



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0038775
(43) 공개일자 2022년03월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/24 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 1/14 (2006.01) A61P 17/06 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/244 (2013.01)
A61P 1/14 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2022-7006902
(22) 출원일자(국제) 2020년07월28일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년02월28일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2020/105039
(87) 국제공개번호 WO 2021/018114
국제공개일자 2021년02월04일
(30) 우선권주장
201910706137.1 2019년07월30일 중국(CN)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
아케소 바이오파마, 인크.
중국 528437 광둥성 중산 토치 디벨롭먼트 존 선
농 불리바드 6
(72) 발명자
샤, 유
중국 광둥 528437 중산 토치 디벨롭먼트 존 선농
로드 6
왕, 중민 막스웰
중국 광둥 528437 중산 토치 디벨롭먼트 존 선농
로드 6
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김경교, 양용

전체 청구항 수 : 총 26 항

(54) 발명의 명칭 항-인간 P40 단백질 도메인 항체 및 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 자가면역 질환을 치료 또는 예방하기 위한 항체에 관한 것이다. 본 발명의 항체는 서열번호 1 또는 서열번호 24에 기재된 중쇄 가변 영역 및 서열번호 6, 서열번호 11, 서열번호 13, 서열번호 15, 서열번호 17 또는 서열번호 25에 기재된 경쇄 가변 영역을 포함한다.

(52) CPC특허분류

A61P 17/06 (2018.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

C07K 2317/31 (2013.01)

C07K 2317/92 (2013.01)

(72) 발명자

장, 평

중국 광둥 528437 쑹산 토치 디벨롭먼트 존 선농
로드 6

리, 빠이용

중국 광둥 528437 쑹산 토치 디벨롭먼트 존 선농
로드 6

(30) 우선권주장

201911040745.X 2019년10월29일 중국(CN)

201911171754.2 2019년11월25일 중국(CN)

명세서

청구범위

청구항 1

바람직하게는 인간 IL-12/IL-23 p40에 특이적으로 결합하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편으로서, 여기서 상기 항체는:

- (1) 서열번호 1 또는 서열번호 24에 기재된 중쇄 가변 영역에 포함된 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3; 및
- (2) 서열번호 6, 서열번호 11, 서열번호 13, 서열번호 15, 서열번호 17 및 서열번호 25 중 어느 하나에 기재된 경쇄 가변 영역에 포함된 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3를 포함하고;

바람직하게는,

상기 HCDR1은 서열번호 3 또는 26에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고,

상기 HCDR2는 서열번호 4에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고, 및

상기 HCDR3는 서열번호 5에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고;

상기 항체는:

서열번호 8, 19, 20 또는 27에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 LCDR1,

서열번호 9, 21 또는 28에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 LCDR2, 및

서열번호 10, 22 또는 23에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 LCDR3를 더 포함한다.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 항체는 중쇄 가변 영역에 프레임워크 영역 (FR) 및 경쇄 가변 영역에 FR을 포함하고, 여기서

- (1) 상기 중쇄 가변 영역에 FR은 FR-H1, FR-H2, FR-H3 및 FR-H4를 포함하고, 여기서 상기 FR-H1은 서열번호 29에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 29에 기재된 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 서열번호 29에 기재된 아미노산 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,

8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고; 상기 FR-H2는 서열번호 30에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 30에 기재된 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 서열번호 30에 기재된 아미노산 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고; 상기 FR-H3는 서열번호 31에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 31에 기재된 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 서열번호 31에 기재된 아미노산 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고; 상기 FR-H4는 서열번호 32에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 32에 기재된 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 서열번호 32에 기재된 아미노산 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고;

(2) 상기 경쇄 가변 영역에 FR은 FR-L1, FR-L2, FR-L3 및 FR-L4를 포함하고, 여기서 상기 FR-L1은 서열번호 33 또는 41에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 33 또는 41에 기재된 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 서열번호 33 또는 41에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고; 상기 FR-L2는 서열번호 34, 42, 45 또는 47에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 34, 42, 45 또는 47에 기재된 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 서열번호 34, 42, 45 또는 47에 기재된 아미노산 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고; 상기 FR-L3은 서열번호 35, 43, 46 또는 48에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 35, 43, 46 또는 48에 기재된 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 서열번호 35, 43, 46 또는 48에 기재된 아미노산 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고; 상기 FR-L4는 서열번호 36 또는 44에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 36 또는 44에 기재된 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 서열번호 36 또는 44에 기재된 아미노산 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 항체는:

(1) 서열번호 1 또는 24에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 1 또는 24에 기재된 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 서열번호 1 또는 24에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 중쇄 가변 영역; 및

(2) 서열번호 6, 11, 13, 15, 17 또는 25에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 6, 11, 13, 15, 17 또는 25에 기재된 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 서열번호 6, 11, 13, 15, 17 또는 25에 기재된 아미노산 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된 경

쇄 가변 영역을 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 중쇄 불변 영역 및 경쇄 불변 영역을 더 포함하고, 상기 불변 영역은 뮤린(murine) 이외의 종, 예를 들어, 인간 항체, 바람직하게는 인간 IgG, 보다 바람직하게는 IgG1으로부터 유래되고; 바람직하게는 중쇄 불변 영역은 Ig 감마-1쇄 C 영역 (보다 바람직하게는 GenBank ACCESSION No. P01857의 Ig 감마-1쇄 C 영역)이고; 경쇄 불변 영역은 Ig 카파쇄 C 영역 (보다 바람직하게는 GenBank ACCESSION No. P01834의 Ig 카파쇄 C 영역)인, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 서열번호 19에 기재된 중쇄 및 서열번호 20에 기재된 경쇄를 포함하거나 이로 구성된, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항원-결합 단편은 Fab, Fab', F(ab')₂, Fd, Fv, dAb, Fab/c, 상보성 결정 영역 (CDR) 단편, 단쇄 항체 (예를 들어, scFv), 이가 항체 및 도메인 항체로 이루어진 군으로부터 선택되는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 인간화 항체, 키메라 항체 또는 다중 특이 항체 (예를 들어, 이중 특이 항체)인, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인에 약 10^{-5} M 미만, 예를 들어, 약 10^{-6} M, 10^{-7} M, 10^{-8} M, 10^{-9} M 또는 10^{-10} M 미만의 K_D 값으로 결합하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인에 약 100 nM 미만, 예를 들어, 약 10 nM, 1 nM, 0.9 nM, 0.8 nM, 0.7 nM, 0.6 nM, 0.5 nM, 0.4 nM, 0.3 nM, 0.2 nM 또는 0.1 nM 미만의 EC₅₀ 값으로 결합하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편.

청구항 10

(1) 서열번호 3, 4, 및 5 또는 서열번호 26, 4 및 5에 기재된 서열을 포함하는 분리된 폴리펩티드로서, 여기서 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인 항체의 일부로서 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 8, 19 또는 20, 서열번호 9 또는 21, 서열번호 10, 22 또는 23, 또는 서열번호 27, 28 및 22에 기재된 서열을 더 포함하는, 분리된 폴리펩티드;

(2) 서열번호 8, 19 또는 20, 서열번호 9 또는 21, 서열번호 10, 22 또는 23, 또는 서열번호 27, 28 및 22에

기재된 서열을 포함하는 분리된 폴리펩티드로서, 여기서 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인 항체의 일부로서 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 3, 4 및 5에 기재된 서열을 더 포함하는, 분리된 폴리펩티드;

(3) 서열번호 1 또는 24에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 분리된 폴리펩티드로서, 여기서 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인 항체의 일부로서 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 6, 11, 13, 15, 17 또는 25에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 더 포함하는, 분리된 폴리펩티드; 및

(4) 서열번호 6, 11, 13, 15, 17 또는 25에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 분리된 폴리펩티드로서, 여기서 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인 항체의 일부로서 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 1 또는 24에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 더 포함하는, 분리된 폴리펩티드로 이루어진 군으로부터 선택된, 분리된 폴리펩티드.

청구항 11

(1) 서열번호 3, 4 및 5에 기재된 서열을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하는 분리된 폴리뉴클레오티드로서, 여기서 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인 항체의 일부로서 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 8, 19 또는 20, 서열번호 9 또는 21, 서열번호 10, 22 또는 23 또는 서열번호 27, 28 및 22에 기재된 서열을 더 포함하는, 폴리펩티드를 코딩하는 분리된 폴리뉴클레오티드;

(2) 서열번호 8, 19 또는 20, 서열번호 9 또는 21, 서열번호 10, 22 또는 23, 또는 서열번호 27, 28 및 22에 기재된 서열을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하는 분리된 폴리뉴클레오티드로서, 여기서 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인 항체의 일부로서 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 3, 4 및 5에 기재된 서열을 더 포함하는, 폴리펩티드를 코딩하는 분리된 폴리뉴클레오티드;

(3) 서열번호 1 또는 24에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하는 분리된 폴리뉴클레오티드로서, 여기서 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인 항체의 일부로서 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 6, 11, 13, 15, 17 또는 25에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 더 포함하는, 폴리펩티드를 코딩하는 분리된 폴리뉴클레오티드; 및

(4) 서열번호 6, 11, 13, 15, 17 또는 25에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하는 분리된 폴리뉴클레오티드로서, 여기서 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인 항체의 일부로서 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 1 또는 24에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 더 포함하는, 폴리펩티드를 코딩하는 분리된 폴리뉴클레오티드로 이루어진 군으로부터 선택된, 분리된 폴리뉴클레오티드.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 폴리뉴클레오티드는 서열번호 2 또는 37에 기재된 뉴클레오티드 서열, 또는 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이로 구성되고; 또는 상기 폴리뉴클레오티드는 서열번호 7, 12, 14, 16, 18 또는 38에 기재된 뉴클레오티드 서열, 또는 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이로 구성되는, 분리된 폴리뉴클레오티드.

청구항 13

제11항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터.

청구항 14

제11항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 폴리뉴클레오티드 또는 제13항에 따른 벡터를 포함하는 숙주 세포.

청구항 15

적절한 조건에서 제14항에 따른 숙주 세포를 배양하는 단계, 및 세포 배양물로부터 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 분리하는 단계를 포함하는 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 제조하는 방법.

청구항 16

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편 및 이와 결합된 접합 모이어티를 포함하는 항체 접합체로서, 상기 접합 모이어티는 정제 태그 (예를 들어, His-태그), 세포 독성제, 검출가능한 라벨 이고; 바람직하게는 상기 접합 모이어티는 방사능동위원소, 발광 물질, 색채 물질, 효소 또는 폴리에틸렌글리콜 인, 항체 접합체.

청구항 17

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 융합 단백질.

청구항 18

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 다중 특이 항체, 바람직하게는 이중 특이 항체.

청구항 19

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 제16항에 따른 항체 접합체, 제17항에 따른 융합 단백질, 또는 제18항에 따른 다중 특이 항체를 포함하는 키트로서, 바람직하게는 상기 키트는 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 특이적으로 인식하는 이차 항체를 더 포함하고; 선택적으로, 상기 이차 항체는 방사선동위원소, 발광 물질, 색채 물질, 효소 또는 폴리에틸렌글리콜과 같은 검출가능한 라벨을 더 포함하는, 키트.

청구항 20

샘플에서 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인의 존재 또는 수준 검출용 키트의 제조에 있어서 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 제16항에 따른 항체 접합체, 제17항에 따른 융합 단백질 또는 제18항에 따른 다중 특이 항체의 용도.

청구항 21

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 제16항에 따른 항체 접합체, 제17항에 따른 융합 단백질 또는 제18항에 따른 다중 특이 항체, 및 선택적으로 약학적으로 허용가능한 담체 및/또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 피하 주사, 피내 주사, 정맥 주사, 근육내 주사 또는 병변내 주사에 의한 투여용으로 적합한 제형인 약학적 조성물.

청구항 23

인간 IL-12R β 1 또는 인간 IL-23R에 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인의 결합 차단용 약제,

인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인의 활성 차단용 또는 이의 수준 하향-조절용 약제, 또는

p40 단백질 도메인에 인간 IL-12R β 1 또는 인간 IL-23R의 결합에 의해 매개되는 세포 반응 차단용 약제의 제조에 있어서 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 제16항에 따른 항체 접합체, 제17항에 따른 융합 단백질, 제18항에 따른 다중 특이 항체 또는 제21항에 따른 약학적 조성물의 용도로서, 바람직하게는 상기 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인의 리간드는 인간 IL-12R β 1 또는 인간 IL-23R인 용도.

청구항 24

자가면역 질환 (예를 들어, 플라크 건선 (plaque psoriasis) 또는 진선 홍반 루푸스) 또는 궤양성 대장염 (예를 들어, 난치성 또는 재발성) 치료용 약제의 제조에 있어서 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 제16항에 따른 항체 접합체, 제17항에 따른 융합 단백질, 제18항에 따른 다중 특이 항체 또는 제21항에 따른 약학적 조성물의 용도.

청구항 25

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 제16항에 따른 항체 접합체, 제17항에 따른 융합 단백질, 제18항에 따른 다중 특이 항체 또는 제21항에 따른 약학적 조성물을 포함하는 세포를 투여하는 단계, 또는 유효량의 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 제16항에 따른 항체 접합체, 제17항에 따른 융합 단백질, 제18항에 따른 다중 특이 항체 또는 제21항에 따른 약학적 조성물을 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 생체내(*in vivo*) 또는 시험관내(*in vitro*) 방법으로서, 여기서 상기 방법은:

리간드 IL-12R β 1 또는 IL-23R에 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인의 결합을 차단하는 방법,

인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인의 활성 또는 수준을 하향-조절하는 방법, 및

p40 단백질 도메인에 인간 IL-12R β 1 또는 인간 IL-23R의 결합에 의해 매개되는 세포 반응을 차단하는 방법으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

바람직하게는 상기 IL-12/IL-23 p40의 리간드는 IL-12R β 1 또는 IL-23R인, 생체내 또는 시험관내 방법.

청구항 26

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 제16항에 따른 항체 접합체, 제17항에 따른 융합 단백질, 제18항에 따른 다중 특이 항체 또는 제21항에 따른 약학적 조성물을 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 자가면역 질환 (예를 들어, 플라크 건선 또는 전신 홍반 루푸스) 또는 궤양성 대장염 (예를 들어, 난치성 또는 재발성)의 예방, 치료, 보조 치료 및/또는 진단 방법으로서, 바람직하게는 상기 개체는 전통적인 치료를 받았거나 생물학적 제제에 불충분한 반응성, 무반응성 또는 과민증이 있어 완전 반응 또는 부분 반응 달성에 실패한 개체인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 의학 분야에 속하며, 특히 인터루킨 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인의 기능 차단용 단일클론 항체 및 이의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 세포독성 림프구 성숙 인자 (CLMF) 또는 자연 살해 세포 자극 인자 (NKSF)라고도 알려진 인터루킨 12 (IL-12)는 인터루킨 패밀리의 멤버이다. IL-12는 독특한 이중이량체 구조를 가지고 있으며, 이황화 결합을 통해 두 개의 단백질 도메인인 p40과 p35가 공유 결합하여 형성된 글리코실화 펩티드 사슬 (상대 분자량 75,000 달톤)이다. 이는 306개의 아미노산으로 구성되고 10개의 시스테인 잔기와 4개의 잠재적인 글리코실화 부위를 포함하는 중쇄 (p40)와 197개의 아미노산으로 구성되고 7개의 시스테인 잔기와 3개의 잠재적인 글리코실화 부위를 포함하는 경쇄 (p35)를 가진다.

[0003] 2000년 Oppmann 등에 의해 발견된 인터루킨-12 (IL-12) 사이토카인 패밀리의 새로운 멤버인 인터루킨 23 (IL-23)은 이황화 결합을 통해 IL-12의 p19 단백질 도메인과 p40 단백질 도메인이 공유 결합하여 형성된 생물학적 활성 복합 사이토카인이다. IL-23은 활성화된 항원 제시 세포 및 수지상 세포에 의해 분비될 수 있다. IL-23은 그의 수용체 IL-23R 및 IL-12R β 1에 결합하지만 IL-12R β 2에는 결합하지 않는다 (Oppmann B 등, *Immunity*, 2000, 13(5): 715-725).

[0004] IL-23 및 IL-12는 야누스 키나제 Tyk2, Jak2 및 STAT과 같은 동일한 신호전달 경로를 공유하지만 각각은 다른 T 세포에 영향을 미친다. IL-23은 기억 T 세포 CD4⁺의 급성 증식을 유도하는 반면, IL-12는 버진(virgin) CD4⁺ T 세포의 증식을 자극한다. IL-12와 유사하게, 인간 IL-23은 PHA 활성화 T 세포 및 CD45RO⁺ T 세포에서 IFN- γ 의 생성 및 증식을 자극한다. IL-12 및 IL-23의 공통 서브유닛 p40을 길항하면 IL-12 및 IL-23 경로를 동시에 효과

적으로 길항할 수 있다.

[0005] 인터루킨 12는 주로 수지상 세포, 대식 세포, B 림프구 및 일부 기타 항원 제시 세포 (APC)에 의해 생성되며, 자연 살해 세포 (NK 세포) 및 세포독성 T 세포 (Tc 세포)의 세포독성을 향상시키고, 휴식 또는 활성화 T 세포 및 NK 세포를 자극하여 인터페론 γ (IFN- γ)를 생산하며, Th0의 Th1으로의 분화를 촉진시킬 수 있다. 또한, IFN- γ 와 IL2를 분비하도록 Th1 세포를 촉진하여 세포 면역 반응을 매개하며, IFN- γ 를 생산하도록 T 세포 및 NK 세포를 유도하고, 골수의 조혈 기능을 제공한다. IL-12는 체내에서 초기 비특이적 면역과 이후의 항원 특이적 적응 면역 과정 모두에 매우 중요한 역할을 하며 다기능 면역 조절자이다 (Manetti R 등, *Journal of Experimental Medicine*, 1993, 177(4) : 1199-1204). 자가면역 유도에서 IL-12의 역할은 (1) 항원-특이적 Th1 세포의 분화 및 증식을 촉진하여 다수의 사이토카인을 생성하고, Th1 유형 면역 반응을 강화하며, (2) 단핵 대식세포를 자극하여 다양한 활성 미디어 (media)를 생성하고, 면역적 세포의 세포독성을 강화하고 자가 조직 손상을 유발하는 것이다; IL-12는 또한 항체-매개 자가면역에도 관여한다.

[0006] IL-23은 다양한 면역 질환에서 중요한 역할을 하며 건선의 발병에 관여하는 것으로 생각된다. 건선의 피부 병변에 비정상적인 IL-2 및 TNF- α 가 축적되면 건선의 발생 및 발달이 촉진되며, 피부 병변의 림프구는 다수의 사이토카인을 분비하여 상기 질환의 중요한 병리학적 기조인 주로 Th1 사이토카인을 포함하는 거대한 세포 네트워크를 형성하는 것으로 생각된다. DC에 의해 분비되는 Th1 사이토카인은 건선 발병의 개시 인자인 것으로 보이며, 성숙한 DC는 IFN- α 및 IL-12 발현을 증가시킬 수 있다. 질환 발병에 있어서 정신적, 유전적, 감염성 요인의 구체적인 작용 기전은 알려져 있지 않다. Saint-Mezard 등은 정신적 스트레스가 피부 DC의 응집을 촉진하여 합텐 (haptens)에 대한 피부의 지연형 알러지 반응을 향상시킨다는 것을 발견하였다. 또한 IL-23이 DC 유도 염증 반응에도 작용한다는 것이 실험적으로 확인되었지만 직접적인 염증 인자인지는 명확하지 않다. IL-12는 피부 림프구 항원을 통해 T 세포를 피부 표면으로 매개하여 건선의 발병을 유도하며, Rosmarin 등은 IL-12의 구조, 수용체 및 기능을 분석하여 IL-12 수준을 변경함으로써 건선을 치료할 수 있다고 제안하였다 (Rosmarin D 등., *Journal of Drugs in Dermatology*, 2005, 4(3): 318-325).

[0007] 전신 홍반 루푸스 (SLE)는 복잡한 전신 자가면역 질환이다. 현재 중국에서는 임상적 치료를 위한 효과적인 치료법이 없으며, 전통적인 치료법은 주로 호르몬과 면역억제제를 포함한다. 유명 제약사 존슨앤존슨의 제품인 STELARA® (우스테키누맙)는 완전 인간 IL-12 및 IL-23 길항제로, SLE 치료에서 항-IL-12 p40 항체의 효과를 증명하여 미국 FDA에서 SLE 치료제로 허가받았다 (얀센 R&D의 STELARA (우스테키누맙)는 임상 II상 시험에서 전신 홍반 루푸스의 치료에 긍정적인 결과를 보여준다).

[0008] 따라서, IL-12 및 IL-23은 자가면역 유도 및 면역 반응 유지에 매우 중요하므로 IL-12 및 IL-23의 생산 또는 신호 전달을 차단하는 어느 부분이라도 자가면역 질환의 발생 및 발달을 예방하거나 억제할 수 있다.

[0009] 구조적으로 IL-12 및 IL-23은 모두 p40 단백질 도메인을 가지고 있으며, p40 단백질 도메인에 특이적으로 결합하는 단일클론항체는 IL-12와 IL-23 경로에 대한 차단제로서 사용될 수 있어 자가면역 질환(예를 들어, 플라크 건선 (plaque psoriasis) 및 전신 홍반 루푸스)의 치료를 위한 신약이 될 수 있다.

[0010] 궤양성 대장염은 IBD 질환이며 주로 면역 기능 장애를 특징으로 한다. 궤양성 대장염은 복잡한 임상 병리학적 변화, 긴 질병 경과 및 재발을 특징으로 하며 복잡한 질병 상태를 갖는 면역 질환이다. 환자의 절반 이상이 전통적인 또는 생물학적 치료를 받았지만 완화되지 않았다. 궤양성 대장염은 특정 유전적 배경에서 외인성 요인과 숙주 요인이 복합적으로 작용한 결과이다. 병변은 대개 S상 결장과 직장에 위치하며 하행 결장 또는 심지어 전체 결장까지 확장될 수 있다. 질환 경과와 길고 재발이 일반적이다. 이 질병은 모든 연령대에서 발생하지만 20-30세 사이에서 가장 흔하다. 궤양성 대장염의 특성을 고려할 때, 궤양성 대장염 환자를 치료하기 위한 보다 우수한 항체 약물을 찾을 필요가 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 본 발명자들은 IL-12/IL-23 p40의 결정구조를 기반으로 인공지능을 이용하여 항체 서열을 개발하기 위한 단일클론항체 기술을 디자인하였고, ELISA와 같은 방법으로 항체에 대한 예비 스크리닝을 수행하였고 후속 약리학 연구를 위한 후보 항체로서 더 나은 잠재력을 가진 항체를 최종 선택하였다.

[0012] 또한, 본 발명자들은 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인에 대한 인간화 항체 (예를 들어, H5L9, H5L10, H5L11, H5L12, H5L14 및 H8L15로 불리는 인간화 항체)를 제조하였다.

