



등록특허 10-2784294



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년03월19일  
(11) 등록번호 10-2784294  
(24) 등록일자 2025년03월17일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07K 16/18* (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*C07K 16/18* (2013.01)  
*A61K 39/00* (2025.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7035549
- (22) 출원일자(국제) 2018년05월02일  
심사청구일자 2021년04월29일
- (85) 번역문제출일자 2019년11월29일
- (65) 공개번호 10-2020-0030029
- (43) 공개일자 2020년03월19일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/030739
- (87) 국제공개번호 WO 2018/204546  
국제공개일자 2018년11월08일
- (30) 우선권주장  
62/500,427 2017년05월02일 미국(US)  
62/580,408 2017년11월01일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌  
WO2016137950 A1\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

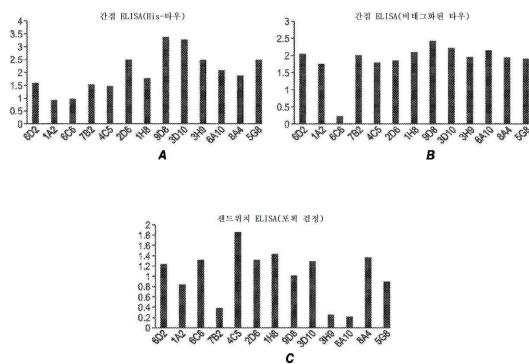
전체 청구항 수 : 총 20 항

심사관 : 이미경

## (54) 발명의 명칭 타우 인식 항체

**(57) 요 약**

본 발명은 타우에 특이적으로 결합하는 항체를 제공한다. 항체는 타우 연관된 병리학 및 연관된 증상성 악화를 저해하거나 지연시킨다.

**대 표 도 - 도1**

(52) CPC특허분류

C07K 2317/24 (2013.01)

C07K 2317/565 (2013.01)

C07K 2317/567 (2013.01)

C07K 2317/76 (2013.01)

C07K 2317/92 (2013.01)

(72) 발명자

**렌즈 마크 이.**

미국 캘리포니아주 94030 밀브레 808 머치슨 드라  
이브

**가이 슈닝**

미국 캘리포니아주 94040 마운틴 뷰 1098 솔라나  
드라이브

**돌란 필립 제임스**

미국 캘리포니아주 94404 포스터 시티 622 에지워  
터 불러바드 넘버 303

**니자르 탈로칸 에스.**

미국 캘리포니아주 94563 오린다 712 이론바크 코  
트

**페인 필립**

미국 캘리포니아주 94085 셔니베일 660 산타 폴라  
애비뉴

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

서열번호 17, 서열번호 12 및 서열번호 13의 3개의 카밧(Kabat) 중쇄 CDR을 포함하는 성숙 중쇄 가변 영역 및 서열번호 14 내지 16의 3개의 카밧 경쇄 CDR을 포함하는 성숙 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항체 또는 항원-결합 항체 단편.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 항체 또는 항원-결합 항체 단편은, 인간화된 성숙 중쇄 가변 영역 및 인간화된 성숙 경쇄 가변 영역을 포함하는 인간화된 항체 또는 인간화된 항원-결합 항체 단편인, 항체 또는 항원-결합 항체 단편.

#### 청구항 3

제2항에 있어서, 상기 인간화된 성숙 중쇄 가변 영역이 서열번호 33-40 중 어느 하나와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열로 구성되고, 상기 인간화된 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 41-46 중 어느 하나와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열로 구성되는, 항체 또는 항원-결합 항체 단편.

#### 청구항 4

제3항에 있어서, 다음 위치 중 적어도 하나가 명시된 바 아미노산으로 점유된 것인, 항체 또는 항원-결합 항체 단편:

Kabat 위치 H1은 Q 또는 E가 점유하고, Kabat 위치 H11은 V 또는 L이 점유하고, Kabat 위치 H12는 K 또는 V에 의해 점유되고, Kabat 위치 H19는 K 또는 R에 의해 점유되며, Kabat 위치 H20은 V 또는 L에 의해 점유되고, Kabat 위치 H23은 K 또는 A에 의해 점유되고, Kabat 위치 H46은 E 또는 D에 의해 점유되며, Kabat 위치 H48은 M 또는 I에 의해 점유되고, Kabat 위치 H66은 K 또는 R에 의해 점유되고, Kabat 위치 H67은 A 또는 V에 의해 점유되고, Kabat 위치 H71은 R 또는 S에 의해 점유되고, Kabat 위치 H76은 S 또는 N에 의해 점유되고, Kabat 위치 H78은 A 또는 V에 의해 점유되고, Kabat 위치 H80은 M 또는 L에 의해 점유되고, Kabat 위치 H93은 T, S 또는 A에 의해 점유되고, Kabat 위치 H94는 I, P 또는 R에 의해 점유된다.

#### 청구항 5

제4항에 있어서, 상기 인간화된 성숙 중쇄 가변 영역 내의 Kabat 위치 H1, H11, H12, H19, H20, H23, H46, H48, H71, H76, H80, H93 및 H94가 각각 E, L, V, R, L, A, D, I, S, N, L, S 및 P에 의해 점유된 것인, 항체 또는 항원-결합 항체 단편.

#### 청구항 6

제3항에 있어서, 다음 위치 중 적어도 하나가 명시된 바 아미노산에 의해 점유된 것인, 항체 또는 항원-결합 항체 단편:

Kabat 위치 L2는 I 또는 V에 의해 점유되고, Kabat 위치 L7은 T 또는 S에 의해 점유되고, Kabat 위치 L17은 Q 또는 E에 의해 점유되고, Kabat 위치 L36은 Y 또는 L에 의해 점유되고, Kabat 위치 L45는 K 또는 Q에 의해 점유되고, Kabat 위치 L46은 L 또는 R에 의해 점유되고, Kabat 위치 L70은 G 또는 D에 의해 점유된다.

#### 청구항 7

제6항에 있어서, 상기 인간화된 성숙 경쇄 가변 영역 내 위치 L2, L7, L17, L36, L46 및 L70이 각각 V, S, E, L, R 및 D에 의해 점유된 것인, 항체 또는 항원-결합 항체 단편.

#### 청구항 8

제3항에 있어서, 상기 인간화된 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 33 내지 40 중 어느 하나의 아미노산 서열로

구성되고, 상기 인간화된 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 41 내지 46 중 어느 하나의 아미노산 서열로 구성되는, 항체 또는 항원-결합 항체 단편.

### 청구항 9

제1항에 있어서, 온전한 항체(intact antibody)인, 항체 또는 항원-결합 항체 단편.

### 청구항 10

제1항에 있어서, 항원-결합 항체 단편인, 항체 또는 항원-결합 항체 단편.

### 청구항 11

제2항에 있어서, 상기 인간화된 성숙 경쇄 가변 영역은 경쇄 불변 영역에 융합되고, 상기 인간화된 성숙 중쇄 가변 영역은 중쇄 불변 영역에 융합된 것인, 항체 또는 항원-결합 항체 단편.

### 청구항 12

제11항에 있어서, 상기 중쇄 불변 영역은 IgG1 아이소타입을 갖는 것인, 항체 또는 항원-결합 항체 단편.

### 청구항 13

제9항에 있어서, 상기 항체는 인간 IgG2 또는 IgG4 아이소타입을 갖는 것인, 항체 또는 항원-결합 항체 단편.

### 청구항 14

제1항 내지 제9항 및 제11항 내지 제13항 중 어느 한 항의 항체의 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 핵산.

### 청구항 15

제14항의 핵산을 포함하는 재조합 발현 벡터.

### 청구항 16

제15항의 재조합 발현 벡터로 형질전환된 숙주 세포.

### 청구항 17

마우스 항체를 인간화하는 시험관내 방법으로서,

- (a) 하나 이상의 억셉터 항체 서열을 선택하는 단계;
  - (b) 보유되는 마우스 항체의 아미노산 잔기를 확인하는(identifying) 단계;
  - (c) 상기 마우스 항체의 중쇄의 CDR들을 포함하는 인간화된 중쇄를 코딩하는 핵산 및 상기 마우스 항체의 경쇄의 CDR들을 포함하는 인간화된 경쇄를 코딩하는 핵산을 합성하는 단계; 및
  - (d) 숙주 세포에서 상기 핵산을 발현시켜 인간화된 항체를 생산하는 단계
- 를 포함하되;

상기 마우스 항체는 서열번호 7의 성숙 중쇄 가변 영역 및 서열번호 8의 성숙 경쇄 가변 영역을 특징으로 하는, 마우스 항체를 인간화하는 시험관내 방법.

### 청구항 18

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항의 항체 또는 항원-결합 항체 단편을 포함하되, 알츠하이머병, 다운 증후군, 경증 인지 장애(mild cognitive impairment), 원발성 연령 관련 타우병증(primary age-related tauopathy), 뇌 염후 파킨슨증(postencephalitic parkinsonism), 외상후 치매 또는 권투선수 치매, 피병(Pick's disease), C형 니만-피병(type C Niemann-Pick disease), 핵상 마비(supranuclear palsy), 전두측두엽 치매(frontotemporal dementia), 전측두엽 변성(frontotemporal lobar degeneration), 은친화성 입자병(argyrophilic grain disease), 구상 신경교 타우병증(globular glial tauopathy), 근위측성 축삭경화증(amyotrophic lateral sclerosis)/괌의 파킨슨성 치매 복합증(parkinsonism dementia complex of Guam), 피질기저핵 변성

(corticobasal degeneration: CBD), 루이소체 치매(dementia with Lewy bodies), 알츠하이머병의 루이소체 변이체(Lewy body variant of Alzheimer disease: LBVAD) 또는 진행성 핵상 마비(progressive supranuclear palsy: PSP)를 치료하거나 예방하기 위한, 약제학적 조성물.

**청구항 19**

제18항에 있어서, 알츠하이머병을 치료하거나 예방하기 위한, 약제학적 조성물.

**청구항 20**

알츠하이머병, 다운 증후군, 경증 인지 장애, 원발성 연령 관련 타우병증, 뇌염후 파킨슨증, 외상후 치매 또는 권투선수 치매, 광범위 측두엽 치매, 전두측두엽 치매, 전측두엽 변성, 은천화성 입자병, 구상 신경교 타우병증, 근위축성 축삭경화증/괌의 파킨슨성 치매 복합증, 페질기저핵 변성(CBD), 루이소체 치매, 알츠하이머병의 루이소체 변이체(LBVAD) 또는 진행성 핵상 마비(PSP)를 갖거나 이의 위험에 있는 대상체로부터의 샘플에서 타우 단백질 침착물(tau protein deposit)을 검출하는 시험관내 방법으로서,

상기 샘플을 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 정의된 항체 또는 항원-결합 항체 단편과 접촉시키는 단계 및 상기 샘플에서 타우에 결합된 상기 항체 또는 항원-결합 항체 단편을 검출하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 21**

삭제

**청구항 22**

삭제

**청구항 23**

삭제

**청구항 24**

삭제

**청구항 25**

삭제

**청구항 26**

삭제

**청구항 27**

삭제

**청구항 28**

삭제

**청구항 29**

삭제

**청구항 30**

삭제

**청구항 31**

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

청구항 123

삭제

청구항 124

삭제

청구항 125

삭제

청구항 126

삭제

청구항 127

삭제

청구항 128

삭제

청구항 129

삭제

청구항 130

삭제

청구항 131

삭제

청구항 132

삭제

청구항 133

삭제

청구항 134

삭제

청구항 135

삭제

청구항 136

삭제

청구항 137

삭제

청구항 138

삭제

청구항 139

삭제

청구항 140

삭제

청구항 141

삭제

청구항 142

삭제

청구항 143

삭제

청구항 144

삭제

청구항 145

삭제

청구항 146

삭제

청구항 147

삭제

청구항 148

삭제

청구항 149

삭제

청구항 150

삭제

청구항 151

삭제

청구항 152

삭제

청구항 153

삭제

청구항 154

삭제

청구항 155

삭제

청구항 156

삭제

청구항 157

삭제

청구항 158

삭제

청구항 159

삭제

청구항 160

삭제

청구항 161

삭제

청구항 162

삭제

청구항 163

삭제

청구항 164

삭제

청구항 165

삭제

청구항 166

삭제

청구항 167

삭제

청구항 168

삭제

청구항 169

삭제

청구항 170

삭제

청구항 171

삭제

청구항 172

삭제

청구항 173

삭제

청구항 174

삭제

청구항 175

삭제

청구항 176

삭제

청구항 177

삭제

청구항 178

삭제

청구항 179

삭제

청구항 180

삭제

청구항 181

삭제

청구항 182

삭제

청구항 183

삭제

청구항 184

삭제

청구항 185

삭제

청구항 186

삭제

청구항 187

삭제

청구항 188

삭제

청구항 189

삭제

청구항 190

삭제

청구항 191

삭제

청구항 192

삭제

청구항 193

삭제

청구항 194

삭제

청구항 195

삭제

청구항 196

삭제

청구항 197

삭제

청구항 198

삭제

청구항 199

삭제

청구항 200

삭제

청구항 201

삭제

청구항 202

삭제

청구항 203

삭제

청구항 204

삭제

청구항 205

삭제

청구항 206

삭제

청구항 207

삭제

청구항 208

삭제

청구항 209

삭제

청구항 210

삭제

청구항 211

삭제

청구항 212

삭제

청구항 213

삭제

청구항 214

삭제

청구항 215

삭제

청구항 216

삭제

청구항 217

삭제

청구항 218

삭제

청구항 219

삭제

청구항 220

삭제

청구항 221

삭제

청구항 222

삭제

청구항 223

삭제

청구항 224

삭제

청구항 225

삭제

청구항 226

삭제

청구항 227

삭제

청구항 228

삭제

청구항 229

삭제

청구항 230

삭제

청구항 231

삭제

청구항 232

삭제

청구항 233

삭제

청구항 234

삭제

청구항 235

삭제

청구항 236

삭제

청구항 237

삭제

청구항 238

삭제

청구항 239

삭제

청구항 240

삭제

청구항 241

삭제

청구항 242

삭제

청구항 243

삭제

청구항 244

삭제

청구항 245

삭제

청구항 246

삭제

청구항 247

삭제

청구항 248

삭제

청구항 249

삭제

청구항 250

삭제

청구항 251

삭제

청구항 252

삭제

청구항 253

삭제

청구항 254

삭제

청구항 255

삭제

청구항 256

삭제

청구항 257

삭제

청구항 258

삭제

청구항 259

삭제

청구항 260

삭제

청구항 261

삭제

청구항 262

삭제

청구항 263

삭제

청구항 264

삭제

청구항 265

삭제

청구항 266

삭제

청구항 267

삭제

청구항 268

삭제

청구항 269

삭제

청구항 270

삭제

청구항 271

삭제

청구항 272

삭제

청구항 273

삭제

청구항 274

삭제

청구항 275

삭제

청구항 276

삭제

청구항 277

삭제

청구항 278

삭제

청구항 279

삭제

청구항 280

삭제

청구항 281

삭제

청구항 282

삭제

청구항 283

삭제

청구항 284

삭제

청구항 285

삭제

청구항 286

삭제

청구항 287

삭제

청구항 288

삭제

청구항 289

삭제

청구항 290

삭제

청구항 291

삭제

청구항 292

삭제

청구항 293

삭제

청구항 294

삭제

청구항 295

삭제

청구항 296

삭제

청구항 297

삭제

청구항 298

삭제

청구항 299

삭제

## 발명의 설명

### 기술 분야

관련 출원에 대한 상호 참조

[0001]

본 출원은 35 USC 119(e) 하에 2017년 5월 2일자로 출원된 미국 가특허 출원 제62/500,427호 및 2017년 11월 1일자로 출원된 미국 가특허 출원 제62/580,408호(모든 목적을 위해 이들 전문이 참고로 포함됨)의 이익을 주장한다.

[0003]

서열 목록에 대한 참조

[0004]

파일 508111SEQLST.txt로 작성된 서열 목록은 107킬로바이트이고, 2018년 5월 2일에 생성되고, 본 명세서에 그 전문이 참고로 포함된다.

## 배경 기술

[0005]

타우(tau)는 인산화된 형태로 존재할 수 있는 널리 공지된 인간 단백질이다(예를 들어, 문헌[Goedert, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 85:4051-4055(1988); Goedert, EMBO J. 8:393-399(1989); Lee, Neuron 2:1615-1624(1989); Goedert, Neuron 3:519-526(1989); Andreadis, Biochemistry 31:10626-10633(1992) 참조]. 타우는 특히 중추 신경계에서 미세소관을 안정화시키는 데 역할을 하는 것으로 보고되었다. 총 타우(t-타우, 즉, 인산화된 및 비인산화된 형태) 및 포스포-타우(p-타우, 즉, 인산화된 타우)는 뉴런 손상 및 신경퇴행에 반응하여 뇌에 의해 방출되고, 일반 집단과 비교하여 알츠하이머 환자의 CSF에서의 증가된 수준으로 발생하는 것으로 보고되었다(Jack et al., Lancet Neurol 9: 119-28 (2010)).

[0006]

타우는 플라크와 함께 알츠하이머병에 특징적인 특질인 신경섬유 매듭의 주요 구성성분이다. 매듭은 80nm의 규칙적인 주기성으로 나선 방식으로 감긴 쌍으로 발생하는 직경 10nm로 측정되는 비정상 피브릴을 구성한다. 신경섬유 매듭 내의 타우는 분자에서 특정한 부위에 부착된 포스페이트기에 의해 비정상적으로 인산화(과인산화)된다. 신경섬유 매듭의 몇몇 관여는 알츠하이머병에서 이후각 피질의 II층 뉴런, 해마의 CA1 및 해마 이행부 영역, 편도체 및 신피질의 더 깊은 층(III층, V층 및 표피 VI층)에서 보인다. 과인산화된 타우는 또한 뉴런 네트워크 분해를 촉진할 수 있는 미세소관 어셈블리를 방해하는 것으로 보고되었다.

[0007]

타우 포함은 알츠하이머병, 전측두엽 변성, 진행성 학상 마비 및 괴병을 포함하는 몇몇 신경퇴행성 질환의 한정하는 신경병리학의 부분이다.

## 발명의 내용

[0008]

일 양태에서, 본 발명은 타우에 특이적으로 결합하는 단일클론 항체를 제공한다. 몇몇 이러한 항체는 인간 타우에 대한 결합에 대해 항체 5G8과 경쟁한다. 몇몇 이러한 항체는 인간 타우에서 5G8과 동일한 에피토프에 결합한다.

[0009]

몇몇 항체는 단일클론 항체 5G8의 3개의 경쇄 CDR 및 3개의 중쇄 CDR을 포함하고, 여기서 5G8은 서열번호 7을 포함하는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 8을 포함하는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 특징으로 하는 마우스 항체이다. 몇몇 항체에서, 3개의 중쇄 CDR은 카밧/쵸티아 컴포지트(Kabat/Chothia Composite)(서열번호 11, 12 및 13)에 의해 정의된 바와 같고, 3개의 경쇄 CDR은 카밧/쵸티아 컴포지트(서열번호 14, 15 및 16)에 의해 정의된 바와 같다.

[0010]

예를 들어, 항체는 5G8 또는 이의 키메라, 비니어드(veneered) 또는 인산화된 형태일 수 있다. 몇몇 이러한 항체에서, 가변 중쇄는 인간 서열과 85% 이상의 동일성을 갖는다. 몇몇 이러한 항체에서, 가변 경쇄는 인간 서열과 85% 이상의 동일성을 갖는다. 몇몇 이러한 항체에서, 가변 중쇄 및 가변 경쇄의 각각은 인간 생식선 서열과 85% 이상의 동일성을 갖는다.

[0011]

몇몇 항체는 인산화된 항체이다. 몇몇 항체는 인간 타우에 특이적으로 결합하는 인산화된 또는 키메라 5G8 항체이고, 여기서 5G8은 서열번호 7의 성숙 중쇄 가변 영역 및 서열번호 8의 성숙 경쇄 가변 영역을 특징으로 하는 마우스 항체이다. 몇몇 항체는 5G8의 3개의 중쇄 CDR을 포함하는 인산화된 성숙 중쇄 가변 영역 및 5G8의 3개의 경쇄 CDR을 포함하는 인산화된 성숙 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0012]

몇몇 항체에서, CDR은 카밧, 쵸티아, 카밧/쵸티아 컴포지트, AbM 및 컨택트의 군으로부터 선택된 정의를 갖는다. 몇몇 항체에서, 인산화된 성숙 중쇄 가변 영역은 5G8의 3개의 카밧/쵸티아 컴포지트 중쇄 CDR(서열번호 11 내지 13)를 포함하고, 인산화된 성숙 경쇄 가변 영역은 5G8의 3개의 카밧/쵸티아 컴포지트 경쇄 CDR(서열번호 14 내지 16)을 포함한다. 몇몇 항체에서, 인산화된 성숙 중쇄 가변 영역은 5G8의 3개의 카밧 중쇄 CDR(서열번호 17, 서열번호 12 및 서열번호 13)을 포함하고, 인산화된 성숙 경쇄 가변 영역은 5G8의 3개의 카밧 경쇄 CDR(서열번호 14 내지 16)을 포함한다. 몇몇 항체에서, 인산화된 성숙 중쇄 가변 영역은 5G8의 3개의 쵸티아 중쇄 CDR(서열번호 18, 서열번호 20 및 서열번호 13)을 포함하고, 인산화된 성숙 경쇄 가변 영역은 5G8의 3개의 쵸티아 경쇄 CDR(서열번호 14 내지 16)을 포함한다. 몇몇 항체에서, 인산화된 성숙 중쇄 가변 영역은 5G8의 3개의 AbM 중쇄 CDR(서열번호 11, 서열번호 21 및 서열번호 13)을 포함하고, 인산화된 성숙 경쇄 가변 영역은 5G8의 3개의 AbM 경쇄 CDR(서열번호 14 내지 16)을 포함한다. 몇몇 항체에서, 인산화된 성숙 중쇄 가변 영역은 5G8의 3개의 컨택트 중쇄 CDR(서열번호 19, 서열번호 22 및 서열번호 23)을 포함하고, 인산화된 성숙 경쇄 가변 영역은 5G8의 3개의 컨택트 경쇄 CDR(서열번호 24 내지 26)을 포함한다.

[0013]

몇몇 항체는 서열번호 33 내지 40 중 어느 하나와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 갖는 인산화된 성숙 중쇄

가변 영역 및 서열번호 41 내지 46 중 어느 하나와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 갖는 인간화된 성숙 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0014] 몇몇 항체에서, 하기 위치 중 적어도 하나는 기재된 바대로 아미노산에 의해 점유되되, H48은 I에 의해 점유되고, H71은 S에 의해 점유되고, H93은 S에 의해 점유되고, H94는 P에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VH 영역에서의 H48, H71, H93 및 H94 위치는 각각 I, S, S 및 P에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, 하기 위치 중 적어도 하나는 기재된 바대로 아미노산에 의해 점유되되, H1은 E에 의해 점유되고, H48은 I에 의해 점유되고, H71은 S에 의해 점유되고, H93은 S에 의해 점유되고, H94는 P에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VH 영역에서의 H1, H48, H71, H93 및 H94 위치는 각각 E, I, S, S 및 P에 의해 점유된다.

[0015] 몇몇 항체에서, 하기 위치 중 적어도 하나는 기재된 바대로 아미노산에 의해 점유되되, H1은 E에 의해 점유되고, H46은 D에 의해 점유되고, H48은 I에 의해 점유되고, H71은 S에 의해 점유되고, H93은 S에 의해 점유되고, H94는 P에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VH 영역에서의 H1, H46, H48, H71, H93 및 H94 위치는 각각 E, D, I, S, S 및 P에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, 하기 위치 중 적어도 하나는 기재된 바대로 아미노산에 의해 점유되되, H1은 E에 의해 점유되고, H11은 L에 의해 점유되고, H12는 V에 의해 점유되고, H19는 R에 의해 점유되고, H20은 L에 의해 점유되고, H46은 D에 의해 점유되고, H48은 I에 의해 점유되고, H71은 S에 의해 점유되고, H76은 N에 의해 점유되고, H80은 L에 의해 점유되고, H93은 S에 의해 점유되고, H94는 P에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VH 영역에서의 H1, H11, H12, H19, H20, H46, H48, H71, H76, H80, H93 및 H94 위치는 각각 E, L, V, R, L, D, I, S, N, L, S 및 P에 의해 점유된다.

[0016] 몇몇 항체에서, 하기 위치 중 적어도 하나는 기재된 바대로 아미노산에 의해 점유되되, H66은 R에 의해 점유되고, H67은 V에 의해 점유되고, H78은 V에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VH 영역에서의 H66, H67 및 H78 위치는 각각 R, V 및 V에 의해 점유된다.

[0017] 몇몇 항체에서, 하기 위치 중 적어도 하나는 기재된 바대로 아미노산에 의해 점유되되, H1은 Q 또는 E에 의해 점유되고, H11은 V 또는 L에 의해 점유되고, H12는 K 또는 V에 의해 점유되고, H19는 K 또는 R에 의해 점유되고, H20은 V 또는 L에 의해 점유되고, H23은 K 또는 A에 의해 점유되고, H46은 E 또는 D에 의해 점유되고, H48은 M 또는 I에 의해 점유되고, H66은 K 또는 R에 의해 점유되고, H67은 A 또는 V에 의해 점유되고, H71은 R 또는 S에 의해 점유되고, H76은 S 또는 N에 의해 점유되고, H78은 A 또는 V에 의해 점유되고, H80은 M 또는 L에 의해 점유되고, H93은 T, S 또는 A에 의해 점유되고, H94는 I, P 또는 R에 의해 점유된다.

[0018] 몇몇 항체에서, VH 영역에서의 H48, H71, H93 및 H94 위치는 각각 I, S, S 및 P에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VH 영역에서의 H1, H48, H71, H93 및 H94 위치는 각각 E, I, S, S 및 P에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VH 영역에서의 H1, H46, H48, H71, H93 및 H94 위치는 각각 E, D, I, S, S 및 P에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VH 영역에서의 H1, H11, H12, H19, H20, H46, H48, H71, H76, H80, H93 및 H94 위치는 각각 E, L, V, R, L, D, I, S, N, L, S 및 P에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VH 영역에서의 H1, H11, H12, H19, H20, H23, H46, H48, H71, H76, H80, H93 및 H94 위치는 각각 E, L, V, R, L, A, D, I, S, N, L, S 및 P에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VH 영역에서의 H66, H67, H78, H93 및 H94 위치는 각각 R, V, V, A 및 R에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VH 영역에서의 H1, H46, H48, H66, H67, H71, H78, H93 및 H94 위치는 각각 E, D, I, R, V, S, V, S 및 P에 의해 점유된다.

[0019] 몇몇 항체에서, 하기 위치 중 적어도 하나는 기재된 바대로 아미노산에 의해 점유되되, L2는 V에 의해 점유되고, L7은 S에 의해 점유되고, L17은 E에 의해 점유되고, L36은 L에 의해 점유되고, L45는 Q에 의해 점유되고, L46은 R에 의해 점유되고, L70은 D에 의해 점유된다.

[0020] 몇몇 항체에서, 하기 위치 중 적어도 하나는 기재된 바대로 아미노산에 의해 점유되되, L2는 V에 의해 점유되고, L36은 L에 의해 점유되고, L46은 R에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역에서의 L2, L36 및 L46 위치는 각각 V, L 및 R에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, 하기 위치 중 적어도 하나는 기재된 바대로 아미노산에 의해 점유되되, L2는 V에 의해 점유되고, L36은 L에 의해 점유되고, L46은 R에 의해 점유되고, L70은 D에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역에서의 L2, L36, L46 및 L70 위치는 각각 V, L, R 및 D에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, 하기 위치 중 적어도 하나는 기재된 바대로 아미노산에 의해 점유되되, L45는 Q에 의해 점유되고 및 L70은 D에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역에서의 L45 및 L70 위치는 각각 Q 및 D에 의해 점유된다.



- [0029] 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 41의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 42의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 43의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 44의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 45의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 37의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 46의 아미노산 서열을 갖는다.
- [0030] 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 41의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 42의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 43의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 44의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 45의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 38의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 46의 아미노산 서열을 갖는다.
- [0031] 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 39의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 41의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 39의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 42의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 39의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 43의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 39의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 44의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 39의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 45의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 39의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 46의 아미노산 서열을 갖는다.
- [0032] 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 41의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 42의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 43의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 44의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 45의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 40의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 46의 아미노산 서열을 갖는다.
- [0033] 몇몇 항체는 단일클론 항체 6A10의 3개의 경쇄 CDR 및 3개의 중쇄 CDR을 포함하고, 여기서 6A10은 서열번호 63을 포함하는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 64를 포함하는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 특징으로 하는 마우스 항체이다. 몇몇 항체에서, 3개의 중쇄 CDR(서열번호 65, 66 및 67)은 카밧/쵸티아 컴포지트에 의해 정의된 바와 같고, 3개의 경쇄 CDR(서열번호 68, 69 및 70)은 카밧/쵸티아 컴포지트에 의해 정의된 바와 같다.
- [0034] 예를 들어, 항체는 6A10 또는 이의 키메라, 비니어드 또는 인간화된 형태일 수 있다. 몇몇 이러한 항체에서, 가변 중쇄는 인간 서열과 85% 이상의 동일성을 갖는다. 몇몇 이러한 항체에서, 가변 경쇄는 인간 서열과 85% 이상의 동일성을 갖는다. 몇몇 이러한 항체에서, 가변 중쇄 및 가변 경쇄의 각각은 인간 생식선 서열과 85% 이상의 동일성을 갖는다.
- [0035] 몇몇 항체는 인간화된 항체이다. 몇몇 항체는 인간 타우에 특이적으로 결합하는 인간화된 또는 키메라 6A10 항체이고, 여기서 6A10은 서열번호 63의 성숙 중쇄 가변 영역 및 서열번호 64의 성숙 경쇄 가변 영역을 특징으로 하는 마우스 항체이다. 몇몇 항체는 6A10의 3개의 중쇄 CDR을 포함하는 인간화된 성숙 중쇄 가변 영역 및 6A10의 3개의 경쇄 CDR을 포함하는 인간화된 성숙 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0036] 몇몇 항체에서, CDR은 카밧, 쵸티아, 카밧/쵸티아 컴포지트, AbM 및 컨택트의 군으로부터 선택된 정의를 갖는다. 몇몇 항체에서, 인간화된 성숙 중쇄 가변 영역은 6A10의 3개의 카밧/쵸티아 컴포지트 중쇄 CDR(서열번호 65 내지 67)을 포함하고, 인간화된 성숙 경쇄 가변 영역은 6A10의 3개의 카밧/쵸티아 컴포지트 경쇄 CDR(서

열번호 68 내지 70)을 포함한다. 몇몇 항체에서, 인간화된 성숙 중쇄 가변 영역은 6A10의 3개의 카밧 중쇄 CDR(서열번호 71, 서열번호 66 및 서열번호 67)을 포함하고, 인간화된 성숙 경쇄 가변 영역은 6A10의 3개의 카밧 경쇄 CDR(서열번호 68 내지 70)을 포함한다. 몇몇 항체에서, 인간화된 성숙 중쇄 가변 영역은 6A10의 3개의 츀티아 중쇄 CDR(서열번호 72, 서열번호 74 및 서열번호 67)을 포함하고, 인간화된 성숙 경쇄 가변 영역은 6A10의 3개의 츀티아 경쇄 CDR(서열번호 68 내지 70)을 포함한다. 몇몇 항체에서, 인간화된 성숙 중쇄 가변 영역은 6A10의 3개의 AbM 중쇄 CDR(서열번호 65, 서열번호 75 및 서열번호 67)을 포함하고, 인간화된 성숙 경쇄 가변 영역은 6A10의 3개의 AbM 경쇄 CDR(서열번호 68 내지 70)을 포함한다. 몇몇 항체에서, 인간화된 성숙 중쇄 가변 영역은 6A10의 3개의 컨택트 중쇄 CDR(서열번호 73, 서열번호 76 및 서열번호 77)을 포함하고, 인간화된 성숙 경쇄 가변 영역은 6A10의 3개의 컨택트 경쇄 CDR(서열번호 78 내지 80)을 포함한다.

- [0037] 몇몇 항체는 서열번호 85 내지 87 중 어느 하나와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 갖는 인간화된 성숙 중쇄 가변 영역 및 서열번호 88 내지 90 중 어느 하나와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 갖는 인간화된 성숙 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0038] 몇몇 항체에서, VH 영역에서의 H48 위치는 I에 의해 점유된다.
- [0039] 몇몇 항체에서, VH 영역에서의 하기 위치 중 적어도 하나는 기재된 바대로 아미노산에 의해 점유되되, H16은 A 또는 G에 의해 점유되고, H48은 M 또는 I에 의해 점유되고, H69는 T 또는 I에 의해 점유되고, H80은 M 또는 L에 의해 점유된다.
- [0040] 몇몇 항체에서, VH 영역에서의 H48 위치는 I에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VH 영역에서의 H16, H48, H69 및 H80 위치는 각각 G, I, I 및 L에 의해 점유된다.
- [0041] 몇몇 항체에서, VL 영역에서의 L46은 L에 의해 점유된다.
- [0042] 몇몇 항체에서, VL 영역에서의 하기 위치 중 적어도 하나는 기재된 바대로 아미노산에 의해 점유되되, L12는 P 또는 S에 의해 점유되고, L17은 Q 또는 E에 의해 점유되고, L46은 R 또는 L에 의해 점유된다.
- [0043] 몇몇 항체에서, VL 영역에서의 L46 위치는 L에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역에서의 L12, L17 및 L46 위치는 각각 S, E 및 L에 의해 점유된다.
- [0044] 몇몇 항체는 서열번호 85 내지 87 중 어느 하나와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 갖는 성숙 중쇄 가변 영역 및 서열번호 88 내지 90 중 어느 하나와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 갖는 성숙 경쇄 가변 영역을 포함한다. 몇몇 항체는 서열번호 85 내지 87 중 어느 하나와 적어도 98% 동일한 아미노산 서열을 갖는 성숙 중쇄 가변 영역 및 서열번호 88 내지 90 중 어느 하나와 적어도 98% 동일한 아미노산 서열을 갖는 성숙 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0045] 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 85 내지 87 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 88 내지 90 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖는다.
- [0046] 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 85의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 88의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 85의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 89의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 85의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 90의 아미노산 서열을 갖는다.
- [0047] 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 86의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 88의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 86의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 89의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 86의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 90의 아미노산 서열을 갖는다.
- [0048] 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 87의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 88의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 87의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 89의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 87의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 90의 아미노산 서열을 갖는다.
- [0049] 몇몇 항체는 단일클론 항체 8A4의 3개의 경쇄 CDR 및 3개의 중쇄 CDR을 포함하고, 여기서 8A4는 서열번호 91을 포함하는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 92를 포함하는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 특징으로 하는 마우스 항체이다. 몇몇 항체에서, 3개의 중쇄 CDR(서열번호 93, 94 및 95)은 카밧/촘티아

컴포지트에 의해 정의된 바와 같고, 3개의 경쇄 CDR(서열번호 96, 97 및 98)은 카밧/쵸티아 컴포지트에 의해 정의된 바와 같다.

[0050] 예를 들어, 항체는 8A4 또는 이의 키메라, 비니어드 또는 인간화된 형태일 수 있다. 몇몇 이러한 항체에서, 가변 중쇄는 인간 서열과 85% 이상의 동일성을 갖는다. 몇몇 이러한 항체에서, 가변 경쇄는 인간 서열과 85% 이상의 동일성을 갖는다. 몇몇 이러한 항체에서, 가변 중쇄 및 가변 경쇄의 각각은 인간 생식선 서열과 85% 이상의 동일성을 갖는다.

[0051] 몇몇 항체는 인간화된 항체이다. 몇몇 항체는 인간 타우에 특이적으로 결합하는 인간화된 또는 키메라 8A4 항체이고, 여기서 8A4는 서열번호 91의 성숙 중쇄 가변 영역 및 서열번호 92의 성숙 경쇄 가변 영역을 특징으로 하는 마우스 항체이다. 몇몇 항체는 8A4의 3개의 중쇄 CDR을 포함하는 인간화된 성숙 중쇄 가변 영역 및 8A4의 3개의 경쇄 CDR을 포함하는 인간화된 성숙 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0052] 몇몇 항체에서, CDR은 카밧, 쵸티아, 카밧/쵸티아 컴포지트, AbM 및 컨택트의 군으로부터 선택된 정의를 갖는다. 몇몇 항체에서, 인간화된 성숙 중쇄 가변 영역은 8A4의 3개의 카밧/쵸티아 컴포지트 중쇄 CDR(서열번호 93 내지 95)을 포함하고, 인간화된 성숙 경쇄 가변 영역은 8A4의 3개의 카밧/쵸티아 컴포지트 경쇄 CDR(서열번호 96 내지 98)을 포함한다. 몇몇 항체에서, 인간화된 성숙 중쇄 가변 영역은 8A4의 3개의 카밧 중쇄 CDR(서열번호 99, 서열번호 94 및 서열번호 95)을 포함하고, 인간화된 성숙 경쇄 가변 영역은 8A4의 3개의 카밧 경쇄 CDR(서열번호 96 내지 98)을 포함한다. 몇몇 항체에서, 인간화된 성숙 중쇄 가변 영역은 8A4의 3개의 쵸티아 중쇄 CDR(서열번호 100, 서열번호 102 및 서열번호 95)을 포함하고, 인간화된 성숙 경쇄 가변 영역은 8A4의 3개의 쵸티아 경쇄 CDR(서열번호 96 내지 98)을 포함한다. 몇몇 항체에서, 인간화된 성숙 중쇄 가변 영역은 8A4의 3개의 AbM 중쇄 CDR(서열번호 93, 서열번호 103 및 서열번호 95)을 포함하고, 인간화된 성숙 경쇄 가변 영역은 8A4의 3개의 AbM 경쇄 CDR(서열번호 96 내지 98)을 포함한다. 몇몇 항체에서, 인간화된 성숙 중쇄 가변 영역은 8A4의 3개의 컨택트 중쇄 CDR(서열번호 101, 서열번호 104 및 서열번호 105)을 포함하고, 인간화된 성숙 경쇄 가변 영역은 8A4의 3개의 컨택트 경쇄 CDR(서열번호 106 내지 108)을 포함한다.

[0053] 몇몇 항체는 서열번호 113 내지 115 중 어느 하나와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 갖는 인간화된 성숙 중쇄 가변 영역 및 서열번호 116 내지 118 중 어느 하나와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 갖는 인간화된 성숙 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0054] 몇몇 항체에서, VH 영역에서의 H93 위치는 S에 의해 점유된다.

[0055] 몇몇 항체에서, VH 영역에서의 하기 위치 중 적어도 하나는 기재된 바대로 아미노산에 의해 점유되고, H12는 V에 의해 점유되고, H16은 G에 의해 점유되고, H20은 L에 의해 점유되고, H68은 T에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VH 영역에서의 H12, H16, H20, 및 H68 위치는 각각 V, G, L 및 T에 의해 점유된다.

[0056] 몇몇 항체에서, VH 영역에서의 하기 위치 중 적어도 하나는 기재된 바대로 아미노산에 의해 점유되고, H12는 K 또는 V에 의해 점유되고, H16은 S 또는 G에 의해 점유되고, H20은 V 또는 L에 의해 점유되고, H48은 M 또는 I에 의해 점유되고, H67은 A 또는 I에 의해 점유되고, H68은 N 또는 T에 의해 점유되고, H85는 D 또는 E에 의해 점유되고, H93은 S 또는 A에 의해 점유된다.

[0057] 몇몇 항체에서, VH 영역에서의 H93 위치는 S에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VH 영역에서의 H12, H16, H20, H68 및 H93 위치는 각각 V, G, L, T 및 S에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VH 영역에서의 H12, H16, H20, H48, H67, H68 및 H85 위치는 각각 V, G, L, I, A, T 및 E에 의해 점유된다.

[0058] 몇몇 항체에서, VL 영역에서의 L17 위치는 E에 의해 점유된다.

[0059] 몇몇 항체에서, VL 영역에서의 하기 위치 중 적어도 하나는 기재된 바대로 아미노산에 의해 점유되고, L2는 I 또는 V에 의해 점유되고, L17은 Q 또는 E에 의해 점유되고, L36은 F 또는 L에 의해 점유된다.

[0060] 몇몇 항체에서, VL 영역에서의 L17 위치는 E에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역에서의 L2, L17 및 L36 위치는 V, E 및 L에 의해 점유된다.

[0061] 몇몇 항체는 서열번호 113 내지 115 중 어느 하나와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 갖는 성숙 중쇄 가변 영역 및 서열번호 116 내지 118 중 어느 하나와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 갖는 성숙 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0062] 몇몇 항체는 서열번호 113 내지 115 중 어느 하나와 적어도 98% 동일한 아미노산 서열을 갖는 성숙 중쇄 가변

영역 및 서열번호 116 내지 118 중 어느 하나와 적어도 98% 동일한 아미노산 서열을 갖는 성숙 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0063] 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 113 내지 115 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 116 내지 118 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖는다.

[0064] 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 113의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 116의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 113의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 117의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 113의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 118의 아미노산 서열을 갖는다.

[0065] 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 114의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 116의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 114의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 117의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 114의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 118의 아미노산 서열을 갖는다.

[0066] 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 115의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 116의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 115의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 117의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 115의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 118의 아미노산 서열을 갖는다.

[0067] 몇몇 항체는 단일클론 항체 7G6의 3개의 경쇄 CDR 및 3개의 중쇄 CDR을 포함하고, 여기서 7G6은 서열번호 119를 포함하는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 120을 포함하는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 특징으로 하는 마우스 항체이다. 몇몇 항체에서, 3개의 중쇄 CDR(서열번호 121, 122 및 123)은 카밧/쵸티아 컴포지트에 의해 정의된 바와 같고, 3개의 경쇄 CDR(카밧/쵸티아 컴포지트(서열번호 124, 125 및 126)에 의해 정의된 바와 같다.

[0068] 예를 들어, 항체는 7G6 또는 이의 키메라, 비니어드 또는 인간화된 형태일 수 있다. 몇몇 이러한 항체에서, 가변 중쇄는 인간 서열과 85% 이상의 동일성을 갖는다. 몇몇 이러한 항체에서, 가변 경쇄는 인간 서열과 85% 이상의 동일성을 갖는다. 몇몇 이러한 항체에서, 가변 중쇄 및 가변 경쇄의 각각은 인간 생식선 서열과 85% 이상의 동일성을 갖는다.

[0069] 몇몇 항체는 인간화된 항체이다. 몇몇 항체는 인간 타우에 특이적으로 결합하는 인간화된 또는 키메라 7G6 항체이고, 여기서 7G6은 서열번호 119의 성숙 중쇄 가변 영역 및 서열번호 120의 성숙 경쇄 가변 영역을 특징으로 하는 마우스 항체이다. 몇몇 항체는 7G6의 3개의 중쇄 CDR을 포함하는 인간화된 성숙 중쇄 가변 영역 및 7G6의 3개의 경쇄 CDR을 포함하는 인간화된 성숙 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0070] 몇몇 항체에서, CDR은 카밧, 쵸티아, 카밧/쵸티아 컴포지트, AbM 및 컨택트의 군으로부터 선택된 정의를 갖는다. 몇몇 항체에서, 인간화된 성숙 중쇄 가변 영역은 7G6의 3개의 카밧/쵸티아 컴포지트 중쇄 CDR(서열번호 121 내지 123)을 포함하고, 인간화된 성숙 경쇄 가변 영역은 7G6의 3개의 카밧/쵸티아 컴포지트 경쇄 CDR(서열번호 124 내지 126)을 포함한다. 몇몇 항체에서, 인간화된 성숙 중쇄 가변 영역은 7G6의 3개의 카밧 중쇄 CDR(서열번호 127, 서열번호 122 및 서열번호 123)을 포함하고, 인간화된 성숙 경쇄 가변 영역은 7G6의 3개의 카밧 경쇄 CDR(서열번호 124 내지 126)을 포함한다. 몇몇 항체에서, 인간화된 성숙 중쇄 가변 영역은 7G6의 3개의 쵸티아 중쇄 CDR(서열번호 128, 서열번호 130 및 서열번호 123)을 포함하고, 인간화된 성숙 경쇄 가변 영역은 7G6의 3개의 쵐티아 경쇄 CDR(서열번호 124 내지 126)을 포함한다. 몇몇 항체에서, 인간화된 성숙 중쇄 가변 영역은 7G6의 3개의 AbM 중쇄 CDR(서열번호 121, 서열번호 131 및 서열번호 123)을 포함하고, 인간화된 성숙 경쇄 가변 영역은 7G6의 3개의 AbM 경쇄 CDR(서열번호 124 내지 126)을 포함한다. 몇몇 항체에서, 인간화된 성숙 중쇄 가변 영역은 7G6의 3개의 컨택트 중쇄 CDR(서열번호 129, 서열번호 132 및 서열번호 133)을 포함하고, 인간화된 성숙 경쇄 가변 영역은 7G6의 3개의 컨택트 경쇄 CDR(서열번호 134, 서열번호 135 및 서열번호 136)을 포함한다.

[0071] 몇몇 항체는 서열번호 139 내지 140 중 어느 하나와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 갖는 인간화된 성숙 중쇄 가변 영역 및 서열번호 141 내지 148 중 어느 하나와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 갖는 인간화된 성숙 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0072] 몇몇 항체에서, VH 영역에서의 하기 위치 중 적어도 하나는 기재된 바대로 아미노산에 의해 점유되고, H12는 V에 의해 점유되고, H20은 L에 의해 점유되고, H69는 I에 의해 점유되고, H76은 N에 의해 점유되고, H78은 A에

의해 점유되고, H80은 L에 의해 점유되고, H81은 Q에 의해 점유되고, H92는 S에 의해 점유되고, H93은 T에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VH 영역에서의 H12, H20, H69, H76, H78, H80, H81, H92, H93, H101 위치는 각각 V, L, I, N, A, L, Q, S 및 T에 의해 점유된다.

[0073] 몇몇 항체에서, VH 영역에서의 하기 위치 중 적어도 하나는 기재된 바대로 아미노산에 의해 점유되고, H12는 K 또는 V에 의해 점유되고, H20은 V 또는 L에 의해 점유되고, H38은 R 또는 K에 의해 점유되고, H69는 M 또는 I에 의해 점유되고, H76은 S 또는 N에 의해 점유되고, H78은 V 또는 A에 의해 점유되고, H80은 M 또는 L에 의해 점유되고, H81은 E 또는 Q에 의해 점유되고, H92는 C 또는 S에 의해 점유되고, H93은 A 또는 T에 의해 점유된다.

[0074] 몇몇 항체에서, VH 영역에서의 H12, H20, H69, H76, H78, H80, H81, H92, H93 위치는 각각 V, L, I, N, A, L, Q, S 및 T에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VH 영역에서의 H12, H20, H38, H69, H76, H78, H80, H81, H92, H93 위치는 각각 V, L, K, I, N, A, L, Q, S 및 T에 의해 점유된다.

[0075] 몇몇 항체에서, VL 영역에서의 하기 위치 중 적어도 하나는 기재된 바대로 아미노산에 의해 점유되고, L12는 S에 의해 점유되고 및 L103은 K에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역에서의 L12 및 L103 위치는 각각 S 및 K에 의해 점유된다.

[0076] 몇몇 항체에서, VL 영역에서의 하기 위치 중 적어도 하나는 기재된 바대로 아미노산에 의해 점유되고, L12는 S에 의해 점유되고, L36은 L에 의해 점유되고, L103은 K에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역에서의 L12, L36 및 L103 위치는 각각 S, L 및 K에 의해 점유된다.

[0077] 몇몇 항체에서, VL 영역에서의 하기 위치 중 적어도 하나는 기재된 바대로 아미노산에 의해 점유되고, L12는 S에 의해 점유되고, L37은 L에 의해 점유되고, L103은 K에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역에서의 L12, L37 및 L103 위치는 각각 S, L 및 K에 의해 점유된다.

[0078] 몇몇 항체에서, VL 영역에서의 하기 위치 중 적어도 하나는 기재된 바대로 아미노산에 의해 점유되고, L12는 S에 의해 점유되고, L36은 L에 의해 점유되고, L37은 L에 의해 점유되고, L103은 K에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역에서의 L12, L36, L37 및 L103 위치는 각각 S, L, L 및 K에 의해 점유된다.

[0079] 몇몇 항체에서, VL 영역에서의 하기 위치 중 적어도 하나는 기재된 바대로 아미노산에 의해 점유되고, L12는 S에 의해 점유되고, L45는 K에 의해 점유되고, L103은 K에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역에서의 L12, L45 및 L103 위치는 각각 S, K 및 K에 의해 점유된다.

[0080] 몇몇 항체에서, VL 영역에서의 하기 위치 중 적어도 하나는 기재된 바대로 아미노산에 의해 점유되고, L12는 S에 의해 점유되고, L100은 G에 의해 점유되고, L103은 K에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역에서의 L12, L100 및 L103 위치는 각각 S, G 및 K에 의해 점유된다.

[0081] 몇몇 항체에서, VL 영역에서의 하기 위치 중 적어도 하나는 기재된 바대로 아미노산에 의해 점유되고, L36은 F 또는 L에 의해 점유되고, L37은 Q 또는 L에 의해 점유되고, L45는 R 또는 K에 의해 점유되고, L100은 Q 또는 G에 의해 점유된다.

[0082] 몇몇 항체에서, VL 영역에서의 L12 및 L103 위치는 각각 S 및 K에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역에서의 L12, L37 및 L103 위치는 각각 S, L 및 K에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역에서의 L12, L36 및 L103 위치는 각각 S, L 및 K에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역에서의 L12, L36, L37 및 L103 위치는 각각 S, K 및 K에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역에서의 L12, L45 및 L103 위치는 각각 S, K 및 K에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역에서의 L12, L36, L37, L45 및 L103 위치는 각각 S, L, L, K 및 K에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역에서의 L12, L100 및 L103 위치는 hu7G6-VL\_v7에서처럼 각각 S, G 및 K에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역에서의 L12, L36, L37, L100 및 L103 위치는 각각 S, L, L, G 및 K에 의해 점유된다.

[0083] 몇몇 항체는 서열번호 139 내지 140 중 어느 하나와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 갖는 성숙 중쇄 가변 영역 및 서열번호 141 내지 148 중 어느 하나와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 갖는 성숙 경쇄 가변 영역을 포함한다. 몇몇 항체는 서열번호 139 내지 140 중 어느 하나와 적어도 98% 동일한 아미노산 서열을 갖는 성숙 중쇄 가변 영역 및 서열번호 141 내지 148 중 어느 하나와 적어도 98% 동일한 아미노산 서열을 갖는 성숙 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0084] 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 139 내지 140 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경

쇄 가변 영역은 서열번호 141 내지 148 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖는다.

[0085] 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 139의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 141의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 139의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 142의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 139의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 143의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 139의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 144의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 139의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 145의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 139의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 146의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 139의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 147의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 139의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 148의 아미노산 서열을 갖는다.

[0086] 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 140의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 141의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 140의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 142의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 140의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 143의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 140의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 144의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 140의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 145의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 140의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 146의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 140의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 147의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 140의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 148의 아미노산 서열을 갖는다.

[0087] 예를 들어, 항체는 키메라 항체일 수 있다. 예를 들어, 항체는 비니어드 항체일 수 있다. 항체는 온전한 항체일 수 있다. 항체는 결합 단편일 수 있다. 일 실시형태에서, 결합 단편은 단쇄 항체, Fab 또는 Fab'2 단편이다. 항체는 Fab 단편 또는 단쇄 Fv일 수 있다. 항체 중 몇몇은 인간 IgG1 아이소타입을 갖는 한편, 다른 것은 인간 IgG2 또는 IgG4 아이소타입을 가질 수 있다.

[0088] 몇몇 항체는 경쇄 불변 영역에 융합된 성숙 경쇄 가변 영역 및 중쇄 불변 영역에 융합된 성숙 중쇄 가변 영역을 갖는다. 몇몇 항체의 중쇄 불변 영역은 천연 인간 중쇄 불변 영역에 의해 Fc γ 수용체에 대한 감소된 결합을 갖는 천연 인간 중쇄 불변 영역의 돌연변이체 형태이다. 몇몇 항체에서, 중쇄 불변 영역은 IgG1 아이소타입을 갖는다.

[0089] 몇몇 항체는 불변 영역에서 적어도 하나의 돌연변이, 예컨대, 불변 영역에 의한 보체 고정 또는 활성화를 감소시키는 돌연변이, 예를 들어, EU 넘버링에 의한 241번, 264번, 265번, 270번, 296번, 297번, 318번, 320번, 322번, 329번 및 331번 위치 중 하나 이상에서의 돌연변이를 가질 수 있다. 몇몇 항체는 318번, 320번 및 322번 위치에서 알라닌을 갖는다.

[0090] 몇몇 항체는 적어도 95% w/w 순수할 수 있다. 항체는 치료학적, 세포독성, 세포정지, 신경영양 또는 신경보호 물질에 접합될 수 있다.

[0091] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본 명세서에 개시된 임의의 항체 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0092] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본 명세서에 개시된 임의의 항체의 중쇄 및/또는 경쇄를 코딩하는 핵산, 핵산을 포함하는 재조합 발현 벡터 및 재조합 발현 벡터에 의해 형질전환된 숙주 세포를 제공한다.

[0093] 더 또 다른 양태에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 임의의 비인간 항체, 예를 들어, 마우스 항체 5G8을 인간화하는 방법을 제공하고, 여기서 5G8은 서열번호 7의 성숙 중쇄 가변 영역 및 서열번호 8의 성숙 경쇄 가변 영역을 특징으로 한다. 더 또 다른 양태에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 임의의 비인간 항체, 예를 들어, 마우스 항체 6A10을 인간화하는 방법을 제공하고, 여기서 6A10은 서열번호 63의 성숙 중쇄 가변 영역 및 서열번호 64의 성숙 경쇄 가변 영역을 특징으로 한다. 더 또 다른 양태에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 임의의 비인간 항체, 예를 들어, 마우스 항체 8A4를 인간화하는 방법을 제공하고, 여기서 8A4는 서열번호 91의 성숙 중쇄

가변 영역 및 서열번호 92의 성숙 경쇄 가변 영역을 특징으로 한다. 더 또 다른 양태에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 임의의 비인간 항체, 예를 들어, 마우스 항체 7G6을 인간화하는 방법을 제공하고, 여기서 7G6은 서열 번호 119의 성숙 중쇄 가변 영역 및 서열번호 120의 성숙 경쇄 가변 영역을 특징으로 한다. 이러한 방법은 하나 초과의 억셉터 항체를 선택하는 단계, 보유되는 마우스 항체의 아미노산 잔기를 확인하는 단계, 마우스 중쇄의 CDR을 포함하는 인간화된 중쇄를 코딩하는 핵산 및 마우스 항체 경쇄의 CDR을 포함하는 인간화된 경쇄를 코딩하는 핵산을 합성하는 단계 및 숙주 세포에서 핵산을 발현시켜 인간화된 항체를 제조하는 단계를 수반할 수 있다.

[0094] 항체, 예컨대, 인간화된, 키메라 또는 비니어드 항체, 예를 들어, 5G8, 6A10, 8A4 또는 7G6의 인간화된, 키메라 또는 비니어드 형태를 제조하는 방법이 또한 제공된다. 이러한 방법에서, 항체의 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 핵산에 의해 형질전환된 세포는 배양되어서, 세포는 항체를 분비한다. 이후, 항체는 세포 배양 배지로부터 정제될 수 있다.

[0095] 본 명세서에 개시된 임의의 항체를 생산하는 세포주는 세포로 항체의 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 벡터 및 선택 가능한 마커를 도입하는 단계, 벡터의 증가된 카피수를 갖는 세포를 선택하기 위한 조건 하에 세포를 증식시키는 단계, 선택된 세포로부터 단일 세포를 단리하는 단계; 및 항체의 수율에 기초하여 선택된 단일 세포로부터 클로닝된 세포를 뱅킹(banking)하는 단계에 의해 제조될 수 있다.

[0096] 몇몇 세포는 선택적 조건 하에 증식되고, 적어도  $100\text{mg/l}/10^6\text{개의 세포}/24\text{시간}$ 을 천연으로 발현하고 분비하는 세포주에 대해 스크리닝될 수 있다. 단일 세포는 선택된 세포로부터 단리될 수 있다. 이후, 단일 세포로부터 클로닝된 세포는 뱅킹될 수 있다. 단일 세포는 원하는 특성, 예컨대, 항체의 수율에 기초하여 선택될 수 있다. 예시적인 세포주는 5G8을 발현하는 세포주이다.

[0097] 본 발명은 또한 본 명세서에 개시된 항체의 효과적인 섭생을 대상체에게 투여하여서, 대상체에서 타우의 응집을 저해하거나 감소시키는 단계를 포함하는, 타우 매개된 아밀로이드증을 갖거나 이를 발생시킬 위험에 있는 대상체에서 타우의 응집을 저해하거나 감소시키는 방법을 제공한다. 예시적인 항체는 5G8, 6A10, 8A4 또는 7G6의 인간화된 버전을 포함한다.

[0098] 본 명세서에 개시된 항체의 효과적인 섭생을 투여하여서, 질환을 치료하거나 이의 예방을 실행하는 단계를 포함하는, 대상체에서 타우 관련된 질환을 치료하거나 이의 예방을 실행하는 방법이 또한 제공된다. 이러한 질환의 예는 알츠하이머병, 다운 증후군, 경증 인지 장애(mild cognitive impairment), 원발성 연령 관련 타우병증(primary age-related tauopathy), 뇌염후 파킨슨증(postencephalitic parkinsonism), 외상후 치매 또는 권투선수 치매, 꽁병(Pick's disease), C형 니만-꽝병(type C Niemann-Pick disease), 핵상 마비(supranuclear palsy), 전두측두엽 치매(frontotemporal dementia), 전측두엽 변성(frontotemporal lobar degeneration), 은친화성 입자병(argyrophilic grain disease), 구상 신경교 타우병증(globular glial tauopathy), 근위축성 축삭경화증(amyotrophic lateral sclerosis)/괌의 파킨슨성 치매 복합증(parkinsonism dementia complex of Guam), 괴질기저핵 변성(corticobasal degeneration: CBD), 루이소체 치매(dementia with Lewy bodies), 알츠하이머병의 루이소체 변이체(Lewy body variant of Alzheimer disease: LBVAD) 또는 진행성 핵상 마비(progressive supranuclear palsy: PSP)이다. 몇몇 방법에서, 타우 관련된 질환은 알츠하이머병이다. 몇몇 방법에서, 환자는 ApoE4 보균자이다.

[0099] 본 명세서에 개시된 항체의 효과적인 섭생을 투여하여서, 타우의 전달을 감소시키는 단계를 포함하는, 타우의 비정상 전달을 감소시키는 방법이 또한 제공된다.

[0100] 본 명세서에 개시된 항체의 효과적인 섭생을 투여하여서, 타우의 식세포작용을 유도하는 단계를 포함하는, 타우의 식세포작용을 유도하는 방법이 또한 제공된다.

[0101] 본 명세서에 개시된 항체의 효과적인 섭생을 투여하여서, 타우 응집 또는 침착을 저해하는 단계를 포함하는, 타우 응집 또는 침착을 저해하는 방법이 또한 제공된다.

[0102] 본 명세서에 개시된 항체의 효과적인 섭생을 투여하는 단계를 포함하는, 타우 매듭의 형성을 저해하는 방법이 또한 제공된다.

[0103] 본 발명은 또한 본 명세서에 개시된 항체를 대상체에게 투여하는 단계 및 대상체에서 타우에 결합된 항체를 검출하는 단계를 포함하는, 타우 응집 또는 침착과 연관된 질환을 갖거나 이의 위험에 있는 대상체에서 타우 단백질 침착물을 검출하는 방법을 제공한다. 이러한 질환의 예는 알츠하이머병, 다운 증후군, 경증 인지 장애, 원발성 연령 관련 타우병증, 뇌염후 파킨슨증, 외상후 치매 또는 권투선수 치매, 꽁병, C형 니만-꽝병, 핵상 마비,

전두측두엽 치매, 전측두엽 변성, 은친화성 입자병, 구상 신경교 타우병증, 근위축성 축삭경화증/팜의 파킨슨성 치매 복합증, 괴질기저핵 변성(CBD), 루이소체 치매, 알츠하이머병의 루이소체 변이체(LBVAD) 또는 진행성 핵상 마비(PSP)이다.

- [0104] 몇몇 실시형태에서, 항체는 대상체의 신체에 정맥내 주사에 의해 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 항체는 두개내 주사에 의해 대상체의 뇌에 직접적으로 또는 대상체의 두개골을 통해 홀을 드릴링함으로써 투여된다. 몇몇 실시 형태에서, 항체는 표지된다. 몇몇 실시형태에서, 항체는 형광성 표지, 상자성 표지 또는 방사성 표지에 의해 표지된다. 몇몇 실시형태에서, 방사성 표지는 양성자 방출 단층촬영(positron emission tomography: PET) 또는 단일 광자 방출 컴퓨터 단층촬영(single-photon emission computed tomography: SPECT)를 이용하여 검출된다.
- [0105] 본 발명은 또한 본 명세서에 개시된 항체를 대상체에게 투여하고, 대상체에서 타우에 결합된 항체의 제1 양을 검출함으로써 치료 전에 대상체에서의 타우 단백질 침착물의 제1 수준을 측정하는 단계, 대상체에게 치료를 투여하는 단계, 항체를 대상체에게 투여함으로써 치료 후 대상체에서의 타우 단백질 침착물의 제2 수준을 측정하는 단계 및 대상체에서 타우에 결합된 항체를 검출하는 단계(여기서, 타우 단백질 침착물의 수준의 감소는 치료에 대한 양성 반응을 나타냄)를 포함하는, 타우 응집 또는 침착과 연관된 질환에 대해 치료되는 대상체에서의 치료의 효율을 측정하는 방법을 제공한다.
- [0106] 본 발명은 또한 본 명세서에 개시된 항체를 대상체에게 투여하고, 대상체에서 타우에 결합된 항체의 제1 양을 검출함으로써 치료 전에 대상체에서의 타우 단백질 침착물의 제1 수준을 측정하는 단계, 대상체에게 치료를 투여하는 단계, 항체를 대상체에게 투여함으로써 치료 후 대상체에서의 타우 단백질 침착물의 제2 수준을 측정하는 단계 및 대상체에서 타우에 결합된 항체의 제2 양을 검출하는 단계(여기서, 타우 단백질 침착물의 수준의 무변화 또는 타우 단백질 침착물의 작은 증가는 치료에 대한 양성 반응을 나타냄)를 포함하는, 타우 응집 또는 침착과 연관된 질환에 대해 치료되는 대상체에서의 치료의 효율을 측정하는 방법을 제공한다.
- [0107] 일 양태에서, 본 발명은 서열번호 3의 199번 내지 213번 잔기로 이루어진 웨بت아이드에 특이적으로 결합하는 단리된 단일클론 항체를 제공한다.
- [0108] 일 양태에서, 본 발명은 서열번호 3의 262번 내지 276번 잔기로 이루어진 웨بت아이드에 특이적으로 결합하는 단리된 단일클론 항체를 제공한다.
- [0109] 몇몇 항체는 서열번호 3의 199번 내지 213번 잔기로 이루어진 웨بت아이드 및 서열번호 3의 262번 내지 276번 잔기로 이루어진 웨بت아이드 둘 다에 특이적으로 결합한다.
- [0110] 일 양태에서, 본 발명은 서열번호 3의 199번 내지 213번 내의 적어도 하나의 잔기를 포함하는 에피토프에서 서열번호 3의 폴리웨بت아이드에 특이적으로 결합하는 단리된 단일클론 항체를 제공한다.
- [0111] 몇몇 항체는 서열번호 3의 199번 내지 213번 잔기 내의 에피토프에 결합한다.
- [0112] 일 양태에서, 본 발명은 서열번호 3의 262번 내지 276번 내의 적어도 하나의 잔기를 포함하는 에피토프에서 서열번호 3의 폴리웨بت아이드에 특이적으로 결합하는 단리된 단일클론 항체를 제공한다.
- [0113] 몇몇 항체는 서열번호 3의 262번 내지 276번 잔기 내의 에피토프에 결합한다.
- [0114] 몇몇 항체는 서열번호 3의 199번 내지 213번 및 262번 내지 276번 둘 다로부터의 적어도 하나의 잔기를 포함하는 에피토프에 특이적으로 결합한다.
- [0115] 본 발명은 또한 항체 5G8이 특이적으로 결합하는 서열번호 3의 20개 이하의 인접 아미노산의 타우 웨بت아이드를 포함하는 면역원을 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 타우 관련된 질환을 치료하거나 이의 예방을 실행하는 방법을 제공하고, 여기서 웨بت아이드는 대상체에서 타우에 특이적으로 결합하는 항체의 형성을 유도한다. 본 발명은 또한 항체 6A10이 특이적으로 결합하는 서열번호 3의 20개 이하의 인접 아미노산의 타우 웨بت아이드를 포함하는 면역원을 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 타우 관련된 질환을 치료하거나 이의 예방을 실행하는 방법을 제공하고, 여기서 웨بت아이드는 대상체에서 타우에 특이적으로 결합하는 항체의 형성을 유도한다. 본 발명은 또한 항체 8A4가 특이적으로 결합하는 서열번호 3의 20개 이하의 인접 아미노산의 타우 웨بت아이드를 포함하는 면역원을 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 타우 관련된 질환을 치료하거나 이의 예방을 실행하는 방법을 제공하고, 여기서 웨بت아이드는 대상체에서 타우에 특이적으로 결합하는 항체의 형성을 유도한다. 본 발명은 또한 항체 7G6이 특이적으로 결합하는 서열번호 3의 20개 이하의 인접 아미노산의 타우 웨بت아이드를 포함하는 면역원을 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 타우 관련된 질환을 치료하거나 이의 예방을 실행하는 방법을 제공하고, 여기서 웨بت아이드는 대상체에서 타우에 특이적으로 결합하는 항체의 형성을 유도한다. 본 발명은 또한 항체

3D6이 특이적으로 결합하는 서열번호 3의 20개 이하의 인접 아미노산의 타우 펩타이드를 포함하는 면역원을 투여하는 단계를 포함하는 대상체에서 타우 관련된 질환을 치료하거나 이의 예방을 실행하는 방법을 제공하고, 여기서 펩타이드는 대상체에서 타우에 특이적으로 결합하는 항체의 형성을 유도한다.

[0116] 몇몇 이러한 방법에서, 항체 5G8, 6A10, 8A4, 7G6 및 3D6 중 적어도 2개는 타우 펩타이드에 특이적으로 결합한다.

[0117] 몇몇 이러한 방법에서, 타우 펩타이드 에피토프는 서열번호 3의 199번 내지 213번 잔기 또는 서열번호 3의 262번 내지 276번 잔기로부터의 4개 내지 11개의 인접 아미노산으로 이루어진다. 몇몇 이러한 방법에서, 타우 펩타이드 에피토프는 서열번호 3의 199번 내지 213번 잔기로부터의 하나의 분절, 서열번호 3의 262번 내지 276번 잔기로부터의 다른 분절인 아미노산의 2개의 인접 분절로 이루어지고, 여기서 2개의 인접 분절은 함께 4개 내지 11개의 아미노산으로 이루어진다.

### 도면의 간단한 설명

[0118] 도 1A, 도 1B 및 도 1C는 선택된 마우스 단일클론 항-타우 항체에 대한 ELISA 스크리닝 검정의 결과를 도시한다.

도 2는 재조합 인간 타우에 대한 선택된 마우스 단일클론 항-타우 항체에 대한 결합 동역학을 도시한다.

도 3은 선택된 마우스 단일클론 항-타우 항체에 대한 기능적 차단 검정의 결과를 도시한다.

도 4는 5G8이 인간 알츠하이머병 조직으로부터의 타우를 면역포획한다는 것을 보여주는 실험의 결과를 도시한다.

도 5는 마우스 5G8 항체의 중쇄 가변 영역, 인간 억셉터 aDabi-Fab2b-VH 및 5G8 항체의 인간화된 버전(hu5G8\_VH-v1, hu5G8\_VH-v2, hu5G8\_VH-v3, hu5G8\_VH-v4, hu5G8\_VH-v5, hu5G8\_VH-v6, hu5G8\_VH-v7, hu5G8\_VH-v8)의 정렬을 도시한다.

도 6은 마우스 5G8 항체의 경쇄 가변 영역, 인간 억셉터 aDabi-Fab2b-VL 및 5G8 항체의 인간화된 버전(hu5G8\_VL-v1, hu5G8\_VL-v2, hu5G8\_VL-v3, hu5G8\_VL-v4, hu5G8\_VL-v5 및 hu5G8\_VL-v6)의 정렬을 도시한다.

도 7은 마우스 6A10 항체의 중쇄 가변 영역, 인간 억셉터 ACR16112 VH 및 6A10 항체의 인간화된 버전(hu6A10\_VH-v1, hu6A10\_VH-v2 및 hu6A10\_VH-v3)의 정렬을 도시한다.

도 8은 마우스 6A10 항체의 경쇄 가변 영역, 인간 억셉터 ABC66863 VL 및 6A10 항체의 인간화된 버전(hu6A10\_VL-v1, hu6A10\_VL-v2 및 hu6A10\_VL-v3)의 정렬을 도시한다.

도 9는 마우스 8A4 항체의 중쇄 가변 영역, 인간 억셉터 ADU57742 VH 및 8A4 항체의 인간화된 버전(hu8A4\_VH-v1, hu8A4\_VH-v2 및 hu8A4\_VH-v3)의 정렬을 도시한다.

도 10은 마우스 8A4 항체의 경쇄 가변 영역, 인간 억셉터 ABA26100 VL 및 8A4 항체의 인간화된 버전(hu8A4\_VL-v1, hu8A4\_VL-v2 및 hu8A4\_VL-v3)의 정렬을 도시한다.

도 11은 마우스 7G6 항체의 중쇄 가변 영역, 인간 억셉터 3UOT\_VH 및 7G6 항체의 인간화된 버전(hu7G6\_VH-v1 및 hu7G6\_VH-v2)의 정렬을 도시한다.

도 12는 마우스 7G6 항체의 경쇄 가변 영역, 인간 억셉터 3UOT\_VL 및 7G6 항체의 인간화된 버전(hu7G6\_VL-v1, hu7G6\_VL-v2, hu7G6\_VL-v3, hu7G6\_VL-v4, hu7G6\_VL-v5, hu7G6\_VL-v6, hu7G6\_VL-v7 및 hu7G6\_VL-v8)의 정렬을 도시한다.

### 서열의 간단한 설명

서열번호 1은 인간 타우의 아이소폼의 아미노산 서열(Swiss-Prot P10636-8)을 기재한다.

서열번호 2는 인간 타우의 아이소폼의 아미노산 서열(Swiss-Prot P10636-7)을 기재한다.

서열번호 3은 인간 타우의 아이소폼의 아미노산 서열(Swiss-Prot P10636-6), (4RON 인간 타우)을 기재한다.

서열번호 4는 인간 타우의 아이소폼의 아미노산 서열(Swiss-Prot P10636-5)을 기재한다.

