



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년05월03일  
(11) 등록번호 10-2528998  
(24) 등록일자 2023년04월28일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07K 16/44 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)  
A61K 47/68 (2017.01) A61K 49/16 (2006.01)  
G01N 33/574 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
C07K 16/44 (2013.01)  
A61K 47/68 (2017.08)
- (21) 출원번호 10-2019-7005486
- (22) 출원일자(국제) 2017년07월31일  
심사청구일자 2020년07월24일
- (85) 번역문제출일자 2019년02월25일
- (65) 공개번호 10-2019-0026939
- (43) 공개일자 2019년03월13일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/044713
- (87) 국제공개번호 WO 2018/023121  
국제공개일자 2018년02월01일
- (30) 우선권주장  
62/368,407 2016년07월29일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌  
US20160102151 A1\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자  
오비아이 파머 인코퍼레이티드  
대만, 타이페이 시티 115, 난강 디스트릭트, 유안  
취 스트리트, 19층, 넘버 3
- (72) 발명자  
유, 첵-더 토니  
미국 92121-3730 캘리포니아주 샌디에고 코너스톤  
코트 더블유 6020 오비아이 파머, 인크. 내  
찬, 오안 앵  
타이완 115 타이페이 시티 난강 디스트릭트 유안  
-취 스트리트 3 19에프 룸 더블유1907 오비아이  
파머, 인크. 내  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
양영준, 이상영

전체 청구항 수 : 총 19 항

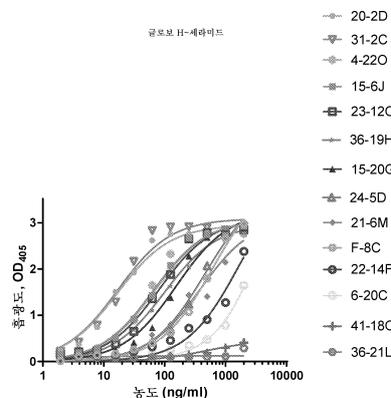
심사관 : 김정아

(54) 발명의 명칭 인간 항체, 제약 조성물 및 방법

(57) 요약

글로보 H, 스테이지-특이적 배아 항원 3 (SSEA-3) 및 스테이지-특이적 배아 항원 4 (SSEA-4)에 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편을 포함하는 제약 조성물, 뿐만 아니라 그의 사용 방법이 본원에 개시된다. 사용 방법은 암 요법 및 진단법을 비제한적으로 포함한다. 본 개시내용의 항체는 특정 암 세포 표면에 결합할 수 있다. 본원에 개시된 항체의 예시적인 표적은 암종, 예컨대 육종, 피부암, 백혈병, 림프종, 뇌암, 교모세포종, 폐암, 유방암, 구강암, 두경부암, 비인두암, 식도암, 위암, 간암, 담관암, 담낭암, 방광암, 췌장암, 장암, 결장직장암, 신장암, 자궁경부암, 자궁내막암, 난소암, 고환암, 협부암, 구인두암, 후두암 및 전립선암을 포함할 수 있다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

*A61K 49/16* (2013.01)

*G01N 33/574* (2013.01)

*A61K 2039/505* (2013.01)

(72) 발명자

**리, 수-유**

타이완 115 타이페이 시티 난강 디스트릭트 유안-  
추 스트리트 3 19에프 룸 더블유1907 오비아이 파  
마, 인크. 내

**라이, 지안-시운**

타이완 115 타이페이 시티 난강 디스트릭트 유안-  
추 스트리트 3 19에프 룸 더블유1907 오비아이 파  
마, 인크. 내

**첸, 이-주**

타이완 115 타이페이 시티 난강 디스트릭트 유안-  
추 스트리트 3 19에프 룸 더블유1907 오비아이 파  
마, 인크. 내

**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

서열식별번호: 109, 110 및 111, 및 서열식별번호: 112, 113 및 114;  
 서열식별번호: 115, 116 및 117, 및 서열식별번호: 118, 119 및 120;  
 서열식별번호: 121, 122 및 123, 및 서열식별번호: 124, 125 및 126;  
 서열식별번호: 127, 128 및 129, 및 서열식별번호: 130, 131 및 132;  
 서열식별번호: 133, 134 및 135, 및 서열식별번호: 136, 137 및 138;  
 서열식별번호: 151, 152 및 153, 및 서열식별번호: 154, 155 및 156;  
 서열식별번호: 211, 212 및 213, 및 서열식별번호: 214, 215 및 216;  
 서열식별번호: 223, 224 및 225, 및 서열식별번호: 226, 227 및 228;  
 서열식별번호: 229, 230 및 231, 및 서열식별번호: 232, 233 및 234; 또는  
 서열식별번호: 235, 236 및 237, 및 서열식별번호: 238, 239 및 240