- [0013] 본 발명자들은 놀랍게도 상기 항체가 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인에 특이적으로 결합하고 우수한 결합 활성을 나타낼 수 있음을 알게 되었다.
- [0014] 또한, 본 발명자들은 놀랍게도 본원에 개시된 항체가 세포 표면 수용체 IL-12R β 1 및 IL-23R에 대한 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인의 결합을 효과적으로 차단하고, 인간 말초 혈액 단백질 림프구에 의한 IL-23-유도 IL-17A 분비를 억제할 수 있음을 알게 되었다.
- [0015] 또한, 본 발명자들은 놀랍게도 본원에 개시된 항체가 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인에 효과적으로 결합하고, 리간드 IL-12R β 1 및 IL-23R에 대한 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인의 결합을 차단하고, IL-12/IL-23의 하류 신호전달 경로의 활성화를 억제할 수 있음을 알게 되었다. 이들은 자가면역 질환 (예를 들어, 플라크 건선 또는 전신 홍반 루푸스) 및 궤양성 대장염 (예를 들어, 난치성 또는 재발성)을 예방 및 치료하기 위한 약제의 제조에 사용될 잠재력이 있다.
- [0016] 상기 항체의 CDR 영역의 아미노산 서열은 당업자에게 잘 알려진 기술적 수단, 예를 들어, VBASE2 데이터베이스에 의해 분석된다.
- [0017] 항체의 CDR 영역이 항원에 대한 항체의 결합 특이성을 담당한다는 것은 당업자에 의해 이해될 것이다. 항체의 중쇄 및 경쇄 가변 영역의 알려진 서열이 주어지면 Kabat, IMGT, Chothia 및 AbM 넘버링 시스템을 포함하여 항체의 CDR 영역을 결정하는 여러 방법들이 있다.
- [0018] 구체적으로, AbM 넘버링 시스템: CDR을 정의하기 위한 AbM 방법은 Martin의 관련 연구에서 유래되었고 (Martin ACR, Cheetham JC, Rees AR (1989) Modeling antibody hypervariable loops: A Combined algorithm. *Proc Natl Acad Sci USA* 86: 9268-9272), 이 방법은 Kabat 및 Chothia 방법의 일부 정의를 통합한다.
- [0019] Kabat 넘버링 시스템: 예를 들어, Kabat 등, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1991 참조.
- [0020] Chothia 넘버링 시스템: 예를 들어, Chothia & Lesk (1987) *J. Mol. Biol.* 196: 901-917; Chothia 등.(1989), *Nature* 342: 878-883 참조.
- [0021] IMGT 넘버링 시스템: 예를 들어, Lefranc 등, *Dev. Comparat. Immunol.* 27: 55-77, 2003 참조.
- [0022] 그러나, 항체 또는 이의 변이체에 대한 CDR의 모든 정의의 적용은 본원에서 정의되고 사용되는 용어의 범위 내에 속해야 할 것이다. 항체의 가변 영역의 아미노산 서열이 주어지면, 당업자는 서열 자체를 넘어서 임의의 실험 데이터에 의존하지 않고, 일반적으로 특정 CDR을 포함하는 잔기를 결정할 수 있다. Kabat 및 Chothia CDR 넘버링 시스템에 의해 정의된 바와 같이 CDR의 적합한 아미노산 잔기는 비교를 위해 아래에 나열된다. 특정 CDR을 포함하는 잔기의 정확한 수는 해당 CDR의 서열 및 크기에 따라 달라질 것이다.
- [0023] 바람직하게는, 본원에 개시된 항체 H5L9, H5L10, H5L11, H5L12 및 H5L14는 동일한 HCDR1-3을 갖는다:
- [0024] 중쇄 가변 영역의 3 HCDR 영역의 아미노산 서열은 다음과 같다:
- [0025] HCDR1: GYSFTTYW (서열번호 3)
- [0026] HCDR2: IMSPVDSI (서열번호 4)
- [0027] HCDR3: ARRRPGQGYFDF (서열번호 5)
- [0028] 본원에 개시된 항체 H5L9는 LCDR1-3을 갖는다:
- [0029] 경쇄 가변 영역의 3 CDR 영역의 아미노산 서열은 다음과 같다:
- [0030] LCDR1: QNVGSW (서열번호 8)
- [0031] LCDR2: ASS (서열번호 9)
- [0032] LCDR3: QQYDIYPFT (서열번호 10)
- [0033] 본원에 개시된 항체 H5L10은 LCDR1-3을 갖는다:
- [0034] 경쇄 가변 영역의 3 CDR 영역의 아미노산 서열은 다음과 같다:
- [0035] LCDR1: QSVGSW (서열번호 19)

- [0036] LCDR2: ASN (서열번호 21)
- [0037] LCDR3: QQYNIYPYT (서열번호 22)
- [0038] 본원에 개시된 항체 H5L11 및 H5L12는 동일한 LCDR1-3을 갖는다:
- [0039] 경쇄 가변 영역의 3 CDR 영역의 아미노산 서열은 다음과 같다:
- [0040] LCDR1: QSVSSW (서열번호 20)
- [0041] LCDR2: ASN (서열번호 21)
- [0042] LCDR3: QQYNIYPYT (서열번호 22)
- [0043] 본원에 개시된 항체 H5L14는 LCDR1-3을 갖는다:
- [0044] 경쇄 가변 영역의 3 CDR 영역의 아미노산 서열은 다음과 같다:
- [0045] LCDR1: QSVSSW (서열번호 20)
- [0046] LCDR2: ASN (서열번호 21)
- [0047] LCDR3: QQYNIYPFT (서열번호 23)
- [0048] 본원에 개시된 항체 H5L15는 HCDR1-3 및 LCDR1-3을 갖는다:
- [0049] 중쇄 가변 영역의 3 HCDR 영역의 아미노산 서열은 다음과 같다:
- [0050] HCDR1: GYTFTSYW (서열번호 26)
- [0051] HCDR2: MSPVDSDI (서열번호 4)
- [0052] HCDR3: ARRRPGQGYFDF (서열번호 5)
- [0053] 경쇄 가변 영역의 3 CDR 영역의 아미노산 서열은 다음과 같다:
- [0054] LCDR1: QSVGTW (서열번호 27)
- [0055] LCDR2: AAS (서열번호 28)
- [0056] LCDR3: QQYNIYPYT (서열번호 22).

과제의 해결 수단

- [0057] 본 발명을 이하 상세히 설명한다.
- [0058] 본 발명의 일 양태는 바람직하게는 인간 IL-12/IL-23 p40에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 관한 것으로, 여기서:
- [0059] (1) 상기 항체는:
- [0060] 서열번호 1에 기재된 중쇄 가변 영역에 포함된 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3을 포함하고; 여기서 바람직하게는 상기 HCDR1은 서열번호 3에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고,
- [0061] 상기 HCDR2는 서열번호 4에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고,
- [0062] 상기 HCDR3는 서열번호 5에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고; 및

- [0063] 상기 항체는:
- [0064] 서열번호 6에 기재된 경쇄 가변 영역에 포함된 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 더 포함하고, 여기서 바람직하게는, 상기 LCDR1은 서열번호 8에 기재된 아미노산 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고,
- [0065] 상기 LCDR2는 서열번호 9에 기재된 아미노산 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고,
- [0066] 상기 LCDR3는 서열번호 10에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되며;
- [0067] (2) 상기 항체는:
- [0068] 서열번호 1에 기재된 중쇄 가변 영역에 포함된 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3을 포함하고, 여기서 바람직하게는 상기 HCDR1은 서열번호 3에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고,
- [0069] 상기 HCDR2는 서열번호 4에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고,
- [0070] 상기 HCDR3는 서열번호 5에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고; 및
- [0071] 상기 항체는:
- [0072] 서열번호 11에 기재된 경쇄 가변 영역에 포함된 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 더 포함하고, 여기서 바람직하게는, 상기 LCDR1은 서열번호 19에 기재된 아미노산 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고,
- [0073] 상기 LCDR2는 서열번호 21에 기재된 아미노산 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고,
- [0074] 상기 LCDR3는 서열번호 22에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되며;
- [0075] (3) 상기 항체는:
- [0076] 서열번호 1에 기재된 중쇄 가변 영역에 포함된 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3을 포함하고, 여기서 바람직하게는, 상기 HCDR1은 서열번호 3에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%

또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고,

[0077] 상기 HCDR2는 서열번호 4에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고,

[0078] 상기 HCDR3는 서열번호 5에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고; 및

[0079] 상기 항체는:

[0080] 서열번호 13 및 15에 기재된 경쇄 가변 영역에 포함된 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 더 포함하고, 여기서 바람직하게는, 상기 LCDR1은 서열번호 20에 기재된 아미노산 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고,

[0081] 상기 LCDR2는 서열번호 21에 기재된 아미노산 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고,

[0082] 상기 LCDR3는 서열번호 22에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되며;

[0083] (4) 상기 항체는:

[0084] 서열번호 1에 기재된 중쇄 가변 영역에 포함된 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3을 포함하고, 여기서 바람직하게는, 상기 HCDR1은 서열번호 3에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고,

[0085] 상기 HCDR2는 서열번호 4에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고,

[0086] 상기 HCDR3는 서열번호 5에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고; 및

[0087] 상기 항체는:

[0088] 서열번호 17에 기재된 경쇄 가변 영역에 포함된 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 더 포함하고, 여기서 바람직하게는, 상기 LCDR1은 서열번호 20에 기재된 아미노산 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고,

- [0089] 상기 LCDR2는 서열번호 21에 기재된 아미노산 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고,
- [0090] 상기 LCDR3는 서열번호 23에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되며;
- [0091] (5) 상기 항체는:
- [0092] 서열번호 24에 기재된 중쇄 가변 영역에 포함된 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3을 포함하고, 여기서 바람직하게는, 상기 HCDR1은 서열번호 26에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고,
- [0093] 상기 HCDR2는 서열번호 4에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고,
- [0094] 상기 HCDR3는 서열번호 5에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고; 및
- [0095] 상기 항체는:
- [0096] 서열번호 25에 기재된 경쇄 가변 영역에 포함된 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 더 포함하고, 여기서 바람직하게는, 상기 LCDR1은 서열번호 27에 기재된 아미노산 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고,
- [0097] 상기 LCDR2는 서열번호 28에 기재된 아미노산 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고,
- [0098] 상기 LCDR3는 서열번호 22에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2 또는 3)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된다.
- [0099] 본 발명의 일부 실시양태에서, 상기 항체는:
- [0100] (1) 서열번호 1에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 1에 기재된 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 서열번호 1에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 중쇄 가변 영역; 및
- [0101] 서열번호 6에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 6에 기재된 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 서열번호 6에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이

86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 서열번호 25에 기재된 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되는 경쇄 가변 영역;

[0112] 을 포함한다.

[0113] 본 발명의 일 실시양태에서, 상기 항체는 중쇄 가변 영역에 프레임워크 영역 (FR)을 더 포함하고, 바람직하게는 상기 FR은 FR-H1, FR-H2, FR-H3 및 FR-H4를 포함하고, 여기서 상기 FR-H1은 서열번호 29에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 29에 기재된 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 서열번호 29에 기재된 아미노산 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고; 상기 FR-H2는 서열번호 30에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 30에 기재된 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 서열번호 30에 기재된 아미노산 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고; 상기 FR-H3는 서열번호 31에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 31에 기재된 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 서열번호 31에 기재된 아미노산 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고; 상기 FR-H4는 서열번호 32에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 32에 기재된 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 서열번호 32에 기재된 아미노산 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된다.

[0114] 본 발명의 일 실시양태에서, 상기 항체는 경쇄 가변 영역에 프레임워크 영역(FR)을 더 포함하고, 바람직하게는 상기 FR은 FR-L1, FR-L2, FR-L3 및 FR-L4를 포함하며, 여기서 상기 FR-L1은 서열번호 33에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 33에 기재된 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 서열번호 33에 기재된 아미노산 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고; 상기 FR-L2는 서열번호 34에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 34에 기재된 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 서열번호 34에 기재된 아미노산 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고; 상기 FR-L3은 서열번호 35에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 35에 기재된 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 서열번호 35에 기재된 아미노산 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고; 상기 FR-L4는 서열번호 36에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 36에 기재된 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 서열번호 36에 기재된 아미노산 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된다.

[0115] 본 발명의 일 실시양태에서, 상기 항체는 경쇄 가변 영역에 프레임워크 영역(FR)을 더 포함하고, 바람직하게는 상기 FR는 FR-L1, FR-L2, FR-L3 및 FR-L4를 포함하며, 여기서 상기 FR-L1은 서열번호 41에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 41에 기재된 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 서열번호

게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고; 상기 FR-L4는 서열번호 36에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 36에 기재된 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 서열번호 36에 기재된 아미노산 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된다.

[0118] 본 발명의 일 실시양태에서, 상기 항체는 경쇄 가변 영역에 프레임워크 영역(FR)을 더 포함하고, 바람직하게는 상기 FR는 FR-L1, FR-L2, FR-L3 및 FR-L4를 포함하며, 여기서 상기 FR-L1은 서열번호 33에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 33에 기재된 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 서열번호 33에 기재된 아미노산 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고; 상기 FR-L2는 서열번호 45에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 45에 기재된 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 서열번호 45에 기재된 아미노산 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고; 상기 FR-L3은 서열번호 48에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 48에 기재된 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 서열번호 48에 기재된 아미노산 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성되고; 상기 FR-L4는 서열번호 36에 기재된 아미노산 서열, 서열번호 36에 기재된 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 서열번호 36에 기재된 아미노산 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성된다.

[0119] 본 발명의 일 실시양태에 있어서, 상기 항체는 서열번호 39에 기재된 중쇄 및 서열번호 40에 기재된 경쇄를 포함하거나 또는 이로 구성된다.

[0120] 본 발명의 일 실시양태에 있어서, 상기 항체는 서열번호 49에 기재된 중쇄 및 서열번호 50에 기재된 경쇄를 포함하거나 또는 이로 구성된다.

[0121] 본 발명의 일 실시양태에 있어서, 상기 항체는 서열번호 49에 기재된 중쇄 및 서열번호 51에 기재된 경쇄를 포함하거나 또는 이로 구성된다.

[0122] 본 발명의 일 실시양태에 있어서, 상기 항체는 서열번호 49에 기재된 중쇄 및 서열번호 52에 기재된 경쇄를 포함하거나 또는 이로 구성된다.

[0123] 본 발명의 일 실시양태에 있어서, 상기 항체는 서열번호 49에 기재된 중쇄 및 서열번호 53에 기재된 경쇄를 포함하거나 또는 이로 구성된다.

[0124] 본 발명의 일 실시양태에 있어서, 상기 항체는 서열번호 49에 기재된 중쇄 및 서열번호 54에 기재된 경쇄를 포함하거나 또는 이로 구성된다.

[0125] 본 발명의 일 양태는 서열번호 3, 4 및 5에 기재된 서열을 포함하는 분리된 폴리펩티드에 관한 것으로, 여기서 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인 항체의 일부로서 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 8, 9 및 10에 기재된 서열을 더 포함한다.

[0126] 본 발명의 일 양태는 서열번호 8, 9 및 10에 기재된 서열을 포함하는 분리된 폴리펩티드에 관한 것으로, 여기서 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인 항체의 일부로서 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 3, 4 및 5에 기재된 서열을 더 포함한다.

[0127] 본 발명의 일 양태는 서열번호 3, 4 및 5에 기재된 서열을 포함하는 분리된 폴리펩티드에 관한 것으로, 여기서 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인 항체의 일부로서 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메

인에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 19, 21 및 22에 기재된 서열을 더 포함한다.

- [0128] 본 발명의 일 양태는 서열번호 19, 21 및 22에 기재된 서열을 포함하는 분리된 폴리펩티드에 관한 것으로, 여기서 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인 항체의 일부로서 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 3, 4 및 5에 기재된 서열을 더 포함한다.
- [0129] 본 발명의 일 양태는 서열번호 3, 4 및 5에 기재된 서열을 포함하는 분리된 폴리펩티드에 관한 것으로, 여기서 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인 항체의 일부로서 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 20, 21 및 22에 기재된 서열을 더 포함한다.
- [0130] 본 발명의 일 양태는 서열번호 20, 21 및 22에 기재된 서열을 포함하는 분리된 폴리펩티드에 관한 것으로, 여기서 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인 항체의 일부로서 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 3, 4 및 5에 기재된 서열을 더 포함한다.
- [0131] 본 발명의 일 양태는 서열번호 3, 4 및 5에 기재된 서열을 포함하는 분리된 폴리펩티드에 관한 것으로, 여기서 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인 항체의 일부로서 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 20, 21 및 23에 기재된 서열을 더 포함한다.
- [0132] 본 발명의 일 양태는 서열번호 20, 21 및 23에 기재된 서열을 포함하는 분리된 폴리펩티드에 관한 것으로, 여기서 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인 항체의 일부로서 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 3, 4 및 5에 기재된 서열을 더 포함한다.
- [0133] 본 발명의 일 양태는 서열번호 26, 4 및 5에 기재된 서열을 포함하는 분리된 폴리펩티드에 관한 것으로, 여기서 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인 항체의 일부로서 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 27, 28 및 22에 기재된 서열을 더 포함한다.
- [0134] 본 발명의 일 양태는 서열번호 27, 28 및 22에 기재된 서열을 포함하는 분리된 폴리펩티드에 관한 것으로, 여기서 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인 항체의 일부로서 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 26, 4 및 5에 기재된 서열을 더 포함한다.
- [0135] 본 발명의 일 양태는 서열번호 1 또는 24에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 분리된 폴리펩티드로서, 여기서 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인 항체의 일부로서 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 6, 11, 13, 15, 17 또는 25에 기재된 아미노산 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 더 포함하는 분리된 폴리펩티드; 또는
- [0136] 서열번호 6, 11, 13, 15, 17 또는 25에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 분리된 폴리펩티드로서, 여기서 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인 항체의 일부로서 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 1 또는 24에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 더 포함하는 분리된 폴리펩티드에 관한 것이다.
- [0137] 본 발명의 일 실시양태에서, 상기 항원-결합 단편은 Fab, Fab', F(ab')₂, Fd, Fv, dAb, Fab/c, 상보성 결정 영역 (CDR) 단편, 단쇄 항체 (예를 들어, scFv), 이가 항체 및 도메인 항체로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0138] 본 발명의 일 실시양태에서, 상기 항체는 인간화 항체, 키메라 항체 또는 다중 특이 항체 (예를 들어, 이중 특이 항체)이다.

- [0139] 본 발명의 일 실시양태에서, 상기 항체는 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인에 약 10^{-5} M 미만, 예를 들어, 약 10^{-6} M, 10^{-7} M, 10^{-8} M, 10^{-9} M 또는 10^{-10} M 미만의 K_D 값으로 결합한다. 바람직하게는, 상기 K_D 값은 Fortebio 분자 상호작용 분석기로 측정된다.
- [0140] 본 발명의 일 실시양태에서, 상기 항체는 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인에 약 100 nM 미만, 예를 들어, 약 10 nM, 1 nM, 0.9 nM, 0.8 nM, 0.7 nM, 0.6 nM, 0.5 nM, 0.4 nM, 0.3 nM, 0.2 nM 또는 0.1 nM 미만의 EC_{50} 값으로 결합한다. 구체적으로 상기 EC_{50} 값은 간접적 ELISA로 측정된다.
- [0141] 본 발명의 일 실시양태에서, 상기 항체는 불변 영역을 포함하고, 상기 불변 영역은 뮤린(murine) 이외의 종, 예를 들어, 인간 항체, 바람직하게는 인간 IgG, 더욱 바람직하게는 IgG1으로부터 유래된다.
- [0142] 본 발명의 일 실시양태에서, 상기 항체의 불변 영역은 인간화되고, 예를 들어, 중쇄 불변 영역은 Ig 감마-1쇄 C 영역, 바람직하게는 GenBank ACCESSION No. P01857의 Ig 감마-1쇄 C 영역이고; 경쇄 불변 영역은 Ig 카파쇄 C 영역, 바람직하게는 GenBank ACCESSION No. P01834의 Ig 카파쇄 C 영역이다.
- [0143] 본 발명의 다른 양태는 서열번호 3, 4 및 5에 기재된 서열을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하는 분리된 폴리뉴클레오티드에 관한 것으로, 여기서 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인 항체의 일부로서 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인에 특이적으로 결합하며, 상기 항체는 서열번호 8, 9 및 10에 기재된 서열을 더 포함한다.
- [0144] 본 발명의 일 양태는 서열번호 8, 9 및 10에 기재된 서열을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하는 분리된 폴리뉴클레오티드에 관한 것으로, 여기서 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인 항체의 일부로서 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인에 특이적으로 결합하며, 상기 항체는 서열번호 3, 4 및 5에 기재된 서열을 더 포함한다.
- [0145] 본 발명의 다른 양태는 서열번호 3, 4 및 5에 기재된 서열을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하는 분리된 폴리뉴클레오티드에 관한 것으로, 여기서 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인 항체의 일부로서 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인에 특이적으로 결합하며, 상기 항체는 서열번호 19, 21 및 22에 기재된 서열을 더 포함한다.
- [0146] 본 발명의 일 양태는 서열번호 19, 21 및 22에 기재된 서열을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하는 분리된 폴리뉴클레오티드에 관한 것으로, 여기서 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인 항체의 일부로서 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인에 특이적으로 결합하며, 상기 항체는 서열번호 3, 4 및 5에 기재된 서열을 더 포함한다.
- [0147] 본 발명의 다른 양태는 서열번호 3, 4 및 5에 기재된 서열을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하는 분리된 폴리뉴클레오티드에 관한 것으로, 여기서 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인 항체의 일부로서 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인에 특이적으로 결합하며, 상기 항체는 서열번호 20, 21 및 22에 기재된 서열을 더 포함한다.
- [0148] 본 발명의 일 양태는 서열번호 20, 21 및 22에 기재된 서열을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하는 분리된 폴리뉴클레오티드에 관한 것으로, 여기서 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인 항체의 일부로서 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인에 특이적으로 결합하며, 상기 항체는 서열번호 3, 4 및 5에 기재된 서열을 더 포함한다.
- [0149] 본 발명의 다른 양태는 서열번호 3, 4 및 5에 기재된 서열을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하는 분리된 폴리뉴클레오티드에 관한 것으로, 여기서 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인 항체의 일부로서 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인에 특이적으로 결합하며, 상기 항체는 서열번호 20, 21 및 23에 기재된 서열을 더 포함한다.
- [0150] 본 발명의 일 양태는 서열번호 20, 21 및 23에 기재된 서열을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하는 분리된 폴리뉴클레오티드에 관한 것으로, 여기서 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인 항체의 일부로서 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인에 특이적으로 결합하며, 상기 항체는 서열번호 3, 4 및 5에 기재된 서열을 더 포함한다.
- [0151] 본 발명의 다른 양태는 서열번호 26, 4 및 5에 기재된 서열을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하는 분리된 폴리뉴클

레오티드에 관한 것으로, 여기서 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인 항체의 일부로서 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인에 특이적으로 결합하며, 상기 항체는 서열번호 27, 28 및 22에 기재된 서열을 더 포함한다.

[0152] 본 발명의 일 양태는 서열번호 27, 28 및 22에 기재된 서열을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하는 분리된 폴리뉴클레오티드에 관한 것으로, 여기서 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인 항체의 일부로서 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인에 특이적으로 결합하며, 상기 항체는 서열번호 26, 4 및 5에 기재된 서열을 더 포함한다.

[0153] 본 발명의 일 양태는 서열번호 1 또는 24에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하는 분리된 폴리뉴클레오티드로서, 여기서 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인 항체의 일부로서 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 6, 11, 13, 15, 17 또는 25에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 더 포함하는, 분리된 폴리뉴클레오티드; 또는

[0154] 서열번호 6, 11, 13, 15, 17 또는 25에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 코딩하는 분리된 폴리뉴클레오티드로서, 여기서 상기 폴리펩티드는 항-인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인 항체의 일부로서 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인에 특이적으로 결합하고, 상기 항체는 서열번호 1 또는 24에 기재된 서열, 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 상기 서열과 비교하여 하나 이상 (바람직하게는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10)의 보존성 아미노산 변이 (바람직하게는 치환, 삽입 또는 결실)를 갖는 아미노산 서열을 더 포함하는, 분리된 폴리뉴클레오티드에 관한 것이다.

[0155] 구체적으로, 상기 폴리뉴클레오티드는 서열번호 2에 기재된 뉴클레오티드 서열, 또는 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이로 구성된다.

[0156] 구체적으로, 상기 폴리뉴클레오티드는 서열번호 7에 기재된 뉴클레오티드 서열, 또는 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이로 구성된다.

[0157] 구체적으로, 상기 폴리뉴클레오티드는 서열번호 12에 기재된 뉴클레오티드 서열, 또는 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이로 구성된다.

[0158] 구체적으로, 상기 폴리뉴클레오티드는 서열번호 14에 기재된 뉴클레오티드 서열, 또는 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이로 구성된다.

[0159] 구체적으로, 상기 폴리뉴클레오티드는 서열번호 16에 기재된 뉴클레오티드 서열, 또는 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이로 구성된다.

[0160] 구체적으로, 상기 폴리뉴클레오티드는 서열번호 18에 기재된 뉴클레오티드 서열, 또는 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이로 구성된다.

[0161] 구체적으로, 상기 폴리뉴클레오티드는 서열번호 37에 기재된 뉴클레오티드 서열, 또는 상기 서열과 적어도 80%,

81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이로 구성된다.

[0162] 구체적으로, 상기 폴리뉴클레오티드는 서열번호 38에 기재된 뉴클레오티드 서열, 또는 상기 서열과 적어도 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 90%, 바람직하게는 적어도 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함하거나 이로 구성된다.

[0163] 본 발명의 또 다른 양태는 상기 기재된 바와 같은 본원에 개시된 폴리뉴클레오티드 분자 중 어느 하나를 포함하는 벡터에 관한 것이다.

[0164] 본 발명의 또 다른 양태는 상기 기재된 바와 같은 본원에 개시된 폴리뉴클레오티드 분자 중 어느 하나 또는 본원에 개시된 벡터를 포함하는 숙주 세포에 관한 것이다.

[0165] 본 발명의 또 다른 양태는 적절한 조건에서 본원에 개시된 숙주 세포를 배양하는 단계, 및 상기 세포 배양물로부터 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 분리하는 단계를 포함하는, 상기 기재된 바와 같은 본원에 개시된 항체 또는 이의 항원-결합 단편 중 어느 하나를 제조하는 방법에 관한 것이다.

[0166] 본 발명의 일 양태는 항-인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 및 이에 결합된 접합 모이어티 (conjugated moiety)를 포함하는 항체 접합체로서, 상기 접합 모이어티는 정제 태그 (예를 들어, His 태그), 세포 독성제 또는 검출가능한 라벨인, 항체 접합체를 더 제공한다. 바람직하게는, 상기 접합 모이어티는 방사능동위원소, 발광 물질, 색채 물질, 효소 또는 폴리에틸렌글리콜이다.

[0167] 본 발명의 일 양태는 상기 기재된 바와 같은 항-인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인 항체 또는 이의 항원 결합 단편 중 어느 하나를 포함하는 융합 단백질을 더 제공한다.

[0168] 본 발명의 일 양태는 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 다중 특이 항체, 바람직하게는 이중 특이 항체를 제공한다.

[0169] 본 발명의 일 양태는 상기 기재된 바와 같은 본원에 개시된 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 본원에 개시된 항체 접합체, 융합 단백질 또는 다중 특이 항체 중 어느 하나를 포함하는 키트를 더 제공한다.

[0170] 바람직하게는, 상기 키트는 상기 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 특이적으로 인식하는 이차 항체를 더 포함하고; 선택적으로, 상기 이차 항체는 방사능동위원소, 발광 물질, 색채 물질, 효소 또는 폴리에틸렌글리콜과 같은 검출가능한 라벨을 더 포함한다.

[0171] 본 발명의 또 다른 양태는 샘플에서 인간 IL-12/IL-23 p40의 존재 또는 수준 검출용 키트의 제조에 있어서 상기 기재된 바와 같은 본원에 개시된 항체 또는 항원-결합 단편, 항체 접합체, 융합 단백질 또는 다중 특이 항체 중 어느 하나의 용도에 관한 것이다.

[0172] 본 발명의 또 다른 양태는 상기 기재된 바와 같은 본원에 개시된 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 항체 접합체, 다중 특이 항체 또는 융합 단백질 중 어느 하나, 및 선택적으로 약학적으로 허용가능한 담체 및/또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0173] 본 발명의 또 다른 양태는

[0174] 인간 IL-12R β 1 또는 인간 IL-23R에 인간 IL-12/IL-23 p40의 결합 차단용 약제, 인간 IL-12/IL-23 p40의 활성 차단용 또는 이의 수준 하향-조절용 약제, 또는 p40에 인간 IL-12R β 1 또는 인간 IL-23R의 결합에 의해 매개되는 세포 반응 차단용 약제의 제조에 있어서, 상기 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 항체 접합체, 다중 특이 항체, 융합 단백질 또는 약학적 조성물 중 어느 하나의 용도에 관한 것으로, 바람직하게는 인간 IL-12/IL-23 p40의 리간드는 인간 IL-12R β 1 또는 인간 IL-23R이다.