서열번호 5는 인간 타우의 아이소폼의 아미노산 서열(Swiss-Prot P10636-4)을 기재한다.

서열번호 6은 인간 타우의 아이소폼의 아미노산 서열(Swiss-Prot P10636-2)을 기재한다.

서열번호 7은 마우스 5G8 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 8은 마우스 5G8 항체의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 9는 신호 펩타이드를 갖는 마우스 5G8 항체의 중쇄 가변 영역을 코딩하는 핵산 서열을 기재한다.

서열번호 10은 신호 펩타이드를 갖는 마우스 5G8 항체의 경쇄 가변 영역을 코딩하는 핵산 서열을 기재한다.

서열번호 11은 마우스 5G8 항체의 카밧/쵸티아 컴포지트 CDR-H1의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 12는 마우스 5G8 항체의 카밧 CDR-H2의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 13은 마우스 5G8 항체의 카밧 CDR-H3의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 14는 마우스 5G8 항체의 카밧 CDR-L1의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 15는 마우스 5G8 항체의 카밧 CDR-L2의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 16은 마우스 5G8 항체의 카밧 CDR-L3의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 17은 마우스 5G8 항체의 카밧 CDR-H1의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 18은 마우스 5G8 항체의 쵸티아 CDR-H1의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 19는 마우스 5G8 항체의 컨택트 CDR-H1의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 20은 마우스 5G8 항체의 쵐티아 CDR-H2의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 21은 마우스 5G8 항체의 AbM CDR-H2의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 22는 마우스 5G8 항체의 컨택트 CDR-H2의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 23은 마우스 5G8 항체의 컨택트 CDR-H3의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 24는 마우스 5G8 항체의 컨택트 CDR-L1의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 25는 마우스 5G8 항체의 컨택트 CDR-L2의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 26은 마우스 5G8 항체의 컨택트 CDR-L3의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 27은 모델 서열 젖과 항-프리온 항체 3F4 중쇄 가변 영역 수탁 번호 1CR9\_H의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 28은 억셉터 서열 인간화된 항-다비가트란 Fab aDabi-Fab2b-VH 수탁 번호 4YHM\_H의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 29는 인간 생식선 서열 IGHV1-46 수탁 번호 P01743.2의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 30은 모델 서열 모델 서열 젖과 항-프리온 항체 3F4 경쇄 가변 영역 수탁 번호 1CR9\_L의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 31은 인간 억셉터 서열 인간화된 항-다비가트란 Fab aDabi-Fab2b-VL 수탁 번호 4YHM\_L의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 32는 인간 생식선 유전자 IGKV2-29 수탁 번호 A2NJV5.2의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 33은 인간화된 5G8 항체 hu5G8-VH\_1의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 34는 인간화된 5G8 항체 hu5G8-VH\_2의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 35는 인간화된 5G8 항체 hu5G8-VH\_3의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 36은 인간화된 5G8 항체 hu5G8-VH\_4의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 37은 인간화된 5G8 항체 hu5G8-VH\_5의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 38은 인간화된 5G8 항체 hu5G8-VH\_6의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 39는 인간화된 5G8 항체 hu5G8-VH\_7의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 40은 인간화된 5G8 항체 hu5G8-VH\_8의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 41은 인간화된 5G8 항체 hu5G8-VL\_1의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 42는 인간화된 5G8 항체 hu5G8-VL\_2의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 43은 인간화된 5G8 항체 hu5G8-VL\_3의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 44는 인간화된 5G8 항체 hu5G8-VL\_4의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 45는 인간화된 5G8 항체 hu5G8-VL\_5의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 46은 인간화된 5G8 항체 hu5G8-VL\_6의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 47은 신호 웨პ타이드를 갖는 마우스 5G8 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 48은 신호 웨პ타이드를 갖는 마우스 5G8 항체의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 49는 신호 웨პ타이드를 갖는 마우스 6A10 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 50은 신호 웨პ타이드를 갖는 마우스 6A10 마우스 항체의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 51은 신호 웨პ타이드를 갖는 마우스 7G6 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 52는 신호 웨პ타이드를 갖는 마우스 7G6 항체의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 53은 신호 웨პ타이드를 갖는 마우스 8A4 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 54는 신호 웨პ타이드를 갖는 마우스 8A4 항체의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 55는 마우스 3D6 항체의 성숙 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 56은 마우스 3D6 항체의 카밧/쵸티아 컴포지트 CDR-H1의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 57은 마우스 3D6 항체의 카밧 CDR-H2의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 58은 마우스 3D6 항체의 카밧 CDR-H3의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 59는 마우스 3D6 항체의 성숙 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 60은 마우스 3D6 항체의 카밧 CDR-L1의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 61은 마우스 3D6 항체의 카밧 CDR-L2의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 62는 마우스 3D6 항체의 카밧 CDR-L3의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 63은 마우스 6A10 항체의 성숙 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 64는 마우스 6A10 항체의 성숙 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 65는 마우스 6A10 항체의 카밧/쵸티아 컴포지트 CDR-H1의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 66은 마우스 6A10 항체의 카밧 CDR-H2의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 67은 마우스 6A10 항체의 카밧 CDR-H3의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 68은 마우스 6A10 항체의 카밧 CDR-L1의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 69는 마우스 6A10 항체의 카밧 CDR-L2의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 70은 마우스 6A10 항체의 카밧 CDR-L3의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 71은 마우스 6A10 항체의 카밧 CDR-H1의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 72는 마우스 6A10 항체의 쵸티아 CDR-H1의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 73은 마우스 6A10 항체의 컨택트 CDR-H1의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 74는 마우스 6A10 항체의 쵐티아 CDR-H2의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 75는 마우스 6A10 항체의 AbM CDR-H2의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 76은 마우스 6A10 항체의 컨택트 CDR-H2의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 77은 마우스 6A10 항체의 컨택트 CDR-H3의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 78은 마우스 6A10 항체의 컨택트 CDR-L1의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 79는 마우스 6A10 항체의 컨택트 CDR-L2의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 80은 마우스 6A10 항체의 컨택트 CDR-L3의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 81은 억셉터 서열 인간 중쇄 가변 영역, 수탁 번호 ACR16112의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 82는 인간 생식선 서열 IGHV1-2\*02의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 83은 인간 억셉터 서열 인간 카파 경쇄 가변 영역, 수탁 번호 ABC66863의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 84는 인간 생식선 서열 IGKV2-30\*02의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 85는 인간화된 6A10 항체 hu6A10-VH\_1의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 86은 인간화된 6A10 항체 hu6A10-VH\_2의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 87은 인간화된 6A10 항체 hu6A10-VH\_3의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 88은 인간화된 6A10 항체 hu6A10-VL\_1의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 89는 인간화된 6A10 항체 hu6A10-VL\_2의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 90은 인간화된 6A10 항체 hu6A10-VL\_3의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 91은 마우스 8A4 항체의 성숙 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 92는 마우스 8A4 항체의 성숙 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 93은 마우스 8A4 항체의 카밧/쵸티아 컴포지트 CDR-H1의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 94는 마우스 8A4 항체의 카밧 CDR-H2의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 95는 마우스 8A4 항체의 카밧 CDR-H3의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 96은 마우스 8A4 항체의 카밧 CDR-L1의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 97은 마우스 8A4 항체의 카밧 CDR-L2의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 98은 마우스 8A4 항체의 카밧 CDR-L3의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 99는 마우스 8A4 항체의 카밧 CDR-H1의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 100은 마우스 8A4 항체의 츄티아 CDR-H1의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 101은 마우스 8A4 항체의 컨택트 CDR-H1의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 102는 마우스 8A4 항체의 츄티아 CDR-H2의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 103은 마우스 8A4 항체의 AbM CDR-H2의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 104는 마우스 8A4 항체의 컨택트 CDR-H2의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 105는 마우스 8A4 항체의 컨택트 CDR-H3의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 106은 마우스 8A4 항체의 컨택트 CDR-L1의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 107은 마우스 8A4 항체의 컨택트 CDR-L2의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 108은 마우스 8A4 항체의 컨택트 CDR-L3의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 109는 모델 서열 3JAUHV의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 110은 억셉터 서열 인간 중쇄 가변 영역, 수탁 번호 ADU57742의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 111은 모델 서열 3JAUVL의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 112는 인간 억셉터 서열 인간 카파 경쇄 가변 영역, 수탁 번호 ABA26100의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 113은 인간화된 8A4 항체 hu8A4-VH\_1의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 114는 인간화된 8A4 항체 hu8A4-VH\_2의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 115는 인간화된 8A4 항체 hu8A4-VH\_3의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 116은 인간화된 8A4 항체 hu8A4-VL\_1의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 117은 인간화된 8A4 항체 hu8A4-VL\_2의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 118은 인간화된 8A4 항체 hu8A4-VL\_3의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 119는 마우스 7G6 항체의 성숙 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 120은 마우스 7G6 항체의 성숙 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 121은 마우스 7G6 항체의 카밧/쵸티아 컴포지트 CDR-H1의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 122는 마우스 7G6 항체의 카밧 CDR-H2의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 123은 마우스 7G6 항체의 카밧 CDR-H3의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 124는 마우스 7G6 항체의 카밧 CDR-L1의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 125는 마우스 7G6 항체의 카밧 CDR-L2의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 126은 마우스 7G6 항체의 카밧 CDR-L3의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 127은 마우스 7G6 항체의 카밧 CDR-H1의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 128은 마우스 7G6 항체의 츄티아 CDR-H1의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 129는 마우스 7G6 항체의 컨택트 CDR-H1의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 130은 마우스 7G6 항체의 츄티아 CDR-H2의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 131은 마우스 7G6 항체의 AbM CDR-H2의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 132는 마우스 7G6 항체의 컨택트 CDR-H2의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 133은 마우스 7G6 항체의 컨택트 CDR-H3의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 134는 마우스 7G6 항체의 컨택트 CDR-L1의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 135는 마우스 7G6 항체의 컨택트 CDR-L2의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 136은 마우스 7G6 항체의 컨택트 CDR-L3의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 137은 억셉터 서열 인간 중쇄 가변 영역, 수탁 번호 PDB 3UOT\_VH의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 138은 인간 억셉터 서열 인간 카파 경쇄 가변 영역, 수탁 번호 PDB 3UOT\_VL의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 139는 인간화된 7G6 항체 hu7G6-VH\_1의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 140은 인간화된 7G6 항체 hu7G6-VH\_2의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 141은 인간화된 7G6 항체 hu7G6-VL\_1의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 142는 인간화된 7G6 항체 hu7G6-VL\_2의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 143은 인간화된 7G6 항체 hu7G6-VL\_3의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 144는 인간화된 7G6 항체 hu7G6-VL\_4의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 145는 인간화된 7G6 항체 hu7G6-VL\_5의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 146은 인간화된 7G6 항체 hu7G6-VL\_6의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 147은 인간화된 7G6 항체 hu7G6-VL\_7의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 148은 인간화된 7G6 항체 hu7G6-VL\_8의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 기재한다.

서열번호 149는 인간 생식선 서열 IGHV1-69-2\*01의 아미노산 서열을 기재한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0119]

#### 정의

[0120]

단일클론 항체 또는 다른 생물학적 집합체는 통상적으로 단리된 형태로 제공된다. 이것은 항체 또는 다른 생물학적 집합체가 이의 제조 또는 정제로부터 생긴 방해하는 단백질 및 다른 오염물질이 통상적으로 적어도 50% w/w 순수하지만, 단일클론 항체가 과량의 약제학적으로 허용 가능한 담체(들) 또는 이의 사용을 수월하게 하도록 의도된 다른 비히클과 조합될 가능성을 배제하지 않는다는 것을 의미한다. 때때로, 단일클론 항체는 제조 또는 정제로부터 방해하는 단백질 및 오염물질이 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 99% w/w 순수하다. 대개 단리된 단일클론 항체 또는 다른 생물학적 집합체는 이의 정제 후 남은 주요 거대분자 종이다.

[0121]

표적 항원에 대한 항체의 특이적 결합은 적어도  $10^6$ ,  $10^7$ ,  $10^8$ ,  $10^9$ ,  $10^{10}$ ,  $10^{11}$ , 또는  $10^{12} \text{ M}^{-1}$ 의 친화도 및/또는 결합도를 의미한다. 특이적 결합은 규모가 검출 가능하게 더 높고, 적어도 하나의 관련되지 않은 표적에 생기는 비특이적 결합으로부터 구별 가능하다. 특이적 결합은 특정한 작용기 또는 특정한 공간 피트(예를 들어, 락 및 키 타입) 사이의 결합의 형성의 결과일 수 있는 한편, 비특이적 결합은 보통 반 데르 발스 힘의 결과이다. 그러나, 특이적 결합은 항체가 하나의 및 오직 하나의 표적에 결합한다는 것을 필수적으로 함축하지 않는다.

[0122]

기본적인 항체 구조 단위는 아단위의 사합체이다. 각각의 사합체는 폴리펩타이드 사슬의 2개의 동일한 쌍을 포함하고, 각각의 쌍은 하나의 "중쇄"(약 25kDa) 및 하나의 "경쇄"(약 50 내지 70kDa)를 갖는다. 각각의 사슬의 아미노 말단 부분은 주로 항원 인식을 담당하는 약 100개 내지 110개 또는 이것 초과의 아미노산의 가변 영역을 포함한다. 이 가변 영역은 초기에 절단 가능한 신호 펩타이드에 연결되어 발현된다. 신호 펩타이드가 없는 가변 영역은 때때로 성숙 가변 영역이라 불린다. 따라서, 예를 들어, 경쇄 성숙 가변 영역은 경쇄 신호 펩타이드가 없는 경쇄 가변 영역을 의미한다. 각각의 사슬의 카복시 말단 부분은 주로 효과기 기능을 담당하는 불변 영역을 한정한다.

[0123]

경쇄는 카파 또는 람다로 분류된다. 중쇄는 감마, 뮤, 알파, 델타 또는 엡실론으로 분류되고, 항체의 아이소타입을 각각 IgG, IgM, IgA, IgD 및 IgE로서 정의한다. 경쇄 및 중쇄 내에, 가변 및 불변 영역은 약 12개 이상의 아미노산의 "J" 영역에 의해 연결되고, 중쇄는 또한 약 10개 이상의 아미노산의 "D" 영역을 포함한다. 일반적으로, 문헌[Fundamental Immunology, Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y., 1989, Ch. 7(모든 목적을 위해 그 전문이 참고로 포함됨)]을 참조한다.

[0124]

면역글로불린 경쇄 또는 중쇄 가변 영역(또한 본 명세서에서 각각 "경쇄 가변 도메인"("VL 도메인") 또는 "중쇄 가변 도메인"("VH 도메인")이라 칭함)은 3개의 "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"에 의해 차단된 "프레임워크" 영역으로 이루어진다. 프레임워크 영역은 항원의 에피토프에 대한 특이적 결합에 대해 CDR을 정렬하도록 작용한다. CDR은 주로 항원 결합을 담당하는 항체의 아미노산 잔기를 포함한다. 아미노 말단으로부터 카복시 말단으로, VL 및 VH 도메인 둘 다는 하기 프레임워크(FR) 및 CDR 영역을 포함한다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 및 FR4. VL 도메인의 CDR 1, 2 및 3은 또한 본 명세서에서 각각 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3이라 칭해지고; VH 도메인의 CDR 1, 2 및 3은 또한 본 명세서에서 각각 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3이라 칭해진다. 본 출원이 C 말단 잔기로서 R을 갖는 VL 서열을 개시할 때, R은 대안적으로 경쇄 불변 영역의 N 말단 잔기인 것으로 생각될 수 있다. 따라서, 본 출원은 또한 C 말단 R이 없는 VL 서열을 개시하는 것으로 이해되어야 한다.

[0125]

각각의 VL 및 VH 도메인에 대한 아미노산의 정렬은 CDR의 임의의 종래의 정의에 따른다. 종래의 정의는 카밧 정의(Kabat, Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1987 and 1991), 쵸티아 정의(Chothia & Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917, 1987; Chothia et al., Nature 342:878-883, 1989); CDR-H1이 쵸티아 및 카밧 CDR의 컴포지트인 쵸티아 카밧 CDR의 컴포지트; Oxford Molecular의 항체 모델링 소프트웨어에 의해 사용된 AbM 정의; 및 Martin 등의 컨택트 정의(bioinfo.org.uk/abs)(표 1 참조)를 포함한다. 카밧은 상이한 중쇄 또는 상이한 경쇄 사이의 상응하는 잔기가 동일한 수에 배정된 널리 사용된 넘버링 관례(카밧 넘버링)를 제공한다. 항체가 CDR의 소정의 정의(예를 들어,

카밧)에 의해 CDR을 포함한다고 말해지는 경우, 그 정의는 항체에 존재하는 최소 수의 CDR 잔기(즉, 카밧 CDR)를 규정한다. 이것은 또 다른 종래의 CDR 정의 내에 해당하지만 규정된 정의 밖의 다른 잔기가 또한 존재한다는 것을 배제하지 않는다. 예를 들어, 카밧에 의해 정의된 CDR을 포함하는 항체는, 다른 가능성 중에서, CDR이 카밧 CDR 잔기를 함유하고 다른 CDR 잔기를 함유하지 않는 항체 및 CDR H1이 컴포지트 효티아-카밧 CDR H1이고, 다른 CDR이 다른 정의에 기초하여 카밧 CDR 잔기를 함유하고 추가적인 CDR 잔기를 함유하지 않는 항체를 포함한다.

## 표 1

카밧 넘버링을 이용한 CDR의 종래의 정의

루프	카밧	효티아	효티아 및 카밧의 컴포지트	AbM	컨택트
L1	L24--L34	L24--L34	L24--L34	L24--L34	L30--L36
L2	L50--L56	L50--L56	L50--L56	L50--L56	L46--L55
L3	L80--L97	L80--L97	L80--L97	L80--L97	L80--L96
H1	H31--H35B	H26--H32..H34*	H26--H35B*	H26--H35B	H30--H35B
H2	H50--H65	H52--H56	H50--H65	H50--H58	H47--H58
H3	H95--H102	H95--H102	H95--H102	H95--H102	H93--H101

\*효티아에 의한 CDR-H1은 (루프의 길이에 따라) H32, H33 또는 H34에서 종료할 수 있다. 이것은 카밧 넘버링 체계가 35A 및 35B에서 초과의 잔기의 삽입을 위치시키는 한편, 효티아 넘버링이 31A 및 31B에서 이들을 위치시키기 때문이다. H35A도 H35B(카밧 넘버링)도 존재하지 않는 경우, 효티아 CDR-H1 루프는 H32에서 종료한다. 오직 H35A가 존재하는 경우, 이것은 H33에서 종료한다. H35A 및 H35B 둘 다가 존재하는 경우, 이것은 H34에서 종료한다.

[0126]

[0127] 용어 "항체"는 온전한 항체 및 이의 결합 단편을 포함한다. 통상적으로, 단편은 별개의 중쇄, 경쇄 Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, F(ab)c, Dab, 나노바디 및 Fv를 포함하는 표적에 대한 특이적 결합에 대해 해당 단편이 유래된 온전한 항체와 경쟁한다. 단편은 재조합 DNA 기법에 의해 또는 온전한 면역글로불린의 효소 또는 화학 분리에 의해 제조될 수 있다. 용어 "항체"는 또한 이중특이적 항체 및/또는 인간화된 항체를 포함한다. 이중특이적 또는 이작용성 항체는 2개의 상이한 중쇄/경쇄 쌍 및 2개의 상이한 결합 부위를 갖는 인공 하이브리드 항체이다(예를 들어, 문헌[Songsivilai and Lachmann, *Clin. Exp. Immunol.*, 79:315-321 (1990); Kostelný et al., *J. Immunol.*, 148:1547-53 (1992)] 참조). 몇몇 이중특이적 항체에서, 2개의 상이한 중쇄/경쇄 쌍은 인간화된 5G8, 6A10, 8A4 또는 7G6 중쇄/경쇄 쌍 및 5G8, 6A10, 8A4 또는 7G6에 의해 결합된 것보다 타우에서 상이한 에피토프에 특이적인 중쇄/경쇄 쌍을 포함한다.

[0128]

몇몇 이중특이적 항체에서, 하나의 중쇄/경쇄 쌍은 하기 추가로 개시된 바와 같은 인간화된 5G8 항체, 인간화된 6A10 항체, 인간화된 8A4 항체 또는 인간화된 7G6 항체이고, 다른 중쇄/경쇄 쌍은 혈액 뇌 장벽에서 발현된 수용체, 예컨대, 인슐린 수용체, 인슐린 유사 성장 인자(IGF) 수용체, 렙틴 수용체 또는 지단백질 수용체 또는 트랜스페린 수용체에 결합하는 항체 유래이다(Friden et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:4771-4775, 1991; Friden et al., *Science* 259:373-377, 1993). 이러한 이중특이적 항체는 수용체 매개된 통과세포외배출에 의해 혈액 뇌 장벽을 거쳐 전달될 수 있다. 이중특이적 항체의 뇌 흡수는 혈액 뇌 장벽 수용체에 대한 이의 친화도를 감소시키기 위해 이중특이적 항체를 조작함으로써 추가로 증대될 수 있다. 수용체에 대한 감소된 친화도는 뇌에서의 더 넓은 분포를 발생시킨다(예를 들어, 문헌[Atwal et al., *Sci. Trans. Med.* 3, 84ra43, 2011; Yu et al., *Sci. Trans. Med.* 3, 84ra44, 2011] 참조).

[0129]

예시적인 이중특이적 항체는 또한 (1) 이중 가변 도메인 항체(DVD-Ig)(여기서, 각각의 경쇄 및 중쇄는 짧은 웹타이드 연결을 통해 텐덤으로 2개의 가변 도메인을 함유함)(Wu et al., Generation and Characterization of a Dual Variable Domain Immunoglobulin (DVD-Ig™) Molecule, In: Antibody Engineering, Springer Berlin Heidelberg (2010)); (2) Tandab(각각의 표적 항원에 대해 2개의 결합 부위를 갖는 4가 이중특이적 항체를 생성

시키는 2개의 단쇄 다이아바디의 융합임); (3) 플렉시바디(flexibody)(scFv와 다가 분자를 발생시키는 다이아바디의 조합임); (4) Fab에 적용될 때, 상이한 Fab 단편에 연결된 2개의 동일한 Fab 단편으로 이루어진 4가 이중 특이적 결합 단백질을 생성시킬 수 있는 단백질 키나제 A에서의 "이합체화 및 도킹 도메인"에 기초한 소위 "독 및 락" 분자; 또는 (5) 예를 들어 인간 Fc-영역의 말단 둘 다에 융합된 2개의 scFv를 포함하는 소위 스콜피온 (Scorpion) 분자일 수 있다. 이중특이적 항체를 제조하기에 유용한 플랫폼의 예는 BiTE(Micromet), DART(MacroGenics), Fcab 및 Mab2(F-star), Fc 조작된 IgG1(Xencor) 또는 DuoBody(Fab 아암 교환에 기초함, Genmab)를 포함한다.

[0130] 용어 "에피토프"는 항체가 결합하는 항원에서의 부위를 의미한다. 에피토프는 하나 초과의 단백질의 3차 폴딩에 의해 병치된 인접 아미노산 또는 비인접 아미노산으로부터 형성될 수 있다. 인접 아미노산으로부터 형성된 에피토프(선형 에피토프로도 공지됨)는 통상적으로 변성 용매에 대한 노출에 보유되는 한편, 3차 폴딩에 의해 형성된 에피토프(구조적 에피토프로도 공지됨)는 통상적으로 변성 용매에 의한 처리에서 소실된다. 에피토프는 통상적으로 고유한 공간 구성을 결정하는 방법은 예를 들어 x선 결정학 및 2차원 핵 자기 공명을 포함한다. 예를 들어 문헌[Epitope Mapping Protocols, in Methods in Molecular Biology, Vol. 66, Glenn E. Morris, Ed. (1996)]을 참조한다.

[0131] 동일한 또는 중첩하는 에피토프를 인식하는 항체는 표적 항원에 대한 또 다른 항체의 결합과 경쟁하는 하나의 항체의 능력을 보여주는 단순한 면역검정에서 확인될 수 있다. 항체의 에피토프는 또한 접촉 잔기를 확인하기 위해 이의 항원에 결합된 항체의 X-선 결정학에 의해 정의될 수 있다. 대안적으로, 2개의 항체는 하나의 항체의 결합을 감소시키거나 제거하는 항원에서의 모든 아미노산 돌연변이가 다른 것의 결합을 감소시키거나 제거하는 경우 동일한 에피토프를 갖는다. 2개의 항체는 하나의 항체의 결합을 감소시키거나 제거하는 몇몇 아미노산 돌연변이가 다른 것의 결합을 감소시키거나 제거하는 경우 중첩하는 에피토프를 갖는다.

[0132] 항체 사이의 경쟁은 시험 중인 항체가 공통 항원에 대한 기준 항체의 특정한 결합을 저해하는 검정에 의해 결정된다(예를 들어, 문헌[Junghans *et al.*, *Cancer Res.* 50:1495, 1990] 참조). 시험 항체는 과량의 시험 항체(예를 들어, 적어도 2x, 5x, 10x, 20x 또는 100x)가 경쟁적 결합 검정에서 측정된 바대로 적어도 50%로 기준 항체의 결합을 저해하는 경우 기준 항체와 경쟁한다. 몇몇 시험 항체는 적어도 75%, 90% 또는 99%로 기준 항체의 결합을 저해한다. 경쟁 검정에 의해 확인된 항체(경쟁하는 항체)는 기준 항체 및 입체 장애가 발생하는 기준 항체에 의해 결합된 에피토프에 충분히 근위인 인접한 에피토프에 결합하는 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체를 포함한다.

[0133] 용어 "약제학적으로 허용 가능한"은 담체, 희석제, 부형제 또는 보조제가 제제의 다른 성분과 상용성이 있고, 이의 수혜자에게 실질적으로 해롭지 않다는 것을 의미한다.

[0134] 용어 "환자"는 예방학적 또는 치료학적 치료를 받는 인간 및 다른 포유류 대상체를 포함한다.

[0135] 개체는 대상체가 그 위험 인자를 갖는 개체를 위험 인자가 없는 개체보다 질환을 발생시킬 통계학적으로 유의미한 더 큰 위험에서 놓는 적어도 하나의 공지된 위험 인자(예를 들어, 유전적, 생화학적, 가족 병력 및 상황 노출)를 갖는 경우 질환의 증가된 위험에 있다.

[0136] 용어 "생물학적 샘플"은 생물학적 공급원, 예를 들어, 인간 또는 포유류 대상체 내의 또는 이로부터 얻을 수 있는 생물학적 재료의 샘플을 의미한다. 이러한 샘플은 기관, 소기관, 조직, 조직의 절편, 체액, 말초 혈액, 혈액 혈장, 혈액 혈청, 세포, 분자, 예컨대, 단백질 및 웨타이드, 및 이로부터 유래된 임의의 부분 또는 조합일 수 있다. 용어 생물학적 샘플은 샘플을 가공함으로써 유래된 임의의 재료를 또한 포함할 수 있다. 유래된 재료는 세포 또는 이의 자손을 포함할 수 있다. 생물학적 샘플의 가공은 방해하는 성분 등의 여과, 증류, 추출, 농축, 고정, 불활성화 중 하나 초과를 수반할 수 있다.

[0137] 용어 "대조군 샘플"은 타우 관련된 질환 이환된 영역을 포함하는 것으로 공지되거나 의심되지 않거나, 소정의 유형의 이환된 영역을 포함하는 것으로 적어도 공지되거나 의심되지 않는 생물학적 샘플을 의미한다. 대조군 샘플은 타우 관련된 질환에 의해 영향을 받지 않는 개체로부터 얻어질 수 있다. 대안적으로, 대조군 샘플은 타우 관련된 질환에 의해 영향을 받는 환자로부터 얻어질 수 있다. 이러한 샘플은 타우 관련된 질환을 포함하는 것으로 생각된 생물학적 샘플과 동일한 시간에 또는 상이한 경우에 얻어질 수 있다. 생물학적 샘플 및 대조군 샘플은 둘 다 동일한 조직으로부터 얻어질 수 있다. 바람직하게는, 대조군 샘플은 본질적으로 또는 전부 보통의, 건강한 영역으로 이루어지고, 타우 관련된 질환 이환된 영역을 포함하는 것으로 생각된 생물학적 샘플과 비교하여

사용될 수 있다. 바람직하게는, 대조군 샘플에서의 조직은 생물학적 샘플에서의 조직과 동일한 유형이다. 바람직하게는, 생물학적 샘플에 있는 것으로 생각된 타우 관련된 질환 이환된 세포는 대조군 샘플에서의 세포의 유형과 동일한 세포 유형(예를 들어, 뉴런 또는 신경교)으로부터 생긴다.

[0138] 용어 "질환"은 생리학적 기능을 손상시키는 임의의 비정상 상태를 의미한다. 상기 용어는 병인의 성질과 무관하게 임의의 장애, 병, 비정상, 병리학, 질병, 병태 또는 생리학적 기능이 손상되는 증후군을 포함하도록 광범위하게 사용된다.

[0139] 용어 "증상"은 대상체가 인식하는 바와 같은 변경된 보행과 같은 질환의 주관적인 증거를 의미한다. "징후"는 의사가 관찰하는 바와 같은 질환의 객관적인 증거를 의미한다.

[0140] 용어 "치료"에 대한 양성 반응"은 치료를 받지 않는 대조군 집단에서의 평균 반응에 비해 개별 환자에서의 더 양호한 반응 또는 환자의 집단에서의 평균 반응을 의미한다.

[0141] 아미노산 치환을 보존적 또는 비보존적으로 분류할 목적을 위해, 아미노산은 하기와 같이 그룹화된다: I군(소수성 측쇄): met, ala, val, leu, ile; II군(중성 친수성 측쇄): cys, ser, thr; III군(산성 측쇄): asp, glu; IV군(염기성 측쇄): asn, gln, his, lys, arg; V군(사슬 배향에 영향을 미치는 잔기): gly, pro; 및 VI군(방향족 측쇄): trp, tyr, phe. 보존적 치환은 동일한 종류에서의 아미노산 사이의 치환을 수반한다. 비보존적 치환은 이 종류 중 하나의 구성원을 또 다른 것의 구성원에 의해 교환하는 것을 구성한다.

[0142] 백분율 서열 동일성은 카밧 넘버링 관례에 의해 최대로 정렬된 항체 서열에 의해 결정된다. 정렬 후, 해당 항체 영역(예를 들어, 중쇄 또는 경쇄의 전체 성숙 가변 영역)이 기준 항체의 동일한 영역과 비교되는 경우, 해당 항체 영역과 기준 항체 영역 사이의 백분율 서열 동일성은 2개의 영역의 정렬된 위치의 전체 수(캡은 계수되지 않음)로 나누고, 백분율로 전환하기 위해 100을 곱한, 해당 항체 영역 및 기준 항체 영역 둘 다에서의 동일한 아미노산이 점유한 위치의 수이다.

[0143] 하나 초과의 언급된 부재를 "포함하는" 또는 "함유하는" 조성물 또는 방법은 구체적으로 언급되지 않은 다른 부재를 포함할 수 있다. 예를 들어, 항체를 "포함하는" 또는 "함유하는" 조성물은 항체를 단독으로 또는 다른 성분과 조합으로 함유할 수 있다.

[0144] 값의 범위의 지칭은 범위 내의 또는 이를 한정하는 모든 정수 및 범위 내의 정수에 의해 한정된 모든 하위범위를 포함한다.

[0145] 문맥으로부터 달리 명확하지 않는 한, 용어 "약"은 대단찮은 변동, 예컨대, 기재된 값의 측정의 표준 오차 범위(예를 들어, SEM) 내의 값을 포함한다.

[0146] 통계 유의성은  $p \leq 0.05$ 를 의미한다.

[0147] 판사 "하나", "일" 및 "이"의 단수 형태는, 문맥이 명확히 달리 기재하지 않는 한, 복수 지시어를 포함한다. 예를 들어, 용어 "화합물" 또는 "적어도 하나의 화합물"은 이의 혼합물을 포함하는 복수의 화합물을 포함할 수 있다.

## 상세한 설명

### I. 일반사항

[0148] 본 발명은 타우에 특이적으로 결합하는 항체를 제공한다. 본 발명의 항체의 몇몇 예시적인 결합 특이성은 서열 번호 3의 199번 내지 213번 잔기로 이루어진 웹타이드 또는 262번 내지 276번 잔기로 이루어진 웹타이드(서열번호 1의 각각 257번 내지 271번 또는 320번 내지 334번 잔기에 상응), 또는 웹타이드 둘 다에 대한 특이적 결합을 특징으로 한다. 본 발명의 예시적인 항체는 5G8, 6A10, 8A4 및 7G6이다. 몇몇 항체는 서열번호 3의 199번 내지 213번 잔기로부터의 적어도 하나의 잔기 또는 262번 내지 276번 잔기로부터의 적어도 하나의 잔기 또는 둘 다를 포함하는 에피토프에 결합한다. 몇몇 항체는 에피토프의 모든 잔기가 서열번호 3의 199번 내지 213번 잔기 또는 262번 내지 276번 잔기 또는 둘 다인 에피토프에 결합한다. 몇몇 항체는 서열번호 3의 199번 내지 213번 및 262번 내지 276번 잔기 내인 아미노산으로부터 형성된 에피토프에 결합한다. 몇몇 항체는 서열번호 3의 199번 내지 213번 잔기 또는 서열번호 3의 262번 내지 276번 잔기 내인 에피토프에 결합한다. 몇몇 항체는 인산화 상태와 무관하게 타우에 결합한다. 몇몇 항체는 타우 연관된 병리학 및 연관된 증상성 악화를 저해하거나 지연시킨다. 기전의 이해가 본 발명의 실행에 필요하지 않지만, 독성의 감소는 다른 기전 중에서 비독성 형태를 안정화시킴으로써, 병원성 타우 형태의 세포간 또는 세포내 전달을 저해함으로써, 타우 인산화의 봉쇄에 의해, 세

포에 대한 타우의 결합을 방지함으로써 또는 타우의 단백질분해 절단을 유도함으로써 타우의 식세포작용을 유도하고, 분자간 또는 분자내 응집, 또는 다른 분자에 대한 결합으로부터 타우를 저해하는 항체의 결과로서 발생할 수 있다. 본 발명의 항체 또는 이러한 항체를 유도하는 물질은 알츠하이머 및 타우와 연관된 다른 질환의 치료 또는 이의 예방의 실행의 방법에서 사용될 수 있다.

## [0151] II. 표적 분자

[0152] 문맥으로부터 달리 명확하지 않는 한, 타우의 언급은 번역 후 변형(예를 들어, 인산화, 당화반응 또는 아세틸화)이 존재하는지와 무관하게 모든 아이소폼을 포함하는 타우의 천연 인간 형태를 의미한다. 인간 뇌에서 생기는 타우의 6개의 주요 아이소폼(스플라이스 변이체)이 존재한다. 이들 변이체 중 가장 긴 것은 441개의 아미노산을 갖고, 이들 중 초기 met 잔기는 절단된다. 잔기는 441개의 아이소폼에 따라 번호 매겨진다. 따라서, 예를 들어, 404번 위치에서의 인산화의 언급은 441개의 아이소폼과 최대로 정렬될 때 441개의 아이소폼의 404번 위치 또는 임의의 다른 아이소폼의 상응하는 위치를 의미한다. 아이소폼의 아미노산 서열 및 Swiss-Prot 번호는 하기 표시된다.

P10636-8(서열 번호 1)

```

10 20 30 40 50 60
MAEPRQEFEV MEDHAGTYGL GDRKDQGGYT MHQDQEGLTD AGLKESPLQT PTEDGSEEPG
70 80 90 100 110 120
SETSDAKSTP TAEDVTAPLV DEGAPGKQAA AQPHTEIPEG TTAEEAGIGD TPSLEDEAAG
130 140 150 160 170 180
HVTQARMVSE SKDGTGSDDK KAKGADGKTK IATPRGAAPP GQKGQANATR IFAKTEPAPK
190 200 210 220 230 240
TFFSSGEPPK SGDRSGYSP GSPGTPGSRS RTPSLPTPPT REPKKVAVVR TPPKSPSSAK
250 260 270 280 290 300
SRLQTAAPVPM PDLKNVKS KSTENLKHQP GGGKVQIINK KLDLSNVQSK CGSKDNIKHV
310 320 330 340 350 360
PGGGSVQIVY KPVDLSKVTS KCGSLGNIIHH KPQGGQVEVK SEKLDFKDRV QSKIGSLDNI
370 380 390 400 410 420
THVPGGGNKK IETHKLTFRE NAKAKTDHGA EIVYKSPVVS GDTSPRHLSN VSSTGSIDMV
430 440
DSPQLATLAD EVSASLAKQG L

```

P10636-7(서열 번호 2)

```

10 20 30 40 50 60
MAEPRQEFEV MEDHAGTYGL GDRKDQGGYT MHQDQEGLTD AGLKESPLQT PTEDGSEEPG
70 80 90 100 110 120
SETSDAKSTP TAAEAEAGIG DTPSLEDEAA GHVTQARMVS KSKDGTGSDD KAKGADGKTK
130 140 150 160 170 180
KIATPRGAAP FGQKGQANAT RIAKTPPPAP KTPPSSGEPP KSGDRSGYSS PGSPGTPGSR
190 200 210 220 230 240
SRDPSLETTP TREPKVAVV RTPPKSPSSA KSRLQTAAPV PMDLKNVKS KSTENLKHQP
250 260 270 280 290 300
PGGGKVQIIN KKLDSNVQSK CGSKDNIKHV VPQGGGSVQIV YKPVDLSKVT SKCGSLGNIIH
310 320 330 340 350 360
HKPQGGQVEVK KSEKLDKFDR VQSKIGSLDN ITHVPGGGNKK IETHKLTFRE ENAKAKTDHGA
370 380 390 400 410
AEIVYKSPVVS SGDTSPRHLSN NVSSTGSIDM VDSPQLATLA DEVASLAKQ GL

```

[0153]

[0154]

P10636-6(4RON 인간 타우)(서열번호 3)

```

10 20 30 40 50 60
MAEPRQEFEV MEDHAGTYGL GDRKDQGGYT MHQDQEGLTD AGLKAEAEAGI GDTPSLEDEA
70 80 90 100 110 120
AGHVTQARMV SKSKDGTGSDD KAKGADGKTK KIATPRGAA PPGQKGQANA TRIPAKTPPA
130 140 150 160 170 180
PKTPSSGEPP KSGDRSGYSS SPGSPGTPGS RSRTPSLPTP PTREPKKVAV VRTPPKSPSS
190 200 210 220 230 240
AKSRLQTAAPV PMPLRNVKS KIGSTENLKH QPGGGKVQII NKKLDLSNVQ CGSKDNIK
250 260 270 280 290 300
HVPGGGSVQI VYKPVDLSKV TSKCGSLGNII HHKPQGGQVE VKSEKLDKFDR RVQSKIGSLD
310 320 330 340 350 360
NITHVPGGGNKK IETHKLTFRE NAKAKTDH GAEIVYKSPV VSGDTSPRHL SNVSSTGSID
370 380
MVDSPQLATL ADEVASLAK QGL

```

[0155]

## P10636-5(서열 번호 4)

```

10 20 30 40 50 60
MAEPRQEFEV MEDHAGTYGL GDRKDQGGYT MHQDQEGLTD AGLKESPLQT PTEDGSEEPG
70 80 90 100 110 120
SETSDAKSTP TAEVTATPLV DEGAPGKQAA AQPHTEIPEG TTAEAEAGID TPSLEDEAAG
130 140 150 160 170 180
HVTQARMVSK SKDGDTGSDD KAKGADGKTK IATPRGAAPP GQKGQANATR IAPAKTPPARK
190 200 210 220 230 240
TPFSSGEPPK SGDRSGYSSP GSPGTPGSRS RTPSLPTFPPT REPKKVAVVR TPPKSPSSAK
250 260 270 280 290 300
SRLQTAPVPM PDLKNVSKSI GSTENLKHQP GGGKVQIVYK PVDSLKVTSK CGSLGNIIHHK
310 320 330 340 350 360
PGGGQVEVK8 EKLDFKDRVQ SKIGSLDNIT HVPGGGNKKI ETHKLTFRN AKAKTDHGAE
370 380 390 400 410
IVYKSPVVSG DTSPRHLSNV SSTGSIDMVD SPQLATLADE VSASLAKQGL

```

[0156]

## P10636-4(서열 번호 5)

```

10 20 30 40 50 60
MAEPRQEFEV MEDHAGTYGL GDRKDQGGYT MHQDQEGLTD AGLKESPLQT PTEDGSEEPG
70 80 90 100 110 120
SETSDAKSTP TAEAEAEAGIG DTPLSLEDEAA GHVTQARMVSK SKDGDTGSDD KAKGADGKTK
130 140 150 160 170 180
KIATPRGAAP PGQKGQANATR RIPAKTPPAP KTPPSSGEPP KSGDRSGYSS PGSPGTPGSR
190 200 210 220 230 240
SRTPSLPTPP TREFKKVAVV RTPPKSPSSA KSRLQTAPVPM MPDLKNVSKSI GSTENLKHQ
250 260 270 280 290 300
PGGGKVQIVYK PVDSLKVTSK CGSLGNIIHHK PGGGQVEVK SEKLDKFDRV QSKIGSLDNIT
310 320 330 340 350 360
THVPGGGNKK IETHKLTFRN NAKAKTDHGAE EIVYKSPVVSG DTSPRHLSNV SSTGSIDMVD
370 380
DSPQLATLADE EVSASLAKQGL L

```

[0157]

## P10636-2(서열 번호 6)

```

10 20 30 40 50 60
MAEPRQEFEV MEDHAGTYGL GDRKDQGGYT MHQDQEGLTD AGLKAEAEAGI GDTPSLEDEA
70 80 90 100 110 120
AGHVTQARMV SKSKDGTGSD DKKAKGADGK TKIATPRGAA PPGQKGQANA TRIPAKTPPA
130 140 150 160 170 180
PKTPPSSGEP PKSGDRSGYSS SPGSPGTPGS RSRTPSLPTP PTREPKKVAV VRTPPKSPSS
190 200 210 220 230 240
AKSRLQTAPV PMPDLKNVKS KIGSTENLKH QPGGGKVQIV YKPVDSLKVTSK CGSLGNIIHHK
250 260 270 280 290 300
HRPGGGQVEVK KSEKLDKFDRV VQSKIGSLDN ITHVPGGGNKK IETHKLTFR ENAKAKTDHG
310 320 330 340 350
AEIVYKSPVV SGDTSPRHLS NVSSTGSIDM VDSPQLATLA DEVASLAKQ GL

```

[0158]

타우의 언급은 약 30개의 공지된 천연 변이(이들은 Swiss-Prot 데이터베이스 및 이의 순열에 기재됨), 및 다른 것 중에서 타우 병리학, 예컨대, 치매, 핵병, 혼상 마비와 연관된 돌연변이를 포함한다(예를 들어, 문헌[Swiss-Prot 데이터베이스 및 Poorkaj, et al. Ann Neurol. 43:815-825(1998)] 참조). 441개의 아이소폼으로 번호 매긴 타우 돌연변이의 몇몇 예는 257번 아미노산 위치에서의 트레오닌으로의 라이신 돌연변이(K257T), 260번 아미노산 위치에서의 발린으로의 아이소류신 돌연변이(I260V); 272번 아미노산 위치에서의 글라이신으로의 발린 돌연변이(G272V); 279번 아미노산 위치에서의 라이신으로의 아스파라긴 돌연변이(N279K); 296번 아미노산 위치에서의 히스티딘으로의 아스파라긴 돌연변이(N296H); 301번 아미노산 위치에서의 세린으로의 프롤린 돌연변이(P301S); 301번 아미노산 위치에서의 류신으로의 프롤린 돌연변이(P301L); 303번 아미노산 위치에서의 발린으로의 글라이신 돌연변이(G303V); 305번 아미노산 위치에서의 아스파라긴으로의 세린 돌연변이(S305N); 335번 아미노산 위치에서의 세린으로의 글라이신 돌연변이(G335S); 337번 아미노산 위치에서의 메티오닌으로의 발린 돌연변이(V337M); 342번 아미노산 위치에서의 발린으로의 글루탐산 돌연변이(E342V); 369번 아미노산 위치에서의 아이소류신으로의 라이신 돌연변이(K369I); 389번 아미노산 위치에서의 아르기닌으로의 글라이신 돌연변이(G389R); 및 406번 아미노산 위치에서의 트립토판으로의 아르기닌 돌연변이(R406W)이다.

[0160]

타우는 18번, 29번, 97번, 310번 및 394번 아미노산 위치에서의 타이로신; 184번, 185번, 198번, 199번, 202번, 208번, 214번, 235번, 237번, 238번, 262번, 293번, 324번, 356번, 396번, 400번, 404번, 409번, 412번, 413번 및 422번 아미노산 위치에서의 세린; 및 175번, 181번, 205번, 212번, 217번, 231번 및 403번 아미노산 위치에서의 트레오닌을 포함하는 하나 초과의 아미노산 잔기에서 인산화될 수 있다.

- [0161] 문맥으로부터 달리 명확하지 않는 한, 타우, 또는 이의 단편의 언급은 이의 아이소폼, 돌연변이체 및 대립유전자 변이체를 포함하는 천연 인간 아미노산 서열을 포함한다.
- [0162] III. 항체
- [0163] A. 결합 특이성 및 기능적 특성
- [0164] 본 발명은 타우에 결합하는 항체를 제공한다. 몇몇 항체는 인산화 상태와 무관하게 타우에 결합한다. 몇몇 항체는 인산화로 처리된 잔기를 포함하지 않는 에피토프에 결합한다. 이 항체는 천연 궁금원으로부터 정제된 또는 재조합으로 발현된 타우 폴리펩타이드에 의해 면역화함으로써 얻어질 수 있다. 항체는 비인산화된 형태, 및 인산화에 민감한 하나 초과의 잔기가 인산화된 형태의 타우에 대한 결합에 대해 스크리닝될 수 있다. 이러한 항체는 바람직하게는 구별 불가능한 친화도로 또는 비인산화된 타우(즉, "pan-특이적"임)와 비교하여 인산화된 타우에 적어도 1.5배, 2배 또는 3배의 인자 내로 결합한다. 5G8, 6A10, 8A4 및 7G6은 pan-특이적 단일클론 항체의 예이다. 본 발명은 또한 5G8, 6A10, 8A4 또는 7G6의 것과 동일하거나 중첩하는 에피토프에 결합하는 항체를 제공한다. 항체에 대한 결합에 대해 5G8, 6A10, 8A4 또는 7G6과 경쟁하는 항체가 또한 포함된다.
- [0165] 상기 언급된 항체가 전장 타우 폴리펩타이드 또는 이의 웨بت아이드 단편에 의해 면역화함으로써 신생 생성될 수 있다. 이러한 웨بت아이드는 바람직하게는 웨بت아이드에 대한 항체 반응을 유발하는 것을 돋는 비상동성 접합체 분자에 부착된다. 부착은 스페이서 웨بت아이드 또는 아미노산을 통해 지향될 수 있다. 시스테인은 이의 유리 SH 기가 운반 분자의 부착을 수월하게 하므로 스페이서 아미노산으로서 사용된다. 글라이신과 웨بت아이드 사이에 시스테인 잔기를 갖거나 갖지 않는 폴리글라이신 링커(예를 들어, 2개 내지 6개의 글라이신)를 또한 사용할 수 있다. 운반 분자는 웨بت아이드에 대해 항체 반응을 유발하는 것을 돋는 T 세포 에피토프를 제공하도록 작용한다. 몇몇 캐리어, 특히 키홀 립펫 혜모사이아닌(keyhole limpet hemocyanin: KLH), 난알부민 및 소 혈청 알부민(bovine serum albumin: BSA)을 보통 사용한다. 웨بت아이드 스페이서는 고상 웨بت아이드 합성의 일부로서 웨بت아이드 면역원에 첨가될 수 있다. 캐리어는 통상적으로 화학 가교결합에 의해 첨가된다. 사용될 수 있는 화학 가교결합제의 몇몇 예는 크로스-N-말레이미도-6-아미노카프로일 에스터 또는 m-말레이미도벤조일-N-하이드록시숙신이미드 에스터(MBS)를 포함한다(예를 들어, 문헌[Harlow, E. et al., Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. 1988; Sinigaglia et al., Nature, 336:778-780 (1988); Chicz et al., J. Exp. Med., 178:27-47 (1993); Hammer et al., Cell 74:197-203 (1993); Falk K. et al., Immunogenetics, 39:230-242 (1994); WO 98/23635; 및 Southwood et al. J. Immunology, 160:3363-3373 (1998)) 참조). 캐리어 및 스페이서는 존재하는 경우 면역원의 양 말단에 부착될 수 있다.
- [0166] 임의의 스페이서 및 캐리어를 갖는 웨بت아이드는 하기 더 자세히 기재된 바대로 실험실 동물 또는 B 세포를 면역화하도록 사용될 수 있다. 하이브리도마 상청액은 타우의 인산화된 및 비인산화된 형태, 예를 들어, 인산화된 형태의 404번 위치를 갖는 타우의 전장 아이소폼 등에 결합하는 능력에 대해 시험될 수 있다. 웨بت아이드는 스크리닝 검정을 수월하게 하도록 캐리어 또는 다른 태그에 부착될 수 있다. 이러한 경우에, 캐리어 또는 태그는 타우 웨بت아이드보다는 스페이서 또는 캐리어에 특이적인 항체를 제거하도록 면역화에 사용된 스페이서 및 운반 분자의 조합과 우선적으로 다르다. 임의의 타우 아이소폼을 사용할 수 있다.
- [0167] 본 발명은 타우 내의 에피토프에 결합하는 단일클론 항체를 제공한다. 5G8이라 지칭되는 항체는 이러한 하나의 예시적인 마우스 항체이다. 문맥으로부터 달리 명확하지 않는 한, 5G8의 언급은 이 항체의 임의의 마우스, 키메라, 비니어드 및 인간화된 형태를 언급하는 것으로 이해되어야 한다. 항체는 [DEPOSIT NUMBER]로 기탁되었다. 이 항체는 인산화된 및 비인산화된 타우 둘 다, 비병리학적 및 병리학적 형태 둘 다 및 타우의 입체형태, 및 타우의 미스풀딩된/옹집된 형태에 결합하는 이의 능력을 추가로 특징으로 한다.
- [0168] 타우에 대한 결합에 대해 5G8과 경쟁하고/하거나, 5G8과 동일한 또는 중첩하는 에피토프에 결합하는 추가적인 항체는 6A10, 8A4, 7G6 및 3D6이라 지칭되어 단리되고, 동일한 명칭의 하이브리도마에 의해 제조된다. 6A10은 각각 서열번호 49 및 서열번호 50을 특징으로 하는 가변 중쇄 및 경쇄 영역을 갖고, 마우스 아이소타입 IgG1/카파를 갖는다. 6A10은 각각 서열번호 63 및 서열번호 64를 특징으로 하는 (신호 웨بت아이드의 절단 후) 성숙 가변 중쇄 및 경쇄 영역을 갖는다. 문맥으로부터 달리 명확하지 않는 한, 6A10의 언급은 이 항체의 임의의 마우스, 키메라, 비니어드 및 인간화된 형태를 언급하는 것으로 이해되어야 한다. 항체는 [DEPOSIT NUMBER]로 기탁되었다. 6A10은 인산화된 및 비인산화된 타우 둘 다, 비병리학적 및 병리학적 형태 둘 다 및 타우의 입체형태, 및 타우의 미스풀딩된/옹집된 형태에 결합하는 이의 능력을 추가로 특징으로 한다.
- [0169] 7G6은 각각 서열번호 51 및 서열번호 52를 특징으로 하는 가변 중쇄 및 경쇄 영역을 갖고, 마우스 아이소타입

IgG2b/카파를 갖는다. 7G6은 각각 서열번호 119 및 서열번호 120을 특징으로 하는 (신호 펩타이드의 절단 후) 성숙 가변 중쇄 및 경쇄 영역을 갖는다. 문맥으로부터 달리 명확하지 않는 한, 7G6의 언급은 이 항체의 임의의 마우스, 키메라, 비니어드 및 인간화된 형태를 언급한다고 이해되어야 한다. 7G6은 [DEPOSIT NUMBER]로 수탁된다. 7G6은 포스포릴화 및 비포스포릴화 타우 둘 다, 타우의 비병리학적 및 병리학적 형태 및 구성 둘 다, 및 타우의 미스폴딩된/응집된 형태에 결합하는 이의 능력을 추가로 특징으로 한다.

[0170] 8A4는 각각 서열번호 53 및 서열번호 54를 특징으로 하는 가변 중쇄 및 경쇄 영역을 갖고, 마우스 아이소타입 IgG1/카파를 갖는다. 8A4는 각각 서열번호 91 및 서열번호 92를 특징으로 하는 (신호 펩타이드의 절단 후) 성숙 가변 중쇄 및 경쇄 영역을 갖는다. 문맥으로부터 달리 명확하지 않는 한, 8A4의 언급은 이 항체의 임의의 마우스, 키메라, 비니어드 및 인간화된 형태를 언급한다고 이해되어야 한다. 8A4는 [DEPOSIT NUMBER]로 수탁된다. 8A4는 포스포릴화 및 비포스포릴화 타우 둘 다, 타우의 비병리학적 및 병리학적 형태 및 구성 둘 다, 및 타우의 미스폴딩된/응집된 형태에 결합하는 이의 능력을 추가로 특징으로 한다.

[0171] 3D6은 각각 서열번호 55 및 서열번호 59를 특징으로 하는 성숙 가변 중쇄 및 경쇄 영역을 갖고, 마우스 아이소타입 IgG1 카파를 갖는다. 3D6의 경우, 3개의 중쇄 CDR은 카밧/쵸티아 컴포지트(서열번호 56, 57 및 58)에 의해 정의된 바와 같고, 3개의 경쇄 CDR은 카밧(서열번호 60, 61 및 62)에 의해 정의된 바와 같다. 3D6 및 이의 인간화된 변이체의 경우, 제PCT/IB2017/052544호(모든 목적을 위해 그 전문이 참고로 포함됨)를 참조한다. 문맥으로부터 달리 명확하지 않는 한, 3D6의 언급은 이 항체의 임의의 마우스, 키메라, 비니어드 및 인간화된 형태를 언급한다고 이해되어야 한다. 3D6은 [DEPOSIT NUMBER]로 수탁된다. 3D6은 포스포릴화 및 비포스포릴화 타우 둘 다, 타우의 비병리학적 및 병리학적 형태 및 구성 둘 다, 및 타우의 미스폴딩된/응집된 형태에 결합하는 이의 능력을 추가로 특징으로 한다.

[0172] 임의로, 본 발명의 항체는 제PCT/IB2017/052544호에 개시된 바와 같은 6A10 항체를 포함하지 않는다. 임의로, 본 발명의 항체는 8A4 항체를 포함하지 않는다. 임의로, 본 발명의 항체는 7G6 항체를 포함하지 않는다. 임의로, 본 발명의 항체는 제PCT/IB2017/052544호에 개시된 바와 같은 3D6 항체를 포함하지 않는다.

[0173] 본 발명의 몇몇 항체는 5G8, 6A10, 8A4, 7G6 또는 3D6이라 지칭된 항체와 동일한 또는 중첩하는 에피토프에 결합한다. 5G8의 중쇄 및 경쇄 성숙 가변 영역의 서열은 각각 서열번호 7 및 8이라 지칭된다. 6A10의 중쇄 및 경쇄 성숙 가변 영역의 서열은 각각 서열번호 63 및 64라 지칭된다. 8A4의 중쇄 및 경쇄 성숙 가변 영역의 서열은 각각 서열번호 91 및 92라 지칭된다. 7G6의 중쇄 및 경쇄 성숙 가변 영역의 서열은 각각 서열번호 119 및 120이라 지칭된다. 3D6의 중쇄 및 경쇄 성숙 가변 영역의 서열은 각각 서열번호 55 및 59라 지칭된다. 이러한 결합 특이성을 갖는 다른 항체는 마우스를 원하는 에피토프를 포함하는 타우 또는 이의 부분에 의해 면역화하고, 임의로 마우스 5G8, 6A10, 8A4, 7G6 또는 3D6의 가변 영역을 갖는 항체(IgG1 카파)와의 경쟁에서 타우에 대한 결합에 대해 생성된 항체를 스크리닝함으로써 제조될 수 있다. 원하는 에피토프를 포함하는 타우의 단편은 단편에 대한 항체 반응을 유발하도록 돋는 캐리어에 연결되고/되거나, 이러한 반응을 유발하도록 돋는 애쥬번트와 조합될 수 있다. 이러한 항체는 특정한 잔기의 돌연변이체와 비교하여 타우 또는 이의 단편에 대한 차등 결합에 대해 스크리닝될 수 있다. 이러한 돌연변이체에 대한 스크리닝은 결합 특이성을 더 정확하게 한정하여서, 결합이 특정한 잔기의 돌연변이유발에 의해 저해되고, 다른 예시된 항체의 기능적 특성을 공유할 것 같은 항체의 확인을 허용한다. 돌연변이는 표적에 걸쳐 또는 에피토프가 있는 것으로 공지된 이의 섹션에 걸쳐 한 번에, 또는 더 광범위하게 떨어진 간격으로 알라닌(또는 알라닌이 이미 존재하는 경우 세린) 하나의 잔기에 의한 체계적인 대체 치환일 수 있다. 돌연변이의 동일한 세트가 2개의 항체의 결합을 유의미하게 감소시키는 경우, 2개의 항체는 동일한 에피토프에 결합한다.

[0174] 선택된 젖과 항체(예를 들어, 5G8, 6A10, 8A4, 7G6 또는 3D6)의 결합 특이성을 갖는 항체는 파지 디스플레이 방법의 변형을 이용하여 또한 제조될 수 있다. WO 92/20791(Winter)을 참조한다. 이 방법은 인간 항체를 제조하는데 특히 적합하다. 이 방법에서, 선택된 젖과 항체의 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 중 어느 하나는 출발 재료로서 사용된다. 예를 들어 경쇄 가변 영역이 출발 재료로서 선택되는 경우, 구성원이 동일한 경쇄 가변 영역(즉, 젖과 출발 재료) 및 상이한 중쇄 가변 영역을 디스플레이하는 파지 라이브러리가 구성된다. 중쇄 가변 영역은 예를 들어 재배열된 인간 중쇄 가변 영역의 라이브러리로부터 얻어질 수 있다. 타우 또는 이의 단편에 대한 강한 특이적 결합(예를 들어, 적어도  $10^8$  및 바람직하게는 적어도  $10^9 M^{-1}$ )을 나타내는 파지가 선택된다. 이후, 이 파지로부터의 중쇄 가변 영역은 추가의 파지 라이브러리를 구성하기 위한 출발 재료로서 작용한다. 이 라이브러리에서, 각각의 파지는 동일한 중쇄 가변 영역(즉, 제1 디스플레이 라이브러리로부터 확인된 영역) 및 상이한 경쇄 가변 영역을 디스플레이한다. 경쇄 가변 영역은 예를 들어 재배열된 인간 가변 경쇄 영역의 라이브러리로부터

터 얻어질 수 있다. 다시, 타우 또는 이의 단편에 대한 강한 특이적 결합을 보여주는 과자가 선택된다. 생성된 항체는 보통 젖과 출발 재료와 동일한 또는 유사한 에피토프 특이성을 갖는다.

[0175] 5G8의 중쇄의 카밧/쵸티아 컴포지트 CDR은 각각 서열번호 11, 12 및 13으로 지정되고, 5G8의 경쇄의 카밧 CDR은 각각 서열번호 14, 15 및 16으로 지정된다.

[0176] 표 2는 카밧, 쵸티아, 쵸티아 및 카밧의 컴포지트(또한 본 명세서에서 "카밧/쵸티아 컴포지트"라 칭함), AbM 및 컨택트에 의해 정의된 바와 같은 5G8 CDR을 나타낸다.

## 표 2

카밧, 쵸티아, 쵸티아 및 카밧의 컴포지트, AbM 및 컨택트에 의해 정의된 바와 같은 5G8 CDR

투프	카밧	쵸티아	쵸티아 및 카밧의 컴포지트	AbM	컨택트
L1	L24--L34 서열 번호 14	L24--L34 서열 번호 14	L24--L34 서열 번호 14	L24--L34 서열 번호 14	L30--L36 서열 번호 24
L2	L50--L56 서열 번호 15	L50--L56 서열 번호 15	L50--L56 서열 번호 15	L50--L56 서열 번호 15	L46--L55 서열 번호 25
L3	L89--L97 서열 번호 16	L89--L97 서열 번호 16	L89--L97 서열 번호 16	L89--L97 서열 번호 16	L89--L96 서열 번호 26
H1	H31--H35B 서열 번호 17	H26--H32 서열 번호 18	H26--H35B 서열 번호 11	H26--H35B 서열 번호 11	H30--H35B 서열 번호 19
H2	H50--H65 서열 번호 12	H52--H56 서열 번호 20	H50--H65 서열 번호 12	H50--H58 서열 번호 21	H47--H58 서열 번호 22
H3	H95--H102 서열 번호 13	H95--H102 서열 번호 13	H95--H102 서열 번호 13	H95--H102 서열 번호 13	H93--H101 서열 번호 23

[0177]

[0178] 6A10의 중쇄의 카밧/쵸티아 컴포지트 CDR은 각각 서열번호 65 내지 67이라 지칭되고, 6A10의 경쇄의 카밧 CDR은 각각 서열번호 68 내지 70이라 지칭된다.

[0179]

표 3은 카밧, 쵸티아, 쵸티아 및 카밧의 컴포지트(본 명세서에서 "카밧/쵸티아 컴포지트"라고도 불림), AbM 및 컨택트에 의해 정의된 바와 같은 6A10 CDR을 나타낸다.

### 표 3

카밧, 츄티아, 츄티아 및 카밧의 컴포지트, AbM 및 컨택트에 의해 정의된 바와 같은 6A10 CDR

루프	카밧	츄티아	츄티아 및 카밧의 컴포지트	AbM	컨택트
L1	L24—L34 서열 번호 68	L24—L34 서열 번호 68	L24—L34 서열 번호 68	L24—L34 서열 번호 68	L30—L36 서열 번호 78
L2	L50—L56 서열 번호 60	L50—L56 서열 번호 60	L50—L56 서열 번호 60	L50—L56 서열 번호 60	L46—L55 서열 번호 70
L3	L89—L97 서열 번호 70	L89—L97 서열 번호 70	L89—L97 서열 번호 70	L89—L97 서열 번호 70	L89—L96 서열 번호 80
H1	H31—H35B 서열 번호 71	H26—H32..H34* 서열 번호 72	H26—H35B* 서열 번호 65	H26—H35B 서열 번호 65	H30—H35B 서열 번호 73
H2	H50—H65 서열 번호 66	H52—H56 서열 번호 74	H50—H65 서열 번호 66	H50—H58 서열 번호 75	H47—H58 서열 번호 76
H3	H95—H102 서열 번호 67	H95—H102 서열 번호 67	H95—H102 서열 번호 67	H95—H102 서열 번호 67	H93—H101 서열 번호 77

[0180]

[0181] 8A4의 중쇄의 카밧/츄티아 컴포지트 CDR은 각각 서열번호 93 내지 95라 지칭되고, 8A4의 경쇄의 카밧 CDR은 각각 서열번호 96 내지 98이라 지칭된다.

[0182]

표 4는 카밧, 츄티아, 츄티아 및 카밧의 컴포지트(본 명세서에서 "카밧/츄티아 컴포지트"라고도 불림), AbM 및 컨택트에 의해 정의된 바와 같은 8A4 CDR을 나타낸다.

### 표 4

카밧, 츄티아, 츄티아 및 카밧의 컴포지트, AbM 및 컨택트에 의해 정의된 바와 같은 8A4 CDR

루프	카밧	츄티아	츄티아 및 카밧의 컴포지트	AbM	컨택트
L1	L24—L34 서열 번호 96	L24—L34 서열 번호 96	L24—L34 서열 번호 96	L24—L34 서열 번호 96	L30—L36 서열 번호 106
L2	L50—L56 서열 번호 97	L50—L56 서열 번호 97	L50—L56 서열 번호 97	L50—L56 서열 번호 97	L46—L55 서열 번호 107
L3	L89—L97 서열 번호 98	L89—L97 서열 번호 98	L89—L97 서열 번호 98	L89—L97 서열 번호 98	L89—L96 서열 번호 108
H1	H31—H35B 서열 번호 99	H26—H32..H34* 서열 번호 100	H26—H35B* 서열 번호 93	H26—H35B 서열 번호 93	H30—H35B 서열 번호 101
H2	H50—H65 서열 번호 94	H52—H56 서열 번호 102	H50—H65 서열 번호 94	H50—H58 서열 번호 103	H47—H58 서열 번호 104
H3	H95—H102 서열 번호 95	H95—H102 서열 번호 95	H95—H102 서열 번호 95	H95—H102 서열 번호 95	H93—H101 서열 번호 105

[0183]

[0184] 7G6의 중쇄의 카밧/츄티아 컴포지트 CDR은 각각 서열번호 121 내지 123이라 지칭되고, 7G6의 경쇄의 카밧 CDR은 각각 서열번호 124 내지 126이라 지칭된다.

[0185] 표 5는 카밧, 쇼티아, 쇼티아 및 카밧의 컴포지트(본 명세서에서 "카밧/쇼티아 컴포지트"라고도 불림), AbM 및 컨택트에 의해 정의된 바와 같은 7G6 CDR을 나타낸다.

## 표 5

카밧, 쇼티아, 쇼티아 및 카밧의 컴포지트, AbM 및 컨택트에 의해 정의된 바와 같은 7G6 CDR

루프	카밧	쇼티아	쇼티아 및 카밧의 컴포지트	AbM	컨택트
L1	L24--L34 서열 번호 124	L24--L34 서열 번호 124	L24--L34 서열 번호 124	L24--L34 서열 번호 124	L30--L36 서열 번호 134
L2	L50--L56 서열 번호 125	L50--L56 서열 번호 125	L50--L56 서열 번호 125	L50--L56 서열 번호 125	L46--L55 서열 번호 135
L3	L89--L97 서열 번호 126	L89--L97 서열 번호 126	L89--L97 서열 번호 126	L89--L97 서열 번호 126	L89--L96 서열 번호 136
H1	H31--H35B 서열 번호 127	H26--H32..H34* 서열 번호 128	H26--H35B* 서열 번호 121	H26--H35B 서열 번호 121	H30--H35B 서열 번호 129
H2	H50--H65 서열 번호 122	H52--H56 서열 번호 130	H50--H65 서열 번호 122	H50--H58 서열 번호 131	H47--H58 서열 번호 132
H3	H95--H102 서열 번호 123	H95--H102 서열 번호 123	H95--H102 서열 번호 123	H95--H102 서열 번호 123	H93--H101 서열 번호 133

[0186]

[0187] 다른 항체는 예시적인 항체, 예컨대, 5G8, 6A10, 8A4, 7G6 또는 3D6의 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 cDNA의 돌연변이유발에 의해 얻어질 수 있다. 성숙 중쇄 및/또는 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열에서 5G8, 6A10, 8A4 또는 7G6과 적어도 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일하고, 이의 기능적 특성을 유지하고/하거나, 적은 수의 기능적으로 중요하지 않은 아미노산 치환(예를 들어, 보존적 치환), 결실 또는 삽입으로 각각의 항체와 다른 단일클론 항체는 또한 본 발명에 포함된다. 5G8, 6A10, 8A4 또는 7G6의 상응하는 CDR과 90%, 95%, 99% 또는 100% 동일한, 임의의 종래의 정의, 그러나 바람직하게는 카밧에 의해 정의된 바와 같은, 적어도 하나 또는 모든 6개의 CDR(들)을 갖는 단일클론 항체는 또한 포함된다.

[0188]

본 발명은 또한 전부 또는 실질적으로 5G8, 6A10, 8A4 또는 7G6으로부터의 CDR의 일부 또는 전부(예를 들어, 3개, 4개, 5개 및 6개)를 갖는 항체를 제공한다. 이러한 항체는 전부 또는 실질적으로 5G8, 6A10, 8A4 또는 7G6의 중쇄 가변 영역으로부터의 적어도 2개 및 보통 모든 3개의 CDR을 갖는 중쇄 가변 영역 및/또는 전부 또는 실질적으로 5G8, 6A10, 8A4 또는 7G6의 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 2개 및 보통 모든 3개의 CDR을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함할 수 있다. 항체는 중쇄 및 경쇄 둘 다를 포함할 수 있다. (카밧에 의해 정의될 때) CDR-H2가 6개 이하, 5개, 4개, 3개, 2개 또는 1개의 치환, 삽입 또는 결실을 가질 수 있다는 것을 제외하고, 이것이 4개 이하, 3개, 2개 또는 1개의 치환, 삽입 또는 결실을 함유할 때, CDR은 실질적으로 상응하는 5G8, 6A10, 8A4 또는 7G6 CDR 유래이다. 이러한 항체는 성숙 중쇄 및/또는 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열에서 5G8, 6A10, 8A4 또는 7G6과 적어도 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 동일성을 가질 수 있고, 이의 기능적 특성을 유지하고/하거나, 적은 수의 기능적으로 중요하지 않은 아미노산 치환(예를 들어, 보존적 치환), 결실 또는 삽입으로 5G8과 다르다.

[0189]

이러한 검정에 의해 확인된 몇몇 항체는 타우의 단량체, 미스풀딩된, 응집된, 인산화된 또는 비인산화된 형태에 또는 달리 결합할 수 있다. 마찬가지로, 몇몇 항체는 비병리학적 및 병리학적 형태 및 타우의 입체형태에서 면역반응성이다.

[0190]

### B. 비인간 항체

[0191]

타우 또는 이의 단편에 대한 다른 비인간 항체, 예를 들어, 췌과, 기니아 피그, 영장류, 토끼 또는 랙트의 제조는 예를 들어 타우 또는 이의 단편에 의해 동물을 면역화함으로써 탈성될 수 있다. 문헌[Harlow & Lane, *Antibodies, A Laboratory Manual* (CSHP NY, 1988)(모든 목적을 위해 참조로 포함됨)]을 참조한다. 이러한 면

역원은 천연 공급원으로부터, 웨타이드 합성에 의해 또는 재조합 발현에 의해 얻어질 수 있다. 임의로, 면역원은 운반 단백질과 융합되어 또는 달리 복합체화되어 투여될 수 있다. 임의로, 면역원은 애쥬번트와 투여될 수 있다. 애쥬번트의 몇몇 유형은 하기 기재된 바대로 사용될 수 있다. 완전 프로인트 애쥬번트, 이어서 불완전 애쥬번트는 실험실 동물의 면역화에 바람직하다. 토키 또는 기니아 피그는 통상적으로 다중클론 항체를 제조하기 위해 사용된다. 마우스는 통상적으로 단일클론 항체를 제조하기 위해 사용된다. 항체는 타우 또는 타우 내의 에피토프에 대한 특이적 결합에 대해 스크리닝된다. 이러한 스크리닝은 타우 변이체의 수집에 대해 항체의 결합을 결정하고, 어떠한 타우 변이체가 항체에 결합하는지를 결정함으로써 달성될 수 있다. 결합은 예를 들어 웨스턴 블로트, FACS 또는 ELISA에 의해 평가될 수 있다.