으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 3개의 중쇄 CDR 및 3개의 경쇄 CDR의 세트를 포함하는, 글로보-시리즈 탄수화물 항원을 표적으로 할 수 있는 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 서열식별번호: 35 및 36, 서열식별번호: 47 및 48, 서열식별번호: 55 및 56, 서열식별번호: 63 및 64, 서열식별번호: 67 및 68, 서열식별번호: 71 및 72, 서열식별번호: 75 및 76, 서열식별번호: 95 및 96, 서열식별번호: 99 및 100, 또는 서열식별번호: 107 및 108로부터 선택된 아미노산 서열에 대해 90% 내지 100% 동일성을 갖는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하는, 글로보-시리즈 탄수화물 항원을 표적으로 할 수 있는 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

**청구항 3**

제1항 또는 제2항에 있어서, 가변 도메인이 하나 이상의 글로보 시리즈 항원에 결합할 수 있는 것이고, 글로보 시리즈 항원이 SSEA-4 (Neu5Ac α2→3Gal β1→3GalNAc β1→3Gal α1→4Gal β1→4Glc β1), SSEA-3 (2Gal β1→3GalNAc β1→3Gal α1→4Gal β1→4Glc β1) 또는 글로보 H (Fuc α1→2Gal β1→3GalNAc β1→3Gal α1→4Gal β1→4Glc)인 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

**청구항 4**

제1항 또는 제2항에 있어서, 항체가 인간 IgG 또는 IgM 항체인 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

**청구항 5**

제1항 또는 제2항에 있어서, (a) 완전 이뮤노글로불린 분자; (b) scFv; (c) Fab 단편; (d) F(ab')<sub>2</sub>; 또는 (e) 디설피드 연결된 Fv로부터 선택된 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

**청구항 6**

제1항 또는 제2항의 항체 또는 그의 항원-결합 단편; 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 암 세포의 증식의 억제에 사용하기 위한 제약 조성물.

**청구항 7**

제6항에 있어서, 환자에게 치료 유효량으로 투여하기 위한 것인, 암 세포의 증식의 억제에 사용하기 위한 제약

조성물.

**청구항 8**

제1항 또는 제2항에 있어서, 환자에서의 암 치료에 사용하기 위한 것이며, 환자에게 치료 유효량으로 투여하기 위한 것인 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

**청구항 9**

제8항에 있어서, 암이 육종, 피부암, 백혈병, 림프종, 뇌암, 교모세포종, 폐암, 유방암, 구강암, 두경부암, 비인두암, 식도암, 위암, 간암, 담관암, 담낭암, 방광암, 췌장암, 장암, 결장직장암, 신장암, 자궁경부암, 자궁내막암, 난소암, 고환암, 협부암, 구인두암, 후두암 및 전립선암으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

**청구항 10**

제1항 또는 제2항에 있어서,

- a. 환자로부터 획득된 세포 또는 샘플에 마커의 패널의 발현을 검출하는 하나 이상의 항체를 적용하는 절차;
- b. 하나 이상의 항체의 세포 또는 샘플에 대한 결합을 결정하는 절차; 및
- c. 결합을 정상 대조군과 비교하여 환자에서 암의 존재를 결정하는 절차

에 따른 암의 존재의 결정을 필요로 하는 환자에서의 암의 존재의 결정에 사용하기 위한 것이며, 여기서 마커는 글로보-H, SSEA-3 또는 SSEA-4로 이루어진 것인 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

**청구항 11**

제10항에 있어서, 암이 육종, 피부암, 백혈병, 림프종, 뇌암, 교모세포종, 폐암, 유방암, 구강암, 두경부암, 비인두암, 식도암, 위암, 간암, 담관암, 담낭암, 방광암, 췌장암, 장암, 결장직장암, 신장암, 자궁경부암, 자궁내막암, 난소암, 고환암, 협부암, 구인두암, 후두암 및 전립선암으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

**청구항 12**

제10항에 있어서, 세포가 암 줄기 세포이며, 샘플이 혈청, 혈액, 혈장, 세포, 세포 배지, 타액, 소변, 림프절 유체, 종양 생검 또는 조직 배양물로 이루어진 것인 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

**청구항 13**

제1항 또는 제2항에 있어서, 영상화제에 접합된 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 투여된 환자에서 영상화제를 검출하는 단계를 포함하는, 환자의 영상화에 사용하기 위한 영상화제에 접합된 항체 또는 그의 항원-결합 단편으로서, 여기서 영상화제는 형광단, 염료, MRI 조영제 또는 방사성핵종이고, 사용은 암 전이를 검출하는 방법으로서 추가로 규정된 것인 항체 또는 그의 항원-결합 단편.