[0175] 본 발명의 일 양태는 자가면역 질환 (예를 들어, 플라크 건선 또는 전신 홍반 루푸스) 또는 궤양성 대장염 (예를 들어, 난치성 또는 재발성)으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환 치료용 약제의 제조에 있어서, 상기 기재된 바와 같은 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 항체 접합체, 다중 특이 항체, 융합 단백질 또는 약학적 조성물 중 어느 하나의 용도에 관한 것이다.

[0176] 본 발명의 또 다른 양태는 본원에 기재된 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 항체 접합체, 다중 특이 항체, 융합 단백질 또는 약학적 조성물을 포함하는 세포를 투여하는 단계, 또는 유효량의, 상기 기재된 바와 같은 본원에 개시된 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 항체 접합체, 다중 특이 항체, 융합 단백질 또는 약학적 조성물 중 어

는 하나를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 생체 내(*in vivo*) 또는 시험관 내(*in vitro*) 방법에 관한 것이다.

- [0177] 상기 방법은: 리간드 IL-12R β 1 또는 IL-23R에 인간 IL-12/IL-23 p40의 결합을 차단하는 방법, 인간 IL-12/IL-23 p40의 활성 또는 수준을 하향-조절하는 방법, 및 p40에 인간 IL-12R β 1 또는 인간 IL-23R의 결합에 의해 매개되는 세포 반응을 차단하는 방법으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 바람직하게는 IL-12/IL-23 p40의 리간드는 IL-12R β 1 또는 IL-23R이다.
- [0178] 본 발명의 일 실시양태에 있어서, 상기 시험관내 방법은 비-치료적 및/또는 비-진단적 목적용이다.
- [0179] 본 발명의 또 다른 양태는 자가면역 질환 (예를 들어, 플라크 건선 또는 전신 홍반 루푸스) 또는 궤양성 대장염 (예를 들어, 난치성 또는 재발성)의 예방, 치료, 보조 치료 및/또는 진단용 약제의 제조에 있어서 상기 기재된 바와 같은 본원에서 개시된 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 항체 접합체, 다중 특이 항체, 융합 단백질 또는 약학적 조성물 중 어느 하나의 용도, 또는 자가면역 질환 (예를 들어, 플라크 건선 또는 전신 홍반 루푸스) 또는 궤양성 대장염 (예를 들어, 난치성 또는 재발성)의 예방, 치료, 보조 치료 및/또는 진단을 위한 이들의 용도에 관한 것이다.
- [0180] 본 발명의 일 실시양태에 있어서, 상기 약제는 피하 주사, 피내 주사, 정맥 주사, 근육내 주사 또는 병변내 주사에 의한 투여용으로 적합한 제형이다.
- [0181] 본 발명의 또 다른 양태는 자가면역 질환 (예를 들어, 플라크 건선 또는 전신 홍반 루푸스) 또는 궤양성 대장염 (예를 들어, 난치성 또는 재발성)의 예방, 치료, 보조 치료 및/또는 진단을 위한 방법에 관한 것이며, 이는 상기 기재된 바와 같은 본원에 개시된 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 항체 접합체, 다중 특이 항체, 융합 단백질 또는 약학적 조성물 중 어느 하나를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함한다.
- [0182] 본 발명은 또한 궤양성 대장염으로 고통받는 환자를 치료하는 방법을 제공하며, 이는 (i) 인간 IL-12/IL-23 p40에 양성인 환자의 샘플에서 인간 IL-12/IL-23 p40의 수준을 측정하는 단계, 및 (ii) 상기 환자에 치료적 유효량의 항-인간 IL-12/IL-23 p40 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0183] 본원에 기재된 궤양성 대장염은 난치성 또는 재발성일 수 있다. 예를 들어, 일부 환자에서 상기 궤양성 대장염은 재발성이고; 일부 환자에서 상기 궤양성 대장염은 난치성이다.
- [0184] 본 발명의 일부 실시양태에서, 상기 환자는 전통적인 치료를 받았거나 생물학적 제제에 불충분한 반응성, 무반응성 또는 과민증이 있다. 일부 특정 실시양태에서, 전통적인 치료를 받았거나 생물학적 제제에 불충분한 반응성, 무반응성 또는 과민증이 있는 환자는 완전 반응 또는 부분 반응 달성에 실패한다.
- [0185] 본원에 사용된 바와 같이, H8L15H1L1은 항-인간 IL-12/IL-23 p40 단일클론 항체이고, 이의 서열 및 구조는 특허 CN201910706137.1를 참조할 수 있다. H8L15H1L1 단일클론 항체에서, HCDR1은 서열 GYTFTSYW (서열번호 3)를 포함하고, HCDR2는 서열 MSPVDSI (서열번호 4)를 포함하고, HCDR3는 서열 ARRRPGQGYFDF (서열번호 5)를 포함하고, LCDR1은 서열 QSVGTW (서열번호 6)를 포함하고, LCDR2는 서열 AAS (서열번호 7)를 포함하고, LCDR3는 서열 QQYNIYPYT (서열번호 8)를 포함한다.
- [0186] 본 발명에서, 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 과학적 및 기술적 용어는 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 의미를 가진다. 또한, 본 발명에서 사용된 세포 배양, 분자 유전학, 핵산 화학 및 면역학의 실험실 운용은 대응 분야에서 널리 사용되는 통상적인 운용이다. 한편, 본 발명을 더욱 잘 이해하기 위해, 하기에 관련 용어들에 대한 정의 및 설명을 제공한다.
- [0187] 본원에서 사용된, 용어 "항원-결합 영역"은 주어진 항원에 특이적으로 결합하는 단백질 또는 단백질의 일 부분을 의미한다. 예를 들어, 항원과 상호작용하고 항체에 항원에 대한 특이성 및 친화성을 부여하는 아미노산 잔기를 포함하는 항체의 일 부분을 "항원-결합 영역"으로 지칭한다. 상기 항원-결합 영역은 일반적으로 하나 이상의 상보성-결정 영역 (CDR)을 포함한다. 일부 항원-결합 영역은 하나 이상의 "프레임워크" 영역 (FR)을 더 포함한다. CDR은 항원 결합 특이성 및 친화성에 기여하는 아미노산 서열이다.
- [0188] 본원에서 사용된, 용어 "항체"는 표적 항원에 특이적으로 결합하는 온전한 항체와 결합할 수 있는 임의의 아이소타입의 온전한 면역글로불린 또는 이의 항원-결합 단편을 말하며, 예를 들어, 키메라, 인간화, 전장 인간, 및 이중 특이 항체 또는 이들의 항원-결합 단편을 포함한다. 이러한 "항체"는 항원-결합 단백질이다. 온전한 항체는 일반적으로 적어도 2 개의 전장 중쇄 및 2 개의 전장 경쇄를 포함하나, 경우에 따라서는 오직 하나의 중쇄를 포함할 수 있는 낙타과에 자연적으로 존재하는 항체와 같이 더 적은 쇠를 포함할 수 있다. 항체 또는 이의 항원

-결합 단편은 오직 단일 기원으로부터 유래될 수 있고, 또는 "키메라", 즉, 항체의 상이한 부분이 하기에서 더 기술하는 바와 같이 상이한 2개의 기원으로부터 유래될 수 있다. 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 재조합 DNA 기술에 의해 하이브리도마에서 생산되거나, 또는 온전한 항체의 효소적 또는 화학적 절단에 의해 생산될 수 있다. 달리 언급되지 않는 한, 2개의 전장 중쇄 및 2개의 전장 경쇄를 포함하는 항체에 더하여, 용어 "항체"는 또한 이의 유도체, 변이체 및 단편을 포함한다.

[0189] 본원에서 사용된, 용어 "항체" 또는 "면역글로불린 쇠" (중쇄 또는 경쇄)의 "항원-결합 단편" (또는 약어로 "단편")은 전장 항체에 존재하는 적어도 일부의 아미노산 잔기가 결여되었으나 항원에 특이적으로 결합할 수 있는 항체의 일부 (연어졌거나 합성된)를 포함한다. 상기 단편은 표적 항원에 특이적으로 결합하여 생물학적으로 활성이 있고, 주어진 에피토프에 특이적으로 결합하는 다른 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 결합할 수 있다. 하나의 양태에서, 상기 단편은 항체의 전장 경쇄 또는 중쇄에 존재하는 적어도 하나의 CDR을 함유할 것이고, 일부 실시양태에서 단일 중쇄 및/또는 경쇄 또는 이들의 일 부분을 포함할 것이다. 상기 생물학적으로 활성인 단편은 재조합 DNA 기술, 또는 예를 들어, 온전한 항체의 효소적 또는 화학적 절단에 의해 생산될 수 있다. 면역학적으로 기능성인 면역글로불린 단편은 이에 제한되는 것은 아니나, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, Fd, dAb, Fab/c, 상보성 결정 영역 (CDR) 단편, 단쇄 항체(예를 들어, scFv), 이가 항체 및 도메인 항체를 포함하고, 이에 제한되는 것은 아니나 인간, 마우스, 래트, 낙타과 또는 도끼를 포함하는 임의의 포유류로부터 유래될 수 있다. 체내 특정 표적으로 가는 치료제를 생성하기 위해 하나 이상의 CDR과 같은 본원에 개시된 항체의 기능적 부분이 두 번째 단백질 또는 저분자 물질과 공유결합할 수 있고, 따라서 융합 단백질과 같이 이중기능성 치료 특성을 갖거나 연장된 혈장 반감기를 가질 수 있음이 추가적으로 고려될 수 있다.

[0190] 본원에서 사용된, 용어 "항체 전장 쇠", "전장 항체", "온전한 항체" 및 "전체 항체"는 천연 항체 구조와 상당히 유사한 구조를 갖거나 본원에서 정의된 Fc 영역에 중쇄를 갖는 항체를 지칭하는데 본원에서 상호 교환적으로 사용된다.

[0191] 용어 "경쇄"는 전장 경쇄 및 결합 특이성을 부여하는데 충분한 가변 영역 서열을 갖는 이의 단편을 포함한다. 상기 전장 경쇄는 가변 영역 도메인 V_L 및 불변 영역 도메인 C_L를 포함한다. 상기 경쇄의 가변 영역 도메인은 폴리펩티드의 아미노 말단에 있다. 상기 경쇄는 카파 (κ) 및 람다 (λ) 쇠를 포함한다.

[0192] 용어 "중쇄"는 전장 중쇄 및 결합 특이성을 부여하는데 충분한 가변 영역 서열을 갖는 이의 단편을 포함한다. 상기 전장 중쇄는 가변 영역 도메인 V_H와 3 개의 불변 영역 도메인 C_{H1}, C_{H2} 및 C_{H3}을 포함한다. 상기 V_H 도메인은 폴리펩티드의 아미노 말단에 있고 C_H 도메인은 카복실 말단에 있으며, 여기서 C_{H3}는 폴리펩티드의 카복실 말단에 가장 가까이에 있다. 상기 중쇄는 IgG (IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4 아형을 포함), IgA (IgA1 및 IgA2 아형을 포함), IgM 및 IgE를 포함하는 임의의 아이소타입일 수 있다.

[0193] 본원에서 사용된, 용어 "Fab 단편"은 하나의 경쇄, 하나의 중쇄의 C_{H1} 및 가변 영역으로 구성된다. 상기 Fab 분자의 중쇄는 다른 중쇄 분자와 이황화 결합을 형성할 수 없다.

[0194] 본원에서 사용된, 용어 "Fc" 영역은 항체의 C_{H1} 및 C_{H2} 도메인을 포함하는 2 개의 중쇄 단편을 포함한다. 상기 2 개의 중쇄 단편은 2 이상의 이황화 결합 및 C_{H3} 도메인의 소수성 상호작용으로 결속된다.

[0195] 본원에 사용된, 용어 "Fab' 단편"은 하나의 경쇄, 및 하나의 중쇄의 일부 (V_H 도메인, C_{H1} 도메인, 및 C_{H1} 및 C_{H2} 도메인 사이 영역의 일부 함유)를 포함하며, F(ab')₂ 분자를 얻기 위해 두 개의 Fab' 단편의 두 개의 중쇄 사이에 쇠간 이황화 결합이 형성될 수 있다.

[0196] 본원에서 사용된, 용어 "F(ab')₂ 단편"은 2 개의 경쇄, 및 C_{H1} 및 C_{H2} 도메인 사이의 불변 영역의 부분을 포함하는 2 개의 중쇄를 포함하며, 두 중쇄 사이에 쇠간 이황화 결합이 형성된다. 따라서 상기 F(ab')₂ 단편은 두 중쇄 사이의 이황화 결합에 의해 결속된 두 Fab' 단편으로 구성된다.

[0197] 본원에서 사용된, 용어 "Fv 영역"은 중쇄 및 경쇄로부터의 가변 영역을 포함하나 불변 영역은 포함하지 않는다.

[0198] 본원에서 사용된, 용어 "Fd 단편"은 V_H 및 C_{H1} 도메인으로 구성된 항체 단편을 말한다 (Ward 등, *Nature*, 341:544-546 (1989)).

- [0199] 본원에서 사용된, 용어 "dAb" 단편은 V_H 도메인으로 구성된다 (Ward 등, *Nature* 341:544-546 (1989)).
- [0200] 본원에서 사용된, 용어 "Fab'-SH"는 본원에서 Fab'로 지칭되며, 불변 영역의 하나 이상의 시스테인 잔기가 자유 티올 그룹을 가진다.
- [0201] 본원에서 사용된, 용어 "Fab/c" 단편은 Fab 및 Fc 영역의 장점, 즉, 높은 친화성을 유지하면서 생체 내에서 강력한 확산성 및 낮은 대사 제거의 장점이 합쳐진, 면역글로불린의 펩신 소화에 의해 형성된 중간체이다 (Liu Jianjun, *Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology*, 1989(4):29-29).
- [0202] 본원에서 사용된, 용어 "단쇄 항체"는 중쇄 및 경쇄 가변 영역이 유연성 링커에 의해 연결되어 단일 폴리펩티드쇄를 형성(항원 결합 영역을 형성함)한 Fv 분자이다 (예를 들어, Bird 등, *Science*, 242:423-426 (1988), 및 Huston 등, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 90:5879-5883 (1988) 참조). 단쇄 항체는 국제특허공보 W088/01649호 및 미국 특허 제4,946,778호 및 제5,260,203호에 상세히 기술되며, 상기 문헌들은 본원에 참조로서 병합된다.
- [0203] 본원에서 사용된, 용어 "도메인 항체"는 중쇄 또는 경쇄의 가변 영역만을 포함하는 면역기능성 면역글로불린 단편이다. 경우에 따라서, 2 이상의 V_H 영역이 펩티드 링커에 의해 공유 결합되어 다가 도메인 항체 (특히, 이가 도메인 항체)를 생성한다. 상기 이가 도메인 항체의 두 V_H 영역은 동일하거나 상이한 항원을 표적으로 할 수 있다.
- [0204] 본원에서 사용된, 용어 "이가 항원-결합 단백질" 또는 "이가 항체"는 두 항원-결합 위치를 포함한다. 경우에 따라서, 상기 두 결합 위치는 동일 항원 특이성을 갖는다. 상기 이가 항체는 이중 특이적일 수 있다.
- [0205] 본원에서 사용된, 용어 "다중 특이 항원-결합 단백질" 또는 "다중 특이 항체"는 2 이상의 항원 또는 에피토프를 표적으로 하는 항원-결합 단백질 또는 항체이다.
- [0206] 본원에서 사용된, 용어 "이중 특이 (bispecific)", "이중-특이성 (dual-specificity)" 또는 "이기능성 (bifunctional)" 항원-결합 단백질 또는 항체는 두 개의 상이한 항원-결합 위치를 갖는 혼성 항원-결합 단백질 또는 항체이다. 이중 특이 항체는 다중 특이 항원-결합 단백질 또는 다중 특이 항체이고, 이에 제한되는 것은 아니나 하이브리도마 융합 또는 Fab' 단편의 연결을 포함하는 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, Songsivilai and Lachmann, 1990, *Clin. Exp. Immunol.*, 79:315-321; Kostelny 등, 1992, *J. Immunol.*, 148:1547-1553를 참조할 수 있다. 이중 특이 항원-결합 단백질 또는 항체의 두 결합 위치는 동일하거나 상이한 단백질 표적에 존재하는 두 상이한 에피토프에 결합할 것이다.
- [0207] 본원에서 사용된, 용어 "mAb" 및 "단일클론 항체"는 고도의 동종 항체 그룹, 즉, 자발적으로 발생할 수 있는 자연적 변이를 제외하고 동일한 항체 분자 그룹으로부터 유래된 항체 또는 항체의 단편을 말한다. 상기 단일클론 항체는 하나의 항원의 단일 에피토프에 대해 매우 특이적이다. 단일클론 항체와 비교하여, 다클론 항체는 일반적으로 하나의 항원의 상이한 에피토프들을 인식하는 적어도 두 개 이상의 상이한 항체들을 일반적으로 포함한다. 단일클론 항체는 Kohler 등 (*Nature*, 256:495, 1975)에 의해 최초로 보고된 하이브리도마 기술에 의해 일반적으로 수득될 수 있고, 또한 재조합 DNA 기술에 의해 수득될 수 있다 (예를 들어, 미국 특허 제4,816,567호 참조).
- [0208] 본 발명에서 사용된, 용어 "인간화 항체"는 인간 면역글로불린 (수용 항체)의 전부 또는 일부 CDR 영역이 비-인간 항체 (공여 항체)의 CDR 영역으로 교체되었을 때 수득된 항체 또는 항체 단편을 말하며, 여기서 공여 항체는 기대된 특이성, 친화성 또는 반응성을 갖는 비-인간 (예를 들어, 마우스, 래트 또는 토끼) 항체일 수 있다. 뿐만 아니라, 상기 수용 항체의 프레임워크 영역 (FR)에서 일부 아미노산 잔기는 또한 항체의 성능을 더 개선시키거나 최적화하기 위해 대응하는 비-인간 항체의 아미노산 잔기 또는 다른 항체의 아미노산 잔기로 교체될 수 있다. 인간화 항체에 대해 더 상세하게는, 예를 들어, Jones et al., *Nature*, 321:522-525 (1986); Reichmann 등, *Nature*, 332:323-329 (1988); Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.*, 2:593-596 (1992); 및 Clark, *Immunol. Today*, 21:397-402 (2000)를 참조할 수 있다.
- [0209] 본원에서 사용된, 용어 "에피토프"는 면역글로불린 또는 항체가 특이적으로 결합하는 항체 상의 위치를 말한다. "에피토프"는 또한 당해 기술분야에서 "항원 결정기"로도 불린다. 상기 에피토프 또는 항원 결정기는 일반적으로 아미노산, 당질 또는 당 결사슬과 같은 분자들의 화학적으로 활성인 표면 그룹으로 구성되며, 보통 특유의 삼차원 구조적 특성 및 특유의 전하 특성을 갖는다. 예를 들어, 상기 에피토프는 일반적으로 "선형" 또는 "입체형"일 수 있는, 독특한 공간 형태에서 적어도 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15 개의 연속적

또는 비-연속적 아미노산을 포함한다. 예를 들어, Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology, Vol. 66, G. E. Morris, Ed. (1996)를 참조할 수 있다. 선형 에피토프에서, 단백질 및 상호작용 분자 (예를 들어, 항체) 사이의 모든 상호작용 위치는 단백질의 일차 아미노산 서열을 따라 선형으로 위치된다. 입체형 에피토프에서, 상호작용 부위는 서로 분리된 단백질의 아미노산 잔기를 가로질러 위치한다.

[0210] 용어 "폴리펩티드" 또는 "단백질"은 아미노산 잔기의 중합체를 언급하기 위해 본원에서 사용된다. 상기 용어는 또한 하나 이상의 아미노산 잔기가 자연적으로 존재하는 아미노산의 유사체 또는 모방체인 아미노산 중합체 및 자연적으로 존재하는 아미노산 중합체를 지칭하는데 사용된다. 상기 용어는 또한, 예를 들어, 당단백질을 형성하기 위해 당류 잔기 추가에 의해 변형되거나, 또는 인산화된 아미노산 중합체를 포함할 수 있다. 폴리펩티드 및 단백질은 자연적으로 존재하는 세포 및 비-재조합 세포에 의해 생산될 수 있고, 또는 유전적으로 조작된 또는 재조합 세포에 의해 생산될 수 있고, 천연 단백질의 아미노산 서열을 갖는 분자 또는 천연 서열의 하나 이상의 아미노산에서 결실, 삽입 및/또는 치환을 갖는 분자를 포함할 수 있다.

[0211] 구체적으로, 용어 "폴리펩티드" 및 "단백질"은 항-인간 p40 항체 (p40 항체로도 지칭됨), p40-결합 단백질, 및 항원-결합 단백질의 하나 이상의 아미노산에 결실, 삽입 및/또는 치환을 갖는 항체 또는 서열과 같은 항체를 포함한다.

[0212] 용어 "폴리펩티드 단편"은 전장 단백질과 비교하여 아미노-말단 결실, 카복실-말단 결실, 및/또는 내부 결실을 갖는 폴리펩티드를 말한다. 상기 단편은 또한 전장 단백질과 비교하여 변형된 아미노산을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기 단편은 약 5 내지 500 아미노산의 길이이다. 예를 들어, 단편은 적어도 5, 6, 8, 10, 14, 20, 50, 70, 100, 110, 150, 200, 250, 300, 350, 400 또는 450 아미노산의 길이가 될 수 있다. 유용한 폴리펩티드 단편은 결합 도메인을 포함하는 항체의 면역학적 기능성 단편을 포함한다. 인간 p40 항체의 경우, 유용한 단편은 이에 제한되는 것은 아니나, CDR 영역, 중쇄 또는 경쇄 가변 영역, 항체 쇄의 부분, 2 CDR만을 포함하는 가변 영역 등을 포함한다.

[0213] 폴리펩티드의 "유도체"는 삽입, 결실 또는 치환과는 다른 방식, 예를 들어, 다른 화학적 모이어티, 예를 들어, PEG-결합 폴리펩티드와의 접합에 의해 화학적으로 변형된 폴리펩티드 (예를 들어, 항원-결합 단백질 또는 항체)이다.

[0214] 본원에서 사용된, 용어 "분리된"은 "자연 상태에서부터 인공적 수단에 의해 수득된 것"을 말한다. 특정한 "분리된" 물질 또는 성분이 자연에 발생한다면, 이는 자연 환경에서 변화가 일어나거나, 자연 환경으로부터 분리된 것이거나, 혹은 둘 다의 경우일 수 있다. 예를 들어, 특정한 비-분리된 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드는 특정한 살아있는 동물 내 자연적으로 존재하고, 그러한 자연 상태에서부터 분리된 고순도의 동일한 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드를 분리된 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드라 부른다. 용어 "분리된"은 인공적 또는 합성 물질, 또는 물질의 활성에 영향을 미치지 않는 다른 불순물의 존재를 배제하지 않는다.

[0215] 본원에서 사용된, 용어 "벡터"는 폴리뉴클레오티드가 삽입될 수 있는 핵산 운반체를 말한다. 벡터가 삽입된 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 단백질을 발현하게 되면, 상기 벡터는 발현 벡터로 불린다. 벡터는 벡터에 의해 운반되는 유전 물질 요소가 숙주 세포에서 발현될 수 있도록 형질전환, 형질주입, 또는 형질감염에 의해 숙주 세포에 도입될 수 있다. 벡터는 당업자에게 잘 알려져 있으며, 이에 제한되는 것은 아니나 플라스미드; 파지미드; 코스미드; 효모 인공 염색체 (YAC), 박테리아 인공 염색체 (BAC), 또는 P1-유래 인공 염색체 (PAC)와 같은 인공 염색체; 람다 파지 또는 M13 파지와 같은 파지; 및 동물 바이러스를 포함한다. 벡터로 사용될 수 있는 동물 바이러스는 이에 제한되는 것은 아니나 레트로바이러스 (렌티바이러스 포함), 아데노바이러스, 아데노-연관 바이러스, 허피스 바이러스 (예컨대, 단순 허피스 바이러스), 포스바이러스, 바콜로바이러스, 파필로마바이러스, 및 파포바이러스 (예컨대, SV40)를 포함한다. 벡터는 이에 제한되는 것은 아니나, 프로모터 서열, 전사 개시 서열, 인핸서 서열, 선별 요소, 및 리포터 유전자를 포함하는 발현을 조절하는 다양한 요소를 포함할 수 있다. 또한, 벡터는 복제 개시 위치를 더 포함할 수 있다.

[0216] 본원에서 사용된, 용어 "숙주 세포"는 이에 제한되는 것은 아니나 *E. coli* 또는 바실러스 서브틸리스와 같은 원핵 세포, 효모 세포 또는 누룩곰팡이와 같은 곰팡이 세포, S2 초파리 세포 또는 Sf9과 같은 곤충 세포, 또는 섬유아세포, CHO 세포, COS 세포, NSO 세포, HeLa 세포, BHK 세포, HEK 293 세포, 또는 인간 세포와 같은 동물 세포를 포함하는 벡터가 도입될 수 있는 세포를 말한다.

[0217] 본원에서 사용된, 용어 "특이적으로 결합"은 항체 및 그 표적 항원 사이에서의 반응과 같이 두 분자 사이에 비-무작위 결합 반응을 말한다. 일부 실시양태에서, 항원에 특이적으로 결합하는 항체 (또는 항원에 특이적인

항체)는 약 10^{-5} M 미만, 예컨대 약 10^{-6} M, 10^{-7} M, 10^{-8} M, 10^{-9} M 또는 10^{-10} M 미만의 친화도 (K_D)로 항원에 결합하는 항체를 의미한다.

