaacca      120
gatggaactg ttaaactcct gatctactac acatcaagat tacactcagg agtcccatca      180
aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa      240
gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtaatacac ttccgtggac gttcggtgga      300
ggcaccaagc tggaaatcaa a                                              321

```

<210> 123

<211> 116

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 123

```

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

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

```

<210> 124

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 124

Arg Val Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 125

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 125

Arg His Asn Tyr Pro Asp Tyr

1 5

<210> 126

<211> 348

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 126

gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60

tcctgtaagg ctcttgata cacattcact gactactaca tgaactgggt gaagcagagt 120

catggaaaga gccttgagtg gattggacgt gttaatccta gcaatggtgg tactagctac 180

aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg acagtagaca aatccctcag cgcagcctat 240

atgcagctca acagcctgac atctgaggac tctgcgtctt attactgtgc aagaaggcat 300

aactaccctg actactgggg ccaaggcacc actctcacag tctcctca 348

<210> 127

<211> 320

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 127

gaaatccaga tgacceagtc tccatcctct atgtctgcat ctctgggaga cagaataacc 60

atcacttgcc aggcaactca agacattgtt aagagtttaa actggtatca aaaaaacca 120

gggaaacccc cticattcct gatctattat acagctcaac tggcagaagg ggtcccgtca 180

aggttcagtgc gcagtgggtc tgggtcagac tattctctga caatcagcaa cctggagtct 240

gaagattttg cagactatta ctgtctacag ttttatgagt ttctctcgac gttcggtgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa 320

<210> 128

<211> 117

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 128

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ser Thr Trp Thr His Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 129

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 129

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

1 5 10 15

Gly

<210> 130

<211> 8

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 130

Thr Trp Thr His Tyr Phe Asp Tyr

1 5

<210> 131

<211> 351

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 131

gaggttcagc tccagcagtc tgggactgtg ctggcaaggc ctggggcttc agtgaagatg	60
tcctgcaagg ctcttggtta cccctttacc agctactgga tgcaactggg aaagcagagg	120
cctggacagg gtctggaatg gattggcgct atttatcctg gaaatagtga tactaggtac	180
aacccgaatt tcaagggcaa ggccaacctg actgcagtca catctgccac cactgcctac	240
atggagctca gcagcctgac aaatgaggaa tctgcggtct attactgtac aagtacctgg	300
accactact ttgactactg gggccaaggc accactctca cagtctcttc a	351