### C. 인간화된 항체

인간화된 항체는 비인간 "도너" 항체로부터의 CDR이 인간 "엑셉터" 항체 서열로 그래프팅된 유전자 조작된 항체이다(예를 들어, US 5,530,101 및 5,585,089(Queen); US 5,225,539(Winter); US 6,407,213(Carter); US 5,859,205(Adair); 및 US 6,881,557(Foote) 참조). 엑셉터 항체 서열은 예를 들어 성숙 인간 항체 서열, 이러한 서열의 컴포지트, 인간 항체 서열의 공통 서열 또는 생식선 영역 서열일 수 있다. 따라서, 인간화된 항체는 전부 또는 실질적으로 도너 항체로부터의 적어도 3개, 4개, 5개 또는 모든 CDR 및 존재하는 경우 전부 또는 실질적으로 인간 항체 서열로부터의 가변 영역 프레임워크 서열 및 불변 영역을 갖는 항체이다. 유사하게, 인간화된 중쇄는 전부 또는 실질적으로 도너 항체 중쇄로부터의 적어도 1개, 2개 및 보통 모든 3개의 CDR, 및 존재하는 경우 실질적으로 인간 중쇄 가변 영역 프레임워크 및 불변 영역 서열로부터의 중쇄 가변 영역 프레임워크 서열 및 중쇄 불변 영역을 갖는다. 유사하게, 인간화된 경쇄는 전부 또는 실질적으로 도너 항체 경쇄로부터의 적어도 1개, 2개 및 보통 모든 3개의 CDR, 및 존재하는 경우 실질적으로 인간 경쇄 가변 영역 프레임워크 및 불변 영역 서열로부터의 경쇄 가변 영역 프레임워크 서열 및 경쇄 불변 영역을 갖는다. 나노바디 및 dAb 이외에, 인간화된 항체는 인간화된 중쇄 및 인간화된 경쇄를 포함한다. 인간화된 항체에서의 CDR은 (임의의 종래의 정의에 의해 정의된 바대로, 그러나 바람직하게는 카밧에 의해 정의된) 상응하는 잔기의 적어도 85%, 90%, 95% 또는 100%가 각각의 CDR 사이에 동일할 때 실질적으로 비인간 항체에서 상응하는 CDR 유래이다. 항체 사슬의 가변 영역 프레임워크 서열 또는 항체 사슬의 불변 영역은 카밧에 의해 정의된 상응하는 잔기의 적어도 85%, 90%, 95% 또는 100%가 동일할 때 실질적으로 각각 인간 가변 영역 프레임워크 서열 또는 인간 불변 영역 유래이다. 인간화된 항체의 2014 세계보건기구(WHO) 국제 일반명(INN) 정의 하에 인간화로 분류되기 위해, 항체는 인간 생식선 항체 서열과 적어도 85%의 동일성(즉, 체세포 초돌연변이 전에)을 가져야 한다. 혼합된 항체는 하나의 항체 사슬(예를 들어, 중쇄)이 한계치를 만족시키지만, 다른 사슬(예를 들어, 경쇄)이 한계치를 만족시키지 않는 항체이다. 사슬 둘 다에 대한 가변 프레임워크 영역이 몇몇 젖과 역돌연변이에 의해 실질적으로 인간이더라도, 사슬 중 어느 것도 한계치를 만족시키지 않는 경우, 항체는 키메라로 분류된다. 문헌[Jones et al. (2016) The INNs and outs of antibody nonproprietary names, mAbs 8:1, 1-9, DOI: 10.1080/19420862.2015.1114320]을 참조한다. 또한 "WHO-INN: 생물학적 및 생명공학 물질에 대한 국제 일반명(INN) (리뷰)" (인터넷) 2014. (<http://www.who.int/medicines/services/inn/BioRev2014.pdf>로부터 이용 가능)(본 명세서에 참고로 포함됨) 을 참조한다. 의심을 피하기 위해, 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "인간화"는 인간화된 항체의 2014 WHO INN 정의로 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 본 명세서에 제공된 인간화된 항체 중 몇몇은 인간 생식선 서열과 적어도 85%의 서열 동일성을 갖고, 본 명세서에 제공된 인간화된 항체 중 몇몇은 인간 생식선 서열과 85% 미만의 서열 동일성을 갖고다. 본 명세서에 제공된 인간화된 항체의 중쇄 중 몇몇은 예를 들어 약 60% 내지 69%, 70% 내지 79%, 80% 내지 84% 또는 85% 내지 89%의 범위로 인간 생식선 서열과 약 60% 내지 100%의 서열 동일성을 갖는다. 몇몇 중쇄는 2014 WHO INN 정의 하에 해당하고, 인간 생식선 서열과 예를 들어 약 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81% 또는 82%, 83% 또는 84%의 서열 동일성을 갖는 한편, 다른 중쇄는 2014 WHO INN 정의를 충족하고, 인간 생식선 서열과 약 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 이것 초과의 서열 동일성을 갖는다. 본 명세서에 제공된 인간화된 항체의 경쇄 중 몇몇은 예를 들어 약 80% 내지 84% 또는 85% 내지 89%의 범위로 인간 생식선 서열과 약 60% 내지 100%의 서열 동일성을 갖는다. 몇몇 경쇄는 2014 WHO INN 정의 하에 해당하고, 인간 생식선 서열과 예를 들어 약 81%, 82%, 83% 또는 84%의 서열 동일성을 갖는 한편, 다른 경쇄는 2014 WHO INN 정의를 충족하고, 인간 생식선 서열과 약 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 이것 초과의 서열 동일성을 갖는다. 2014 WHO INN 정의 하에 "키메라"인 본 명세서에 제공된 몇몇 인간화된 항체는 인간 생식선 서열과 85% 미만의 동일성을 갖는 경쇄와 쌍을 지은 인간 생식선 서열과 85% 미만의 동일성을 갖는 중쇄를 갖는다. 본 명세서에 제공된 몇몇 인간화된 항체는 예를 들어 인간 생식선 서열과 85% 미만의 서열 동일성을 갖는 경쇄와 쌍을 지은 인간 생식선 서열과 적어도 85%의 서열 동일성을 갖는 중쇄를 갖거나, 그 반대로 2014 WHO INN 정의 하에 "혼합"된다. 본 명세서에 제공된 몇몇 인간화된 항체는 "인

간화된"의 2014 WHO INN 정의를 충족하고, 인간 생식선 서열과 적어도 85%의 서열 동일성을 갖는 경쇄와 쌍을 지은 인간 생식선 서열과 적어도 85%의 서열 동일성을 갖는 중쇄를 갖는다. "인간화된"의 2014 WHO INN 정의를 충족하는 예시적인 5G8 항체는 서열번호 41, 서열번호 42, 서열번호 43, 서열번호 45 또는 서열번호 46의 아미노산 서열을 갖는 성숙 경쇄 서열과 쌍을 지은 서열번호 39의 아미노산 서열을 갖는 성숙 중쇄를 갖는 항체를 포함한다. 본 발명의 추가적인 인간화된 5G8 항체는 서열번호 41 내지 46 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖는 성숙 경쇄와 쌍을 지은 서열번호 33 내지 40 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖는 성숙 중쇄를 갖는 항체를 포함한다. 본 발명의 인간화된 6A10 항체는 서열번호 88 내지 90 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖는 성숙 경쇄와 쌍을 지은 서열번호 85 내지 87 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖는 성숙 중쇄를 갖는 항체를 포함한다. 본 발명의 인간화된 8A4 항체는 서열번호 116 내지 118 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖는 성숙 경쇄와 쌍을 지은 서열번호 113 내지 115 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖는 성숙 중쇄를 갖는 항체를 포함한다. 본 발명의 인간화된 7G6 항체는 서열번호 141 내지 148 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖는 성숙 경쇄와 쌍을 지은 서열번호 139 내지 140 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖는 성숙 중쇄를 갖는 항체를 포함한다.

[0194] 인간화된 항체가 대개 마우스 항체로부터 (임의의 종래의 정의에 의해 정의되지만, 바람직하게는 카밧에 의해 정의된 바와 같은) 모든 6개의 CDR을 도입하지만, 이들은 또한 마우스 항체로부터 전부가 아닌 CDR(예를 들어, 적어도 3개, 4개 또는 5개의 CDR)에 의해 제조될 수 있다(예를 들어, 문헌[Pascalis et al., *J. Immunol.* 169:3076, 2002; Vajdos et al., *J. of Mol. Biol.*, 320: 415-428, 2002; Iwahashi et al., *Mol. Immunol.* 36:1079-1091, 1999; Tamura et al., *J. Immunol.*, 164:1432-1441, 2000]) 참조.

[0195] 몇몇 항체에서, CDR의 오직 일부, 즉, SDR이라 불리는, 결합에 필요한 CDR 잔기의 부분집합은 인간화된 항체에서의 결합을 보유하는 데 필요하다. SDR에 없고 항원과 접촉하지 않는 CDR 잔기는 분자 모델링에 의해 및/또는 경험적으로, 또는 문헌[Gonzales et al., *Mol. Immunol.* 41: 863, 2004]에 기재된 바대로 췈티아 초가변 루프 밖에 있는 카밧 CDR의 영역(Chothia, *J. Mol. Biol.* 196:901, 1987)으로부터 이전의 연구(예를 들어, CDR H2에서의 잔기 H60-H65는 대개 필요하지 않음)에 기초하여 확인될 수 있다. 하나 초파의 도너 CDR 잔기가 부재하거나, 전체 도너 CDR이 생략된 위치에서의 이러한 인간화된 항체에서, 위치를 점유하는 아미노산은 억셉터 항체 서열에서 (카밧 넘버링에 의해) 상응하는 위치를 점유하는 아미노산일 수 있다. CDR에서의 도너 아미노산이 포함되기 위한 억셉터의 이러한 치환의 수는 경쟁하는 고려사항의 균형을 반영한다. 이러한 치환은 인간화된 항체에서 마우스 아미노산의 수를 감소시키고, 결과적으로 잠재적인 면역원성을 감소시키고/시키거나, "인간화"의 WHO INN 정의를 충족시키는 데 잠재적으로 유리하다. 그러나, 치환은 또한 친화도의 변경을 발생시킬 수 있고, 친화도의 유의미한 감소는 바람직하게는 회피된다. 치환하기 위한 CDR 및 아미노산 내의 치환에 대한 위치는 또한 경험적으로 선택될 수 있다.

[0196] 인간 억셉터 항체 서열은 임의로 도너 항체 사슬의 인간 억셉터 서열 가변 영역 프레임워크와 상응하는 가변 영역 프레임워크 사이에 높은 정도의 서열 동일성(예를 들어, 65% 내지 85%의 동일성)을 제공하도록 많은 공지된 인간 항체 서열 중에서 선택될 수 있다.

[0197] 5G8 중쇄에 대한 억셉터 서열의 예는 NCBI 수탁 코드 4YHM\_H를 갖는 인간화된 항-다비가트란 aDabi-Fab2b-VH(서열번호 28)이다. 5G8 중쇄에 대한 억셉터 서열의 또 다른 예는 NCBI 수탁 코드 P01743.2를 갖는 인간 생식선 유전자 IGHV1-46(서열번호 29)이다. 5G8 경쇄에 대한 억셉터 서열의 예는 NCBI 수탁 코드 4YHM\_L을 갖는 인간화된 항-다비가트란 aDabi-Fab2b-VL(서열번호 31)이다. 5G8 경쇄에 대한 억셉터 서열의 또 다른 예는 수탁 코드 A2NJV5.2를 갖는 인간 생식선 유전자 IGKV2-29(서열번호 32)이다.

[0198] 6A10 중쇄에 대한 억셉터 서열의 예는 수탁 번호 ACR16112를 갖는 인간 중쇄 가변 영역(서열번호 81)이다. 6A10 경쇄에 대한 억셉터 서열의 예는 수탁 번호 ABC66863을 갖는 인간 카파 경쇄 가변 영역(서열번호 83)이다.

[0199] 8A4 중쇄에 대한 억셉터 서열의 예는 수탁 번호 ADU57742를 갖는 인간 중쇄 가변 영역(서열번호 110)이다. 8A4 경쇄에 대한 억셉터 서열의 예는 수탁 번호 ABA26100을 갖는 인간 카파 경쇄 가변 영역(서열번호 112)이다.

[0200] 7G6 중쇄에 대한 억셉터 서열의 예는 수탁 번호 PDB 3UOT\_VH를 갖는 인간 항체의 VH 영역(서열번호 137)이다. 7G6 경쇄에 대한 억셉터 서열의 예는 수탁 번호 PDB 3UOT\_VL을 갖는 인간 항체의 VL 영역(서열번호 138)이다.

[0201] 하나 초파의 인간 억셉터 항체 서열이 선택되면, 이 억셉터의 컴포지트 또는 하이브리드를 사용할 수 있고, 인간화된 경쇄 및 중쇄 가변 영역에서 상이한 위치에서 사용된 아미노산은 사용된 임의의 인간 억셉터 항체 서열로부터 취해질 수 있다.

[0202] 인간 가변 영역 프레임워크 잔기로부터의 소정의 아미노산은 CDR 입체형태에 대한 이의 가능한 영향 및/또는 항

원에 대한 결합에 기초하여 치환에 대해 선택될 수 있다. 이러한 가능한 영향의 조사는 모델링, 특정한 위치에 서의 아미노산의 특징의 검사 또는 특정한 아미노산의 치환 또는 돌연변이유발의 효과의 경험적 관찰에 의한다.

- [0203] 예를 들어, 아미노산이 젖과 가변 영역 프레임워크 잔기와 선택된 인간 가변 영역 프레임워크 잔기 사이에 다른 경우, 아미노산이
- (1) 직접적으로 항원에 비공유로 결합하거나;
  - (2) 카밧이 아닌 쿄티아에 의해 정의된 바와 같이 CDR 영역에 인접하거나 CDR 내이고;
  - (3) (예를 들어, 상동성의 공지된 면역글로불린 사슬이 해결된 구조에서 경쇄 또는 중쇄를 모델링함으로써 확인된) 달리 (예를 들어, CDR 영역의 약 6Å 내인) CDR 영역과 상호작용하거나;
- [0207] (4) VL-VH 계면에서 참여하는 잔기라는 것을 제외하고는, 이것이 합당하게 예상될 때, 인간 프레임워크 아미노산은 마우스 항체로부터 동등한 프레임워크 아미노산에 의해 치환될 수 있다.
- [0208] 본 발명은 8개의 예시된 인간화된 중쇄 성숙 가변 영역(hu5G8-VH\_v1(서열번호 33), hu5G8-VH\_v2(서열번호 34), hu5G8-VH\_v3(서열번호 35), hu5G8-VH\_v4(서열번호 36), hu5G8-VH\_v5(서열번호 37), hu5G8-VH\_v6(서열번호 38), hu5G8-VH\_v7(서열번호 39) 및 hu5G8-VH\_v8(서열번호 40)), 및 6개의 예시된 인간화된 경쇄 성숙 가변 영역(hu5G8-VL\_v1(서열번호 41), hu5G8-VL\_v2(서열번호 42), hu5G8-VL\_v3(서열번호 43), hu5G8-VL\_v4(서열번호 44), hu5G8-VL\_v5(서열번호 45) 및 hu5G8-VL\_v6(서열번호 46))을 포함하는 젖과 5G8 항체의 인간화된 형태를 제공한다.
- [0209] 본 발명은 3개의 예시된 인간화된 중쇄 성숙 가변 영역(hu6A10-VH\_v1(서열번호 85), hu6A10-VH\_v2(서열번호 86) 및 hu6A10-VH\_v3(서열번호 87)), 및 3개의 예시된 인간화된 경쇄 성숙 가변 영역(hu6A10-VL\_v1(서열번호 88), hu6A10-VL\_v2(서열번호 89) 및 hu6A10-VL\_v3(서열번호 90))을 포함하는 젖과 6A10 항체의 인간화된 형태를 제공한다.
- [0210] 본 발명은 3개의 예시된 인간화된 중쇄 성숙 가변 영역(hu8A4-VH\_v1(서열번호 113), hu8A4-VH\_v2(서열번호 114) 및 hu8A4-VH\_v3(서열번호 115)), 및 3개의 예시된 인간화된 경쇄 성숙 가변 영역(hu8A4-VL\_v1(서열번호 116), hu8A4-VL\_v2(서열번호 117) 및 hu8A4-VL\_v3(서열번호 118))을 포함하는 젖과 8A4 항체의 인간화된 형태를 제공한다.
- [0211] 본 발명은 2개의 예시된 인간화된 중쇄 성숙 가변 영역(hu7G6-VH\_v1(서열번호 139) 및 hu7G6-VH\_v2(서열번호 140), 및 8개의 예시된 인간화된 경쇄 성숙 가변 영역(hu7G6-VL\_v1(서열번호 141), hu7G6-VL\_v2(서열번호 142), hu7G6-VL\_v3(서열번호 143), hu7G6-VL\_v4(서열번호 144), hu7G6-VL\_v5(서열번호 145), hu7G6-VL\_v6(서열번호 146), hu7G6-VL\_v7(서열번호 147) 및 hu7G6-VL\_v8(서열번호 148))을 포함하는 젖과 7G6 항체의 인간화된 형태를 제공한다.
- [0212] 실시형태에서, 인간화된 서열은 QuikChange 부위 지정 돌연변이유발을 이용하여 다수의 돌연변이, 결실 및 삽입의 도입을 허용하는 2단계 PCR 프로토콜을 이용하여 생성된다[Wang, W. and Malcolm, B.A. (1999) BioTechniques 26:680-682].
- [0213] US 5,530,101(Queen)에 의해 정의된 바와 같은 종류 (1) 내지 (3)으로부터의 프레임워크 잔기는 때때로 전형적 및 비니어드 잔기라 대안적으로 칭해진다. CDR 루프의 입체형태를 한정하는 것을 돋는 프레임워크 잔기는 때때로 전형적 잔기라 칭해진다(Chothia & Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987); Thornton & Martin, *J. Mol. Biol.* 263:800-815 (1996)). 항원-결합 루프 입체형태를 지지하고, 항체 대 항원의 피트의 미세 조정에서 역할을 하는 프레임워크 잔기는 때때로 비니어드 잔기라 칭해진다(Foote & Winter, *J. Mol. Biol.* 224:487-499 (1992)).
- [0214] 치환에 대한 후보인 다른 프레임워크 잔기는 잠재적인 클라이코실화 부위를 생성하는 잔기이다. 치환에 대한 더 다른 후보는 그 위치에서 인간 면역글로불린에 드문 양셉터 인간 프레임워크 아미노산이다. 이 아미노산은 마우스 도너 항체의 동등한 위치 또는 더 통상적인 인간 면역글로불린의 동등한 위치로부터의 아미노산에 의해 치환될 수 있다.
- [0215] 치환에 대한 후보인 다른 프레임워크 잔기는 피로글루타메이트 전환에 대한 가능성을 최소화하기 위해 글루탐산(E)에 의해 대체될 수 있는 N 말단 글루타민 잔기(Q)이다[Y. Diana Liu, et al., 2011, *J. Biol. Chem.*, 286: 11211-11217]. 피로글루타메이트(pE)로의 글루탐산(E) 전환은 글루타민(Q)으로부터보다 더 서서히 발생한다. pE

로의 글루타민 전환에서 1차 아민의 손실 때문에, 항체는 더 산성이 된다. 불완전환 전환은 전하-기반 분석 방법을 이용하여 다수의 피크로서 관찰될 수 있는 항체에서의 이종성을 생성한다. 이종성 차이는 공정 제어의 부족을 나타낼 수 있다. 글루타메이트로의 N 말단 글루타민의 치환을 갖는 예시적인 인간화된 항체는 서열번호 35(hu5G8-VH\_v3), 서열번호 36(hu5G8-VH\_v4), 서열번호 37(hu5G8-VH\_v5), 서열번호 38(hu5G8-VH\_v6) 및 서열번호 40(hu5G8-VH\_v8)이다.

[0216] 예시적인 인간화된 항체는 Hu5G8로 지정된 마우스 5G8의 인간화된 형태이다.

[0217] 마우스 항체 5G8은 각각 서열번호 7 및 서열번호 8을 포함하는 아미노산 서열을 갖는 성숙 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 본 발명은 hu5G8-VH\_v1, hu5G8-VH\_v2, hu5G8-VH\_v3, hu5G8-VH\_v4, hu5G8-VH\_v5, hu5G8-VH\_v6, hu5G8-VH\_v7 및 hu5G8-VH\_v8의 8개의 예시된 인간화된 성숙 중쇄 가변 영역을 제공한다. 본 발명은 추가로 hu5G8-VL\_v1, hu5G8-VL\_v2, hu5G8-VL\_v3, hu5G8-VL\_v4, hu5G8-VL\_v5 및 hu5G8-VL\_v6의 6개의 예시된 인간 성숙 경쇄 가변 영역을 제공한다. 5G8 및 다양한 인간화된 항체의 정렬은 경쇄 가변 영역(표 6 및 도 6) 및 중쇄 가변 영역(표 7 및 도 5)에 대해 기재되어 있다.

[0218] CDR 구성 및/또는 항원에 대한 결합에 대한 가능한 영향, 중쇄와 경쇄 사이의 상호작용의 매개, 불변 영역과의 상호작용, 원하거나 원치 않는 번역 후 변형에 대한 부위라는 것, 인간 가변 영역 서열에서의 이의 위치에 대한 비일상적인 잔기라는 것 및 이에 따라 가능하게는 면역원성이라는 것, 응집 가능성의 획득과 같은 이유로, 및 다른 이유로, 5G8의 하기 23개의 가변 영역 프레임워크 위치는, 실시예 6에 추가로 기재된 바와 같이, 6개의 예시된 인간 성숙 경쇄 가변 영역 및 8개의 예시된 인간 성숙 중쇄 가변 영역에서의 치환에 대한 후보로 고려된다: L2(I2V), L7(T7S), L17(Q17E), L36(Y36L), L45(K45Q), L46(G46R), L70(G70D), H1(Q1E), H11(V11L), H12(K12V), H19(K19R), H20(V20L), H23(K23A), H46(E46D), H48(M48I), H66(K66R), H67(A67V), H71(R71S), H76(S76N), H78(A78V), H80(M80L), H93(T93S 또는 T93A), H94(I94P 또는 I94R).

[0219] 여기서, 그 외로서, 처음에 언급된 잔기는 인간 억셉터 프레임워크로 CDR-H1의 경우에 카밧 CDR 또는 컴포지트 쿤티아-카밧 CDR을 그래프팅함으로써 형성된 인간화된 항체의 잔기이고, 두 번째로 언급된 잔기는 이러한 잔기를 대체하는 것으로 생각되는 잔기이다. 따라서, 가변 영역 프레임워크 내에, 처음에 언급된 잔기는 인간이고, CDR 내에, 처음에 언급된 잔기는 마우스이다.

[0220] 예시된 항체는 hu5G8VH\_v1/ hu5G8VL\_v1, hu5G8VH\_v1/ hu5G8VL\_v2, hu5G8VH\_v1/ hu5G8VL\_v3, hu5G8VH\_v1/ hu5G8VL\_v4, hu5G8VH\_v1/ hu5G8VL\_v5, hu5G8VH\_v1/ hu5G8VL\_v6, hu5G8VH\_v2/ hu5G8VL\_v1, hu5G8VH\_v2/ hu5G8VL\_v2, hu5G8VH\_v2/ hu5G8VL\_v3, hu5G8VH\_v2/ hu5G8VL\_v4, hu5G8VH\_v2/ hu5G8VL\_v5, hu5G8VH\_v2/ hu5G8VL\_v6, hu5G8VH\_v3/ hu5G8VL\_v1, hu5G8VH\_v3/ hu5G8VL\_v2, hu5G8VH\_v3/ hu5G8VL\_v3, hu5G8VH\_v3/ hu5G8VL\_v4, hu5G8VH\_v3/ hu5G8VL\_v5, hu5G8VH\_v3/ hu5G8VL\_v6, hu5G8VH\_v4/ hu5G8VL\_v1, hu5G8VH\_v4/ hu5G8VL\_v2, hu5G8VH\_v4/ hu5G8VL\_v3, hu5G8VH\_v4/ hu5G8VL\_v4, hu5G8VH\_v4/ hu5G8VL\_v5, hu5G8VH\_v4/ hu5G8VL\_v6, hu5G8VH\_v5/ hu5G8VL\_v1, hu5G8VH\_v5/ hu5G8VL\_v2, hu5G8VH\_v5/ hu5G8VL\_v3, hu5G8VH\_v5/ hu5G8VL\_v4, hu5G8VH\_v5/ hu5G8VL\_v5, hu5G8VH\_v5/ hu5G8VL\_v6, hu5G8VH\_v5/ hu5G8VL\_v7, hu5G8VH\_v5/ hu5G8VL\_v8, hu5G8VH\_v6/ hu5G8VL\_v1, hu5G8VH\_v6/ hu5G8VL\_v2, hu5G8VH\_v6/ hu5G8VL\_v3, hu5G8VH\_v6/ hu5G8VL\_v4, hu5G8VH\_v6/ hu5G8VL\_v5, hu5G8VH\_v6/ hu5G8VL\_v6, hu5G8VH\_v6/ hu5G8VL\_v7, hu5G8VH\_v6/ hu5G8VL\_v8, hu5G8VH\_v7/ hu5G8VL\_v1, hu5G8VH\_v7/ hu5G8VL\_v2, hu5G8VH\_v7/ hu5G8VL\_v3, hu5G8VH\_v7/ hu5G8VL\_v4, hu5G8VH\_v7/ hu5G8VL\_v5, hu5G8VH\_v7/ hu5G8VL\_v6, hu5G8VH\_v8/ hu5G8VL\_v1, hu5G8VH\_v8/ hu5G8VL\_v2, hu5G8VH\_v8/ hu5G8VL\_v3, hu5G8VH\_v8/ hu5G8VL\_v4, hu5G8VH\_v8/ hu5G8VL\_v5 또는 hu5G8VH\_v8/ hu5G8VL\_v6과 같은 5G8의 예시된 성숙 중쇄 및 경쇄 가변 영역의 임의의 순열 또는 조합을 포함한다.

[0221] 본 발명은 인간화된 성숙 중쇄 가변 영역이 hu5G8-VH\_v1, hu5G8-VH\_v2, hu5G8-VH\_v3, hu5G8-VH\_v4, hu5G8-VH\_v5, hu5G8-VH\_v6, hu5G8-VH\_v7 및 hu5G8-VH\_v8(서열번호 33 내지 40)과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 동일성을 나타내고, 인간화된 성숙 경쇄 가변 영역이 hu5G8-VL\_v1, hu5G8-VL\_v2, hu5G8-VL\_v3, hu5G8-VL\_v4, hu5G8-VL\_v5 및 hu5G8-VL\_v6(서열번호 41 내지 46)과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 동일성을 나타내는 5G8 인간화된 항체의 변이체를 제공한다. 몇몇 이러한 항체에서, 서열번호 33 내지 40 및 서열번호 41 내지 46에서 발견된 역돌연변이 또는 다른 돌연변이의 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개, 21개, 22개 또는 모든 23개는 보유된다.

[0222] 몇몇 인간화된 5G8 항체에서, 하기 위치 중 적어도 하나는 기재된 바대로 아미노산에 의해 점유되고, H48은 I에 의해 점유되고, H71은 S에 의해 점유되고, H93은 S에 의해 점유되고, H94는 P에 의해 점유된다. 몇몇 인간화된 5G8 항체에서, VH 영역에서의 H48, H71, H93 및 H94 위치는 각각 I, S, S 및 P에 의해 점유된다.

- [0223] 몇몇 인간화된 5G8 항체에서, 하기 위치 중 적어도 하나는 기재된 바대로 아미노산에 의해 점유되고, H1은 E에 의해 점유되고, H48은 I에 의해 점유되고, H71은 S에 의해 점유되고, H93은 S에 의해 점유되고, H94는 P에 의해 점유된다. 몇몇 인간화된 5G8 항체에서, VH 영역에서의 H1, H48, H71, H93 및 H94 위치는 각각 E, I, S, S 및 P에 의해 점유된다.
- [0224] 몇몇 인간화된 5G8 항체에서, 하기 위치 중 적어도 하나는 기재된 바대로 아미노산에 의해 점유되고, H1은 E에 의해 점유되고, H46은 D에 의해 점유되고, H48은 I에 의해 점유되고, H71은 S에 의해 점유되고, H93은 S에 의해 점유되고, H94는 P에 의해 점유된다. 몇몇 인간화된 5G8 항체에서, VH 영역에서의 H1, H46, H48, H71, H93 및 H94 위치는 각각 E, D, I, S, S 및 P에 의해 점유된다.
- [0225] 몇몇 인간화된 5G8 항체에서, 하기 위치 중 적어도 하나는 기재된 바대로 아미노산에 의해 점유되고, H1은 E에 의해 점유되고, H11은 L에 의해 점유되고, H12는 V에 의해 점유되고, H19는 R에 의해 점유되고, H20은 L에 의해 점유되고, H46은 D에 의해 점유되고, H48은 I에 의해 점유되고, H71은 S에 의해 점유되고, H76은 N에 의해 점유되고, H80은 L에 의해 점유되고, H93은 S에 의해 점유되고, H94는 P에 의해 점유된다. 몇몇 인간화된 5G8 항체에서, VH 영역에서의 H1, H11, H12, H19, H20, H46, H48, H71, H76, H80, H93 및 H94 위치는 각각 E, L, V, R, L, D, I, S, N, L, S 및 P에 의해 점유된다.
- [0226] 몇몇 인간화된 5G8 항체에서, 하기 위치 중 적어도 하나는 기재된 바대로 아미노산에 의해 점유되고, H66은 R에 의해 점유되고, H67은 V에 의해 점유되고, H78은 V에 의해 점유된다. 몇몇 인간화된 5G8 항체에서, VH 영역에서의 H66, H67 및 H78 위치는 각각 R, V 및 V에 의해 점유된다.
- [0227] 몇몇 인간화된 5G8 항체에서, 하기 위치 중 적어도 하나는 기재된 바대로 아미노산에 의해 점유되고, H1은 Q 또는 E에 의해 점유되고, H11은 V 또는 L에 의해 점유되고, H12는 K 또는 V에 의해 점유되고, H19는 K 또는 R에 의해 점유되고, H20은 V 또는 L에 의해 점유되고, H23은 K 또는 A에 의해 점유되고, H46은 E 또는 D에 의해 점유되고, H48은 M 또는 I에 의해 점유되고, H66은 K 또는 R에 의해 점유되고, H67은 A 또는 V에 의해 점유되고, H71은 R 또는 S에 의해 점유되고, H76은 S 또는 N에 의해 점유되고, H78은 A 또는 V에 의해 점유되고, H80은 M 또는 L에 의해 점유되고, H93은 T, S 또는 A에 의해 점유되고, H94는 I, P 또는 R에 의해 점유된다.
- [0228] 몇몇 인간화된 5G8 항체에서, VH 영역에서의 H48, H71, H93 및 H94 위치는 hu5G8-VH\_v2에서처럼 각각 I, S, S 및 P에 의해 점유된다. 몇몇 인간화된 5G8 항체에서, VH 영역에서의 H1, H48, H71, H93 및 H94 위치는 hu5G8-VH\_v3에서처럼 각각 E, I, S, S 및 P에 의해 점유된다. 몇몇 인간화된 5G8 항체에서, VH 영역에서의 H1, H46, H48, H71, H93 및 H94 위치는 hu5G8-VH\_v4에서처럼 각각 E, D, I, S, S 및 P에 의해 점유된다. 몇몇 인간화된 5G8 항체에서, VH 영역에서의 H1, H11, H12, H19, H20, H46, H48, H71, H76, H80, H93 및 H94 위치는 hu5G8-VH\_v5에서처럼 각각 E, L, V, R, L, D, I, S, N, L, S 및 P에 의해 점유된다. 몇몇 인간화된 5G8 항체에서, VH 영역에서의 H1, H11, H12, H19, H20, H23, H46, H48, H71, H76, H80, H93 및 H94 위치는 hu5G8-VH\_v6에서처럼 각각 E, L, V, R, L, A, D, I, S, N, L, S 및 P에 의해 점유된다. 몇몇 인간화된 5G8 항체에서, VH 영역에서의 H66, H67, H78, H93 및 H94 위치는 hu5G8-VH\_v7에서처럼 각각 R, V, V, A 및 R에 의해 점유된다. 몇몇 인간화된 5G8 항체에서, VH 영역에서의 H1, H46, H48, H66, H67, H71, H78, H93 및 H94 위치는 hu5G8-VH\_v8에서처럼 각각 E, D, I, R, V, S, V, S 및 P에 의해 점유된다.
- [0229] 몇몇 인간화된 5G8 항체에서, 하기 위치 중 적어도 하나는 기재된 바대로 아미노산에 의해 점유되고, L2는 V에 의해 점유되고, L36은 L에 의해 점유되고, L46은 R에 의해 점유된다. 몇몇 인간화된 5G8 항체에서, VL 영역에서의 L2, L36 및 L46 위치는 각각 V, L 및 R에 의해 점유된다.
- [0230] 몇몇 인간화된 5G8 항체에서, 하기 위치 중 적어도 하나는 기재된 바대로 아미노산에 의해 점유되고, L2는 V에 의해 점유되고, L36은 L에 의해 점유되고, L46은 R에 의해 점유되고, L70은 D에 의해 점유된다. 몇몇 인간화된 5G8 항체에서, VL 영역에서의 L2, L36, L46 및 L70 위치는 각각 V, L, R 및 D에 의해 점유된다.
- [0231] 몇몇 인간화된 5G8 항체에서, 하기 위치 중 적어도 하나는 기재된 바대로 아미노산에 의해 점유되고, L45는 Q에 의해 점유되고 및 L70은 D에 의해 점유된다. 몇몇 인간화된 5G8 항체에서, VL 영역에서의 L45 및 L70 위치는 각각 Q 및 D에 의해 점유된다.
- [0232] 몇몇 인간화된 5G8 항체에서, 하기 위치 중 적어도 하나는 기재된 바대로 아미노산에 의해 점유되고, L2는 I 또는 V에 의해 점유되고, L7은 T 또는 S에 의해 점유되고, L17은 Q 또는 E에 의해 점유되고, L36은 Y 또는 L에 의해 점유되고, L45는 K 또는 Q에 의해 점유되고, L46은 L 또는 R에 의해 점유되고, L70은 G 또는 D에 의해 점유된다.

- [0233] 몇몇 인간화된 5G8 항체에서, VL 영역에서의 L2, L36, L46의 제공된 위치는 hu5G8-VL\_v2에서처럼 각각 V, L 및 R에 의해 점유된다. 몇몇 인간화된 5G8 항체에서, VL 영역에서의 L2, L36, L46 및 L70 위치는 hu5G8-VL\_v3에서처럼 각각 V, L, R 및 D에 의해 점유된다. 몇몇 인간화된 5G8 항체에서, VL 영역에서의 L2, L7, L17, L36, L46 및 L70 위치는 hu5G8-VL\_v4에서처럼 각각 V, S, E, L, R 및 D에 의해 점유된다. 몇몇 인간화된 5G8 항체에서, VL 영역에서의 L45 및 L70 위치는 hu5G8-VL\_v5에서처럼 각각 Q 및 D에 의해 점유된다. 몇몇 인간화된 5G8 항체에서, VL 영역에서의 L2, L36, L45, L46, L70 위치는 hu5G8-VL\_v6에서처럼 각각 V, L, Q, R 및 D에 의해 점유된다.
- [0234] 예시적인 인간화된 항체는 Hu6A10이라 지칭된 마우스 6A10의 인간화된 형태이다.
- [0235] 마우스 항체 6A10은 각각 서열번호 63 및 서열번호 64를 포함하는 아미노산 서열을 갖는 성숙 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 본 발명은 hu6A10-VH\_v1, hu6A10-VH\_v2 및 hu6A10-VH\_v3의 3개의 예시된 인간화된 6A10 성숙 중쇄 가변 영역을 제공한다. 본 발명은 추가로 hu6A10-VL\_v1, hu6A10-VL\_v2 및 hu6A10-VL\_v3의 3개의 예시된 인간 6A10 성숙 경쇄 가변 영역을 제공한다. 젖과 6A10 및 다양한 인간화된 항체의 정렬은 경쇄 가변 영역(표 12 및 도 8) 및 중쇄 가변 영역(표 13 및 도 7)에 대해 기재되어 있다.
- [0236] CDR 구성 및/또는 항원에 대한 결합에 대한 가능한 영향, 중쇄와 경쇄 사이의 상호작용의 매개, 불변 영역과의 상호작용, 원하거나 원치 않는 번역 후 변형에 대한 부위라는 것, 인간 가변 영역 서열에서의 이의 위치에 대한 비일상적인 잔기라는 것 및 이에 따라 가능하게는 면역원성이라는 것, 응집 가능성의 획득과 같은 이유로, 및 다른 이유로, 하기 7개의 가변 영역 프레임워크 위치는, 실시예 7에 추가로 기재된 바와 같이, 3개의 예시된 인간 성숙 경쇄 가변 영역 및 3개의 예시된 인간 성숙 중쇄 가변 영역에서의 치환에 대한 후보로 고려된다: L12(P12S), L17(Q17E), L46(R46L), H16(A16G), H48(M48I), H69(T69I) 및 H80(M80L).
- [0237] 여기서, 그 외로서, 처음에 언급된 잔기는 인간 억셉터 프레임워크로 CDR-H1의 경우에 카밧 CDR 또는 컴포지트 쿤티아-카밧 CDR을 그래프팅함으로써 형성된 인간화된 항체의 잔기이고, 두 번째 언급된 잔기는 이러한 잔기를 대체하는 것으로 생각되는 잔기이다. 따라서, 가변 영역 프레임워크 내에, 처음에 언급된 잔기는 인간이고, CDR 내에, 처음에 언급된 잔기는 마우스이다.
- [0238] 예시된 6A10 항체는 hu6A10VH\_v1/ hu6A10VL\_v1, hu6A10VH\_v1/ hu6A10VL\_v2, hu6A10VH\_v1/ hu6A10VL\_v3, hu6A10VH\_v2/ hu6A10VL\_v1, hu6A10VH\_v2/ hu6A10VL\_v2, hu6A10VH\_v2/ hu6A10VL\_v3, hu6A10VH\_v3/ hu6A10VL\_v1, hu6A10VH\_v3/ hu6A10VL\_v2 또는 hu6A10VH\_v3/ hu6A10VL\_v3과 같은 예시된 성숙 중쇄 및 경쇄 가변 영역의 임의의 순열 또는 조합을 포함한다.
- [0239] 본 발명은 인간화된 성숙 중쇄 가변 영역이 hu6A10-VH\_v1, hu6A10-VH\_v2 및 hu6A10-VH\_v3(서열번호 85 내지 87)과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 동일성을 나타내고, 인간화된 성숙 경쇄 가변 영역이 hu6A10-VL\_v1, hu6A10-VL\_v2 및 hu6A10-VL\_v3(서열번호 88 내지 90)과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 동일성을 나타내는 6A10 인간화된 항체의 변이체를 제공한다. 몇몇 이러한 항체에서, 서열번호 85 내지 87 및 서열번호 88 내지 90에서 발견된 역돌연변이 또는 다른 돌연변이의 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 모든 7개는 보유된다.
- [0240] 몇몇 인간화된 6A10 항체에서, VH 영역에서의 H48 위치는 I에 의해 점유된다.
- [0241] 몇몇 인간화된 6A10 항체에서, VH 영역에서의 하기 위치 중 적어도 하나는 기재된 바대로 아미노산에 의해 점유되며, H16은 A 또는 G에 의해 점유되고, H48은 M 또는 I에 의해 점유되고, H69는 T 또는 I에 의해 점유되고, H80은 M 또는 L에 의해 점유된다.
- [0242] 몇몇 인간화된 6A10 항체에서, VH 영역에서의 H48 위치는 hu6A10-VH\_v2에서처럼 I에 의해 점유된다. 몇몇 인간화된 6A10 항체에서, VH 영역에서의 H16, H48, H69 및 H80 위치는 hu6A10-VH\_v3에서처럼 각각 G, I, I 및 L에 의해 점유된다.
- [0243] 몇몇 인간화된 6A10 항체에서, VL 영역에서의 L46 위치는 L에 의해 점유된다.
- [0244] 몇몇 인간화된 6A10 항체에서, VL 영역에서의 하기 위치 중 적어도 하나는 기재된 바대로 아미노산에 의해 점유되며, L12는 P 또는 S에 의해 점유되고, L17은 Q 또는 E에 의해 점유되고, L46은 R 또는 L에 의해 점유된다.
- [0245] 몇몇 인간화된 6A10 항체에서, VL 영역에서의 L46 위치는 hu6A10-VL\_v2에서처럼 L에 의해 점유된다. 몇몇 인간화된 6A10 항체에서, VL 영역에서의 L12, L17 및 L46 위치는 hu6A10-VL\_v3에서처럼 각각 S, E 및 L에 의해 점유된다.

유된다.

[0246] 예시적인 인간화된 항체는 Hu8A4라 지칭되는 마우스 8A4의 인간화된 형태이다.

[0247] 마우스 항체 8A4는 각각 서열번호 91 및 서열번호 92를 포함하는 아미노산 서열을 갖는 성숙 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 본 발명은 hu8A4-VH\_v1, hu8A4-VH\_v2 및 hu8A4-VH\_v3의 3개의 예시된 인간화된 성숙 중쇄 가변 영역을 제공한다. 본 발명은 추가로 hu8A4-VL\_v1, hu8A4-VL\_v2 및 hu8A4-VL\_v3의 3개의 예시된 인간 성숙 경쇄 가변 영역을 제공한다. 젓과 8A4 및 다양한 인간화된 항체의 정렬은 경쇄 가변 영역(표 18 및 도 10) 및 중쇄 가변 영역(표 19 및 도 9)에 대해 기재되어 있다.

[0248] CDR 구성 및/또는 항원에 대한 결합에 대한 가능한 영향, 중쇄와 경쇄 사이의 상호작용의 매개, 불변 영역과의 상호작용, 원하거나 원치 않는 번역 후 변형에 대한 부위라는 것, 인간 가변 영역 서열에서의 이의 위치에 대한 비일상적인 잔기라는 것 및 이에 따라 가능하게는 면역원성이라는 것, 응집 가능성의 획득과 같은 이유로, 및 다른 이유로, 8A4의 하기 11개의 가변 영역 프레임워크 위치는, 실시예 8에 추가로 기재된 바와 같이, 3개의 예시된 인간 성숙 경쇄 가변 영역 및 3개의 예시된 인간 성숙 중쇄 가변 영역에서의 치환에 대한 후보로 고려된다: L2(I2V), L17(Q17E), L36(F36L), H12(K12V), H16(S16G), H20(V20L), H48(M48I), H67(I67A), H68(N68T), H85(D85E) 및 H93(A93S).

[0249] 여기서, 그 외로서, 처음에 언급된 잔기는 인간 억셉터 프레임워크로 CDR-H1의 경우에 카밧 CDR 또는 컴포지트 쿤티아-카밧 CDR을 그래프팅함으로써 형성된 인간화된 항체의 잔기이고, 두 번째 언급된 잔기는 이러한 잔기를 대체하는 것으로 생각되는 잔기이다. 따라서, 가변 영역 프레임워크 내에, 처음에 언급된 잔기는 인간이고, CDR 내에, 처음에 언급된 잔기는 마우스이다.

[0250] 예시된 8A4 항체는 hu8A4VH\_v1/ hu8A4VL\_v1, hu8A4VH\_v1/ hu8A4VL\_v2, hu8A4VH\_v1/ hu8A4VL\_v3, hu8A4VH\_v2/ hu8A4VL\_v1, hu8A4VH\_v2/ hu8A4VL\_v2, hu8A4VH\_v2/ hu8A4VL\_v3, hu8A4VH\_v3/ hu8A4VL\_v1, hu8A4VH\_v3/ hu8A4VL\_v2 또는 hu8A4VH\_v3/ hu8A4VL\_v3과 같은 예시된 성숙 중쇄 및 경쇄 가변 영역의 임의의 순열 또는 조합을 포함한다.

[0251] 본 발명은 인간화된 성숙 중쇄 가변 영역이 hu8A4-VH\_v1, hu8A4-VH\_v2 및 hu8A4-VH\_v3(서열번호 113 내지 115)과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 동일성을 나타내고, 인간화된 성숙 경쇄 가변 영역이 hu8A4-VL\_v1, hu8A4-VL\_v2 및 hu8A4-VL\_v3(서열번호 116 내지 118)과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 동일성을 나타내는 8A4 인간화된 항체의 변이체를 제공한다. 몇몇 이러한 항체에서, 서열번호 113 내지 115 및 서열번호 116 내지 118에서 발견된 역돌연변이 또는 다른 돌연변이의 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 또는 11개는 보유된다.

[0252] 몇몇 인간화된 8A4 항체에서, VH 영역에서의 H93 위치는 S에 의해 점유된다.

[0253] 몇몇 인간화된 8A4 항체에서, VH 영역에서의 하기 위치 중 적어도 하나는 기재된 바대로 아미노산에 의해 점유되며, H12는 V에 의해 점유되고, H16은 G에 의해 점유되고, H20은 L에 의해 점유되고, H68은 T에 의해 점유된다. 몇몇 인간화된 8A4 항체에서, VH 영역에서의 H12, H16, H20, 및 H68 위치는 각각 V, G, L 및 T에 의해 점유된다.

[0254] 몇몇 인간화된 8A4 항체에서, VH 영역에서의 하기 위치 중 적어도 하나는 기재된 바대로 아미노산에 의해 점유되며, H12는 K 또는 V에 의해 점유되고, H16은 S 또는 G에 의해 점유되고, H20은 V 또는 L에 의해 점유되고, H48은 M 또는 I에 의해 점유되고, H67은 A 또는 I에 의해 점유되고, H68은 N 또는 T에 의해 점유되고, H85는 D 또는 E에 의해 점유되고, H93은 S 또는 A에 의해 점유된다.

[0255] 몇몇 인간화된 8A4 항체에서, VH 영역에서의 H93 위치는 hu8A4VH\_v1에서처럼 S에 의해 점유된다. 몇몇 인간화된 8A4 항체에서, VH 영역에서의 H12 위치, H16, H20, H68 및 H93 위치는 hu8A4VH\_v2에서처럼 각각 V, G, L, T 및 S에 의해 점유된다. 몇몇 인간화된 8A4 항체에서, VH 영역에서의 H12, H16, H20, H48, H67, H68 및 H85 위치는 hu8A4VH\_v3에서처럼 각각 V, G, L, I, A, T 및 E에 의해 점유된다.

[0256] 몇몇 인간화된 8A4 항체에서, VL 영역에서의 L17 위치는 E에 의해 점유된다.

[0257] 몇몇 인간화된 8A4 항체에서, VL 영역에서의 하기 위치 중 적어도 하나는 기재된 바대로 아미노산에 의해 점유되며, L2는 I 또는 V에 의해 점유되고, L17은 Q 또는 E에 의해 점유되고, L36은 F 또는 L에 의해 점유된다.

[0258] 몇몇 인간화된 8A4 항체에서, VL 영역에서의 L17 위치는 hu8A4-VL\_v2에서처럼 E에 의해 점유된다. 몇몇 인간화

된 8A4 항체에서, VL 영역에서의 L2, L17 및 L36 위치는 hu8A4-VL\_v3에서처럼 각각 V, E 및 L에 의해 점유된다.

[0259] 예시적인 인간화된 항체는 Hu7G6이라 지칭되는 마우스 7G6의 인간화된 형태이다.

[0260] 마우스 항체 7G6은 각각 서열번호 119 및 서열번호 120을 포함하는 아미노산 서열을 갖는 성숙 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 본 발명은 hu7G6-VH\_v1 및 hu7G6-VH\_v2의 2개의 예시된 인간화된 성숙 중쇄 가변 영역을 제공한다. 본 발명은 추가로 hu7G6-VL\_v1, hu7G6-VL\_v2, hu7G6-VL\_v3, hu7G6-VL\_v4, hu7G6-VL\_v5, hu7G6-VL\_v6, hu7G6-VL\_v7 및 hu7G6-VL\_v8의 8개의 예시된 인간 성숙 경쇄 가변 영역을 제공한다. 젖과 7G6 및 다양한 인간화된 항체의 정렬은 경쇄 가변 영역(표 25 및 도 12) 및 중쇄 가변 영역(표 26 및 도 11)에 대해 기재되어 있다.

[0261] CDR 구성 및/또는 항원에 대한 결합에 대한 가능한 영향, 중쇄와 경쇄 사이의 상호작용의 매개, 불변 영역과의 상호작용, 원하거나 원치 않는 번역 후 변형에 대한 부위라는 것, 인간 가변 영역 서열에서의 이의 위치에 대한 비일상적인 잔기라는 것 및 이에 따라 가능하게는 면역원성이라는 것, 응집 가능성의 획득과 같은 이유로, 및 다른 이유로, 7G6의 하기 16개의 가변 영역 프레임워크 위치는, 실시예 9에 추가로 기재된 바와 같이, 8개의 예시된 인간 성숙 경쇄 가변 영역 및 2개의 예시된 인간 성숙 중쇄 가변 영역에서의 치환에 대한 후보로 고려된다: L12(P12S), L36(F36L), L37(Q37L), L45(R45K), L100(Q100G), L103(R103K), H12(K12V), H20(V20L), H38(R39K), H69(M69I), H76(S76N), H78(V78A), H80(M80L), H81(E81Q), H92(C92S) 및 H93(A93T).

[0262] 여기서, 그 외로서, 처음에 언급된 잔기는 인간 억셉터 프레임워크로 CDR-H1의 경우에 카밧 CDR 또는 컴포지트 쿠티아-카밧 CDR을 그래프팅함으로써 형성된 인간화된 항체의 잔기이고, 두 번째 언급된 잔기는 이러한 잔기를 대체하는 것으로 생각되는 잔기이다. 따라서, 가변 영역 프레임워크 내에, 처음에 언급된 잔기는 인간이고, CDR 내에, 처음에 언급된 잔기는 마우스이다.

[0263] 예시된 7G6 항체는 hu7G6VH\_v1/ hu7G6VL\_v1, hu7G6VH\_v1/ hu7G6VL\_v2, hu7G6VH\_v1/ hu7G6VL\_v3, hu7G6VH\_v1/ hu7G6VL\_v4, hu7G6VH\_v1/ hu7G6VL\_v5, hu7G6VH\_v1/ hu7G6VL\_v6, hu7G6VH\_v1/ hu7G6VL\_v7, hu7G6VH\_v1/ hu7G6VL\_v8, hu7G6VH\_v2/ hu7G6VL\_v1, hu7G6VH\_v2/ hu7G6VL\_v2, hu7G6VH\_v2/ hu7G6VL\_v3, hu7G6VH\_v2/ hu7G6VL\_v4, hu7G6VH\_v2/ hu7G6VL\_v5, hu7G6VH\_v2/ hu7G6VL\_v6, hu7G6VH\_v2/ hu7G6VL\_v7 또는 hu7G6VH\_v2/ hu7G6VL\_v8과 같은 예시된 성숙 중쇄 및 경쇄 가변 영역의 임의의 순열 또는 조합을 포함한다.

[0264] 본 발명은 인간화된 성숙 중쇄 가변 영역이 hu7G6-VH\_v1 및 hu7G6-VH\_v2(서열번호 139 내지 140)와 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 동일성을 나타내고, 인간화된 성숙 경쇄 가변 영역이 hu7G6-VL\_v1, hu7G6-VL\_v2, hu7G6-VL\_v3, hu7G6-VL\_v4, hu7G6-VL\_v5, hu7G6-VL\_v6, hu7G6-VL\_v7 및 hu7G6-VL\_v8(서열번호 141 내지 148)과 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 동일성을 나타내는 7G6 인간화된 항체의 변이체를 제공한다. 몇몇 이러한 항체에서, 서열번호 139 내지 140 및 서열번호 141 내지 148에서 발견된 역돌연변이 또는 다른 돌연변이의 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개 또는 모든 17개는 보유된다.

[0265] 몇몇 인간화된 7G6 항체에서, VH 영역에서의 하기 위치 중 적어도 하나는 기재된 바대로 아미노산에 의해 점유되며, H12는 V에 의해 점유되고, H20은 L에 의해 점유되고, H69는 I에 의해 점유되고, H76은 N에 의해 점유되고, H78은 A에 의해 점유되고, H80은 L에 의해 점유되고, H81은 Q에 의해 점유되고, H92는 S에 의해 점유되고, H93은 T에 의해 점유된다. 몇몇 인간화된 7G6 항체에서, VH 영역에서의 H12, H20, H69, H76, H78, H80, H81, H92, H93 위치는 각각 V, L, I, N, A, L, Q, S 및 T에 의해 점유된다.

[0266] 몇몇 인간화된 7G6 항체에서, VH 영역에서의 하기 위치 중 적어도 하나는 기재된 바대로 아미노산에 의해 점유되며, H12는 K 또는 V에 의해 점유되고, H20은 V 또는 L에 의해 점유되고, H38은 R 또는 K에 의해 점유되고, H69는 M 또는 I에 의해 점유되고, H76은 S 또는 N에 의해 점유되고, H78은 V 또는 A에 의해 점유되고, H80은 M 또는 L에 의해 점유되고, H81은 E 또는 Q에 의해 점유되고, H92는 C 또는 S에 의해 점유되고, H93은 A 또는 T에 의해 점유된다.

[0267] 몇몇 인간화된 7G6 항체에서, VH 영역에서의 H12, H20, H69, H76, H78, H80, H81, H92, H93 위치는 hu7G6-VH\_v1에서처럼 각각 V, L, I, N, A, L, Q, S 및 T에 의해 점유된다. 몇몇 인간화된 7G6 항체에서, VH 영역에서의 H12, H20, H38, H69, H76, H78, H80, H81, H92, H93 위치는 hu7G6-VH\_v2에서처럼 각각 V, L, K, I, N, A, L, Q, S 및 T에 의해 점유된다.

[0268] 몇몇 인간화된 7G6 항체에서, VL 영역에서의 하기 위치 중 적어도 하나는 기재된 바대로 아미노산에 의해 점유

되되, L12는 S에 의해 점유되고 및 L103은 K에 의해 점유된다. 몇몇 인간화된 7G6 항체에서, VL 영역에서의 L12 및 L103 위치는 각각 S 및 K에 의해 점유된다.

[0269] 몇몇 인간화된 7G6 항체에서, VL 영역에서의 하기 위치 중 적어도 하나는 기재된 바대로 아미노산에 의해 점유되되, L12는 S에 의해 점유되고, L36은 L에 의해 점유되고, L103은 K에 의해 점유된다. 몇몇 인간화된 7G6 항체에서, VL 영역에서의 L12, L36 및 L103 위치는 각각 S, L 및 K에 의해 점유된다.

[0270] 몇몇 인간화된 7G6 항체에서, VL 영역에서의 하기 위치 중 적어도 하나는 기재된 바대로 아미노산에 의해 점유되되, L12는 S에 의해 점유되고, L37은 L에 의해 점유되고, L103은 K에 의해 점유된다. 몇몇 인간화된 7G6 항체에서, VL 영역에서의 L12, L37 및 L103 위치는 각각 S, L 및 K에 의해 점유된다.

[0271] 몇몇 인간화된 7G6 항체에서, VL 영역에서의 하기 위치 중 적어도 하나는 기재된 바대로 아미노산에 의해 점유되되, L12는 S에 의해 점유되고, L36은 L에 의해 점유되고, L37은 L에 의해 점유되고, L103은 K에 의해 점유된다. 몇몇 인간화된 7G6 항체에서, VL 영역에서의 L12, L36, L37 및 L103 위치는 각각 S, L, L 및 K에 의해 점유된다.

[0272] 몇몇 인간화된 7G6 항체에서, VL 영역에서의 하기 위치 중 적어도 하나는 기재된 바대로 아미노산에 의해 점유되되, L12는 S에 의해 점유되고, L45는 K에 의해 점유되고, L103은 K에 의해 점유된다. 몇몇 인간화된 7G6 항체에서, VL 영역에서의 L12, L45 및 L103 위치는 각각 S, K 및 K에 의해 점유된다.

[0273] 몇몇 인간화된 7G6 항체에서, VL 영역에서의 하기 위치 중 적어도 하나는 기재된 바대로 아미노산에 의해 점유되되, L12는 S에 의해 점유되고, L100은 G에 의해 점유되고, L103은 K에 의해 점유된다. 몇몇 인간화된 7G6 항체에서, VL 영역에서의 L12, L100 및 L103 위치는 각각 S, G 및 K에 의해 점유된다.

[0274] 몇몇 인간화된 7G6 항체에서, VL 영역에서의 하기 위치 중 적어도 하나는 기재된 바대로 아미노산에 의해 점유되되, L36은 F 또는 L에 의해 점유되고, L37은 Q 또는 L에 의해 점유되고, L45는 R 또는 K에 의해 점유되고, L100은 Q 또는 G에 의해 점유된다.

[0275] 몇몇 인간화된 7G6 항체에서, VL 영역에서의 L12 및 L103 위치는 hu7G6-VL\_v1에서처럼 각각 S 및 K에 의해 점유된다. 몇몇 인간화된 7G6 항체에서, VL 영역에서의 L12, L37 및 L103 위치는 hu7G6-VL\_v2에서처럼 각각 S, L 및 K에 의해 점유된다. 몇몇 인간화된 7G6 항체에서, VL 영역에서의 L12, L36 및 L103 위치는 hu7G6-VL\_v3에서처럼 각각 S, L 및 K에 의해 점유된다. 몇몇 인간화된 7G6 항체에서, VL 영역에서의 L12, L36, L37 및 L103 위치는 hu7G6-VL\_v4에서처럼 각각 S, L, L 및 K에 의해 점유된다. 몇몇 인간화된 7G6 항체에서, VL 영역에서의 L12, L45 및 L103 위치는 hu7G6-VL\_v5에서처럼 각각 S, K 및 K에 의해 점유된다. 몇몇 인간화된 7G6 항체에서, VL 영역에서의 L12, L36, L37, L45 및 L103 위치는 hu7G6-VL\_v6에서처럼 각각 S, L, L, K 및 K에 의해 점유된다. 몇몇 인간화된 7G6 항체에서, VL 영역에서의 L12, L100 및 L103 위치는 hu7G6-VL\_v7에서처럼 각각 S, G 및 K에 의해 점유된다. 몇몇 인간화된 7G6 항체에서, VL 영역에서의 L12, L36, L37, L100 및 L103 위치는 hu7G6-VL\_v8에서처럼 각각 S, L, L, G 및 K에 의해 점유된다.

[0276] 몇몇 인간화된 5G8, 6A10, 8A4 및 7G6 항체에서, 가변 중쇄는 인간 서열과 85% 이상의 동일성을 갖는다. 몇몇 인간화된 5G8, 6A10, 8A4 및 7G6 항체에서, 가변 경쇄는 인간 서열과 85% 이상의 동일성을 갖는다. 몇몇 인간화된 5G8, 6A10, 8A4 및 7G6 항체에서, 가변 중쇄 및 가변 경쇄의 각각은 인간 생식선 서열과 85% 이상의 동일성을 갖는다.

[0277] 이러한 인간화된 5G8, 6A10, 8A4 및 7G6 항체의 CDR 영역은 각각 5G8, 6A10, 8A4 또는 7G6의 CDR 영역과 동일하거나 실질적으로 동일할 수 있고, CDR 영역은 임의의 종래의 정의(예를 들어, 쿠티아, 또는 쿠티아 및 카밧의 컴포지트)에 의해 정의될 수 있지만, 바람직하게는 카밧에 의해 정의된 바와 같다.

[0278] 가변 영역 프레임워크 위치는, 달리 기재되지 않는 한, 카밧 넘버링에 따른다. 다른 이러한 변이체는 통상적으로 대체, 결실 또는 삽입의 작은 수(예를 들어, 통상적으로 1개, 2개, 3개, 5개, 10개 또는 15개 이하)로 예시된 Hu5G8, Hu6A10, Hu8A4 또는 Hu7G6 중쇄 및 경쇄의 서열과 다르다.

[0279] 인간화된 5G8, 6A10, 8A4 및 7G6 변이체에서의 추가적인 변이에 대한 가능성은 가변 영역 프레임워크에서 추가적인 역돌연변이이다. 인간화된 mAb에서 CDR과 접촉하지 않은 많은 프레임워크 잔기는 도너 마우스 mAb 또는 다른 마우스 또는 인간 항체의 상응하는 위치로부터 아미노산의 치환을 수용할 수 있고, 심지어 많은 가능한 CDR-접촉 잔기는 또한 치환을 받기 쉽다. 심지어 CDR 내의 아미노산은 예를 들어 가변 영역 프레임워크를 공급하기 위해 사용된 인간 억셉터 서열의 상응하는 위치에서 발견된 잔기에 의해 변경될 수 있다. 또한, 대안적인 인간

엑셉터 서열을 예를 들어 중쇄 및/또는 경쇄에 사용할 수 있다. 상이한 엑셉터 서열이 사용되는 경우, 상응하는 도너 및 엑셉터 잔기가 이미 역돌연변이가 없는 것이므로, 상기 추천된 하나 초과의 역돌연변이를 수행할 수 없다.

[0280] 바람직하게는, 인간화된 5G8, 6A10, 8A4 및 7G6 변이체에서의 대체 또는 역돌연변이(보존되든 또는 아니든)는 인간화된 mAb의 결합 친화도 또는 효력, 즉, 타우에 결합하는 이의 능력에 실질적인 효과를 갖지 않는다.

[0281] 인간화된 5G8, 6A10, 8A4 및 7G6 항체는 임의의 또는 모든 인산화된 타우, 비인산화된 타우 및 타우의 미스폴딩된/응집된 형태에 결합하는 이의 능력을 추가로 특징으로 한다. 인간화된 5G8, 6A10, 8A4 및 7G6 항체는 임의의 또는 모든 인산화된 타우, 비인산화된 타우 및 타우의 미스폴딩된/응집된 형태에 대한 결합에 대해 젖과 5G8, 6A10, 8A4 또는 7G6과 경쟁하는 이의 능력을 추가로 특징으로 한다.

#### D. 키메라 및 비니어드 항체

[0283] 본 발명은 비인간 항체의 키메라 및 비니어드 형태, 특히 실시예의 5G8, 6A10, 8A4 또는 7G6 항체를 추가로 제공한다.

[0284] 키메라 항체는 비인간 항체(예를 들어, 마우스)의 경쇄 및 중쇄의 성숙 가변 영역이 인간 경쇄 및 중쇄 불변 영역과 조합되는 항체이다. 이러한 항체는 실질적으로 또는 전부 마우스 항체의 결합 특이성을 보유하고, 인간 서열의 약 2/3이다.

[0285] 비니어드 항체는 CDR의 몇몇 및 보통 전부 및 비인간 항체의 비인간 가변 영역 프레임워크 잔기의 몇몇을 보유 하지만, 인간 항체 서열의 상응하는 위치로부터의 잔기에 의해 B 또는 T 세포 에피토프를 구성할 수 있는 다른 가변 영역 프레임워크 잔기, 예를 들어, 노출된 잔기(Padlan, *Mol. Immunol.* 28:489, 1991)를 대체하는 인간화된 항체의 형태이다. 결과는 CDR이 전부 또는 실질적으로 비인간 항체 유래이고 비인간 항체의 가변 영역 프레임워크가 치환에 의해 더 인간 같이 만들어진 항체이다. 5G8, 6A10, 8A4, 및 7G6 항체의 비니어드 형태는 본 발명에 포함된다.

#### E. 인간 항체

[0287] 타우 또는 이의 단편에 대한 인간 항체는 하기 기재된 다양한 기법에 의해 제공된다. 몇몇 인간 항체는 실시예에 기재된 마우스 단일클론 항체 중 하나와 같은 특정한 마우스 항체와 동일한 에피토프 특이성을 갖도록 경쟁적 결합 실험에 의해, 상기 또는 달리 Winter의 파지 디스플레이 방법에 의해 선택된다. 인간 항체는 표적 항원으로서 오직 타우의 단편을 사용함으로써, 및/또는 타우 변이체의 수집에 대해 항체를 스크리닝함으로써 특정한 에피토프 특이성에 대해 또한 스크리닝될 수 있다.

[0288] 인간 항체를 제조하는 방법은 Oestberg *et al.*, *Hybridoma* 2:361-367 (1983) 등의 트리오마 방법[미국 특허 제4,634,664호(Oestberg); 및 US 특허 제4,634,666호(Engleman 등)], 인간 면역글로불린 유전자를 포함하는 형질전환 마우스의 사용(예를 들어, WO93/12227(1993)(Lonberg 등); US 5,877,397; US 5,874,299; US 5,814,318; US 5,789,650; US 5,770,429; US 5,661,016; US 5,633,425; US 5,625,126; US 5,569,825; US 5,545,806; Neuberger, *Nat. Biotechnol.* 14:826 (1996); 및 Kucherlapati, WO 91/10741(1991) 참조); 파지 디스플레이 방법(예를 들어, WO 91/17271(Dower 등); WO 92/01047(McCafferty 등); US 5,877,218; US 5,871,907; US 5,858,657; US 5,837,242; US 5,733,743; 및 US 5,565,332 참조); 및 WO 2008/081008에 기재된 방법(예를 들어, 예를 들어, EBV에 의해 인간으로부터 단리된 기억 B 세포의 불멸화, 원하는 특성에 대한 스크리닝, 및 재조합 형태의 클로닝 및 발현)을 포함한다.

#### F. 불변 영역의 선택

[0290] 키메라, 비니어드 또는 인간화된 항체의 중쇄 및 경쇄 가변 영역은 인간 불변 영역의 적어도 일부에 연결될 수 있다. 불변 영역의 선택은 부분적으로 항체 의존적 세포 매개된 세포독성, 항체 의존적 세포 식세포작용 및/또는 보체 의존적 세포독성이 원해지는지에 따라 달라진다. 예를 들어, 인간 아이소타입 IgG1 및 IgG3은 보체 의존적 세포독성을 갖지만, 인간 아이소타입 IgG2 및 IgG4는 갖지 않는다. 인간 IgG1 및 IgG3은 또한 인간 IgG2 및 IgG4보다 더 강한 세포 매개된 효과기 기능을 유도한다. 경쇄 불변 영역은 람다 또는 카파일 수 있다. 불변 영역에 대한 넘버링 관례는 EU 넘버링(Edelman, G.M. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. USA*, 63, 78-85 (1969)), 카밧 넘버링(Kabat, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*(National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991), IMGT 고유 넘버링(Lefranc M.-P. *et al.*, IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor constant domains and Ig superfamily C-like domains, *Dev. Comp. Immunol.*, 29, 185-

203 (2005)) 및 IMGT 엑손 넘버링(상기 Lefranc)을 포함한다.

[0291] 경쇄 및/또는 중쇄의 아미노 또는 카복시 말단에서의 하나의 또는 몇몇 아미노산, 예컨대, 중쇄의 C 말단 라이신은 분자의 일부 또는 전부에서 소실되거나 유도체화될 수 있다. 치환은 효과기 기능, 예컨대, 보체 매개된 세포독성 또는 ADCC를 감소시키거나 증가시키기 위해(예를 들어, US 특허 제5,624,821호(Winter 등); US 특허 제5,834,597호(Tso 등); 및 Lazar et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103:4005, 2006 참조), 또는 인간에서 반감기를 연장시키기 위해(예를 들어, 문헌[Hinton et al., J. Biol. Chem. 279:6213, 2004] 참조) 불변 영역에서 이루어질 수 있다. 예시적인 치환은 항체의 반감기를 증가시키기 위해 250번 위치에서의 Gln 및/또는 428번 위치에서의 Leu(EU 넘버링은 불변 영역에 대해 이 문단에 사용됨)를 포함한다. 임의의 또는 모든 234번, 235번, 236번 및/또는 237번 위치에서의 치환은 Fc γ 수용체, 특히 Fc γ RI 수용체에 대한 친화도를 감소시킨다(예를 들어, US 6,624,821 참조). 인간 IgG1의 234번, 235번 및 237번 위치에서의 알라닌 치환은 효과기 기능을 감소시키기 위해 사용될 수 있다. 몇몇 항체는 효과기 기능을 감소시키기 위해 인간 IgG1의 234번, 235번 및 237번 위치에서의 알라닌 치환을 갖는다. 임의로, 인간 IgG2에서의 234번, 236번 및/또는 237번 위치는 알라닌에 의해 치환되고, 235번 위치는 글루타민에 의해 치환된다(예를 들어, US 5,624,821 참조). 몇몇 항체에서, 인간 IgG1의 EU 넘버링에 의한 241번, 264번, 265번, 270번, 296번, 297번, 322번, 329번 및 331번 위치 중 하나 초과에서의 돌연변이를 사용한다. 몇몇 항체에서, 인간 IgG1의 EU 넘버링에 의한 318번, 320번 및 322번 위치 중 하나 초과에서의 돌연변이를 사용한다. 몇몇 항체에서, 234번 및/또는 235번 위치는 알라닌에 의해 치환되고/되거나, 329번 위치는 글라이신에 의해 치환된다. 몇몇 항체에서, 234번 및 235번 위치는 알라닌에 의해 치환된다. 몇몇 항체에서, 아이소타입은 인간 IgG2 또는 IgG4이다.

[0292] 항체는 2개의 경쇄 및 2개의 중쇄를 함유하는 사합체로서, 별개의 중쇄, 경쇄로서, Fab, Fab', F(ab')2 및 Fv로서 또는 중쇄 및 경쇄 성숙 가변 도메인이 스페이서를 통해 연결된 단쇄 항체로서 발현될 수 있다.

[0293] 인간 불변 영역은 상이한 개인 사이에 알로타입 변동 및 아이소알로타입 변동을 보여주고, 즉, 불변 영역은 하나 초과의 다행 위치에서 상이한 개인에서 다를 수 있다. 아이소알로타입은 아이소알로타입을 인식하는 혈청이 하나 초과의 다른 아이소타입의 비다형 영역에 결합한다는 점에서 알로타입과 다르다. 따라서, 예를 들어, 또 다른 중쇄 불변 영역은 C 말단 라이신을 갖거나 갖지 않는 IgG1 G1m3 이다. 인간 불변 영역의 언급은 임의의 천연 알로타입을 갖는 불변 영역 또는 천연 알로타입에서 위치를 점유하는 잔기의 임의의 순열을 포함한다.

#### G. 재조합 항체의 발현

[0295] 항체 발현 세포주(예를 들어, 하이브리도마)를 사용하여 키메라 및 인간화된 항체를 제조하기 위한 다수의 방법이 공지되어 있다. 예를 들어, 항체의 면역글로불린 가변 영역은 널리 공지된 방법을 이용하여 클로닝되고 서열 분석될 수 있다. 일 방법에서, 중쇄 가변 VH 영역은 하이브리도마 세포로부터 제조된 mRNA를 사용하여 RT-PCR에 의해 클로닝된다. 공통 프라이머는 5' 프라이머 및 g2b 불변 영역 특이적 3' 프라이머로서 번역 개시 코돈을 포함하는 VH 영역 리더 웨이드에 사용된다. 예시적인 프라이머는 미국 특허 공보 US 2005/0009150(Schenk 등) (이하, "Schenk")에 기재되어 있다. 다수의 독립적으로 유래된 클론으로부터의 서열은 종종 동안 변경이 도입되지 않도록 보장하도록 비교될 수 있다. VH 영역의 서열은 5' RACE RT-PCR 방법론 및 3' g2b 특이적 프라이머에 의해 얻은 VH 단편을 서열분석함으로써 또한 결정되거나 확인될 수 있다.