**청구항 14**

- a. 샘플로부터 B 세포를 단리하는 단계로서, 여기서 샘플은 치료 유효 용량의 글로보 시리즈 항원 백신 및 제약상 허용되는 담체가 투여된 인간 환자로부터 수집된 것인 단계;

- b. 글로보 시리즈 항원에 결합하는 B 세포를 배양하고 스크리닝하는 단계

를 포함하며,

여기서 글로보 시리즈 항원은 글로보-H, SSEA-3 또는 SSEA-4를 포함하는 것이고,

샘플은 혈청, 혈액, 혈장, 세포, 세포 배지, 림프절 유체, 종양 생검 또는 조직 배양물로 이루어진 것인,

인간 환자의 제1항 또는 제2항에 따른 항체 또는 항원-결합 단편을 단리하는 방법.

**청구항 15**

글로벌 시리즈 항원에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편에 접합된 약물을 포함하는 항체-약물 접합체 (ADC)이며,

여기서 항체 또는 항원-결합 단편은 하기로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 3개의 중쇄 CDR 및 3개의 경쇄 CDR의 세트를 포함하고:

서열식별번호: 109, 110 및 111, 및 서열식별번호: 112, 113 및 114;

서열식별번호: 115, 116 및 117, 및 서열식별번호: 118, 119 및 120;

서열식별번호: 121, 122 및 123, 및 서열식별번호: 124, 125 및 126;

서열식별번호: 127, 128 및 129, 및 서열식별번호: 130, 131 및 132;

서열식별번호: 133, 134 및 135, 및 서열식별번호: 136, 137 및 138;

서열식별번호: 151, 152 및 153, 및 서열식별번호: 154, 155 및 156;

서열식별번호: 211, 212 및 213, 및 서열식별번호: 214, 215 및 216;

서열식별번호: 223, 224 및 225, 및 서열식별번호: 226, 227 및 228;

서열식별번호: 229, 230 및 231, 및 서열식별번호: 232, 233 및 234; 또는

서열식별번호: 235, 236 및 237, 및 서열식별번호: 238, 239 및 240;

여기서 약물은 링커에 의해 항체 또는 항원-결합 단편에 공유 접합되는 것이며, 여기서 글로벌 시리즈 항원은 글로벌-H, SSEA-3 또는 SSEA-4를 포함하는 것이고, 링커는 p-니트로페닐 링커, 4-(4-N-말레이미도메틸) 시클로헥산-1-카르복실 히드라지드 (MMCCH) 링커, 말레이미도카프로일 (MC) 링커 또는 말레이미도메틸 시클로헥산-1-카르복실레이트 (MCC) 링커를 포함하는 것인, 항체-약물 접합체 (ADC).

**청구항 16**

제15항에 있어서, 약물이 화학적 화합물, 생물학적 작용제, 또는 항증식제인 ADC.