[0218] 본원에 사용된, 용어 " K_D "는 항체와 항원 사이의 결합 친화도를 설명하기 위해 사용되는, 특이적인 항체-항원 상호작용에 대한 해리 평형 상수를 말한다. 분자 결합 동역학에 의해 측정되는 여러 파라미터들 중, K_D 값은 해리 평형 상수이다. 항체 약물 연구에서, K_D 값은 관심 항체와 표적 항원 분자 간의 친화성 강도를 특성화하는 파라미터이고, 다음의 계산식에 의해 계산된다: $K_D = k_{dis}/k_{on}$. 더 작은 평형 해리 상수는 항체와 항원 사이에서 더 강한 항체-항원 결합 및 더 높은 친화성을 나타낸다. k_{on} (결합률 상수)은 항원-항체 복합체 형성 속도이고, 더 작은 k_{on} 은 항원에 대한 항체의 더 빠른 결합을 시사한다. k_{dis} (해리율 상수)는 항원-항체 복합체로부터 항체가 해리되는 속도이고, 더 작은 k_{dis} 는 항원으로부터 항체가 해리되는 속도가 더 느리고 항체와 항원 사이에서 결합이 더 단단함을 시사한다. 일반적으로, 항체는 예를 들어, BLI (biolayer interferometry) 기술을 이용한 Fortebio 분자 상호작용 분석기로 측정했을 때, 약 10^{-5} M 미만, 예컨대 약 10^{-6} M, 10^{-7} M, 10^{-8} M, 10^{-9} M 또는 10^{-10} M 미만의 해리 평형 상수 (K_D)로 항원 (예를 들어, L1 단백질)에 결합한다.

[0219] 본원에서 사용된, 용어 " EC_{50} "은 항체의 최대 반응의 50%를 나타내는 유효 농도를 말한다.

[0220] 본원에서 사용된, 용어 "단일클론 항체" 및 "McAb"는 동일한 의미를 가지며 상호 교환적으로 사용된다; 용어 "다클론 항체" 및 "PcAb"는 동일한 의미를 가지며 상호 교환적으로 사용된다; 그 밖에, 본원에서 아미노산은 일반적으로 해당 분야에 알려진 한 글자 및 세 글자의 약어로 표시된다. 예를 들어, 알라닌은 A 또는 Ala로 표시될 수 있다.

[0221] 본원에서 사용된, 용어 "퍼센트 서열 동일성" 및 "퍼센트 서열 상동성"은 상호 교환적으로 사용된다.

[0222] 본원에서 사용된, 용어 "유사성", "서열 유사성" 및 "동일성"은 서열 정렬 및 비교로 확인되는 2 이상의 단백질 또는 폴리펩티드 분자 서열 간 상관관계를 말한다. "퍼센트 동일성"은 비교된 분자들에서 동일한 아미노산 잔기의 퍼센트를 말하며, 비교되는 가장 작은 분자의 크기를 기준으로 계산될 수 있다. 이러한 계산을 위해, 정렬에서 갭 (있다면)은 반드시 특정 수학적 모델 또는 컴퓨터 프로그램 (즉, "알고리즘")에 의해 처리되어야 한다. 폴리펩티드에 사용될 때, 용어 "상당한 동일성"은 프로그램에서 제공된 기본 갭 가중치를 사용하여, 예를 들어, GAP 또는 BESTFIT 프로그램을 이용해 최적화된 배열을 했을 때, 두 펩티드 서열이 적어도 70%, 75% 또는 80% 서열 동일성, 적어도 90% 또는 95% 서열 동일성, 또는 적어도 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 것을 의미한다. 경우에 따라서, 동일하지 않은 잔기 위치는 보존성 아미노산 치환에 의해 상이하다. "보존성 아미노산 치환"은 아미노산 잔기가 유사한 화학적 특성 (예를 들어, 전하, 친수성 또는 소수성)을 지닌 결사슬 R 그룹을 갖는 다른 아미노산 잔기로 교체된 것이다. 일반적으로, 보존성 아미노산 치환은 단백질의 기능 및 특성이 상당히 유지될 것이다. 보존성 치환에 의해 2 이상의 아미노산 서열이 서로 상이한 경우, 치환의 보존적 성질에 대해 교정하기 위해 퍼센트 서열 동일성을 높일 수 있다. 이러한 조정을 만드는 방법은 당업자에게 잘 알려져 있다. 예를 들어, Pearson, *Methods Mol. Biol.*, 243:307-31 (1994)을 참조할 수 있다. 유사한 화학적 특성의 결사슬을 갖는 아미노산 그룹의 예시는: 1) 지방족 히드록시 결사슬: 글리신, 알라닌, 발린, 류신 및 이소류신, 2) 지방족 히드록시 결사슬: 세린 및 트레오닌, 3) 아미드-함유 결사슬: 아스파라진 및 글루타민, 4) 방향족 결사슬: 페닐알라닌, 티로신 및 트립토판, 5) 염기성 결사슬: 리신, 알지닌 및 히스티딘, 6) 산성 결사슬: 아스파르트산 및 글루탐산, 및 7) 황-함유 결사슬: 시스테인 및 메티오닌을 포함한다. 예를 들어, 보존성 아미노산 치환 그룹은 발린-류신-이소류신-알라닌-글리신, 페닐알라닌-티로신, 리신-알지닌, 트레오닌-세린, 글루탐산-아스파르트산 및 아스파라진-글루타민이다.

[0223] 선택적으로, 보존성 치환은 본원에 참조로서 병합되는 Gonnet 등, *Science*, 256:1443-45 (1992)에 개시된 PAM250 log-likelihood matrix에서 양성 값을 갖는 임의의 변화이다. "중간 정도의 보존성" 치환은 PAM250 log-likelihood matrix에서 비-음성 값을 갖는 임의의 변화이다.

[0224] 폴리펩티드의 서열 동일성은 보통 서열분석 소프트웨어로 측정된다. 단백질 분석 소프트웨어는 상이한 치환, 결실 및 다른 변형 (보존성 아미노산 치환을 포함)에 할당된 유사성 측정을 이용하여 서열을 맞춘다. 예를 들어, "Gap" 및 "Bestfit"과 같은 프로그램을 포함하는 GCG (프로그램에 특화된 기본 파라미터를 사용)는 밀접하게 연관된 폴리펩티드 (예를 들어, 상이한 생물학적 종 유래의 동종 폴리펩티드) 사이 또는 야생형 단백질 및 그의

변이 단백질 사이에서 서열 상동성 또는 서열 동일성을 확인하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, GCG Version 6.1 (University of Wisconsin, WI)을 참조할 수 있다. 폴리펩티드 서열은 또한 기본 또는 추천된 파라미터로 FASTA를 이용하여 비교될 수 있다. 켈린지 서열과 쿼리 서열 사이에서 최적의 중첩 영역에 대한 정렬 및 퍼센트 서열 동일성을 제공하는 GCG Version 6.10 FASTA (예컨대, FASTA2 및 FASTA3)를 참조할 수 있다 (Pearson, Methods Enzymol. 183:63-98 (1990); Pearson, Methods Mol. Biol., 132:185-219 (2000)). 상이한 유기체들의 방대한 서열을 포함하는 데이터베이스에서 서열을 비교할 때 사용되는 또 다른 선호되는 알고리즘은 컴퓨터 프로그램 BLAST, 특히, blastp 또는 blastn (프로그램에서 제공되는 기본 파라미터 사용)이다. 예를 들어, Altschul 등, Mol. Biol., 215:403-410 (1990); Altschul 등, Nucleic Acids Res., 25:3389-402 (1997)를 참조할 수 있다.

- [0225] 용어 "치료" 또는 "치료하는"은 일반적으로 필요한 약리학적 효과 및/또는 생리학적 효과를 얻기위한 작업을 말한다. 질환 또는 이의 증상을 완전히 또는 부분적으로 예방한다는 면에서 그 효과는 예방적일 수 있고; 및/또는 질환 및/또는 질환의 부작용을 부분적으로 또는 완전히 안정화 또는 치유한다는 면에서, 그 효과는 치료적일 수 있다. 본원에 사용된 "치료" 또는 "치료하는"은 (a) 질환에 취약할 수 있지만 아직 이로부터 고통받는다고 진단되지 않은 환자에서 질환 또는 질환의 증상이 발병하는 것을 예방하는 것, (b) 질환의 증상을 억제하는 것, 즉, 이의 발달을 저지하는 것, 또는 (c) 질환의 증상을 완화하는 것, 즉, 질환 또는 증상의 퇴행을 유발하는 것을 포함한다.
- [0226] 본원에 사용된 용어 "전신 요법"은 약 물질이 혈류를 통해 이동하여 신체 전체의 세포에 도달하여 영향을 미치는 치료를 말한다.
- [0227] 본 명세서에 사용된 용어 "전신 화학요법"은 복합 요법의 일부로서 국소 진행성 질환에 대한 화학요법을 제외한 일반 화학요법을 말하며, 여기서 국소 진행성 질환에 대한 화학요법은 유도 화학요법, 방사선 요법과의 동시 화학요법 및 보조 화학요법을 포함한다.
- [0228] 본원에 사용된 용어 "개체" (때로는 본원에서 "환자"로도 지칭됨)는 설치류, 고양이, 개 및 영장류와 같은 포유동물을 말한다. 바람직하게는, 본 발명의 개체는 인간이다.
- [0229] "투여하다", "투여" 또는 "투여하는"은 당업자에게 공지된 임의의 다양한 방법 및 전달 시스템을 사용하여 개체에게 치료제를 포함하는 조성물을 물리적으로 도입하는 것을 의미한다. 자가면역 질환 관련 인자에 대한 억제제 (예를 들어, 항-인간 IL-12/IL-23 p40 항체)의 투여 경로는 예를 들어, 주사 또는 주입으로 정맥내, 근육내, 피하, 복강내, 척수 또는 기타 비경구 투여 경로를 포함한다. 본원에 사용된 문구 "비경구 투여"는 이에 제한되는 것은 아니나, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척수강내, 림프내, 병변내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 기관내, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 경막외 및 흉골내 주사 및 주입, 및 생체내 전기천공을 포함하는, 장 및 국소 투여를 제외한 투여 방식을 말하며, 전형적으로 주사에 의한 것이다. 특정 실시양태에서, 자가면역 질환-관련 인자에 대한 억제제 (예를 들어, 항-인간 IL-12/IL-23 p40 항체)는 비-비경구 경로에 의해 투여되고, 일부 실시양태에서는 경구 투여된다. 다른 비-비경구 경로는 국소, 표피 또는 점막 투여 경로, 예를 들어, 비강내, 질내, 직장, 설하 또는 국소 투여를 포함한다. 투여는 또한, 예를 들어, 한 번, 여러 번, 및/또는 하나 이상의 연장된 기간에 걸쳐 수행될 수 있다.
- [0230] "개체"에는 임의의 인간 또는 비-인간 동물이 포함된다. 용어 "비-인간 동물"은 이에 제한되는 것은 아니나, 비-인간 영장류, 양, 개와 같은 척추동물 및 마우스, 래트 및 기니피그와 같은 설치류를 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 개체는 인간이다. 용어 "개체" 및 "환자"는 본 명세서에서 상호교환가능하게 사용된다.
- [0231] 용어 "약", "대량" 또는 "대체로 포함한다"는 당업자에 의해 측정되는 특정 값 또는 조성에 대해 허용 가능한 오차 범위 내의 값 또는 조성을 말하며, 이는 상기 값이나 조성이 어떻게 측정되거나 결정되는지, 즉, 측정 시스템의 한계에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, "약", "대량" 또는 "대체로 포함한다"는 당업계에서 실시되는 바와 같이 1 또는 1 이상의 표준 편차 이내를 말할 수 있다. 대안으로, "약" 또는 "대체로 포함한다"는 파라미터 또는 그에 의해 수정된 값과 최대 10% 또는 20% (즉, $\pm 10\%$ 또는 $\pm 20\%$)만큼 다른 범위를 말할 수 있다. 예를 들어, 약 3 mg은 2.7 mg과 3.3 mg (10%의 경우) 또는 2.4 mg과 3.6 mg (20%의 경우) 사이의 임의의 수를 포함할 수 있다.
- [0232] 투여 방식
- [0233] 이하 내용은 본원에 개시된 약제의 투여 방식을 제한하고자 함이 아니다.
- [0234] 일 실시양태에서, 본원에 개시된 약제는 단일 용량 또는 다중 용량에 적합한 약학적 조성물로 제형화될 수

있다.

- [0235] 본원에 개시된 약제는 이에 제한되는 것은 아니나, 경구 투여, 또는 비경구 투여 (정맥내, 근육내, 국소 또는 피하 경로)를 포함하는 다양한 적절한 경로로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 약제는 경구 투여 또는 주사, 예를 들어, 정맥 주사 또는 복강내 주사에 의해 투여된다.
- [0236] 본원에 개시된 약제의 적절한 제형은 이에 제한되는 것은 아니나, 경구 또는 비-경구 투여를 위한, 정제, 로젠지, 알약, 캡슐 (예를 들어, 경질 캡슐, 연질 캡슐, 장용 캡슐 및 마이크로캡슐), 엘릭서, 과립, 시럽, 주사 (근육내, 정맥 및 복강내), 과립, 유제, 현탁액, 용액, 가루 및 서방성 제형을 포함한다.
- [0237] 본원에 개시된 약제는 약학적으로 허용가능한 담체 및/또는 부형제를 함유한다.

발명의 효과

- [0238] 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인에 대한 인간화 항체는 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인에 특이적으로 결합할 수 있으며, 세포 표면 수용체 IL-12R β 1 및 IL-23R에 대한 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인의 결합을 효과적으로 차단하고, 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인의 하향 신호전달 경로 활성화를 억제하며, IL-23-유도 IL-17A의 분비를 억제할 수 있다. 본원에 개시된 항체의 인간 p40에 대한 결합 활성은 대조 항체 우스테키누맙 및 Ab123FR1의 결합 활성 보다 현저하게 뛰어나다. 본원에 개시된 항체들은 자가면역 질환 (예를 들어, 플라크 건선 또는 전신 홍반 루푸스) 및 궤양성 대장염 (예를 들어, 난치성 또는 재발성)을 예방 및 치료하는 약제의 제조용으로 사용될 잠재력을 가진다. 한편, 이들은 우수한 활용 전망 및 시장 가치를 가진다.

도면의 간단한 설명

- [0239] 도 1: 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인에 대한 H5L9 및 Ab123FR1의 결합 활성의 검출 결과.
- 도 2: 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인에 대한 H5L10 및 Ab123FR1의 결합 활성의 검출 결과.
- 도 3: 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인에 대한 H5L11, H5L12, H5L14 및 Ab123FR1의 결합 활성의 검출 결과.
- 도 4: 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인에 대한 H8L15 및 Ab123FR1의 활성의 검출 결과.
- 도 5: 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인에 대한 H5L9의 친화도 상수 검출 결과. 위에서 아래로 곡선 쌍에 대한 항체 농도는 각각 5 nM, 2.5 nM, 1.25 nM, 0.75 nM 및 0.31 nM이다.
- 도 6: 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인에 대한 H5L10의 친화도 상수 검출 결과. 위에서 아래로 곡선 쌍에 대한 항체 농도는 각각 5 nM, 2.5 nM, 1.25 nM, 0.75 nM 및 0.31 nM이다.
- 도 7: 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인에 대한 H5L11의 친화도 상수 검출 결과. 위에서 아래로 곡선 쌍에 대한 항체 농도는 각각 5 nM, 2.5 nM, 1.25 nM, 0.75 nM 및 0.31 nM이다.
- 도 8: 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인에 대한 H5L12의 친화도 상수 검출 결과. 위에서 아래로 곡선 쌍에 대한 항체 농도는 각각 5 nM, 2.5 nM, 1.25 nM, 0.75 nM 및 0.31 nM이다.
- 도 9: 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인에 대한 H5L14의 친화도 상수 검출 결과. 위에서 아래로 곡선 쌍에 대한 항체 농도는 각각 5 nM, 2.5 nM, 1.25 nM, 0.75 nM 및 0.31 nM이다.
- 도 10: 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인에 대한 Ab123FR1의 친화도 상수 검출 결과. 위에서 아래로 곡선 쌍에 대한 항체 농도는 각각 5 nM, 2.5 nM, 1.25 nM, 0.75 nM 및 0.31 nM이다.
- 도 11: 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인에 대한 H8L15의 친화도 상수 검출 결과. 위에서 아래로 곡선 쌍에 대한 항체 농도는 각각 5 nM, 2.5 nM, 1.25 nM, 0.75 nM 및 0.31 nM이다.
- 도 12: 인간 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인에 대한 우스테키누맙 (ustekinumab)의 친화도 상수 검출 결과. 위에서 아래로 곡선 쌍에 대한 항체 농도는 각각 5 nM, 2.5 nM, 1.25 nM, 0.75 nM 및 0.31 nM이다.
- 도 13: 293T-IL-12R β 1&IL-23R 세포에 대한 인간 IL-12의 결합을 경쟁적으로 차단하는 항체 H5L9, H5L10, H5L11, H5L12, H5L14 및 우스테키누맙 (FACS).
- 도 14: 293T-IL-12R β 1&IL-23R 세포에 대한 인간 IL-23의 결합을 경쟁적으로 차단하는 항체 H5L9, H5L10,

H5L11, H5L12, H5L14 및 우스테키누맙 (FACS).

도 15: 자발성 전신 홍반 루푸스 마우스의 비장 세포에 의한 IL-23-유도 IL-17A 분비를 현저하게 억제하는 H8L15.

도 16: 건선 모델 마우스의 피부 손상을 현저하게 개선하는 H8L15.

도 17: 각 실험군에서 케양성 대장염에 대한 병리학적 점수의 통계적 결과; H8L15는 케양성 대장염 모델 마우스의 병리학적 변화 및 임상적 증상을 현저하게 완화시킨다.

도 18: 실험 마우스의 체중 변화

도 19: DSS와 제조합 인간 IL-23의 병용으로 유도된 대장염 마우스의 H8L15 치료에 대한 피부 조직병리학적 관찰 증명.

도 20: 293T-IL-12R β 1&IL-23R 세포에 대한 인간 IL-12의 결합을 경쟁적으로 차단하는 항체 Ab123FR1, H8L15 및 우스테키누맙 (FACS).

도 21: 293T-IL-12R β 1&IL-23R 세포에 대한 인간 IL-23의 결합을 경쟁적으로 차단하는 항체 Ab123FR1, H8L15 및 우스테키누맙 (FACS).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0240] 이하, 실시예를 들어, 본 발명의 실시양태를 상세히 설명한다. 본 기술분야의 통상의 기술자는 하기 실시예가 단지 본 발명을 예시하기 위해 사용된 것일 뿐, 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 간주되어서는 안된다는 것을 이해할 것이다. 기술 또는 조건이 명시되지 않은 경우, 실시예는 본 기술분야의 문헌에 기재된 기술 또는 조건 (예를 들어, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, authored by J. Sambrook 등, and translated by Huang Peitang 등, Third Edition, Science Press 참조) 또는 제품 매뉴얼에 따라 수행되었다. 제조사가 명시되지 않았다면 사용된 시약 또는 장비는 상업적으로 이용가능한 종래 제품이다.
- [0241] 본 발명의 다음 실시예들에서, C57BL/6 마우스는 Guangdong Medical Laboratory Animal Center에서 구입하였다.
- [0242] 본 발명의 다음 실시예들에서, IL-12 (인간 IL12 (His Tag))는 Sino Biological (Cat. No.: CT-050-H08H-20, Lot No.: LC11MC2805)에서 구입하였다.
- [0243] 본 발명의 다음 실시예들에서, Ab123FR1, 항-IL-12/IL-23 p40 항체는 대조 항체로 사용하였고, 제조방법에 대해서는 중국 등록 특허 CN103275222B를 참조할 수 있다. 이는 Akeso Biopharma, Inc에서 생산되었고, 이의 서열은 CN103275222B에서 서열번호 3의 위치 20-468 및 서열번호 4의 위치 20-233에 나타난 바와 같다.
- [0244] 본 발명의 다음 실시예들에서, 동일 타겟용으로 마케팅된 항-p40 항체인 우스테키누맙 (상표명 Stelara)은 대조 항체로서 Johnson & Johnson에서 구입하였다.
- [0245] 본 발명의 다음 실시예들에서, 사용된 세포주 293T-IL-12R β 1&IL-23R은 Akeso Biopharma, Inc에서 구성하였다. 세포주 293T-IL-12R β 1&IL-23R은 3 세대 렌티바이러스 시스템 (예를 들어, A Third Generation Lentivirus Vector with a Conditional Packaging System, Dull T, Zufferey R, Kelly M, Mandel RJ, Nguyen M, Trono D, and Naldini L., *J Virol.* 1998. 72(11):8463-8471 참조)을 사용하여 293T 세포의 바이러스 감염으로 제조하였고, 상기 사용된 렌티바이러스 발현 벡터는 pLenti-IL-12R β 1-BSD (IL-12R β 1, GenBank accession No. 3549; 벡터 pLenti-BSD, Invitrogen에서 구매, Cat. No.: K497000) 및 pCDH-IL-23R-puro (IL-23R, GenBank accession No. 149233; 벡터 pCDH-CMV-MCS-EF1-Puro, Youbio에서 구매, product No. VT1480)이다.
- [0246] 아이소타입 대조 항체는 인간 항-계란 라이소자임 IgG (항-HEL, 즉, 인간 IgG, hIgG1으로 약칭)이고, 이의 서열은 Affinity Maturation Increases the Stability and Plasticity of the Fv Domain of Anti-Protein Antibodies (Acierno 등, *J Mol Biol.*, 2007, 374(1):130-46, 여기서 중쇄 아미노산 서열은 서열번호 21에 기재되어 있고, 경쇄 아미노산 서열은 서열번호 22에 기재되어 있다)에서 가져왔다. 아이소타입 대조 항체는 Akeso Biopharma, Inc의 실험실에서 제조하였다.
- [0247] hIL-23 제조합 단백질 (IL-23, GeneBank accession No. 51561)은 Akeso Biopharma, Inc에서 제조하였다.
- [0248] 다음 실시예들은 본 발명의 추가적 예시이고 이들로 본 발명을 제한하고자 함이 아니다.

[0249] 실시예 1. 항-인간 p40 항체 H8L15의 중쇄 및 경쇄 서열 디자인, 발현 및 정제

[0250] 1. 항체 디자인

[0251] 항-인간 IL-12/IL-23 p40 항체 H8L15를 제조하기 위해, 본 발명자들은 IL-12/IL-23 p40 단백질 도메인 구조 기반으로 양자 시뮬레이션 계산, 및 항원-항체 결합 및 항체의 CDR 영역과 항원간의 상호작용을 위한 구조 생리-기반 삼차원 공간 구조 시뮬레이션 기술로 항체가 항원에 결합하는 CDR 영역의 아미노산 서열을 결정하였다. 한편, 항체의 프레임워크 부분은 CDR 영역의 삼차원 구조에 영향이 없도록 대응하여 최적화하였고, 마침내 인간 IL-12/IL-23 p40에 특이적으로 결합하는 항체 H5L9, H5L10, H5L11, H5L12, H5L14 및 H8L15를 얻었다.

[0252] 상기 항체들의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열 및 이의 코딩 DNA 서열은 다음과 같다:

[0253] H5L9: 중쇄 가변 영역 아미노산 서열은 서열번호 1에 기재되어 있고, 이의 코딩 DNA 서열은 서열번호 2에 기재되어 있다;

[0254] H5L9: 경쇄 가변 영역 아미노산 서열은 서열번호 6에 기재되어 있고, 이의 코딩 DNA 서열은 서열번호 7에 기재되어 있다;

[0255] H5L10: 중쇄 가변 영역 아미노산 서열은 서열번호 1에 기재되어 있고, 이의 코딩 DNA 서열은 서열번호 2에 기재되어 있다;

[0256] H5L10: 경쇄 가변 영역 아미노산 서열은 서열번호 11에 기재되어 있고, 이의 코딩 DNA 서열은 서열번호 12에 기재되어 있다;

[0257] H5L11: 중쇄 가변 영역 아미노산 서열은 서열번호 1에 기재되어 있고, 이의 코딩 DNA 서열은 서열번호 2에 기재되어 있다;

[0258] H5L11: 경쇄 가변 영역 아미노산 서열은 서열번호 13에 기재되어 있고, 이의 코딩 DNA 서열은 서열번호 14에 기재되어 있다;

[0259] H5L12: 중쇄 가변 영역 아미노산 서열은 서열번호 1에 기재되어 있고, 이의 코딩 DNA 서열은 서열번호 2에 기재되어 있다;

[0260] H5L12: 경쇄 가변 영역 아미노산 서열은 서열번호 15에 기재되어 있고, 이의 코딩 DNA 서열은 서열번호 16에 기재되어 있다;

[0261] H5L14: 중쇄 가변 영역 아미노산 서열은 서열번호 1에 기재되어 있고, 이의 코딩 DNA 서열은 서열번호 2에 기재되어 있다;

[0262] H5L14: 경쇄 가변 영역 아미노산 서열은 서열번호 17에 기재되어 있고, 이의 코딩 DNA 서열은 서열번호 18에 기재되어 있다;

[0263] H8L15: 중쇄 가변 영역 아미노산 서열은 서열번호 24에 기재되어 있고, 이의 코딩 DNA 서열은 서열번호 37에 기재되어 있다;

[0264] H8L15: 경쇄 가변 영역 아미노산 서열은 서열번호 25에 기재되어 있고, 이의 코딩 DNA 서열은 서열번호 38에 기재되어 있다.

[0265] 2. 항체의 발현 및 정제

[0266] H8L15와 같은 상기 기술한 항체들의 중쇄 가변 영역의 코딩 뉴클레오타이드 서열 (서열번호 37에 기재됨; 불변 영역: Ig 감마-1 채 C 영역; ACCESSION: P01857) 및 경쇄 가변 영역의 코딩 뉴클레오타이드 서열 (서열번호 38에 기재됨; 불변 영역: Ig 카파 채 C 영역; ACCESSION: P01834)은 각각 벡터 pUC57simple (Genscript에서 제공)로 클로닝하여 H8L15 전장 중쇄 뉴클레오타이드를 포함하는 pUC57simple-H8L15H 및 H8L15 전장 경쇄 뉴클레오타이드를 포함하는 pUC57simple-H8L15L을 각각 얻었다.