[0296] 경쇄 가변 VL 영역은 유사한 방식으로 클로닝될 수 있다. 일 접근법에서, 공통 프라이머 세트는 번역 개시 코돈을 포함하는 VL 영역을 혼성화하도록 설계된 5' 프라이머 및 V-J 연결 영역의 하류의 Ck 영역에 특이적인 3' 프라이머를 사용하여 VL 영역의 종쪽에 설계된다. 제2 접근법에서, 5'RACE RT-PCR 방법론은 cDNA를 코딩하는 VL을 클로닝하도록 이용된다. 예시적인 프라이머는 상기 Schenk 문헌에 기재되어 있다. 이후, 클로닝된 서열은 인간(또는 다른 비인간 종) 불변 영역을 코딩하는 서열과 조합된다.

[0297] 일 접근법에서, 중쇄 및 경쇄 가변 영역은 각각의 VDJ 또는 VJ 연접부의 하류에 스플라이스 도너 서열을 코딩하도록 재조작되고, 포유류 발현 벡터, 예컨대, 중쇄에 대해 pCMV-h γ 1 및 경쇄에 대해 pCMV-Mcl로 클로닝된다. 이 벡터는 삽입된 가변 영역 카세트의 하류에 엑손 단편으로서 인간 γ 1 및 Ck 불변 영역을 코딩한다. 서열 검증 이후, 중쇄 및 경쇄 발현 벡터는 키메라 항체를 제조하기 위해 CHO 세포로 동시형질주입될 수 있다. 컨디셔닝된 배지를 형질주입 후 48시간에 수집하고, 항체 제조를 위해 웨스턴 블로트 분석에 의해 또는 항원 결합을 위해 ELISA에 의해 평가한다. 키메라 항체는 상기 기재된 바대로 인간화된다.

[0298] 키메라, 비니어드, 인간화된 및 인간 항체는 통상적으로 재조합 발현에 의해 제조된다. 재조합 폴리뉴클레오타이드 작제물은 통상적으로 천연으로 연관된 또는 비상동성인 발현 제어 유전요소, 예컨대, 촉진자를 포함하는

항체 사슬의 코딩 서열에 작동 가능하게 연결된 발현 제어 서열을 포함한다. 발현 제어 서열은 진핵 또는 원핵 숙주 세포를 형질전환 또는 형질주입시킬 수 있는 벡터에서 촉진자 시스템일 수 있다. 벡터가 적절한 숙주로 도입되면, 숙주는 뉴클레오타이드 서열의 높은 수준 발현 및 교차반응하는 항체의 수집 및 정제에 적합한 조건 하에 유지된다.

[0299] 이 발현 벡터는 통상적으로 에피솜으로서 또는 숙주 염색체 DNA의 통합 부분으로서 숙주 유기체에서 복제 가능하다. 흔히, 발현 벡터는 원하는 DNA 서열에 의해 형질전환된 이 세포의 검출을 허용하도록 선택 마커, 예를 들어, 암페실린 내성 또는 하이그로마이신 내성을 함유한다.

[0300] 이. 콜라이는 항체, 특히 항체 단편을 발현하기에 유용한 하나의 원핵 숙주이다. 미생물, 예컨대, 효모는 발현에 또한 유용하다. 사카로마이세스는 원하는 바대로 발현 제어 서열, 복제 기원, 종결 서열 등을 갖는 적합한 벡터를 갖는 효모 숙주이다. 통상적인 촉진자는 3-포스포글라이세레이트 키나제 및 다른 해당 효소를 포함한다. 유도성 효모 촉진자는 무엇보다도 알코올 탈수효소로부터의 촉진자, 아이소사이토크롬 C, 및 말토스 및 갈락토스 이용을 담당하는 효소를 포함한다.

[0301] 포유류 세포는 면역글로불린 또는 이의 단편을 코딩하는 뉴클레오타이드 분절을 발현시키기 위해 사용될 수 있다. 문헌[Winnacker, From Genes to Clones, (VCH Publishers, NY, 1987)]을 참조한다. 온전한 비상동성 단백질을 분비할 수 다수의 적합한 숙주 세포주가 있는 개발되었고, CHO 세포주, 다양한 COS 세포주, HeLa 세포, HEK293 세포, L 세포 및 비항체 생성 골수종, 예를 들어, Sp2/0 및 NS0을 포함한다. 세포는 비인간일 수 있다. 이 세포를 위한 발현 벡터는 발현 제어 서열, 예컨대, 복제 기원, 촉진자, 인핸서(Queen *et al.*, *Immunol. Rev.* 89:49 (1986)), 및 필요한 처리 정보 부위, 예컨대, 리보솜 결합 부위, RNA 스플라이스 부위, 폴리아데닐화 부위 및 전사 종결자 서열을 포함할 수 있다. 발현 제어 서열은 내인성 유전자로부터 유래된 촉진자, 사이토메갈로바이러스, SV40, 아데노바이러스, 소 파필로마바이러스 등을 포함할 수 있다. 문헌[Co *et al.*, *J. Immunol.* 148:1149 (1992)]을 참조한다.

[0302] 대안적으로, 항체 코딩 서열은 형질전환 동물의 계놈으로의 도입 및 형질전환 동물의 젖에서 후속하는 발현을 위해 전이유전자로 도입될 수 있다(예를 들어, 미국 특허 제5,741,957호; 미국 특허 제5,304,489호; 및 미국 특허 제5,849,992호 참조). 적합한 전이유전자는 카제인 또는 베타 라クト글로불린과 같은 유선 특이적 유전자로부터의 촉진자 및 인핸서에 의해 작동 가능하게 연결된 경쇄 및/또는 중쇄를 위한 코딩 서열을 포함한다.

[0303] 관심 대상의 DNA 분절을 함유하는 벡터는 세포 숙주의 유형에 따라 방법에 의해 숙주 세포로 전달될 수 있다. 예를 들어, 염화칼슘 형질주입 원핵 세포에서 흔히 사용되는 한편, 인산칼슘 처리, 전기영동, 리포펙션, 유전자 총법 또는 바이러스 기반 형질주입은 다른 세포 숙주에 사용될 수 있다. 포유류 세포를 형질전환하기 위해 사용된 다른 방법은 폴리브렌의 사용, 원형질체 융합, 리포솜, 전기영동 및 미량주사를 포함한다. 형질전환 동물의 제조를 위해, 전이유전자는 수정된 난모세포로 미량주사될 수 있거나, 배아 줄기 세포의 계놈, 및 유핵 난모세포로 전달된 이러한 세포의 핵으로 도입될 수 있다.

[0304] 세포 배양물로 항체 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 벡터(들)가 도입되면, 세포 풀은 혈청 비함유 배지에서 성장 생산성 및 생성물 품질에 대해 스크리닝될 수 있다. 이후, 상부-생성 세포 풀은 단일클론 라인을 생성하도록 FACS 기반 단일 세포 클로닝으로 처리될 수 있다. 특이적 생산성은 매일 세포마다 50pg 또는 100pg 초파이고, 이는 배양물  $\ell$  당 7.5g 초파의 생성물 역가에 상응하고, 사용될 수 있다. 단일 세포 클론에 의해 제조된 항체는 혼탁도, 여과 특성, PAGE, IEF, UV 스캔, HP-SEC, 탄수화물-올리고사카라이드 맵핑, 질량 분광법 및 결합 검정, 예컨대, ELISA 또는 Biacore에 대해 또한 시험될 수 있다. 이후, 선택된 클론은 다수의 바이알에서 뱅킹되고, 후속하는 사용을 위해 냉동 저장될 수 있다.

[0305] 발현되면, 항체는 단백질 A 포획, HPLC 정제, 칼럼 크로마토그래피, 겔 전기영동 등을 포함하는 당해 분야의 표준 절차에 따라 정제될 수 있다(일반적으로 문헌[Scopes, *Protein Purification* (Springer-Verlag, NY, 1982)] 참조).

[0306] 항체의 상업적 제조를 위한 방법론은 코돈 최적화, 촉진자의 선택, 전사 유전요소의 선택, 종결자의 선택, 혈청 비함유 단일 세포 클로닝, 세포 뱅킹, 카피수의 증폭을 위한 선택 마커의 사용, CHO 종결자 또는 단백질 역가의 개선을 포함하여 이용될 수 있다(예를 들어, US 5,786,464; US 6,114,148; US 6,063,598; US 7,569,339; WO2004/050884; WO2008/012142; WO2008/012142; WO2005/019442; WO2008/107388; WO2009/027471; 및 US 5,888,809 참조).

#### IV. 능동 면역원

[0308]

본 발명은 또한 대상체에서 타우 관련된 질환의 치료 또는 이의 예방의 실행의 방법을 제공하고, 상기 방법은 타우에 대한 면역 반응을 유도하는 물질을 투여하는 단계를 포함한다. 능동 면역화에 사용된 이러한 물질은 상기 수동 면역화와 연결되어 기재된 동일한 유형의 항체를 환자에서 유도하도록 작용한다. 몇몇 이러한 방법은 타우에 대한 항체를 생성하기에 효과적인 섭생에서 항체 5G8이 특이적으로 결합하는 에피토프를 포함하는 면역원을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 방법에서, 면역원은 항체 5G8이 특이적으로 결합하는 서열번호 3의 20개 이하의 인접 아미노산의 타우 웨პ타이드를 포함한다. 다른 방법에서, 항체 6A10이 특이적으로 결합하는 에피토프를 포함하는 면역원이 투여된다. 몇몇 방법에서, 면역원은 항체 6A10이 특이적으로 결합하는 서열번호 3의 20개 이하의 인접 아미노산의 타우 웨პ타이드를 포함한다. 몇몇 방법에서, 항체 8A4가 특이적으로 결합하는 에피토프를 포함하는 면역원이 투여된다. 몇몇 방법에서, 면역원은 항체 8A4가 특이적으로 결합하는 서열번호 3의 20개 이하의 인접 아미노산의 타우 웨პ타이드를 포함한다. 다른 방법에서, 항체 7G6이 특이적으로 결합하는 에피토프를 포함하는 면역원이 투여된다. 몇몇 방법에서, 면역원은 항체 3D6이 특이적으로 결합하는 에피토프를 포함하는 면역원이 투여된다. 몇몇 방법에서, 면역원은 항체 3D6이 특이적으로 결합하는 서열번호 3의 20개 이하의 인접 아미노산의 타우 웨პ타이드를 포함한다. 몇몇 방법에서, 서열번호 3의 20개 이하의 인접 아미노산의 타우 웨პ타이드를 포함하는 면역원이 투여되고, 여기서 항체 5G8, 6A10, 8A4, 7G6 및 3D6 중 적어도 2개는 타우 웨პ타이드에 특이적으로 결합한다. 몇몇 방법에서, 면역원은 상기 언급된 항체 중 하나 초과가 특이적으로 결합하는 에피토프를 포함하고, 에피토프는 서열번호 3의 199번 내지 213번 잔기 및 서열번호 3의 262번 내지 276번 잔기로부터의 4개 내지 11개의 인접 아미노산, 또는 서열번호 3의 199번 내지 213번 잔기 및 서열번호 3의 262번 내지 276번 잔기로부터의 4개 내지 11개의 인접 아미노산의 웨პ타이드로 이루어진다. 몇몇 방법에서, 타우 웨პ타이드 에피토프는 서열번호 3의 199번 내지 213번 잔기 및 서열번호 3의 262번 내지 276번 잔기로부터의 4개 내지 11개의 인접 아미노산으로 이루어진다. 다른 방법에서, 타우 웨პ타이드 에피토프는 서열번호 3의 199번 내지 213번 잔기로부터의 하나의 분절, 서열번호 3의 262번 내지 276번 잔기로부터의 다른 분절인 아미노산의 2개의 인접 분절로 이루어지고, 여기서 2개의 인접 분절은 함께 4개 내지 11개의 아미노산으로 이루어진다.

[0309]

5G8, 6A10, 8A4, 7G6 또는 3D6과 동일한 또는 중첩하는 에피토프에 대한 항체 결합을 유도하기 위해, 이 항체의 에피토프 특이성은 (예를 들어, 타우에 걸친 일련의 중첩하는 웨პ타이드에 대한 결합을 시험함으로써) 맵핑될 수 있다. 이후, 에피토프로 이루어지거나 이를 포함하거나 이를 중첩시키는 단편은 면역원으로서 사용될 수 있다. 이러한 단편은 통상적으로 비인산화된 형태로 사용된다.

[0310]

비상동성 캐리어 및 애쥬번트는 사용되는 경우 단일클론 항체를 생성하기 위해 사용된 것과 동일할 수 있지만, 인간에서 사용하기에 더 양호한 약제학적 적합성에 대해 또한 선택될 수 있다. 적합한 캐리어는 혈청 알부민, 키홀 림펫 혜모사이아닌, 면역글로불린 분자, 타이로글로불린, 난알부민, 테타누스 특소이드 또는 다른 병원성 박테리아, 예컨대, 디프테리아(예를 들어, CRM197)로부터의 특소이드, 이. 콜라이, 콜레라 또는 에이치. 파일로리 또는 약독화된 독소 유도체를 포함한다. T 세포 에피토프는 또한 적합한 운반 분자이다. 몇몇 접합체는 본 발명의 물질을 면역자극 중합체 분자(예를 들어, 트라이팔미토일-S-글라이세린 시스테인(Pam<sub>3</sub>Cys), 만난(만노스 중합체), 또는 글루칸( $\beta$ 1→2 중합체)), 사이토카인(예를 들어, IL-1, IL-1 알파 및  $\beta$  웨პ타이드, IL-2,  $\gamma$ -INF, IL-10, GM-CSF) 및 케모카인(예를 들어, MIP1- $\alpha$  및  $\beta$ , 및 RANTES)에 연결함으로써 형성될 수 있다. 면역원은 스페이서 아미노산(예를 들어, gly-gly)과 함께 또는 이것 없이 캐리어에 연결될 수 있다. 추가적인 캐리어는 바이러스 유사 입자를 포함한다. 슈도비리온 또는 바이러스 유래 입자로도 불리는 바이러스 유사 입자(VLP)는 바이러스 캡시드 및/또는 생체내의 한정된 구형 대칭의 VLP로 자가 조립할 수 있는 엔벨로프 단백질의 다수의 카피로 이루어진 아단위 구조를 나타낸다. (Powilleit, et al., (2007) PLoS ONE 2(5):e415.) 대안적으로, 웨პ타이드 면역원은 MHC 클래스 II 분자, 예컨대, pan DR 에피토프("PADRE")의 많은 비율에 결합할 수 있는 적어도 하나의 인공 T 세포 에피토프에 연결될 수 있다. PADRE는 문헌[US 5,736,142, WO 95/07707, 및 Alexander J et al, Immunity, 1:751-761 (1994)]에 기재되어 있다. 능동 면역원은 면역원의 다수의 카피 및/또는 이의 캐리어가 단일 공유 분자로서 제시되는 다합체 형태로 제시될 수 있다.

[0311]

단편은 대개 약제학적으로 허용 가능한 애쥬번트와 함께 투여된다. 애쥬번트는 웨პ타이드가 단독으로 사용되는 경우의 상황에 대해 유도된 항체의 역할 및/또는 유도된 항체의 결합 친화도를 증가시킨다. 다양한 애쥬번트는 면역 반응을 유발하도록 타우의 면역원성 단편과 조합되어 사용될 수 있다. 바람직한 애쥬번트는 반응의 정성적 형태에 영향을 미치는 면역원에서의 구성적 변경을 발생시키지 않으면서 면역원에 대한 고유 반응을 증대시킨다. 바람직한 애쥬번트는 알루미늄염, 예컨대, 수산화알루미늄 및 알루미늄 포스페이트, 3 데-0-아실화 모노포스포릴 지질 A(MPL(상표명))를 포함한다(GB 2220211(RIBI ImmunoChem Research Inc., Hamilton,

Montana, 현재 Corixa의 일부) 참조). Stimulon(상표명) QS-21은 남아메리카에서 발견되는 퀼라자 사포나리아 몰리나(Quillaja Saponaria Molina) 나무의 껍질에서 단리된 트라이테르펜 글라이코사이드 또는 사포닌이다(문헌[Kensil et al., in *Vaccine Design: The Subunit and Adjuvant Approach* (eds. Powell & Newman, Plenum Press, NY, 1995); US 5,057,540], (Aquila BioPharmaceuticals, Framingham, MA; 현재 Antigenics, Inc.(뉴욕주 뉴욕)) 참조). 다른 애쥬번트는 임의로 면역 자극제, 예컨대, 모노포스포릴 지질 A와 조합된 수중유 에멀션(예컨대, 스쿠알렌 또는 땅콩유)(문헌[Stoute et al., *N. Engl. J. Med.* 336, 86-91 (1997)] 참조), 플루로닉 중합체 및 사멸된 마이코박테리아이다. Ribi 애쥬번트는 수중유 에멀션이다. Ribi는 Tween 80을 함유하는 식 염수에 의해 유화된 대사 가능한 오일(스쿠알렌)을 함유한다. Ribi는 면역자극제 및 박테리아 모노포스포릴 지질 A로서 작용하는 정제된 마이코박테리아 생성물을 또한 함유한다. 또 다른 애쥬번트는 CpG(WO 98/40100)이다. 애쥬번트는 활성제를 갖는 치료학적 조성물의 성분으로서 투여될 수 있거나, 치료제의 투여 전에, 이와 동시에 또는 이것 후에 별개로 투여될 수 있다.

[0312] 타우에 대해 항체를 유도하는 타우의 천연 단편의 유사체를 또한 사용할 수 있다. 예를 들어, 하나 초과의 또는 모든 L-아미노산은 이러한 웨타이드에서 D 아미노산에 의해 치환될 수 있다. 또한, 아미노산의 순서는 역전될 수 있다(레트로 웨타이드). 임의로, 웨타이드는 역전된 순서로 모든 D-아미노산(레트로-인베르소 웨타이드)을 포함한다. 웨타이드 및 다른 화합물은 타우 웨타이드와 상당한 아미노산 서열 유사성을 가질 필요는 없지만, 그렇더라도 타우 웨타이드의 모방체로서 작용하고, 유사한 면역 반응을 유도한다. 상기 기재된 바와 같은 타우에 대한 단일클론 항체에 대한 항-이디오타입 항체를 또한 사용할 수 있다. 이러한 항-Id 항체는 항원을 모방하고, 이것이에 면역 반응을 생성한다(문헌[Essential Immunology, Roit ed., Blackwell Scientific Publications, Palo Alto, CA 6th ed., p. 181] 검토).

[0313] 웨타이드(및 임의로 웨타이드에 융합된 캐리어)는 웨타이드를 코딩하고 환자에서 인시츄로 발현된 핵산의 형태로 또한 투여될 수 있다. 면역원을 코딩하는 핵산 분절은 환자의 의도된 표적 세포에서 DNA 분절의 발현을 허용하는 조절 유전요소, 예컨대, 촉진자 및 인핸서에 통상적으로 연결된다. 혈액 세포에서의 발현을 위해, 면역 반응의 유도에 바람직한 것처럼, 경쇄 또는 중쇄 면역글로불린 유전자로부터의 촉진자 및 인핸서 유전요소 또는 CMV 주요 중간 초기 촉진자 및 인핸서는 발현을 지시하기에 적합하다. 연결된 조절 유전요소 및 코딩 서열은 대개 백터로 클로닝된다. 항체는 항체 중쇄 및/또는 경쇄를 코딩하는 핵산의 형태로 또한 투여될 수 있다. 중쇄 및 경쇄 둘 다가 존재하는 경우, 사슬은 바람직하게는 단쇄 항체로서 연결된다. 수동 투여를 위한 항체는 예를 들어 웨타이드 면역원에 의해 치료된 환자의 혈청으로부터의 친화도 크로마토그래피에 의해 또한 제조될 수 있다.

[0314] DNA는 네이키드 형태로(즉, 콜로이드 또는 캡슐화 재료 없이) 전달될 수 있다. 대안적으로, 레트로바이러스 시스템(예를 들어, 문헌[Lawrie and Tumin, Cur. Opin. Genet. Develop. 3, 102-109 (1993)] 참조); 아데노바이러스 백터(예를 들어, 문헌[Bett et al., J. Virol. 67, 5911 (1993)] 참조); 아데노 연관된 바이러스 백터(예를 들어, 문헌[Zhou et al., J. Exp. Med. 179, 1867 (1994)] 참조), 백시니아 바이러스 및 조류 수두 바이러스를 포함하는 수두 패밀리로부터의 바이러스 백터, 알파 바이러스 속으로부터의 바이러스 백터, 예컨대, 신드비스(Sindbis) 및 셈리키 포레스트(Semliki Forest) 바이러스로부터 유래된 것(예를 들어, 문헌[Dubensky et al., J. Virol. 70, 508-519 (1996)] 참조), 베네수엘라 말 뇌염 바이러스(US 5,643,576 참조) 및 랍도바이러스, 예컨대, 수포성 구내염 바이러스(WO 96/34625 참조) 및 파필로마바이러스(Ohe et al., Human Gene Therapy 6, 325-333 (1995); Woo et al., WO 94/12629 및 Xiao & Brandsma, Nucleic Acids. Res. 24, 2630-2622 (1996))를 포함하는 다수의 바이러스 백터 시스템을 사용할 수 있다.

[0315] 면역원을 코딩하는 DNA, 또는 이를 함유하는 백터는 리포솜으로 패키징될 수 있다. 적합한 지질 및 관련된 유사체는 US 5,208,036, US 5,264,618, US 5,279,833 및 US 5,283,185에 의해 기재되어 있다. 백터 및 면역원을 코딩하는 DNA는 또한 미립자 캐리어에 흡착되거나 이와 연관될 수 있고, 이의 예는 폴리메틸 메타크릴레이트 중합체 및 폴리락타이드 및 폴리(락타이드-코-글라이콜라이드)를 포함한다(예를 들어, 문헌[McGee et al., J. Micro Encap. 1996] 참조).

#### H. 항체 스크리닝 검정

[0317] 항체는 초기에 상기 기재된 바와 같은 의도된 결합 특이성에 대해 스크리닝될 수 있다. 능동 면역원은 이러한 결합 특이성을 갖는 항체를 유도하는 역량에 대해 마찬가지로 스크리닝될 수 있다. 이러한 경우에, 능동 면역원은 실험실 동물을 면역화하기 위해 사용되고, 생성된 혈청은 적절한 결합 특이성에 대해 시험된다.

[0318] 이후, 원하는 결합 특이성을 갖는 항체는 세포 및 동물 모델에서 시험될 수 있다. 이러한 스크리닝에 사용된 세

포는 우선적으로 뉴런 세포이다. 신경아세포종 세포가 타우의 4-반복 도메인에 의해 임의로 타우 병리학과 연관된 돌연변이에 의해 형질주입된, 타우 병리학의 세포 모델이 보고되어 있다(예를 들어, delta K280, 문헌 [Khlistunova, Current Alzheimer Research 4, 544-546 (2007)] 참조). 또 다른 모델에서, 타우는 데옥시사이클린의 첨가에 의해 신경아세포종 N2a 세포주에서 유도된다. 세포 모델은 가용성 또는 응집된 상태에서 세포에 대한 타우의 독성, 타우 유전자 발현에 대한 스위칭 후에 타우 응집체의 외관, 다시 유전자 발현 오프를 스위칭한 후에 타우 응집체의 분해 및 타우 응집체의 형성의 저해 또는 이의 탈응집에서 항체의 효율을 연구할 수 있게 한다.

[0319] 항체 또는 능동 면역원은 타우와 연관된 질환의 형질전환 동물 모델에서 또한 스크리닝될 수 있다. 이러한 형질전환 동물은 무엇보다도 타우 전이유전자(예를 들어, 임의의 인간 아이소폼) 및 임의로 인간 APP 전이유전자, 예컨대, 타우를 인산화하는 키나제, ApoE, 프레세닐린 또는 알파 시누클레인을 포함할 수 있다. 이러한 형질전환 동물은 타우와 연관된 질환의 적어도 하나의 정후 또는 증상을 발생시키도록 배치된다.

[0320] 예시적인 형질전환 동물은 마우스의 K3 라인이다(Itner et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 105(41):15997-6002 (2008)). 이 마우스는 K 369 I 돌연변이(돌연변이는 꾹병과 연관됨) 및 Thy 1.2 촉진자를 갖는 인간 타우 전이유전자를 갖는다. 이 모델은 신경퇴행, 운동 결핍 및 구심성 섬유의 퇴행 및 소뇌 과립 세포의 빠른 과정을 보여준다. 또 다른 예시적인 동물은 마우스의 JNPL3 라인이다. 이 마우스는 P301L 돌연변이(돌연변이는 전두측두엽 치매와 연관됨) 및 Thy 1.2 촉진자를 갖는 인간 타우 전이유전자를 갖는다(Taconic, Germantown, N.Y., Lewis, et al., Nat Genet. 25:402-405 (2000)). 이 마우스는 신경퇴행의 더 점진적인 과정을 갖는다. 마우스는 몇몇 뇌 영역 및 척수에서 신경섬유 매듭을 발생시킨다(본 명세서에 의해 그 전문이 참고로 포함됨). 이것은 매듭 발생의 결과를 연구하기 위한 및 이 응집체의 생성을 저해할 수 있는 스크리닝 치료에 대한 훌륭한 모델이다. 이 동물의 또 다른 이점은 병리학의 비교적 이른 발병이다. 동형접합성 라인에서, 타우 병리학과 연관된 행동 비정상은 적어도 3개월만큼 빨리 관찰될 수 있지만, 동물은 적어도 8개월령까지 비교적 건강하게 있다. 즉, 8개월에, 동물은 보행하고, 자체 섭식하고, 치료 효과가 모니터링되게 허용하도록 충분히 잘 행동 업무를 수행할 수 있다. -AI wI KLH-PHF-1에 의한 6개월 내지 13개월 동안 이 마우스의 능동 면역화는 약 1,000의 역가를 생성시키고, 비처리된 대조군 마우스에 비해 더 적은 신경섬유 매듭, 덜한 pSer422 및 감소된 체중 감소를 보여주었다.

[0321] 항체 또는 활성제의 활성은 전체 타우 또는 인산화된 타우의 양의 감소, 다른 병리학적 특징, 예컨대, A $\beta$ 의 아밀로이드 침착물의 감소, 및 저해 또는 지연 또는 행동 결핍을 포함하는 다양한 기준에 의해 평가될 수 있다. 능동 면역원은 혈청 중의 항체의 유도에 대해 또한 시험될 수 있다. 수동 및 능동 면역원 둘 다는 혈액 뇌 장벽을 거친 형질전환 동물의 뇌로의 항체의 통과에 대해 시험될 수 있다. 항체 또는 항체를 유도하는 단편은 천연으로 또는 유도를 통해 타우를 특징으로 하는 질환의 증상을 발생시키는 비인간 영장류에서 또한 시험될 수 있다. 항체 또는 활성제에 대한 시험은 보통, 항체 또는 활성제가 부재하다는 것을 제외하고(예를 들어, 비히클에 의해 대체됨), 병행 실험이 수행되는 대조군과 관련하여 수행된다. 이후, 시험 중인 항체 또는 활성제가 원인일 수 있는 정후 또는 증상 질환의 감소, 지연 또는 저해는 대조군에 비해 평가될 수 있다.

## V. 치료를 받을 수 있는 환자

[0323] 신경섬유 매듭의 존재는 알츠하이머병, 다운 증후군, 경증 인지 장애, 원발성 연령 관련 타우병증, 뇌염후 파킨슨증, 외상후 치매 또는 권투선수 치매, 꾹병, C형 니만-꽈병, 핵상 마비, 전두측두엽 치매, 전측두엽 변성, 은친화성 입자병, 구상 신경교 타우병증, 근위축성 축삭경화증/팜의 파킨슨성 치매 복합증, 괴질기저핵 변성(CBD), 루이소체 치매, 알츠하이머병의 루이소체 변이체(LBVAD) 및 진행성 핵상 마비(PSP)를 포함하는 몇몇 질환에서 발견된다. 본 섭생은 임의의 이들 질환의 치료 또는 예방에서 또한 사용될 수 있다. 신경학적 질환 및 병태와 타우 사이의 널리 퍼진 연관 때문에, 본 섭생은 신경학적 질환이 없는 개인에서 평균 값과 비교하여 (예를 들어, CSF 중의) 타우 또는 인산화된 타우의 증가된 수준을 보여주는 임의의 대상체의 치료 또는 예방에서 사용될 수 있다. 본 섭생은 신경학적 질환과 연관된 타우에서 돌연변이를 갖는 개인에서 신경학적 질환의 치료 또는 예방에서 또한 사용될 수 있다. 본 방법은 특히 환자에서 알츠하이머병의 치료 또는 예방에 특히 적합하다.

[0324] 치료를 받을 수 있는 환자는 질환의 위험에 있지만 증상을 나타내지 않는 개인, 및 증상을 현재 나타내는 환자를 포함한다. 질환의 위험에 있는 환자는 질환의 공지된 유전적 위험을 갖는 사람을 포함한다. 이러한 개인은 이 질환을 경험하는 친척을 갖는 사람, 및 위험이 유전적 또는 생화학적 마커의 분석에 의해 결정되는 사람을 포함한다. 위험의 유전적 마커는 타우에서의 돌연변이, 예컨대, 상기 기재된 것, 및 신경학적 질환과 연관된 다

른 유전자에서의 돌연변이를 포함한다. 예를 들어, 이형접합체 및 훨씬 더 동형접합성 형태에서의 ApoE4 대립유전자는 알츠하이머병의 위험과 연관된다. 알츠하이머병의 위험의 다른 마커는 APP 유전자에서의 돌연변이, 특히 각각 Hardy 및 Swedish 돌연변이라 칭해지는 717번 위치 및 670번 및 671번 위치에서의 돌연변이, 프레세닐린 유전자에서의 돌연변이, PS1 및 PS2, AD의 가족 병력, 고콜레스테롤혈증 또는 죽상동맥경화증이다. 알츠하이머 병을 현재 겪는 개인은 특징적인 치매, 및 상기 기재된 위험 인자의 존재로부터 PET 영상화에 의해 인식될 것이다. 또한, 다수의 진단학적 시험은 AD를 갖는 개인을 확인하기 위해 이용 가능하다. 이것은 CSF 타우 또는 포스포-타우 및 A $\beta$ 42 수준의 측정을 포함한다. 증가된 타우 또는 포스포-타우 및 감소된 A $\beta$ 42 수준은 AD의 존재를 나타낸다. 파킨슨병과 연관된 몇몇 돌연변이, Ala30Pro 또는 Ala53, 또는 파킨슨병과 연관된 다른 유전자에서의 돌연변이, 예컨대, 류신-농후 반복부 키나제, PARK8. 개인은 또한 DSM IV TR의 기준에 의해 상기 언급된 임의의 신경학적 질환에 의해 또한 진단될 수 있다.

[0325] 무증상 환자에서, 치료는 임의의 연령(예를 들어, 10세, 20세, 30세)에 시작할 수 있다. 그러나, 보통, 환자가 40세, 50세, 60세 또는 70세에 치료를 시작하는 것이 필요하지 않다. 치료는 통상적으로 시간의 기간에 걸쳐 다수의 투약량을 수반한다. 치료는 시간에 걸쳐 항체 수준을 평가함으로써 모니터링될 수 있다. 반응이 줄어들면, 부스터 투약량이 표시된다. 가능한 다운 증후군 환자의 경우에, 치료는 출생 직후 엄마에게 치료제를 투여함으로써 출산 전에 시작할 수 있다.

### I. 핵산

[0327] 본 발명은 추가로 상기 기재된 임의의 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 핵산(예를 들어, 서열번호 7 내지 8, 47 내지 48, 49 내지 50, 51 내지 52, 53 내지 54, 55, 59)을 제공한다. 예를 들어, 서열번호 9는 젖과 5G8 중쇄 가변 영역 서열번호 47의 아미노산 서열을 코딩하고, 서열번호 10은 젖과 5G8 경쇄 가변 영역 서열번호 48의 아미노산 서열을 코딩한다. 임의로, 이러한 핵산은 추가로 신호 펩타이드를 코딩하고, 불변 영역에 연결된 신호 펩타이드에 의해 발현될 수 있다. 핵산의 코딩 서열은 코딩 서열, 예컨대, 촉진자, 인핸서, 리보솜 결합 부위, 전사 종결 신호 등의 발현을 보장하도록 조절 서열에 의해 작동 가능하게 연결될 수 있다. 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 핵산은 단리된 형태로 발생할 수 있거나, 하나 초파의 벡터로 클로닝될 수 있다. 핵산은, 예를 들어, 중첩하는 올리고뉴클레오타이드의 PCR 또는 솔리드 스테이트 합성에 의해 합성될 수 있다. 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 핵산은 예를 들어 발현 벡터 내에 하나의 인접 핵산으로서 연결될 수 있거나, 별개여서 예를 들어 각각은 이의 자체의 발현 벡터로 클로닝될 수 있다.

### J. 접합된 항체

[0329] 타우와 같은 항원에 특이적으로 결합하는 접합된 항체는 타우의 존재의 검출; 알츠하이머병, 다운 증후군, 경증 인지 장애, 원발성 연령 관련 타우병증, 뇌염후 파킨슨증, 외상후 치매 또는 권투선수 치매, 꾹병, C형 니만-꽈병, 핵상 마비, 전두측두엽 치매, 전측두엽 변성, 은친화성 입자병, 구상 신경교 타우병증, 근위축성 축삭경화증/팜의 파킨슨성 치매 복합증, 괴질기저핵 변성(CBD), 루이소체 치매, 알츠하이머병의 루이소체 변이체(LBVAD) 또는 진행성 핵상 마비(PSP)로 진단된 환자를 치료하기 위해 사용된 치료제의 효율의 모니터링 및 평가; 타우의 응집의 저해 또는 감소; 타우 피브릴 형성의 저해 또는 감소; 타우 침착물의 감소 또는 청소; 타우의 비독성 형태의 안정화; 또는 환자에서의 알츠하이머병, 다운 증후군, 경증 인지 장애, 원발성 연령 관련 타우병증, 뇌염후 파킨슨증, 외상후 치매 또는 권투선수 치매, 꾹병, C형 니만-꽈병, 핵상 마비, 전두측두엽 치매, 전측두엽 변성, 은친화성 입자병, 구상 신경교 타우병증, 근위축성 축삭경화증/팜의 파킨슨성 치매 복합증, 괴질기저핵 변성(CBD), 루이소체 치매, 알츠하이머병의 루이소체 변이체(LBVAD) 또는 진행성 핵상 마비(PSP)의 치료 또는 이의 예방의 실행에서 유용하다. 예를 들어, 이러한 항체는 다른 치료학적 모이어티, 다른 단백질, 다른 항체, 및/또는 검출 가능한 표지에 의해 접합될 수 있다. WO 03/057838; US 8,455,622를 참조한다. 이러한 치료학적 모이어티는 환자에서 원치 않는 병태 또는 질환, 예컨대, 알츠하이머병, 다운 증후군, 경증 인지 장애, 원발성 연령 관련 타우병증, 뇌염후 파킨슨증, 외상후 치매 또는 권투선수 치매, 꾹병, C형 니만-꽈병, 핵상 마비, 전두측두엽 치매, 전측두엽 변성, 은친화성 입자병, 구상 신경교 타우병증, 근위축성 축삭경화증/팜의 파킨슨성 치매 복합증, 괴질기저핵 변성(CBD), 루이소체 치매, 알츠하이머병의 루이소체 변이체(LBVAD) 또는 진행성 핵상 마비(PSP)를 치료하거나, 싸우거나, 경감시키거나, 예방하거나, 개선하기 위해 사용될 수 있는 임의의 물질일 수 있다.

[0330] 접합된 치료학적 모이어티는 세포독성 물질, 세포정지 물질, 신경영양 물질, 신경보호 물질, 방사선치료제, 면역조정제, 또는 항체의 활성을 촉진하거나 증대시키는 임의의 생물학적으로 활성인 물질을 포함할 수 있다. 세포독성 물질은 세포에 독성인 임의의 물질일 수 있다. 세포정지 물질은 세포 증식을 저해하는 임의의 물질일 수

있다. 신경영양 물질은 뉴런 유지, 성장 또는 분화를 촉진하는 화학 또는 단백질성 물질을 포함하는 임의의 물질일 수 있다. 신경보호 물질은 급성 공격 또는 퇴행성 과정으로부터 신경을 보호하는 화학 또는 단백질성 물질을 포함하는 물질일 수 있다. 면역조정제는 면역학적 반응을 자극하거나 이의 발생 또는 유지를 저해하는 임의의 물질일 수 있다. 방사선치료제는 방사선을 방출하는 임의의 분자 또는 화합물일 수 있다. 이러한 치료학적 모이어티가 타우-특이적 항체, 예컨대, 본 명세서에 기재된 항체에 커플링되는 경우, 커플링된 치료학적 모이어티는 정상 세포에 비해 타우 관련된 질환 이환된 세포에 대해 특이적 친화도를 가질 것이다. 결과적으로, 접합된 항체의 투여는 둘러싼 정상의 건강한 조직에 최소 손상으로 암 세포를 직접적으로 표적화한다. 이것은 단독으로 투여되기에 너무 독성인 치료학적 모이어티에 특히 유용할 수 있다. 또한, 더 적은 분량의 치료학적 모이어티를 사용할 수 있다.

[0331] 몇몇 이러한 항체는 면역독소로서 작용하도록 변형될 수 있다. 예를 들어, 미국 특히 제5,194,594호를 참조한다. 예를 들어, 식물로부터 유래된 세포 독소인 라이신은 항체에 대한 이작용성 시약 S-아세틸머캅토숙신산 무수물 및 라이신에 대한 숙신이미딜 3-(2-페리딜다이티오)프로페오네이트를 사용함으로써 항체에 커플링될 수 있다. 문헌[Pietersz *et al.*, *Cancer Res.* 48(16):4469-4476 (1998)]을 참조한다. 커플링은, 라이신의 A-사슬의 독성 가능성도 항체의 활성도 손상시키지 않으면서, 라이신의 B-사슬 결합 활성의 소실을 발생시킨다. 유사하게, 리보솜 어셈블리의 저해제인 사포린은 화학적으로 반전된 셀프하이드릴기 사이에 이황화 결합을 통해 항체에 커플링될 수 있다. 문헌[Polito *et al.*, *Leukemia* 18:1215-1222 (2004)]을 참조한다.

[0332] 몇몇 이러한 항체는 방사성 동위원소에 연결될 수 있다. 방사성 동위원소의 예는 예를 들어 이트륨<sup>90</sup>(90Y), 인듐<sup>111</sup>(111In), <sup>131</sup>I, <sup>99</sup>mTc, 방사성은-111, 방사성은-199 및 비스무트<sup>213</sup>을 포함한다. 항체에 대한 방사성 동위원소의 연결은 종래의 이작용성 퀼레이트에 의해 수행될 수 있다. 방사성은-111 및 방사성은-199 연결을 위해, 황계 링커를 사용할 수 있다. 예를 들어, 문헌[Hazra *et al.*, *Cell Biophys.* 24-25:1-7 (1994)]을 참조한다. 은 방사성 동위원소의 연결은 아스코르브산에 의한 면역글로불린의 환원을 수반할 수 있다. 방사성 동위원소, 예컨대, 111In 및 90Y에 대해, 이브리투모맙 티옥세탄은 사용될 수 있고, 각각 111In-이브리투모맙 티옥세탄 및 90Y-이브리투모맙 티옥세탄을 형성하도록 이러한 동위원소와 반응할 것이다. 문헌[Witzig, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 48 Suppl 1:S91-S95 (2001)]을 참조한다.

[0333] 몇몇 이러한 항체는 다른 치료학적 모이어티에 연결될 수 있다. 이러한 치료학적 모이어티는 예를 들어 세포독성, 세포정지, 신경영양 또는 신경보호일 수 있다. 예를 들어, 항체는 독성 화학치료 약물, 예컨대, 메이탄신, 젤다나마이신, 투블린 저해제, 예컨대, 투블린 결합제(예를 들어, 아우리스타틴) 또는 소홈 결합제, 예컨대, 칼리키아미신에 의해 접합될 수 있다. 다른 각각의 치료학적 모이어티는 알츠하이머병, 다운 증후군, 경증 인지 장애, 원발성 연령 관련 타우병증, 뇌염후 파킨슨증, 외상후 치매 또는 권투선수 치매, 핵병, C형 니만-핵병, 핵상 마비, 전두측두엽 치매, 전측두엽 변성, 은친화성 입자병, 구상 신경교 타우병증, 근위축성 축삭경화증/팜의 파킨슨성 치매 복합증, 피질기저핵 변성(CBD), 루이소체 치매, 알츠하이머병의 루이소체 변이체(LBVAD) 또는 진행성 핵상 마비(PSP)의 치료, 관리 또는 완화에 유용한 것으로 공지된 물질을 포함한다.

[0334] 항체는 다른 단백질에 의해 또한 커플링될 수 있다. 예를 들어, 항체는 파이노머(Fynomeric)에 의해 커플링될 수 있다. 파이노머는 인간 Fyn SH3 도메인으로부터 유래된 작은 결합 단백질(예를 들어, 7kDa)이다. 이것은 안정하고 가용성일 수 있고, 이것은 시스테인 잔기 및 이황화 결합이 결여될 수 있다. 파이노머는 항체와 동일한 친화도 및 특이성으로 표적 분자에 결합하도록 조작될 수 있다. 이것은 항체에 기초하여 다중특이적 융합 단백질을 생성하기에 적합하다. 예를 들어, 파이노머는 상이한 구성으로 이중특이적 및 삼중특이적 FynomAb를 생성하기 위해 항체의 N 말단 및/또는 C 말단에 융합될 수 있다. 파이노머는 FACS, Biacore, 및 최적 특성을 갖는 파이노머의 효율적인 선택을 가능하게 하는 세포 기반 검정을 이용하여 스크리닝 기술을 통해 파이노머 라이브러리를 사용하여 선택될 수 있다. 파이노머의 예는 문헌[Grabulovski *et al.*, *J. Biol. Chem.* 282:3196-3204 (2007); Bertschinger *et al.*, *Protein Eng. Des. Sel.* 20:57-68 (2007); Schlatter *et al.*, *MAbs.* 4:497-508 (2011); Banner *et al.*, *Acta Crystallogr. D. Biol. Crystallogr.* 69(Pt6):1124-1137 (2013); 및 Brack *et al.*, *Mol. Cancer Ther.* 13:2030-2039 (2014)]에 기재되어 있다.

[0335] 본 명세서에 개시된 항체는 (예를 들어, 항체 이종결합체를 형성하기 위해) 하나 초과의 다른 항체에 또한 커플링되거나 접합될 수 있다. 이러한 다른 항체는 타우 내의 상이한 에피토프에 결합할 수 있거나, 상이한 표적 항원에 결합할 수 있다.

[0336] 항체는 검출 가능한 표지에 의해 또한 커플링될 수 있다. 이러한 항체는 예를 들어 알츠하이머병, 다운 증후군, 경증 인지 장애, 원발성 연령 관련 타우병증, 뇌염후 파킨슨증, 외상후 치매 또는 권투선수 치매, 핵병, C형 니

만-핀병, 핵상 마비, 전두측두엽 치매, 전측두엽 변성, 은친화성 입자병, 구상 신경교 타우병증, 근위축성 축삭 경화증/팜의 파킨슨성 치매 복합증, 피질기저핵 변성(CBD), 루이소체 치매, 알츠하이머병의 루이소체 변이체(LBVAD) 또는 진행성 핵상 마비(PSP)를 진단하기 위해, 및/또는 치료의 효율을 평가하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 항체는 알츠하이머병, 다운 증후군, 경증 인지 장애, 원발성 연령 관련 타우병증, 뇌염후 파킨슨증, 외상후 치매 또는 권투선수 치매, 핀병, C형 니만-핀병, 핵상 마비, 전두측두엽 치매, 전측두엽 변성, 은친화성 입자병, 구상 신경교 타우병증, 근위축성 축삭경화증/팜의 파킨슨성 치매 복합증, 피질기저핵 변성(CBD), 루이 소체 치매, 알츠하이머병의 루이소체 변이체(LBVAD) 또는 진행성 핵상 마비(PSP)를 갖거나 이에 감수성이 대상체에서, 또는 이러한 대상체로부터 얻은 적절한 생물학적 샘플에서 이러한 결정을 수행하기에 특히 유용하다. 항체에 커플링되거나 연결될 수 있는 대표적인 검출 가능한 표지는 다양한 효소, 예컨대, 견자무과산화효소, 알칼리 포스파타제, 베타-갈락토시다제 또는 아세틸콜린에스터라제; 보철 기, 예컨대, 스트렙타비딘/바이오틴 및 아비딘/바이오틴; 형광성 재료, 예컨대, 웜밸리페론, 플루오레세인, 플루오레세인 아이소티오사이아네이트, 로다민, 다이클로로트라이아지닐아민 플루오레세인, 단실 클로라이드 또는 피코에리트린; 발광성 재료, 예컨대, 루미놀; 생물발광성 재료, 예컨대, 루시퍼라제, 루시페린 및 에쿠오린; 방사성 재료, 예컨대, 방사성은-111, 방사성은-199, 비스무트<sup>213</sup>, 요오드(<sup>131</sup>I, <sup>125</sup>I, <sup>123</sup>I, <sup>121</sup>I,), 탄소(<sup>14</sup>C), 황(<sup>5</sup>S), 트리튬(<sup>3</sup>H), 인듐(<sup>115</sup>In, <sup>113</sup>In, <sup>112</sup>In, <sup>111</sup>In,), 테크네튬(<sup>99</sup>Tc), 탈륨(<sup>201</sup>Ti), 갈륨(<sup>68</sup>Ga, <sup>67</sup>Ga), 팔라듐(<sup>103</sup>Pd), 몰리브덴(<sup>99</sup>Mo), 제논(<sup>133</sup>Xe), 플루오린(<sup>18</sup>F), <sup>153</sup>Sm, <sup>177</sup>Lu, <sup>159</sup>Gd, <sup>149</sup>Pm, <sup>140</sup>La, <sup>175</sup>Yb, <sup>166</sup>Ho, <sup>90</sup>Y, <sup>47</sup>Sc, <sup>186</sup>Re, <sup>188</sup>Re, <sup>142</sup>Pr, <sup>105</sup>Rh, <sup>97</sup>Ru, <sup>68</sup>Ge, <sup>57</sup>Co, <sup>65</sup>Zn, <sup>85</sup>Sr, <sup>32</sup>P, <sup>153</sup>Gd, <sup>169</sup>Yb, <sup>51</sup>Cr, <sup>54</sup>Mn, <sup>75</sup>Se, <sup>113</sup>Sn, 및 <sup>117</sup>Tin; 다양한 양성자 방출 단층촬영을 이용하는 양성자 방출 금속; 비방사성 상자성 금속 이온; 및 방사선 표지되거나 특이적 방사성 동위원소에 접합된 분자를 포함한다.

[0337]

항체에 대한 방사성 동위원소의 연결은 종래의 이작용성 킬레이트에 의해 수행될 수 있다. 방사성은-111 및 방사성은-199 연결을 위해, 황계 링커를 사용할 수 있다. 문헌[Hazra *et al.*, *Cell Biophys.* 24-25:1-7 (1994)]을 참조한다. 은 방사성 동위원소의 연결은 아스코르브산에 의한 면역글로불린의 환원을 수반할 수 있다. 방사성 동위원소, 예컨대, <sup>111</sup>In 및 <sup>90</sup>Y에 대해, 이브리투모맙 티옥세탄은 사용될 수 있고, 각각 <sup>111</sup>In-이브리투모맙 티옥세탄 및 <sup>90</sup>Y-이브리투모맙 티옥세탄을 형성하도록 이러한 동위원소와 반응할 것이다. 문헌[Witzig, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 48 Suppl 1:S91-S95 (2001)]을 참조한다.

[0338]

치료학적 모이어티, 다른 단백질, 다른 항체, 및/또는 검출 가능한 표지는, 직접적으로 또는 간접적으로 중간체(예를 들어, 링커)를 통해, 본 발명의 항체에 커플링되거나 접합될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Arnon *et al.*, "Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy," in Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy, Reisfeld *et al.* (eds.), pp. 243-56 (Alan R. Liss, Inc. 1985); Hellstrom *et al.*, "Antibodies For Drug Delivery," in Controlled Drug Delivery (2nd Ed.), Robinson *et al.* (eds.), pp. 623-53 (Marcel Dekker, Inc. 1987); Thorpe, "Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review," in Monoclonal Antibodies 84: Biological And Clinical Applications, Pinchera *et al.* (eds.), pp. 475-506 (1985); "Analysis, Results, And Future Prospective Of The Therapeutic Use Of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy," in Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy, Baldwin *et al.* (eds.), pp. 303-16 (Academic Press 1985); 및 Thorpe *et al.*, *Immunol. Rev.*, 62:119-58 (1982)]을 참조한다. 적합한 링커는 예를 들어 절단 가능한 및 절단 불가능한 링커를 포함한다. 특이적 프로테아제에 대한 노출 시 산성 또는 환원 조건 하에, 또는 다른 한정된 조건 하에 커플링된 치료학적 모이어티, 단백질, 항체, 및/또는 검출 가능한 라벨을 방출하는 상이한 링커를 사용할 수 있다.

[0339]

## VI. 약제학적 조성물 및 사용 방법

[0340]

예방학적 분야에서, 항체 또는 항체를 유도하기 위한 물질 또는 이를 포함하는 약제학적 조성물은 질환의 적어도 하나의 징후 또는 증상의 위험을 감소시키거나, 이의 중증도를 줄이거나, 이의 발병을 지연시키기에 효과적인 섭생(투여의 용량, 빈도 및 경로)으로 질환(예를 들어, 알츠하이머병)에 감수성이거나, 달리 이의 위험에 있는 환자에게 투여된다. 특히, 섭생은 바람직하게는 타우 또는 포스포-타우 및 뇌에서 이로부터 형성된 쌍 지은 필라멘트를 저해하거나 지연시키고/시키거나, 이의 독성 효과를 저해하거나 지연시키고/시키거나, 행동 결핍의 발생을 저해하거나 지연시키기에 효과적이다. 치료학적 분야에서, 항체 또는 항체를 유도하는 물질은 질환의 적어도 하나의 징후 또는 증상의 추가의 악화를 경감시키거나 적어도 저해하기에 효과적인 섭생(투여의 용량, 빈도 및 경로)으로 질환(예를 들어, 알츠하이머병)에 감수성이거나, 이미 이를 겪는 환자에게 투여된다. 특히, 섭생은 바람직하게는 타우, 포스포-타우, 또는 이로부터 형성된 쌍 지은 필라멘트의 수준, 연관된 독성 및/또는

행동 결핍의 증가를 감소시키거나 적어도 저해하기에 효과적이다.

- [0341] 섭생은 개별 치료된 환자가 본 발명의 방법에 의해 치료되지 않은 필적하는 환자의 대조군 집단에서의 평균 결과보다 더 양호한 결과를 달성하는 경우, 또는  $p < 0.05$  또는 0.01 또는 심지어 0.001 수준에서 제어된 임상 실험(예를 들어, II상, II/III상 또는 III상 실험)에서 대조군 환자에 대해 치료된 환자에서 더 양호한 결과가 입증되는 경우 치료학적으로 또는 예방학적으로 효과적이라고 생각된다.
- [0342] 유효 용량은 많은 상이한 인자, 예컨대, 투여의 수단, 표적 부위, 환자의 생리학적 상태, 환자가 ApoE 보균자인지, 환자가 인간 또는 동물인지, 투여되는 다른 약제, 및 치료가 예방학적 또는 치료학적인지에 따라 변한다.
- [0343] 항체에 대한 예시적인 투약량 범위는 환자 체중의 약 0.01 내지 60mg/kg, 또는 약 0.1 내지 3mg/kg 또는 0.15 내지 2mg/kg 또는 0.15 내지 1.5mg/kg이다. 항체는 매일, 다른 날짜에, 주마다, 격주로, 달마다, 분기별로 또는 경험 분석에 의해 결정된 임의의 다른 스케줄에 따라 이러한 용량이 투여될 수 있다. 예시적인 치료는 예를 들어 적어도 6개월의 연장된 기간에 걸친 다수의 투약량의 투여를 수반한다. 추가적인 예시적인 치료 섭생은 2주마다 1회 또는 1개월마다 1회 또는 3개월 내지 6개월마다 1회의 투여를 수반한다.
- [0344] 활성 투여에 대한 물질의 양은 인간 투여에 대해 환자마다 0.1 내지 500mg 및 더 보통 주사마다 1 내지 100 또는 1 내지 10mg으로 변한다. 주사의 시기는 1일 1회로부터 1년 1회, 10년 1회로 상당히 변할 수 있다. 통상적인 섭생은 면역화, 이어서 6주 간격 또는 2개월과 같은 시간 간격에서의 부스터 주사로 이루어진다. 또 다른 섭생은 면역화, 이어서 1, 2 및 12개월 후의 부스터 주사로 이루어진다. 또 다른 섭생은 삶 동안 2개월마다 주사를 수반한다. 대안적으로, 부스터 주사는 면역 반응의 모니터링에 의해 표시된 바대로 불규칙적인 기준일 수 있다.
- [0345] 항체 또는 항체를 유도하기 위한 물질은 바람직하게는 말초 경로(즉, 투여된 또는 유도된 항체가 뇌에서의 의도된 부위에 도달하도록 혈액 뇌 장벽을 횡단하는 것)를 통해 투여된다. 투여 경로는 국소, 정맥내, 경구, 피하, 동맥내, 두개내, 척추강내, 복강내, 비강내, 눈내 또는 근육내를 포함한다. 항체의 투여를 위한 바람직한 경로는 정맥내 및 피하이다. 능동 면역화를 위한 바람직한 경로는 피하 및 근육내이다. 주사의 이 유형은 팔 또는 다리 근육에서 가장 통상적으로 수행된다. 몇몇 방법에서, 물질은 침착물이 축적되는 특정한 조직에 직접적으로, 예를 들어, 두개내 주사에 의해 주사된다.
- [0346] 비경구 투여를 위한 약제학적 조성물은 바람직하게는 무균이고, 실질적으로 등장성이고, GMP 조건 하에 제조된다. 약제학적 조성물은 단위 제형(즉, 단일 투여를 위한 투약량)으로 제공될 수 있다. 약제학적 조성물은 하나 초파의 생리학적으로 허용 가능한 담체, 희석제, 부형제 또는 보조제를 사용하여 제제화될 수 있다. 제제는 선택된 투여의 경로에 따라 달라진다. 주사를 위해, 항체는 수성 용액 중에, 바람직하게는 생리학적으로 상용성인 완충제, 예컨대, 행크 용액, 링거액 또는 생리학적 식염수 또는 (주사의 부위에서 불편함을 감소시키기 위한) 아세테이트 완충제 중에 제제화될 수 있다. 용액은 제제화제, 예컨대, 혼탁제, 안정화제 및/또는 분산제를 함유 할 수 있다. 대안적으로, 항체는 사용 전에 적합한 비히클, 예를 들어, 무균 발열원 비함유 물과의 구성을 위한 동결건조 형태일 수 있다.
- [0347] 본 섭생은 치료되는 질환의 치료 또는 예방에서 효과적인 또 다른 물질과 조합되어 투여될 수 있다. 예를 들어, 알츠하이머병의 경우에, 본 섭생은 A $\beta$ 에 대한 면역치료제(WO/2000/072880), 콜린에스터라제 저해제 또는 메만틴 또는 파킨슨병의 경우에 알파 시누클레인에 대한 면역치료제(WO/2008/103472), 레보도파, 도파민 작용제, COMT 저해제, MAO-B 저해제, 아만타딘 또는 항콜린제와 조합될 수 있다.
- [0348] 항체는 추가의 악화의 발병을 지연시키거나 이의 중증도를 감소시키거나 이를 저해하고/하거나, 치료되는 장애의 적어도 하나의 징후 또는 증상을 경감시키는 투약량, 투여의 경로 및 투여의 빈도를 의미하는 효과적인 섭생으로 투여된다. 환자가 이미 장애를 겪는 경우, 섭생은 치료학적으로 효과적인 섭생이라 칭해질 수 있다. 환자가 일반 집단에 비해 장애의 상승된 위험에 있지만, 아직 증상을 겪지 않는 경우, 섭생은 예방학적으로 효과적인 섭생이라 칭해질 수 있다. 몇몇 경우에, 치료학적 또는 예방학적 효율은 역사적 대조군에 대한 개별 환자에서 관찰되거나, 동일한 환자에서 과거 경험될 수 있다. 다른 경우에, 치료학적 또는 예방학적 효율은 비치료된 환자의 대조군 집단에 비해 치료된 환자의 집단에서 전임상 또는 임상 실험에서 입증될 수 있다.
- [0349] 항체에 대한 예시적인 투약량은 0.1 내지 60mg/kg(예를 들어, 0.5, 3, 10, 30 또는 60mg/kg), 또는 0.5 내지 5 mg/kg(체중)(예를 들어, 0.5, 1, 2, 3, 4 또는 5mg/kg) 또는 고정된 투약량으로서 10 내지 4000mg 또는 10 내지 1500mg이다. 투약량은 다른 인자 중에서 환자의 건디션 및 있다면 이전의 치료에 대한 반응, 치료가 예방학적 또는 치료학적인지 및 장애가 급성 또는 만성인지에 따라 달라진다.
- [0350] 투여는 비경구, 정맥내, 경구, 피하, 동맥내, 두개내, 척추강내, 복강내, 국소, 비강내 또는 근육내일 수 있다.

몇몇 항체는 정맥내 또는 피하 투여에 의해 전신 순환으로 투여될 수 있다. 정맥내 투여는 예를 들어 30분 내지 90분과 같은 기간에 걸쳐 점적주사에 의할 수 있다.

[0351] 투여의 빈도는 다른 인자 중에서 순환 중인 항체의 반감기, 환자의 컨디션 및 투여의 경로에 따라 달라진다. 빈도는 환자의 컨디션 또는 치료되는 장애의 진행의 변화에 반응하여 매일, 주마다, 달마다, 분기별로 또는 불규칙적인 간격일 수 있다. 정맥내 투여를 위한 예시적인 빈도는 치료의 연속 과정에 걸쳐 주마다와 분기마다 사이이지만, 다소 빈번한 투약이 또한 가능하다. 피하 투여를 위해, 예시적인 투약 빈도는 매일 내지 개월마다이지만, 다소 빈번한 투약이 또한 가능하다.

[0352] 투여되는 투약량의 수는 장애가 급성 또는 만성인지 및 치료에 대한 장애의 반응에 따라 달라진다. 급성 장애 또는 만성 장애의 급성 악화를 위해, 1 용량 내지 10 용량이 대개 충분하다. 때때로, 임의로 분할된 형태의 단일 볼루스 용량은 급성 장애 또는 만성 장애의 급성 악화에 충분하다. 치료는 급성 장애 또는 급성 악화의 재발에 대해 반복될 수 있다. 만성 장애의 경우, 항체는 적어도 1년, 5년 또는 10년, 또는 환자의 삶 동안 규칙적인 간격으로, 예를 들어, 주마다, 격주로, 달마다, 분기별로, 6개월마다 투여될 수 있다.

#### A. 진단학 및 모니터링 방법

[0354] 생체내 영상화, 진단학적 방법 및 면역치료의 최적화

[0355] 본 발명은 환자에서 타우 단백질 침착물(예를 들어, 신경섬유 매듭 및 타우 포함)을 생체내 영상화하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 시약, 예컨대, 타우에 결합하는 항체(예를 들어, 마우스, 인간화된, 키메라 또는 비니어드 5G8, 6A10, 8A4 또는 7G6 항체)를 환자에게 투여하고, 이후 이것이 결합한 후 물질을 검출함으로써 작동한다. 투여된 항체에 대한 청소 반응은 Fab와 같은 전장 불변 영역이 결여된 항체 단편을 사용함으로써 회피되거나 감소될 수 있다. 몇몇 방법에서, 동일한 항체는 치료 및 진단 시약 둘 다로서 작용할 수 있다.

[0356] 진단 시약은 환자의 몸으로 정맥내 주사에 의해, 또는 두개내 주사에 의해 또는 두개골을 통해 홀을 드릴링함으로써 뇌에 직접적으로 투여될 수 있다. 시약의 투약량은 치료 방법에 대해서 동일한 범위 내이어야 한다. 통상적으로, 시약은 표지되지만, 몇몇 방법에서, 타우에 대한 친화도를 갖는 1차 시약은 비표지되고, 2차 표지 물질은 1차 시약에 결합하도록 사용된다. 라벨의 선택은 검출의 수단에 따라 달라진다. 예를 들어, 형광성 표지는 광학 검출에 적합하다. 상자성 라벨의 사용은 수술 중재 없이 단층촬영 검출에 적합하다. 방사성 표지는 양성자 방출 단층촬영(PET) 또는 단일 광자 방출 컴퓨터 단층촬영(SPECT)을 이용하여 또한 검출될 수 있다.

[0357] 타우 단백질 침착물의 생체내 영상화의 방법은 타우병증, 예컨대, 알츠하이머병, 전측두엽 변성, 진행성 핵상마비 및 광범위 질환에 대한 감수성을 진단하거나, 이들의 진단을 확인하기 위해 유용하다. 예를 들어, 상기 방법은 치매의 증상을 제시하는 환자에서 사용될 수 있다. 환자가 비정상 신경섬유 매듭을 갖는 경우, 환자는 아마도 알츠하이머병을 겪는다. 대안적으로, 환자가 비정상 타우 포함을 갖는 경우, 포함의 위치에 따라, 환자는 전측두엽 변성을 겪을 수 있다. 상기 방법은 무증상 환자에서 또한 이용될 수 있다. 비정상 타우 단백질 침착물의 존재는 미래의 증상성 질환의 감수성을 나타낸다. 상기 방법은 타우 관련된 질환으로 이전에 진단된 환자에서 질환 진행 및/또는 치료에 대한 반응을 모니터링하기에 또한 유용하다.

[0358] 진단은 상응하는 기준치 값에 표지된 유전좌위의 수, 크기 및/또는 강도를 비교함으로써 수행될 수 있다. 기준치 값은 이환된 개인의 집단에서 평균 수준을 나타낼 수 있다. 기준치 값은 동일한 환자에서 결정된 이전의 수준을 또한 나타낼 수 있다. 예를 들어, 기준치 값은 타우 면역치료 치료를 시작하기 전에 환자에서 결정될 수 있고, 측정된 값은 이후 기준치 값과 비교될 수 있다. 기준치에 대한 값의 감소는 치료에 대한 양성 반응을 신호화한다.

[0359] 몇몇 환자에서, 타우병증의 진단은 PET 스캔을 수행함으로써 도와질 수 있다. PET 스캔은 예를 들어 종래의 PET 영상화기 및 보조제 장비를 사용하여 수행될 수 있다. 스캔은 통상적으로 일반적으로 타우 단백질 침착물과 연관된 것으로 공지된 뇌의 하나 초과의 영역 및 있다면 아주 적은 침착물이 대조군으로서 작용하도록 일반적으로 존재하는 하나 초과의 영역을 포함한다.

[0360] PET 스캔에서 검출된 신호는 다차원 영상으로 표시될 수 있다. 다차원 영상은 뇌에 걸친 단면을 나타내는 2차원, 3차원 뇌를 나타내는 3차원 또는 시간에 걸쳐 3차원 뇌의 변화를 나타내는 4차원일 수 있다. 색상 스케일은 상이한 양의 라벨 및 추론에 의해, 검출된 타우 단백질 침착물을 나타내는 상이한 색상과 사용된다. 스캔의 결과는 또한 숫자로 제시될 수 있고, 숫자는 검출된 라벨의 양 및 결과적으로 타우 단백질 침착물의 양에 관한 것이다. 특정한 타우병증(예를 들어, 알츠하이머병)에 대한 침착물과 연관된 것으로 공지된 뇌의 영역에 존재하는 표지는, 이전의 영역 내의 침착물의 정도를 나타내는 비율을 제공하기 위해, 침착물과 연관되지 않은 것

으로 공지된 영역에 존재하는 라벨과 비교될 수 있다. 동일한 방사선 표지된 리간드의 경우, 이러한 비율은 상이한 환자 사이의 타우 단백질 침착물의 필적하는 측정치 및 이의 변화를 제공한다.

[0361] 몇몇 방법에서, PET 스캔은 MRI 또는 CAT 스캔과 동일한 환자 방문에서 또는 이와 동시에 수행된다. MRI 또는 CAT 스캔은 PET 스캔보다 뇌의 더 해부학적 상세내용을 제공한다. 그러나, PET 스캔으로부터의 영상은 MRI 또는 CAT 스캔 영상에서 더 정확히 중첩될 수 있어서, 뇌에서의 해부학적 구조에 대해 PET 리간드 및 추론에 의해 타우 침착물의 위치를 나타낸다. 몇몇 기계는 영상의 중첩을 수월하게 하는 스캔 사이에 환자 변경 위치 없이 PET 스캐닝 및 MRI 또는 CAT 스캐닝 둘 다를 수행할 수 있다.

[0362] 적합한 PET 리간드는 본 발명의 방사선 표지된 항체(예를 들어, 마우스, 인간화된, 키메라 또는 비니어드 5G8, 6A10, 8A4 또는 7G6 항체)를 포함한다. 사용된 방사성 동위원소는 예를 들어  $C^{11}$ ,  $N^{13}$ ,  $O^{15}$ ,  $F^{18}$  또는  $I^{123}$ 일 수 있다. PET 리간드를 투여하는 것과 스캔을 수행하는 것 사이의 간격은 PET 리간드 및 특히 뇌로의 흡수 및 청소의 이의 속도, 및 이의 방사선 라벨의 반감기에 따라 달라질 수 있다.

[0363] PET 스캔은 무증상성 환자에서 또는 경증 인지 장애의 증상을 갖지만, 타우병증으로 아직 진단되지 않지만, 타우병증을 발생시킬 상승된 위험에 있는 환자에서 예방학적 측정치로서 또한 수행될 수 있다. 무증상성 환자의 경우, 스캔은 가족 병력, 유전적 또는 생화학적 위험 인자, 또는 성숙 나이 때문에 타우병증의 상승된 위험에 있는 것으로 생각되는 개인에 대해 특히 유용하다. 예방학적 스캔은 예를 들어 45세 내지 75세의 환자에서 시작할 수 있다. 몇몇 환자에서, 제1 스캔은 50세에 수행된다.

[0364] 예방학적 스캔은 예를 들어 6개월 내지 10년, 바람직하게는 1년 내지 5년의 간격으로 수행될 수 있다. 몇몇 환자에서, 예방학적 스캔은 매년 수행된다. 예방학적 조치로서 수행된 PET 스캔이 타우 단백질 침착물의 비정상적으로 높은 수준을 나타내는 경우, 면역치료는 시작될 수 있고, 후속하는 PET 스캔은 타우병증으로 진단된 환자에서처럼 수행될 수 있다. 예방학적 조치로서 수행된 PET 스캔이 정상 수준 내의 타우 단백질 침착물의 수준을 나타내는 경우, 추가의 PET 스캔은, 앞서와 같이 또는 타우병증 또는 경증 인지 장애의 징후 및 증상의 출현에 반응하여, 6개월 내지 10년, 바람직하게는 1년 내지 5년의 간격으로 수행될 수 있다. 타우 단백질 침착물의 상기 정상 수준이 검출되는 경우 또는 검출될 때 예방학적 스캔을 타우 지시된 면역치료의 투여와 조합함으로써, 타우 단백질 침착물의 수준은 정상 수준으로 감소하거나 이에 가까워지거나, 더 증가하는 것이 저해될 수 있고, 환자는 예방학적 스캔 및 타우 지시된 면역치료를 받지 않는 경우보다 더 긴 기간(예를 들어, 적어도 5년, 10년, 15년 또는 20년, 또는 환자의 삶의 나머지 동안) 동안 타우병증 없이 남을 수 있다.

[0365] 타우 단백질 침착물의 정상 수준은 특정한 타우병증(예를 들어, 알츠하이머병)으로 진단되지 않고, 이러한 질환을 발생시킬 상승된 위험에 있는 것으로 생각되지 않는 일반 집단에서의 개인의 대표적인 샘플(예를 들어, 50세 미만의 무질환 개인의 대표적인 샘플)의 뇌에서 신경섬유 매듭의 양 또는 타우 포함에 의해 결정될 수 있다. 대안적으로, 타우 단백질 침착물이 발생하는 것으로 공지된 뇌의 영역에서의 본 방법에 따른 PET 신호가 이러한 침착물이 보통 발생하지 않는 것으로 공지된 뇌의 영역으로부터의 신호로부터(측정의 정확성 내에서) 상이하지 않는 경우, 정상 수준은 개인 환자에서 인식될 수 있다. 개인에서의 상승된 수준은(예를 들어, 표준 편차의 평균 및 변동 밖의) 정상 수준에 대한 비교에 의해 또는 단순히 침착물과 연관된 것으로 공지되지 않은 영역과 비교하여 타우 단백질 침착물과 연관된 뇌의 영역에서의 실험 오차를 넘은 상승된 신호로부터 인식될 수 있다. 개인 및 집단에서의 타우 단백질 침착물의 수준을 비교할 목적으로, 타우 단백질 침착물은 바람직하게는 뇌의 동일한 영역(들)에서 결정되어야 하고, 이 영역은 특정한 타우병증(예를 들어, 알츠하이머병)과 연관된 타우 단백질 침착물이 형성하는 것으로 공지된 적어도 하나의 영역을 포함한다. 타우 단백질 침착물의 상승한 수준을 갖는 환자는 면역치료를 시작하는 것에 대한 후보이다.

[0366] 면역치료를 시작한 후, 타우 단백질 침착물의 수준의 감소는 치료가 원하는 효과를 갖는다는 표시로서 처음에 보일 수 있다. 관찰된 감소는 예를 들어 기준치 값의 1% 내지 100%, 1% 내지 50% 또는 1% 내지 25%의 범위일 수 있다. 이러한 효과는 침착물이 형성하는 것으로 공지된 뇌의 하나 초과의 영역에서 측정될 수 있거나, 이러한 영역의 평균으로부터 측정될 수 있다. 치료의 전체 효과는, 달리 평균 비치료된 환자에서 발생하는, 타우 단백질 침착물에서의 증가로 기준치에 대한 백분율 감소를 추가함으로써 근사치화될 수 있다.