**청구항 17**

제16항에 있어서, 항증식제가 시클로포스파미드, 오피에이트, 과립구 콜로니-자극 인자(GCSF), 에스트로겐 억제제, 타목시펜, 토레미펜, 아로마타제 억제제, 아나스트로졸, 엑스메스탄, 레트로졸, 뇌하수체 하향조절제, 고세렐린, 루프로렐린, 타목시펜 선택적 에스트로겐-수용체 조절제, 툴라시펜, 에스트로겐 수용체 하향-조절제, 플베스트란트, 항응고제, 레피루딘, 효소, 라스부리카제, 조절 성장 인자, 항신생물제, 항대사물, 기타 세포독성제, 빈카 알칼로이드, 에피도도필로톡신, 알킬화제, 탁산, 항종양 항생제, 캄프토테신, 니트로소우레아, HER1/EGFR 티로신 키나제 억제제, 에틀로티닙, VEGF 단백질 억제제, 베바시주맵, HER-2/ErbB2 억제제, 라파티닙, 인터페론, 인터류킨, 모노클로날 항체, 글루코코르티코이드 스테로이드, 에틀로티닙; 도세탁셀; 겐시타빈; 시스플라틴; 카르보플라틴; 파클리탁셀; 트라스투주맵; 테모졸로미드; 타목시펜; 독소루비신; 옥살리플라틴; 보르테조미드; 수텐트; 레트로졸; 이마티닙 메실레이트; MEK 억제제; 플베스트란트; 류코보린; 라파마이신; 라파티닙; 로나파르닙; 소라페닙; 게피티닙; 이리노테칸; 티피파르닙; 크레모포르-무함유 파클리탁셀; 파클리탁셀; 반데타닙; 클로람부실; 템시롤리무스; 파조파닙; 칸포스파미드; 티오테파; 시클로포스파미드; 5-플루오로우라실(5-FU); 비노렐빈; 노반트론; 테니포시드; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 카페시타빈; 이반드로네이트; 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; -디플루오로메틸오르니틴(DMFO); 타목시펜; 랄록시펜; 드롤록시펜, 4-히드록시타목시펜; 트리옥시펜; 케옥시펜; 오나프리스톤; 토레미펜 시트레이트; 4(5)-이미다졸; 아미노글루테티미드; 메게스트롤 아세테이트; 엑스메스탄; 포르메스타니; 파드로졸; 보로졸; 레트로졸; 아나스트로졸; 플루타미드; 닐루타미드; 비갈루타미드; 류프롤리드; 고세렐린; 트록사시타빈( $\alpha$ -1,3-디옥솔란 뉴클레오시드 시토신 유사체); 지질 키나제 억제제; 오블리메르센; 알데스류킨; 아바렐릭스; 베바시주맵; 알렘투주맵; 베바시주맵; 세톡시맵; 파니투무맵; 리톡시맵; 페르투주맵; 트라스투주맵; 토시투모맵; 겐투주맵; 또는 오조가미신으로부터 선택된 것인 ADC.

**청구항 18**

제15항에 있어서, 환자에서의 암의 치료에 사용하기 위한 것이며, 환자에게 치료 유효량으로 투여하기 위한 것

인 ADC.

**청구항 19**

제18항에 있어서, 암이 육종, 피부암, 백혈병, 림프종, 뇌암, 교모세포종, 폐암, 유방암, 구강암, 두경부암, 비인두암, 식도암, 위암, 간암, 담관암, 담낭암, 방광암, 췌장암, 장암, 결장직장암, 신장암, 자궁경부암, 자궁내막암, 난소암, 고환암, 협부암, 구인두암, 후두암 및 전립선암으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 ADC.

**청구항 20**

삭제

**청구항 21**

삭제

**청구항 22**

삭제

**청구항 23**

삭제

**청구항 24**

삭제

**청구항 25**

삭제

**청구항 26**

삭제

**청구항 27**

삭제

**청구항 28**

삭제

**청구항 29**

삭제

**청구항 30**

삭제

**청구항 31**

삭제

**청구항 32**

삭제

**청구항 33**

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2016년 7월 29일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 62/368,407을 우선권 주장한다. 상기 언급된 출원의 전문이 본원에 참조로 포함된다.

서열 목록

본 출원은 ASCII 포맷으로 전자 제출된 서열 목록을 함유하며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 2019년 1월 28일 작성된 상기 ASCII 사본의 명칭은 G3004-00802\_SL.txt이고, 크기는 137,284 바이트이다.

[0003] 분야

[0004] 본 개시내용은 탄수화물 항원에 대한 인간 항체 및 그의 결합 단편, 뿐만 아니라 이러한 항체를 코딩하는 핵산, 상보적 핵산, 폴리펩티드, 벡터, 숙주 세포, 및 이를 제조 및 사용하는 방법, 또한 상기 항체 및/또는 결합 단편을 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 추가로, 대상체에게 암 세포를 억제하는데 효과적인 양으로 항체를 투여하는 방법이 제공된다. 특히, 스테이지-특이적 배아 항원 3 (SSEA-3), 스테이지-특이적 배아 항원 4 (SSEA-4) 및 글로보 H에 결합하는 항체, 뿐만 아니라 관련 조성물 및 사용 방법이 본원에 개시되어 있다. 사용 방법은 암 요법 및 진단법을 비제한적으로 포함한다.