[0267] 플라스미드 pUC57simple-H8L15H 및 pUC57simple-H8L15L을 절단하고 (HindIII&EcoRI), 전기영동에 의해 분리된 중쇄 및 경쇄 뉴클레오타이드 서열을 벡터 pcDNA3.1로 서브클로닝하고, 재조합 플라스미드를 추출하여 293F 세포로 공동-형질감염시켰다. 형질감염된 293F 세포를 7일 동안 배양한 후, 배양 배지를 고속으로 원심분리하고, 얻어진 상청액을 농축하고 HiTrap MabSelect SuRe 컬럼에 로딩하였다. 단백질을 용리액과 함께 한 단계로 용리하여 표적 샘플을 분리했다. 항체 샘플을 PBS 완충액에 보관하였다.

- [0268] 다른 항체들도 같은 방법으로 제조하였다. 본 실시예에서 제조된 항체 H5L9, H5L10, H5L11, H5L12, H5L14 및 H8L15를 하기 실시예 2-4에서 사용하였다.
- [0269] **실시예 2: ELISA에 의한 항원 인간 IL-12/IL-23 p40에 대한 항체 H5L9, H5L10, H5L11, H5L12, H5L14, H8L15, Ab123FR1 및 우스테키누맙 (ustekinumab)의 결합 활성 검출**
- [0270] 마이크로플레이트를 인간 p40-His (Akeso Biopharma, Inc.; p40의 유전자: GeneBank NM002187)로 코팅하였다. 4℃에서 12시간 이상 인큐베이션한 후 플레이트를 PBST로 세척하고 두드려 건조하고 PBS 중 1% BSA 용액으로 블로킹했다. 블로킹이 완료된 후, 플레이트를 PBST로 세척하고 두드려 건조시켰다. PBST 용액으로 구매 희석한 항체를 플레이트의 웰에 첨가하였고, 항체 희석 구매는 표 1에 자세히 설명되어 있다. 시험 항체를 함유하는 플레이트를 37℃에서 30분 동안 인큐베이션한 다음 PBST로 세척하고 두드려 건조하였다. 1:5000의 비율로 희석된 HRP-표지 염소 항-인간 IgG (H+L) (Jackson ImmunoResearch Inc.에서 구매, Cat. No.: 109-035-088) 이차 항체 작업 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 37℃에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 플레이트를 PBST로 세척하고 두드려 건조시켰다. TMB (Neogen, 308177)를 첨가하여 빛이 없는 상태에서 5분간 발색시킨 후, 정지용액을 첨가하여 발색 반응을 종결시켰다. 그 다음 플레이트를 즉시 플레이트 리더에 넣고 플레이트에 있는 각 웰의 OD 값을 450 nm에서 판독하였다. 데이터는 SoftMax Pro 6.2.1로 분석하였다.
- [0271] 항원 인간 p40-His에 대한 항체 H5L9 및 Ab123FR1의 결합의 검출 결과를 도 1에 나타내었다. 모든 용량에 대한 OD 값을 표 1에 나타내었다. 항체의 결합 EC₅₀ 값을 횡축으로 항체 농도, 종축으로 흡광도 값을 사용하여 커브 피팅하여 계산하였고, 그 결과를 하기 표 1에 나타내었다.
- [0272] 항원 인간 p40-His에 대한 항체 H5L10 및 Ab123FR1의 결합의 검출 결과를 도 2에 나타내었다. 모든 용량에 대한 OD 값을 표 2에 나타내었다. 항체의 결합 EC₅₀ 값을 횡축으로 항체 농도, 종축으로 흡광도 값을 사용하여 커브 피팅하여 계산하였고, 그 결과를 하기 표 2에 나타내었다.
- [0273] 항원 인간 p40-His에 대한 항체 H5L11, H5L12, H5L14 및 Ab123FR1의 결합의 검출 결과를 도 3에 나타내었다. 모든 용량에 대한 OD 값을 표 3에 나타내었다. 항체의 결합 EC₅₀ 값을 횡축으로 항체 농도, 종축으로 흡광도 값을 사용하여 커브 피팅하여 계산하였고, 그 결과를 하기 표 3에 나타내었다.
- [0274] 항원 인간 p40-His에 대한 항체 H8L15 및 Ab123FR1의 결합의 검출 결과를 도 4에 나타내었다. 모든 용량에 대한 OD 값을 표 4에 나타내었다. 항체의 결합 EC₅₀ 값을 횡축으로 항체 농도, 종축으로 흡광도 값을 사용하여 커브 피팅하여 계산하였고, 그 결과를 하기 표 4에 나타내었다.
- [0275] 결과는 항원 인간 p40-His에 대한 H5L9, H5L10, H5L11, H5L12, H5L14 및 H8L15의 결합 효율이 용량 의존적임을 나타낸다.
- [0276] 도 1 및 표 1에 나타난 바와 같이, H5L9는 0.079 nM의 EC₅₀ 값으로 인간 p40-His에 결합하고, Ab123FR1은 0.063 nM의 EC₅₀ 값으로 인간 p40-His에 결합한다. H5L9의 결합 효율은 Ab123FR1의 결합 효율과 비슷하다.
- [0277] 도 2 및 표 2에 나타난 바와 같이, H5L10은 0.057 nM의 EC₅₀ 값으로 인간 p40-His에 결합하고, Ab123FR1은 0.051 nM의 EC₅₀ 값으로 인간 p40-His에 결합한다. H5L10의 결합 효율은 Ab123FR1의 결합 효율과 비슷하다.
- [0278] 도 3 및 표 3에 나타난 바와 같이, H5L11, H5L12, H5L14 및 Ab123FR1은 각각 0.082 nM, 0.082 nM, 0.107 nM 및 1.181 nM의 EC₅₀ 값으로 인간 p40-His에 결합한다. H5L11, H5L12 및 H5L14의 결합 효율은 명백히 Ab123FR1의 결합 효율보다 우수하다.
- [0279] 도 4 및 표 4에 나타난 바와 같이, H8L15, Ab123FR1 및 우스테키누맙은 각각 0.059 nM, 0.074 nM 및 0.077 nM의 EC₅₀ 값으로 인간 p40-His에 결합한다. 결합 효율 측면에서 Ab123FR1은 우스테키누맙과 비슷한 반면, H8L15는 이들 둘보다 현저히 우수하다.

표 1

[0280] 인간 p40-His에 대한 H5L9의 결합 활성

항체 농도 (μ g/mL)	항원 코팅: p40-His (0.125 μ g/mL)	
	Ab123FR1	H5L9

1.000	2.884	2.863	2.817	2.860
0.333	2.818	2.838	2.864	2.776
0.111	2.806	2.833	2.768	2.831
0.037	2.543	2.650	2.318	2.463
0.012	1.751	1.792	1.649	1.622
0.004	0.849	0.918	0.801	0.820
0.001	0.357	0.441	0.386	0.497
PBS	0.046	0.046	0.052	0.052
이차 항체	HRP-표지된 염소 항-인간 IgG (H+L) (1:5000)			
EC ₅₀ (nM)	0.063	0.079		

표 2

[0281]

인간 p40-His에 대한 H5L10의 결합 활성

항체 농도 ($\mu\text{g/mL}$)	항원 코팅: p40-His (0.125 $\mu\text{g/mL}$)			
	Ab123FR1		H5L10	
1.000	3.070	3.071	3.052	3.094
0.333	3.074	3.081	3.066	3.030
0.111	3.085	3.043	2.977	3.022
0.037	2.853	2.788	2.794	2.784
0.012	2.164	1.894	1.981	2.104
0.004	1.229	0.935	1.058	1.030
0.001	0.532	0.438	0.490	0.464
PBS	0.062	0.059	0.059	0.057
이차 항체	HRP-표지된 염소 항-인간 IgG (H+L) (1:5000)			
EC ₅₀ (nM)	0.051	0.057		

표 3

[0282]

인간 p40에 대한 H5L11, H5L12 및 H5L14의 결합 활성

항체 농도 ($\mu\text{g/mL}$)	항원 코팅: p40-His (0.125 $\mu\text{g/mL}$)									
	H5L11		H5L12		H5L14		Ab123FR1			
1	2.474	2.410	2.518	2.542	2.475	2.429	2.386	2.342	2.353	2.282
0.3	2.472	2.409	2.541	2.473	2.576	2.471	1.815	1.736	1.801	1.862
0.1	2.392	2.382	2.486	2.371	2.488	2.386	0.864	0.946	0.971	1.091
0.03	2.132	2.074	2.096	2.111	1.995	1.964	0.356	0.372	0.408	0.438
0.01	1.279	1.310	1.334	1.309	1.196	0.995	0.149	0.168	0.165	0.180
0.003	0.613	0.593	0.625	0.665	0.603	0.580	0.082	0.083	0.084	0.089
0.001	0.269	0.242	0.286	0.263	0.237	0.256	0.056	0.060	0.056	0.062
0	0.045	0.046	0.045	0.047	0.046	0.049	0.048	0.037	0.041	0.046
이차 항체	HRP-표지된 염소 항-인간 IgG (H+L) (1:5000)									
EC ₅₀ (nM)	0.082		0.082		0.107		1.181			

표 4

[0283]

인간 p40-His에 대한 H8L15의 결합 활성

항체 농도 ($\mu\text{g/mL}$)	항원 코팅: p40-His (0.25 $\mu\text{g/mL}$)					
	H8L15		Ab123FR1		우스테키누말	
1.0000	2.584	2.470	2.466	2.425	2.686	2.690
0.3333	2.519	2.551	2.325	2.425	2.521	2.555
0.1111	2.520	2.490	2.241	2.301	2.473	2.334
0.0370	2.376	2.280	2.190	2.055	2.317	2.329

0.0123	1.602	1.537	1.300	1.373	1.377	1.386
0.0041	0.835	0.801	0.663	0.675	0.686	0.656
0.0014	0.370	0.351	0.312	0.340	0.310	0.284
0.0000	0.069	0.068	0.096	0.087	0.090	0.078
이차 항체	HRP-표지된 염소 항-인간 IgG (H+L) (1:5000)					
EC ₅₀ (nM)	0.059		0.074		0.077	

[0284] 실시예 3. Fortebio로 항원 인간 IL-12/IL-23 p40에 대한 H5L9, H5L10, H5L11, H5L12, H5L14, H8L15, Ab123FR1 및 우스테키누맙의 친화도 상수 측정

[0285] H5L9, H5L10, H5L11, H5L12, H5L14, H8L15, Ab123FR1 및 우스테키누맙에 대한 샘플 희석 완충액은 PBS (0.02% Tween-20, 0.1% BSA, pH 7.4)였다. p40-His를 HIS1K (제조사: Fortebio, Cat. No.: 18-5120) 센서에 1 µg/mL 농도로 40초 동안 고정시켰다. 센서를 완충액에서 60초 동안 평형화하고, 센서에 고정된 p40-His를 5-0.31 nM (2배 희석) 농도로 항체에 120초 동안 결합시킨 후 300초 동안 완충액에서 단백질을 해리시켰다. 센서를 10 mM 글리신 용액 (pH = 1.5)으로 리프레쉬 시켰다. 검출 온도는 37°C, 검출 주파수는 0.3 Hz, 샘플 플레이트의 웨이킹 속도는 500 rpm이었다. 데이터는 친화도 상수를 얻기 위해 1:1 모델 피팅으로 분석하였다.

[0286] 인간 p40-His에 대한 인간화 항체 H5L9, H5L10, H5L11, H5L12, H5L14, Ab123FR1, H8L15 및 우스테키누맙 (대조 항체)의 친화도 상수 측정 결과를 표 5에 나타내었고, 검출 결과를 도 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 및 12에 나타내었다.

[0287] 결과는 다음을 보여준다: 인간 p40-His에 대한 H5L9의 친화도 상수는 8.49E-10 M이고, 인간 p40-His에 대한 H5L10의 친화도 상수는 1.21E-10 M이고, 인간 p40-His에 대한 H5L11의 친화도 상수는 1.36E-10 M이고, 인간 p40-His에 대한 H5L12의 친화도 상수는 9.05E-11 M, 인간 p40-His에 대한 H5L14의 친화도 상수는 6.20E-11 M, 인간 p40-His에 대한 Ab123FR1의 친화도 상수는 7.40E-11 M, 인간 p40-His에 대한 H8L15의 친화도 상수는 6.09E-11 M이고, 인간 p40-His에 대한 우스테키누맙의 친화도 상수는 8.64E-11 M이다.

[0288] 친화성 측면에서 강한 것에서 약한 것으로 다음과 같이 항체 순위를 매겼다:

[0289] H8L15, H5L14, Ab123FR1, 우스테키누맙, H5L12, H5L10, H5L11 및 H5L9

[0290] H8L15 및 H5L14는 Ab123FR1 및 우스테키누맙보다 인간 p40-His에 대해 더 강한 친화도를 나타낸다.

표 5

[0291] 인간 p40-His에 대한 H5L9, H5L10, H5L11, H5L12, H5L14, H8L15, Ab123FR1 및 우스테키누맙의 친화도 상수

시험 항체	K _D (M)	kon(1/Ms)	S E (kon)	kdis(1/s)	S E(kdis)	Rmax(nm)
H5L9	8.49E-10	1.08E+07	8.50E+05	9.20E-03	3.07E-04	0.11-0.13
H5L10	1.21E-10	3.58E+06	3.64E+05	4.35E-04	2.22E-04	0.14-0.18
H5L11	1.36E-10	3.15E+06	2.32E+05	4.28E-04	1.44E-04	0.16-0.19
H5L12	9.05E-11	3.84E+06	2.12E+05	3.48E-04	1.24E-04	0.17-0.21
H5L14	6.20E-11	2.94E+06	2.36E+05	1.82E-04	1.58E-04	0.11-0.15
Ab123FR1	7.40E-11	2.00E+06	2.89E+05	1.48E-04	2.15E-04	0.15-0.18
H8L15	6.09E-11	2.95E+06	2.13E+05	1.80E-04	1.37E-04	0.18-0.21
우스테키누맙	8.64E-11	1.99E+06	2.51E+05	1.72E-04	1.81E-04	0.16-0.17

[0292] K_D는 친화도 상수이다: K_D = k_{dis}/k_{on}.

[0293] 실시예 4. 유세포 분석에 의한 293T-IL-12Rβ1&IL-23R 세포에 대한 인간 IL-12 및 IL-23의 결합을 경쟁적으로 차단하는 항-인간 IL-12/IL-23 p40 항체의 검출

[0294] 1.1 유세포 분석에 의한 293T-IL-12Rβ1&IL-23R 세포에 대한 인간 IL-12의 결합을 경쟁적으로 차단하는 항체 H5L9, H5L10, H5L11, H5L12, H5L14 및 우스테키누맙의 검출

[0295] 293T-IL-12Rβ1&IL-23R 세포를 통상적인 방법으로 회수하고 각각에 대해 300,000개 세포로 여러 샘플로 나누었

다. 1% PBSA 200 μ L를 각 샘플에 첨가하고, 혼합물을 700 $\times$ g에서 5분간 원심분리하여 상층액을 버렸다. 실험 디자인에 따라, 상응하게 희석된 항체 (최고 최종 농도 30 μ g/mL, 3배 희석, 총 8개 농도) 및 인간 IL-12 (Sino Biological, Cat. No.: CT-050-H08H-20) (최종 농도 20 nM)를 1:1의 비율로 혼합하고, 블랭크 대조군을 설정하였다. 항체와 인간 IL12의 혼합물을 얼음 위에서 30분 동안 인큐베이션한 다음 100 μ L/샘플로 세포 침전물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 잘 혼합하고 얼음 위에서 60분 동안 인큐베이션하였다. 200 μ L의 1% PBSA를 첨가하고 혼합물을 700 $\times$ g에서 5분 동안 원심분리하여 상층액을 버리고 2회 세척하였다. Alexa Fluor® 488 항-His tag 항체 (Biolegend, Cat. No.: 652509)를 1:400의 비율로 희석하고 각 튜브에 100 μ L씩 첨가했다. 혼합물을 잘 혼합하고 빛이 없는 상태에서 얼음 위에서 40분 동안 인큐베이션하였다. 200 μ L의 1% PBSA를 첨가하고 혼합물을 700 $\times$ g에서 5분 동안 원심분리하여 상층액을 버리고 2회 세척하였다. 1% PBSA를 200 μ L/튜브로 첨가하고, 세포를 재현탁하고 시험을 위해 유세포 분석 튜브로 옮겼다. FACS에 의해 검출된 293T-IL-12R β 1&IL-23R 세포에 대한 인간 IL-12의 결합을 경쟁적으로 차단하는 항체 H5L9, H5L10, H5L11, H5L12, H5L14 및 우스테키누맵의 결과를 표 6 및 도 13에 나타내었다.

[0296] 표 6 및 도 13에 나타난 결과에 따르면, H5L9, H5L10, H5L11, H5L12, H5L14 및 우스테키누맵은 모두 293T-IL-12R β 1&IL-23R의 세포막 표면에서 IL-12R β 1에 대한 IL-12의 결합을 경쟁적으로 차단할 수 있으며, 여기서 H5L9의 경쟁적 결합 활성은 유의미하지 않으며, H5L10, H5L11, H5L12, H5L14 및 우스테키누맵의 경쟁적 결합 EC₅₀ 값은 각각 0.3312 μ g/mL, 0.414 μ g/mL, 0.3172 μ g/mL, 0.5320 μ g/mL 및 0.3770 μ g/mL이다.

[0297] 293T-IL-12R β 1&IL-23R의 세포막 표면에서 IL-12가 IL-12R β 1에 결합하는 것을 경쟁적으로 차단하는 강도 측면에서 강한 것부터 약한 것 순으로 다음과 같이 항체 순위를 매겼다: H5L12, H5L10, 우스테키누맵, H5L11, H5L14 및 H5L9.

[0298] 상기 결과는 세포막 표면에서 IL-12R β 1에 대한 IL-12의 결합을 경쟁적으로 차단하기 위한 H5L12 및 H5L10의 경쟁적 결합 활성이 우스테키누맵의 경쟁적 결합 활성보다 더 우수함을 나타낸다.

표 6

[0299] FACS에 의해 검출된 293T-IL-12R β 1&IL-23R 세포에 대한 인간 IL-12의 결합을 경쟁적으로 차단하는 항체 H5L9, H5L10, H5L11, H5L12, H5L14 및 우스테키누맵의 결과

농도 (μ g/mL)/MFI	30	10	3.33	1.11	0.37	0.12	0.04	0.01	EC ₅₀ (μ g/mL)
H5L9	117	134	146	157	159	160	158	169	\
H5L10	31.6	34.1	40.2	44.6	87.5	151	154	163	0.3312
H5L11	33	33.9	42.2	54.3	103	145	151	166	0.414
H5L12	31.8	32.4	31.8	38.5	86.6	133	149	161	0.3172
H5L14	34.9	46.3	51.9	66	113	146	155	149	0.5320
우스테키누맵	28.7	31	29.7	31.9	95.7	137	150	160	0.3770

[0300] 1.2. 유세포 분석에 의한 293T-IL-12R β 1&IL-23R 세포에 대한 인간 IL-12의 결합을 경쟁적으로 차단하는 항체 Ab123FR1, H8L15 및 우스테키누맵의 검출

[0301] 293T-IL-12R β 1&IL-23R 세포를 통상적인 방법으로 회수하고 각각에 대해 300,000개 세포로 여러 샘플로 나누었다. 각 샘플에 200 μ L의 1% PBSA를 첨가하고 혼합물을 1200 rpm에서 5분 동안 원심분리하여 상층액을 버렸다. 실험 디자인에 따라, 상응하게 희석된 항체 (최고 최종 농도 60 μ g/mL, 3배 희석, 총 8개의 농도) 및 IL12-His (Sino Biological, Cat. No.: CT-050-H08H-20) (40 nM)을 1:1의 비율로 혼합하고 블랭크 대조군을 설정하였다. 항체와 IL12의 혼합물을 얼음 위에서 30분 동안 인큐베이션한 다음 100 μ L/샘플로 세포 침전물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 잘 혼합하고 얼음 위에서 60분 동안 인큐베이션하였다. 1% PBSA 200 μ L를 첨가하고 1200 rpm에서 5분간 원심분리하여 상층액을 버리고 2회 세척하였다. THETM His tag 항체 (FITC) (Genscript, Cat. No.: A01620)를 1:500의 비율로 희석하고 각 튜브에 100 μ L씩 첨가하였다. 혼합물을 잘 혼합하고 빛이 없는 상태에서 얼음 위에서 40분 동안 인큐베이션하였다. 1% PBSA 200 μ L를 첨가하고 혼합물을 1200 rpm에서 5분간 원심분리하여 상층액을 버리고 2회 세척하였다. 1% PBSA를 200 μ L/튜브로 첨가하고, 세포를 재현탁하고 시험을 위해 유세포 분석 튜브로 옮겼다. FACS에 의해 검출된 인간 IL-12의 293T-IL-12R β 1&IL-23R 세포에 대한 결합을 경쟁

적으로 차단하는 항체 Ab123FR1, H8L15 및 우스테키누맙의 결과를 표 7 및 도 20에 나타내었다.

[0302] 표 7 및 도 20에 나타난 결과에 따르면, Ab123FR1, H8L15 및 우스테키누맙 모두 293T-IL-12R β 1&IL-23R의 세포막 표면에서 IL-12R β 1에 대한 IL-12의 결합을 경쟁적으로 차단할 수 있으며, Ab123FR1, H8L15 및 우스테키누맙의 결합 EC₅₀ 값은 각각 1.99 μ g/mL, 1.46 μ g/mL 및 1.58 μ g/mL이다.

[0303] 상기 결과는 세포막 표면에서 IL-12R β 1에 대한 IL-12의 결합을 경쟁적으로 차단하는 H8L15의 경쟁적 결합 활성이 Ab123FR1 및 우스테키누맙 보다 더 우수함을 나타낸다.

표 7

[0304] FACS에 의해 검출된 293T-IL-12R β 1&IL-23R 세포에 대한 IL-12의 결합을 경쟁적으로 차단하는 항체 Ab123FR1, H8L15 및 우스테키누맙의 결과

농도 (μ g/mL)/MFI	30	10	3.33	1.11	0.37	0.12	0.04	0.01	EC ₅₀ (μ g/ml)
H8L15	34.92	46.83	57.84	90.8	118.86	127.45	136.89	117.45	1.46
Ab123FR1	36.29	47.78	54.84	105.2	115.6	108.16	123.57	118.88	1.99
우스테키누맙	40.32	40.9	46.98	99.64	120.43	123.28	114.93	114.66	1.58

[0305] 2.1. 유세포 분석에 의한 293T-IL-12R β 1&IL-23R 세포에 대한 인간 IL-23의 결합을 경쟁적으로 차단하는 항체 H5L9, H5L10, H5L11, H5L12, H5L14 및 우스테키누맙의 검출

[0306] 293T-IL-12R β 1&IL-23R 세포를 통상적인 방법으로 회수하고 각각에 대해 300,000개 세포로 여러 샘플로 나누었다. 1% PBSA 200 μ L를 각 샘플에 첨가하고, 혼합물을 700 $\times$ g에서 5분간 원심분리하여 상청액을 버렸다. 실험 디자인에 따라, 상응하게 희석된 항체 (최고 최종 농도 30 μ g/mL, 3배 희석, 총 8개 농도) 및 인간 IL-23 (IL-23-His-Biotin, Akesobio, 20161209) (최종 농도 2 μ g/mL)을 1:1의 비율로 혼합하고, 블랭크 대조군을 설정하였다. 항체와 인간 IL23의 혼합물을 얼음 위에서 30분 동안 인큐베이션한 다음 100 μ L/샘플로 세포 침전물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 잘 혼합하고 얼음 위에서 60분 동안 인큐베이션하였다. 200 μ L의 1% PBSA를 첨가하고 혼합물을 700 $\times$ g에서 5분간 원심분리하여 상청액을 버리고 2회 세척하였다. FITC Steptavidin (Biolegend, Cat. No.: 405202)을 1:500의 비율로 희석하고 각 튜브에 100 μ L씩 첨가했다. 혼합물을 잘 혼합하고 빛이 없는 상태에서 얼음 위에서 40분 동안 인큐베이션하였다. 200 μ L의 1% PBSA를 첨가하고 혼합물을 700 $\times$ g에서 5분간 원심분리하여 상청액을 버리고 2회 세척하였다. 1% PBSA를 200 μ L/튜브로 첨가하고, 세포를 재현탁하고 시험을 위해 유세포 분석 튜브로 옮겼다. FACS로 검출된 293T-IL-12R β 1&IL-23R 세포에 대한 인간 IL-23의 결합을 경쟁적으로 차단하는 항체 H5L9, H5L10, H5L11, H5L12, H5L14 및 우스테키누맙의 결과를 표 8 및 도 14에 나타내었다.

[0307] 표 8 및 도 14에 나타난 결과에 따르면, H5L9, H5L10, H5L11, H5L12, H5L14 및 우스테키누맙은 모두 293T-IL-12R β 1&IL-23R의 세포막 표면에서 IL-23 수용체 복합체에 대한 IL-23의 결합을 경쟁적으로 차단할 수 있으며, 이들 항체의 경쟁적 결합 EC₅₀ 값은 각각 4.252 μ g/mL, 0.6995 μ g/mL, 0.8643 μ g/mL, 0.7748 μ g/mL, 0.8806 μ g/mL 및 1.158 μ g/mL이다.

[0308] 293T-IL-12R β 1&IL-23R의 세포막 표면에서 IL-23 수용체 복합체에 대한 IL-23의 결합을 경쟁적으로 차단하는 강도 측면에서 항체를 강한 것에서 약한 것으로 다음과 같이 순위를 매겼다: H5L10, H5L12, H5L11, H5L14, 우스테키누맙 및 H5L9.