[0367] 타우 단백질 침착물에서의 대략 일정한 수준 또는 심지어 작은 증가에서의 타우 단백질 침착물의 유지는 또한 준최적 반응에도 불구하고 치료에 대한 반응의 표시일 수 있다. 이러한 반응은, 면역치료가 타우 단백질 침착물의 추가의 증가를 저해하는 데 있어서 효과를 갖는지를 결정하기 위해, 치료를 받지 않는 특정한 타우병증(예를 들어, 알츠하이머병)을 갖는 환자에서 타우 단백질 침착물의 수준의 시간 경과와 비교될 수 있다.

- [0368] 타우 단백질 침착물에서의 변경의 모니터링은 치료에 반응하여 면역치료 또는 다른 치료 섭생의 조정을 허용한다. PET 모니터링은 치료에 대한 반응의 성질 및 정도의 표시를 제공한다. 이후, 치료를 조정할지에 결정이 이루어질 수 있고, 원하는 경우 치료는 PET 모니터링에 반응하여 조정될 수 있다. 따라서, PET 모니터링은 다른 바이오마커, MRI 또는 인지 측정치가 검출 가능하게 반응하기 전에 타우 지시된 면역치료 또는 다른 치료 섭생이 조정되게 한다. 상당한 변경은 기준에 대한 치료 후 매개변수의 값의 비교가 치료가 유리한 효과를 발생시키거나 발생시키지 않는다는 약간의 증거를 제공한다는 것을 의미한다. 몇몇 경우에, 환자에서의 매개변수의 값의 변경은 자체가 치료가 유리한 효과를 발생시키거나 발생시키지 않는다는 증거를 제공한다. 다른 경우에, 환자에서의, 있다면 값의 변경은 면역치료를 받지 않은 환자의 대표적인 대조군 집단에서의, 있다면, 값의 변경과 비교된다. 대조군 환자에서의 정상 반응으로부터 특정한 환자에서의 반응의 차이(예를 들어, 표준 편차의 평균과 변동)는 또한 면역치료 섭생이 환자에서의 유리한 효과를 달성하거나 달성하지 않는다는 증거를 제공할 수 있다.
- [0369] 몇몇 환자에서, 모니터링은 타우 단백질 침착물에서의 검출 가능한 감소를 나타내지만, 타우 단백질 침착물의 그 수준은 정상보다 높게 있다. 이러한 환자에서, 허용 가능한 부작용이 있는 경우, 치료 섭생은, 이미 최대 추천된 용량에 있지 않더라도, 투여의 빈도 및/또는 용량이거나 심지어 증가되면서 계속될 수 있다.
- [0370] 모니터링이 환자에서의 타우 단백질 침착물의 수준이 타우 단백질 침착물의 정상 또는 거의 정상인 수준으로 이미 감소한다는 것을 나타내는 경우, 면역치료 섭생은 유도의 것(즉, 타우 단백질 침착물의 수준을 감소시키는)으로부터 유지의 것(즉, 대략 일정한 수준에서 타우 단백질 침착물을 유지시키는)으로 조정될 수 있다. 이러한 섭생은 면역치료를 투여하는 것의 용량 및 또는 빈도를 감소시킴으로써 영향을 받을 수 있다.
- [0371] 다른 환자에서, 모니터링은 면역치료가 약간의 유리한 효과, 그러나 준최적 효과를 갖는다는 것을 나타낼 수 있다. 최적 효과는 치료를 시작한 후 소정의 시점에 면역치료를 겪은 타우병증 환자의 대표적인 샘플이 경험하는 (타우 단백질 침착물이 형성한다고 공지된 전체 뇌 또는 이의 대표적인 영역(들)에 걸쳐 측정되거나 계산된) 타우 단백질 침착물에서의 변화의 상부 절반 또는 사분위수 내의 타우 단백질 침착물의 수준에서의 백분율 감소로 정의될 수 있다. 더 작은 감소를 경험하는 환자 또는 타우 단백질 침착물이 일정하게 있거나, (예를 들어, 면역치료가 투여되지 않은 환자의 대조군 그룹으로부터 추론된 바와 같은) 면역치료의 부재 하에 예상된 것보다 더 적은 정도이지만 심지어 증가하는 환자는 양성이지만 준최적 반응을 경험하는 것으로 분류될 수 있다. 이러한 환자는 임의로 물질의 투여의 용량 및 또는 빈도가 증가하는 섭생의 조정으로 처리될 수 있다.
- [0372] 몇몇 환자에서, 타우 단백질 침착물은 면역치료를 받지 않는 환자에서 타우 침착물에서 유사하거나 더 높은 방식으로 증가할 수 있다. 이러한 증가가 18개월 또는 2년과 같은 시간의 기간에 걸쳐 지속하는 경우, 물질의 빈도 또는 용량에서의 임의의 증가 후에도, 면역치료는 원해지는 경우 다른 치료를 위하여 중단될 수 있다.
- [0373] 타우병증에 대한 치료를 진단하고, 모니터링하고, 조정하기 위한 이전 설명은 PET 스캔을 이용하는 것에 주로 초점을 둔다. 그러나, 본 발명의 타우 항체(예를 들어, 마우스, 인간화된, 키메라 또는 비니어드 5G8, 6A10, 8A4 또는 7G6 항체)의 사용에 순응하는 타우 단백질 침착물을 가시화하고/하거나 측정하기 위한 임의의 다른 기법은 이러한 방법을 수행하기 위해 PET 스캔 대신에 사용될 수 있다.
- [0374] 타우와 연관된 질환을 겪거나 이에 감수성인 환자에서 타우에 대한 면역 반응을 검출하는 방법이 또한 제공된다. 상기 방법은 본 명세서에 제공된 물질에 의한 치료학적 및 예방학적 치료의 과정을 모니터링하기 위해 사용된다. 수동 면역화 후 항체 프로필은 통상적으로 항체 농도에서의 즉각적인 피크, 이어서 지수 감퇴를 보여준다. 추가의 용량 없이, 감퇴는 투여된 항체의 반감기에 따라 수일 내지 수개월의 기간 내에 전치료 수준에 접근한다. 예를 들어, 몇몇 인간 항체의 반감기는 20일의 차수이다.
- [0375] 몇몇 방법에서, 대상체에서의 타우에 대한 항체의 기준치 측정은 투여 전에 이루어지고, 제2 측정은 피크 항체 수준을 결정하도록 이후 곧 이루어지고, 하나 초과의 추가의 측정은 항체 수준의 감퇴를 모니터링하도록 간격으로 이루어진다. 항체의 수준이 기준치 또는 기준치보다 낮은 피크의 미리 결정된 백분율(예를 들어, 50%, 25% 또는 10%)로 감소할 때, 항체의 추가의 용량의 투여가 투여된다. 몇몇 방법에서, 피크 또는 배경보다 낮은 후속하는 측정된 수준은 다른 대상체에서의 유리한 예방학적 또는 치료학적 치료 섭생을 구성하도록 이전에 결정된 기준 수준과 비교된다. 측정된 항체 수준이 기준 수준보다 상당히 적은(예를 들어, 치료로부터 이익을 얻는 대상체의 집단에서의 기준 값의 1 또는 바람직하게는 2의 표준 편차를 뺀 평균보다 적은) 경우, 항체의 추가적인 용량의 투여는 표시된다.
- [0376] 예를 들어, 대상체로부터의 샘플에서 타우를 측정함으로써 또는 대상체에서의 타우의 생체내 영상화에 의해 대

상체에서 타우를 검출하는 방법이 또한 제공된다. 이러한 방법은 타우와 연관된 질환의 진단, 또는 이에 대한 감수성을 진단하거나 확인하는 데 유용하다. 상기 방법은 또한 무증상성 대상체에서 사용될 수 있다. 타우의 존재는 미래의 증상성 질환에 대한 감수성을 나타낸다. 상기 방법은 또한 알츠하이머병, 다운 증후군, 경증 인지 장애, 원발성 연령 관련 타우병증, 뇌염후 파킨슨증, 외상후 치매 또는 권투선수 치매, 광범위한 혼란증, C형 니만-娉病, 핵상 마비, 전두측두엽 치매, 전측두엽 변성, 은진화성 입자병, 구상 신경교 타우병증, 근위축성 축삭경화증/팜의 파킨슨성 치매 복합증, 괴질기저핵 변성(CBD), 루이소체 치매, 알츠하이머병의 루이소체 변이체(LBVAD) 또는 진행성 핵상 마비(PSP)에 의해 이전에 진단된 대상체에서의 질환 진행 및/또는 치료에 대한 반응을 모니터링하기에 유용하다.

[0377] 알츠하이머병, 다운 증후군, 경증 인지 장애, 원발성 연령 관련 타우병증, 뇌염후 파킨슨증, 외상후 치매 또는 권투선수 치매, 광범위한 혼란증, C형 니만-娉病, 핵상 마비, 전두측두엽 치매, 전측두엽 변성, 은진화성 입자병, 구상 신경교 타우병증, 근위축성 축삭경화증/팜의 파킨슨성 치매 복합증, 괴질기저핵 변성(CBD), 루이소체 치매, 알츠하이머병의 루이소체 변이체(LBVAD) 또는 진행성 핵상 마비(PSP)를 갖거나, 이를 갖는 것으로 의심되거나 이를 가질 위험에 있는 대상체로부터 얻은 생물학적 샘플은 타우의 존재를 평가하기 위해 본 명세서에 개시된 항체와 접촉될 수 있다. 예를 들어, 이러한 대상체에서의 타우의 수준은 건강한 대상체에 존재하는 것과 비교될 수 있다. 대안적으로, 질환에 대한 치료를 받는 이러한 대상체에서의 타우의 수준은 알츠하이머병, 다운 증후군, 경증 인지 장애, 원발성 연령 관련 타우병증, 뇌염후 파킨슨증, 외상후 치매 또는 권투선수 치매, 광범위한 혼란증, C형 니만-娉病, 핵상 마비, 전두측두엽 치매, 전측두엽 변성, 은진화성 입자병, 구상 신경교 타우병증, 근위축성 축삭경화증/팜의 파킨슨성 치매 복합증, 괴질기저핵 변성(CBD), 루이소체 치매, 알츠하이머병의 루이소체 변이체(LBVAD) 또는 진행성 핵상 마비(PSP)를 갖거나, 이를 갖는 것으로 의심되거나 이를 가질 위험에 있는 대상체로부터 얻은 생물학적 샘플은 타우의 존재를 평가하기 위해 본 명세서에 개시된 항체와 접촉될 수 있다. 몇몇 이러한 시험은 이러한 대상체로부터 얻은 조직의 생검을 수반한다. ELISA 검정은 또한 예를 들어 유체 샘플에서 타우를 측정하기 위한 유용한 방법일 수 있다.

## VII. 키트

[0379] 본 발명은 본 명세서에 개시된 항체 및 관련 자료, 예컨대, 사용에 대한 지시(예를 들어, 패키지 인서트)를 포함하는 키트(예를 들어, 용기)를 추가로 제공한다. 사용에 대한 지시는 예를 들어 항체의 투여에 대한 지시 및 임의로 하나 초과의 추가적인 물질을 함유할 수 있다. 항체의 용기는 단위 용량, 멀크 패키지(예를 들어, 다중 용량 패키지), 또는 아단위 용량일 수 있다.

[0380] 패키지 인서트는 적응증, 사용, 투약량, 투여, 이러한 치료학적 생성물의 사용에 관한 금기 및/또는 경고에 대한 정보를 함유하는 치료학적 제품의 상업용 패키지에 습관적으로 포함된 지시를 의미한다.

[0381] 키트는 약제학적으로 허용 가능한 완충제, 예컨대, 정균성 주사용수(BWF), 포스페이트 완충 식염수, 링거액 및 텍스트로스 용액을 포함하는 제2 용기를 또한 포함할 수 있다. 이것은 다른 완충제, 희석제, 필터, 침 및 주사기를 포함하는 상업적 및 사용자 관점으로부터 바람직한 다른 재료를 또한 포함할 수 있다.

## VIII. 다른 용도

[0383] 항체는 임상 진단 또는 치료의 맥락에서 또는 조사에서 타우 또는 이의 단편을 검출하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 항체는 생물학적 샘플이 타우 침착물을 포함한다는 표시로서 생물학적 샘플에서 타우의 존재를 검출하도록 사용될 수 있다. 생물학적 샘플에 대한 항체의 결합은 대조군 샘플에 대한 항체의 결합과 비교될 수 있다. 대조군 샘플 및 생물학적 샘플은 동일한 조직 기원의 세포를 포함할 수 있다. 대조군 샘플 및 생물학적 샘플은 동일한 개인 또는 상이한 개인으로부터 동일한 경우에 또는 상이한 경우에 얻어질 수 있다. 원하는 경우, 다수의 생물학적 샘플 및 다수의 대조군 샘플은 샘플 사이의 차이와 독립적으로 랜덤 변동에 대해 보호하도록 다수의 경우에 평가된다. 생물학적 샘플(들)에 대한 항체 결합(즉, 타우의 존재)이 대조군 샘플(들)에 대한 항체 결합에 비해 증가하거나 감소하거나 동일한지를 결정하기 위해 생물학적 샘플(들)과 대조군 샘플(들) 사이에 적접적인 비교가 이후 이루어질 수 있다. 대조군 샘플(들)에 비해 생물학적 샘플(들)에 대한 항체의 증가된 결합은 생물학적 샘플(들)에서의 타우의 존재를 나타낸다. 몇몇 경우에, 증가된 항체 결합은 통계학적으로 유의미하다. 임의로, 생물학적 샘플에 대한 항체 결합은 대조군 샘플에 대한 항체 결합보다 적어도 1.5배, 2배, 3배, 4배, 5배, 10배, 20배 또는 100배 더 높다.

[0384] 또한, 항체는 알츠하이머병, 다운 증후군, 경증 인지 장애, 원발성 연령 관련 타우병증, 뇌염후 파킨슨증, 외상후 치매 또는 권투선수 치매, 광범위한 혼란증, C형 니만-娉病, 핵상 마비, 전두측두엽 치매, 전측두엽 변성, 은진화성 입자병, 구상 신경교 타우병증, 근위축성 축삭경화증/팜의 파킨슨성 치매 복합증, 괴질기저핵 변성(CBD), 루이소체 치매, 알츠하이머병의 루이소체 변이체(LBVAD) 또는 진행성 핵상 마비(PSP)에 의해 이전에 진단된 대상체에서의 질환 진행 및/또는 치료에 대한 반응을 모니터링하기에 유용하다.

체 치매, 알츠하이머병의 루이소체 변이체(LBVAD) 또는 진행성 핵상 마비(PSP)로 진단된 환자를 치료하기 위해 사용되는 치료제의 효율을 모니터링하고 평가하도록 생물학적 샘플에서 타우의 존재를 검출하도록 사용될 수 있다. 알츠하이머병, 다운 증후군, 경증 인지 장애, 원발성 연령 관련 타우병증, 뇌염후 파킨슨증, 외상후 치매 또는 권투선수 치매, 핵병, C형 니만-파병, 핵상 마비, 전두측두엽 치매, 전측두엽 변성, 은친화성 입자병, 구상 신경교 타우병증, 근위축성 축삭경화증/팜의 파킨슨성 치매 복합증, 피질기저핵 변성(CBD), 루이소체 치매, 알츠하이머병의 루이소체 변이체(LBVAD) 또는 진행성 핵상 마비(PSP)로 진단된 환자로부터의 생물학적 샘플은 치료제에 의해 치료를 시작하기 전에 샘플에 대한 항체의 결합에 대한 기준치(즉, 샘플에서의 타우의 존재 하에 기준치)를 확립하도록 평가된다. 몇몇 경우에, 환자로부터의 복수의 생물학적 샘플은 기준치 및 치료와 독립적인 랜덤 변동의 측정치 둘 다를 확립하도록 다수의 경우에 평가된다. 이후, 치료제는 섭생으로 투여된다. 섭생은 일정 기간에 걸쳐 물질의 다수의 투여를 포함할 수 있다. 임의로, 항체의 결합(즉, 타우의 존재)은 랜덤 변동의 측정치를 확립하면서 면역치료에 대한 반응에서의 경향을 보여주도록 환자로부터의 다수의 생물학적 샘플에서 다수의 경우에 평가된다. 생물학적 샘플에 대한 항체 결합의 다양한 평가는 이후 비교된다. 오직 2개의 평가가 이루어지는 경우, 항체 결합(즉, 타우의 존재)이 2개의 평가 사이에 증가하거나, 감소하거나, 동일하게 있는지를 결정하기 위한 2의 평가 사이에 직접적인 비교가 이루어질 수 있다. 2 이상의 측정이 이루어지는 경우, 측정은 치료제에 의한 치료 전에 시작하여 그리고 치료의 과정을 거쳐 진행하여 시간 과정으로 분석될 수 있다. 생물학적 샘플에 대한 항체 결합이 감소하는 환자(즉, 타우의 존재)에서, 치료제는 환자에서 알츠하이머병, 다운 증후군, 경증 인지 장애, 원발성 연령 관련 타우병증, 뇌염후 파킨슨증, 외상후 치매 또는 권투선수 치매, 핵병, C형 니만-파병, 핵상 마비, 전두측두엽 치매, 전측두엽 변성, 은친화성 입자병, 구상 신경교 타우병증, 근위축성 축삭경화증/팜의 파킨슨성 치매 복합증, 피질기저핵 변성(CBD), 루이소체 치매, 알츠하이머병의 루이소체 변이체(LBVAD) 또는 진행성 핵상 마비(PSP)를 치료하는 데 효과적인 것으로 결론지어질 수 있다. 항체 결합의 감소는 통계학적으로 유의미할 수 있다. 임의로, 결합은 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100%로 감소한다. 항체 결합의 평가는 알츠하이머병, 다운 증후군, 경증 인지 장애, 원발성 연령 관련 타우병증, 뇌염후 파킨슨증, 외상후 치매 또는 권투선수 치매, 핵병, C형 니만-파병, 핵상 마비, 전두측두엽 치매, 전측두엽 변성, 은친화성 입자병, 구상 신경교 타우병증, 근위축성 축삭경화증/팜의 파킨슨성 치매 복합증, 피질기저핵 변성(CBD), 루이소체 치매, 알츠하이머병의 루이소체 변이체(LBVAD) 또는 진행성 핵상 마비(PSP)의 다른 징후 및 증상을 평가하는 것과 연관되어 이루어질 수 있다.

[0385]

항체는 타우 또는 이의 단편의 검출에서 실험실 조사를 위해 조사 시약으로서 또한 사용될 수 있다. 이러한 용도에서, 항체는 형광성 분자, 스피드 표지된 분자, 효소 또는 방사성 동위원소에 의해 표지될 수 있고, 검출 검정을 수행하기 위해 모든 필요한 시약과 함께 키트의 형태로 제공될 수 있다. 항체는 예를 들어 친화도 크로마토그래피에 의해 타우 또는 타우의 결합 파트너를 정체하도록 또한 사용될 수 있다.

[0386]

상기 및 하기 인용된 모든 특허 출원, 웹사이트, 다른 공보, 수탁 번호 등은, 각각의 개별 항목이 구체적으로 및 개별적으로 참고로 이렇게 포함된 것으로 표시된 것과 동일한 정도로, 모든 목적을 위해 그 전문이 참고로 포함된다. 서열의 상이한 버전이 상이한 때에 수탁 번호와 연관되는 경우, 본 출원의 유효 출원일에 수탁 번호와 연관된 버전이 의도된다. 유효 출원일은 적용 가능한 경우 실제 출원일 또는 수탁 번호를 청하는 우선권 출원의 출원일 중 이른 것을 의미한다. 마찬가지로, 상이한 때에 공보, 웹사이트 등의 상이한 버전이 공개되는 경우, 출원의 유효 출원일에 가장 최근에 공개된 버전이 달리 표시되지 않는 한 의도된다. 본 발명의 임의의 특징, 단계, 부재, 실시형태 또는 양태는 구체적으로 달리 표시되지 않는 한 임의의 다른 것과 조합되어 사용될 수 있다. 본 발명이 명확성 및 이해의 목적을 위해 예시 및 예로 약간 자세히 기재되어 있지만, 소정의 변경 및 변형이 첨부된 청구항의 범위 내에 실행될 수 있다는 것이 명확할 것이다.

[0387]

### 실시예

[0388] 실시예 1. 타우 단일클론 항체의 확인

타우에 대한 단일클론 항체는 하기와 같이 생성되었다. 면역화는 P301S 돌연변이를 함유하는 재조합 N 말단으로 His 태그화된 383 a.a. 인간 타우(4RON)[면역원 A] 또는 N 말단 His-태그가 결여된 P301S 돌연변이를 함유하는 재조합 383 a.a. 인간 타우(4RON)[면역원 B]에 의해 수행되었다. 면역원을 RIBI 애쥬번트 중에 유화시켰다.

[0389]

5주령 암컷 Balb/c 마우스를 0일에 25 $\mu$ g의 면역원 A 및 각각 7일, 14일, 21일, 27일, 34일, 48일, 55일 및 62일에 10 $\mu$ g의 면역원 A에 의해 복강내로 면역화하였다. 마우스를 76일 및 90일에 10 $\mu$ g의 면역원 B에 의해 면역화하였다. 43일 및 98일에, 마우스를 사혈시키고, 면역원 A에 대해 역가측정하고; 101일에, 가장 높은 역가를 갖는 동물을 복강내로 1/2 및 정맥내로 1/2 전달된 50 $\mu$ g의 면역원 B의 말단 면역화에 의해 부스팅하였다. 융합된 하

이브리도마를 면역원 둘 다에 대해 ELISA를 통해 스크리닝하였다.

[0391] **실시예 2. 마우스 단일클론 항체는 ELISA 검정에서 타우에 결합한다**

방법: 간접 ELISA: 96웰 폴리스타이렌 플레이트를 실온에서 2시간 동안 또는 4°C에서 16시간 동안 1xPBS 중에 혼탁된 포획 항체 항-6xHis(도 1a) 또는 다중클론 항-타우(Dako #A0024, 도 1b)에 의해 코팅하였다. 코팅을 제거하고, 플레이트를 1xPBS 중의 1% BSA에 의해 1시간 동안 차단한 후, 단백질의 N 말단에서 폴리히스티딘 태그의 존재(도 1a) 또는 부재(도 1b) 하에 인간 재조합 타우와 항온처리하였다. 세척 후, 플레이트를 표시된 항체와 항온처리하고, 세척하고, HRP 접합된 염소 항-마우스 2차 항체와 항온처리하였다. 플레이트를 TMB에 의해 전개시키고, A<sub>450</sub>을 플레이트 판독기에 의해 측정하였다.

샌드위치 ELISA: 96웰 폴리스타이렌 플레이트를 실온에서 2시간 동안 또는 4°C에서 16시간 동안 1xPBS 중의 항-마우스 항체에 의해 코팅하였다. 코팅을 제거하고, 플레이트를 1xPBS 중의 1% BSA에 의해 1시간 동안 차단하였다. 플레이트를 다음에 동일한 농도에서 표시된 항체와 항온처리하고, 1xPBS 중의 0.1% BSA 중에 희석하였다. 플레이트를 인간 타우, 다중클론 토끼 항-타우(Dako #A0024) 및 HRP 접합된 염소 항-토끼 항체에 의해 연속하여 처리하고(모두 PBS 중의 0.1% BSA 중에 희석됨), 세척은 각각의 단계 사이에 발생했다. 스트렙타비딘-HRP를 첨가하고, 플레이트를 TMB에 의해 전개시키고, A<sub>450</sub>을 플레이트 판독기에 의해 측정하였다. 도 1c를 참조한다.

결과: 다수의 상이한 ELISA 포맷을 통해 타우에 대한 결합에 대해 하이브리도마 생산된 항체의 패널을 평가하였다. 타우의 검출은 이의 N 말단으로 융합된 폴리히스티딘 태그에 의해 부동화된 타우 단백질을 사용하여 간접 포맷을 이용하여 확인되었다(도 1a). 네이티브 비태그화된 단백질에 대한 결합이 또한 확인되었다(도 1b). 다양한 항체의 용액 친화도를 평가하기 위해, 시험된 하이브리도마 항체가 포획 시약으로서 사용되는 샌드위치 ELISA 포맷을 이용하였다(도 1c).

[0395] **실시예 3. 타우에 대한 마우스 단일클론 항체의 친화도**

방법: 재조합 인간 타우에 대한 젖과 항체의 결합 동역학을 결정하기 위해 Biacore T200을 이용하여 SPR 분석을 수행하였다. 센서 표면을 제조하기 위해, 항-마우스 항체(GE Life Sciences)를 아민 커플링을 통해 센서 칩 CM5에서 부동화하고, 항체를 50 RU의 최대 결합을 보장하는 수준에서 포획하였다. 10 내지 0.14nM의 범위의 재조합 타우의 다양한 농도를 180초 회합 및 900초 분해에 대해 실행 완충제(HBS + 0.05% P-20, 1mg/ml BSA) 중에 50 μl/분의 유속으로 포획된 리간드 위로 통과시켰다. 데이터는, 포획 모이어티로부터 리간드의 분해를 설명하기 위해, 항체 리간드를 함유하지 않는 비관련 센서 및 0nM 분석물질 농도 둘 다에 이중 참조되었다. 이후, 전반적인 1:1 피트를 이용하여 데이터를 분석하였다.

결과: ELISA 검정의 배터리에서의 성능에 기초하여 다수의 젖과 항체를 선택하고, SPR을 통해 이의 결합 친화도를 평가하였다. 항체를 병행 세트에서 시험하고, 이의 결합 회합 및 분해 속도를 측정하였다. 결합 친화도는 도 2에 도시되어 있다.

[0398] **실시예 4. 마우스 단일클론 항체는 불멸화된 뉴런 세포의 표면에 대한 인간 타우의 결합을 방지한다**

[0399] 방법: 항-타우 단일클론 항체에 의한 B103 신경아세포종 세포에 대한 타우 결합의 저해

[0400] 1. 5x10<sup>5</sup>개의 세포/ml로 PBS 중에 B103 세포를 재현탁시킨다. MSD 고결합 플레이트에서 웰마다 50μl의 세포 혼탁액을 플레이팅한다. 이것은 25K 세포/웰을 생성시킨다. 플레이트를 커버하고, 세포가 2시간 동안 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에서 부착되게 한다.

[0401] 2. 세포 부착 후, 플레이트를 뒤집고 약하게 두들겨서 과량의 완충제를 제거함으로써 웰로부터 PBS를 제거한다. 각각의 웰에 PBS 또는 다른 적합한 차단 완충제 중의 50μl의 3% MSD 차단제 A를 첨가하고, 진탕 없이 1시간 동안 실온에서 플레이트를 항온처리한다.

[0402] 3. 플레이트 차단 단계 동안, 타우 및 항-타우 항체를 하기와 같이 동시배양한다:

[0403] a. 7회의 추가적인 희석 동안 2mg/ml에서 항-타우 항체에 의해 시작하고, PBS(1:2) 중에 연속 희석한다.

[0404] b. PBS 중에 20nM으로 타우를 희석한다. 타우 농도는 각각의 웰에서 일정할 것이다.

[0405] c. 10nM의 최종 타우 농도 및 1mg/ml의 항-타우의 출발 농도에 대해 타우 및 항-타우 항체를 혼합한다.

- [0406] d. 진탕(600rpm)하면서 실온에서 대략 1시간 동안 혼합물을 항온처리한다.
- [0407] 4. 플레이트 차단, 단계 2 후, 플레이트를 뒤집고 약하게 두들김으로써 웰로부터 차단 완충제를 제거하고, 다중 채널 피펫을 사용하여 PBS에 의해 플레이트를 2회 세척한다. 과량의 완충제가 완전히 제거되도록 보장한다. 타우:항-타우 복합체를 첨가하기 전에 플레이팅된 세포를 4°C로 냉각시킨다.
- [0408] 5. 50 $\mu$ l의 냉각된 복합체(단계 3)를 플레이팅된 세포에 첨가하고, 30분 동안 얼음에서 항온처리한다.
- [0409] 6. 이전에 기재된 바대로 차가운 PBS에 의해 플레이트를 2회 세척한다.
- [0410] 7. 세포 표면 결합된 타우의 검출을 위해 웰당 50 $\mu$ l의 16B5.SULFO-TAG를 첨가한다. 얼음에서 30분 동안 항온 처리한다.
- [0411] 8. 이전에 기재된 바대로 다시 차가운 PBS에 의해 플레이트를 2회 세척한다.
- [0412] 9. 웰당 계면활성제 없이(H<sub>2</sub>O 중에 희석된) 150 $\mu$ l의 1X Read 완충제 T를 첨가하고, MSD SECTOR(상표명) 600 장비에서 바로 판독한다. 판독 완충제를 첨가할 때 버블을 도입하는 것을 피한다.
- [0413] 10. 항-타우의 농도에 대해 MSD 신호를 보고한다.
- [0414] 시험된 항체는 항-타우 항체 3D6, 16G7, 3H9, 4C5, 5G8 및 아이소타입 대조군이었다.
- [0415] 결과:
- [0416] 증가하는 시험 항체에 의해 발생하는 감소하는 SulfoTag 항-타우 신호는 뉴런 세포 표면에 대한 타우의 결합의 기능적 차단을 나타낸다. 아이소타입 대조군, 16G7 또는 3H9에 의해 차단이 관찰되지 않았다. 기능적 차단 활성의 증가하는 양이 4C5, 5G8 및 3D6에 의해 관찰되었다. 도 3을 참조한다.
- [0417] **실시예 5.** 인간 질환 조직으로부터의 3D6 및 5G8 면역포획 타우.
- [0418] 방법: 고염 가용성 단백질 분획을 1mg/ml로 제조하였다. 각각의 면역침전을 위해, 200 $\mu$ g의 샘플을 사용하였다. 10 $\mu$ g의 표시된 항체(아이소타입 대조군, 항-타우 항체 3D6 또는 5G8)를 고염 샘플 제제에 첨가하고, 2시간 동안 항온처리하였다. 이후, 단백질 G 자기 비드를 혼합물에 첨가하고, 추가의 시간 동안 항온처리하여 항체/항원 복합체를 포획하였다. 샘플을 1xPBS에 의해 완전히 세척하고, 비드를 환원/변성 샘플 완충제 중에 비등시켜 포획된 단백질을 방출시켰다. 생성된 샘플을 SDS-PAGE에 의해 해상하고, 다중클론 항-타우 항체(Dako, #A0024)를 사용하여 웨스턴 블로팅을 수행하였다.
- [0419] 결과: 도 4에 도시된 바대로, 항-타우 항체 3D6 및 5G8은 알츠하이머병 조직으로부터 타우를 면역침전시켰다. 고염 가용성 분획을 표시된 항체에 의해 면역침전시키고, 3D6 및 5G8에 대한 결합 부위로부터 타우 분자의 별개의 영역에 지향된 다중클론 항-타우 항체에 의해 검출하였다. 5G8 및 3D6은 둘 다 이 분획으로부터 타우를 포획하였다. 유입(고염 가용성 샘플)은 오른쪽에 도시되어 있다.
- [0420] **실시예 6.** 인간화된 5G8 항체의 설계
- [0421] 인간화에 대한 출발 지점 또는 도너 항체는 마우스 항체 5G8이었다. 성숙 m5G8의 중쇄 가변 아미노산 서열은 서열번호 9로서 제공된다. 성숙 m5G8의 경쇄 가변 아미노산 서열은 서열번호 10으로서 제공된다. 중쇄 카밧/쵸티아 컴포지트 CDR1, CDR2 및 CDR3 아미노산 서열은 각각 서열번호 11 내지 13으로서 제공된다. 경쇄 카밧 CDR1, CDR2 및 CDR3 아미노산 서열은 각각 서열번호 14 내지 16으로서 제공된다. 카밧 넘버링은 전체에 걸쳐 사용된다.
- [0422] 5G8 VH 및 VL의 CDR은 Martin 서열 기반 CDR 확인 규칙을 이용하여 확인되었다(Martin A.C. (2010). 문헌 [Kontermann R and Dübzel S (eds). *Antibody Engineering*. Heidelberg, Germany: Springer International Publishing AG]에서). 5G8의 가변 카파(Vk)는 인간 Vk 하위그룹 2에 상응하는 마우스 Vk 하위그룹 2에 속하고, 가변 중쇄(Vh)는 인간 VH 하위그룹 1에 상응하는 마우스 VH 하위그룹 2c에 속한다[Kabat E.A., et al., (1991), Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition. NIH Publication No. 91-3242]. 16개의 잔기 카밧 CDR-L1은 쵸티아 정규 클래스 4와 유사하고, 7개의 잔기 카밧 CDR-L2는 쵸티아 정규 클래스 1을 갖고, 9개의 잔기 카밧 CDR-L3은 Vk에서 쵸티아 정규 클래스 1과 유사하다[Martin A.C. and Thornton J.M. (1996) J. Mol. Biol. 263:800-15]. 10개의 잔기 카밧/쵸티아 컴포지트 CDR-H1은 쵸티아 정규 클래스 1과 유사하고, 17개의 잔기 카밧/쵸티아 컴포지트 CDR-H2는 쵸티아 정규 클래스 2와 유사하다[Martin & Thornton,

1996]. 카밧/쵸티아 콤포지트 CDR-H3은 정규 클래스를 갖지 않는다.

[0423] 5G8 VH 및 VL의 서열은 유사한 아미노산 서열 및 공지된 구조를 갖는 단백질에 대해 BioLuminate 소프트웨어의 큐레이트된 항체 데이터베이스를 질의하도록 사용되었다(**Schrödinger**, LLC; Zhu K, et al., (2014) *Proteins*. 82(8):1646-1655). Kascak 등((1987) *J Virol*. 61(12):3688-93)이 개발하고, 2.9Å의 해상도로 Kanyo 등((1999). *J Mol Biol*. 293(4):855-63)이 서열분석한, 고도로 유사한 젖과 항-프리온 항체 3F4(PDB 번호: 1CR9; 1CR9\_H; 서열번호 27 및 1CR9\_L; 서열번호 30)의 구조는 BioLuminate에서 5G8의 모델의 빌딩을 위한 주형으로서 작용하도록 선택되었다. 인간 기원의 항체에 대한 BioLuminate 데이터베이스의 추가의 질의는, Schiele 등((2015) *Mabs*. 7(5):871-80)에 의해 설계된, 인간화된 항-다비가트란 Fab aDabi-Fab2b의 VH 및 VL 영역(VH 수탁 번호 4YHM\_H; VL 수탁 번호 4YHM\_L)의 상응하는 영역과 높은 정도의 서열 유사성을 공유하기 위한 5G8 VH 및 VL의 프레임워크를 발견하였다. 5G8 및 aDabi-Fab2b의 가변 도메인은 또한 CDR-H1, H2, L1, L2 및 L3 루프에 대해 동일한 길이를 공유한다. 따라서, aDabi-Fab2b VH(수탁 번호 4YHM\_H; 서열번호 28) 및 VL(수탁 번호 4YHM\_L; 서열번호 31)의 프레임워크 영역은 5G8의 CDR에 대한 억셉터 서열로서 선택되었다.

[0424] 항체 인간화 과정으로부터 생긴 중쇄 및 경쇄 변이체 서열은, WHO INN 위원회 가이드라인에 의해 기술된 바대로, 중쇄 및 경쇄의 인간성을 평가하도록 IMGT Domain GapAlign 도구를 이용하여 인간 생신선 서열에 추가로 정렬되었다. (WHO-INN: International nonproprietary names (INN) for biological and biotechnological substances (a review) (Internet) 2014. <http://www.who.int/medicines/services/inn/BioRev2014.pdf>로부터 이용 가능). 잔기는, 가능한 경우, 인간성을 증대시키도록 상응하는 인간 생식선 서열과 정렬하도록 변경되었다. 인간화된 VL\_v5 및 VL\_v6 변이체에 대해, 돌연변이를 도입하여서 서열이 인간 생식선 유전자 IGKV2-29(수탁 번호 A2NVJ5.2; 서열번호 32)와 더 유사하게 하였다. 인간화된 VH\_v7 및 VH\_v8 변이체에 대해, 돌연변이를 도입하여서 서열이 인간 생식선 유전자IGHV1-46(수탁 번호 P01743.2; 서열번호 29)과 더 유사하게 하였다.

[0425] aDabi-Fab2b 프레임워크 및 5G8 CDR로 이루어진 아미노산 서열은 hu5G8-VH\_v1 및 hu5G8-VL\_v1로 지칭된다. hu5G8-VH 및 hu5G8-VL의 추가적인 버전은 항원 결합 및 면역원성에 대한 이의 기여에 대해 다양한 프레임워크 잔기의 평가가 가능하게 하도록 설계되었다. 돌연변이에 고려되는 위치는 하기를 포함한다:

- 정규 CDR 구성을 정의하는 것(Martin 2010에 요약됨),

[0427] - 비니어드 구역 내의 것(Foote J and Winter G. (1992) Antibody framework residues affecting the conformation of the hypervariable loops. *J Mol Biol*. 224(2):487-99),

[0428] - VH/VL 도메인 인터페이스에 국재화하는 것(문현[**Léger**] OJP and Saldanha J. (2000) Preparation of recombinant antibodies from immune rodent spleens and the design of their humanization by CDR grafting. In: Shepherd P and Dean C (eds). *Monoclonal Antibodies: a Practical Approach*. Oxford, UK: Oxford University Press]에 요약됨),

[0429] - 번역 후 변형, 예컨대 글라이코실화 또는 피로글루타메이트화에 민감한 것,

[0430] - aDabi-Fab2b 프레임워크에 그래프팅된 5G8의 모델에 따라 CDR과 충돌하는 것으로 예측된 잔기에 의해 점유된 것, 또는

[0431] - 서열분석된 인간 항체 중에서 드문 잔기에 의해 점유된 것(여기서, 모 마우스 5G8 잔기 또는 몇몇 다른 잔기는 훨씬 더 지배적임).

[0432] hu5G8-VH\_v1, hu5G8-VH\_v2, hu5G8-VH\_v3, hu5G8-VH\_v4, hu5G8-VH\_v5, hu5G8-VH\_v6, hu5G8-VH\_v7 및 hu5G8-VH\_v8의 8개의 예시된 인간화된 성숙 중쇄 가변 영역(각각 서열번호 33 내지 40) 및 hu5G8-VL\_v1, hu5G8-VL\_v2, hu5G8-VL\_v3, hu5G8-VL\_v4, hu5G8-VL\_v5 및 hu5G8-VL\_v6(각각 서열번호 41 내지 46)인, 8개의 인간화된 중쇄 가변 영역 변이체 및 6개의 인간화된 경쇄 가변 영역 변이체는 치환의 상이한 순열을 함유하여 작제되었다. (표 4 및 표 3). 역돌연변이 및 다른 돌연변이가 선택된 인간 프레임워크에 기초한, 예시적인 인간화된 Vk 및 Vh 설계는 각각 표 6 및 표 7에 기재되어 있다. 표 6 및 표 7에서의 볼드체의 영역은 카밧/쵸티아 콤포지트에 의해 정의된 바대로 CDR을 나타낸다. hu5G8-VL\_v2, hu5G8-VL\_v3, hu5G8-VL\_v4, hu5G8-VL\_v5 및 hu5G8-VL\_v6에 대한 표 6에서의 열에서의 "-"는 표시된 위치에서의 아미노산이 hu5G8-VL\_v1에서와 동일하다는 것을 나타낸다. hu5G8-VH\_v2, hu5G8-VH\_v3, hu5G8-VH\_v4, hu5G8-VH\_v5, hu5G8-VH\_v6, hu5G8-VH\_v7 및 hu5G8-

VH\_v86에 대한 표 7에서의 열에서의 "-"는 표시된 위치에서의 아미노산이 hu5G8-VH\_v1에서와 동일하다는 것을 나타낸다. 표 6 및 표 7에서의 열에서의 "-"는 표시된 위치에서 잔기가 없다는 것을 나타낸다. 서열번호 33 내지 40 및 서열번호 41 내지 46은 표 8에 기재된 바와 같은 역돌연변이 및 다른 돌연변이를 함유한다. hu5G8-VH\_v1, hu5G8-VH\_v2, hu5G8-VH\_v3, hu5G8-VH\_v4, hu5G8-VH\_v5, hu5G8-VH\_v6, hu5G8-VH\_v7 및 hu5G8-VH\_v8에서의 위치에서의 아미노산은 표 9에 기재되어 있다. hu5G8-VL\_v1, hu5G8-VL\_v2, hu5G8-VL\_v3, hu5G8-VL\_v4, hu5G8-VL\_v5 및 hu5G8-VL\_v6에서의 위치에서의 아미노산은 표 10에 기재되어 있다. 가장 유사한 인간 생식선 유전자 IGHV1-46과 관련하여 인간화된 VH 사슬 hu5G8-VH\_v1, hu5G8-VH\_v2, hu5G8-VH\_v3, hu5G8-VH\_v4, hu5G8-VH\_v5, hu5G8-VH\_v6, hu5G8-VH\_v7 및 hu5G8-VH\_v8(각각 서열번호 33 내지 40)에 대한, 그리고 가장 유사한 인간 생식선 유전자 IGKV2-29와 관련하여 인간화된 VL 사슬 hu5G8-VL\_v1, hu5G8-VL\_v2, hu5G8-VL\_v3, hu5G8-VL\_v4, hu5G8-VL\_v5 및 hu5G8-VL\_v6(각각 서열번호 41 내지 46)에 대한 백분율 인간성은 표 11에 기재되어 있다.

## 표 6

선행_잔기 번호		기박_잔기 번호		FR 또는 CDR		첫과 568 VL (서열 번호 8)		생식선 IGHV2-29 수탁 번호 A2NNIV5.2 (서열 번호 32)		액셀터 abab2b-VL 수탁 번호 4YHM_L (서열 번호 31)		hu5G8-VL_v1 (서열 번호 41)		hu5G8-VL_v2 (서열 번호 42)		hu5G8-VL_v3 (서열 번호 43)		hu5G8-VL_v4 (서열 번호 44)		hu5G8-VL_v5 (서열 번호 45)		hu5G8-VL_v6 (서열 번호 46)	
1	1	Fr1	D	D	D	D	D	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
2	2	Fr1	V	I	I	I	I	V	V	V	V	V	V	.	.	.	.	V	.	.	.		
3	3	Fr1	V	V	V	V	V	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
4	4	Fr1	M	M	M	M	M	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
5	5	Fr1	T	T	T	T	T	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
6	6	Fr1	Q	Q	Q	Q	Q	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
7	7	Fr1	T	T	T	T	T	.	.	.	.	S	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
8	8	Fr1	P	P	P	P	P	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
9	9	Fr1	L	L	L	L	L	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
10	10	Fr1	T	S	S	S	S	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
11	11	Fr1	L	L	L	L	L	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
12	12	Fr1	S	S	S	S	S	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
13	13	Fr1	V	V	V	V	V	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
14	14	Fr1	T	T	T	T	T	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
15	15	Fr1	I	P	P	P	P	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
16	16	Fr1	G	G	G	G	G	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
17	17	Fr1	Q	Q	Q	Q	Q	.	.	.	.	E	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
18	18	Fr1	P	P	P	P	P	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
19	19	Fr1	A	A	A	A	A	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
20	20	Fr1	S	S	S	S	S	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
21	21	Fr1	I	I	I	I	I	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
22	22	Fr1	S	S	S	S	S	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
23	23	Fr1	C	C	C	C	C	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
24	24	CDR-L1	K	K	R	K	K	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
25	25	CDR-L1	S	S	S	S	S	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
26	26	CDR-L1	S	S	S	S	S	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		
27	27	CDR-L1	Q	Q	Q	Q	Q	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		

서열	장기 번호	카별 장기 번호	FR 또는 CDR	결과	568_VL (서열 번호 8)	생식성 IGV2-29 수탁 번호 A2INV5.2 (서열 번호 32)	액체터 adabi-fFab2b-VL 수탁 번호 4YIM_L (서열 번호 31)	hu568-VL_VL (서열 번호 41)	hu568_VL_v2 (서열 번호 42)	hu568_VL_v3 (서열 번호 43)	hu568_VL_v4 (서열 번호 44)	hu568_VL_v5 (서열 번호 45)	hu568_VL_v6 (서열 번호 46)
28	27A	CDR-L1	S	S	초과			.	.	.	.	.	.
29	27B	CDR-L1	L	L	I		L	.	.	.	.	.	.
30	27C	CDR-L1	L	L	V		L	.	.	.	.	.	.
31	27D	CDR-L1	D	H	H		D	.	.	.	.	.	.
32	27E	CDR-L1	S	S	S		S	.	.	.	.	.	.
33	27F	CDR-L1	-	-	-		-	-	-	-	.	.	.
34	28	CDR-L1	D	D	D		D	.	.	.	.	.	.
35	29	CDR-L1	G	G	G		G	.	.	.	.	.	.
36	30	CDR-L1	K	K	N		K	.	.	.	.	.	.
37	31	CDR-L1	T	T	I		T	.	.	.	.	.	.
38	32	CDR-L1	Y	Y	Y		Y	.	.	.	.	.	.
39	33	CDR-L1	L	L	L		L	.	.	.	.	.	.
40	34	CDR-L1	N	Y	E		N	.	.	.	.	.	.
41	35	Fr2	W	W	W		W	.	.	.	.	.	.
42	36	Fr2	L	Y	Y		Y	L	L	L	.	L	.
43	37	Fr2	L	L	L		L	.	.	.	.	.	.
44	38	Fr2	Q	Q	Q		Q	.	.	.	.	.	.
45	39	Fr2	R	K	K		K	.	.	.	.	.	.
46	40	Fr2	P	P	P		P	.	.	.	.	.	.
47	41	Fr2	G	G	G		G	.	.	.	.	.	.
48	42	Fr2	Q	Q	Q		Q	.	.	.	.	.	.
49	43	Fr2	S	S	S		S	.	.	.	.	.	.
50	44	Fr2	P	P	P		P	.	.	.	.	.	.
51	45	Fr2	K	Q	K		K	.	.	.	.	Q	Q
52	46	Fr2	R	L	L		L	R	R	R	.	R	.
53	47	Fr2	L	L	L		L	.	.	.	.	.	.
54	48	Fr2	I	I	I		I	.	.	.	.	.	.

[0434]

설명	장기 번호	FR 또는 CDR	첨과 5G8 VL (서열 번호 8)	생식선 1GV2-29 수탁 번호 A2NIV5.2 (서열 번호 32)	의체터 adabi-fab2b-VL 수탁 번호 4YMM_L (서열 번호 31)	hu5G8-VL_v1 (서열 번호 41)	hu5G8-VL_v2 (서열 번호 42)	hu5G8-VL_v3 (서열 번호 43)	hu5G8-VL_v4 (서열 번호 44)	hu5G8-VL_v5 (서열 번호 45)	hu5G8-VL_v6 (서열 번호 46)
55	49	Fr2	Y	Y	Y	Y	.	.	.	.	.
56	50	CDR-L2	L	E	K	L	.	.	.	.	.
57	51	CDR-L2	V	V	V	V	.	.	.	.	.
58	52	CDR-L2	S	S	S	S	.	.	.	.	.
59	53	CDR-L2	K	S	Y	K	.	.	.	.	.
60	54	CDR-L2	L	R	R	L	.	.	.	.	.
61	55	CDR-L2	D	F	F	D	.	.	.	.	.
62	56	CDR-L2	S	S	S	S	.	.	.	.	.
63	57	Fr3	G	G	G	G	.	.	.	.	.
64	58	Fr3	V	V	V	V	.	.	.	.	.
65	59	Fr3	P	P	P	P	.	.	.	.	.
66	60	Fr3	D	D	D	D	.	.	.	.	.
67	61	Fr3	R	R	R	R	.	.	.	.	.
68	62	Fr3	F	F	F	F	.	.	.	.	.
69	63	Fr3	T	S	S	S	.	.	.	.	.
70	64	Fr3	G	G	G	G	.	.	.	.	.
71	65	Fr3	S	S	S	S	.	.	.	.	.
72	66	Fr3	G	G	G	G	.	.	.	.	.
73	67	Fr3	S	S	S	S	.	.	.	.	.
74	68	Fr3	G	G	G	G	.	.	.	.	.
75	69	Fr3	T	T	T	T	.	.	.	.	.
76	70	Fr3	D	D	G	G	.	D	D	D	D
77	71	Fr3	F	F	F	F	.	.	.	.	.
78	72	Fr3	T	T	T	T	.	.	.	.	.
79	73	Fr3	L	L	L	L	.	.	.	.	.
80	74	Fr3	K	K	K	K	.	.	.	.	.
81	75	Fr3	I	I	I	I	.	.	.	.	.

[0435]

설명	간접 번호	카별 간접 번호	FR 또는 CDR	결과 568_VL (서열 번호 8)	생식성 I GNV2-29 수탁 번호 A2INV5.2 (서열 번호 32)	S 억셉터 aDabi-Fab2b-VL 수탁 번호 4HM_L (서열 번호 31)	S hu568-VL_v1 (서열 번호 41)	hu568-VL_v2 (서열 번호 42)	hu568-VL_v3 (서열 번호 43)	hu568-VL_v4 (서열 번호 44)	hu568-VL_v5 (서열 번호 45)	hu568-VL_v6 (서열 번호 46)
82	76	Fr3	R	R	S	.	.	.	.	.	.	.
83	77	Fr3	R	R	R	.	.	.	.	.	.	.
84	78	Fr3	V	V	V	.	.	.	.	.	.	.
85	79	Fr3	E	E	E	.	.	.	.	.	.	.
86	80	Fr3	A	A	A	.	.	.	.	.	.	.
87	81	Fr3	E	E	E	.	.	.	.	.	.	.
88	82	Fr3	D	D	D	.	.	.	.	.	.	.
89	83	Fr3	L	V	V	V	.	.	.	.	.	.
90	84	Fr3	G	G	G	G	.	.	.	.	.	.
91	85	Fr3	V	V	V	V	.	.	.	.	.	.
92	86	Fr3	Y	Y	Y	Y	.	.	.	.	.	.
93	87	Fr3	Y	Y	Y	Y	.	.	.	.	.	.
94	88	Fr3	C	C	C	C	.	.	.	.	.	.
95	89	CDR-L3	W	M	F	W	.	.	.	.	.	.
96	90	CDR-L3	Q	Q	Q	Q	.	.	.	.	.	.
97	91	CDR-L3	G	-	A	G	.	.	.	.	.	.
98	92	CDR-L3	T	-	S	T	.	.	.	.	.	.
99	93	CDR-L3	L	-	H	L	.	.	.	.	.	.
100	94	CDR-L3	F	-	V	F	.	.	.	.	.	.
101	95	CDR-L3	P	-	P	P	.	.	.	.	.	.
102	95A	CDR-L3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
103	95B	CDR-L3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
104	95C	CDR-L3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
105	95D	CDR-L3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
106	95E	CDR-L3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
107	95F	CDR-L3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
108	96	CDR-L3	Y	G	Y	Y	.	.	.	.	.	.

[0436]

설정_전기 번호	카닛_전기 번호	FR 또는 CDR	
109	97	CDR-L3	T <u>568_VL</u> (서열 번호 8)
110	98	Fr4	F
111	99	Fr4	G
112	100	Fr4	G
113	101	Fr4	G
114	102	Fr4	T
115	103	Fr4	K
116	104	Fr4	L
117	105	Fr4	E
118	106	Fr4	I
119	106A	Fr4	-
120	107	Fr4	K
			I <u>생식성 1GN2-29</u> 수탁 번호 A2NNV5.2 (서열 번호 32)
			T <u>알셉터 alabi-fab2b-VL</u> 수탁 번호 4YHM_L (서열 번호 31)
			T <u>hu568-VL_v1</u> (서열 번호 41)
			.
			hu568-VL_v2 (서열 번호 42)
			hu568-VL_v3 (서열 번호 43)
			hu568-VL_v4 (서열 번호 44)
			hu568-VL_v5 (서열 번호 45)
			hu568-VL_v6 (서열 번호 46)

[0437]

五 7

		선행 진기		카발 진기		FR 또는 CDR	
		첫과 568 VH (서열 번호 7)	생식선 1GIV1-46 수탁 번호 P01743.2 (서열 번호 29)	Q	V	V	Q
1	1	Fr1	E	Q	V	V	Q
2	2	Fr1	V	Q	V	V	V
3	3	Fr1	Q	Q	Q	Q	Q
4	4	Fr1	L	L	L	L	Q
5	5	Fr1	Q	V	V	V	V
6	6	Fr1	Q	Q	Q	Q	Q
7	7	Fr1	S	S	S	S	.
8	8	Fr1	G	G	G	G	.
9	9	Fr1	A	A	A	A	.
10	10	Fr1	E	E	E	E	.
11	11	Fr1	L	V	V	V	.
12	12	Fr1	V	K	K	K	.
13	13	Fr1	R	K	K	K	.
14	14	Fr1	S	P	P	P	.
15	15	Fr1	G	G	G	G	.
16	16	Fr1	A	A	A	A	.
17	17	Fr1	S	S	S	S	.
18	18	Fr1	V	V	V	V	.
19	19	Fr1	R	K	K	K	.
20	20	Fr1	L	V	V	V	.
21	21	Fr1	S	S	S	S	.
22	22	Fr1	C	C	C	C	.
23	23	Fr1	T	K	K	K	.
24	24	Fr1	A	A	A	A	.
25	25	Fr1	S	S	S	S	.
26	26	CDR-H1	G	G	G	G	.
27	27	CDR-H1	F	Y	Y	F	.

[0438]

[0439]

선행 진기		FR 또는 CDR	첫과 5G8 VH (서열 번호 7)		생식선 IGHV1~46 수탁 번호 P01743 2 (서열 번호 29)	액셀터 수탁 번호 4YMH_H_3Dabi-Fab2b- VH (서열 번호 28)	hu5G8-VH_v1 (서열 번호 33)	hu5G8-VH_v2 (서열 번호 34)	hu5G8-VH_v3 (서열 번호 35)	hu5G8-VH_v4 (서열 번호 36)	hu5G8-VH_v5 (서열 번호 37)	hu5G8-VH_v6 (서열 번호 38)	hu5G8-VH_v7 (서열 번호 39)	hu5G8-VH_v8 (서열 번호 40)
선행 진기	카чество		선행 진기	선행 진기										
55	52A	CDR-H2	P	P										
56	52B	CDR-H2	-	-										
57	52C	CDR-H2	-	-										
58	53	CDR-H2	E	S	R	E	.	.	.	.	.	.	.	
59	54	CDR-H2	N	G	N	N	.	.	.	.	.	.	.	
60	55	CDR-H2	G	G	G	G	.	.	.	.	.	.	.	
61	56	CDR-H2	D	S	G	D	.	.	.	.	.	.	.	
62	57	CDR-H2	T	T	T	T	.	.	.	.	.	.	.	
63	58	CDR-H2	V	S	T	V	.	.	.	.	.	.	.	
64	59	CDR-H2	Y	Y	Y	Y	.	.	.	.	.	.	.	
65	60	CDR-H2	A	A	N	A	.	.	.	.	.	.	.	
66	61	CDR-H2	P	Q	E	P	.	.	.	.	.	.	.	
67	62	CDR-H2	K	K	K	K	.	.	.	.	.	.	.	
68	63	CDR-H2	F	F	F	F	.	.	.	.	.	.	.	
69	64	CDR-H2	Q	Q	K	Q	.	.	.	.	.	.	.	
70	65	CDR-H2	G	G	G	G	.	.	.	.	.	.	.	
71	66	Fr3	K	R	K	K	.	.	.	.	.	R	R	
72	67	Fr3	A	V	A	A	.	.	.	.	.	V	V	
73	68	Fr3	T	T	T	T	.	.	.	.	.	.	.	
74	69	Fr3	M	M	M	M	.	.	.	.	.	.	.	
75	70	Fr3	T	T	T	T	.	.	.	.	.	.	.	
76	71	Fr3	S	R	R	R	S	S	S	S	S	.	S	
77	72	Fr3	D	D	D	D	.	.	.	.	.	.	.	
78	73	Fr3	T	T	T	T	.	.	.	.	.	.	.	
79	74	Fr3	S	S	S	S	.	.	.	.	.	.	.	
80	75	Fr3	S	T	T	T	.	.	.	.	.	.	.	
81	76	Fr3	N	S	S	S	.	.	.	N	N	.	.	

[0440]

선행_간기	카半天_간기	FR 또는 CDR	첫과_5G8_VH (서열 번호 7)	생식선_IGHV1-46 수탁 번호_P01743_2 (서열 번호 29)	엑셀터 수탁_번호 4THM_H_aDab)-Fab20- VH (서열 번호 28)	hu5G8-VH_v1 (서열 번호 33)	hu5G8-VH_v2 (서열 번호 34)	hu5G8-VH_v3 (서열 번호 35)	hu5G8-VH_v4 (서열 번호 36)	hu5G8-VH_v5 (서열 번호 37)	hu5G8-VH_v6 (서열 번호 38)	hu5G8-VH_v7 (서열 번호 39)	hu5G8-VH_v8 (서열 번호 40)
82	77	Fr3	T	T	T	.	.	.	.	.	.	V	.
83	78	Fr3	A	V	A	.	.	.	.	.	.	V	.
84	79	Fr3	Y	Y	Y	.	.	.	.	.	.	V	.
85	80	Fr3	L	M	M	.	.	.	.	L	L	.	.
86	81	Fr3	H	E	E	.	.	.	.	.	.	V	.
87	82	Fr3	L	L	L	.	.	.	.	.	.	V	.
88	82A	Fr3	S	S	S	.	.	.	.	.	.	V	.
89	82B	Fr3	S	S	S	.	.	.	.	.	.	V	.
90	82C	Fr3	L	L	L	.	.	.	.	.	.	V	.
91	83	Fr3	T	R	R	.	.	.	.	.	.	V	.
92	84	Fr3	S	S	S	.	.	.	.	.	.	V	.
93	85	Fr3	E	E	E	.	.	.	.	.	.	V	.
94	86	Fr3	D	D	D	.	.	.	.	.	.	V	.
95	87	Fr3	T	T	T	.	.	.	.	.	.	V	.
96	88	Fr3	A	A	A	.	.	.	.	.	.	V	.
97	89	Fr3	V	V	V	.	.	.	.	.	.	V	.
98	90	Fr3	Y	Y	Y	.	.	.	.	.	.	V	.
99	91	Fr3	Y	Y	Y	.	.	.	.	.	.	V	.
100	92	Fr3	C	C	C	.	.	.	.	.	.	V	.
101	93	Fr3	S	A	T	T	S	S	S	S	S	A	S
102	94	Fr3	P	R	I	I	P	P	P	P	P	R	P
103	95	CDR-H3	L		G	L	.	.	.	.	.	V	.
104	96	CDR-H3	-		T	-	-	-	-	-	-	-	-
105	97	CDR-H3	-		S	-	-	-	-	-	-	-	-
106	98	CDR-H3	-		G	-	-	-	-	-	-	-	-
107	99	CDR-H3	-		Y	-	-	-	-	-	-	-	-
108	100	CDR-H3	-		D	-	-	-	-	-	-	-	-

[0441]

[0442]

## 표 8

인간화된 5G8에 대한  $V_H$ ,  $V_L$  역돌연변이 및 다른 돌연변이

$V_H$ 또는 $V_L$ 변이체	$V_H$ 또는 $V_L$ 억셉터 서열	(카밧/초티아 컴포지트 CDR에 기초한) 억셉터 프레임워크 잔기로부터의 변화
hu5G8-VH_v1 (서열 번호 33)	억셉터 수탁 번호 4YHM_H aDabi-Fab2b-VH (서열 번호 28)	무
hu5G8-VH_v2 (서열 번호 34)	억셉터 수탁 번호 4YHM_H aDabi-Fab2b-VH (서열 번호 28)	H48, H71, H93, H94
hu5G8-VH_v3 (서열 번호 35)	억셉터 수탁 번호 4YHM_H aDabi-Fab2b-VH (서열 번호 28)	H1, H48, H71, H93, H94
hu5G8-VH_v4 (서열 번호 36)	억셉터 수탁 번호 4YHM_H aDabi-Fab2b-VH (서열 번호 28)	H1, H46, H48, H71, H93, H94
hu5G8-VH_v5 (서열 번호 37)	억셉터 수탁 번호 4YHM_H aDabi-Fab2b-VH (서열 번호 28)	H1, H11, H12, H19, H20, H46, H48, H71, H76, H80, H93, H94
hu5G8-VH_v6 (서열 번호 38)	억셉터 수탁 번호 4YHM_H aDabi-Fab2b-VH (서열 번호 28)	H1, H11, H12, H19, H20, H23, H46, H48, H71, H76, H80, H93, H94
hu5G8-VH_v7 (서열 번호 39)	억셉터 수탁 번호 4YHM_H aDabi-Fab2b-VH (서열 번호 28)	H66, H67, H78, H93, H94
hu5G8-VH_v8 (서열 번호 40)	억셉터 수탁 번호 4YHM_H aDabi-Fab2b-VH (서열 번호 28)	H1, H46, H48, H66, H67, H71, H78, H93, H94
hu5G8-VL_v1 (서열 번호 41)	억셉터 aDabi-Fab2b-VL 수탁 번호 4YHM_L (서열 번호 31)	무
hu5G8-VL_v2 (서열 번호 42)	억셉터 aDabi-Fab2b-VL 수탁 번호 4YHM_L (서열 번호 31)	L2, L36, L46
hu5G8-VL_v3 (서열 번호 43)	억셉터 aDabi-Fab2b-VL 수탁 번호 4YHM_L (서열 번호 31)	L2, L36, L46, L70
hu5G8-VL_v4 (서열 번호 44)	억셉터 aDabi-Fab2b-VL 수탁 번호 4YHM_L (서열 번호 31)	L2, L7, L17, L36, L46, L70
hu5G8-VL_v5 (서열 번호 45)	억셉터 aDabi-Fab2b-VL 수탁 번호 4YHM_L (서열 번호 31)	L45, L70
hu5G8-VL_v6 (서열 번호 46)	억셉터 aDabi-Fab2b-VL 수탁 번호 4YHM_L (서열 번호 31)	L2, L36, L45, L46, L70

[0443]

표 9

인간화된 5G8 핵체의 중쇄에서의 역돌연변이 및 다른 돌연변이에 대한 (카밧/쵸티아 컴포지트 CDR 에 기초한)  
프레임워크 잔기의 카밧 넘버링

	카밧 잔기 번호											
	역цеп터 수탁 번호											
	4YHM_H_ababi-Fab2b-VH (서열 번호 28)											
H1	Q	E	Q	Q	E	E	E	E	E	Q	E	
H11	V	L	V	V	V	V	L	L	V	V	V	
H12	K	V	K	K	K	K	V	V	K	K	K	
H19	K	R	K	K	K	K	R	R	K	K	K	
H20	V	L	V	V	V	V	L	L	V	V	V	
H23	K	T	K	K	K	K	A	A	K	K	K	
H46	E	E	E	E	D	D	D	E	D			
H48	M	I	M	I	I	I	I	I	M	I		
H66	K	K	K	K	K	K	K	R	R	R		
H67	A	A	A	A	A	A	A	V	V			
H71	R	S	R	S	S	S	S	R	S			
H76	S	N	S	S	S	S	N	N	S	S		
H78	A	A	A	A	A	A	A	V	V			
H80	M	L	M	M	M	L	L	M	M			
H93	T	S	T	S	S	S	S	A	S			
H94	I	P	I	P	P	P	P	R	P			

[0444]

표 10

인간화된 5G8 핵체의 경쇄에서의 역돌연변이 및 다른 돌연변이에 대한 (카밧/쵸티아 컴포지트 CDR 에 기초한)  
프레임워크 잔기의 카밧 넘버링

	카밧 잔기 번호											
	역cep터 수탁 번호											
	4YHM_H_ababi-Fab2b-VL (서열 번호 31)											
L2	I	I	hu5G8-VL_v1 (서열 번호 41)	V	I	V	V	V	V	V	V	
L7	T	T	hu5G8-VL_v2 (서열 번호 42)	T	T	T	S	T	T			
L17	Q	Q	hu5G8-VL_v3 (서열 번호 43)	Q	Q	Q	E	Q	Q			
L36	Y	L	hu5G8-VL_v4 (서열 번호 44)	Y	L	L	L	Y	L			
L45	K	K	hu5G8-VL_v5 (서열 번호 45)	K	K	K	K	Q	Q			
L46	L	R	hu5G8-VL_v6 (서열 번호 46)	L	R	R	R	L	R			
L70	G	D	hu5G8-VL_v6 (서열 번호 46)	G	D	D	D	D	D			

[0445]

## 표 11

인간화된 5G8 항체의 중쇄 및 경쇄의 백분율 인간성

V <sub>H</sub> 또는 V <sub>L</sub> 변이체	인간성(%)
hu5G8-VH_v1 (서열 번호 33)	84.4%
hu5G8-VH_v2 (서열 번호 34)	81.4%
hu5G8-VH_v3 (서열 번호 35)	80.4%
hu5G8-VH_v4 (서열 번호 36)	79.4%
hu5G8-VH_v5 (서열 번호 37)	73.2%
hu5G8-VH_v6 (서열 번호 38)	72.2%
hu5G8-VH_v7 (서열 번호 39)	87.8%
hu5G8-VH_v8 (서열 번호 40)	82.5%
hu5G8-VL_v1 (서열 번호 41)	88.0%
hu5G8-VL_v2 (서열 번호 42)	85.0%
hu5G8-VL_v3 (서열 번호 43)	86.0%
hu5G8-VL_v4 (서열 번호 44)	84.0%
hu5G8-VL_v5 (서열 번호 45)	90.0%
hu5G8-VL_v6 (서열 번호 46)	87.0%

[0446]

[0447] 잔기가 마우스 및 인간 억셉터 서열 사이에 다른 위치는 치환에 대한 후보이다. 쇼티아 클래스 정규 잔기의 예는 표 3 및 표 4에서 카밧 잔기 L2, L27B, L27C, L34, L94, H29, H71 및 H94를 포함한다. 비니어드 잔기의 예는 표 3 및 표 4에서 카밧 잔기 L2, L36, L46, H27, H28, H29, H30, H48, H71, H78, H93 및 H94를 포함한다. 인터페이스/패키징(VH+VL) 잔기의 예는 표 3 및 표 4에서 카밧 잔기 L34, L36, L46, L89, L91, H93 및 H95를 포함한다.

[0448]

치환에 대한 후보로서 경쇄 가변 영역에서의 표 6에 표시된 위치의 선택의 이유는 하기와 같다.

[0449]

L2(I2V)는 정규 및 비니어드 잔기의 잔기의 역돌연변이이다.

[0450]

L7(T2S)은 인간에서 이 위치에서 드문 잔기(T)로부터 가장 흔한 것(S)으로의 돌연변이이다.

[0451]

L17(Q17E)은 인간에서 이 위치에서 드문 잔기(Q)로부터 가장 흔한 것(E)으로의 돌연변이이다.

[0452]

L36(Y36L)은 비니어드 및 인터페이스 잔기의 역돌연변이이다.

[0453]

L45(K45Q)는 생식선 IGKV2-29 잔기에 대한 돌연변이이다.

[0454]

L46(G46R)은 비니어드 및 인터페이스 잔기의 역돌연변이이다.

[0455]

L70(G70D)은 생식선 IGKV2-29 잔기에 대한 역돌연변이 및 돌연변이이다. D는 인간에서 이 위치에서 빈번하다.

[0456]

경쇄 가변 영역에서의 표 6에 표시된 바와 같은 인간화된 변이체의 이유는 하기와 같다.

[0457]

*Hu5G8-VL\_v1*은 aDabi-Fab2b-VL의 프레임워크로 그래프팅된 5G8-VL의 CDR-L1, L2 및 L3 루프로 이루어진다.

[0458]

*Hu5G8-VL\_v2*는 쇼티아 정규 클래스를 한정하기 위해 중요하거나, 비니어드 구역의 일부이거나, VH/VL 도메인 인터페이스로 국재화하는 위치에서 모든 프레임워크 치환을 복귀시킨다. 카밧 2번 위치는 CDR-L1의 쇼티아 정규 구성을 한정하고; 카밧 2번, 36번 및 46번 위치는 비니어드 구역의 일부이고; 카밧 36번 및 46번 위치는 또한 VH/VL 인터페이스로 국재화시킨다. *hu5G8-VL\_v2*는 항원 결합 친화도 및 면역원성에 대한 이 위치의 기여의 평가가 가능하게 하도록 역돌연변이 I2V, Y36L 및 L46R을 도입한다.

[0459]

*Hu5G8-VL\_v3*은 *hu5G8-VL\_v2*와 동일하고, 모 마우스 5G8-VL 아미노산이 aDabi-Fab2b-VL 잔기와 비교하여 서열분석된 인간 항체에서 더 높은 출현빈도를 갖는 위치에서 모든 프레임워크 치환을 추가적으로 복귀시킨다. 카밧 70번 위치에서, 5G8-VL 잔기는 인간 항체에서 aDabi-Fab2b-VL 잔기보다 더 흔하다. *Hu5G8-VL\_v3*은, 서열의 인간성을 증가시키면서, 모 5G8-VL 프레임워크 잔기를 복원하는 역돌연변이 G70D를 도입한다.

[0460]

*Hu5G8-VL\_v4*는 *hu5G8-VL\_v3*과 동일하지만, aDabi-Fab2b-VL 및 5G8-VL 중 어느 것의 잔기도 서열분석된 인간 항

체 중에서 가장 흔하지 않은 프레임워크 위치에서 치환을 추가적으로 도입한다. 카밧 7번 위치에서, 가장 흔한 잔기는 aDabi-Fab2b-VL(T) 또는 5G8-VL(T)에 존재하지 않는 S이고; 카밧 17번 위치에서, 가장 흔한 잔기는 aDabi-Fab2b-VL(Q) 또는 5G8-VL(Q)에 존재하지 않는 E이다. Hu5G8-VL\_v4는 서열의 인간성을 증가시키도록 돌연변이 T7S 및 Q17E를 도입한다.