[0309] 상기 결과는 293T-IL-12R β 1&IL-23R의 세포막 표면에서 IL-23 수용체 복합체에 대한 IL-23의 결합을 경쟁적으로 차단하는 H5L10, H5L12, H5L11 및 H5L14의 경쟁적 결합 활성이 우스테키누맙 보다 더 우수함을 나타낸다.

표 8

[0310] FACS에 의해 검출된 293T-IL-12R β 1&IL-23R 세포에 대한 인간 IL-23의 결합을 경쟁적으로 차단하는 항체 H5L9, H5L10, H5L11, H5L12, H5L14 및 우스테키누맙의 결과

농도 ($\mu\text{g/mL}$)/MFI	30	10	3.33	1.11	0.37	0.12	0.04	0.01	EC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)
H5L9	104	136	153	184	206	217	221	222	4.252
H5L10	11.9	12.7	15.7	81.6	169	221	230	223	0.6995
H5L11	12.9	14.5	20.2	97.6	179	219	224	219	0.8643
H5L12	12.3	12.7	15.8	88.5	177	211	234	221	0.7748
H5L14	14.1	16.7	23.6	95.6	179	203	216	218	0.8806
우스테키누맙	9.64	11.5	13.8	121	186	211	216	219	1.158

2.2. 유세포 분석에 의한 293T-IL-12R β 1&IL-23R 세포에 대한 인간 IL-23의 결합을 경쟁적으로 차단하는 항체 Ab123FR1, H8L15 및 우스테키누맙의 검출

293T-IL-12R β 1&IL-23R 세포를 통상적인 방법으로 회수하고 각각에 대해 300,000개 세포로 여러 샘플로 나누었다. 각 샘플에 200 μL 의 1% PBSA를 첨가하고 혼합물을 1200 rpm에서 5분 동안 원심분리하여 상층액을 버렸다. 실험 디자인에 따라, 상응하게 희석된 항체 (최고 농도 60 $\mu\text{g/mL}$, 3배 희석, 총 8개의 농도) 및 인간 IL23-His-Biotin (Akeso Biopharma, Inc., Lot. No.: 20161209) (4 $\mu\text{g/mL}$)를 1:1의 비율로 혼합하고, 블랭크 대조군을 설정하였다. 항체와 IL23-His-Biotin의 혼합물을 얼음 위에서 30분 동안 배양한 다음 100 μL /샘플로 세포 침전물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 잘 혼합하고 얼음 위에서 60분 동안 인큐베이션하였다. 1% PBSA 200 μL 를 첨가하고 1200 rpm에서 5분간 원심분리하여 상층액을 버리고 2회 세척하였다. FITC Steptavidin (Biolegend, Cat. No.: 405202)을 1:500의 비율로 희석하고 각 튜브에 100 μL 씩 첨가했다. 혼합물을 잘 혼합하고 빛이 없는 상태에서 얼음 위에서 40분 동안 인큐베이션하였다. 1% PBSA 200 μL 를 첨가하고 1200 rpm에서 5분간 원심분리하여 상층액을 버리고 2회 세척하였다. 1% PBSA를 200 μL /튜브로 첨가하고, 세포를 재현탁하고 시험을 위해 유세포 분석 튜브로 옮겼다. FACS에 의해 검출된 293T-IL-12R β 1&IL-23R 세포에 대한 인간 IL-23의 결합을 경쟁적으로 차단하는 항체 Ab123FR1, H8L15 및 우스테키누맙의 결과를 표 9 및 도 21에 나타내었다.

표 9 및 도 21에 나타난 결과에 따르면, Ab123FR1, H8L15 및 우스테키누맙은 모두 293T-IL-12R β 1&IL-23R의 세포막 표면에서 IL-23R에 대한 IL-23의 결합을 경쟁적으로 차단할 수 있다. Ab123FR1, H8L15 및 우스테키누맙의 결합 EC₅₀ 값은 각각 1.41 $\mu\text{g/mL}$, 0.8942 $\mu\text{g/mL}$ 및 1.434 $\mu\text{g/mL}$ 이다.

상기 결과는 293T-IL-12R β 1&IL-23R의 세포막 표면에서 IL-23R에 대한 IL-23의 결합을 경쟁적으로 차단하기 위한 H8L15의 경쟁적 결합 활성이 Ab123FR1 및 우스테키누맙의 경쟁적 결합 활성보다 더 우수함을 나타낸다.

표 9

FACS에 의해 검출된 293T-IL-12R β 1&IL-23R 세포에 대한 IL-23의 결합을 경쟁적으로 차단하는 항체 Ab123FR1, H8L15 및 우스테키누맙의 결과

농도 ($\mu\text{g/mL}$)/MFI	30	10	3.33	1.11	0.37	0.12	0.04	0.01	EC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)
H8L15	15.67	17.95	20.65	67.47	140.58	151.42	155.60	155.36	0.8942
Ab123FR1	16.62	17.43	21.52	114.17	148.32	154.10	157.47	159.75	1.41
우스테키누맙	17.65	18.37	22.39	124.07	160.96	164.00	156.17	162.10	1.434

실시예 5. 자발성 전신 홍반 루푸스가 있는 마우스의 비장 세포에 의한 IL-17A 분비를 효과적으로 억제하는 H8L15

자발성 전신 홍반 루푸스 모델 (Jeltsch-David H. Autoimmun Rev. 2014;13(9):963-973.) 마우스 (MRL/lpr 마우스, Shanghai SLAC Laboratory Animal Co., Ltd.에서 구입)를 클로랄 수화물로 마취하고, 소독을 위해 75% 에틸 알코올에 담그고, 생물안전 캐비닛으로 옮긴 다음 해부하여 비장을 채취하였다. 지방과 근막 조직을 제거하기 위해 1640 완전 배지를 포함하는 접시에서 비장을 행구었다. 세척된 마우스 비장을 70 μm 세포 스트레이너에 넣고 시린지 플런저로 부드럽게 갈아주고, 비장 세포 현탁액을 배양액으로 반복 세척하였다. 여액을 수집하고 170 $\times$ g에서 5분 동안 원심분리하여 상층액을 버렸다. 적혈구 용해물 7 mL를 첨가하여 세포 침전물을 재현탁시켰다. 혼합물을 부드럽게 잘 혼합하고 얼음 위에 8분 동안 방치한 다음 동일한 부피의 완전 배지를 첨가하여

용해를 중지시켰다. 혼합물을 170×g에서 5분 동안 원심분리하여 상청액을 버렸다. 세포 침전물을 원심분리하고 1640 완전 배지로 2회 세척한 후, 세포 침전물을 1640 완전 배지에 재현탁하고, 계수하고, 세포 밀도를 조정하고, 96-웰 플레이트(1×10^6 /100 μ L)에 파종하였다. 실험 디자인에 따라 50 μ L의 항체를 50 μ L의 IL-23 (최종 농도 20 ng/mL)과 1시간 동안 사전 인큐베이션한 다음 50 μ L의 IL-2 (최종 농도 100 U/mL)를 첨가하고 혼합물을 37°C/5% CO₂의 인큐베이터에서 6일 동안 인큐베이션했다. 6일 후, 세포 상청액을 원심분리에 의해 수집하고, 상청액 중의 IL-17A 농도를 ELISA로 검출하였다.

[0318] 도 15에 나타난 바와 같이, IL-23은 자발성 전신 홍반 루푸스 모델 마우스의 비장 세포에 의한 IL-17A 분비 촉진에 효과적이다. IL-23이 작용하는 동안 H8L15를 첨가하면 IL-17A 분비가 현저히 억제되고 억제 활성은 상당히 용량 의존적이며, 약력학적 활성은 AB123FR1 (때때로 Ab123FR1이라고도 함)의 활성보다 현저히 우수하다.

[0319] **실시예 6. 건선 모델 마우스의 피부 손상을 효과적으로 개선하는 H8L5**

[0320] 면도 후, C57BL/6 마우스 (Guangdong Medical Laboratory Animal Center에서 구입)를 무작위로 정상군, 모델군, 양성대조군, H8L15군으로 군당 10마리씩 나누었다. 재조합 인간 IL-23의 첫 번째 주사 하루 전에 아이소타입 대조 항체 (즉, 인간 항-달걀 리소솜)를 모델군에 피하 주사하고, H8L15 용량군에 해당 농도의 H8L15를 주사하고, 정상군에는 동일한 부피의 생리 식염수를 피하 주사하였다. 투여 후 1일째에 3.5% 클로랄 수화물을 7.5 ml/kg의 용량으로 복강내 주사하여 C57BL/6 마우스를 마취시키고, 정상군의 마우스에 25 μ L/마우스의 생리 식염수를 피내주사하고, 나머지 마우스는 10 μ g/25 μ L/마우스로 재조합 인간 IL-23을 피내주사하였다. 주사는 연속 6일 동안 매일 1회 수행되었다. 재조합 인간 IL-23의 최종 피내 주사 후 2일째에, 각 군의 마우스를 경추 탈구하고, 목 피부의 작은 조각(약 0.5 cm × 0.5 cm)을 절단하여 포르말린 조직 고정액에 고정시켰다. 마우스 피부의 병리학적 섹션은 군당 6마리의 마우스에 대해 24시간 후에 만들어졌다. 병리학적 섹션을 만든 후, 100배 현미경으로 대표적인 1개의 시야를 선택하고 원본 사진의 6개 부위를 무작위로 선택하여 마우스의 피부 표피 두께를 측정하였다. 데이터는 평균±표준오차로 표시하였고, 결과는 GraphPad 소프트웨어로 처리된 군간 (inter-group) 비교 후 일원 분산분석으로 평가하였다. P < 0.05는 유의한 차이를 나타내고 P < 0.01은 매우 유의한 차이를 나타낸다.

[0321] 그 결과를 도 16에 나타내었다. 정상군과 비교하여 모델군 마우스의 피부 표피 두께가 확실히 증가하였다 (P < 0.01). 투여 후, H8L15는 건선 마우스에서 표피 비후를 억제하는데 효과적이다 (P < 0.01).

[0322] **실시예 7. 항-IL-12/IL-23 p40 항체로 대장염의 치료**

[0323] H8L15와 같은 항-IL-12/IL-23 p40 항체는 궤양성 대장염 모델 마우스에서 병리학적 변화 및 임상 증상을 완화시키는 데 효과적인 것으로 밝혀졌다.

[0324] 대장염 모델은 DSS (텍스트란 셀레이트 나트륨)로 C57BL/6 마우스를 유도하여 확립되었다. 실험용 마우스는 정상군에 3마리, 다른 군에 6마리씩 군으로 나누었다. 양성대조군 (DSS군), 아이소타입 대조 항체군 (항-HEL), 고용량 H8L15군 (120 mg/kg), 저용량 H8L15군 (40 mg/kg)을 설정하였다. 약물은 D0, D3 및 D6에 피하 주사로 투여되었다. 정상군에서 동물 모델은 음료수 병을 통해 멸균수를 공급하여 확립하였다; DSS (MP Bio, Cat. No.: Q1723) 군에서 동물 모델은 연속 9일 동안 음료수 병을 통해 1% DSS 용액 (2.5 g의 DSS를 멸균수 250 mL에 첨가하여 제조)을 공급함으로써 확립하였다; 항체 실험군에서 동물 모델은 1% DSS 용액 (2.5 g의 DSS를 멸균수 250 mL에 첨가하여 제조)을 음료수 병을 통해 공급하고 hIL-23 재조합 단백질 (200 μ L/100 μ g/마우스)을 매일 (D1-D5, D7-D9) 복강내 주사하여 확립하였다.

[0325] 실험 동물의 사용 및 복지는 국제 실험 동물 관리 평가 및 인증 협회 (AAALAC)의 규정에 따라 수행하였다. 동물의 건강과 죽음을 매일 모니터링하고 일상적인 검사에는 행동 활성, 체중 변화 및 외모와 같은 동물의 일상적인 수행에 대한 시험 물질 또는 약물의 영향 관찰을 포함한다.

[0326] 실험 지표는 대장염에 대한 약물의 영향을 연구하기 위한 것으로, 구체적인 지표는 마우스 대장염의 병리학적 점수표를 기준으로 하였으며, 이는 표 10에 나타난 바와 같다.

표 10

[0327]

마우스 대장염의 병리학적 점수

결장 병변의 병리학적 조직 상태	점수
염증 침윤	0-없음 1-상대적으로 경도 2-경도 3-중등도 4-상대적으로 중등 5-중증
Crypt 손상	0-없음 1-경도 2-중등도 3-중증
궤양	0-없음 1-경도 2-중등도 3-중증
부종	0-없음 1-있음

표 11

[0328]

투여 용량 및 계획

군	n	동물 모델	투여
정상군	3	음료수 병을 통해 멸균수 공급	
DSS 군	6	1% DSS 용액은 2.5g의 DSS를 250mL의 멸균수에 가하여 제조하였고, 음료수 병을 통해 연속 9일(D1-D9)동안 마우스에 공급하였고, 실험은 10일째 종료하였다.	
DSS+hIL-23+hIgG1 120mg/kg	6	1% DSS 용액은 2.5g의 DSS를 250mL의 멸균수에 가하여 제조하였고, 음료수 병을 통해 마우스에 공급하였고, hIL-23 재조합 단백질(200 μ L/100 μ g/마우스)은 매일(D1-D6, D8-D9) 복강내 주사하였으며, 실험은 10일째 종료하였다.	hIgG1, 120mg/kg, SC, D0, D3, D6
DSS+hIL-23+H8L15 120mg/kg	6		H8L15, 120mg/kg, SC, D0, D3, D6
DSS+hIL-23+H8L15 40mg/kg	6		H8L15, 40mg/kg, SC, D0, D3, D6

[0329]

*임의로 그룹화됨; 최초 투여시간은 D0이었다; SC: 피하 주사

[0330]

실험 결과에 대해서, 표 10은 마우스 대장염의 병리학적 채점 기준이고, 표 11은 마우스 모델의 확립 방법 및 각 실험군의 항체 투여 계획이며, 대장염의 병리학적 채점 결과는 도 17에 나타나 있다. DSS와 재조합 인간 IL-23의 병용으로 유도된 대장염 마우스의 H8L15 치료에 대한 피부 조직병리학적 관찰 증명 (HE 염색, $\times 100$) (a: 정상군, b: DSS군, c: DSS + hIL-23 + hIgG1 (120 mg/kg) 군, d: DSS + hIL-23 + H8L15 (120 mg/kg) 군, e: DSS + hIL-23 + H8L15 (40 mg/kg) 군)은 도 19에 나타내었다.

[0331]

결론: 도 18에 나타난 실험기간 중 마우스 체중에 따르면, 모델군의 마우스 체중은 지속적으로 감소하는 반면 치료군의 마우스 체중은 감소하지 않았고, 이는 모델군의 체중과 분명히 다른 것이다. 도 17에 나타난 대장염의 병리학적 점수에 따르면, 모델군은 대장염의 뚜렷한 특징을 보인 반면, 고용량 및 저용량 치료군 (treatment group)은 모델군과 통계적으로 유의한 차이를 보여 항체 H8L15가 궤양성 대장염 치료에 효과적임을 나타낸다.

[0332]

서열 정보는 다음과 같다:

[0333]

H5L9, H5L10, H5L11, H5L12 및 H5L14 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 서열 번호 1에 기재되어 있다.

[0334]

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCQSSGYSFTTYWIGVVRQMPGQGLEWIGIMSPVDSIDRYNPMFRGQVTMSVDKSSSTAYLQWSSLKASDTAMYYCARRRPGQGYFDFWQGTMVTSS (서열번호 1)

[0335]

H5L9, H5L10, H5L11, H5L12 및 H5L14 중쇄 가변 영역의 뉴클레오티드 서열은 서열 번호 2에 기재되어 있다.

[0336]

GAGGTGCAGTGGTGCAGTCTGGGGCCGAAGTGAAGAAACCGGGGAGAGTCTGAAGATCTCATGCCAGAGCTCCGGCTACTCCTTACCACATATTGGATCGGGTGGGTGAGACAGATGCCTGGCCAGGGGCTGGAATGGATCGGAATTATGAGCCAGTGGACTCCGATATTCGCTACAACCCCATGTTTCGAGGCCAGGTGACAATGAGCGTGGACAAGTCTAGTTCAACTGCTTATCTGCAGTGGAGCTCCCTGAAAGCCAGCGATACCGCTATGTACTATTGTGCCCGGAGAAGGCCTGCACAGGGCTACTTCGACTTTTGGGGGCAGGGAAGTATGGTGACCGTCTCTAGT (서열번호 2)

[0337]

H5L9, H5L10, H5L11, H5L12 및 H5L14의 경우, HCDR1은 서열 번호 3에 기재되어 있고, HCDR2는 서열 번호 4에 기재되어 있고, HCDR3은 서열 번호 5에 기재되어 있다.

- [0338] HCDR1: GYSFTTYW (서열번호 3)
- [0339] HCDR2: MSPVDSDI (서열번호 4)
- [0340] HCDR3: ARRRPGQGYFDF (서열번호 5)
- [0341] H5L9의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 서열 번호 6에 기재되어 있다.
- [0342] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQNVGSWLAWYQQKPGKAPKSLIYSASSRQSGVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQQYDIYPFTFGQGT
KLEIK
- [0343] H5L9의 경쇄 가변 영역의 뉴클레오티드 서열은 서열번호 7에 기재되어 있다.
- [0344] GATATTCAGATGACCCAGAGCCCTTCAAGCCTGTCCGCAAGCGTCGGGATAGAGTGACCATTACCTGTAAAGCAAGCCAGAACGTGGGAAGCTGGCTGGCC
TGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAAGCACCCCAAGTCTCTGATCTATAGTGCAAGCTCCCGCAGTCAGGAGTGCCAAGCAGATTCTAGTGGCTCAGGGAGCGGA
ACAGACTTTACCTGACAATCTCTAGTCTGCAGCCTGAGGACTTCGCAACTTACTATTGCCAGCAGTACGATATCTACCCATTACATTTGGCCAGGGGACT
AAACTGGAGATCAAG
- [0345] H5L9의 경우, LCDR1은 서열번호 8에 기재되어 있고, LCDR2는 서열번호 9에 기재되어 있고, LCDR3은 서열번호 10
에 기재되어 있다.
- [0346] LCDR1: QNVGSW (서열번호 8)
- [0347] LCDR2: ASS (서열번호 9)
- [0348] LCDR3: QQYDIYPFT (서열번호 10)
- [0349] H5L10의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 서열번호 11에 기재되어 있다.
- [0350] EIVLTQSPATLSASPGERATISCRASQSVGSWLAWYQQKPGQAPRSLIYAASNLSQSGIPARFSGSGSGTDFLTITSSLEPEDFAVYYCQQYNIYPYTFGQGT
RLEIK
- [0351] H5L10의 경쇄 가변 영역의 뉴클레오티드 서열은 서열번호 12에 기재되어 있다.
- [0352] GAGATCGTCCTGACACAGAGTCCTGCTACCTGAGCGCTTCCCCAGGAGAGAGGGCAACCATCTCCTGCCGCGCTCTCAGaGCgTTGGCTCCTGGCTGGCT
TGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCACCCCGAAGCCTGATCTATGCCGCTTCTAaTCTGCAGAGCGGGATTCCCGCTAGATTCTCTGGCAGTGGGTCAGGA
ACAGACTTTACCTGACAATCTCAAGCCTGGAGCCTGAAGATTTGCCGCTGTACTATTGCCAGCAGTACAACATCTACCCATATACATTTGGCCAGGGGACT
CGGCTGGAGATCAAG
- [0353] H5L11의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 서열번호 13에 기재되어 있다.
- [0354] EIVLTQSPATLSASPGERATISCRASQSVSSWLAWYQQKPGQAPRSLIYASNSLQSGIPA
- [0355] RFSGSGSGTDFLTITSSLEPEDFAVYYCQQYNIYPYTFGQGTTRLEIK
- [0356] H5L11의 경쇄 가변 영역의 뉴클레오티드 서열은 서열번호: 14에 기재되어 있다.
- [0357] GAGATCGTCCTGACACAGAGTCCTGCTACCTGAGCGCTTCCCCAGGAGAGAGGGCAACCATCTCCTGCCGCGCTCTCAGaGCgTTAGCTCCTGGCTGGCT
TGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCACCCCGAAGCCTGATCTATGCCGCTTCTAaTCTGCAGAGCGGGATTCCCGCTAGATTCTCTGGCAGTGGGTCAGGA
ACAGACTTTACCTGACAATCTCAAGCCTGGAGCCTGAAGATTTGCCGCTGTACTATTGCCAGCAGTACAACATCTACCCATATACATTTGGCCAGGGGACT
CGGCTGGAGATCAAG
- [0358] H5L12의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 서열 번호 15에 기재되어 있다.
- [0359] EIVLTQSPATLSASPGERATISCRASQSVSSWLAWYQQKPGQAPRSLIYAASNRSQSGIPA
- [0360] RFSGSGSGTDFLTITSSLEPEDFAVYYCQQYNIYPYTFGQGTTRLEIK
- [0361] H5L12의 경쇄 가변 영역의 뉴클레오티드 서열은 서열번호 16에 기재되어 있다.
- [0362] GAGATCGTCCTGACACAGAGTCCTGCTACCTGAGCGCTTCCCCAGGAGAGAGGGCAACCATCTCCTGCCGCGCTCTCAGaGCgTTAGCTCCTGGCTGGCT
TGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCACCCCGAAGCCTGATCTATGCCGCTTCTAaTCGGCAGAGCGGGATTCCCGCTAGATTCTCTGGCAGTGGGTCAGGA
ACAGACTTTACCTGACAATCTCAAGCCTGGAGCCTGAAGATTTGCCGCTGTACTATTGCCAGCAGTACAACATCTACCCATATACATTTGGCCAGGGGACT
CGGCTGGAGATCAAG

- [0363] H5L14의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 서열번호 17에 기재되어 있다.
- [0364] EIVLTQSPATLSASPGERATISCRASQSVSSWLAWYQQKPGQAPRSLIYAASNLQSGIPA
- [0365] RFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQYNIYP**FT**FGQGTRLEIK
- [0366] H5L14의 경쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 18에 기재되어 있다.
- [0367] GAGATCGTCCTGACACAGAGTCCTGCTACCCCTGAGCGCTTCCCCAGGAGAGAGGGCAACCATCTCCTGCCGCGCCTCTCAGaGcGTTAGCTCCTGGCTGGCT
TGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCACCCCGAAGCCTGATCTATGCCGCTTCTAaTCTGCAGAGCGGGATTCCCGCTAGATTCTCTGGCAGTGGGTGAGGA
ACAGACTTTACCTGACAATCTCAAGCCTGGAGCCTGAAGATTTGCGCGTGTACTATTGCCAGCAGTACAACATCTACCCATTACATTTGGCCAGGGGACT
CGGCTGGAGATCAAG
- [0368] L10의 LCDR1은 서열번호 19에 기재되어 있다.
- [0369] QSV**G**SW
- [0370] L11, L12 및 L14의 LCDR1은 서열번호 20에 기재되어 있다.
- [0371] QSVSSW
- [0372] L10, L11, L12 및 L14의 LCDR2는 서열번호 21에 기재되어 있다.
- [0373] ASN
- [0374] L10, L11 및 L12의 LCDR3은 서열번호 22에 기재되어 있다.
- [0375] QQYNIYPYT
- [0376] L14의 LCDR3은 서열번호 23에 기재되어 있다.
- [0377] QQYNIYP**FT**
- [0378] H8L15의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 서열번호 24에 기재되어 있다.
- [0379] EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCSGGYTFTSYWIGWVRQMPGQGLEWIGIMSPVDSIDRYNPMFRGQVTMSVDKSSSTAYLQWSSLKASDTAMYCCARRRPG
QGYFDWGGQTMVTVSS
- [0380] H8L15의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 서열번호 25에 기재되어 있다.
- [0381] EIVLTQSPATLSASPGERATISCRASQSVGTWVAWYQQKPGQAPRSLIYAASNLQSGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQYNIYPYT**FG**QGT
RLEIK
- [0382] H8L15의 경우, HCDR1은 서열번호 26에 기재되어 있고, HCDR2는 서열번호 4에 기재되어 있고, HCDR3은 서열번호 5에 기재되어 있고, LCDR1은 서열번호 27에 기재되어 있고, LCDR2는 서열번호 28에 기재되어 있고, LCDR3은 서열번호 22에 기재되어 있고, FR-H1은 서열번호 29에 기재되어 있고, FR-H2는 서열번호 30에 기재되어 있고, FR-H3은 서열번호 31에 기재되어 있고, FR-H4는 서열번호 32에 기재되어 있고, FR-L1은 서열번호 33에 기재되어 있고, FR-L2는 서열번호 34에 기재되어 있고, FR-L3는 서열번호 35에 기재되어 있고, FR-L4는 서열번호 36에 기재되어 있다.
- [0383] HCDR1: GYTFT**S**YW (서열번호 26)
- [0384] HCDR2: MSPVDSDI (서열번호 4)
- [0385] HCDR3: ARRRPGQGYFDF (서열번호 5)
- [0386] LCDR1: QSVGTW (서열번호 27)
- [0387] LCDR2: AAS (서열번호 28)
- [0388] LCDR3: QQYNIYPYT (서열번호 22)
- [0389] FR-H1: EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCS (서열번호 29)
- [0390] FR-H2: IGWVRQMPGQGLEWIGI (서열번호 30)
- [0391] FR-H3: RYNPMFRGQVTMSVDKSSSTAYLQWSSLKASDTAMYC (서열번호 31)