- [0461] *Hu5G8-VL\_v5*는 *hu5G8-VL\_v1*로서 aDabi-Fab2b-VL의 프레임워크로 그래프팅된 5G8-VL의 CDR-L1, L2 및 L3 루프로 이루어지고, 서열이 특정한 인간 면역글로불린 카파 가변 생식선 유전자와 더 유사하게 되도록 프레임워크 돌연변이를 추가적으로 도입한다. aDabi-Fab2b-VL의 프레임워크 및 따라서 *hu5G8-VL\_v1*의 것은 카밧 45번 및 70번 위치에서의 차이로 인간 생식선 유전자 IGKV2-29와 높은 정도의 서열 유사성을 공유한다. *Hu5G8-VL\_v5*는 서열의 인간성을 증가시키기 위한 또 다른 전략으로서 돌연변이 K45Q 및 G70D를 함유한다.
- [0462] *Hu5G8-VL\_v6*은 *hu5G8-VL\_v5*의 돌연변이를 함유하고, *hu5G8-VL\_v2*에서 도입된 돌연변이를 추가적으로 도입하고, 즉, 쇼티아 정규 클래스를 한정하기 위해 중요하거나, 비니어드 구역의 일부이거나, VH/VL 도메인 인터페이스로 국제화하는 위치에서 모든 프레임워크 치환을 복귀시킨다(역돌연변이 I2V, Y36L 및 L46R).
- [0463] 치환에 대한 후보로서 중쇄 가변 영역에서의 표 7에 표시된 위치의 선택의 이유는 하기와 같다.
- [0464] H1(Q1E)은 역돌연변이이고, 피로글루타메이트 형성 가능성을 완화하는 안정성 증대 돌연변이이다. (Liu, 2011, *supra*). S
- [0465] H11(V11L)은 역돌연변이이다. L은 인간에서 이 위치에서 빈번하다.
- [0466] H12(K12V)는 역돌연변이이다. V는 인간에서 이 위치에서 빈번하다.
- [0467] H19(K19R)는 역돌연변이이다. R은 인간에서 이 위치에서 빈번하다.
- [0468] H20(V20L)은 역돌연변이이다. L은 인간에서 이 위치에서 빈번하다.
- [0469] H23(K23A)은 인간에서 이 위치에서 빈번한 잔기에 대한 돌연변이이다.
- [0470] H46(E46D)은 보존적 돌연변이이다. E46은 CDR-H2의 K62와 충돌하는 것으로 예측된다.
- [0471] H48(M48I)은 비니어드 구역에서의 역돌연변이이다. I는 인간에서 이 위치에서 빈번하다.
- [0472] H66(K66R)은 IGHV1-46 생식선 잔기에 대한 돌연변이이다. K는 인간에서 이 위치에서 드물다. R은 이 위치에서 가장 흔하다.
- [0473] H67(A67V)은 IGHV1-46 생식선 잔기에 대한 돌연변이이다. A는 인간에서 이 위치에서 드물다. V는 이 위치에서 가장 흔하다.
- [0474] H71(R71S)은 정규 및 비니어드 잔기의 역돌연변이이다.
- [0475] H76(S76N)은 역돌연변이이다. N은 인간에서 이 위치에서 빈번하다.
- [0476] H78(A78V)은 IGHV1-46 생식선 잔기에 대한 돌연변이이다.
- [0477] H80(M80L)은 역돌연변이이다. L은 인간에서 이 위치에서 빈번하다.
- [0478] H93(T93S 또는 T93A) T93S는 비니어드 및 인터페이스 잔기의 역돌연변이이다. T93A는 IGHV1-46 생식선 잔기에 대한 돌연변이이다. T 및 S는 인간에서 이 위치에서 드물다. A는 인간에서 이 위치에서 가장 흔하다.
- [0479] H94(I94P 또는 I94R) I94P는 정규 및 비니어드 잔기의 역돌연변이이다. I94R은 IGHV1-46 생식선 잔기에 대한 돌연변이이다. I 및 P는 인간에서 이 위치에서 드물다. P는 인간에서 이 위치에서 가장 흔하다.
- [0480] 중쇄 가변 영역에서의 표 7에 표시된 바와 같은 인간화된 변이체의 이유는 하기와 같다.
- [0481] *Hu5G8-VH\_v1*은 aDabi-Fab2b-VH의 프레임워크로 그래프팅된 5G8-VH의 CDR-H1, H2 및 H3 루프로 이루어진다.
- [0482] *Hu5G8-VH\_v2*는 쇼티아 정규 클래스를 한정하기 위해 중요하거나, 비니어드 구역의 일부이거나, VH/VL 도메인 인터페이스로 국제화하는 위치에서 모든 프레임워크 치환을 복귀시킨다. 카밧 71번 및 94번 위치는 각각 CDR-H2 및 CDR-H1의 쇼티아 정규 구성을 한정하고; 카밧 48번, 71번, 93번 및 94번 위치는 비니어드 구역의 일부이고; 카밧 93번 위치는 VH/VL 도메인 인터페이스로 국제화시킨다. *Hu5G8-VH\_v2*는 항원 결합 친화도 및 면역원성을 대한 이 위치의 기여의 평가가 가능하게 하도록 역돌연변이 M48I, R71S, T93S 및 I94P을 도입한다.

- [0483] *Hu5G8-VH\_v3*은 *hu5G8-VH-v2*의 역돌연변이를 함유하고, 카밧 1번 위치에서의 프레임워크 치환을 추가적으로 복귀시킨다. 단백질의 N 말단에서, E 및 Q 둘 다는 피로글루타메이트를 형성하도록 자발적으로 고리화하는 것으로 공지되어 있지만; E로부터의 전환은 Q로부터의 것보다 더 느리게 생긴다(Liu YD, et al., (2011) *J Biol Chem.* 286(13):11211-7.; Schilling S, et al., (2008) *Biol Chem.* 389(8):983-91). *Hu5G8-VH-v3*은 피로글루타메이트화를 감소시키도록 역돌연변이 Q1E를 도입한다.
- [0484] *Hu5G8-VH\_v4*는 *hu5G8-VH-v3*의 역돌연변이를 함유하고, BioLuminate에 의해 CDR과 충돌하는 것으로 예측된 프레임워크 잔기의 돌연변이를 추가적으로 도입한다. 반 대로 밸스 상호작용에 기초하여, 카밧 46번 위치에서의 E는 CDR-H2의 카밧 62번 위치에서의 K와 충돌하는 것으로 예측된다. *Hu5G8-VH\_v4*는 보존적 돌연변이 E46D를 도입한다.
- [0485] *Hu5G8-VH\_v5*는 *hu5G8-VH-v4*의 돌연변이를 함유하고, 모 마우스 5G8-VH 아미노산이 aDabi-Fab2b-VH 잔기와 비교하여 서열분석된 인간 항체에서 더 높은 출현빈도를 갖는 위치에서 모든 프레임워크 치환을 추가적으로 복귀시킨다. 카밧 11번, 12번, 19번, 20번, 76번 및 80번 위치에서, 5G8-VH 잔기는 인간 항체에서 aDabi-Fab2b-VH 잔기보다 더 흔하다. *Hu5G8-VH\_v5*는, 서열의 인간성을 증가시키면서, 모 5G8-VH 프레임워크 잔기를 복원하는 역돌연변이 V11L, K12V, K19R, V20L, S76 및 M80L을 도입한다.
- [0486] *Hu5G8-VH\_v6*은 *hu5G8-VH-v5*의 돌연변이를 함유하고, aDabi-Fab2b-VH 및 5G8-VH의 잔기 중 어느 것도 서열분석된 인간 항체 중에서 가장 흔하지 않은 프레임워크 위치에서 치환을 추가적으로 도입한다. 카밧 23번 위치에서, 가장 흔한 잔기는 aDabi-Fab2b-VH(K) 또는 5G8-VH(T)에 존재하지 않는 A이다. *Hu5G8-VH\_v6*은 서열의 인간성을 증가시키도록 돌연변이 K23A를 도입한다. *hu5G8-VH\_v6*에서, 하기 카밧 위치는 인터페이스 또는 비니어드 구역에서의 또는 그 근처에서의 이의 위치로 인해 가장 흔한 잔기로 돌연변이되지 않았다:
- o 66번 위치: R은 가장 흔함; aDabi-Fab2b-VH(K) 및 5G8-VH(K);
  - o 67번 위치: V는 가장 흔함; aDabi-Fab2b-VH(A) 및 5G8-VH(A);
  - o 93번 위치: A는 가장 흔함; aDabi-Fab2b-VH(T) 및 5G8-VH(S); 및
  - o 94번 위치: R은 가장 흔함; aDabi-Fab2b-VH(I) 및 5G8-VH(P).
- [0491] *Hu5G8-VH\_v7*은 *hu5G8-VH\_v1*로서 aDabi-Fab2b-VH의 프레임워크로 그래프팅된 5G8-VH의 CDR-H1, H2 및 H3 루프로 이루어지고, 서열이 특정한 인간 면역글로불린 가변 중쇄 생식선 유전자와 더 유사하게 되도록 프레임워크 돌연변이를 추가적으로 도입한다. aDabi-Fab2b-VH의 프레임워크 및 따라서 *hu5G8-VH\_v1*의 것은 카밧 66번, 67번, 78번, 93번 및 94번 위치에서의 차이로 인간 생식선 유전자 IGHV1-46과 높은 정도의 서열 유사성을 공유한다. *Hu5G8-VH\_v7*은 서열의 인간성을 증가시키기 위한 또 다른 전략으로서 돌연변이 K66R, A67V, A78V, T93A 및 I94R을 함유한다.
- [0492] *Hu5G8-VH\_v8*은 *hu5G8-VH-v7*의 돌연변이를 함유하고, *hu5G8-VH-v2*, 3 및 4에서 도입된 돌연변이를 추가적으로 도입하고, 즉,
- o 쿠티아 정규 클래스를 한정하기 위해 중요하거나, 비니어드 구역의 일부이거나, VH/VL 도메인 인터페이스로 국재화하는 위치에서 모든 프레임워크 치환을 복귀시킴(역돌연변이 M48I, R71S, A93S 및 R94P),
  - o 피로글루타메이트화를 감소시키도록 카밧 1번 위치에서 프레임워크 치환을 복귀시킴(역돌연변이 Q1E), 및
  - o BioLuminate에 의해 CDR과 충돌하는 것으로 예측된 프레임워크 잔기의 돌연변이를 도입함(보존적 돌연변이 E46D).
- [0496] 인간화된 서열은 QuikChange 부위 지정 돌연변이 유발을 이용하여 다수의 돌연변이, 결실 및 삽입의 도입을 허용하는 2단계 PCR 프로토콜을 이용하여 생성된다[Wang, W. and Malcolm, B.A. (1999) *BioTechniques* 26:680-682].
- [0497] 중쇄 가변 영역
- > 5G8-VH (서열 번호 7)  
 EVQLQQSGAELVRSAGASVRLSCTASGFNIKDYYMHWVRQRPEQGLEWIGWIDPENGDTVYAPKFQGKATMTSDTS  
 SNTAYLHLSSLTSEDTAVYYCSPLDFWGQGTTLTVSS
- [0498]

[0499] >3F4-VH 수탁 번호 1CR9\_H (서열 번호 27)  
 KVQLQQSGAELVRSGASVKLSCASGFNIKDYYIQWVVKQRPEQGLEWIGWIDPENGNSEYAPRFQGKATMTADTLS  
 NTAYLQLSSLTSEDTAVYYCNADLHDYWGGTTLVSS

[0500] >aDabi-Fab2b-VH 수탁 번호 4YHM\_H (서열 번호 28)  
 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFIDYYMHWVRQAPGQGLEWMGETNPRNGGTTYNEFKKGATMTR  
 DTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTIGTSGYDYFDYWGGTLTVSS

[0501] >IGHV1-46 수탁 번호 P01743.2 (서열 번호 29)  
 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFISYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSQAQKFQGRVTMTRDT  
 STSTVYMEMLSSLRSEDTAVYYCAR

[0502] > hu5G8-VH\_v1 (서열 번호 33)  
 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFNIKDYYMHWVRQAPGQGLEWMGWIDPENGDTVYAPKFQGKATMTRD  
 TSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTILDFWWGQGTLTVSS

[0503] > hu5G8-VH\_v2 (서열 번호 34)  
 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFNIKDYYMHWVRQAPGQGLEWIGWIDPENGDTVYAPKFQGKATMTSDT  
 STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCSPLDFWGQGTLTVSS

[0504] > hu5G8-VH\_v3 (서열 번호 35)  
 EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFNIKDYYMHWVRQAPGQGLEWIGWIDPENGDTVYAPKFQGKATMTSDT  
 STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCSPLDFWGQGTLTVSS

[0505] > hu5G8-VH\_v4 (서열 번호 36)  
 EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFNIKDYYMHWVRQAPGQGLDWIGWIDPENGDTVYAPKFQGKATMTSDT  
 STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCSPLDFWGQGTLTVSS

[0506] > hu5G8-VH\_v5 (서열 번호 37)  
 EVQLVQSGAELVKPGASVRLSCKASGFNIKDYYMHWVRQAPGQGLDWIGWIDPENGDTVYAPKFQGKATMTSDT  
 STNTAYLELSSLRSEDTAVYYCSPLDFWGQGTLTVSS

[0507] > hu5G8-VH\_v6 (서열 번호 38)  
 EVQLVQSGAELVKPGASVRLSCKASGFNIKDYYMHWVRQAPGQGLDWIGWIDPENGDTVYAPKFQGKATMTSDT  
 STNTAYLELSSLRSEDTAVYYCSPLDFWGQGTLTVSS

[0508] > hu5G8-VH\_v7 (서열 번호 39)  
 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFNIKDYYMHWVRQAPGQGLEWMGWIDPENGDTVYAPKFQGRVTMTRD  
 TSTSTVYMEMLSSLRSEDTAVYYCARLDFWGQGTLTVSS

[0509] > hu5G8-VH\_v8 (서열 번호 40)  
 EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFNIKDYYMHWVRQAPGQGLDWIGWIDPENGDTVYAPKFQGRVTMTRD  
 STSTVYMEMLSSLRSEDTAVYYCSPLDFWGQGTLTVSS

#### 카파 경체 가변 영역

[0511] >5G8-VL(서열 번호 8)  
 DVVMTQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLLSDDGKTYLNWLQRPGQSPKRRIYLVSKLDGVDPDRFTGSGSGTDFTL  
 KIRRVEAEDLGVYYCWCQGTLFPYTFGGGTKLEIK

[0512] >3F4-VL 수탁 번호 1CR9\_L (서열 번호 30)  
 DVVMTQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLLSDDGKTYLIWVFQRPGQSPKRRIFLVSKRDGVDPDRFTGSGSGTDFTL  
 ISRVEAEDVGVYYCWCQGTHFPHTVGGGTKLEIA

[0513] >aDabi-Fab2b-VL 수탁 번호 4YHM\_L(서열 번호 31)  
 DIVMTQTPLTLSVTPGQPASISCKSSQSIVHSDGNIYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSYRSGVPDRFSGSGSGTDFTL  
 SRVEAEDVGVYYCFQASHVPYTFGGGTKLEIK

[0514] >IGKV2-20 수탁 번호 A2NJV5.2 (서열 번호 32)  
 DIVMTQTPLTLSVTPGQPASISCKSSQSLLSDDGKTYLNWLQKPGQSPKLLIYEVSSRGVPDRFSGSGSGTDFTL  
 ISRVEAEDVGVYYCWCQGTLFPYTFGGGTKLEIP

[0515] > hu5G8-VL\_v1(서열 번호 41)  
 DIVMTQTPLTLSVTPGQPASISCKSSQSLLSDDGKTYLNWLQKPGQSPKLLIYLVSKLDGVDPDRFSGSGSGTDFTL  
 KISRVEAEDVGVYYCWCQGTLFPYTFGGGTKLEIK

[0516] > hu5G8-VL\_v2 (서열 번호 42)  
 DVVMTQTPLTLSVTPGQPASISCKSSQSLLSDDGKTYLNWLQKPGQSPKLLIYLVSKLDGVDPDRFSGSGSGTDFTL  
 KISRVEAEDVGVYYCWCQGTLFPYTFGGGTKLEIK

[0517] > hu5G8-VL\_v3 (서열 번호 43)  
 DVVMTQTPLTLSVTPGQPASISCKSSQSLLSDDGKTYLNWLQKPGQSPKLLIYLVSKLDGVDPDRFSGSGSGTDFTL  
 KISRVEAEDVGVYYCWCQGTLFPYTFGGGTKLEIK

[0518] > hu5G8-VL\_v4 (서열 번호 44)  
 DVVMTQSPSLSVTPGPASISCKSSQSLLSDGKTYLNWLLQKPGQSPKRRIYLVSKLDGVPDRFSGSGSTDFTL  
 KISRVEAEDVGVYYCWQGTLFPYTFGGGTLEIK

[0519] > hu5G8-VL\_v5 (서열 번호 45)  
 DVVMTQTPSLSVTPGPASISCKSSQSLLSDGKTYLNWYLQKPGQSPQRLIYLVSKLDGVPDRFSGSGSTDFTL  
 KISRVEAEDVGVYYCWQGTLFPYTFGGGTLEIK

[0520] > hu5G8-VL\_v6 (서열 번호 46)  
 DVVMTQTPSLSVTPGPASISCKSSQSLLSDGKTYLNWLLQKPGQSPQRLIYLVSKLDGVPDRFSGSGSTDFTL  
 KISRVEAEDVGVYYCWQGTLFPYTFGGGTLEIK

#### [0521] 실시예 7. 인간화된 6A10 항체의 설계

[0522] 단일클론 항체 6A10 인간화에 대한 출발 지점은 젖과 항체 6A10이다. 성숙 6A10의 중쇄 가변 아미노산 서열은 서열번호 63으로 제공된다. 성숙 6A10의 경쇄 가변 아미노산 서열은 서열번호 64로서 제공된다. 중쇄 카밧/쵸티아 컴포지트 CDR1, CDR2 및 CDR3 아미노산 서열은 각각 서열번호 65 내지 67로서 제공된다. 경쇄 카밧 CDR1, CDR2 및 CDR3 아미노산 서열은 각각 서열번호 68 내지 70으로서 제공된다. 카밧 넘버링은 전체에 걸쳐 사용된다.

[0523] 6A10의 가변 카파(Vk)는 인간 카밧 하위그룹 3에 상응하는 마우스 카밧 하위그룹 2에 속하고, 가변 중쇄(Vh)는 인간 카밧 하위그룹 1에 상응하는 마우스 카밧 하위그룹 2c에 속한다[Kabat E.A., et al., (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition. NIH Publication No. 91-3242]. 16개의 잔기 CDR-L1은 정규 클래스 4에 속하고, 7개의 잔기 CDR-L2는 클래스 1에 속하고, 9개의 잔기 CDR-L3은 Vk에서 클래스 1에 속 한다[Martin A.C. and Thornton J.M. (1996) J. Mol. Biol. 263:800-815]. 10개의 잔기 CDR-H1은 클래스 1에 속하고, 17개의 잔기 CDR-H2는 클래스 1에 속한다[Martin & Thornton, 1996]. CDR-H3은 정규 클래스를 갖지 않는다.

[0524] Vk 및 Vh 도메인 사이의 인터페이스에서의 잔기는 중쇄에서의 93T가 통상적으로 알라닌이라는 것을 제외하고 공통으로 발견되는 것이고; 따라서, 이 잔기는 역돌연변이에 대한 표적으로서 분석된다. 유사하게, Vk에서의 36L은 통상적으로 Y 또는 F이고, 46R은 통상적으로 L이고, 따라서 이를 잔기는 역돌연변이에 대해 또한 분석된다.

[0525] 6A10의 거친 구조 모델을 제공하는 구조를 발견하도록, PDB 데이터베이스에서의 단백질 서열[Deshpande N. et al., (2005) Nucleic Acids Res. 33: D233-D237]에 대해 조사가 이루어졌다. 항체 fab의 결정 구조[pdb 코드 1CR9; 서열번호 30][Kanyo Z.F. et al., (1999) J. Mol. Biol. 293:855-863]는, 양호한 해상도(2.0Å) 및 6A10 Vk와 전체 서열 유사성을 가져서, 루프에 대한 동일한 정규 구조를 보유하므로, Vk 구조에 사용된다. 동일한 구조[pdb 코드 1CR9; 서열번호 27]는, 양호한 전체 서열 유사성 및 합당하게 양호한 해상도(2.0Å)를 가지므로, Vh 구조에 사용된다. 또한, CDR-H1 및 H2는 6A10 Vh와 동일한 정규 구조를 갖는다. Bioluminate 소프트웨어는 6A10의 거친 구조를 모델링하도록 사용되었다. 이 소프트웨어는 Schrodinger Inc로부터 라이센스 받았다.

[0526] NCBI로부터의 비중복 단백질 서열 데이터베이스의 조사는 젖과 CDR을 그래프팅한 적합한 인간 프레임워크의 선택을 허용하였다. Vk에 대해, 수탁 번호 ABC66863[서열번호 83; Shriner, A.K., et al., (2016) 24:7159-7166]을 갖는 인간 카파 경쇄 가변 영역을 선택하였다. 이것은 CDR-L1 및 L2에 대한 동일한 정규 클래스를 갖는다. 이것은 카밧 인간 카파 하위그룹 3의 구성원이다. Vh에 대해, 수탁 번호 ACR16112[서열번호 81; Williams, J.V et al., (2009) Mol. Immunol. 47:407-414]를 갖는 인간 중쇄 가변 영역을 선택하였다. 이것은 동일한 정규 클래스를 갖는다. 이것은 카밧 인간 중쇄 하위그룹 1의 구성원이다.

[0527] hu6A10-VH\_v1, hu6A10-VH\_v2 및 hu6A10-VH\_v3(각각 서열번호 85 내지 87) 및 hu6A10-VL\_v1, hu6A10-VL\_v2 및 hu6A10-VL\_v3(각각 서열번호 88 내지 90)인, 3개의 인간화된 중쇄 가변 영역 변이체 및 3개의 인간화된 경쇄 가변 영역 변이체는 치환의 상이한 순열을 함유하여 자체되었다. (표 12 및 표 13). 역돌연변이 및 다른 돌연변이가 선택된 인간 프레임워크에 기초한, 예시적인 인간화된 VL 및 VH 설계는 각각 표 12 및 표 13에 기재되어 있다. 표 12 및 표 13에서의 열에서의 "-"는 표시된 위치에서 잔기가 없다는 것을 나타낸다. 서열번호 85 내지 87 및 서열번호 88 내지 90은 표 14에 기재된 바와 같은 역돌연변이 및 다른 돌연변이를 함유한다. hu6A10-VH\_v1, hu6A10-VH\_v2 및 hu6A10-VH\_v3에서의 위치에서의 아미노산은 표 15에 기재되어 있다. hu6A10-VL\_v1, hu6A10-VL\_v2 및 hu6A10-VL\_v3에서의 위치에서의 아미노산은 표 16에 기재되어 있다. 가장 유사한 인간 생식선 유전자 IGHV1-2\*02(서열번호 82)와 관련하여 인간화된 VH 사슬 hu6A10-VH\_v1, hu6A10-VH\_v2 및 hu6A10-VH\_v3(각각 열 번호 85 내지 87)에 대한, 그리고 가장 유사한 인간 생식선 유전자 IGKV2-30\*02(서열번호 84)와 관련하여 인간화된

VL 사슬 hu6A10-VL\_v1, hu6A10-VL\_v2 및 hu6A10-VL\_v3(각각 서열번호 88 내지 90)에 대한 백분율 인간성은 표 17에 기재되어 있다.

표 12

선행 판기 번호	기후 판기 번호	FR 또는 CDR	첫파 6A10 VL (서열 번호 64)	액셀터 수탁 번호 ABC66863 (서열 번호 83)	hu6A10-VL_v1 (서열 번호 88)	hu6A10-VL_v2 (서열 번호 89)	hu6A10-VL_v3 (서열 번호 90)
1	1	Fr1	D	D	D	D	D
2	2	Fr1	V	I	I	I	I
3	3	Fr1	V	V	V	V	V
4	4	Fr1	M	M	M	M	M
5	5	Fr1	T	T	T	T	T
6	6	Fr1	Q	Q	Q	Q	Q
7	7	Fr1	T	S	S	S	S
8	8	Fr1	P	P	P	P	P
9	9	Fr1	L	L	L	L	L
10	10	Fr1	T	S	S	S	S
11	11	Fr1	L	L	L	L	L
12	12	Fr1	S	P	P	P	S
13	13	Fr1	V	V	V	V	V
14	14	Fr1	T	T	T	T	T
15	15	Fr1	I	L	L	L	L
16	16	Fr1	G	G	G	G	G
17	17	Fr1	Q	Q	Q	Q	E
18	18	Fr1	P	P	P	P	P
19	19	Fr1	A	A	A	A	A
20	20	Fr1	S	S	S	S	S
21	21	Fr1	I	I	I	I	I
22	22	Fr1	S	S	S	S	S
23	23	Fr1	C	C	C	C	C
24	24	CDR-L1	K	R	K	K	K
25	25	CDR-L1	S	S	S	S	S
26	26	CDR-L1	S	S	S	S	S
27	27	CDR-L1	Q	Q	Q	Q	Q
28	27A	CDR-L1	S	S	S	S	S
29	27B	CDR-L1	L	L	L	L	L
30	27C	CDR-L1	L	V	L	L	L
31	27D	CDR-L1	D	Y	D	D	D
32	27E	CDR-L1	S	S	S	S	S
33	27F	CDR-L1	-	-	-	-	-
34	28	CDR-L1	D	D	D	D	D
35	29	CDR-L1	G	G	G	G	G
36	30	CDR-L1	K	N	K	K	K

설정 번호	간기 번호	카봇 간기 번호	FR 또는 CDR	첫과 6A10 VL (서열 번호 64)	액셀터 수박 번호 AB66863 (서열 번호 83)	hu6A10-VL_v1 (서열 번호 88)	hu6A10-VL_v2 (서열 번호 89)	hu6A10-VL_v3 (서열 번호 90)
37	31	CDR-L1	T	T	T	T	T	T
38	32	CDR-L1	Y	Y	Y	Y	Y	Y
39	33	CDR-L1	L	L	L	L	L	L
40	34	CDR-L1	N	N	N	N	N	N
41	35	Fr2	W	W	W	W	W	W
42	36	Fr2	L	F	F	F	F	F
43	37	Fr2	L	Q	Q	Q	Q	Q
44	38	Fr2	Q	Q	Q	Q	Q	Q
45	39	Fr2	R	R	R	R	R	R
46	40	Fr2	P	P	P	P	P	P
47	41	Fr2	G	G	G	G	G	G
48	42	Fr2	Q	Q	Q	Q	Q	Q
49	43	Fr2	S	S	S	S	S	S
50	44	Fr2	P	P	P	P	P	P
51	45	Fr2	K	R	R	R	R	R
52	46	Fr2	R	R	R	L	L	L
53	47	Fr2	L	L	L	L	L	L
54	48	Fr2	I	I	I	I	I	I
55	49	Fr2	Y	Y	Y	Y	Y	Y
56	50	CDR-L2	L	K	L	L	L	L
57	51	CDR-L2	V	V	V	V	V	V
58	52	CDR-L2	S	S	S	S	S	S
59	53	CDR-L2	K	N	K	K	K	K
60	54	CDR-L2	L	R	L	L	L	L
61	55	CDR-L2	D	D	D	D	D	D
62	56	CDR-L2	S	S	S	S	S	S
63	57	Fr3	G	G	G	G	G	G
64	58	Fr3	V	V	V	V	V	V
65	59	Fr3	P	P	P	P	P	P
66	60	Fr3	D	D	D	D	D	D
67	61	Fr3	R	R	R	R	R	R
68	62	Fr3	F	F	F	F	F	F
69	63	Fr3	T	S	S	S	S	S
70	64	Fr3	G	G	G	G	G	G
71	65	Fr3	S	S	S	S	S	S
72	66	Fr3	G	G	G	G	G	G

[0529]

선형	간기	번호	카봇	잔기	번호	FR 또는 CDR
73	67	Fr3	S	S	S	S
74	68	Fr3	G	G	G	G
75	69	Fr3	T	T	T	T
76	70	Fr3	D	D	D	D
77	71	Fr3	F	F	F	F
78	72	Fr3	T	T	T	T
79	73	Fr3	L	L	L	L
80	74	Fr3	K	K	K	K
81	75	Fr3	I	I	I	I
82	76	Fr3	S	S	S	S
83	77	Fr3	R	R	R	R
84	78	Fr3	V	V	V	V
85	79	Fr3	E	E	E	E
86	80	Fr3	A	A	A	A
87	81	Fr3	E	E	E	E
88	82	Fr3	D	D	D	D
89	83	Fr3	L	V	V	V
90	84	Fr3	G	G	G	G
91	85	Fr3	V	V	V	V
92	86	Fr3	Y	Y	Y	Y
93	87	Fr3	Y	Y	Y	Y
94	88	Fr3	C	C	C	C
95	89	CDR-L3	W	M	W	W
96	90	CDR-L3	Q	Q	Q	Q
97	91	CDR-L3	G	G	G	G
98	92	CDR-L3	T	T	T	T
99	93	CDR-L3	H	H	H	H
100	94	CDR-L3	F	R	F	F
101	95	CDR-L3	P	P	P	P
102	95A	CDR-L3	-	-	-	-
103	95B	CDR-L3	-	-	-	-
104	95C	CDR-L3	-	-	-	-
105	95D	CDR-L3	-	-	-	-
106	95E	CDR-L3	-	-	-	-
107	95F	CDR-L3	-	-	-	-
108	96	CDR-L3	Y	L	Y	Y

[0530]

선형	간기	번호	카봇	잔기	번호	FR 또는 CDR
109	97	CDR-L3	T	T	T	T
110	98	Fr4	F	F	F	F
111	99	Fr4	G	G	G	G
112	100	Fr4	G	G	G	G
113	101	Fr4	G	G	G	G
114	102	Fr4	T	T	T	T
115	103	Fr4	K	K	K	K
116	104	Fr4	L	V	V	V
117	105	Fr4	E	E	E	E
118	106	Fr4	I	I	I	I
119	106A	Fr4	-	-	-	-
120	107	Fr4	K	K	K	K

[0531]

## 표 13

선형 간격 번호	카半天 간격 번호	Fr1	FR 또는 CDR	E	첫과 6A10 VH (서열 번호 63)	Q	액셀터 수탁 번호 ACR16112 (서열 번호 81)	V	Q	V	Q	V	Q	V
1	1													
2	2	Fr1	V	V										
3	3	Fr1	Q	Q										
4	4	Fr1	L	L										
5	5	Fr1	Q	Q										
6	6	Fr1	Q	E										
7	7	Fr1	S	S										
8	8	Fr1	G	G										
9	9	Fr1	A	A										
10	10	Fr1	E	E										
11	11	Fr1	L	V										
12	12	Fr1	V	K										
13	13	Fr1	R	K										
14	14	Fr1	S	P										
15	15	Fr1	G	G										
16	16	Fr1	A	A										
17	17	Fr1	S	S										
18	18	Fr1	V	V										
19	19	Fr1	K	K										
20	20	Fr1	L	V										
21	21	Fr1	S	S										
22	22	Fr1	C	C										
23	23	Fr1	T	K										
24	24	Fr1	A	A										
25	25	Fr1	S	S										
26	26	CDR-H1	G	G										
27	27	CDR-H1	L	Y										
28	28	CDR-H1	N	T										
29	29	CDR-H1	I	F										
30	30	CDR-H1	K	T										
31	31	CDR-H1	D	G										
32	32	CDR-H1	Y	Y										
33	33	CDR-H1	Y	Y										
34	34	CDR-H1	I	M										
35	35	CDR-H1	H	H										
36	35A	CDR-H1	-	-										

[0532]

선행 간기 번호	카봇-간기 번호	CDR-H1	FR 또는 CDR	첫 과 6A10 VH (서열 번호 63)	-	액체터 수탁 번호 ACR16112 (서열 번호 81)	W	W	W	W	W	W
37	35B	Fr2	CDR-H1	W	V	V	R	R	R	R	R	R
38	36	Fr2	CDR-H2	V	V	V	G	G	G	G	G	G
39	37	Fr2	CDR-H2	K	Q	Q	A	A	A	A	A	A
40	38	Fr2	CDR-H2	R	Q	Q	P	P	P	P	P	P
41	39	Fr2	CDR-H2	E	Q	Q	G	G	G	G	G	G
42	40	Fr2	CDR-H2	W	W	W	W	W	W	W	W	W
43	41	Fr2	CDR-H2	L	W	L	W	L	L	L	L	L
44	42	Fr2	CDR-H2	E	E	E	E	E	E	E	E	E
45	43	Fr2	CDR-H2	W	W	W	W	W	W	W	W	W
46	44	Fr2	CDR-H2	L	M	M	I	I	I	I	I	I
47	45	Fr2	CDR-H2	E	G	G	G	G	G	G	G	G
48	46	Fr2	CDR-H2	W	W	W	W	W	W	W	W	W
49	47	Fr2	CDR-H2	L	W	L	W	L	L	L	L	L
50	48	Fr2	CDR-H2	E	E	E	E	E	E	E	E	E
51	49	Fr2	CDR-H2	W	W	W	W	W	W	W	W	W
52	50	Fr2	CDR-H2	L	M	M	I	I	I	I	I	I
53	51	Fr2	CDR-H2	E	G	G	G	G	G	G	G	G
54	52	Fr2	CDR-H2	W	W	W	W	W	W	W	W	W
55	52A	Fr2	CDR-H2	L	W	L	W	L	L	L	L	L
56	52B	Fr2	CDR-H2	E	E	E	E	E	E	E	E	E
57	52C	Fr2	CDR-H2	W	W	W	W	W	W	W	W	W
58	53	Fr2	CDR-H2	L	M	M	I	I	I	I	I	I
59	54	Fr2	CDR-H2	E	G	G	G	G	G	G	G	G
60	55	Fr2	CDR-H2	W	W	W	W	W	W	W	W	W
61	56	Fr2	CDR-H2	L	M	M	I	I	I	I	I	I
62	57	Fr2	CDR-H2	E	G	G	G	G	G	G	G	G
63	58	Fr2	CDR-H2	W	W	W	W	W	W	W	W	W
64	59	Fr2	CDR-H2	L	M	M	I	I	I	I	I	I
65	60	Fr2	CDR-H2	E	G	G	G	G	G	G	G	G
66	61	Fr2	CDR-H2	W	W	W	W	W	W	W	W	W
67	62	Fr2	CDR-H2	L	M	M	I	I	I	I	I	I
68	63	Fr2	CDR-H2	E	G	G	G	G	G	G	G	G
69	64	Fr2	CDR-H2	W	W	W	W	W	W	W	W	W
70	65	Fr2	CDR-H2	L	M	M	I	I	I	I	I	I
71	66	Fr2	CDR-H2	E	G	G	G	G	G	G	G	G
72	67	Fr2	CDR-H2	W	W	W	W	W	W	W	W	W

[0533]

번호	간접 번호	카별 간기 번호	FR 또는 CDR	첨과 6A10 VH (서열 번호 63)	액셀터 수탁 번호 ACRU16112 (서열 번호 81)	huf6A10-VH_v1 (서열 번호 85)	huf6A10-VH_v2 (서열 번호 86)	huf6A10-VH_v3 (서열 번호 87)
73	68	Fr3	T	T	T	T	T	I
74	69	Fr3	L	T	T	T	T	T
75	70	Fr3	T	T	T	T	R	R
76	71	Fr3	T	R	R	T	D	D
77	72	Fr3	D	D	D	D	D	
78	73	Fr3	T	T	T	T	T	
79	74	Fr3	S	S	S	S	S	
80	75	Fr3	S	I	I	I	I	
81	76	Fr3	N	S	S	S	S	
82	77	Fr3	T	T	T	T	T	
83	78	Fr3	A	A	A	A	A	
84	79	Fr3	Y	Y	Y	Y	Y	
85	80	Fr3	L	M	M	M	L	
86	81	Fr3	Q	E	E	E	E	
87	82	Fr3	L	L	L	L	L	
88	82A	Fr3	S	S	S	S	S	
89	82B	Fr3	S	R	R	R	R	
90	82C	Fr3	L	L	L	L	L	
91	83	Fr3	T	R	R	R	R	
92	84	Fr3	S	S	S	S	S	
93	85	Fr3	E	D	D	D	D	
94	86	Fr3	D	D	D	D	D	
95	87	Fr3	T	T	T	T	T	
96	88	Fr3	A	A	A	A	A	
97	89	Fr3	V	V	V	V	V	
98	90	Fr3	Y	Y	Y	Y	Y	
99	91	Fr3	Y	Y	Y	Y	Y	
100	92	Fr3	C	C	C	C	C	
101	93	Fr3	T	A	A	A	A	
102	94	Fr3	P	R	R	R	R	
103	95	CDR-H3	L	L	L	L	L	
104	96	CDR-H3	-	A	-	-	-	
105	97	CDR-H3	-	A	-	-	-	
106	98	CDR-H3	-	R	-	-	-	
107	99	CDR-H3	-	P	-	-	-	
108	100	CDR-H3	-	L	-	-	-	

[0534]

선행 번호	간기 번호	카밧- 간기 번호	FR 또는 CDR	V <sub>H</sub> (서열 번호 63)	V <sub>L</sub> (서열 번호 81)	역셀터 수탁 번호 ACR16112 (서열 번호 81)	hu6A10-VH_v1 (서열 번호 85)	hu6A10-VH_v2 (서열 번호 86)	hu6A10-VH_v3 (서열 번호 87)
109	100A	CDR-H3	-	-	-	-	-	-	-
110	100B	CDR-H3	-	-	-	-	-	-	-
111	100C	CDR-H3	-	-	-	-	-	-	-
112	100D	CDR-H3	-	-	-	-	-	-	-
113	100E	CDR-H3	-	-	-	-	-	-	-
114	100F	CDR-H3	-	-	-	-	-	-	-
115	100G	CDR-H3	-	-	-	-	-	-	-
116	100H	CDR-H3	-	-	-	-	-	-	-
s 117	100I	CDR-H3	-	-	-	-	-	-	-
118	100J	CDR-H3	-	-	-	-	-	-	-
119	100K	CDR-H3	-	-	-	-	-	-	-
120	101	CDR-H3	D	D	D	D	D	D	D
121	102	CDR-H3	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
122	103	Fr4	W	W	W	W	W	W	W
123	104	Fr4	G	G	G	G	G	G	G
124	105	Fr4	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q
125	106	Fr4	G	G	G	G	G	G	G
126	107	Fr4	T	T	T	T	T	T	T
127	108	Fr4	S	L	L	L	L	L	L
128	109	Fr4	V	V	V	V	V	V	V
129	110	Fr4	T	T	T	T	T	T	T
130	111	Fr4	V	V	V	V	V	V	V
131	112	Fr4	S	S	S	S	S	S	S
132	113	Fr4	S	S	S	S	S	S	S

[0535]

**표 14**인간화된 6A10에 대한 V<sub>H</sub>, V<sub>L</sub> 역돌연변이 및 다른 돌연변이

V <sub>H</sub> 또는 V <sub>L</sub> 변이체	V <sub>H</sub> 또는 V <sub>L</sub> 역순 역셀터 서열	(카밧/쵸티아 컴포지트 CDR에 기초한) 역셀터 프레임워크 잔기로부터의 변화
hu6A10-VH_v1 (서열 번호 85)	역셀터 수탁 번호 ACR16112 (서열 번호 81)	무
hu6A10-VH_v2 (서열 번호 86)	역셀터 수탁 번호 ACR16112 (서열 번호 81)	H48
hu6A10-VH_v3 (서열 번호 87)	역셀터 수탁 번호 ACR16112 (서열 번호 81)	H16, H48, H69, H80
hu6A10-VL_v1 (서열 번호 88)	역셀터 수탁 번호 ABC66863 (서열 번호 83)	무
hu6A10-VL_v2 (서열 번호 89)	역셀터 수탁 번호 ABC66863 (서열 번호 83)	L46
hu6A10-VL_v3 (서열 번호 90)	역셀터 수탁 번호 ABC66863 (서열 번호 83)	L12, L17, L46

[0536]

표 15

인간화된 6A10 황체의 중쇄에서의 역돌연변이 및 다른 돌연변이에 대한 (카밧/쵸티아 컴포지트 CDR에 기초한) 프레임워크 잔기의 카밧 넘버링

카밧 잔기 번호	액셉터 수탁 번호 ACR16112 (서열 번호 81)	절파 6A10 VH (서열 번호 63)	A	A	hu6A10-VH_v1 (서열 번호 85)	A	G
H16	A	A					
H48	M	I	M	M	hu6A10-VH_v2 (서열 번호 86)	I	I
H60	T	L	T	T	hu6A10-VH_v3 (서열 번호 87)	I	
H80	M	L	M	M		L	

[0537]

표 16

인간화된 6A10 황체의 경쇄에서의 역돌연변이 및 다른 돌연변이에 대한 (카밧/쵸티아 컴포지트 CDR에 기초한) 프레임워크 잔기의 카밧 넘버링

카밧 잔기 번호	액셉터 수탁 번호 AB066863 (서열 번호 83)	절파 6A10 VL (서열 번호 64)	P	hu6A10-VL_v1 (서열 번호 88)	hu6A10-VL_v2 (서열 번호 89)	hu6A10-VL_v3 (서열 번호 90)
L12	P	S	P	hu6A10-VL_v1 (서열 번호 88)	P	S
L17	Q	Q	Q	hu6A10-VL_v2 (서열 번호 89)	Q	E
L46	R	R	R	hu6A10-VL_v3 (서열 번호 90)	L	L

[0538]

표 17

인간화된 6A10 황체의 중쇄 및 경쇄의 백분율 인간성

V <sub>H</sub> 또는 V <sub>L</sub> 변이체	인간성(%)
hu6A10-VH_v1 (서열 번호 85)	83.7%
hu6A10-VH_v2 (서열 번호 86)	82.7%
hu6A10-VH_v3 (서열 번호 87)	80.6%
hu6A10-VL_v1 (서열 번호 88)	90.0%
hu6A10-VL_v2 (서열 번호 89)	80.0%
hu6A10-VL_v3 (서열 번호 90)	87.0%

[0539]

잔기가 마우스 및 인간 억셉터 서열 사이에 다른 위치는 치환에 대한 후보이다. 쵸티아 클래스 정규 잔기의 예는 표 12 및 13에서의 카밧 잔기 H48 및 H93을 포함한다. 비니어드 잔기의 예는 표 12 및 13에서의 카밧 잔기를 포함한다. 인터페이스/패키징(VH+VL) 잔기의 예는 표 12 및 13에서의 카밧 잔기 H35, H37, H39, H45, H47, H91, H93, H95, H103, L34, L36, L38, L44, L46, L87, L89, L91, L96 및 L98을 포함한다.

[0540]

치환에 대한 후보로서 경쇄 가변 영역에서의 표 12에 표시된 위치의 선택의 이유는 하기와 같다.

[0541] R46L: 이것은 인터페이스 잔기이고, 통상적으로 L이다.

[0542] P12S: P는 인간 프레임워크에서 이 위치에서 드물고, S는 빈번하다.

[0543] Q17E: Q는 인간 프레임워크에서 이 위치에서 드물고, E는 빈번하다.

[0544] Q17E: Q는 인간 프레임워크에서 이 위치에서 드물고, E는 빈번하다.

[0545] 경쇄 가변 영역:

m6A10VL 아미노산 서열의 성숙 영역 (서열 번호 64)

DVVMQTPLTSLVTIGQPASISCKSSQSLLDSDGKTYLNWLLQRPGQSPKRILYLVSKLDGVPDRFTGSGSGTDFTL  
KISRVEAEDLGVYYCWQGTHFPYTFGGGTKEIK

6A10 VL 역설터 수탁 번호 ABC66863 (서열 번호 83)

DIVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYSDGNTYLNWFQQRPGQSPRRLIYKVSNRDSGVPDFRGSGSGTDFTL  
KISRVEAEDVGVYYCMQGTHPLTFGGGTKEIK

>3F4-VL 수탁 번호 1C90\_L (서열 번호 30)

DVVMQTPLSLSVTIGQPASISCKSSQSLLDSDGKTYLIWVFQQRPGQSPRRLIYLVSKRDGVPDRFTGSGSGTDFTL  
ISRVEAEDVGVYYCWMQGTHFWPLTFGGGTKEIK

>IGKV2-30\*02 (서열 번호 84)

DVVMQTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSDGNTYLNWFQQRPGQSPRRLIYKVSNRDSGVPDFRGSGSGTDFTL  
KISRVEAEDVGVYYCMQGTHFWPLTFGGGTKEIK

>hu6A10-VL\_v1 (서열 번호 88)

DIVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLDSDGKTYLNWFQQRPGQSPRRLIYLVSKLDGVPDRFTGSGSGTDFTL  
KISRVEAEDVGVYYCFGGGTKEIK

>hu6A10-VL\_v2 (서열 번호 89)

DIVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLDSDGKTYLNWFQQRPGQSPRRLIYLVSKLDGVPDRFTGSGSGTDFTL  
ISRVEAEDVGVYYCFGGGTKEIK

>hu6A10-VL\_v3 (서열 번호 90)

DIVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLDSDGKTYLNWFQQRPGQSPRRLIYLVSKLDGVPDRFTGSGSGTDFTL  
ISRVEAEDVGVYYCFGGGTKEIK

[0553] 치환에 대한 후보로서 중쇄 가변 영역에서의 표 13에 표시된 위치의 선택을 위한 이유는 하기와 같다.

[0554] M48I: 이것은 CDR 상호작용을 보존하도록 역돌연변이된 정규/CDR 상호작용 잔기이다.

[0555] A16G: Ala는 인간 프레임워크에서 이 위치에서 드물고, Gly은 빈번하다.

[0556] T69I: Thr은 이 위치에서 드물고, Ile은 빈번하다.

[0557] M80L: Met가 빈번하지만, Leu는 이 위치에서 가장 빈번하다.

[0558] 경쇄 가변 영역:

m6A10VH 아미노산 서열의 성숙 영역 (서열 번호 63)

EVQLQQSGAELVRSGASVKLSCTAGLNKDYIHWVKQRPEQGLEWIGWIDPENDDTEYAPKFQGRATLTTDTSS  
NTAYLQLSSLTSEDTAVYYCPLDYWGQGTVSS

6A10 VH 역설터 수탁 번호 ACR16112 (서열 번호 84)

QVQLQESGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFGYYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGDTNYAQKFQGRVTTRD  
TSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARLAARPLDYWGQGTLTVSS

>3F4-VH 수탁 번호 1C90\_H (서열 번호 27)

KVKLQQSGAELVRSGASVKLSCTAGFNKDYIYWVKQRPEQGLEWIGWIDPENGNSEYAPRFQGKATMTADTLS  
NTAYLQLSSLTSEDTAVYYCNADLHDYWGQGTLTVSS

>IGHV1-2\*02 (서열 번호 82)

QVQLQESGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFGYYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGDTNYAQKFQGRVTTRD  
TSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARSRRGYYDFWSGSPEDYWGQGTLTVSS

>hu6A10-VH\_v1 (서열 번호 85)

QVQLQESGAEVKKPGASVKVSCKASGLNPKDYIHWVVRQAPGQGLEWMGWIDPENDDTEYAPKFQGRVTTRD  
SISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARLDYWGQGTLTVSS

>hu6A10-VH\_v2 (서열 번호 86)

QVQLQESGAEVKKPGASVKVSCKASGLNPKDYIHWVVRQAPGQGLEWMGWIDPENDDTEYAPKFQGRVTTRD  
STAYMELSRLRSDDTAVYYCARLDYWGQGTLTVSS

>hu6A10-VH\_v3 (서열 번호 87)

QVQLQESGAEVKKPGASVKVSCKASGLNPKDYIHWVVRQAPGQGLEWMGWIDPENDDTEYAPKFQGRVTTRD  
STAYMELSRLRSDDTAVYYCARLDYWGQGTLTVSS

[0566] 실시예 8. 인간화된 8A4 항체의 설계

[0567] 단일클론 항체 8A4 인간화에 대한 출발 지점은 젖과 항체 8A4이다. 성숙 8A4의 중쇄 아미노산 서열은 서열

번호 91로 제공된다. 성숙 8A4의 경쇄 가변 아미노산 서열은 서열번호 92로서 제공된다. 중쇄 카밧/쵸티아 컴포지트 CDR1, CDR2 및 CDR3 아미노산 서열은 각각 서열번호 93 내지 95로서 제공된다. 경쇄 카밧 CDR1, CDR2 및 CDR3 아미노산 서열은 각각 서열번호 96 내지 98로서 제공된다. 카밧 넘버링은 전체에 걸쳐 사용된다.

- [0568] 8A4의 가변 영역 서열과 카밧 등(Kabat EA, Wu TT, Foeller C, Perry HM, Gottesman KS. (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest* (5<sup>th</sup> edition). Bethesda, MD: National Institutes of Health)으로부터의 항체 가변 영역의 공통 서열과의 정렬은 8A4의 중쇄 가변 영역(VH)이 인간 VH 하위그룹 1에 상응하는 마우스 VH 하위그룹 2c에 속한다는 것을 나타낸다. 8A4의 카파 경쇄 가변 영역(VL)은 인간 Vk 하위그룹 2에 상응하는 마우스 Vk 하위그룹 2에 속한다.
- [0569] 8A4 VH 및 VL의 CDR은 Martin 기반 CDR 확인 규칙을 이용하여 확인되었다(Martin ACR. (2010). 문헌 [Kontermann R and Dübel S (eds). *Antibody Engineering*. Heidelberg, Germany: Springer International Publishing AG]에서 항체 가변 도메인의 단백질 서열 및 구조 분석(Protein sequence and structure analysis of antibody variable domains)). CDR은 이후 Martin의 표 3.5에 제시된 중요한 잔기의 요약을 이용하여 쵸티아 정규 클래스에 배정되었다:
- [0570] CDR-H1은 10개의 아미노산으로 이루어지고, 쵐티아 정규 클래스 1과 유사하다.
- [0571] CDR-H2는 17개의 아미노산으로 이루어지고, 쵐티아 정규 클래스 2와 유사하다.
- [0572] CDR-H3은 3개의 아미노산으로 이루어지고; CDR-H3에 대한 클래스가 없다.
- [0573] CDR-L1은 16개의 아미노산으로 이루어지고, 쵐티아 정규 클래스 4와 유사하다.
- [0574] CDR-L2는 7개의 아미노산으로 이루어지고, 쵐티아 정규 클래스 1을 갖는다.
- [0575] CDR-L3은 9개의 아미노산으로 이루어지고, 쵐티아 정규 클래스 1과 유사하다.
- [0576] Vk 및 Vh 도메인 사이의 인터페이스에서의 잔기는 중쇄에서의 93S가 통상적으로 알라닌이라는 것을 제외하고 공통으로 발견되는 것이고; 따라서, 이 잔기는 역돌연변이에 대한 표적으로서 분석된다. 유사하게, vk에서의 36L은 통상적으로 Y 또는 F이고, 따라서 이들 잔기는 역돌연변이에 대해 또한 분석된다. 추가적으로, 경쇄 CRD3은 쌍을 짓지 않는 시스테인 잔기를 갖는다.
- [0577] 8A4의 거친 구조 모델을 제공하는 구조를 발견하도록, PDB 데이터베이스에서의 단백질 서열[Deshpande N. et al., (2005) *Nucleic Acids Res.* 33: D233-D237]에 대해 조사가 이루어졌다. 항체 fab의 결정 구조(pdb 코드 3JAU; 서열번호 111)[Ye X, et al., (2016) *PLoS Pathog.*]는, 양호한 해상도(4.8A) 및 8A4 Vk와 전체 서열 유사성을 가져서, 루프에 대한 동일한 정규 구조를 보유하므로, Vk 구조에 사용된다. 동일한 구조{pdb 코드 3JAU; 서열번호 109}는, 양호한 전체 서열 유사성 및 합당하게 양호한 해상도(4.8A)를 가지므로, Vh 구조에 또한 사용된다. 또한, CDR-H1 및 H2는 8A4 Vh와 동일한 정규 구조를 갖는다. Bioluminate 소프트웨어는 8A4의 거친 구조를 모델링하도록 사용되었다. 이 소프트웨어는 Schrodinger Inc로부터 라이센스 받았다.
- [0578] NCBI로부터의 비중복 단백질 서열 데이터베이스의 조사는 젖과 CDR을 그래프팅한 적합한 인간 프레임워크의 선택을 허용하였다. Vk에 대해, 수탁 번호 ABA26100[서열번호 112; Rabquer.B.J., et al, 2016; *Differential variable gene usage between pneumococcal polysaccharide specific B cells isolated 5-10 days and 4-6 weeks post-vaccination. 비공개*]을 갖는 인간 카파 경쇄 가변 영역을 선택하였다. 이것은 젖과 8A4 VL과 CDR-L1 및 L2에 대한 동일한 정규 클래스를 갖는다. 이것은 카밧 인간 카파 하위그룹 2의 구성원이다. Vh에 대해, 수탁 번호 ADU57742[서열번호 110; Lantto, J., et al, 2011 *J. Virol.* 85: 1820-1833]를 갖는 인간 중쇄 가변 영역을 선택하였고; 이것은 젖과 8A4 VH와 동일한 정규 클래스를 갖는다. 이것은 카밧 인간 중쇄 하위그룹 1의 구성원이다.
- [0579] hu8A4-VH\_v1, hu8A4-VH\_v2 및 hu8A4-VH\_v3(각각 서열번호 113 내지 115) 및 hu8A4-VL\_v1, hu8A4-VL\_v2 및 hu8A4-VL\_v3(각각 서열번호 116 내지 118)인, 3개의 인간화된 중쇄 가변 영역 변이체 및 3개의 인간화된 경쇄 가변 영역 변이체는 치환의 상이한 순열을 함유하여 제작되었다. (표 18 및 표 19). 역돌연변이 및 다른 돌연변이가 선택된 인간 프레임워크에 기초한, 예시적인 인간화된 VL 및 VH 설계는 각각 표 18 및 표 19에 기재되어 있다. 표 18 및 표 19에서의 볼드체의 영역은 카밧/촘티아 컴포지트에 의해 정의된 바대로 CDR을 나타낸다. 표 18 및 표 19에서의 열에서의 "-"는 표시된 위치에서 잔기가 없다는 것을 나타낸다. 서열번호 113 내지 115 및 서열번호 116 내지 118은 표 20에 기재된 바와 같은 역돌연변이 및 다른 돌연변이를 함유한다. hu8A4-VH\_v1,

hu8A4-VH\_v2 및 hu8A4-VH\_v3에서의 위치에서의 아미노산은 표 21에 기재되어 있다. hu8A4-VL\_v1, hu8A4-VL\_v2 및 hu8A4-VL\_v3에서의 위치에서의 아미노산은 표 22에 기재되어 있다. 가장 유사한 인간 생식선 유전자 LGHV1-2\*02(서열번호 82)와 관련하여 인간화된 VH 사슬 hu8A4-VH\_v1, hu8A4-VH\_v2 및 hu8A4-VH\_v3(각각 서열번호 113 내지 115)에 대한, 그리고 가장 유사한 인간 생식선 유전자 IGKV2-30\*02(서열번호 84)와 관련하여 인간화된 VL 사슬 hu8A4-VL\_v1, hu8A4-VL\_v2 및 hu8A4-VL\_v3(각각 서열번호 116 내지 118)에 대한 백분율 인간성은 표 23에 기재되어 있다.

표 18

선행 신청 장기 번호	카半天 장기 번호	FR 또는 CDR	첫과 8A4 VL (서열 번호 92)	익CEPTION 수탁 번호 ABA26100 (서열 번호 112)	Hu8A4-VL_v1 (서열 번호 116)	hu u8A4-VL_v2 (서열 번호 117)	hu u8A4-VL_v3 (서열 번호 118)
1	1	Fr1	D	D	D	D	D
2	2	Fr1	V	I	I	I	V
3	3	Fr1	V	V	V	V	V
4	4	Fr1	M	M	M	M	M
5	5	Fr1	T	T	T	T	T
6	6	Fr1	Q	Q	Q	Q	Q
7	7	Fr1	T	S	S	S	S
8	8	Fr1	P	P	P	P	P
9	9	Fr1	L	L	L	L	L
10	10	Fr1	T	S	S	S	S
11	11	Fr1	L	L	L	L	L
12	12	Fr1	S	S	S	S	S
13	13	Fr1	V	V	V	V	V
14	14	Fr1	T	T	T	T	T
15	15	Fr1	I	L	L	L	L
16	16	Fr1	G	G	G	G	G
17	17	Fr1	Q	Q	Q	E	E
18	18	Fr1	P	P	P	P	P
19	19	Fr1	A	A	A	A	A
20	20	Fr1	S	S	S	S	S
21	21	Fr1	I	I	I	I	I
22	22	Fr1	S	S	S	S	S
23	23	Fr1	C	C	C	C	C
24	24	CDR-L1	K	R	K	K	K
25	25	CDR-L1	S	S	S	S	S
26	26	CDR-L1	S	S	S	S	S
27	27	CDR-L1	Q	Q	Q	Q	Q
28	27A	CDR-L1	S	S	S	S	S

선행 전기 번호	카恚 전기 번호	FR 또는 CDR	첫과 8A4 VL (서열 번호 92)	액 셀터 수탁 번호 ABBA26100 (서열 번호 112)	Hu8A4-VL_v1 (서열 번호 116)	hu u8A4-VL_v2 (서열 번호 117)	hu u8A4-VL_v3 (서열 번호 118)
29	27B	CDR-L1	L	L	L	L	L
30	27C	CDR-L1	L	V	L	L	L
31	27D	CDR-L1	D	Y	D	D	D
32	27E	CDR-L1	S	S	S	S	S
	27F	CDR-L1	-	-			
33	28	CDR-L1	D	D	D	D	D
34	29	CDR-L1	G	G	G	G	G
35	30	CDR-L1	K	S	K	K	K
36	31	CDR-L1	T	T	T	T	T
37	32	CDR-L1	Y	W	Y	Y	Y
38	33	CDR-L1	L	L	L	L	L
39	34	CDR-L1	N	N	N	N	N
40	35	Fr2	W	W	W	W	W
41	36	Fr2	L	F	F	F	L
42	37	Fr2	L	Q	Q	Q	Q
43	38	Fr2	Q	Q	Q	Q	Q
44	39	Fr2	R	R	R	R	R
45	40	Fr2	P	P	P	P	P
46	41	Fr2	G	G	G	G	G
47	42	Fr2	Q	Q	Q	Q	Q
48	43	Fr2	S	S	S	S	S
49	44	Fr2	P	P	P	P	P
50	45	Fr2	K	R	R	R	R
51	46	Fr2	R	R	R	R	R
52	47	Fr2	L	L	L	L	L
53	48	Fr2	I	I	I	I	I
54	49	Fr2	Y	Y	Y	Y	Y
55	50	CDR-L2	L	D	L	L	L

[0581]

신형 잔기 번호	카벳 잔기 번호	FR 또는 CDR	첨파 8A4 VL (서열 번호 92)	액 책터 수탁 번호 ABA26100 (서열 번호 112)	Hu8A4-VL_v1 (서열 번호 116)	hu u8A4-VL_v2 (서열 번호 117)	hu u8A4-VL_v3 (서열 번호 118)
56	51	CDR-L2	V	V	V	V	V
57	52	CDR-L2	S	S	S	S	S
58	53	CDR-L2	K	T	K	K	K
59	54	CDR-L2	L	R	L	L	L
60	55	CDR-L2	D	D	D	D	D
61	56	CDR-L2	S	S	S	S	S
62	57	Fr3	G	G	G	G	G
63	58	Fr3	V	V	V	V	V
64	59	Fr3	P	P	P	P	P
65	60	Fr3	D	D	D	D	D
66	61	Fr3	R	R	R	R	R
67	62	Fr3	F	F	F	F	F
68	63	Fr3	T	S	S	S	S
69	64	Fr3	G	G	G	G	G
70	65	Fr3	S	S	S	S	S
71	66	Fr3	G	G	G	G	G
72	67	Fr3	S	S	S	S	S
73	68	Fr3	G	G	G	G	G
74	69	Fr3	T	T	T	T	T
75	70	Fr3	D	D	D	D	D
76	71	Fr3	F	F	F	F	F
77	72	Fr3	T	T	T	T	T
78	73	Fr3	L	L	L	L	L
79	74	Fr3	K	K	K	K	K
80	75	Fr3	I	I	I	I	I
81	76	Fr3	S	S	S	S	S
82	77	Fr3	R	R	R	R	R
83	78	Fr3	V	V	V	V	V

[0582]

선행 잔기 번호	카봇 잔기 번호	FR 또는 CDR	첫과 8A4 VL (서열 번호 92)	액 셀터 수탁 번호 ABA26100 (서열 번호 112)	Hu8A4-VL_v1 (서열 번호 116)	hu u8A4-VL_v2 (서열 번호 117)	hu u8A4-VL_v3 (서열 번호 118)
84	79	Fr3	E	E	E	E	E
85	80	Fr3	A	A	A	A	A
86	81	Fr3	E	E	E	E	E
87	82	Fr3	D	D	D	D	D
88	83	Fr3	L	V	V	V	V
89	84	Fr3	G	G	G	G	G
90	85	Fr3	V	V	V	V	V
91	86	Fr3	Y	Y	Y	Y	Y
92	87	Fr3	Y	Y	Y	Y	Y
93	88	Fr3	C	C	C	C	C
94	89	CDR-L3	W	M	W	W	W
95	90	CDR-L3	Q	Q	Q	Q	Q
96	91	CDR-L3	G	F	G	G	G
97	92	CDR-L3	T	I	T	T	T
98	93	CDR-L3	H	D	H	H	H
99	94	CDR-L3	F	W	F	F	F
100	95	CDR-L3	P	P	P	P	P
	95A	CDR-L3	-	-	-	-	-
	95B	CDR-L3	-	-	-	-	-
	95C	CDR-L3	-	-	-	-	-
	95D	CDR-L3	-	-	-	-	-
	95E	CDR-L3	-	-	-	-	-
	95F	CDR-L3	-	-	-	-	-
101	96	CDR-L3	C	H	C	C	C
102	97	CDR-L3	T	T	T	T	T
103	98	Fr4	F	F	F	F	F
104	99	Fr4	G	G	G	G	G
105	100	Fr4	G	Q	Q	Q	Q

[0583]

선행 잔기 번호	카봇 잔기 번호	FR 또는 CDR	첫과 8A4 VL (서열 번호 92)	액 셀터 수탁 번호 ABA26100 (서열 번호 112)	Hu8A4-VL_v1 (서열 번호 116)	hu u8A4-VL_v2 (서열 번호 117)	hu u8A4-VL_v3 (서열 번호 118)
106	101	Fr4	G	G	G	G	G
107	102	Fr4	T	T	T	T	T
108	103	Fr4	K	K	K	K	K
109	104	Fr4	L	L	L	L	L
110	105	Fr4	E	E	E	E	E
111	106	Fr4	I	I	I	I	I
	106A	Fr4	-	-	-	-	-
112	107	Fr4	K	K	K	K	K

[0584]

## 표 19

선행 간기 번호	커먼 간기 번호	FR 또는 CDR	첫 과 8A4 VH (서열 번호 91)	액셀터 수탁 번호 ADU57742 (서열 번호 110)	hu8A4-VH_v1 (서열 번호 113)	hu8A4-VH_v2 (서열 번호 114)	hu8A4-VH_v3 (서열 번호 115)
1	1	Fr1	E	Q	Q	Q	Q
2	2	Fr1	V	V	V	V	V
3	3	Fr1	Q	Q	Q	Q	Q
4	4	Fr1	L	L	L	L	L
5	5	Fr1	Q	Q	Q	Q	Q
6	6	Fr1	Q	Q	Q	Q	Q
7	7	Fr1	S	S	S	S	S
8	8	Fr1	G	G	G	G	G
9	9	Fr1	A	A	A	A	A
10	10	Fr1	E	E	E	E	E
11	11	Fr1	L	V	V	V	V
12	12	Fr1	V	K	K	V	V
13	13	Fr1	R	K	K	K	K
14	14	Fr1	P	P	P	P	P
15	15	Fr1	G	G	G	G	G
16	16	Fr1	A	S	S	G	G
17	17	Fr1	L	S	S	S	S
18	18	Fr1	V	V	V	V	V
19	19	Fr1	K	K	K	K	K
20	20	Fr1	L	V	V	L	L
21	21	Fr1	S	S	S	S	S
22	22	Fr1	C	C	C	C	C
23	23	Fr1	K	K	K	K	K
24	24	Fr1	A	A	A	A	A
25	25	Fr1	S	S	S	S	S
26	26	CDR-H1	G	G	G	G	G
27	27	CDR-H1	F	G	F	F	F
28	28	CDR-H1	N	T	N	N	N

[0585]

선행 전기 번호	카봇 전기 번호	FR 또는 CDR	첫과 8A4 VH (서열 번호 91)	억세티 수탁 번호 ADI57742 (서열 번호 110)	hu8A4-VH_v1 (서열 번호 113)	hu8A4-VH_v2 (서열 번호 114)	hu8A4-VH_v3 (서열 번호 115)
29	29	CDR-H1	I	F	I	I	I
30	30	CDR-H1	K	S	K	K	K
31	31	CDR-H1	D	S	D	D	D
32	32	CDR-H1	Y	N	Y	Y	Y
33	33	CDR-H1	Y	P	Y	Y	Y
34	34	CDR-H1	I	V	I	I	I
35	35	CDR-H1	H	S	H	H	H
	35A	CDR-H1	-	-	-	-	-
	35B	CDR-H1	-	-	-	-	-
36	36	Fr2	W	W	W	W	W
37	37	Fr2	V	V	V	V	V
38	38	Fr2	K	R	R	R	R
39	39	Fr2	Q	Q	Q	Q	Q
40	40	Fr2	R	A	A	A	A
41	41	Fr2	P	P	P	P	P
42	42	Fr2	E	G	G	G	G
43	43	Fr2	Q	Q	Q	Q	Q
44	44	Fr2	G	G	G	G	G
45	45	Fr2	L	L	L	L	L
46	46	Fr2	E	E	E	E	E
47	47	Fr2	W	W	W	W	W
48	48	Fr2	I	M	M	M	I
49	49	Fr2	G	G	G	G	G
50	50	CDR-H2	W	G	W	W	W
51	51	CDR-H2	I	I	I	I	I
52	52	CDR-H2	D	I	D	D	D
53	52A	CDR-H2	P	P	P	P	P
	52B	CDR-H2	-	-	-	-	-

[0586]

선형 잔기 번호	카半天 잔기 번호	FR 또는 CDR	첫과 VH (서열 번호 91)	의상터 수탁 번호 ADU57712 (서열 번호 110)	hu8A4-VH_v1 (서열 번호 113)	hu8A4-VH_v2 (서열 번호 114)	hu8A4-VH_v3 (서열 번호 115)
52C	53	CDR-H2	-	-	-	-	-
54	54	CDR-H2	E	F	E	E	E
55	55	CDR-H2	N	A	N	N	N
56	56	CDR-H2	G	Q	G	G	G
57	57	CDR-H2	D	K	D	D	D
58	58	CDR-H2	T	V	T	T	T
59	59	CDR-H2	V	L	V	V	V
60	60	CDR-H2	Y	G	Y	Y	Y
61	60	CDR-H2	D	A	D	D	D
62	61	CDR-H2	P	Q	P	P	P
63	62	CDR-H2	Q	R	Q	Q	Q
64	63	CDR-H2	F	V	F	F	F
65	64	CDR-H2	Q	R	Q	Q	Q
66	65	CDR-H2	D	D	D	D	D
67	66	Fr3	K	R	R	R	R
68	67	Fr3	A	I	I	I	A
69	68	Fr3	N	N	N	T	T
70	69	Fr3	I	I	I	I	I
71	70	Fr3	T	T	T	T	T
72	71	Fr3	A	A	A	A	A
73	72	Fr3	D	D	D	D	D
74	73	Fr3	T	T	T	T	T
75	74	Fr3	S	S	S	S	S
76	75	Fr3	S	T	T	T	T
77	76	Fr3	N	S	S	S	S
78	77	Fr3	T	T	T	T	T
79	78	Fr3	A	A	A	A	A
80	79	Fr3	Y	Y	Y	Y	Y

[0587]

선형 잔기 번호	카벳 잔기 번호	FR 또는 CDR	L	M	M	M	M
81	80	Fr3	L	M	M	M	M
82	81	Fr3	Q	E	E	E	E
83	82	Fr3	L	L	L	L	L
84	82A	Fr3	S	S	S	S	S
85	82B	Fr3	S	G	G	G	G
86	82C	Fr3	L	L	L	L	L
87	83	Fr3	T	R	R	R	R
88	84	Fr3	S	S	S	S	S
89	85	Fr3	E	D	D	D	E
90	86	Fr3	G	D	D	D	D
91	87	Fr3	T	T	T	T	T
92	88	Fr3	A	A	A	A	A
93	89	Fr3	V	V	V	V	V
94	90	Fr3	Y	Y	Y	Y	Y
95	91	Fr3	Y	Y	Y	Y	Y
96	92	Fr3	C	C	C	C	C
97	93	Fr3	S	A	S	S	A
98	94	Fr3	T	T	T	T	T
99	95	CDR-H3	L	G	L	L	L
96		CDR-H3	-	Q	-	-	-
97		CDR-H3	-	Q	-	-	-
98		CDR-H3	-	L	-	-	-
99		CDR-H3	-	Y	-	-	-
100		CDR-H3	-	S	-	-	-
100A		CDR-H3	-	L	-	-	-
100B		CDR-H3	-		-	-	-
100C		CDR-H3	-		-	-	-
100D		CDR-H3	-		-	-	-

[0588]

선형 잔기 번호	카밧 잔기 번호	FR 또는 CDR	VH Lot과 (서열 번호 91)	억셉터 수탁 번호 ADU57742 (서열 번호 110)	hu8A4-VH_v1 (서열 번호 113)	hu8A4-VH_v2 (서열 번호 114)	hu8A4-VH_v3 (서열 번호 115)
100E	CDR-H3	-			-	-	-
100F	CDR-H3	-			-	-	-
100G	CDR-H3	-			-	-	-
100H	CDR-H3	-			-	-	-
100I	CDR-H3	-			-	-	-
100J	CDR-H3	-			-	-	-
100K	CDR-H3	-			-	-	-
100	101	CDR-H3	D	H	D	D	D
101	102	CDR-H3	F	Y	F	F	F
102	103	Fr4	W	W	W	W	W
103	104	Fr4	G	G	G	G	G
104	105	Fr4	Q	Q	Q	Q	Q
105	106	Fr4	G	G	G	G	G
106	107	Fr4	T	T	T	T	T
107	108	Fr4	T	L	L	L	L
108	109	Fr4	L	V	V	V	V
109	110	Fr4	T	T	T	T	T
110	111	Fr4	V	V	V	V	V
111	112	Fr4	S	S	S	S	S
112	113	Fr4	S	S	S	S	S

[0589]

## 표 20

인간화된 8A4 의 VH, VL 역돌연변이 및 다른 돌연변이

VH 또는 VL 변이체	VH 또는 VL 억손 억셉터 서열	(카밧/죠티아 컴포지트 CDR에 기초한) 억셉터 프레임워크 잔기로부터의 변화
hu8A4-VH_v1 (서열 번호 113)	억셉터 수탁 번호 ADU57742 (서열 번호 110)	H03
hu8A4-VH_v2 (서열 번호 114)	억셉터 수탁 번호 ADU57742 (서열 번호 110)	H12, H16, H20, H68, H93
hu8A4-VH_v3 (서열 번호 115)	억셉터 수탁 번호 ADU57742 (서열 번호 110)	H12, H16, H20, H48, H67, H68, H85
hu8A4-VL_v1 (서열 번호 116)	억셉터 수탁 번호 ABA26100 (서열 번호 112)	무
hu8A4-VL_v2 (서열 번호 117)	억셉터 수탁 번호 ABA26100 (서열 번호 112)	L17
hu8A4-VL_v3 (서열 번호 118)	억셉터 수탁 번호 ABA26100 (서열 번호 112)	L2, L17, L36

[0590]

표 21

인간화된 8A4 항체의 중쇄에서의 역돌연변이 및 다른 돌연변이에 대한 (카밧/쵸티아 컴포지트 CDR에 기초한) 프레임워크 잔기의 카밧 넘버링

카밧 잔기 번호	역셉터 수탁 번호	첫과 8A4 VH (서열 번호 91)	두8A4-VH_v1 (서열 번호 113)	두8A4-VH_v2 (서열 번호 114)	두8A4-VH_v3 (서열 번호 115)
H12	K	V	K	V	V
H16	S	A	S	G	G
H20	V	L	V	L	L
H48	M	I	M	M	I
H67	I	A	I	I	A
H68	N	N	N	T	T
H85	D	E	D	D	E
H93	A	S	S	S	A

[0591]

표 22

인간화된 8A4 항체의 경쇄에서의 역돌연변이 및 다른 돌연변이에 대한 (카밧/쵸티아 컴포지트 CDR에 기초한) 프레임워크 잔기의 카밧 넘버링

카밧 잔기 번호	수탁 번호	첫과 8A4 VL (서열 번호 92)	두8A4-VL_v1 (서열 번호 116)	두8A4-VL_v2 (서열 번호 117)	두8A4-VL_v3 (서열 번호 118)
L2	I	V	I	I	V
L17	Q	Q	Q	E	E
L36	F	L	F	F	L

[0592]

표 23

인간화된 8A4 항체의 중쇄 및 경쇄의 백분율 인간성

V <sub>H</sub> 또는 V <sub>L</sub> 변이체	인간성(%)
hu8A4-VH_v1 (서열 번호 113)	75.3%
hu8A4-VH_v2 (서열 번호 114)	75.3%
hu8A4-VH_v3 (서열 번호 115)	75.3%
hu8A4-VL_v1 (서열 번호 116)	89%
hu8A4-VL_v2 (서열 번호 117)	88%
hu8A4-VL_v3 (서열 번호 118)	88%

[0593]

[0594] 잔기가 마우스 및 인간 역셉터 서열 사이에 다른 위치는 치환에 대한 후보이다. 쵸티아 클래스 정규 잔기의 예는 표 18 및 표 19에서 카밧 잔기 H24, H26, H29, H34, H54, H55, H71, H94, L2, L25, L27B, L27C, L29, L33, L34, L71, L90, L94, L95 및 L97을 포함한다. 비니어드 잔기의 예는 표 18 및 표 19에서 카밧 잔기 H2, H27, H28, H29, H30, H47, H48, H49, H67, H69, H71, H73, H78, H93, H94, H103, L2, L4, L35, L36, L46, L47, L48, L49, L64, L66, L68, L69, L71 및 L98을 포함한다. 인터페이스/패키징(VH+VL) 잔기의 예는 표 18 및 표 19에서 카밧 잔기 H35, H37, H39, H45, H47, H91, H93, H95, H103, L34, L36, L38, L44, L46, L87, L89, L91, L96 및 L98을 포함한다.

[0595] 치환에 대한 후보로서 경쇄 가변 영역에서의 표 18에 표시된 위치의 선택의 이유는 하기와 같다.

[0596] I2V는 정규 및 비니어드 잔기의 역돌연변이이다.

[0597] Q17E는 Q가 인간 프레임워크에서 이 위치에서 드물고, E가 가장 빈번하므로 빈도 기반 돌연변이이다.

[0598] F36L은 인터페이스 및 비니어드 잔기의 역돌연변이이다.

[0599] 경쇄 가변 영역:

첨과 8A4VL 의 성숙 영역 (서열 번호 92)

DVVMTQTPLTSVTIGQPASISCKSSQSLDDSDGKTYLNWLLQRPGQSPKRILYLVSKLDGVPDRFTGSGSGTDFTL  
KISRVEAEDLGVYYCWQGTHTFPCTFGGGTKLEIK

3JAUVL (서열 번호 111)

DVLMTQTPLSLPVS LGDQASISCRSSQSIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTL  
KISRVEADDVGVYYCYQGSHVPYTFGGGTKEIK

ABA26100 (서열 번호 112)

DVMTSSVTGASSCRSSSVYSDGSTWNWRGSRRYDVSTRDSGVDRSGSGSGTDFTKSRVADVGVYYCMDWHTGGT  
KK

1GKV2-30\*02 (서열 번호 84)

DIVMTQSPLSLSVTLQGPASISCKSSQSLDDSDGKTYLNWFQQRPGQSPRRLIYLVSKLDGVPDRFSGSGSGTDFTL  
KISRVEAEDVGVYYCWQGTHTFPCTFGQGTKEIK

hu8A4-VL\_v1 (서열 번호 116)

DIVMTQSPLSLSVTLQGPASISCKSSQSLDDSDGKTYLNWFQQRPGQSPRRLIYLVSKLDGVPDRFSGSGSGTDFTL  
KISRVEAEDVGVYYCWQGTHTFPCTFGQGTKEIK

hu8A4-VL\_v2 (서열 번호 117)

DIVMTQSPLSLSVTLGEPAISCKSSQSLDDSDGKTYLNWFQQRPGQSPRRLIYLVSKLDGVPDRFSGSGSGTDFTL  
KISRVEAEDVGVYYCWQGTHTFPCTFGQGTKEIK

hu8A4-VL\_v3 (서열 번호 118)

DVVMTQSPLSLSVTLGEPAISCKSSQSLDDSDGKTYLNWLQQRPGQSPRRLIYLVSKLDGVPDRFSGSGSGTDFTL  
KISRVEAEDVGVYYCWQGTHTFPCTFGQGTKEIK

[0603]

치환에 대한 후보로서 중쇄 가변 영역에서의 표 19에 표시된 위치의 선택의 이유는 하기와 같다.

[0604]

K12V는 V가 인간 프레임워크에서 이 위치에서 빈번하므로 역돌연변이 및 빈도 기반 돌연변이이다.

[0605]

S16G는 G가 이 위치에서 가장 빈번하므로 빈도 기반 돌연변이이다.

[0606]

V20L은 L이 이 위치에서 가장 빈번하므로 역돌연변이 및 빈도 기반 돌연변이이다.

[0607]

M48I는 비니어드 잔기의 역돌연변이이다.

[0608]

I67A는 비니어드 잔기의 역돌연변이이다.

[0609]

N68T는 T가 이 위치에서 가장 빈번하므로 빈도 기반 돌연변이이다.

[0610]

D85E는 E가 인간 프레임워크에서 이 위치에서 가장 빈번하므로 빈도 기반 돌연변이이다. A93S는 CDR 패킹을 보존하도록 비니어드 및 인터페이스 잔기의 hu8A4-VHv1 및 hu8A4VH-v2에서의 역돌연변이이다. hu8A4VH-v3에서, 카밧 위치는 A가 이 위치에서 가장 빈번하고 S가 드물므로 A이다.

[0611]

중쇄 가변 영역:

첨과 8A4VH 의 성숙 영역 (서열 번호 91)

EVQLQQSGAELVRPGALVKLSCKASGFNIKDTYIHWVKQRPEQGLEWIGWIDPENGDTVYDPQFQDKANITADTSS  
NTAYLQLSSLTSEGTAVYYCSTLDFWGQGTTLTVSS

3JAUVH (서열 번호 109)

EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCATASGFNIKDTYIHWVKQRPEQGLEWIGKIDPANGNTKYDPKFQDKATITADTSSN  
TAYLQLSSLTSEDTAVYYCANSNYWDFDHYWGQGTTLTVSS

ADU57742 (서열 번호 110)

QVQLQQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSNPVS WVRQAPGQGLEWMGGIIPFAQKVLGAQRVRDRINITADTST  
STAYMELSGLRSDDTAVYYCATGQQLYSLHYWGQGTLLTVSS

[0612]

[0619] IGHV1-2\*02 (서열 번호 82)  
 QVQLQQSGAEVKPGSSVKVSCKASGFNIKDYIHWVRQAPGQGLEWMGWIDPENGDTVYDPQFQDRINITADTS  
 TSTAYMELSGLRSDDTAVYYCSTLDFWGQGTLVTVSS

[0620] hu8A4-VH\_v1 (서열 번호 113)  
 QVQLQQSGAEVKPGSSVKVSCKASGFNIKDYIHWVRQAPGQGLEWMGWIDPENGDTVYDPQFQDRINITADTS  
 TSTAYMELSGLRSDDTAVYYCSTLDFWGQGTLVTVSS

[0621] hu8A4-VH\_v2: (서열 번호 114)  
 QVQLQQSGAEVKPGGSVKLSCKASGFNIKDYIHWVRQAPGQGLEWMGWIDPENGDTVYDPQFQDRITITADTS  
 TSTAYMELSGLRSDDTAVYYCSTLDFWGQGTLVTVSS

[0622] hu8A4-VH\_v3 (서열 번호 115)  
 QVQLQQSGAEVKPGGSVKLSCKASGFNIKDYIHWVRQAPGQGLEWIGWIDPENGDTVYDPQFQDRATITADTST  
 STAYMELSGLRSEDTAVYYCATLDFWGQGTLVTVSS

### 실시예 9. 인간화된 7G6 항체의 설계

[0624] 단일클론 항체 7G6 인간화에 대한 출발 지점은 젖과 항체 7G6이다. 성숙 7G6의 중쇄 가변 아미노산 서열은 서열 번호 119로 제공된다. 성숙 7G6의 경쇄 가변 아미노산 서열은 서열번호 120으로서 제공된다. 중쇄 카밧/쵸티아 컴포지트 CDR1, CDR2 및 CDR3 아미노산 서열은 각각 서열번호 121 내지 123으로서 제공된다. 경쇄 카밧 CDR1, CDR2 및 CDR3 아미노산 서열은 각각 서열번호 124 내지 126으로서 제공된다. 카밧 넘버링은 전체에 걸쳐 사용된다.

[0625] 7G6의 가변 영역 서열과 카밧 등[Kabat EA, Wu TT, Perry H, Gottesman K, Foeller C. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition. NIH Publication No. 91-3242]으로부터의 항체 가변 영역의 공통 서열과의 정렬은 7G6의 중쇄 가변 영역(VH)이 인간 VH 하위그룹 1에 상응하는 마우스 VH 하위그룹 2c에 속한다는 것을 나타낸다. 7G6의 카파 경쇄 가변 영역(VL)은 인간 V<sub>k</sub> 하위그룹 2에 상응하는 마우스 V<sub>k</sub> 하위그룹 2에 속한다.

[0626] 7G6 VH 및 VL의 CDR은 Martin 서열 기반 CDR 확인 규칙을 이용하여 확인되었다[Martin AC, Thornton JM. (1996) Structural families in loops of homologous proteins: automatic classification, modeling and application to antibodies. J Mol Biol. 263:800-15]. CDR은 이후 Martin의 표 3.5에 제시된 중요한 잔기의 요약을 이용하여 쵸티아 정규 클래스에 배정되었다:

[0627] CDR-H1은 7개의 아미노산으로 이루어지고, 쵸티아 정규 클래스 1과 유사하다.

[0628] CDR-H2는 6개의 아미노산으로 이루어지고, 쵸티아 정규 클래스 2와 유사하다.

[0629] CDR-H3은 3개의 아미노산으로 이루어지고; CDR-H3에 대한 클래스가 없다.

[0630] CDR-L1은 16개의 아미노산으로 이루어지고, 쵸티아 정규 클래스 4와 유사하다.

[0631] CDR-L2는 7개의 아미노산으로 이루어지고, 쵸티아 정규 클래스 1을 갖는다.

[0632] CDR-L3은 9개의 아미노산으로 이루어지고, 쵸티아 정규 클래스 1과 유사하다.

[0633] 면역글로불린 가변 도메인 7G6에 대한 인간화 이유

[0634] 젖과 항체 Prothena-7G6(이하 단지 7G6)은 RCSB 단백질 데이터 은행에서 3U0T로 표시된 억셉터 인간 항체 주형을 참고하여 인간화하였다[La Porte, S.L., et al., (2012) J.Mol.Biol. 421: 525-536]. 이 항체 주형은 항체 특이적 서열 상동성 조사에 의해 확인되고, 가변 도메인 잔기 VL(1-110) 및 VH(1-114)로 제한되었다. 상동성 조사는 Schrodinger BioLuminate 소프트웨어, 버전 3.1(발행 2018-1)을 이용하였다. 이 소프트웨어는 표적 항체 서열(7G6)을 고품질 단백질 결정 구조가 공개된 인간 및 젖과 가변 도메인 서열의 Schrodinger 큐레이트된 데이터베이스와 비교하였다.

### 인간 항체 주형 선택

[0635] 2.5 옹스트롬의 해상도를 갖는 주형 항체 3U0T[3U0T\_VH 서열번호 127; 3U0T\_VL 서열번호 138]는 그룹 내에 각각의 가변 도메인 VH 및 VL에서의 7G6과 80% 초과의 아미노산 동일성 또는 유사성을 갖고, 또한 3.0 옹스트롬 미만의 해상도를 갖는 결정 구조를 갖는 몇몇 인간 항체를 확인하였다. 이 그룹에서의 몇몇 다른 항체는 (PDB 코드에 의해) 4YVG, 6BOG, 4KY1, 5TZT, 4HCR 및 5K90을 포함하였다. 3U0T는 카밧에 의해 넘버링된 바대로 VH/VL 인터페이스 위치에서의 7G6과 높은 서열 상동성 때문에 선택되었다. VH[35,37,39,45,47,89,91,93] 및

VL[44,45,46,47,48,49]. 이들 계면 잔기 중에서 7G6 및 3UOT는 오직 VL-45(R 대 K) 및 VH-93(T 대 A)에서 상이하다. 쿄티아 정의된 프레임워크 영역에서의 전체 상동성 가변 도메인 상동성은 표 24에 있다. (콰티아 프레임워크는, 카밧과 대조적으로, 58번 위치에서의 CDR-H2를 종결시킨다).

표 24

## 7G6 및 3UOT 가변 도메인 사이의 서열 상동성

도메인	프레임워크 전체 잔기	동일	유사	구별
VL	81	7	6	5
VH	89	62	13	14

[0637]

[0638] 유사한 아미노산, 예를 들어 (I,L,M,V), (S,T), (F,Y), (E,Q,D,N)은 극성 및 전하, 방향족성, 소수화도, 또는 용적 및 형상에 의해 그룹화된다. VL은 프레임워크에서 93% 초과의 동일성 또는 유사성을 갖고, VH는 프레임워크에서 84% 초과의 동일성 또는 유사성을 갖는다. 추가의 검사는 매우 긴 경쇄 CDR-1에 대해 높은 상동성을 확인한다. 20개의 잔기 중에서, 17개는 동일하고, VL-7D에서의 (D,Y) 및 VL-29에서의 (G,A)의 2개는 구별된다. 3UOT에 대한 결정 구조는 따라서 CDR L-1의 형상에 대해 훌륭한 기준을 제공해야 한다.

[0639]

7G6과 3UOT 사이의 예시적인 차이는 하기이다:

[0640]

7G6의 VL에서의 잔기 89-W. 이 잔기는 VL/VH 인터페이스 내이고, 여기서 이것은 3UOT로부터 F를 대체한다. BioLuminate Antibody Prediction에 의한 초기 구조 모델링은 W89가 2개의 측쇄 로타머 중 어느 하나를 갖는 구조를 생성시켰다. Ch1 = 0 또는 90° . 로타머 Chi = 0은 W89를 VL/VH 인터페이스에 직각으로 위치시킨다. 이 위치에서 W89는 항원 결합 포켓의 바닥에 기여하고, CDR-H3(VH에서 특히 Leu-95) 및 달리 VL/VH 인터페이스를 구조화시킨 보존된 잔기의 몇몇 둘 다와의 반 데르 발스 접촉에 대한 가능성을 갖는다. 로타머 Ch1 = 180은 트립토판 측쇄를 VH/VL 인터페이스에 평행으로 배향시키고; 이것은 이후 CDR-H3과 접촉을 갖지 않고, VH/VL 인터페이스를 구조화시킨 몇몇 다른 보존된 잔기와의 반 데르 발스 접촉을 가질 것이다. 7G6 VL의 예시적인 인간화된 변이체는 Trp의 ch1 = 0 배향을 이용한다. 본 발명은 또한 ch1 = 0이 아니라 ch1 = 90에서 W89와의 반 데르 발스 접촉을 갖는 다른 프레임워크 아미노산의 돌연변이를 고려한다.

[0641]

카밧 92H에서의 고도로 보존된 시스틴은 CDR H1에 앞선 동등하게 보존된 Cys 22-Hvy와 다이설파이드 브리지를 형성하므로 면역글로불린 폴드에서 거의 편제한다. 그렇더라도, 서열 7G6에서 VH의 이 다이설파이드 브리지는 94 Ser로의 94 Cys의 돌연변이에 의해 파괴된다. BioLuminate에 의한 초기 구조 모델링은 프레임워크 잔기가 순서로 다이설파이드 브리지로부터 유래된 아주 적은 왜곡을 갖는다는 것을 보여준다. 그렇더라도, 파괴된 다이설파이드 결합은 Ser-94-hvy에서 펩타이드 골격에 더 큰 가요성을 부여한다. 7G6 VH의 예시적인 인간화된 변이체는 Ser-94보다는 Ser-92에서 CDR-H3을 시작시킨다.

[0642]

2개의 잔기에 의한 이 연장에 의해서도, 7G6 항체의 CDR H3은 오직 6개의 아미노산 잔기를 갖는다: STSLDF. CDR H3의 간결성은 항원 결합 포켓을 열고, 또한 예시적인 W89 ch1 = 0 로타머에 대해 경쇄 VL 도메인이 중쇄에 대해 폐킹할 여지를 생성한다.

[0643]

인간 억셉터 서열 3UOT의 돌연변이에 대한 핫 스팟은 프레임워크 잔기가 마우스 서열과 다르고 이러한 프레임워크 잔기가 또한 경쇄 W89의 로타머와의 반 데르 발스 접촉을 형성할 최고의 가능성을 갖는 것이다. 이 위치는 CDR2의 시작에서 중쇄 50W 및 경쇄 36(F 내지 L), 37(Q 내지 L), 45(R 내지 K) 및 100(Q 내지 G)에서의 예시적인 복귀 돌연변이를 포함한다. 일 실시형태에서, 젖과 잔기 50W는 CDR-H2의 일부이므로 중쇄에서 사용된다.

[0644]

hu7G6-VH\_v1 및 hu7G6-VH\_v2(각각 서열번호 139 내지 140) 및 hu7G6-VL\_v1, hu7G6-VL\_v2, hu7G6-VL\_v3, hu7G6-VL\_v4, hu7G6-VL\_v5, hu7G6-VL\_v6, hu7G6-VL\_v7 및 hu7G6-VL\_v8(각각 서열번호 141 내지 148)인, 2개의 인간화된 중쇄 가변 영역 변이체 및 8개의 인간화된 경쇄 가변 영역 변이체는 치환의 상이한 순열을 함유하여 작제되었다. (표 25 및 표 26). 역돌연변이 및 다른 돌연변이가 선택된 인간 프레임워크에 기초한, 예시적인 인간화된 VL 및 VH 설계는 각각 표 25 및 표 26에 기재되어 있다. 표 25 및 표 26에서의 볼드체의 영역은 카밧/콰티아 컴포지트에 의해 정의된 바대로 CDR을 나타낸다. 표 25 및 표 26에서의 열에서의 "-"는 표시된 위치에서 잔기가 없다는 것을 나타낸다. 서열번호 139 내지 140 및 서열번호 141 내지 148은 표 27에 기재된 바와 같은 역돌연변이 및 다른 돌연변이를 함유한다. hu7G6-VH\_v1 및 hu7G6-VH\_v2에서의 위치에서의 아미노산은 표 28에

기재되어 있다. hu7G6-VL\_v1, hu7G6-VL\_v2, hu7G6-VL\_v3, hu7G6-VL\_v4, hu7G6-VL\_v5, hu7G6-VL\_v6, hu7G6-VL\_v7 및 hu7G6-VL\_v8에서의 위치에서의 아미노산은 표 29에 기재되어 있다. 가장 유사한 인간 생식선 유전자 IGHV1-69-2\*01(서열번호 149)과 관련하여 인간화된 VH 사슬 hu7G6-VH\_v1 및 hu7G6-VH\_v2(각각 서열번호 139 내지 140)에 대한, 그리고 가장 유사한 인간 생식선 geneIGKV2-30\*02(서열번호 84)와 관련하여 인간화된 VL 사슬 hu7G6-VL\_v1, hu7G6-VL\_v2, hu7G6-VL\_v3, hu7G6-VL\_v4, hu7G6-VL\_v5, hu7G6-VL\_v6, hu7G6-VL\_v7 및 hu7G6-VL\_v8(각각 서열번호 141 내지 148)에 대한 백분율 인간성은 표 30에 기재되어 있다.

표 25

선행 잔기 번호	카半天	잔기 번호	FR 또는 CDR	첫화 7G6 VL (서열 번호 120)	액체티 수탁 번호 PDB 3J0T VL (서열 번호 138)	hu7G6-VL_v1 (서열 번호 141)	hu7G6-VL_v2 (서열 번호 142)	hu7G6-VL_v3 (서열 번호 143)	hu7G6-VL_v4 (서열 번호 144)	hu7G6-VL_v5 (서열 번호 145)	hu7G6-VL_v6 (서열 번호 146)	hu7G6-VL_v7 (서열 번호 147)	hu7G6-VL_v8 (서열 번호 148)
1	1	Fr1	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
2	2	Fr1	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V
3	3	Fr1	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V
4	4	Fr1	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
5	5	Fr1	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
6	6	Fr1	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q
7	7	Fr1	T	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
8	8	Fr1	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
9	9	Fr1	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
10	10	Fr1	T	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
11	11	Fr1	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
12	12	Fr1	S	P	S	S	S	S	S	S	S	S	S
13	13	Fr1	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V
14	14	Fr1	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
15	15	Fr1	I	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
16	16	Fr1	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G
17	17	Fr1	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q
18	18	Fr1	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
19	19	Fr1	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
20	20	Fr1	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
21	21	Fr1	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
22	22	Fr1	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
23	23	Fr1	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
24	24	CDR-L1	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K
25	25	CDR-L1	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
26	26	CDR-L1	T	S	T	T	T	T	T	T	T	T	T
27	27	CDR-L1	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q
28	27A	CDR-L1	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
29	27B	CDR-L1	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
30	27C	CDR-L1	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
31	27D	CDR-L1	D	Y	D	D	D	D	D	D	D	D	D
32	27E	CDR-L1	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
33	27F	CDR-L1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
34	28	CDR-L1	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
35	29	CDR-L1	G	A	G	G	G	G	G	G	G	G	G
36	30	CDR-L1	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K

[0645]

신형 전기 번호	카봇 전기 번호	FR 또는 CDR	월 766 VL (서열 번호 120)	액셀터 수탁 번호 PDB 310T_VL (서열 번호 138)	hu766-VL_v1 (서열 번호 141)	hu766-VL_v2 (서열 번호 142)	hu766-VL_v3 (서열 번호 143)	hu766-VL_v4 (서열 번호 144)	hu766-VL_v5 (서열 번호 145)	hu766-VL_v6 (서열 번호 146)	hu766-VL_v7 (서열 번호 147)	hu766-VL_v8 (서열 번호 148)
37	31	CDR-L1	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
38	32	CDR-L1	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
39	33	CDR-L1	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
40	34	CDR-L1	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
41	35	Fr2	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
42	36	Fr2	L	F	F	F	L	L	F	L	F	L
43	37	Fr2	L	Q	Q	L	Q	L	Q	L	Q	L
44	38	Fr2	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q
45	39	Fr2	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
46	40	Fr2	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
47	41	Fr2	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G
48	42	Fr2	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q
49	43	Fr2	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
50	44	Fr2	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
51	45	Fr2	K	R	R	R	R	R	K	K	R	R
52	46	Fr2	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
53	47	Fr2	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
54	48	Fr2	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
55	49	Fr2	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
56	50	CDR-L2	L	Q	L	L	L	L	L	L	L	L
57	51	CDR-L2	V	I	V	V	V	V	V	V	V	V
58	52	CDR-L2	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
59	53	CDR-L2	K	R	K	K	K	K	K	K	K	K
60	54	CDR-L2	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
61	55	CDR-L2	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
62	56	CDR-L2	S	P	S	S	S	S	S	S	S	S
63	57	Fr3	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G
64	58	Fr3	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V
65	59	Fr3	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
66	60	Fr3	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
67	61	Fr3	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
68	62	Fr3	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
69	63	Fr3	T	S	S	S	S	S	S	S	S	S
70	64	Fr3	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G
71	65	Fr3	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
72	66	Fr3	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G

[0646]

선행 잔기 번호	카밧 잔기 번호	FR 또는 CDR	첨과 7G6 VL (서열 번호 120)	선행 잔기 번호	카밧 잔기 번호	FR 또는 CDR	첨과 7G6 VL (서열 번호 120)
73	67	Fr3	S	S	S	S	S
74	68	Fr3	G	G	G	G	G
75	69	Fr3	T	T	T	T	T
76	70	Fr3	D	D	D	D	D
77	71	Fr3	F	F	F	F	F
78	72	Fr3	T	T	T	T	T
79	73	Fr3	L	L	L	L	L
80	74	Fr3	K	K	K	K	K
81	75	Fr3	I	I	I	I	I
82	76	Fr3	S	S	S	S	S
83	77	Fr3	R	R	R	R	R
84	78	Fr3	V	V	V	V	V
85	79	Fr3	E	E	E	E	E
86	80	Fr3	A	A	A	A	A
87	81	Fr3	E	E	E	E	E
88	82	Fr3	D	D	D	D	D
89	83	Fr3	L	V	V	V	V
90	84	Fr3	G	G	G	G	G
91	85	Fr3	V	V	V	V	V
92	86	Fr3	Y	Y	Y	Y	Y
93	87	Fr3	Y	Y	Y	Y	Y
94	88	Fr3	C	C	C	C	C
95	89	CDR-L3	W	L	W	W	W
96	90	CDR-L3	Q	Q	Q	Q	Q
97	91	CDR-L3	G	G	G	G	G
98	92	CDR-L3	T	T	T	T	T
99	93	CDR-L3	H	H	H	H	H
100	94	CDR-L3	F	Y	F	F	F
101	95	CDR-L3	P	P	P	P	P
102	95A	CDR-L3	-	-	-	-	-
103	95B	CDR-L3	-	-	-	-	-
104	95C	CDR-L3	-	-	-	-	-
105	95D	CDR-L3	-	-	-	-	-
106	95E	CDR-L3	-	-	-	-	-
107	95F	CDR-L3	-	-	-	-	-
108	96	CDR-L3	Y	V	Y	Y	Y

[0647]

선행 잔기 번호	카밧 잔기 번호	FR 또는 CDR	첨과 7G6 VL (서열 번호 120)	선행 잔기 번호	카밧 잔기 번호	FR 또는 CDR	첨과 7G6 VL (서열 번호 120)
109	97	CDR-L3	T	L	T	T	hu7G6-VL_v1 (서열 번호 141)
110	98	Fr4	F	F	F	F	hu7G6-VL_v2 (서열 번호 142)
111	99	Fr4	G	G	G	G	hu7G6-VL_v3 (서열 번호 143)
112	100	Fr4	G	Q	Q	Q	hu7G6-VL_v4 (서열 번호 144)
113	101	Fr4	G	G	G	G	hu7G6-VL_v5 (서열 번호 145)
114	102	Fr4	T	T	T	T	hu7G6-VL_v6 (서열 번호 146)
115	103	Fr4	K	R	K	K	hu7G6-VL_v7 (서열 번호 147)
116	104	Fr4	L	L	L	L	hu7G6-VL_v8 (서열 번호 148)
117	105	Fr4	E	E	E	E	
118	106	Fr4	I	I	I	I	
119	106A	Fr4	K	K	K	K	
120	107	Fr4	R	R	R	R	

[0648]

## 표 26

선형 간기 번호	카보트 간기 번호	FR 또는 CDR	첫과 7G6 VH (서열 번호 119)	액셀러 수탁 번호 PDB 3Q0T VH (서열 번호 137)	hU7G6-VH.v1 (서열 번호 139)	hU7G6-VH.v2 (서열 번호 140)
1	1	Fr1	E	Q	Q	Q
2	2	Fr1	V	V	V	V
3	3	Fr1	Q	Q	Q	Q
4	4	Fr1	L	L	L	L
5	5	Fr1	Q	V	V	V
6	6	Fr1	Q	Q	Q	Q
7	7	Fr1	S	S	S	S
8	8	Fr1	G	G	G	G
9	9	Fr1	A	A	A	A
10	10	Fr1	E	E	E	E
11	11	Fr1	L	V	V	V
12	12	Fr1	V	K	V	V
13	13	Fr1	R	K	K	K
14	14	Fr1	P	P	P	P
15	15	Fr1	G	G	G	G
16	16	Fr1	A	A	A	A
17	17	Fr1	L	S	S	S
18	18	Fr1	V	V	V	V
19	19	Fr1	K	K	K	K
20	20	Fr1	L	V	L	L
21	21	Fr1	S	S	S	S
22	22	Fr1	C	C	C	C
23	23	Fr1	K	K	K	K
24	24	Fr1	A	A	A	A
25	25	Fr1	S	S	S	S
26	26	CDR-H1	G	G	G	G
27	27	CDR-H1	F	Y	F	F
28	28	CDR-H1	N	Y	N	N
29	29	CDR-H1	I	T	I	I
30	30	CDR-H1	K	E	K	K
31	31	CDR-H1	D	A	D	D
32	32	CDR-H1	Y	Y	Y	Y
33	33	CDR-H1	Y	Y	Y	Y
34	34	CDR-H1	I	I	I	I
35	35	CDR-H1	H	H	H	H
36	35A	CDR-H1	-	-	-	-

[0649]

선형	잔기 번호	카별·잔기 번호	FR 또는 CDR	첨과 7G6 VH (서열 번호 119)	엑셀터 수탁 번호 PB 310T_VH (서열 번호 137)	hu7G6-VH_y1 (서열 번호 139)	hu7G6-VH_y2 (서열 번호 140)
37	35B	CDR-H1	-	-	-	-	-
38	36	Fr2	#	-	-	-	-
39	37	Fr2	V	V	V	V	V
40	38	Fr2	K	R	R	K	
41	39	Fr2	Q	Q	Q	Q	
42	40	Fr2	R	A	A	A	
43	41	Fr2	P	P	P	P	
44	42	Fr2	E	G	G	G	
45	43	Fr2	Q	Q	Q	Q	
46	44	Fr2	G	G	G	G	
47	45	Fr2	L	L	L	L	
48	46	Fr2	E	E	E	E	
49	47	Fr2	W	W	W	W	
50	48	Fr2	I	M	M	M	
51	49	Fr2	G	G	G	G	
52	50	CDR-H2	W	R	W	W	
53	51	CDR-H2	I	I	I	I	
54	52	CDR-H2	D	D	D	D	
55	52A	CDR-H2	P	P	P	P	
56	52B	CDR-H2					
57	52C	CDR-H2					
58	53	CDR-H2	E	A	E	E	
59	54	CDR-H2	N	T	N	N	
60	55	CDR-H2	G	G	G	G	
61	56	CDR-H2	E	N	E	E	
62	57	CDR-H2	T	T	T	T	
63	58	CDR-H2	V	K	V	V	
64	59	CDR-H2	Y	Y	Y	Y	
65	60	CDR-H2	D	A	D	D	
66	61	CDR-H2	P	P	P	P	
67	62	CDR-H2	K	R	K	K	
68	63	CDR-H2	F	L	F	F	
69	64	CDR-H2	Q	Q	Q	Q	
70	65	CDR-H2	G	D	G	G	
71	66	Fr3	K	R	R	R	
72	67	Fr3	A	V	V	V	
73	68	Fr3	S	T	T	T	

[0650]

선행 잔기 번호	카半天 잔기 번호	FR 또는 CDR	첨과 766 WH (서일 번호 119)	액셀터 수탁 번호 PDB 310T_WH (서일 번호 137)	hu765-WH_v1 (서일 번호 139)	hu765-WH_v2 (서일 번호 140)
74	69	Fr3	I	M	I	I
75	70	Fr3	T	T	T	T
76	71	Fr3	S	R	R	R
77	72	Fr3	D	D	D	D
78	73	Fr3	T	T	T	T
79	74	Fr3	S	S	S	S
80	75	Fr3	S	T	T	T
81	76	Fr3	N	S	N	N
82	77	Fr3	T	T	T	T
83	78	Fr3	A	V	A	A
84	79	Fr3	Y	Y	Y	Y
85	80	Fr3	L	M	L	L
86	81	Fr3	Q	E	Q	Q
87	82	Fr3	L	L	L	L
88	82A	Fr3	R	S	S	S
89	82B	Fr3	S	S	S	S
90	82C	Fr3	L	L	L	L
91	83	Fr3	T	R	R	R
92	84	Fr3	S	S	S	S
93	85	Fr3	E	E	E	E
94	86	Fr3	D	D	D	D
95	87	Fr3	T	T	T	T
96	88	Fr3	A	A	A	A
97	89	Fr3	V	V	V	V
98	90	Fr3	Y	Y	Y	Y
99	91	Fr3	Y	Y	Y	Y
100	92	Fr3	S	C	S	S
101	93	Fr3	T	A	T	T
102	94	Fr3	S	S	S	S
103	95	CDR-H3	L	L	L	L
104	96	CDR-H3	-	Y	-	
105	97	CDR-H3	-	S	-	
106	98	CDR-H3	-	L	-	
107	99	CDR-H3	-	P	-	
108	100	CDR-H3	-	-	-	
109	100A	CDR-H3	-	-	-	-
110	100B	CDR-H3	-	-	-	-

[0651]

선행 간기 번호	카봇 간기 번호	FR 또는 CDR	초과 7G6_VH (서열 번호 119)	액 셉터 수탁 번호 PDB_3UOT_VH (서열 번호 137)	hu7G6-VH_v1 (서열 번호 139)	hu7G6-VH_v2 (서열 번호 140)
111	100C	CDR-H3	-	-	-	-
112	100D	CDR-H3	-	-	-	-
113	100E	CDR-H3	-	-	-	-
114	100F	CDR-H3	-	-	-	-
115	100G	CDR-H3	-	-	-	-
116	100H	CDR-H3	-	-	-	-
s 117	100I	CDR-H3	-	-	-	-
118	100J	CDR-H3	-	-	-	-
119	100K	CDR-H3	-	-	-	-
120	101	CDR-H3	D	V	D	D
121	102	CDR-H3	F	Y	F	F
122	103	Fr4	W	W	W	W
123	104	Fr4	G	G	G	G
124	105	Fr4	Q	Q	Q	Q
125	106	Fr4	G	G	G	G
126	107	Fr4	T	T	T	T
127	108	Fr4	S	T	T	T
128	109	Fr4	V	V	V	V
129	110	Fr4	T	T	T	T
130	111	Fr4	V	V	V	V
131	112	Fr4	S	S	S	S
132	113	Fr4	S	S	S	S

[0652]

## 표 27

인간화된 7G6에 대한 VH, VL 역돌연변이 및 다른 돌연변이

VH 또는 VL 변이체	VH 또는 VL 역순 액셉터 서열	(카봇/쵸티아 컴포지트 CDR에 기초한) 액셉터 프레임워크 잠기로부터의 변화
hu7G6-VH_v1 (서열 번호 139)	액 셉터 수탁 번호 PDB_3UOT_VH (서열 번호 137)	H12, H20, H69, H76, H78, H80, H81, H92, H93
hu7G6-VH_v2 (서열 번호 140)	액 셉터 수탁 번호 PDB_3UOT_VH (서열 번호 137)	H12, H20, H38, H69, H76, H78, H80, H81, H92, H93
hu7G6-VL_v1 (서열 번호 141)	액 셉터 수탁 번호 PDB_3UOT_VL (서열 번호 138)	L12, L103
hu7G6-VL_v2 (서열 번호 142)	액 셉터 수탁 번호 PDB_3UOT_VL (서열 번호 138)	L12, L37, L103
hu7G6-VL_v3 (서열 번호 143)	액 셉터 수탁 번호 PDB_3UOT_VL (서열 번호 138)	L12, L36, L103
hu7G6-VL_v4 (서열 번호 144)	액 셉터 수탁 번호 PDB_3UOT_VL (서열 번호 138)	L12, L36, L37, L103
hu7G6-VL_v5 (서열 번호 145)	액 셉터 수탁 번호 PDB_3UOT_VL (서열 번호 138)	L12, L45, L103
hu7G6-VL_v6 (서열 번호 146)	액 셉터 수탁 번호 PDB_3UOT_VL (서열 번호 138)	L12, L36, L37, L45, L103
hu7G6-VL_v7 (서열 번호 147)	액 셉터 수탁 번호 PDB_3UOT_VL (서열 번호 138)	L12, L100, L103
hu7G6-VL_v8 (서열 번호 148)	액 셉터 수탁 번호 PDB_3UOT_VL (서열 번호 138)	L12, L36, L37, L100, L103

[0653]

표 28

인간화된 7G6 핵체의 중쇄에서의 역돌연변이 및 다른 돌연변이에 대한 (카밧/쵸티아 컴포지트 CDR 에 기초한)  
프레임워크 잔기의 카밧 넘버링

카밧 전기 번호	카밧(잔기)	카밧 번호
H12	K	엑셀터 수탁 번호 PDB_3U0T_VL (서열 번호 138)
H20	V	V
H38	R	L
H69	M	R
H76	S	N
H78	V	A
H80	M	L
H81	E	Q
H92	C	S
H93	A	T

[0654]

표 29

인간화된 7G6 핵체의 경쇄에서의 역돌연변이 및 다른 돌연변이에 대한 (카밧/쵸티아 컴포지트 CDR 에 기초한)  
프레임워크 잔기의 카밧 넘버링

카밧 전기 번호	카밧	카밧 번호
L12	P	엑셀터 수탁 번호 PDB_3U0T_VL (서열 번호 138)
L36	F	S
L37	Q	S
L45	R	S
L100	Q	S
L103	R	S

[0655]

## 표 30

인간화된 7G6 항체의 중쇄 및 경쇄의 백분율 인간성

V <sub>H</sub> 또는 V <sub>L</sub> 변이체	인간성(%)
hu7G6-VH_v1 (서열 번호 130)	77.9%
hu7G6-VH_v2 (서열 번호 140)	76.8%
hu7G6-VL_v1 (서열 번호 141)	89.0%
hu7G6-VL_v2 (서열 번호 142)	88.0%
hu7G6-VL_v3 (서열 번호 143)	88.0%
hu7G6-VL_v4 (서열 번호 144)	87.0%
hu7G6-VL_v5 (서열 번호 145)	88.0%
hu7G6-VL_v6 (서열 번호 146)	86.0%
hu7G6-VL_v7 (서열 번호 147)	89.0%
hu7G6-VL_v8 (서열 번호 148)	87.0%

[0656]

쵸티아 클래스 정규, 비니어드 또는 인터페이스/패키징 잔기가 마우스 및 인간 억셉터 서열 사이에 다른 위치는 치환에 대한 후보이다. 셧티아 클래스 정규 잔기의 예는 표 25 및 표 26에서 카밧 잔기 L2를 포함한다. 비니어드 잔기의 예는 표 25 및 표 26에서의 카밧 잔기 H66, H67, H69 및 L49를 포함한다. 인터페이스/패키징(VH+VL) 잔기의 예는 표 25 및 표 26에서 카밧 잔기 H35, H37, H39, H45, H47, H93, H95, H97, H103, L34, L36, L39, L44, L45, L46, L87, L89, L91, L96 및 L98를 포함한다.

[0657]

치환에 대한 후보로서 경쇄 가변 영역에서의 표 25에서 표시된 위치의 선택의 이유는 하기와 같다.

[0659]

P12S는 P가 인간 프레임워크에서 이 위치에서 드물므로 빈도 기반 돌연변이이다.

[0660]

F36L은 인터페이스 잔기의 역돌연변이이다.

[0661]

Q37L: 구조 모델에 기초하여 Leu는 가능하게는 W89(VL) 및 VH CDR-H3 95Leu를 방해할 수 있고, 따라서 역돌연변이를 시험한다.

[0662]

R45K는 인터페이스 잔기의 역돌연변이이다.

[0663]

Q100G: Q는 가능하게는 W89(VL)를 방해할 수 있고, 따라서, Q100G 역돌연변이를 시험한다.

[0664]

R103K는 R이 인간 프레임워크에서 이 위치에서 드물므로 빈도 기반 돌연변이이다.

[0665]

경쇄 가변 영역:

젖과 mAb7G6 VL (서열 번호 120)  
DVVMTQTPLTLSVTIGQPASICKSTQSLLSDGKTYLNWLLQRPGQSPKRLIYLVSKLDGVPDRFTGSGSGTDFTL  
KISRVEAEDLGVYYCWCQGTHTFPYTFGGTKLEIKR

[0666]

인간 VL 억셉터 PDB 3UOT\_VL (서열 번호 138)  
DVVMTQSPLSLPVTLGQPASICKSTQSLLSDGKTYLNWFQQRPGQSPRRLIYQISRLDPGVPDFRGSGSGTDFTL  
KISRVEAEDVGVYYCWCQGTHTFPYTFGGTKVEIK

[0667]

인간 생식선 서열 IGKV2-30\*02 (서열 번호 84)  
DVVMTQSPLSLPVTLGQPASICKSTQSLLSDGKTYLNWFQQRPGQSPRRLIYKVSNRDGSVPDRFSGSGSGTDFTL  
KISRVEAEDVGVYYCWCQGTHTFPYTFGGTKVEIK

[0668]

hu7G6-VL\_v1 (서열 번호 141)  
DVVMTQSPLSLSVTLGQPASICKSTQSLLSDGKTYLNWFQQRPGQSPRRLIYLVSKLDGVPDRFSGSGSGTDFTL  
KISRVEAEDVGVYYCWCQGTHTFPYTFGGTKLEIKR

[0669]

hu7G6-VL\_v2 (서열 번호 142)  
DVVMTQSPLSLSVTLGQPASICKSTQSLLSDGKTYLNWFQQRPGQSPRRLIYLVSKLDGVPDRFSGSGSGTDFTL  
KISRVEAEDVGVYYCWCQGTHTFPYTFGGTKLEIKR

[0670]

hu7G6-VL\_v3 (서열 번호 143)  
DVVMTQSPLSLSVTLGQPASICKSTQSLLSDGKTYLNWLQQRPGQSPRRLIYLVSKLDGVPDRFSGSGSGTDFTL  
KISRVEAEDVGVYYCWCQGTHTFPYTFGGTKLEIKR

[0671]

[0672] hu7G6-VL\_v4 (서열 번호 144)  
 DVVMTQSPLSLSVTLGQPASISCKSTQSLLSDGKTYLNWLLQRPGQSPRRLIYLVSKLDGVPDRFSGSGTDFTL  
 KISRVEAEDVGVYYCWQGTHTFPYTFGQGTLEIKR

[0673] hu7G6-VL\_v5 (서열 번호 145)  
 DVVMTQSPLSLSVTLGQPASISCKSTQSLLSDGKTYLNWLFQQRPGQSPKRRLIYLVSKLDGVPDRFSGSGTDFTL  
 KISRVEAEDVGVYYCWQGTHTFPYTFGQGTLEIKR

[0674] hu7G6-VL\_v6 (서열 번호 146)  
 DVVMTQSPLSLSVTLGQPASISCKSTQSLLSDGKTYLNWLLQRPGQSPKRRLIYLVSKLDGVPDRFSGSGTDFTL  
 KISRVEAEDVGVYYCWQGTHTFPYTFGQGTLEIKR

[0675] hu7G6-VL\_v7: (서열 번호 147)  
 DVVMTQSPLSLSVTLGQPASISCKSTQSLLSDGKTYLNWLFQQRPGQSPRRLIYLVSKLDGVPDRFSGSGTDFTL  
 KISRVEAEDVGVYYCWQGTHTFPYTFGGGTLEIKR

[0676] hu7G6-VL\_v8 (서열 번호 148)  
 DVVMTQSPLSLSVTLGQPASISCKSTQSLLSDGKTYLNWLLQRPGQSPRRLIYLVSKLDGVPDRFSGSGTDFTL  
 KISRVEAEDVGVYYCWQGTHTFPYTFGGGTLEIK

[0677] 치환에 대한 후보로서 중쇄 가변 영역에서의 표 26에 표시된 위치의 선택의 이유는 하기와 같다.

[0678] K12V는 V가 이 위치에서 K보다 더 자주 발견되면서 빈도 기반 역돌연변이이다.

[0679] V20L은 L이 이 위치에서 V보다 더 자주 발견되면서 빈도 기반 역돌연변이이다.

[0680] R38K: 구조 모델은 Arg가 Tyr91을 방해하고 가능하게는 안정화 잔기라는 것을 예측하지만, 또한 역돌연변이로서 Lys를 시험한다.

[0681] M69I는 I가 인간 프레임워크에서 이 위치에서 M보다 더 자주 발견되고, CDR-H2에 근접하면서 빈도 기반 역돌연변이이다.

[0682] S76N은 N이 인간 프레임워크에서 이 위치에서 S보다 더 자주 발견되면서 빈도 기반 역돌연변이이다.

[0683] V78A는 A가 인간 프레임워크에서 이 위치에서 V보다 더 자주 발견되면서 빈도 기반 역돌연변이이다.

[0684] M80L은 L이 인간 프레임워크에서 이 위치에서 M보다 더 자주 발견되면서 빈도 기반 역돌연변이이다.

[0685] E81Q는 Q가 인간 프레임워크에서 이 위치에서 E보다 더 자주 발견되면서 빈도 기반 역돌연변이이다.

[0686] C92S: 젖과 서열에서 Ser은 존재한다. 보통, 이 위치에서의 Cys는 다이설파이드 결합을 형성하지만, 결합은 젖과에서 파괴되어서 잠재적으로 가요성을 의미한다. CDR 루프 가요성을 보존하도록, C92S 역돌연변이를 만들어서 이 위치에서 Ser을 보존한다.

[0687] A93T는 인터페이스 잔기의 역돌연변이이다.

[0688] 중쇄 가변 영역:

[0689] 젖과 mAb7G6 VH (서열 번호 110)  
 EVQLQQSGAELVRPGALVKLSCKASGFNIKYIHWVKQRPEQGLEWIGWIDPENGETVYDPKFQGKASITSDTSSN  
 TAYLQLRSLTSEDTAVYYSTSLSDFWGQGTTSVTVSS

[0690] 인간 VH 역셀터 DB 3UOT\_VH (서열 번호 137)  
 QVQLVQSGAELVRPGALVKLSCKASGFNIKYIHWVKQRPEQGLEWIGWIDPENGETVYDPKFQGKASITSDTSSN  
 STSTVYMEMLSSLRSEDTAVYYCASLYSLPVYWGQGTITVSS

[0691] 인간 생식선 서열 IGHV1-69-2\*01 (서열 번호 140)  
 EVQLQQSGAELVRPGALVKLSCKASGFNIKYIHWVKQRPEQGLEWIGWIDPENGETVYDPKFQGKASITSDTSSN  
 TAYLQLRSLTSEDTAVYYSTSLSDFWGQGTTSVTVSS

[0692] hu7G6-VH\_v1 (서열 번호 139)  
 QVQLVQSGAELVRPGALVKLSCKASGFNIKYIHWVKQRPEQGLEWIGWIDPENGETVYDPKFQGKASITSDTSSN  
 TNTAYLQLSSLRSEDTAVYYSTSLSDFWGQGTITRDT

[0693] hu7G6-VH\_v2 (서열 번호 140)  
 QVQLVQSGAELVRPGALVKLSCKASGFNIKYIHWVKQRPEQGLEWIGWIDPENGETVYDPKFQGKASITSDTSSN  
 TNTAYLQLSSLRSEDTAVYYSTSLSDFWGQGTITRDT

[0694] 실시예 10 5G8, 6A10, 8A4, 7G6 및 3D6의 에피토프 맵핑

[0695] 타우의 4RON 아이소폼(383번 아미노산)의 길이에 걸친 중첩하는 바이오틴일화된 웨타이드는 스트렙타비딘 코팅된 ELISA 플레이트의 웰에 결합된다. 플레이트를 세척하고 차단하고, 항체 5G8, 6A10, 8A4, 7G6 및 3D6의 젖과 형태를 적용하였다. 세척 후, 겨자무 과산화효소 접합된 항-마우스 항체를 플레이트에 적용한 후, OPD(o-페닐렌다이아민 다이아이드로클로라이드)에 의해 처리하여 색상 전개시켰다. 플레이트를 450nm 흡광도에서 판독하고, 웰로부터의 배경은 블랭크 공제로서 사용된 1차 항체를 생략하였다. 항체 5G8, 6A10, 8A4, 7G6 및 3D6에 대해, 양성 결합은 서열번호 3의 199번 내지 213번 및 262번 내지 276번 아미노산에 이르는 웨타이드에 의해 검출되었다. 이 웨타이드는 전장 4R2N 인간 타우 단백질에서 257번 내지 271번 및 315번 내지 329번 아미노산에 상응하였다.

[0696] 서열의 목록

P10636-8 (서열 번호 1)

MAEPRQEFEVMDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQDQEGLTDAGLKESPLQTPTEDGSEEPGSETSDAKSTPTAEDV  
TAPLVDEGAPGKQAAAQPHTEIPEGTTAEAGIGDTPSLEDEAAGHVTQARMVSKSKDGTGSDDKKAKGADGKTKI  
ATPRGAAPPGQKGQANATRIPAKTPPAPKTPSSGEPPKSGDRSGYSSPGSPGTPGSRSTPSLPTPTREPKVAVVR  
TPPKSPSSAKSRLQTAPVMPMDLNKVNKSIGSTENLKHQPGGGVQINNKLDLSNVQSKCGSKDNIKHVPGGGSVQI  
VYKPVDSLKVTSKCGSLGNIHHPGGGVQEVKSEKLDKDRVQSKIGSLDNITHVPGGGNKKIETHKLTFRENAKA  
KTDHGAEIVYKSPVVGDTSPRHLNSVSSTGSIDMVDSPQLATLADEVSASLAKQGL

[0697]

P10636-7 (서열 번호 2)

MAEPRQEFEVMDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQDQEGLTDAGLKESPLQTPTEDGSEEPGSETSDAKSTPTAEEAE  
EAGIGDTPSLEDEAAGHVTQARMVSKSKDGTGSDDKKAKGADGKTKIATPRGAAPPGQKGQANATRIPAKTPPAP  
KTPSSGEPPKSGDRSGYSSPGSPGTPGSRSTPSLPTPTREPKVAVVRTPPKSPSSAKSRLQTAPVMPMDLNKVNKS  
KIGSTENLKHQPGGGVQINNKLDLSNVQSKCGSKDNIKHVPGGGSVQIVYKPVDSLKVTSKCGSLGNIHHPGGG  
QVEVKSEKLDKDRVQSKIGSLDNITHVPGGGNKKIETHKLTFRENAKAKTDHGAEIVYKSPVVGDTSPRHLNSVS  
STGSIDMVDSPQLATLADEVSASLAKQGL

[0698]

P10636-6 (4RON 인간 타우) (서열 번호 3)

MAEPRQEFEVMDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQDQEGLTDAGLKAEAEAGIGDTPSLEDEAAGHVTQARMVSKS  
KDTGSDDKKAKGADGKTKIATPRGAAPPGQKGQANATRIPAKTPPAPKTPSSGEPPKSGDRSGYSSPGSPGTPGS  
RSRTPSLPTPTREPKVAVVRTPPKSPSSAKSRLQTAPVMPMDLNKVNKSIGSTENLKHQPGGGVQINNKLDLSN  
VQSKCGSKDNIKHVPGGGSVQIVYKPVDSLKVTSKCGSLGNIHHPGGGVQEVKSEKLDKDRVQSKIGSLDNITHV  
PGGGNKKIETHKLTFRENAKAKTDHGAEIVYKSPVVGDTSPRHLNSVSSTGSIDMVDSPQLATLADEVSASLAKQGL  
L

[0699]

P10636-5 (서열 번호 4)

MAEPRQEFEVMDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQDQEGLTDAGLKESPLQTPTEDGSEEPGSETSDAKSTPTAEDV  
TAPLVDEGAPGKQAAAQPHTEIPEGTTAEAGIGDTPSLEDEAAGHVTQARMVSKSKDGTGSDDKKAKGADGKTKI  
ATPRGAAPPGQKGQANATRIPAKTPPAPKTPSSGEPPKSGDRSGYSSPGSPGTPGSRSTPSLPTPTREPKVAVVR  
TPPKSPSSAKSRLQTAPVMPMDLNKVNKSIGSTENLKHQPGGGVQIVYKPVDSLKVTSKCGSLGNIHHPGGG  
QVEVKSEKLDKDRVQSKIGSLDNITHVPGGGNKKIETHKLTFRENAKAKTDHGAEIVYKSPVVGDTSPRHLNSVSSTG  
SIDMVDSPQLATLADEVSASLAKQGL

[0700]

P10636-4 (서열 번호 5)

MAEPRQEFEVMDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQDQEGLTDAGLKAEAEAGIGDTPSLEDEAAGHVTQARMVSKS  
KDTGSDDKKAKGADGKTKIATPRGAAPPGQKGQANATRIPAKTPPAPKTPSSGEPPKSGDRSGYSSPGSPGTPGS  
RSRTPSLPTPTREPKVAVVRTPPKSPSSAKSRLQTAPVMPMDLNKVNKSIGSTENLKHQPGGGVQIVYKPVDSL  
VTSKCGSLGNIHHPGGGVQEVKSEKLDKDRVQSKIGSLDNITHVPGGGNKKIETHKLTFRENAKAKTDHGAEIVY  
KSPVVGDTSPRHLNSVSSTGSIDMVDSPQLATLADEVSASLAKQGL

[0701]

P10636-2 (서열 번호 6)

MAEPRQEFEVMDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQDQEGLTDAGLKAEAEAGIGDTPSLEDEAAGHVTQARMVSKS  
KDTGSDDKKAKGADGKTKIATPRGAAPPGQKGQANATRIPAKTPPAPKTPSSGEPPKSGDRSGYSSPGSPGTPGS  
RSRTPSLPTPTREPKVAVVRTPPKSPSSAKSRLQTAPVMPMDLNKVNKSIGSTENLKHQPGGGVQIVYKPVDSL  
VTSKCGSLGNIHHPGGGVQEVKSEKLDKDRVQSKIGSLDNITHVPGGGNKKIETHKLTFRENAKAKTDHGAEIVY  
KSPVVGDTSPRHLNSVSSTGSIDMVDSPQLATLADEVSASLAKQGL

[0702]

서열 번호 7: 신호 웨타이드가 없는 젖과 5G8 VH 아미노산 서열

EVQLQQSGAELVRSAGSVRLSTCAGFNIKDYMMHWVRQRPEQGLEWIGWIDPENGDTVYAPKFQGKATMTSDTS  
SNTAYLHLSSLTSEDATVYYCSPLDFWQGQGTTLVSS

[0703]

서열 번호 8: 신호 웨타이드가 없는 젖과 5G8 VL 아미노산 서열

DVVMITQPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLLSDGKTYLNWLLQRPQSPKRLIYLVSKLDGVPDRFTGSGSGTDFTL  
KIRRVEAEDLGVYYCWQGTLFPYTFGGGTKLEIKR

[0704]

서열 번호 9: 신호 웨타이드를 갖는 젖과 5G8 VH 아미노산 서열을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열

ATGAAATGCAGCTGGTCATCTCTCTGATGGCAGGGTTAGGAATCAATTCAAGAGGTTAGCTGAGCTGCAGCA  
GTCTGGGGCAGAGCTTGAGGTCAGGGGCTCAGTCAGGGTTCTGCACAGCTCTGGCTCAACATTAAGG  
ACTACTATATGCAGCTGGGTGAGGCAGAGGCCCTGAACAGGGCTGGAGTGGATTGATGGATTCTGAGAA  
TGGTGATCTGATATGCCCGAAGTCCAGGGCAAGGCCACTATGACTTCAGACACATCCTCAAACACAGCCT  
ACCTGCACCTCACAGCAGCTGACATCTGAAGACACTGCCGTATTACTGTAGCCCCCTGACTCTGGGGCAA  
GGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA

[0705]

서열 번호 10: 신호 펠타이드를 갖는 젓과 5G8 VL 아미노산 서열을 코딩하는 뉴클레오파이드 서열:  
ATGATGAGTCCTGCCAGTTCTGTTAGTACTCTGGATTGGAAACCAACCGGTGATGTTGATGAC  
CCGACTCACTCACTTGCGGTTACCATGGACAACCAGCCTCCATCTCTTGCAGTCAGAGCCCT  
TAGATAGTGATGGAAAGACATATTGAAATTGGTTACAGAGGCCAGGCTACTGGAAGTCAAAGCGCTAATCTA  
TCTGGGTGCTAACTGGACTCTGGAGTCCCTGACAGGGTCACTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTACACTGA  
AAATCCCGCAGAGTGGAGGCTGAGGATTGGGAGTTATTGCTGGCAAGGTACACTTTCCGTACACGTT  
GGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAACCGG

[0706]

서열 번호 11: 젓과 5G8 카밧/쵸티아 커포지트 HCDR-1  
GFNIKDYYMH

[0707]

서열 번호 12: 젓과 5G8 카밧 HCDR-2  
WIDPENGDTVYAPKFQG

[0708]

서열 번호 13: 젓과 5G8 카밧 HCDR-3  
LDF

[0709]

서열 번호 14: 젓과 5G8 카밧 LCDR-1  
KSSQSL LDSDGKTYLN

[0710]

서열 번호 15: 젓과 5G8 카밧 LCDR-2  
LVSKLDS

[0711]

서열 번호 16: 젓과 5G8 카밧 LCDR-3  
WQGTLFPYT

[0712]

서열 번호 17 젓과 5G8 카밧 HCDR-1  
DYYMH

[0713]

서열 번호 18 젓과 5G8 쵸티아 HCDR-1  
GFNIKDY

[0714]

서열 번호 19 젓과 5G8 컨택트 HCDR-1  
KDYYMH

[0715]

서열 번호 20 젓과 5G8 쵸티아 HCDR-2  
DPENGD

[0716]

서열 번호 21 젓과 5G8 AbM HCDR-2  
WIDPENGDTV

[0717]

서열 번호 22 젓과 5G8 컨택트 HCDR-2  
WIGWIDPENGDTV

[0718]

서열 번호 23 젓과 5G8 컨택트 HCDR-3  
SPLD

[0719]

서열 번호 24 젓과 5G8 컨택트 LCDR-1  
KITYLNWL

[0720]

서열 번호 25 젓과 5G8 컨택트 LCDR-2  
RLIYLVSKLD

[0721]

서열 번호 26 젓과 5G8 컨택트 LCDR-3  
WQGTLFPY

[0722]

서열 번호 27 >3F4-VH  
KVKLQQSGAELVRSGASV р KLSCTASGFNIKDYIQQWVKQRPEQGLEWIGWIDPENGNSEYAPRFQKGKATMTADTLS  
NTAYLQLSLTSEDTAVYYCNADLHDYWGQGTTLVSS

[0723]

서열 번호 28 >aDabi-Fab2b-VH  
QVQLVQSGAEVKPGASV р KVSCKASGYTFDYYMHWVRQAPGQGLEWMGETNPRNGGTTNEKFKGKATMTR  
DTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTIGTSGYDYFDYWGQGTLTVSS

[0724]

서열 번호 29 >IGHV1-46  
QVQLVQSGAEVKPGASV р KVSCKASGYTFDYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTS YAQKFQGRVTMTRDT  
STSTVYMEMLSSLRSEDTAVYYCAR

[0725]

[0726] 서열 번호 30 >3F4-VL  
DVVMTQTPLSLSTVTPGQPASICKSSQSLSDDGKTYLIWVFQRPGQSPKRILFLVSKRDSGVPDFRTGSGSGTDFTLK  
ISRVEAEDVGVYYCWQGTHFPHTVGGGTKEIK

[0727] 서열 번호 31 >aDabi-Fab2b-VL  
DIVMTQTPLSLSTVTPGQPASICKSSQSVHSDGNIYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSYRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLK  
SRVEAEDVGVYYCFQASHVPYTFGGGTKEIK

[0728] 서열 번호 32 >IGKV2-29  
DIVMTQTPLSLSTVTPGQPASICKSSQSLHSDGKTYLYWYLQKPGQSPQLLIYEVSSRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLK  
ISRVEAEDVGVYYCMQGIHLP

[0729] 서열 번호 33 > hu5G8-VH\_v1  
QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGFNIKDYYMHWVRQAPGQGLEWMGWIDPENGDTVYAPKFQGKATMTRD  
TSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTILDFWGQGTLVTVSS

[0730] 서열 번호 34 > hu5G8-VH\_v2  
QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGFNIKDYYMHWVRQAPGQGLEWIGWIDPENGDTVYAPKFQGKATMTSDT  
STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCSPLDFWGQGTLVTVSS

[0731] 서열 번호 35 hu5G8-VH\_v3  
EVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGFNIKDYYMHWVRQAPGQGLEWIGWIDPENGDTVYAPKFQGKATMTSDT  
STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCSPLDFWGQGTLVTVSS

[0732] 서열 번호 36 > hu5G8-VH\_v4  
EVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGFNIKDYYMHWVRQAPGQGLDWIGWIDPENGDTVYAPKFQGKATMTSDT  
STNTAYLELSSLRSEDTAVYYCSPLDFWGQGTLVTVSS

[0733] 서열 번호 37 > hu5G8-VH\_v5  
EVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGFNIKDYYMHWVRQAPGQGLDWIGWIDPENGDTVYAPKFQGKATMTSDT  
STNTAYLELSSLRSEDTAVYYCSPLDFWGQGTLVTVSS

[0734] 서열 번호 38 > hu5G8-VH\_v6  
EVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGFNIKDYYMHWVRQAPGQGLDWIGWIDPENGDTVYAPKFQGKATMTSDT  
STNTAYLELSSLRSEDTAVYYCSPLDFWGQGTLVTVSS

[0735] 서열 번호 39 > hu5G8-VH\_v7  
QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGFNIKDYYMHWVRQAPGQGLEWMGWIDPENGDTVYAPKFQGRVTMTRD  
TSTSTVYMELOLSSLRSEDTAVYYCARLDFWGQGTLVTVSS

[0736] 서열 번호 40 > hu5G8-VH\_v8  
EVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGFNIKDYYMHWVRQAPGQGLDWIGWIDPENGDTVYAPKFQGRVTMTSDT  
STSTVYMELOLSSLRSEDTAVYYCSPLDFWGQGTLVTVSS

[0737] 서열 번호 41 > hu5G8-VL\_v1  
DVVMTQTPLSLSTVTPGQPASICKSSQSLSDDGKTYLNWYLQKPGQSPKLLIYLVSKLDGSVPDRFSGSGSGTDFTL  
KISRVEAEDVGVYYCWQGTLFPYTFGGGTKEIK

[0738] 서열 번호 42 > hu5G8-VL\_v2  
DVVMTQTPLSLSTVTPGQPASICKSSQSLSDDGKTYLNWLLQKPGQSPKRLIYLVSKLDGSVPDRFSGSGSGTDFTL  
KISRVEAEDVGVYYCWQGTLFPYTFGGGTKEIK

[0739] 서열 번호 43 > hu5G8-VL\_v3  
DVVMTQTPLSLSTVTPGQPASICKSSQSLSDDGKTYLNWLLQKPGQSPKRLIYLVSKLDGSVPDRFSGSGSGTDFTL  
KISRVEAEDVGVYYCWQGTLFPYTFGGGTKEIK

[0740] 서열 번호 44 > hu5G8-VL\_v4  
DVVMTQSPLSLSTVTPGEPAKICKSSQSLSDDGKTYLNWLLQKPGQSPKRLIYLVSKLDGSVPDRFSGSGSGTDFTL  
KISRVEAEDVGVYYCWQGTLFPYTFGGGTKEIK

[0741] 서열 번호 45 > hu5G8-VL\_v5  
DVVMTQTPLSLSTVTPGQPASICKSSQSLSDDGKTYLNWYLQKPGQSPQLLIYLVSKLDGSVPDRFSGSGSGTDFTL  
KISRVEAEDVGVYYCWQGTLFPYTFGGGTKEIK

[0742] 서열 번호 46 > hu5G8-VL\_v6  
DVVMTQTPLSLSTVTPGQPASICKSSQSLSDDGKTYLNWLLQKPGQSPQRLIYLVSKLDGSVPDRFSGSGSGTDFTL  
KISRVEAEDVGVYYCWQGTLFPYTFGGGTKEIK

[0743] 서열 번호 47 > 신호 페타이드를 갖는 첫과 5G8 VH 아미노산 서열  
MKCSWVIFFLMAVVGIGNSEVQLQQSGAELVRSGASVRLSCTASGFNIKDYYMHWVRQRPEQGLEWIGWIDPENG  
TVYAPKFQGKATMTSDTSSNTAYLHLSSLTSEDTAVYYCSPLDFWGQGTTLVSS

[0744] 서열 번호 48 > 신호 펩타이드를 갖는 젖파 5G8 VL 아미노산 서열  
MMSPAQFLFLLVLWIRETNGDVVMTQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLSDGKTYLNWLLQRPGQSPKRRIYLVSK  
LDGVPDRFTGSGSGTDFTLKRVEAEDLGVYYCWQGTLFPYTFGGGTLEIK

[0745] 서열 번호 49 : m6A10VH 아미노산 서열:  
MKCSWVIFFLMAVVIGINSEVQLQQSGAELVRSGASVKSCTASGLNIKDYYIHVKQRPEQGLEWIGWIDPND  
TEYAPKFQGRATLTTDTSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCTPLDYWGQGTSVTVSS

[0746] 서열 번호 50 : m6A10VL 아미노산 서열:  
MMSPAQFLFLLVLWIRETNGDVVMTQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLSDGKTYLNWLLQRPGQSPKRRIYLVSK  
LDGVPDRFTGSGSGTDFTLKRVEAEDLGVYYCWQGTHFPYTFGGGTLEIKR

[0747] 서열 번호 51 : m7G6VH 아미노산 서열:  
MKCSWVIFFLMAVVGVNSEVQLQQSGAELVRPGALVKSCKASGFNIKDYYIHVKQRPEQGLEWIGWIDPENG  
ETVYDPKFQGKASITSDTSSNTAYLQLRSLTSEDTAVYYSTSDFWGQGTSVTVSS

[0748] 서열 번호 52 : m7G6VL 아미노산 서열:  
MMSPAQFLFLLVLWIRETNGDVVMTQTPLTLSVTIGQPASISCKSTQSLLSDGKTYLNWLLQRPGQSPKRRIYLVSK  
KLDGVPDRFTGSGSGTDFTLKRVEAEDLGVYYCWQGTHFPYTFGGGTLEIKR

[0749] 서열 번호 53 : m8A4VH 아미노산 서열:  
MKCSWVIFFLMAVVGVNSEVQLQQSGAELVRPGALVKSCKASGFNIKDYYIHVKQRPEQGLEWIGWIDPENG  
DTVYDPQFDKANITADTSSNTAYLQLSSLTSEGTAVYYCSTLDFWGQGTTLVSS

[0750] 서열 번호 54 : m8A4VL 아미노산 서열:  
MMSPAQFLFLLVLWNRETNGDVVMTQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLSDGKTYLNWLLQRPGQSPKRRIYLVSK  
KLDGVPDRFTGSGSGTDFTLKRVEAEDLGVYYCWQGTHFPCTFGGGTKLEIKR

[0751] 서열 번호 55; 젖파 3D6 VH 아미노산 서열:  
EVQLQQSGADLVRPGALVKSCKASGFNIKDYYLHWVVRQRPEQGLEWIGWIDPENGDTVYDPKFQGKATITADTSS  
NTAYLQLGSLTSEDTAVYFCSTLDFWGQGTTLVSS

[0752] 서열 번호 56; 젖파 3D6 카밧/쵸티아 HCDR1:  
GFNIKDYYLH

[0753] 서열 번호 57; 젖파 3D6 카밧 HCDR2:  
WIDPENGDTVYDPKFQG

[0754] 서열 번호 58; 젖파 3D6 카밧 HCDR3:  
LDF

[0755] 서열 번호 59; 젖파 3D6 VL 아미노산 서열:  
DVVMTQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLSDGKTYLNWLLQRPGQSPKRRIYLVSKLDGVPDRFTGSGSGTDFTL  
KISRVEAEDLGVYYCWQGTHFPYTFGGGTLEIKR

[0756] 서열 번호 60; 젖파 3D6 카밧 LCDR1:  
KSSQSLSDDGKTYLN

[0757] 서열 번호 61; 젖파 3D6 카밧 LCDR2:  
LVSKLDS

[0758] 서열 번호 62; 젖파 3D6 카밧 LCDR3:  
WQGTHFPYT

[0759] 서열 번호 63 : m6A10VH 아미노산 서열의 성숙 영역:  
EVQLQQSGAELVRSGASVKSCTASGLNIKDYYIHVKQRPEQGLEWIGWIDPNDDEYAPKFQGRATLTTDSS  
NTAYLQLSSLTSEDTAVYYCTPLDYWGQGTSVTVSS

[0760] 서열 번호 64: m6A10VL 아미노산 서열의 성숙 영역:  
DVVMTQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLSDGKTYLNWLLQRPGQSPKRRIYLVSKLDGVPDRFTGSGSGTDFTL  
KISRVEAEDLGVYYCWQGTHFPYTFGGGTLEIK

[0761] 서열 번호 65 젖파 6A10 카밧/쵸티아 컴포지트 CDR-H1:  
GLNIKDYYIH

[0762] 서열 번호 66 젖파 6A10 카밧 CDR-H2:  
WIDPENDDTEYAPKFQG

[0763] 서열 번호 67 젖파 6A10 카밧 CDR-H3:  
LDY

[0764] 서열 번호 68 젓과 6A10 카밧 CDR-L1:  
KSSQSLLSDGKTYLN

[0765] 서열 번호 69 젓과 6A10 카밧 CDR-L2:  
LVSKLDS

[0766] 서열 번호 70 젓과 6A10 카밧 CDR-L3:  
WQGTHFPYT

[0767] 서열 번호 71 젓과 6A10 카밧 CDR-H1:  
DYYIH

[0768] 서열 번호 72 젓과 6A10 초티아 CDR-H1:  
GLNIKDY

[0769] 서열 번호 73 젓과 6A10 컨택트 CDR-H1:  
KDYYIH

[0770] 서열 번호 74 젓과 6A10 초티아 CDR-H2:  
DPENDD

[0771] 서열 번호 75 젓과 6A10 AbM CDR-H2:  
WIDPENDDTE

[0772] 서열 번호 76 젓과 6A10 컨택트 CDR-H2:  
WIGWIDPENDDTE

[0773] 서열 번호 77 젓과 6A10 컨택트 CDR-H3:  
TPLD

[0774] 서열 번호 78 젓과 6A10 컨택트 CDR-L1:  
KTYLNWL

[0775] 서열 번호 79 젓과 6A10 컨택트 CDR-L2:  
RLIYLVSKLD

[0776] 서열 번호 80 젓과 6A10 컨택트 CDR-L3:  
WQGTHFPY

[0777] 서열 번호 81 6A10 VH 억셀터 수탁 번호 ACR16112:  
QVQLQESGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFITGYYMHWVRQAPGQGLEWMGWNPNSGDTNYAQKFQGRVTTRD  
TSISTAYMELSRSLRSDDTAVYYCARLAARPLDYWGQGTLTVSS