- [0392] FR-H4: WGQGTMTVSS (서열번호 32)
- [0393] FR-L1: EIVLTQSPATLSASPGERATISCRAS (서열번호 33)
- [0394] FR-L2: VAWYQQKPGQAPRSLIY (서열번호 34)
- [0395] FR-L3: NLQSGIPARFSGSGSDFTLTITSSLEPEDFAVYYC (서열번호 35)
- [0396] FR-L4: FGQGTRLEIK (서열번호 36)
- [0397] H8L15의 중쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 37에 기재되어 있다.
- [0398] GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCCGAAGTGAAGAAACCGGGGAGAGTCTGAAGATCTCATGCCAGAGCTCCGGCTACACCTTCACCTCATATTGGATC
GGGTGGGTGAGACAGATGCCTGGCCAGGGGCTGGAATGGATCGGAATTATGAGCCCAGTGGACTCCGATATTCGCTACAACCCCATGTTTCGAGGCCAGGTG
ACAATGAGCGTGGACAAGTCTAGTTCAACTGCTTATCTGCAGTGGAGCTCCCTGAAAGCCAGCGATACCGCTATGTACTATTGTGCCCCGAGAAGGCCTGGA
CAGGGCTACTTCGACTTTTGGGGGCAGGGAATATGGTGACCGTCTCTAGT
- [0399] H8L15의 경쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열은 서열번호 38에 기재되어 있다.
- [0400] GAGATCGTCCTGACACAGAGTCTGCTACCCTGAGCGCTTCCCCAGGAGAGAGGGCAACCATCTCCTGCCGCGCTCTCAGAGCGTTGGCACCTGGGTGGCT
TGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCACCCGAAGCCTGATCTATGCCGCTCTAATCTGCAGAGCGGGATTCCCGCTAGATTCTCTGGCAGTGGGTGAGGA
ACAGACTTTACCCTGACAATCTCAAGCCTGGAGCCTGAAGATTTGCGCGTGTACTATTGCCAGCAGTACAACATCTACCCATATACATTTGGCCAGGGGACT
CGGCTGGAGATCAAG
- [0401] H8L15의 중쇄 아미노산 서열은 서열번호 39에 기재되어 있다.
- [0402] EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCSQSSGYTFTSYWIGWVRQMPQGQLEWIGIMSPVDSIRYNPMFRGQVTMSVDKSSSTAYLQWSSLKASDTAMYYCARRRPG
QGYFDWFGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK
- [0403] H8L15의 경쇄 아미노산 서열은 서열번호 40에 기재되어 있다.
- [0404] EIVLTQSPATLSASPGERATISCRASQSVGTWVAWYQQKPGQAPRSLIYAASNLQSGIPARFSGSGSDFTLTITSSLEPEDFAVYYCQQYNIYPYTFGQGT
RLEIKRTVAAPSVEIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGEC
- [0405] H5L9의 경우, FR-H1, FR-H2, FR-H3 및 FR-H4의 서열은 H8L15의 서열과 동일하고, FR-L1의 서열은 서열번호 41
에 기재되어 있고, FR-L2는 서열번호 42에 기재되어 있고, FR-L3은 서열번호 43에 기재되어 있고, FR-L4는 서열
번호 44에 기재되어 있다.
- [0406] FR-L1: DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKAS (서열번호 41)
- [0407] FR-L2: LAWYQQKPGKAPKSLIYS (서열번호 42)
- [0408] FR-L3: RQSGVPSRFSGSGSDFTLTITSSLPEDFATYYC (서열번호 43)
- [0409] FR-L4: FGQGTKLEIK (서열번호 44)
- [0410] H5L10의 경우, FR-H1, FR-H2, FR-H3 및 FR-H4의 서열은 H8L15의 서열과 동일하고, FR-L1의 서열은 서열번호 33
에 기재되어 있고, FR-L2는 서열번호 45에 기재되어 있고, FR-L3은 서열번호 46에 기재되어 있고, FR-L4는 서열
번호 36에 기재되어 있다.
- [0411] FR-L1: EIVLTQSPATLSASPGERATISCRAS (서열번호 33)
- [0412] FR-L2: LAWYQQKPGQAPRSLIYA (서열번호 45)
- [0413] FR-L3: LQSGIPARFSGSGSDFTLTITSSLEPEDFAVYYC (서열번호 46)
- [0414] FR-L4: FGQGTRLEIK (서열번호 36)
- [0415] H5L11의 경우, FR-H1, FR-H2, FR-H3 및 FR-H4의 서열은 H8L15의 서열과 동일하고, FR-L1의 서열은 서열번호 33
에 기재되어 있고, FR-L2는 서열번호 47에 기재되어 있고, FR-L3은 서열번호 46에 기재되어 있고, FR-L4는 서열

번호 36에 기재되어 있다.

[0416] FR-L1: EIVLTQSPATLSASPGERATISCRAS (서열번호 33)

[0417] FR-L2: LAWYQQKPGQAPRSLIYS (서열번호 47)

[0418] FR-L3: LQSGIPARFSGSGSGTDFLTITSSLEPEDFAVYYC (서열번호 46)

[0419] FR-L4: FGQGTREIK (서열번호 36)

[0420] H5L12의 경우, FR-H1, FR-H2, FR-H3 및 FR-H4의 서열은 H8L15의 서열과 동일하고, FR-L1의 서열은 서열번호 33에 기재되어 있고, FR-L2는 서열번호 45에 기재되어 있고, FR-L3은 서열번호 48에 기재되어 있고, FR-L4는 서열번호 36에 기재되어 있다.

[0421] FR-L1: EIVLTQSPATLSASPGERATISCRAS (서열번호 33)

[0422] FR-L2: LAWYQQKPGQAPRSLIYA (서열번호 45)

[0423] FR-L3: RQSGIPARFSGSGSGTDFLTITSSLEPEDFAVYYC (서열번호 48)

[0424] FR-L4: FGQGTREIK (서열번호 36)

[0425] H5L14의 경우, FR-H1, FR-H2, FR-H3 및 FR-H4의 서열은 H8L15의 서열과 동일하고, FR-L1의 서열은 서열번호 33에 기재되어 있고, FR-L2는 서열번호 45에 기재되어 있고, FR-L3은 서열번호 46에 기재되어 있고, FR-L4는 서열번호 36에 기재되어 있다.

[0426] FR-L1: EIVLTQSPATLSASPGERATISCRAS (서열번호 33)

[0427] FR-L2: LAWYQQKPGQAPRSLIYA (서열번호 45)

[0428] FR-L3: LQSGIPARFSGSGSGTDFLTITSSLEPEDFAVYYC (서열번호 46)

[0429] FR-L4: FGQGTREIK (서열번호 36)

[0430] H5L9, H5L10, H5L11, H5L12 및 H5L14의 중쇄 아미노산 서열은 서열번호 49에 기재되어 있다.

[0431] EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCSQSSGYSFTTYWIGWVRQMPGQGLEWIGIMSPVDSIDIRYNPMFRGQVMSVDKSSSTAYLQWSSLKASDTAMYYCARRRPGQGYFDWQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSKDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVQLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK

[0432] H5L9의 경쇄 아미노산 서열은 서열번호 50에 기재되어 있다.

[0433] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQNVGSLAWYQQKPGKAPKSLIYSASSRQSGVPSRFSGSGSGTDFLTITSSLPEDFATYYCQQYDIYPFTFGQGT KLEIKRTVAAPSVEIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0434] H5L10의 경쇄 아미노산 서열은 서열번호 51에 기재되어 있다.

[0435] EIVLTQSPATLSASPGERATISCRASQSVGSLAWYQQKPGQAPRSLIYAASNLQSGIPARFSGSGSGTDFLTITSSLEPEDFAVYYCQQYNIYPYTFGQGT RLEIKRTVAAPSVEIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0436] H5L11의 경쇄 아미노산 서열은 서열번호 52에 기재되어 있다.

[0437] EIVLTQSPATLSASPGERATISCRASQSVSSWLAWYQQKPGQAPRSLIYASANLQSGIPA

[0438] RFSGSGSGTDFLTITSSLEPEDFAVYYCQQYNIYPYTFGQGTREIKRTVAAPSVEIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0439] H5L12의 경쇄 아미노산 서열은 서열번호 53에 기재되어 있다.

[0440] EIVLTQSPATLSASPGERATISCRASQSVSSWLAWYQQKPGQAPRSLIYAASNRQSGIPA

[0441] RFSGSGSGTDFLTITSSLEPEDFAVYYCQQYNIYPYTFGQGTREIKRTVAAPSVEIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES

VTEQDSKDYSLSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

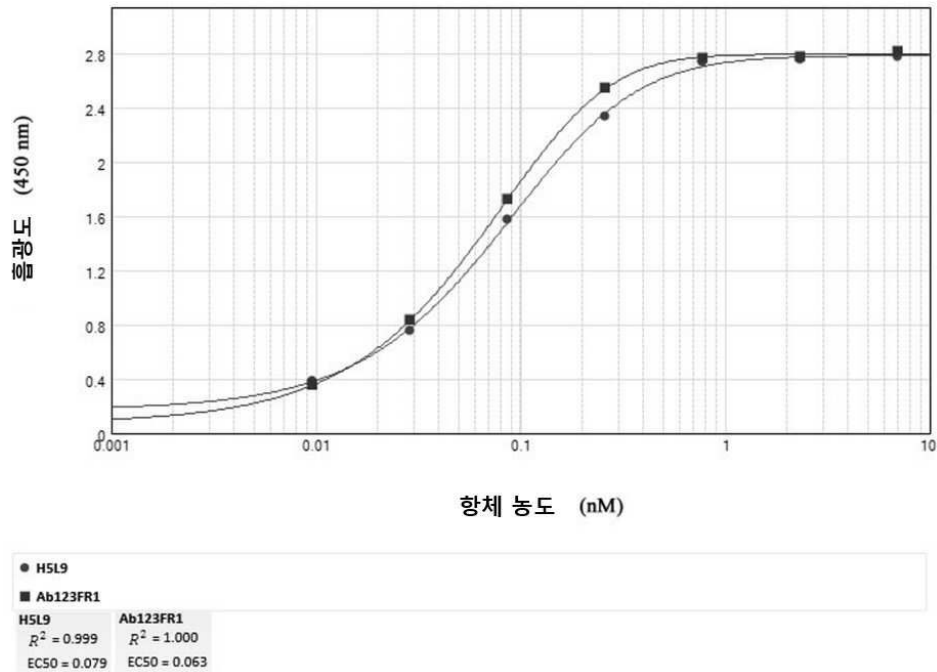
[0442] H5L14의 경쇄 아미노산 서열은 서열번호 54에 기재되어 있다.

[0443] EIVLTQSPATLSASPGERATISCRASQSVSSWLAWYQQKPGQAPRSLIYAASNLQSGIPA

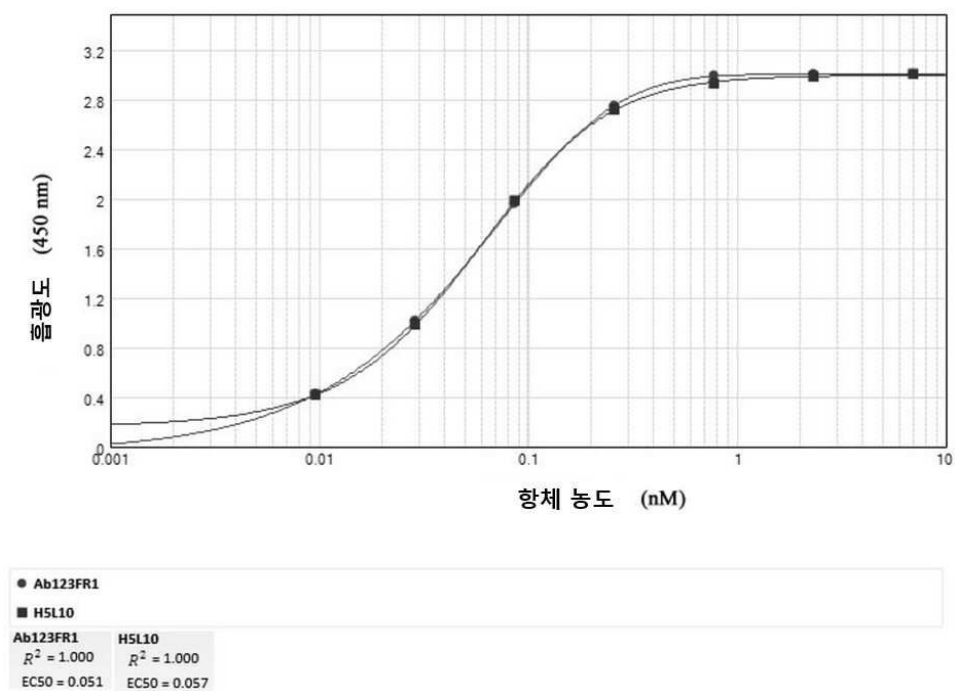
[0444] RFGSGSGDFTLTISLPEPDAVYYCQYNIYPFTFGQGTREIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
VTEQDSKDYSLSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