[0778] 서열 번호 82 인간 생식선 서열 IGHV1-2\*02:  
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFITGYYMHWVRQAPGQGLEWMGWNPNSGGTNYAQKFQGRVTMTR  
DTISIATMELSRSLRSDDTAVYYCARSRRGYYDFWSGPEDYWGQGTLTVSS

[0779] 서열 번호 83 6A10 VL 억셀터 수탁 번호 ABC66863:  
DIVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYSDGNTYLNWFQQRPGQSPRRLIYKVSNRDGSVPDRFSGSGSGTDFTL  
KISRVEAEDVGVYYCMQGTHPLTFGGGTKEIK

[0780] 서열 번호 84 인간 생식선 서열 IGKV2-30\*02:  
DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVHSDGNTYLNWFQQRPGQSPRRLIYKVSNRDGSVPDRFSGSGSGTDFTL  
KISRVEAEDVGVYYCMQGTHPLTFGGGTKEIK

[0781] 서열 번호 85 hu6A10-VH\_v1:  
QVQLQESGAEVKKPGASVKVSCKASGLNICKDYYIHWVRQAPGQGLEWMGWIDPENDDTEYAPKFQGRVTTRDTSI  
SISTAÝMELSRSLRSDDTAVYYCARLDYWGQGTLTVSS

[0782] 서열 번호 86 hu6A10-VH\_v2:  
QVQLQESGAEVKKPGGSVKVSCKASGLNICKDYYIHWVRQAPGQGLEWIGWIDPENDDTEYAPKFQGRVTTRDTSI  
STAYMELSRSLRSDDTAVYYCARLDYWGQGTLTVSS

[0783] 서열 번호 87 hu6A10-VH\_v3:  
QVQLQESGAEVKKPGGSVKVSCKASGLNICKDYYIHWVRQAPGQGLEWIGWIDPENDDTEYAPKFQGRVTTRDTSI  
STAYLELSRSLRSDDTAVYYCARLDYWGQGTLTVSS

[0784] 서열 번호 88 hu6A10-VL\_v1:  
DIVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLSDGKTYLNWFQQRPGQSPRRLIYLVSKLDGSVPDRFSGSGSGTDFTL  
KISRVEAEDVGVYYCWQGTHFPYTFGGGTKEIK

[0785] 서열 번호 89 hu6A10-VL\_v2:  
DIVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLSDGKTYLNWFQQRPGQSPRLLIYLVSKLDGVPDRFSGSGSTDFTLK  
ISRVEAEDVGVYYCWQGTHFPYTFGGGTKVEIK

[0786] 서열 번호 90 hu6A10-VL\_v3:  
DIVMTQSPLSLSVTLGEPAISCKSSQSLSDGKTYLNWFQQRPGQSPRLLIYLVSKLDGVPDRFSGSGSTDFTLK  
ISRVEAEDVGVYYCWQGTHFPYTFGGGTKVEIK

[0787] 서열 번호 91 젓과 8A4VH 의 성숙 영역:  
EVQLQQSGAELVRPGALVKLSCKASGFNIKDYYIHVVKQRPEQGLEWIGWIDPENGDTVYDPQFQDKANITADTSS  
NTAYLQLSSLTSEGTAVYYCSTLDFWGQGTTLVSS

[0788] 서열 번호 92 젓과 8A4VL 의 성숙 영역:  
DVVMTQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLSDGKTYLNWLQRPGQSPKRILYLVSKLDGVPDRFTGSGSGTDFTL  
KISRVEAEDLGVYYCWQGTHFPCTFGGGTKLEIK

[0789] 서열 번호 93 젓과 8A4 카밧/쵸비아 컴포지트 CDR-H1:  
GFNIKDYIHH

[0790] 서열 번호 94 젓과 8A4 카밧 CDR-H2:  
WIDPENGDTVYDPQFQD

[0791] 서열 번호 95 젓과 8A4 카밧 CDR-H3:  
LDF

[0792] 서열 번호 96 젓과 8A4 카밧 CDR-L1:  
KSSQSLSDGKTYLN

[0793] 서열 번호 97 젓과 8A4 카밧 CDR-L2:  
LVSKLDS

[0794] 서열 번호 98 젓과 8A4 카밧 CDR-L3:  
WQGTHFPCT

[0795] 서열 번호 99 젓과 8A4 카밧 CDR-H1:  
DYYIH

[0796] 서열 번호 100 젓과 8A4 츄비아 CDR-H1:  
GFNIKDY

[0797] 서열 번호 101 젓과 8A4 컨택트 CDR-H1:  
KDYYIH

[0798] 서열 번호 102 젓과 8A4 츄비아 CDR-H2:  
DPENGD

[0799] 서열 번호 103 젓과 8A4 AbM CDR-H2:  
WIDPENGDTV

[0800] 서열 번호 104 젓과 8A4 컨택트 CDR-H2:  
WIGWIDPENGDTV

[0801] 서열 번호 105 젓과 8A4 컨택트 CDR-H3:  
STLD

[0802] 서열 번호 106 젓과 8A4 컨택트 CDR-L1:  
KTYLNWL

[0803] 서열 번호 107 젓과 8A4 컨택트 CDR-L2:  
RLIYLVSKLD

[0804] 서열 번호 108 젓과 8A4 컨택트 CDR-L3:  
WQGTHFPC

[0805] 서열 번호 109 3JAUVH:  
EVQLQQSGAELVKPGASVKSCTASGFNIKDTYIHVVKQRPEQGLEWIGKIDPANGNTKYDPKFQDKATITADTSSN  
TAYLQLSSLTSEDTAVYYCANSNYWFDYWGQGTTLVSS

[0806] 서열 번호 110 ADU57742:  
QVQLQQSGAEVKPGSSVKVSCKASGGTFSSNPVSWVRQAPGQGLEWMGGIIPFAQKVLGAQRVRDRINITADTST  
STAYMELSGLRSDDTAVYYCATGQQLYSLHYWGQGTLTVSS

[0807] 서열 번호 111 3JAUVL:  
DVLMQTPLSLPVSGLGDQASISCRSSQSIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGPDRFSGSGSGTDFTL  
KISRVEADDVGVYYCYQGSHPYTFGGGTLEIK

[0808] 서열 번호 112 ABA26100:  
DVMTSSVTGASSCRSSSVSDGSTWNWRGSRRYDVSTRDSGVDRSGSGSGTDTKSRAVGVYYCMDWHTGGT  
KK

[0809] 서열 번호 113 hu8A4-VH\_v1:  
QVQLQQSGAEVKPGSSVKVSCKASGFNIKDYYIHWVVRQAPGQGLEWMGWIDPENGDTVYDPQFQDRINITADTS  
TSTAYMELSGLRSDDTAVYYCSTLDFWGQGTLTVSS

[0810] 서열 번호 114 hu8A4-VH\_v2:  
QVQLQQSGAEVKPGGSVKLSCKASGFNIKDYYIHWVVRQAPGQGLEWMGWIDPENGDTVYDPQFQDRATITADTS  
TSTAYMELSGLRSDDTAVYYCSTLDFWGQGTLTVSS

[0811] 서열 번호 115 hu8A4-VH\_v3:  
QVQLQQSGAEVKPGGSVKLSCKASGFNIKDYYIHWVVRQAPGQGLEWIGWIDPENGDTVYDPQFQDRATITADTST  
STAYMELSGLRSEDTAVYYCATLDFWGQGTLTVSS

[0812] 서열 번호 116 hu8A4-VL\_v1:  
DVMTQSPLSLSVTLGQPASISCKSSQSLLSDDGKTYLNWFQQRPGQSPRRLIYLVSKLDGVPDRFSGSGSGTDFTL  
KISRVEAEDVGVYYCWQGTHFPCTFGQGTLKLEIK

[0813] 서열 번호 117 hu8A4-VL\_v2:  
DVMTQSPLSLSVTLGQPASISCKSSQSLLSDDGKTYLNWFQQRPGQSPRRLIYLVSKLDGVPDRFSGSGSGTDFTLK  
ISRVEAEDVGVYYCWQGTHFPCTFGQGTLKLEIK

[0814] 서열 번호 118 hu8A4-VL\_v3:  
DVVMTQSPLSLSVTLGQPASISCKSSQSLLSDDGKTYLNWLQQRPGQSPRRLIYLVSKLDGVPDRFSGSGSGTDFTL  
KISRVEAEDVGVYYCWQGTHFPCTFGQGTLKLEIK

[0815] 서열 번호 119 젖파 mAb7G6 VH:  
EVQLQQSGAELVRPGALVKLSCKASGFNIKDYYIHWVKQRPEQGLEWIGWIDPENGETVYDPKFQGKASITSDTSSN  
TAYLQLRSLTSEDTAVYYSTLDFWGQGTSVTVSS

[0816] 서열 번호 120 젖파 mAb7G6 VL:  
DVVMTQTPLTLSVTIGQPASISCKSTQSLLSDDGKTYLNWLQQRPGQSPKRLIYLVSKLDGVPDRFTGSGSGTDFTL  
KISRVEAEDLGVYYCWQGTHFPYTFGGGTLEIKR

[0817] 서열 번호 121 젖파 7G6 카밧/쵸티아 컴포지트 CDR-H1:  
GFNIKDYYIH

[0818] 서열 번호 122 젖파 7G6 카밧 CDR-H2:  
WIDPENGETVYDPKFQG

[0819] 서열 번호 123 젖파 7G6 카밧 CDR-H3:  
LDF

[0820] 서열 번호 124 젖파 7G6 카밧 CDR-L1:  
KSTQSLLDSDGKTYLN

[0821] 서열 번호 125 젖파 7G6 카밧 CDR-L2:  
LVSKLDS

[0822] 서열 번호 126 젖파 7G6 카밧 CDR-L3:  
WQGTHFPYT

[0823] 서열 번호 127 젖파 7G6 카밧 CDR-H1:  
DYYIH

[0824] 서열 번호 128 젖파 7G6 쵸티아 CDR-H1:  
GFNIKY

[0825] 서열 번호 129 젖파 7G6 컨택트 CDR-H1:  
KDYYIH

[0826] 서열 번호 130 젖파 7G6 효바이 CDR-H2:  
DPENGE

[0827] 서열 번호 131 젖파 7G6 AbM CDR-H2:  
WIDPENGETV

[0828] 서열 번호 132 젖파 7G6 컨택트 CDR-H2:  
WIGWIDPENGETV

[0829] 서열 번호 133 젖파 7G6 컨택트 CDR-H3:  
TSLD

[0830] 서열 번호 134 젖파 7G6 컨택트 CDR-L1:  
KTYLNWL

[0831] 서열 번호 135 젖파 7G6 컨택트 CDR-L2:  
RLIYLVSKLD

[0832] 서열 번호 136 젖파 7G6 컨택트 CDR-L3:  
WQGTHFPY

[0833] 서열 번호 137 인간 VH 억셉터 DB 3U0T\_VH:  
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYYTEAYIHWVRQAPGQGLEWMGRIDPATGNTKYAPRLQDRVTMTRDT  
STSTVYMEMLSSLRSEDTAVYYCASLYSPVYWGQGTTTVSS

[0834] 서열 번호 138 인간 VL 억셉터 PDB 3U0T\_VL:  
DVVMTQSPLSLSVTLGQPASICKSSQSLYSDAKTYLNWFQQRPGQSPRRLIYQISRLDPGVPDFSGSGSGTDFTL  
KISRVEAEDVGVYYCLQGTHTPYVLFQGTRLEIKR

[0835] 서열 번호 139 hu7G6-VH\_v1:  
QVQLVQSGAEVVKPGASV риска KLSCKASGFNIKDYIHWVRQAPGQGLEWMGWIDPENGETVYDPKFQGRVTITRDT  
TNTAYLQLSSLRSEDTAVYYSTSDFWGQGTTTVSS

[0836] 서열 번호 140 hu7G6-VH\_v2:  
QVQLVQSGAEVVKPGASV риска KLSCKASGFNIKDYIHWVKQAPGQGLEWMGWIDPENGETVYDPKFQGRVTITRDT  
TNTAYLQLSSLRSEDTAVYYSTSDFWGQGTTTVSS

[0837] 서열 번호 141 hu7G6-VL\_v1:  
DVVMTQSPLSLSVTLGQPASICKSTQSLLSDDGKTYLNWFQQRPGQSPRRLIYLVSKLDGVPDFSGSGSGTDFTL  
KISRVEAEDVGVYYCWQGTHTFPYTFGQGTLEIKR

[0838] 서열 번호 142 hu7G6-VL\_v2:  
DVVMTQSPLSLSVTLGQPASICKSTQSLLSDDGKTYLNWFQQRPGQSPRRLIYLVSKLDGVPDFSGSGSGTDFTL  
KISRVEAEDVGVYYCWQGTHTFPYTFGQGTLEIKR

[0839] 서열 번호 143 hu7G6-VL\_v3:  
DVVMTQSPLSLSVTLGQPASICKSTQSLLSDDGKTYLNWLQQRPGQSPRRLIYLVSKLDGVPDFSGSGSGTDFTL  
KISRVEAEDVGVYYCWQGTHTFPYTFGQGTLEIKR

[0840] 서열 번호 144 hu7G6-VL\_v4:  
DVVMTQSPLSLSVTLGQPASICKSTQSLLSDDGKTYLNWLQQRPGQSPRRLIYLVSKLDGVPDFSGSGSGTDFTL  
KISRVEAEDVGVYYCWQGTHTFPYTFGQGTLEIKR

[0841] 서열 번호 145 hu7G6-VL\_v5:  
DVVMTQSPLSLSVTLGQPASICKSTQSLLSDDGKTYLNWFQQRPGQSPKRLIYLVSKLDGVPDFSGSGSGTDFTL  
KISRVEAEDVGVYYCWQGTHTFPYTFGQGTLEIKR

[0842] 서열 번호 146 hu7G6-VL\_v6:  
DVVMTQSPLSLSVTLGQPASICKSTQSLLSDDGKTYLNWLQQRPGQSPKRLIYLVSKLDGVPDFSGSGSGTDFTL  
KISRVEAEDVGVYYCWQGTHTFPYTFGQGTLEIKR

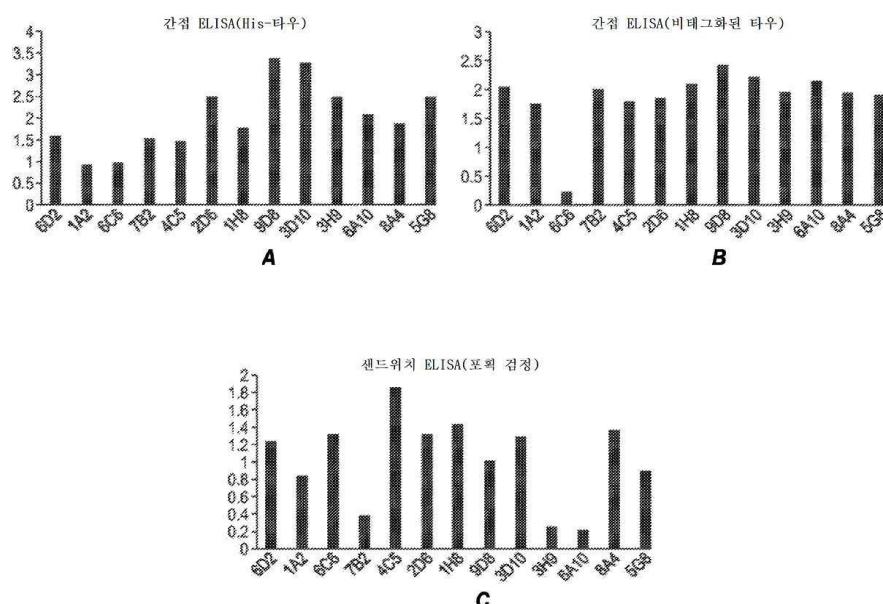
[0843] 서열 번호 147 hu7G6-VL\_v7:  
DVVMTQSPLSLSVTLGQPASICKSTQSLLSDDGKTYLNWFQQRPGQSPRRLIYLVSKLDGVPDFSGSGSGTDFTL  
KISRVEAEDVGVYYCWQGTHTFPYTFGGGTLEIKR

[0844] 서열 번호 148 hu7G6-VL\_v8:  
DVVMTQSPLSLSVTLGQPASICKSTQSLLSDDGKTYLNWLQQRPGQSPRRLIYLVSKLDGVPDFSGSGSGTDFTL  
KISRVEAEDVGVYYCWQGTHTFPYTFGGGTLEIKR

서열 번호 149 인간 생식선 서열 IGHV1-69-2\*01

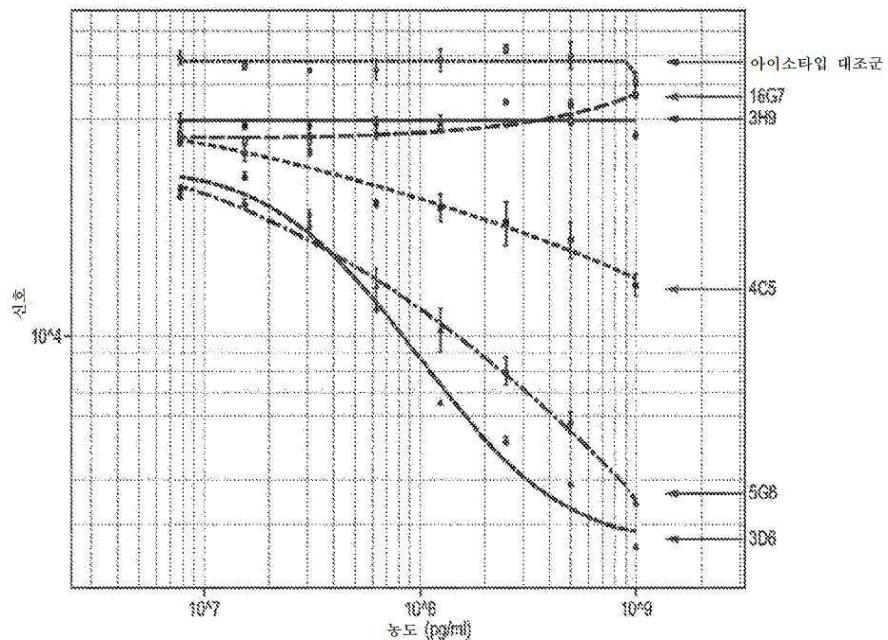
EVQLQQSGAELVRPGALVKLSCKASGFNIKDYIHWVKQRPEQGLEWIGWIDPENGETVYDPKFQGKASITSDTSSN  
TAYLQLRSLTSEDTAVYYSTSLDFWGQGTSVTVSS

[0845]

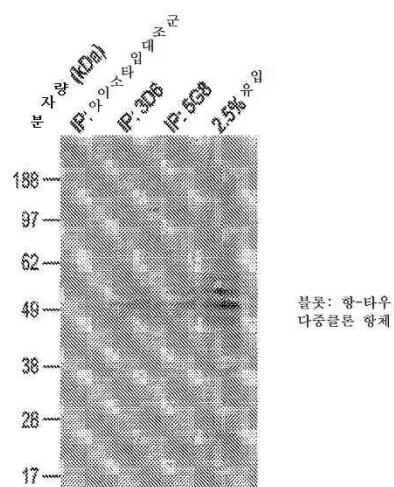
**도면****도면1****도면2**

명칭	$k_g (M^{-1}s^{-1})$	$k_d (s^{-1})$	$K_D (nM)$
3D6	$2.58 \times 10^6$	$1.19 \times 10^{-3}$	0.46
1H8	$5.07 \times 10^6$	$5.61 \times 10^{-3}$	11.1
3H9	$4.71 \times 10^6$	$1.41 \times 10^{-3}$	3.0
5G8	$3.75 \times 10^6$	$2.54 \times 10^{-3}$	6.78
6D2	$3.83 \times 10^6$	$3.18 \times 10^{-3}$	8.29
7G8	$5.76 \times 10^6$	$3.32 \times 10^{-3}$	5.77
8A4	$5.99 \times 10^6$	$2.27 \times 10^{-3}$	3.8

도면3



도면4



## 도면5a

	10	20	30	40	
5G8-VH	E V Q L Q Q S G A E L V R S G A S V R L S C T A S G F N I K D Y Y M H W V R Q R				
aDabi-Fab2b-VH	Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G F N I K D Y Y M H W V R Q A	40			
hu5G8-VH_v1	Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G F N I K D Y Y M H W V R Q A	40			
hu5G8-VH_v2	Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G F N I K D Y Y M H W V R Q A	40			
hu5G8-VH_v3	E V Q L V Q S A E V K K P G A S V K V S C K A S G F N I K D Y Y M H W V R Q A	40			
hu5G8-VH_v4	E V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G F N I K D Y Y M H W V R Q A	40			
hu5G8-VH_v5	E V Q L V Q S G A E L V K P G A S V R L S C K A S G F N I K D Y Y M H W V R Q A	40			
hu5G8-VH_v6	E V Q L V Q S G A E L V K P G A S V R L S C K A A S G F N I K D Y Y M H W V R Q A	40			
hu5G8-VH_v7	Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G F N I K D Y Y M H W V R Q A	40			
hu5G8-VH_v8	E V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G F N I K D Y Y M H W V R Q A	40			
	50	60	70	80	
5G8-VH	P E Q G L E W I G W I D P E N G D T V Y A P K F Q G K A T M T S D T S S N T A Y				
aDabi-Fab2b-VH	P G Q G L E W M G W I D P E N G D T V Y A P K F Q G K A T M T R D T S T S T A Y	80			
hu5G8-VH_v1	P G Q G L E W M G W I D P E N G D T V Y A P K F Q G K A T M T R D T S T S T A Y	80			
hu5G8-VH_v2	P G Q G L E W I G W I D P E N G D T V Y A P K F Q G K A T M T S D T S T S T A Y	80			
hu5G8-VH_v3	P G Q G L E W I G W I D P E N G D T V Y A P K F Q G K A T M T S D T S T S T A Y	80			
hu5G8-VH_v4	P G Q G L D W I G W I D P E N G D T V Y A P K F Q G K A T M T S D T S T S T A Y	80			
hu5G8-VH_v5	P G Q G L D W I G W I D P E N G D T V Y A P K F Q G K A T M T S D T S T N T A Y	80			
hu5G8-VH_v6	P G Q G L D W I G W I D P E N G D T V Y A P K F Q G R V T M T R D T S T S T V Y	80			
hu5G8-VH_v7	P G Q G L D W I G W I D P E N G D T V Y A P K F Q G R V T M T S D T S T S T V Y	80			
hu5G8-VH_v8	P G Q G L D W I G W I D P E N G D T V Y A P K F Q G R V T M T S D T S T S T V Y	80			

## 도면5b

	90	100	110		
5G8-VH	L H L S S L T S E D T A V Y Y C S P - - - - - L D F W G Q G T T L T V S S				
aDabi-Fab2b-VH	M E L S S L R S E D T A V Y Y C T I G T S G Y D Y F D Y W G Q G T L V T V S S	119 (서열 번호 28)			
hu5G8-VH_v1	M E L S S L R S E D T A V Y Y C T I - - - - - L D F W G Q G T L V T V S S	112 (서열 번호 33)			
hu5G8-VH_v2	M E L S S L R S E D T A V Y Y C S P - - - - - L D F W G Q G T L V T V S S	112 (서열 번호 34)			
hu5G8-VH_v3	M E L S S L R S E D T A V Y Y C S P - - - - - L D F W G Q G T L V T V S S	112 (서열 번호 35)			
hu5G8-VH_v4	M E L S S L R S E D T A V Y Y C S P - - - - - L D F W G Q G T L V T V S S	112 (서열 번호 36)			
hu5G8-VH_v5	M E L S S L R S E D T A V Y Y C S P - - - - - L D F W G Q G T L V T V S S	112 (서열 번호 37)			
hu5G8-VH_v6	L E L S S L R S E D T A V Y Y C S P - - - - - L D F W G Q G T L V T V S S	112 (서열 번호 38)			
hu5G8-VH_v7	M E L S S L R S E D T A V Y Y C A R - - - - - L D F W G Q G T L V T V S S	112 (서열 번호 39)			
hu5G8-VH_v8	M E L S S L R S E D T A V Y Y C S P - - - - - L D F W G Q G T L V T V S S	112 (서열 번호 40)			

## 도면6a

	10	20	30	40	
5G8-VL	D V V M T Q T P L T L S V T I G Q P A S I S C K S S Q S L L D S D G K T Y L N W	40			
aDabi-Fab2b-VL	D I V M T Q T P L S L S V T P G Q P A S I S C R S S Q S I V H S D G N I Y L E W	40			
hu5G8-VL_v1	D I V M T Q T P L S L S V T P G Q P A S I S C K S S Q S L L D S D G K T Y L N W	40			
hu5G8-VL_v2	D V V M T Q T P L S L S V T P G Q P A S I S C K S S Q S L L D S D G K T Y L N W	40			
hu5G8-VL_v3	D V V M T Q T P L S L S V T P G Q P A S I S C K S S Q S L L D S D G K T Y L N W	40			
hu5G8-VL_v4	D V V M T Q T P L S L S V T P G Q P A S I S C K S S Q S L L D S D G K T Y L N W	40			
hu5G8-VL_v5	D I V M T Q T P L S L S V T P G Q P A S I S C K S S Q S L L D S D G K T Y L N W	40			
hu5G8-VL_v6	D V V M T Q T P L S L S V T P G Q P A S I S C K S S Q S L L D S D G K T Y L N W	40			
	50	60	70	80	
5G8-VL	L L Q R P G Q S P K R L I Y L V S K L D S G V P D R F T G S G S G C T D F T L K I	80			
aDabi-Fab2b-VL	Y L Q K P G Q S P K L L I Y K V S Y R F S G V P D R F S G S G S G T G F T L K I	80			
hu5G8-VL_v1	Y L Q K P G Q S P K L L I Y L V S K L D S G V P D R F S G S G S G T G F T L K I	80			
hu5G8-VL_v2	L L Q K P G Q S P K R L I Y L V S K L D S G V P D R F S G S G S G T G F T L K I	80			
hu5G8-VL_v3	L L Q K P G Q S P K R L I Y L V S K L D S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I	80			
hu5G8-VL_v4	L L Q K P G Q S P K R L I Y L V S K L D S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I	80			
hu5G8-VL_v5	Y L Q K P G Q S P Q L L I Y L V S K L D S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I	80			
hu5G8-VL_v6	L L Q K P G Q S P Q R L I Y L V S K L D S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I	80			

## 도면6b

	90	100	110	
5G8-VL	R R V E A E D L G V Y Y C W Q G T L F P Y T E G G G T K L E I K			112 (서열 번호 8)
aDabi-Fab2b-VL	S R V E A E D V G V Y Y C F Q A S H V P Y T F G G G T K L E I K			112 (서열 번호 31)
hu5G8-VL_v1	S R V E A E D V G V Y Y C W Q G T L F P Y T F G G G T K L E I K			112 (서열 번호 41)
hu5G8-VL_v2	S R V E A E D V G V Y Y C W Q G T L F P Y T F G G G T K L E I K			112 (서열 번호 42)
hu5G8-VL_v3	S R V E A E D V G V Y Y C W Q G T L F P Y T F G G G T K L E I K			112 (서열 번호 43)
hu5G8-VL_v4	S R V E A E D V G V Y Y C W Q G T L F P Y T F G G G T K L E I K			112 (서열 번호 44)
hu5G8-VL_v5	S R V E A E D V G V Y Y C W Q G T L F P Y T F G G G T K L E I K			112 (서열 번호 45)
hu5G8-VL_v6	S R V E A E D V G V Y Y C W Q G T L F P Y T F G G G T K L E I K			112 (서열 번호 46)

## 도면7

	10	20	30	40	
6A10VH 단백질	B V Q L Q Q S G A E L V R S G A S V K L S C T A S G L N I K D Y Y I H W V K Q R				40
ACR16112 VH	Q V Q L Q E S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G L N I K D Y Y I H W V R Q A				40
hu6A10VH_v1	Q V Q L Q E S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G L N I K D Y Y I H W V R Q A				40
hu6A10VH_v2	Q V Q L Q E S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G L N I K D Y Y I H W V R Q A				40
hu6A10VH_v3	Q V Q L Q E S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G L N I K D Y Y I H W V R Q A				40
	50	60	70	80	
6A10VH 단백질	P E Q G L E W I G W I D P E N D D T E Y A P K F Q G R A T L T T D T S S N T A Y				80
ACR16112 VH	P G Q G L E W W M G W I N P N S G D T N Y A Q K F Q G R V T T T R D T S I S T A Y				80
hu6A10VH_v1	P G Q G L E W I G W I D P E N D D T E Y A P K F Q G R V T T T R D T S I S T A Y				80
hu6A10VH_v2	P G Q G L E W I G W I D P E N D D T E Y A P K F Q G R V T T T R D T S I S T A Y				80
hu6A10VH_v3	P G Q G L E W I G W I D P E N D D T E Y A P K F Q G R V T T T R D T S I S T A Y				80
	90	100	110		
6A10VH 단백질	L Q L S S L T S E D T A V Y Y C T P - - - L D Y W G Q G T S V T V S S				112 (서열 번호 63)
ACR16112 VH	M E L S R L R S D D D T A V Y Y C A R L A A R P L D Y W G Q G T L V T V S S				117 (서열 번호 81)
hu6A10VH_v1	M E L S R L R S D D D T A V Y Y C A R - - - L D Y W G Q G T L V T V S S				112 (서열 번호 85)
hu6A10VH_v2	M E L S R L R S D D D T A V Y Y C A R - - - L D Y W G Q G T L V T V S S				112 (서열 번호 86)
hu6A10VH_v3	L E L S R L R S D D D T A V Y Y C A R - - - L D Y W G Q G T L V T V S S				112 (서열 번호 87)

## 도면8

	10	20	30	40	
6A10VL 단백질	D V V M T Q T P L T L S V T I G Q P A S I S C K S S Q S L L D S D G K T Y L N W				40
ABC66863VL	D I V M T Q S P L S L P V T L G Q P A S I S C R S S Q S L V Y S D G N T Y L N W				40
hu6A10VL_v1	D I V M T Q S P L S L P V T L G Q P A S I S C K S S Q S L L D S D G K T Y L N W				40
hu6A10VL_v2	D I V M T Q S P L S L P V T L G Q P A S I S C K S S Q S L L D S D G K T Y L N W				40
hu6A10VL_v3	D I V M T Q S P L S L S V T L G E P A S I S C K S S Q S L L D S D G K T Y L N W				40
	50	60	70	80	
6A10VL 단백질	L L Q R P G Q S P K R L I Y L V S K L D S G V P D R F T G S G S G T D F T L K I				80
ABC66863VL	F Q Q R P G Q S P R R L I Y K V S N R D S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I				80
hu6A10VL_v1	F Q Q R P G Q S P R R L I Y L V S K L D S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I				80
hu6A10VL_v2	F Q Q R P G Q S P R R L I Y L V S K L D S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I				80
hu6A10VL_v3	F Q Q R P G Q S P R R L I Y L V S K L D S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I				80
	90	100	110		
6A10VL 단백질	S R V E A E D L G V Y Y C W Q G T H F P Y T F G G G T K L E I K				112 (서열 번호 64)
ABC66863VL	S R V E A E D V G V Y Y C M Q G T H R P L T F G G G T K V E I K				112 (서열 번호 83)
hu6A10VL_v1	S R V E A E D V G V Y Y C W Q G T H F P Y T F G G G T K V E I K				112 (서열 번호 88)
hu6A10VL_v2	S R V E A E D V G V Y Y C W Q G T H F P Y T F G G G T K V E I K				112 (서열 번호 89)
hu6A10VL_v3	S R V E A E D V G V Y Y C W Q G T H F P Y T F G G G T K V E I K				112 (서열 번호 90)

## 도면9

	10	20	30	40	
8A4-VH ADU57742	E V Q L Q Q S G A E L V R P G A L V K L S C K A S G F N I K D Y Y I H W V K Q R				40
8A4VH_v1	Q V Q L Q Q S G A E V K K P G S S V K V S C K A S G G T F S S N P V S W V R Q A				40
8A4VH_v2	Q V Q L Q Q S G A E V V K P G G S S V K V S C K A S G F N I K D Y Y I H W V R Q A				40
8A4VH_v3	Q V Q L Q Q S G A E V V K P G G S S V K L S C K A S G F N I K D Y Y I H W V R Q A				40
	50	60	70	80	
8A4-VH ADU57742	P E Q G L E W I G W I D P E N G D T V Y D P Q F Q D K A N I T A D T S S N T A Y				80
8A4VH_v1	P G Q G L E W M G G I I P F A Q K V L G A Q R V R D R I N I T A D T S T S T A Y				80
8A4VH_v2	P G Q G L E W M G W I D P E N G D T V Y D P Q F Q D R I N I T A D T S T S T A Y				80
8A4VH_v3	P G Q G L E W I G W I D P E N G D T V Y D P Q F Q D R I T I T A D T S T S T A Y				80
	90	100	110		
8A4-VH ADU57742	L Q L S S L T S E G T A V Y Y C S T - - - - - L D F W G Q G T T L T V S S				112 (서열 번호 91)
8A4VH_v1	M E L S G L R S D D T A V Y Y C A T G Q Q L Y S L H Y W G Q G T L V T V S S				118 (서열 번호 110)
8A4VH_v2	M E L S G L R S D D T A V Y Y C S T - - - - - L D F W G Q G T L V T V S S				112 (서열 번호 113)
8A4VH_v3	M E L S G L R S E D T A V Y Y C S T - - - - - L D F W G Q G T L V T V S S				112 (서열 번호 114)
	M E L S G L R S D D T A V Y Y C A T - - - - - L D F W G Q G T L V T V S S				112 (서열 번호 115)

## 도면10

	10	20	30	40	
8A4VL 단백질 ABA26100	D V V M T Q T P L T L S V T I G Q P A S I S C K S S Q S L L D S D G K T Y L N W				40
8A4VL_v1	D I V M T Q S P L S L S V T L Q G P A S I S C R S S Q S L V Y S D G S T W L N W				40
8A4VL_v2	D I V M T Q S P L S L S V T L Q G P A S I S C K S S Q S L L D S D G K T Y L N W				40
8A4VL_v3	D V V M T Q S P L S L S V T L Q E P A S I S C K S S Q S L L D S D G K T Y L N W				40
	50	60	70	80	
8A4VL 단백질 ABA26100	L L Q R P G Q S P K R L I Y L V S K L D S G V P D R F T G S G S G T D F T L K I				80
8A4VL_v1	F Q Q R P G Q S P R R L I Y D V S T R D S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I				80
8A4VL_v2	F Q Q R P G Q S P R R L I Y L V S K L D S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I				80
8A4VL_v3	L Q R P G Q S P R R L I Y L V S K L D S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I				80
	90	100	110		
8A4VL 단백질 ABA26100	S R V E A E D L G V Y Y C W Q G T H F P C T F G G G T K L E I K				112 (서열 번호 92)
8A4VL_v1	S R V E A E D V G V Y Y C M Q F I D W P H T F G Q G T K L E I K				112 (서열 번호 112)
8A4VL_v2	S R V E A E D V G V Y Y C W Q G T H F P C T F G Q G T K L E I K				112 (서열 번호 116)
8A4VL_v3	S R V E A E D V G V Y Y C W Q G T H F P C T F G Q G T K L E I K				112 (서열 번호 117)
	S R V E A E D V G V Y Y C W Q G T H F P C T F G Q G T K L E I K				112 (서열 번호 118)

## 도면11

	10	20	30	40	
7G6VH 단백질 3U0T_VH	E V Q L Q Q S G A E L V R P G A L V K L S C K A S G F N I K D Y Y I H W V K Q R				40
hu7G6VHv1	Q V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K A S G Y Y T E A Y Y I H W V R Q A				40
hu7G6VHv2	Q V Q L V Q S G A E V V K P G A S V K L S C K A S G F N I K D Y Y I H W V R Q A				40
	50	60	70	80	
7G6VH 단백질 3U0T_VH	P E Q G L E W I G W I D P E N G E T V Y D P K F Q G K A S I T S D T S S N T A Y				80
hu7G6VHv1	P G Q G L E W M G R I D P A T G N T K Y A P R L Q D R V T M T R D T S T S T V Y				80
hu7G6VHv2	P G Q G L E W M G W I D P E N G E T V Y D P K F Q G R V T I T R D T S T N T A Y				80
	90	100	110		
7G6VH 단백질 3U0T_VH	L Q L R S L T S E D T A V Y Y S T S L D - - - F W G Q G T S V T V S S				112
hu7G6VHv1	M E L S S L R S E D T A V Y Y S T S L D - - - F W G Q G T T V T V S S				116
hu7G6VHv2	L Q L S S L R S E D T A V Y Y S T S L D - - - F W G Q G T T V T V S S				112
	L Q L S S L R S E D T A V Y Y S T S L D - - - F W G Q G T T V T V S S				112

## 도면 12a

	10	20	30	40	
7G6VL 단백질	D V V M T Q T P L T L S V T I G Q P A S I S C K S T Q S L L D S D G K T Y L N W				
3U0T VL	D V V M T Q S P L S L P V T L G Q P A S I S C K S S Q S L L Y S D A K T Y L N W				40
hu7G6VLv1	D V V M T Q S P L S L S V T L G Q P A S I S C K S T Q S L L D S D G K T Y L N W				40
hu7G6VLv2	D V V M T Q S P L S L S V T L G Q P A S I S C K S T Q S L L D S D G K T Y L N W				40
hu7G6VLv3	D V V M T Q S P L S L S V T L G Q P A S I S C K S T Q S L L D S D G K T Y L N W				40
hu7G6VLv4	D V V M T Q S P L S L S V T L G Q P A S I S C K S T Q S L L D S D G K T Y L N W				40
hu7G6VLv5	D V V M T Q S P L S L S V T L G Q P A S I S C K S T Q S L L D S D G K T Y L N W				40
hu7G6VLv6	D V V M T Q S P L S L S V T L G Q P A S I S C K S T Q S L L D S D G K T Y L N W				40
hu7G6VLv7	D V V M T Q S P L S L S V T L G Q P A S I S C K S T Q S L L D S D G K T Y L N W				40
hu7G6VLv8	D V V M T Q S P L S L S V T L G Q P A S I S C K S T Q S L L D S D G K T Y L N W				40
	50	60	70	80	
7G6VL 단백질	L L Q R P G Q S P K R L I Y L V S K L D S G V P D R F T G S G S G T D F T L K I				80
3U0T VL	F Q Q R P G Q S P R R L I Y Q I S R L D P G V P D R F S G S G S G T D F T L K I				80
hu7G6VLv1	F Q Q R P G Q S P R R L I Y L V S K L D S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I				80
hu7G6VLv2	F L Q R P G Q S P R R L I Y L V S K L D S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I				80
hu7G6VLv3	I L Q Q R P G Q S P R R L I Y L V S K L D S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I				80
hu7G6VLv4	L L Q R P G Q S P R R L I Y L V S K L D S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I				80
hu7G6VLv5	F Q Q R P G Q S P K R L I Y L V S K L D S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I				80
hu7G6VLv6	L L Q R P G Q S P K R L I Y L V S K L D S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I				80
hu7G6VLv7	F Q Q R P G Q S P R R L I Y L V S K L D S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I				80
hu7G6VLv8	L L Q R P G Q S P R R L I Y L V S K L D S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I				80

## 도면 12b

	90	100	110	
7G6VL 단백질	S R V E A E D L G V Y Y C W Q G T H F P Y T F G G G T K L E I K R			112 (시열 번호 120)
3U0T VL	S R V E A E D V G V Y Y C L Q G T H Y P V L F G Q G T R L E I K R			113 (시열 번호 138)
hu7G6VLv1	S R V E A E D V G V Y Y C W O G T H F P Y T F G Q G T K L E I K R			113 (시열 번호 141)
hu7G6VLv2	S R V E A E D V G V Y Y C W Q G T H F P Y T F G Q G T K L E I K R			113 (시열 번호 142)
hu7G6VLv3	S R V E A E D V G V Y Y C W Q G T H F P Y T F G Q G T K L E I K R			113 (시열 번호 143)
hu7G6VLv4	S R V E A E D V G V Y Y C W Q G T H F P Y T F G Q G T K L E I K R			113 (시열 번호 144)
hu7G6VLv5	S R V E A E D V G V Y Y C W Q G T H F P Y T F G Q G T K L E I K R			113 (시열 번호 145)
hu7G6VLv6	S R V E A E D V G V Y Y C W Q G T H F P Y T F G Q G T K L E I K R			113 (시열 번호 146)
hu7G6VLv7	S R V E A E D V G V Y Y C W Q G T H F P Y T F G Q G T K L E I K R			113 (시열 번호 147)
hu7G6VLv8	S R V E A E D V G V Y Y C W Q G T H F P Y T F G Q G T K L E I K R			113 (시열 번호 148)

## 서 열 목 록

## SEQUENCE LISTING

&lt;110&gt; Prothena Biosciences Ltd.

&lt;120&gt; Antibodies Recognizing Tau

&lt;130&gt; WO2018/204546

&lt;140&gt; PCT/US2018/030739

&lt;141&gt; 2018-05-02

&lt;150&gt; US 62/500,427

&lt;151&gt; 2017-05-02

&lt;150&gt; US 62/580,408

&lt;151&gt; 2017-11-01

&lt;160&gt; 149

&lt;170&gt; PatentIn version 3.5

&lt;210&gt; 1

&lt;211&gt; 441

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 1

Met Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly

1 5 10 15

Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His

20 25 30

Gln Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp Ala Gly Leu Lys Glu Ser Pro Leu

35 40 45

Gln Thr Pro Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr Ser

50 55 60

Asp Ala Lys Ser Thr Pro Thr Ala Glu Asp Val Thr Ala Pro Leu Val

65 70 75 80

Asp Glu Gly Ala Pro Gly Lys Gln Ala Ala Ala Gln Pro His Thr Glu

85 90 95

Ile Pro Glu Gly Thr Thr Ala Glu Glu Ala Gly Ile Gly Asp Thr Pro

100 105 110

Ser Leu Glu Asp Glu Ala Ala Gly His Val Thr Gln Ala Arg Met Val

115 120 125

Ser Lys Ser Lys Asp Gly Thr Gly Ser Asp Asp Lys Lys Ala Lys Gly

130 135 140

Ala Asp Gly Lys Thr Lys Ile Ala Thr Pro Arg Gly Ala Ala Pro Pro

145 150 155 160

Gly Gln Lys Gly Gln Ala Asn Ala Thr Arg Ile Pro Ala Lys Thr Pro

165 170 175

Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly Glu Pro Pro Lys Ser Gly

180 185 190

Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser

195 200 205

Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro Pro Thr Arg Glu Pro Lys

210 215 220

Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro Ser Ser Ala Lys

225	230	235	240
Ser Arg Leu Gln Thr Ala Pro Val Pro Met Pro Asp Leu Lys Asn Val			
245	250	255	
Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His Gln Pro Gly Gly			
260	265	270	
Gly Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln			
275	280	285	
Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly			
290	295	300	
Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser Lys Val Thr Ser			
305	310	315	320
Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro Gly Gly Gln			
325	330	335	
Val Glu Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp Phe Lys Asp Arg Val Gln Ser			
340	345	350	
Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly Gly Asn			
355	360	365	
Lys Lys Ile Glu Thr His Lys Leu Thr Phe Arg Glu Asn Ala Lys Ala			
370	375	380	
Lys Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser			
385	390	395	400
Gly Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr Gly Ser			
405	410	415	
Ile Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala Asp Glu Val			
420	425	430	
Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu			
435	440		
<210> 2			
<211> 412			
<212> PRT			
<213> Homo sapiens			
<400> 2			

Met Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly

1 5 10 15

Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His

20 25 30

Gln Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp Ala Gly Leu Lys Glu Ser Pro Leu

35 40 45

Gln Thr Pro Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Thr Pro Ser Leu Glu Asp Glu Ala Ala Gly His Val Thr Gln Ala

85 90 95

Arg Met Val Ser Lys Ser Lys Asp Gly Thr Gly Ser Asp Asp Lys Lys

100 105 110

Ala Lys Gly Ala Asp Gly Lys Thr Lys Ile Ala Thr Pro Arg Gly Ala

115 120 125

Ala Pro Pro Gly Gln Lys Gly Gln Ala Asn Ala Thr Arg Ile Pro Ala

130 135 140

Lys Thr Pro Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly Glu Pro Pro

145 150 155 160

Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr

165 170 175

Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro Pro Thr Arg

180 185 190

Glu Pro Lys Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro Ser

195 200 205

Ser Ala Lys Ser Arg Leu Gln Thr Ala Pro Val Pro Met Pro Asp Leu

210 215 220

Lys Asn Val Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His Gln

225 230 235 240

Pro Gly Gly Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser

245	250	255
Asn Val Gln Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asn Ile Lys His Val Pro		
260	265	270
Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser Lys		
275	280	285
Val Thr Ser Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro Gly		
290	295	300
Gly Gly Gln Val Glu Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp Phe Lys Asp Arg		
305	310	315
Val Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly		
325	330	335
Gly Gly Asn Lys Lys Ile Glu Thr His Lys Leu Thr Phe Arg Glu Asn		
340	345	350
Ala Lys Ala Lys Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro		
355	360	365
Val Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser		
370	375	380
Thr Gly Ser Ile Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala		
385	390	395
Asp Glu Val Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu		
405	410	
<210> 3		
<211> 383		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 3		
Met Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly		
1	5	10
Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His		
20	25	30
Gln Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp Ala Gly Leu Lys Ala Glu Glu Ala		

35	40	45
----	----	----

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

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

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

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

Lys Asp Arg Val Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His  
 290 295 300

Val Pro Gly Gly Gly Asn Lys Lys Ile Glu Thr His Lys Leu Thr Phe  
 305 310 315 320

Arg Glu Asn Ala Lys Ala Lys Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr  
 325 330 335

Lys Ser Pro Val Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn  
 340 345 350

Val Ser Ser Thr Gly Ser Ile Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala  
 355 360 365

Thr Leu Ala Asp Glu Val Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu  
 370 375 380

<210> 4

<211> 410

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Met Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly  
 1 5 10 15

Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His  
 20 25 30

Gln Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp Ala Gly Leu Lys Glu Ser Pro Leu

35 40 45

Gln Thr Pro Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr Ser  
 50 55 60

Asp Ala Lys Ser Thr Pro Thr Ala Glu Asp Val Thr Ala Pro Leu Val  
 65 70 75 80

Asp Glu Gly Ala Pro Gly Lys Gln Ala Ala Ala Gln Pro His Thr Glu  
 85 90 95

Ile Pro Glu Gly Thr Thr Ala Glu Glu Ala Gly Ile Gly Asp Thr Pro

100 105 110

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

355	360	365
Ser Gly Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr Gly		
370	375	380
Ser Ile Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala Asp Glu		
385	390	395
Val Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu		400
405	410	

&lt;210&gt; 5

&lt;211&gt; 381

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 5

Met Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly

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

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

130	135	140	
Lys Thr Pro Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly Glu Pro Pro			
145	150	155	160

Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr  
 165 170 175  
 Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro Pro Thr Arg  
 180 185 190  
 Glu Pro Lys Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro Ser  
 195 200 205  
 Ser Ala Lys Ser Arg Leu Gln Thr Ala Pro Val Pro Met Pro Asp Leu  
 210 215 220  
 Lys Asn Val Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His Gln  
 225 230 235 240  
 Pro Gly Gly Lys Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser  
 245 250 255  
 Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro  
 260 265 270  
 Gly Gly Gly Gln Val Glu Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp Phe Lys Asp  
 275 280 285  
 Arg Val Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro  
 290 295 300  
 Gly Gly Gly Asn Lys Lys Ile Glu Thr His Lys Leu Thr Phe Arg Glu  
 305 310 315 320  
 Asn Ala Lys Ala Lys Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser  
 325 330 335  
 Pro Val Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn Val Ser  
 340 345 350  
 Ser Thr Gly Ser Ile Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu  
 355 360 365  
 Ala Asp Glu Val Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu  
 370 375 380  
 <210> 6  
 <211> 352  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 6

Met Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly

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

His Lys Pro Gly Gly Gln Val Glu Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp  
 245 250 255  
 Phe Lys Asp Arg Val Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr

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

325 330 335  
 Ala Thr Leu Ala Asp Glu Val Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu  
 340 345 350

&lt;210&gt; 7

&lt;211&gt; 112

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthesized

&lt;400&gt; 7

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

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

85                    90                    95

Ser Pro Leu Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

100                    105                    110

<210> 8

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 8

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

1                    5                    10                    15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20                    25                    30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser

35                    40                    45

Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro

50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80

Arg Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly

85                    90                    95

Thr Leu Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100                    105                    110

Arg

<210> 9

<211> 393

<212> DNA

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 9

atgaaatgca gctgggtcat cttttcctg atggcagttgg ttataggaat caattcagag                    60

gttcagctgc agcagtctgg ggcagagctt gtgaggtag gggcctcagt caggttgtcc 120  
 tgcacagctt ctggctcaa cattaaggac tactatatgc actgggttag gcagaggcct 180  
 gaacaggccc tggagtggat tggatggatt gatcctgaga atggtgatac tgtatatgcc 240  
 ccgaagtcc agggcaaggc cactatgact tcagacacat cttccaacac agcctaccgt 300

cacccagca gcctgacatc tgaagacact gccgtctatt actgttagccc cttgacttc 360  
 tggggccaag gcaccactct cacagtctcc tca 393

&lt;210&gt; 10

&lt;211&gt; 399

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthesized

&lt;400&gt; 10

atgatgagtc ctgcccagtt cctgtttctg ttagtactct ggattcggga aaccaacgg 60  
 gatgttgtga tgacccagac tccactcaact ttgtcggtta ccattggaca accagcctcc 120  
 atctcttgca agtcaagtca gagcctctaata gatagtgtatg gaaagacata tttgaattgg 180  
 ttgttacaga gcccaggcca gtctccaaag cgctaatct atctggtgta taaactggac 240

tctggagtcc ctgacaggtt cactggcagt ggatcaggga cagattcac actgaaaatc 300  
 cgcagagtgg aggctgagga ttgggagtt tattattgtt ggcaaggtac acttttccg 360  
 tacacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaaacgg 399

&lt;210&gt; 11

&lt;211&gt; 10

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthesized

&lt;400&gt; 11

Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr Tyr Met His

1 5 10

&lt;210&gt; 12

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthesized

&lt;400&gt; 12

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

1	5	10	15
Gly			

<210> 13

<400> 13

000

<210> 14

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 14

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn

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

<210> 15

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 15

Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser

1	5		
---	---	--	--

<210> 16

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 16

Trp Gln Gly Thr Leu Phe Pro Tyr Thr

1	5		
---	---	--	--

<210> 17

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 17

Asp Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 18

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 18

Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr

1 5

<210> 19

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 19

Lys Asp Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 20

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 20

Asp Pro Glu Asn Gly Asp

1 5

<210> 21

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 21

Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Val

1 5 10

<210> 22

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 22

Trp Ile Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Val

1 5 10

<210> 23

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 23

Ser Pro Leu Asp

1

<210> 24

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 24

Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu

1 5

<210> 25

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 25

Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp

1 5 10

<210> 26

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 26

Trp Gln Gly Thr Leu Phe Pro Tyr

1 5

<210> 27

<211> 114

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 27

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Ser Gly Asn Ser Glu Tyr Ala Pro Arg Phe

50 55 60

Gln Gly Lys Ala Thr Met Thr Ala Asp Thr Leu Ser Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Asn Ala Asp Leu His Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 28

&lt;211&gt; 119

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 28

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

35 40 45

Gly Glu Thr Asn Pro Arg Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser 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 Ile Gly Thr Ser Gly Tyr Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

&lt;210&gt; 29

&lt;211&gt; 98

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 29

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50	55	60	
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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			

<code>&lt;210&gt; 30</code>		
<code>&lt;211&gt; 112</code>		
<code>&lt;212&gt; PRT</code>		
<code>&lt;213&gt; Mus musculus</code>		
<code>&lt;400&gt; 30</code>		
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Ile Gly		

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

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

<code>&lt;210&gt; 31</code>		
<code>&lt;211&gt; 112</code>		
<code>&lt;212&gt; PRT</code>		
<code>&lt;213&gt; Homo sapiens</code>		
<code>&lt;400&gt; 31</code>		
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly		

1	5	10	15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser			
20	25	30	
Asp Gly Asn Ile Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser			
35	40	45	
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Tyr Arg Phe Ser Gly Val Pro			
50	55	60	
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Lys Ile			
65	70	75	80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Ala			
85	90	95	
Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
100	105	110	
<210> 32			
<211> 100			
<212> PRT			
<213> Homo sapiens			
<400> 32			
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly			
1	5	10	15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser			
20	25	30	
Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser			
35	40	45	
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Ser Arg Phe Ser Gly Val Pro			
50	55	60	
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			
65	70	75	80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly			
85	90	95	
Ile His Leu Pro			

100

<210> 33

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 33

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 Phe Asn Ile Lys Asp Tyr  
 20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Val Tyr Ala Pro Lys Phe  
 50 55 60

Gln Gly Lys Ala Thr Met Thr Arg 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 Ile Leu Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

100 105 110

<210> 34

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 34

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 Phe Asn Ile Lys Asp Tyr  
 20 25 30

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

35	40	45
----	----	----

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Val Tyr Ala Pro Lys Phe  
 50                    55                    60  
 Gln Gly Lys Ala Thr Met Thr Ser Asp Thr Ser Thr Ser 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  
 Ser Pro Leu Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 100                  105                  110

&lt;210&gt; 35

&lt;211&gt; 112

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthesized

&lt;400&gt; 35

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 Phe Asn Ile Lys Asp Tyr  
 20                  25                  30  
 Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile  
 35                  40                  45  
 Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Val Tyr Ala Pro Lys Phe

50	55	60
----	----	----

Gln Gly Lys Ala Thr Met Thr Ser Asp Thr Ser Thr Ser 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  
 Ser Pro Leu Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 100                105                110

&lt;210&gt; 36

&lt;211&gt; 112

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthesized

&lt;400&gt; 36

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 Phe Asn Ile Lys Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Val Tyr Ala Pro Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Lys Ala Thr Met Thr Ser 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

Ser Pro Leu Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

100 105 110

&lt;210&gt; 37

&lt;211&gt; 112

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthesized

&lt;400&gt; 37

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

1 5 10 15

Ser Val Arg Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Val Tyr Ala Pro Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Lys Ala Thr Met Thr Ser Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr

65                    70                    75                    80

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

85                    90                    95

Ser Pro Leu Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

100                    105                    110

<210> 38

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 38

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

1                    5                    10                    15

Ser Val Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr

20                    25                    30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile

35                    40                    45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Val Tyr Ala Pro Lys Phe

50                    55                    60

Gln Gly Lys Ala Thr Met Thr Ser Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr

65                    70                    75                    80

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

85                    90                    95

Ser Pro Leu Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

100                    105                    110

<210> 39

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<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 Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Val Tyr Ala Pro Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Leu Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

100 105 110

<210> 40

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 40

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 Phe Asn Ile Lys Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Ile

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Val Tyr Ala Pro Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

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

Ser Pro Leu Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

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

<210> 41

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 41

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

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20	25	30
----	----	----

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35	40	45
----	----	----

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

50	55	60
----	----	----

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly

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

Thr Leu Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

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

<210> 42

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 42

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

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20	25	30
Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser		
35	40	45
Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro		
50	55	60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Lys Ile		
65	70	75
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly		
85	90	95
Thr Leu Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
100	105	110

&lt;210&gt; 43

&lt;211&gt; 112

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthesized

&lt;400&gt; 43

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly		
1	5	10
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser		
20	25	30
Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser		
35	40	45
Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp 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
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly		
85	90	95
Thr Leu Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
100	105	110

&lt;210&gt; 44

&lt;211&gt; 112

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthesized

&lt;400&gt; 44

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly

85 90 95

Thr Leu Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

&lt;210&gt; 45

&lt;211&gt; 112

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthesized

&lt;400&gt; 45

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

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro

50	55	60	
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			
65	70	75	80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly			
85	90	95	
Thr Leu Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
100	105	110	
<210> 46			
<211> 112			
<212> PRT			
<213> Artificial			
<220><223> Synthesized			
<400> 46			
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly			
1	5	10	15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser			
20	25	30	
Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser			
35	40	45	
Pro Gln Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro			
50	55	60	
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			
65	70	75	80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly			
85	90	95	
Thr Leu Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
100	105	110	
<210> 47			
<211> 131			
<212> PRT			
<213> Artificial			
<220><223> Synthesized			

&lt;400&gt; 47

Met Lys Cys Ser Trp Val Ile Phe Phe Leu Met Ala Val Val Ile Gly

1 5 10 15

Ile Asn Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg

20 25 30

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

35 40 45

Lys Asp Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu

50 55 60

Glu Trp Ile Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Val Tyr Ala

65 70 75 80

Pro Lys Phe Gln Gly Lys Ala Thr Met Thr Ser Asp Thr Ser Ser Asn

85 90 95

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

100 105 110

Tyr Tyr Cys Ser Pro Leu Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr

115 120 125

Val Ser Ser

130

&lt;210&gt; 48

&lt;211&gt; 132

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthesized

&lt;400&gt; 48

Met Met Ser Pro Ala Gln Phe Leu Phe Leu Val Leu Trp Ile Arg

1 5 10 15

Glu Thr Asn Gly Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser

20 25 30

Val Thr Ile Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser

35 40 45

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

50	55	60
Pro Gly Gln Ser Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp		
65	70	75
Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe		
85	90	95
Thr Leu Lys Ile Arg Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr		
100	105	110
Cys Trp Gln Gly Thr Leu Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Thr Lys		
115	120	125
Leu Glu Ile Lys		
130		
<210> 49		

<211> 131		
<212> PRT		
<213> Artificial		
<220><223> Synthesized		
<400> 49		
Met Lys Cys Ser Trp Val Ile Phe Phe Leu Met Ala Val Val Ile Gly		
1	5	10
Ile Asn Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg		
20	25	30
Ser Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Leu Asn Ile		
35	40	45
Lys Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu		

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

Tyr Tyr Cys Thr Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr

115 120 125

Val Ser Ser

130

<210> 50

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 50

Met Met Ser Pro Ala Gln Phe Leu Phe Leu Leu Val Leu Trp Ile Arg

1 5 10 15

Glu Thr Asn Gly Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser

20 25 30

Val Thr Ile Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

Pro Gly Gln Ser Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Cys Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys

115 120 125

Leu Glu Ile Lys Arg

130

<210> 51

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthesized

&lt;400&gt; 51

Met Lys Cys Ser Trp Val Ile Phe Phe Leu Met Ala Val Val Thr Gly

1 5 10 15

Val Asn Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg

20 25 30

Pro Gly Ala Leu Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Tyr Tyr Ser Thr Ser Leu Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr

115 120 125

Val Ser Ser

130

&lt;210&gt; 52

&lt;211&gt; 133

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthesized

&lt;400&gt; 52

Met Met Ser Pro Ala Gln Phe Leu Phe Leu Val Leu Trp Ile Arg

1 5 10 15

Glu Thr Asn Gly Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser

20 25 30

Val Thr Ile Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Thr Gln Ser

35 40 45

Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg  
 50 55 60  
 Pro Gly Gln Ser Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp

65 70 75 80  
 Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe  
 85 90 95  
 Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr  
 100 105 110  
 Cys Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys  
 115 120 125  
 Leu Glu Ile Lys Arg  
 130  
 <210>

> 53  
 <211> 131  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 <220><223> Synthesized  
 <400> 53

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

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

Tyr Tyr Cys Ser Thr Leu Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr

115 120 125

Val Ser Ser

130

<210> 54

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 54

Met Met Ser Pro Ala Gln Phe Leu Phe Leu Leu Val Leu Trp Asn Arg

1 5 10 15

Glu Thr Asn Gly Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser

20 25 30

Val Thr Ile Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

Pro Gly Gln Ser Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Cys Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Cys Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys

115 120 125

Leu Glu Ile Lys Arg

130

<210> 55

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 55

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

1 5 10 15

Leu Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Thr Leu Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

100 105 110

<210> 56

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 56

Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr Tyr Leu His

1 5 10

<210> 57

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 57

Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Val Tyr Asp Pro Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

&lt;210&gt; 58

&lt;400&gt; 58

000

&lt;210&gt; 59

&lt;211&gt; 113

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthesized

&lt;400&gt; 59

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

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Thr 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 Trp Gln Gly

85 90 95

Thr His Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

Arg

&lt;210&gt; 60

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthesized

&lt;400&gt; 60

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn

1 5 10 15

<210> 61

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 61

Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser

1 5

<210> 62

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 62

Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Tyr Thr

1 5

<210> 63

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 63

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Leu Asn Ile Lys Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Ala Pro Lys Phe

50 55 60

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

65	70	75	80
Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
Thr Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser			

100	105	110	
<210> 64			
<211> 112			
<212> PRT			
<213> Artificial			
<220><223> Synthesized			
<400> 64			
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser Val Thr Ile Gly			
1	5	10	15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser			
20	25	30	
Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser			
35	40	45	

50	55	60	
Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro			
Asp Arg Phe Thr 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 Trp Gln Gly			
85	90	95	
Thr His Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
100	105	110	

<210> 65			
<211> 10			
<212> PRT			
<213> Artificial			
<220><223> Synthesized			
<400> 65			
Gly Leu Asn Ile Lys Asp Tyr Tyr Ile His			

1 5 10

<210> 66

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 66

Trp Ile Asp Pro Glu Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Ala Pro Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 67

<400> 67

000

<210> 68

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Synthesized

<400> 68

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn

1 5 10 15

<210> 69

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 69

Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser

1 5

<210> 70

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 70

Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Tyr Thr

1 5

<210> 71

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 71

Asp Tyr Tyr Ile His

1 5

<210> 72

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 72

Gly Leu Asn Ile Lys Asp Tyr

1 5

<210> 73

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 73

Lys Asp Tyr Tyr Ile His

1 5

<210> 74

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 74

Asp Pro Glu Asn Asp Asp

1 5

<210> 75

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 75

Trp Ile Asp Pro Glu Asn Asp Asp Thr Glu

1 5 10

<210> 76

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 76

Trp Ile Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Asp Asp Thr Glu

1 5 10

<210> 77

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 77

Thr Pro Leu Asp

1

<210> 78

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 78

Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu

1 5

<210> 79

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 79

Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp

1 5 10

<210> 80

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 80

Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Tyr

1 5

<210> 81

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 81

Gln Val Gln Leu Gln Glu 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 Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85	90	95
Ala Arg Leu Ala Ala Arg Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu		
100	105	110
Val Thr Val Ser Ser		
115		
<210>		
> 82		
<211> 125		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 82		
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
1	5	10
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr		
20	25	30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
35	40	45
Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe		
50	55	60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr		
65	70	75
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Arg Ser Arg Arg Gly Tyr Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Ser Pro Glu		
100	105	110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser		
115	120	125
<210> 83		
<211> 112		
<212> PRT		
<213> Homo sapiens		
<400> 83		
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly		

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

&lt;210&gt; 84

&lt;211&gt; 112

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 84

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

&lt;210&gt; 85

&lt;211&gt; 112

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthesized

&lt;400&gt; 85

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Leu Asn Ile Lys Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Ala Pro Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

100 105 110

&lt;210&gt; 86

&lt;211&gt; 112

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthesized

&lt;400&gt; 86

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Leu Asn Ile Lys Asp Tyr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Ala Pro Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

100 105 110

<210> 87

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 87

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Leu Asn Ile Lys Asp Tyr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Asp Asp Thr Glu Tyr Ala Pro Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

100 105 110

<210> 88

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthesized

&lt;400&gt; 88

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

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly

85 90 95

Thr His Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

&lt;210&gt; 89

&lt;211&gt; 112

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthesized

&lt;400&gt; 89

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

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly

85 90 95

Thr His Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 90

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 90

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly

85 90 95

Thr His Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 91

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 91

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

1 5 10 15

Leu Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Val Tyr Asp Pro Gln Phe

50 55 60

Gln Asp Lys Ala Asn Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Thr Leu Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

100 105 110

<210> 92

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 92

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

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Thr 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 Trp Gln Gly

85 90 95

Thr His Phe Pro Cys Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 93

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 93

Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr Tyr Ile His

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

<210> 94

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 94

Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Val Tyr Asp Pro Gln Phe Gln

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

Asp

<210> 95

<400> 95

000

<210> 96

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 96

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn

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

<210> 97

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 97

Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser

1 5

<210> 98

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 98

Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Cys Thr

1 5

<210> 99

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 99

Asp Tyr Tyr Ile His

1 5

<210> 100

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 100

Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr

1 5

<210> 101

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 101

Lys Asp Tyr Tyr Ile His

1 5

<210> 102

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 102

Asp Pro Glu Asn Gly Asp

1 5

<210> 103

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 103

Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Val

1 5 10

<210> 104

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 104

Trp Ile Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Val

1 5 10

<210> 105

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 105

Ser Thr Leu Asp

1

&lt;210&gt; 106

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthesized

&lt;400&gt; 106

Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu

1 5

&lt;210&gt; 107

&lt;211&gt; 10

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthesized

&lt;400&gt; 107

Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp

1 5 10

&lt;210&gt; 108

&lt;211&gt; 8

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthesized

&lt;400&gt; 108

Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Cys

1 5

&lt;210&gt; 109

&lt;211&gt; 118

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt;

109

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

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

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

Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 110

<211> 118

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 110  
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Asn  
 20 25 30  
 Pro Val Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Phe Ala Gln Lys Val Leu Gly Ala Gln Arg Val  
 50 55 60

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

115  
<210> 111  
<211> 112  
<212> PRT  
<213> *Mus musculus*

<400> 111

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

Asp	Gln	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	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 Asp Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Tyr Gln Gly  
85 90 95

Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105 110

<210> 112  
<211> 76  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*

<400> 112

Asp	Val	Met	Thr	Ser	Ser	Val	Thr	Gly	Ala	Ser	Ser	Cys	Arg	Ser
	1				5									15

Ser	Ser	Val	Tyr	Ser	Asp	Gly	Ser	Thr	Trp	Asn	Trp	Arg	Gly	Ser	Arg
	20				25									30	

Arg	Tyr	Asp	Val	Ser	Thr	Arg	Asp	Ser	Gly	Val	Asp	Arg	Ser	Gly	Ser
	35				40									45	

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

50	55	60	
Tyr Cys Met Asp Trp His Thr Gly Gly Thr Lys Lys			
65	70	75	
<210> 113			
<211> 112			
<212> PRT			
<213> Artificial			
<220><223> Synthesized			
<400> 113			
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser			
1	5	10	15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr			
20	25	30	
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met			
35	40	45	
Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Val Tyr Asp Pro Gln Phe			
50	55	60	
Gln Asp Arg Ile Asn Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr			
65	70	75	80
Met Glu Leu Ser Gly Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
Ser Thr Leu Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
100	105	110	
<210> 114			
<211> 112			
<212> PRT			
<213> Artificial			
<220><223> Synthesized			
<400> 114			
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Gly			
1	5	10	15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr			

20                    25                    30

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

35                    40                    45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Val Tyr Asp Pro Gln Phe

50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80

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

85                    90                    95

Ser Thr Leu Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

100                  105                  110

<210> 115

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 115

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

1                    5                    10                    15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr

20                    25                    30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35                    40                    45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Val Tyr Asp Pro Gln Phe

50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80

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

85                    90                    95

Ala Thr Leu Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

100                  105                  110

<210> 116

&lt;211&gt; 112

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthesized

&lt;400&gt; 116

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

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly

85 90 95

Thr His Phe Pro Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

&lt;210&gt; 117

&lt;211&gt; 112

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthesized

&lt;400&gt; 117

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro

50	55	60	
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile			
65	70	75	80

85	90	95
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly		
100	105	110

&lt;210&gt; 118

&lt;211&gt; 112

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthesized

&lt;400&gt; 118

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20	25	30
----	----	----

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser		
35	40	45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro		
50	55	60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly

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

Thr His Phe Pro Cys Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
100	105	110

&lt;210&gt; 119

&lt;211&gt; 112

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthesized

&lt;400&gt; 119

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

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

Thr Ser Leu Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser  
 100 105 110

&lt;210&gt; 120

&lt;211&gt; 113

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthesized

&lt;400&gt; 120

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

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser

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

85

90

95

Thr His Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100

105

110

Arg

&lt;210&gt; 121

&lt;211&gt; 10

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthesized

&lt;400&gt; 121

Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr Tyr Ile His

1

5

10

&lt;210&gt; 122

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthesized

&lt;400&gt; 122

Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Glu Thr Val Tyr Asp Pro Lys Phe Gln

1

5

10

15

Gly

&lt;210&gt; 123

&lt;400&gt; 123

000

&lt;210&gt; 124

&lt;211&gt; 16

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthesized

&lt;400&gt; 124

Lys Ser Thr Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn

1                    5                    10                    15

<210> 125

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 125

Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser

1                    5

<210> 126

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 126

Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Tyr Thr

1                    5

<210> 127

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 127

Asp Tyr Tyr Ile His

1                    5

<210> 128

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 128

Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr

1                    5

<210> 129

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 129

Lys Asp Tyr Tyr Ile His

1 5

<210> 130

<211> 6

<212>

> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 130

Asp Pro Glu Asn Gly Glu

1 5

<210> 131

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 131

Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Glu Thr Val

1 5 10

<210> 132

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 132

Trp Ile Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Glu Thr Val

1 5 10

<210>

> 133

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 133

Thr Ser Leu Asp

1

<210> 134

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 134

Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu

1 5

<210> 135

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 135

Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp

1 5 10

<210> 136

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 136

Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Tyr

1 5

<210> 137

<211> 116

<212> PRT

<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 137

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 Tyr Thr Glu Ala Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Ala Thr Gly Asn Thr Lys Tyr Ala Pro Arg Leu

50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Ser Leu Tyr Ser Leu Pro Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

&lt;210&gt; 138

&lt;211&gt; 113

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 138

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

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser

20 25 30

Asp Ala Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Gln Ile Ser Arg Leu Asp Pro Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Gly

85 90 95

Thr His Tyr Pro Val Leu Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105 110

Arg

<210> 139

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 139

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ser Leu Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

100 105 110

<210> 140

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 140

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

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

&lt;210&gt; 141

&lt;211&gt; 113

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthesized

&lt;400&gt; 141

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

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

65 70 75 80  
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly  
 85 90 95

Thr His Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

Arg

<210> 142

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 142

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

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Thr Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly

85 90 95

Thr His Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

Arg

<210> 143

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 143

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

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

<210> 144  
<211> 113  
<212> PRT  
<213> Artificial  
<220><223> Synthesized  
<400> 144

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

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

85

90

95

Thr His Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100

105

110

Arg

&lt;210&gt; 145

&lt;211&gt; 113

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthesized

&lt;400&gt; 145

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

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Thr Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20

25

30

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

35

40

45

Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro

50

55

60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly

85

90

95

Thr His Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100

105

110

Arg

&lt;210&gt; 146

&lt;211&gt; 113

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthesized

&lt;400&gt; 146

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

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Thr Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly

85 90 95

Thr His Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

Arg

&lt;210&gt; 147

&lt;211&gt; 113

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial

&lt;220&gt;&lt;223&gt; Synthesized

&lt;400&gt; 147

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

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Thr Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

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

Arg

<210> 148

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> Synthesized

<400> 148

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

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Thr Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20	25	30
----	----	----

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser

35	40	45
----	----	----

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro

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

Arg

<210> 149

<211> 112

<212> PRT

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 149

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

1 5 10 15

Leu Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ser Leu Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

100 105 110