도면

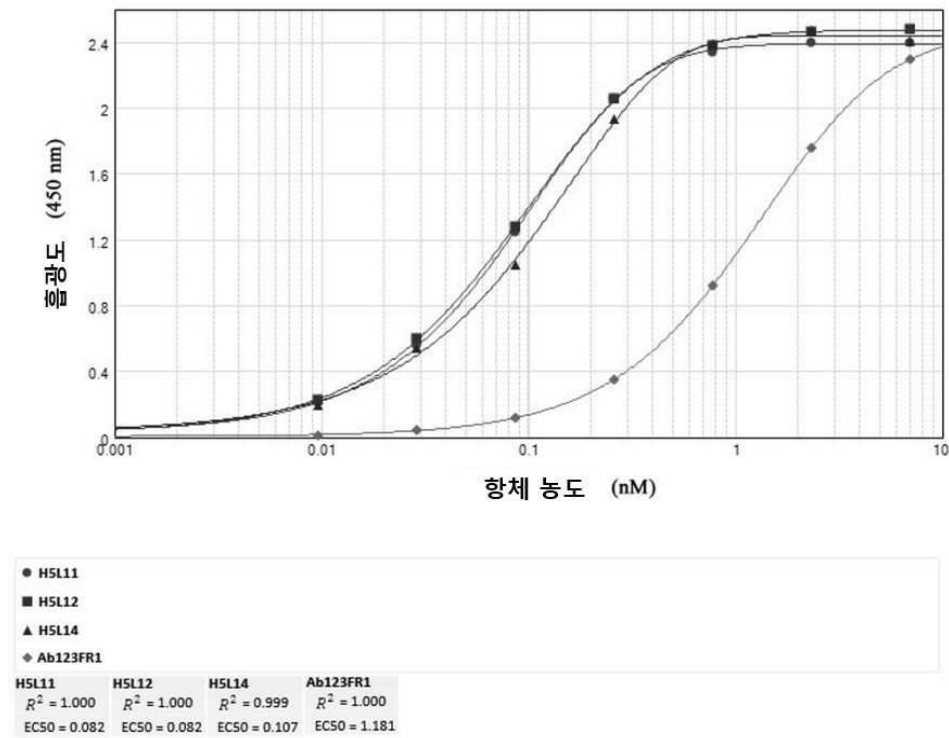
도면1



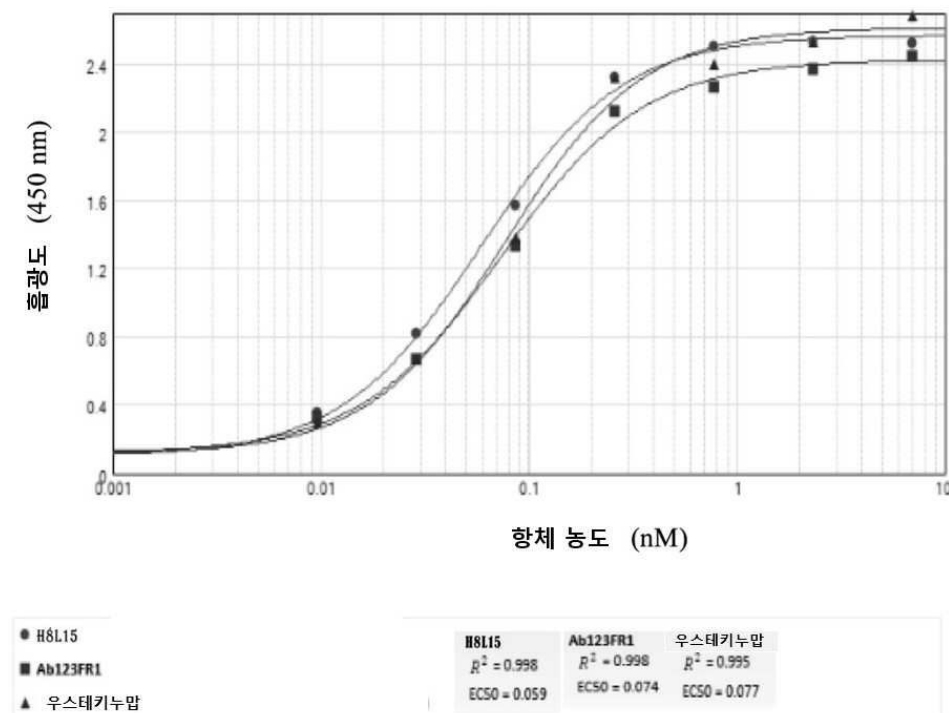
도면2



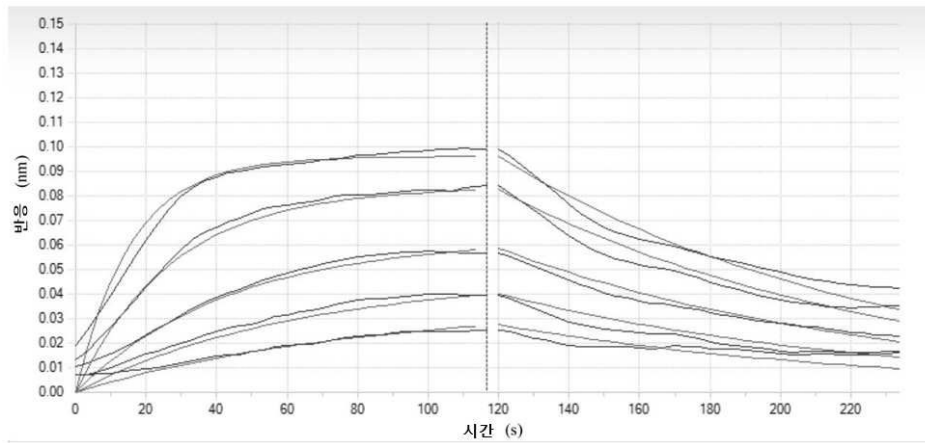
도면3



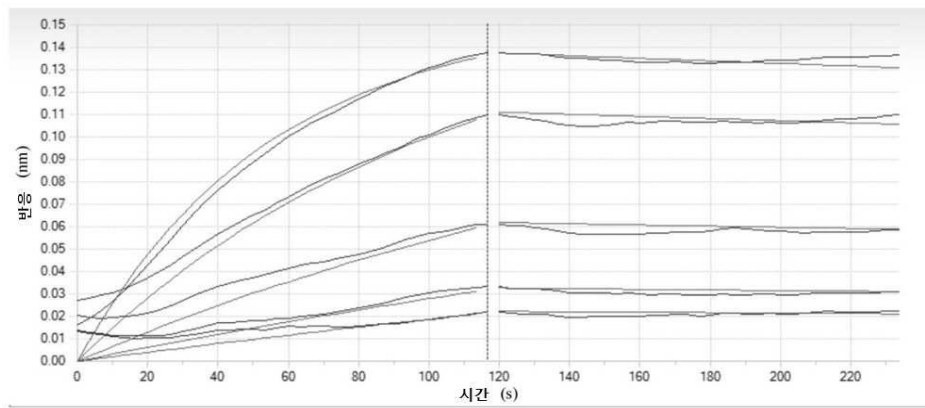
도면4



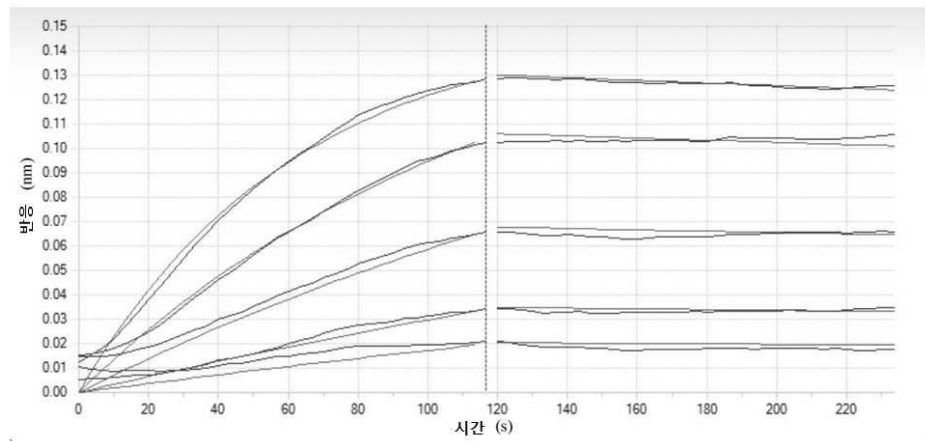
도면5



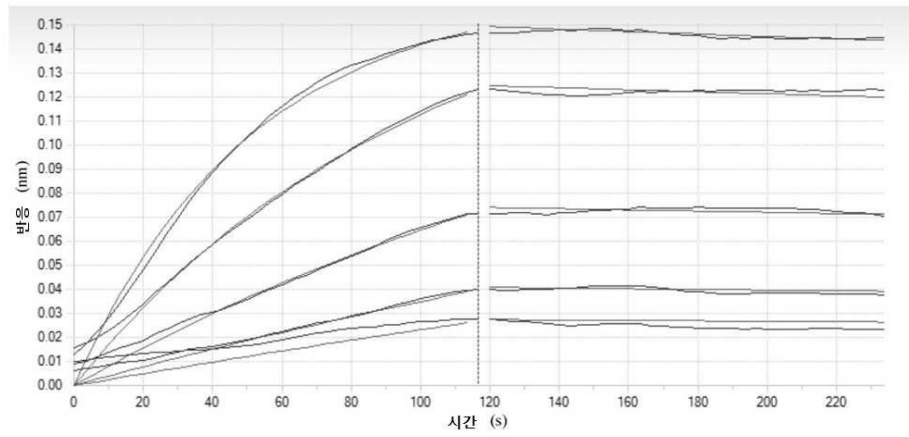
도면6



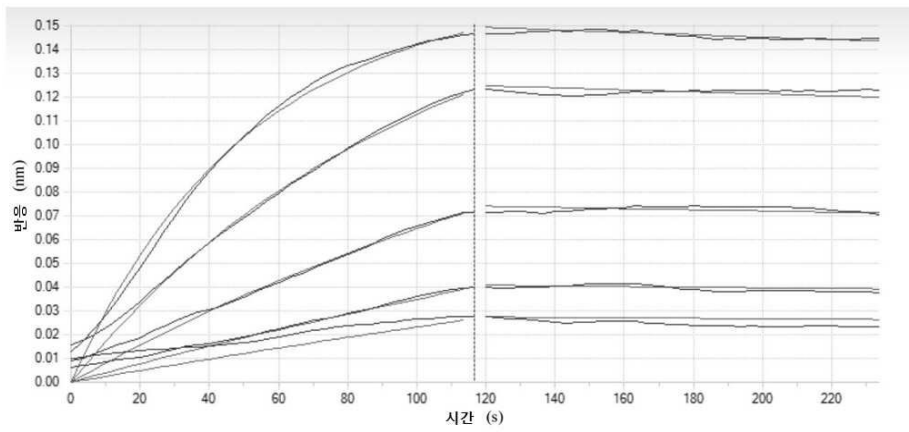
도면7



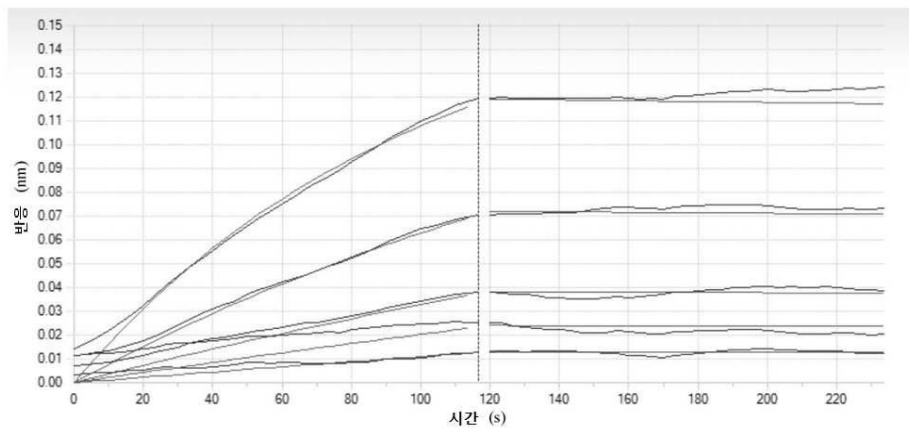
도면8



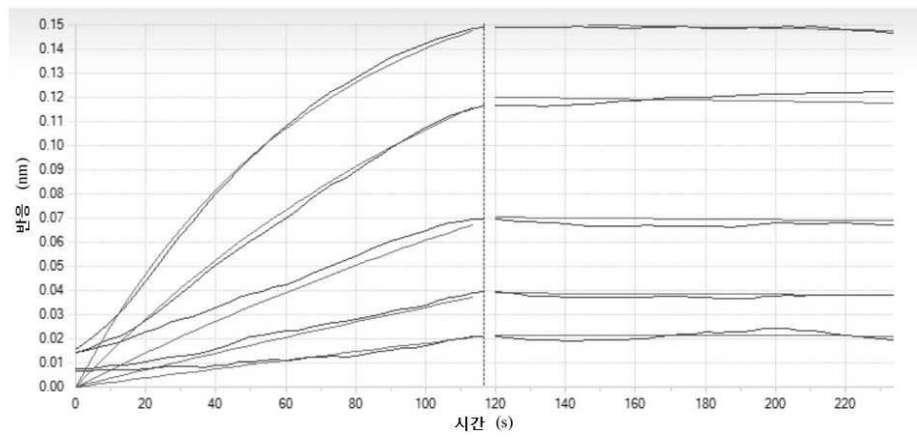
도면9



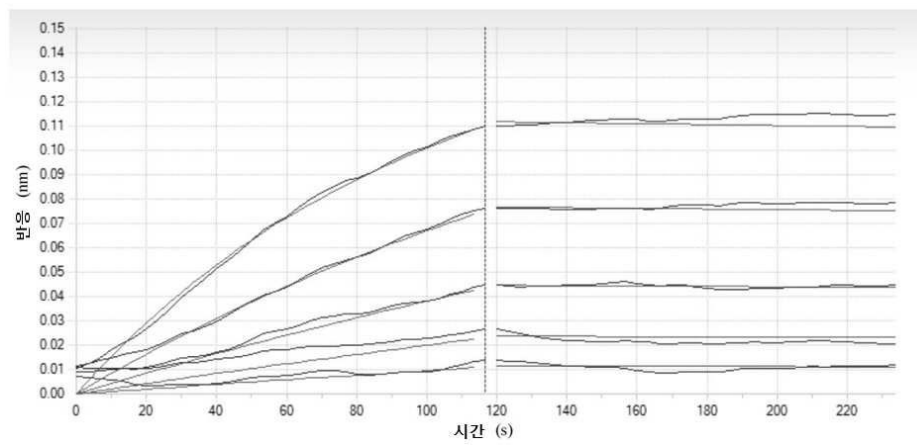
도면10



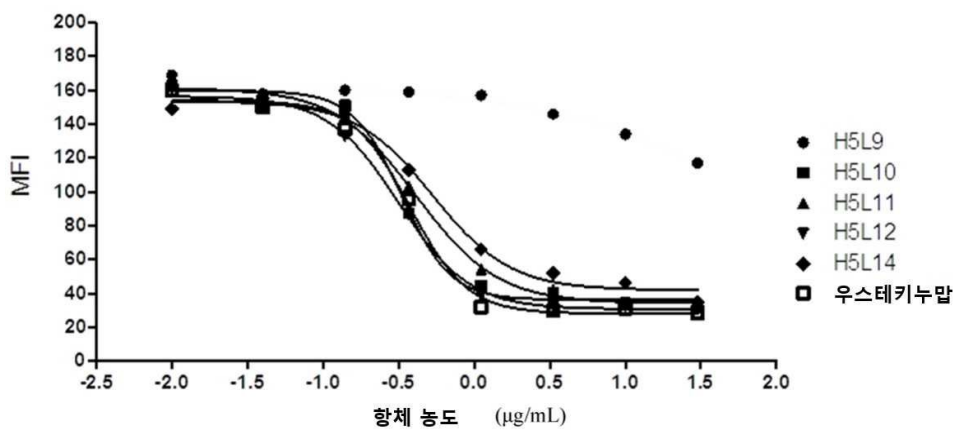
도면11



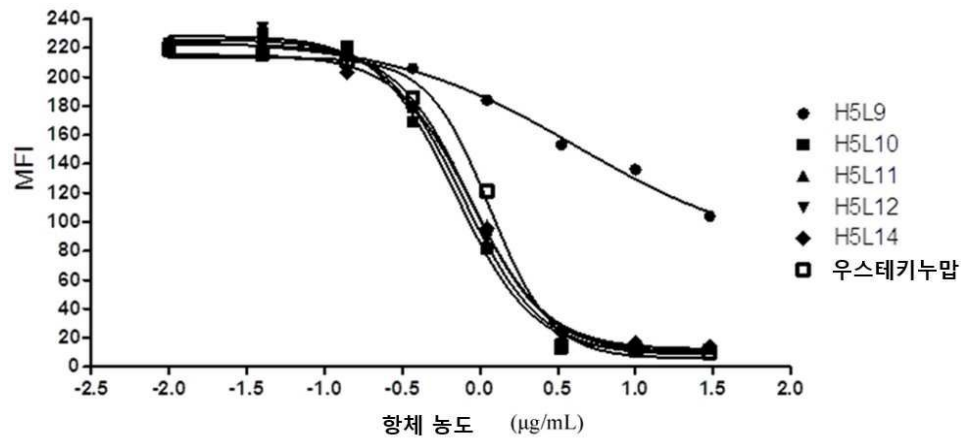
도면12



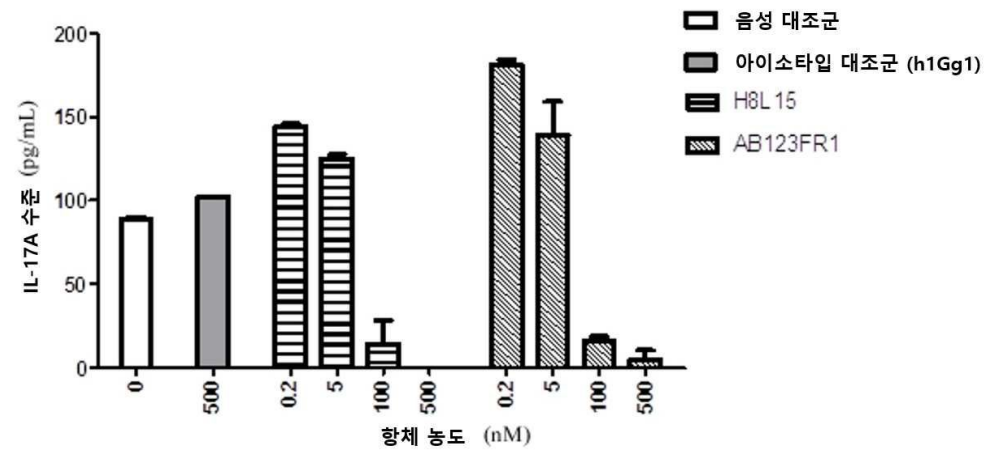
도면13



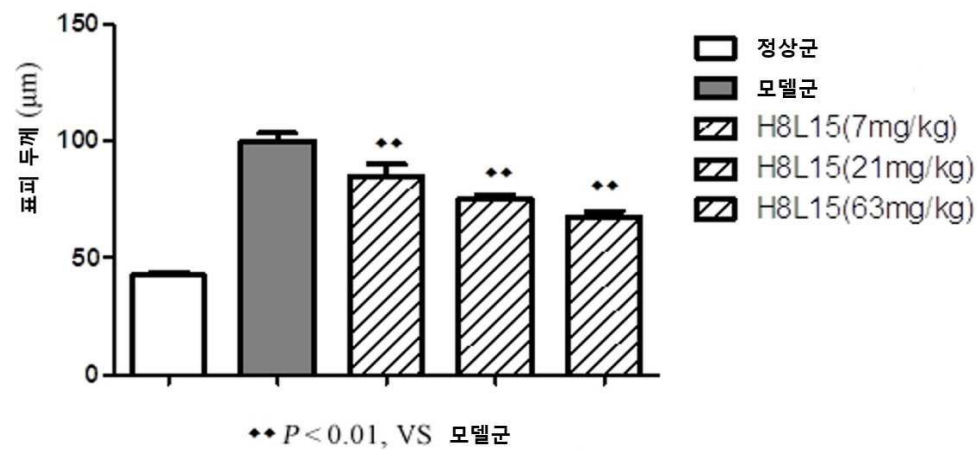
도면14



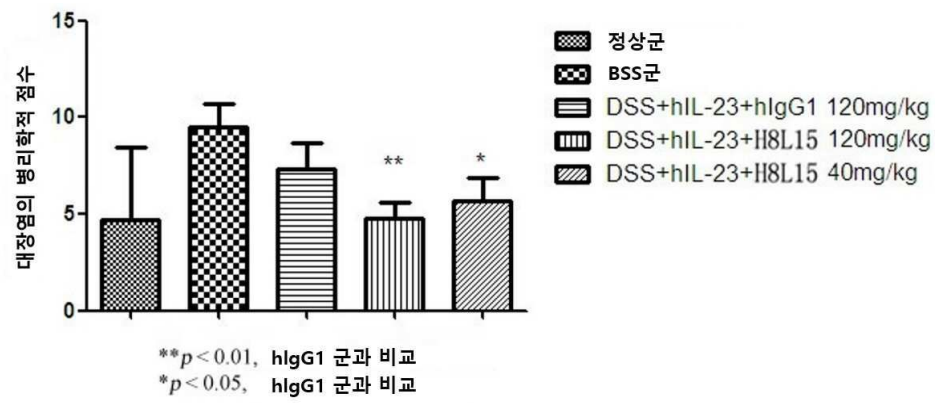
도면15



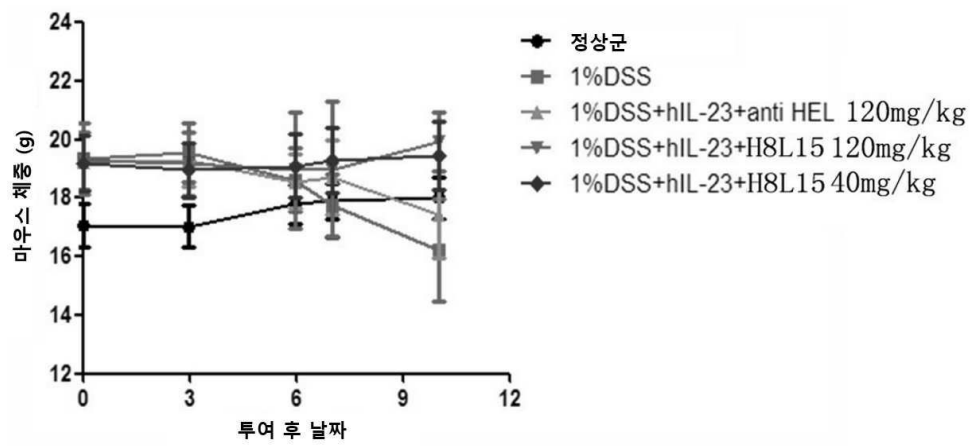
도면16



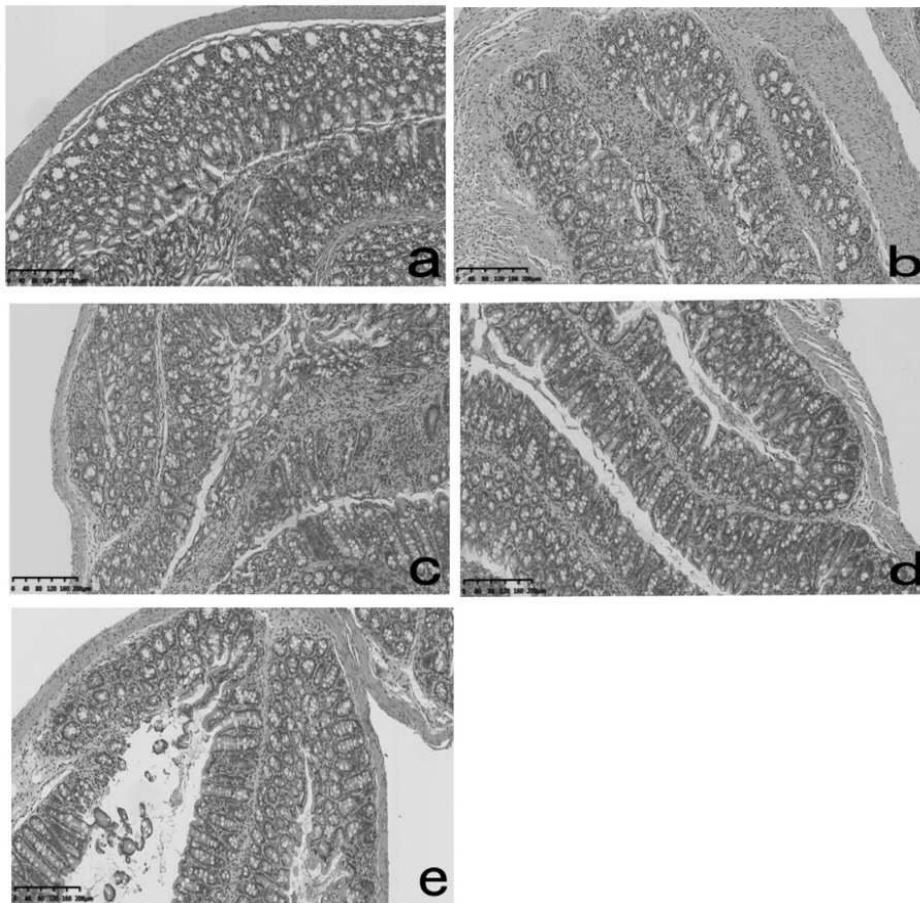
도면17



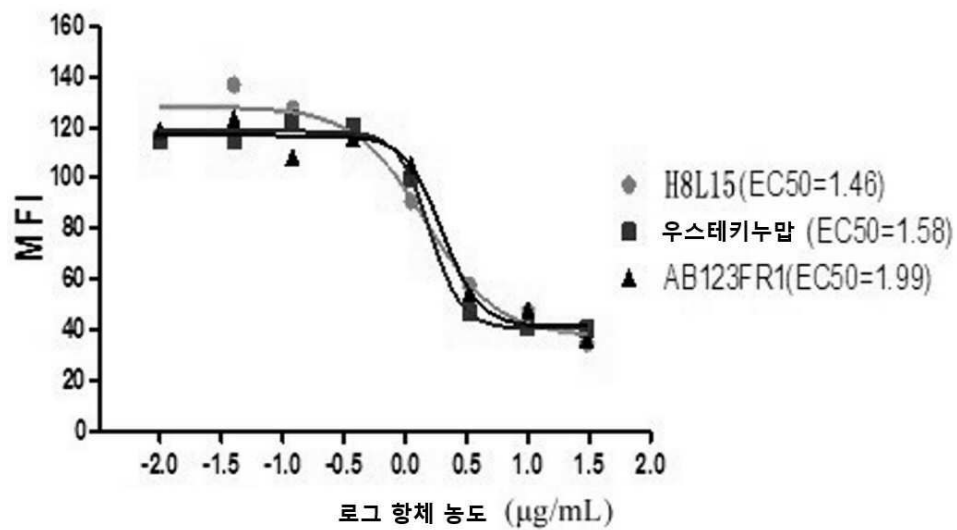
도면18



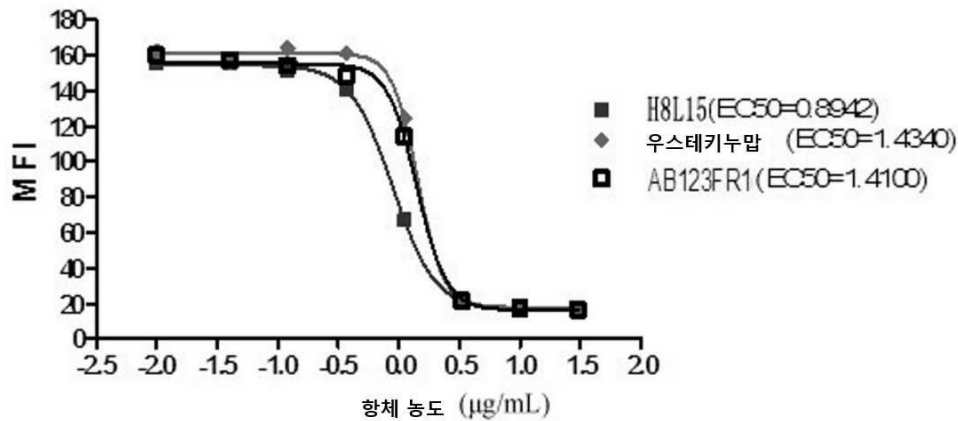
도면19



도면20



도면21



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Akeso Biopharma, Inc

<120> Anti-human P40 protein domain antibody and use thereof

<130> FP210376

<160> 54

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificially Synthesized Sequence

<400> 1

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Gln Ser Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ile Met Ser Pro Val Asp Ser Asp Ile Arg Tyr Asn Pro Met Phe

50 55 60

Arg Gly Gln Val Thr Met Ser Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Arg Pro Gly Gln Gly Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 2

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificially Synthesized Sequence

<400> 2

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggccgaa gtgaagaaac ccggggagag tctgaagatc 60
tcatgccaga gtcctggcta ctcttcacc acatattgga tcgggtgggt gagacagatg 120
cctggccagg ggctggaatg gatcggaatt atgagcccag tggactccga tattcgctac 180

aaccccatgt ttcgaggcca ggtgacaatg agcgtggaca agtctagttc aactgcttat 240
ctgcagtgga gtcacctgaa agccagcgat accgctatgt actattgtgc ccggagaagg 300
cctggacagg gctacttcca cttttggggg cagggaacta tggtgaccgt ctctagt 357

<210> 3

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificially Synthesized Sequence

<400> 3

Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Tyr Trp

1 5

<210> 4

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificially Synthesized Sequence

<400> 4

Met Ser Pro Val Asp Ser Asp Ile

1 5

<210> 5

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificially Synthesized Sequence

<400> 5

Ala Arg Arg Arg Pro Gly Gln Gly Tyr Phe Asp Phe

1 5 10

<210> 6

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificially Synthesized Sequence

<400> 6

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Ser Trp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 7

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificially Synthesized Sequence

<400> 7

gatatcaga tgaccagag ccttcaagc ctgtccgcaa gcgtcgggga tagagtgacc 60

attacctgta aagcaagcca gaacgtggga agctggctgg cctggtacca gcagaagcca 120

ggcaaagcac ccaagtctct gatctatagt gcaagctccc ggagtcagg agtgccaagc 180

agattcagtg gctcaggag cggaacagac ttaccctga caatctctag tctgcagcct 240

gaggacttcg caacttacta ttgccagcag tacgatatct acccattcac atttggccag 300

gggactaaac tggagatcaa g 321

<210> 8

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificially Synthesized Sequence

<400> 8

Gln Asn Val Gly Ser Trp

1 5

<210> 9

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificially Synthesized Sequence

<400> 9

Ala Ser Ser

1

<210> 10

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificially Synthesized Sequence

<400> 10

Gln Gln Tyr Asp Ile Tyr Pro Phe Thr

1 5

<210> 11

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificially Synthesized Sequence

<400> 11

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Trp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ile Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 12

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificially Synthesized Sequence

<400> 12

gagatcgtcc tgacacagag tctgtctacc ctgagcgctt cccagagaga gagggcaacc 60

atctcttgcc ggcctctca gacgttggc tctggctgg cttggtacca gcagaagcca 120

ggccaggcac cccgaagcct gatctatgcc gcttctaata tgcagagcgg gattcccgct 180

agattctctg gcagtgggtc aggaacagac ttaccctga caatctcaag cctggagcct 240

gaagatttcg ccgtgtacta ttgccagcag tacaacatct acccatatac atttgccag 300

gggactcggc tggagatcaa g 321

<210> 13

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificially Synthesized Sequence

<400> 13

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Trp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ile Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 14

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificially Synthesized Sequence

<400> 14

gagatcgtcc tgacacagag tctgtctacc ctgagcgctt cccagagaga gagggcaacc 60

atctctctgcc ggcctctca gacgttagc tcttggtctgg cttggtacca gcagaagcca 120

ggccaggcac cccgaagcct gatctattcc gcttctaata tgcagagcgg gattcccgct 180

agattctctg gcagtgggtc aggaacagac ttaccctga caatctcaag cctggagcct 240

gaagatttcg ccgtgtacta ttgccagcag tacaacatct acccatatac atttgccag 300

gggactcggc tggagatcaa g 321

<210> 15

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificially Synthesized Sequence

<400> 15

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Trp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ile Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 16

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificially Synthesized Sequence

<400> 16

gagatcgtcc tgacacagag tctgtctacc ctgagcgctt cccagagaga gagggcaacc 60

atctctctgcc ggcctctca gacgttagc tcttggtctgg cttggtacca gcagaagcca 120

ggccaggcac cccgaagcct gatctatgcc gcttctaatac ggcagagcgg gattcccgct 180

agattctctg gcagtgggtc aggaacagac ttaccctga caatctcaag cctggagcct 240

gaagatttcg ccgtgtacta ttgccagcag tacaacatct acccatatac atttgccag 300

gggactcggc tggagatcaa g 321

<210> 17

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificially Synthesized Sequence

<400> 17

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Trp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ile Tyr Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 18

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificially Synthesized Sequence

<400> 18

gagatcgtcc tgacacagag tctgtctacc ctgagcgctt cccagagaga gagggcaacc 60

atctctctgcc gcgcctetca gacggttagc tcttggtctgg cttggtacca gcagaagcca 120

ggccaggcac cccgaagcct gatctatgcc gcttctaata tgcagagcgg gattcccgct 180

agattctctg gcagtgggtc aggaacagac ttaccctga caatctcaag cctggagcct 240

gaagatttcg ccgtgtacta ttgccagcag tacaacatct acccatttac atttgccag 300

gggactcggc tggagatcaa g 321

<210> 19
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Artificially Synthesized Sequence
 <400> 19
 Gln Ser Val Gly Ser Trp
 1 5
 <210> 20
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Artificially Synthesized Sequence
 <400> 20
 Gln Ser Val Ser Ser Trp
 1 5
 <210> 21

 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Artificially Synthesized Sequence
 <400> 21
 Ala Ser Asn
 1
 <210> 22
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Artificially Synthesized Sequence
 <400> 22
 Gln Gln Tyr Asn Ile Tyr Pro Tyr Thr
 1 5
 <210> 23
 <211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificially Synthesized Sequence

<400> 23

Gln Gln Tyr Asn Ile Tyr Pro Phe Thr

1 5

<210> 24

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificially Synthesized Sequence

<400> 24

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Gln Ser Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ile Met Ser Pro Val Asp Ser Asp Ile Arg Tyr Asn Pro Met Phe

50 55 60

Arg Gly Gln Val Thr Met Ser Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Arg Pro Gly Gln Gly Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 25

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificially Synthesized Sequence

<400> 25

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Thr Trp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ile Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 26

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificially Synthesized Sequence

<400> 26

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp

1 5

<210> 27

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificially Synthesized Sequence

<400> 27

Gln Ser Val Gly Thr Trp

1 5

<210> 28

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificially Synthesized Sequence

<400> 28

Ala Ala Ser

1

<210> 29

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificially Synthesized Sequence

<400> 29

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Gln Ser Ser

20 25

<210> 30

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificially Synthesized Sequence

<400> 30

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

1 5 10 15

Ile

<210> 31

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificially Synthesized Sequence

<400> 31

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

35

<210> 32

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificially Synthesized Sequence

<400> 32

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 33

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificially Synthesized Sequence

<400> 33

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser

20

25

<210> 34

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificially Synthesized Sequence

<400> 34

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

1 5 10 15

Tyr

<210> 35

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificially Synthesized Sequence

<400> 35

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Tyr Tyr Cys

35

<210> 36

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificially Synthesized Sequence

<400> 36

Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 37

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificially Synthesized Sequence

<400> 37

gaggtgcagc tgggtgcagtc tggggccgaa gtgaagaaac ccggggagag tctgaagatc 60

tcatgccaga gctccggcta caccttcacc tcataattgga tcgggtgggt gagacagatg 120

cctggccagg ggctggaatg gatcggaatt atgagcccag tggactccga tattcgctac 180

aaccceatgt ttcgaggcca ggtgacaatg agcgtggaca agtctagttc aactgcttat 240

ctgcagtgga gtcacctgaa agccagcgat accgctatgt actattgtgc ccggagaagg 300

cctggacagg gctacttcga cttttggggg cagggaacta tggtgaccgt ctctagt 357

<210> 38

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificially Synthesized Sequence

<400> 38

gagatcgctc tgacacagag tcctgctacc ctgagcgctt ccccaggaga gagggcaacc 60

atctcctgcc gcgcctctca gagcgttggc acctgggtgg cttggtacca gcagaagcca 120

ggccaggcac cccgaagcct gatctatgcc gcttctaatac tgcagagcgg gattcccgt 180

agattctctg gcagtgggtc aggaacagac ttaccctga caatctcaag cctggagcct 240

gaagatttcg ccgtgtacta ttgccagcag tacaacatct accatatac atttgccag 300

gggactcggc tggagatcaa g 321

<210> 39

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificially Synthesized Sequence

<400> 39

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

1 5 10 15
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Gln Ser Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

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

35 40 45
Gly Ile Met Ser Pro Val Asp Ser Asp Ile Arg Tyr Asn Pro Met Phe

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

65 70 75 80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Arg Arg Pro Gly Gln Gly Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270
Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335
Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350
Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr

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

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

<210> 40
<211> 214
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><223> Artificially Synthesized Sequence
<400> 40

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

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

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

115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 41

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificially Synthesized Sequence

<400> 41

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser

20 25

<210> 42

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificially Synthesized Sequence

<400> 42

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

1 5 10 15

Tyr Ser

<210> 43

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificially Synthesized Sequence

<400> 43

Arg Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Tyr Cys

35

<210> 44

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificially Synthesized Sequence

<400> 44

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

1 5 10

<210> 45

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Artificially Synthesized Sequence

<400> 45

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

1 5 10 15

Tyr Ala

<210> 46

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificially Synthesized Sequence

<400> 46

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Tyr Cys

35

<210> 47

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificially Synthesized Sequence

<400> 47

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

1 5 10 15

Tyr Ser

<210> 48

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificially Synthesized Sequence

<400> 48

Arg Gln Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Tyr Cys

35

<210> 49

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificially Synthesized Sequence

<400> 49

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Gln Ser Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ile Met Ser Pro Val Asp Ser Asp Ile Arg Tyr Asn Pro Met Phe

50 55 60

Arg Gly Gln Val Thr Met Ser Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Arg Pro Gly Gln Gly Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly

100 105 110

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

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

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

 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

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

Lys

<210> 50

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificially Synthesized Sequence

<400> 50

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

1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Ser Trp

20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile

35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Ser Arg Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

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

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

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

115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 51

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificially Synthesized Sequence

<400> 51

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Trp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ile Tyr Pro Tyr

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 52
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> Artificially Synthesized Sequence
 <400> 52
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Ala Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Ser Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

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

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

145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 53
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Artificially Synthesized Sequence
 <400> 53
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Ala Ser Pro Gly
 1 5 10 15

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

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 54

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificially Synthesized Sequence

<400> 54

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Trp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ile Tyr Pro Phe

85 90 95

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

100 105 110

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210