**배경 기술**

[0005] 발명의 배경

[0006] 인간 B 세포의 단리, 배양 및 확장에서의 최근 진보는 암 진단제 및 치료제로 사용될 대량의 인간 항체의 단리를 가능하게 하고 있다. 수 십년 동안, 마우스 모노클로날 항체는 하이브리도마 기술을 사용하여 단리되었다. 그러나, 이들 항체의 치료 용도는 항-마우스 항체의 유도 및 자가반응성에 의해 제한되었다. 보다 최근에 모노클로날 항체는 관심 체액성 반응을 갖는 인간으로부터 생산된 파지 디스플레이 라이브러리를 통하여 단리되었다 (Mao S, *et al.* (1999) Proc Natl Acad Sci USA; 96:6953-6958.). 이 기술이 수많은 유용한 항체를 생산했음에도 불구하고, 그의 적용성은 박테리아 및 진핵 세포에서 발현된 항체들 간의 결합 특성의 차이에 의해 제한된

다. 게다가 파지 디스플레이는 생체내에서 동일한 B 세포에서는 발생하지 않는 중쇄 및 경쇄 조합을 생성할 수 있다.

[0007] 수많은 표면 탄수화물이 악성 종양 세포에서 발견된다. 예를 들어, 탄수화물 항원 글로보 H (Fuc  $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 2 Gal  $\beta$ 1 $\rightarrow$ 3 GalNAc  $\beta$ 1 $\rightarrow$ 3 Gal  $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 4 Gal  $\beta$ 1 $\rightarrow$ 4 Glc)는 세라미드-연결된 당지질로서 처음에 분리되었고 유방암 MCF-7 세포로부터 1984년에 확인되었다 (Bremer E G, *et al.* (1984) *J Biol Chem* 259:14773-14777). 이전의 연구들은 또한 글로보 H 및 스테이지-특이적 배아 항원 3 (2Gal  $\beta$ 1 $\rightarrow$ 3GalNAc  $\beta$ 1 $\rightarrow$ 3Gal  $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 4Gal  $\beta$ 1 $\rightarrow$ 4Glc  $\beta$ 1) (SSEA-3, Gb5로도 불림)이 유방암 세포 및 유방암 줄기 세포 상에서 관찰되었다는 것을 밝혀냈다 (WW Chang *et al.* (2008) *Proc Natl Acad Sci USA*, 105(33): 11667-11672). 또한, SSEA-4 (스테이지-특이적 배아 항원-4) (Neu5Ac  $\alpha$ 2 $\rightarrow$ 3Gal  $\beta$ 1 $\rightarrow$ 3GalNAc  $\beta$ 1 $\rightarrow$ 3Gal  $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 4Gal  $\beta$ 1 $\rightarrow$ 4Glc  $\beta$ 1)는 통상적으로 만능 인간 배아 줄기 세포에 대한 세포 표면 마커로서 사용되었고, 중간엽 줄기 세포를 분리하고 신경 전구 세포를 풍부화하는 데 사용되었다 (Kannagi R *et al.* (1983) *EMBO J*, 2:2355-2361). 따라서, 암과 연관되고/거나 암을 예측하는 글리칸 마커를 확인하고 광범위한 암을 진단하고 치료하는데 사용되는 마커에 대한 인간 모노클로날 항체를 개발하는 것이 큰 관심 대상이다.

**발명의 내용**

[0008] 발명의 개요

[0009] 따라서, 본 개시내용은 글로보 시리즈 항원 (글로보 H, SSEA-3 및 SSEA-4)이 광범위한 암에서 비정상적으로 발현되지만, 정상 세포에서는 그렇지 않다는 발견에 기초한다. 따라서, 글로보 시리즈 항원 (글로보 H, SSEA-3 및 SSEA-4)에 대한 인간 모노클로날 항체는 암의 효과적인 치료 및/또는 예방에 대한 미충족 필요를 해결할 수 있다. 글로보 시리즈 항원을 발현하는 암 세포는 육종, 피부암, 백혈병, 림프종, 뇌암, 폐암, 유방암, 구강암, 식도암, 위암, 간암, 담관암, 췌장암, 결장암, 신장암, 자궁경부암, 난소암 및 전립선암을 포함하나, 이에 제한되지는 않을 수 있다.

[0010] 한 측면에서, 본 개시내용은 글로보 시리즈 항원에 특이적인 항체 또는 그의 결합 단편에 관한 것이다.

[0011] 항-글로보 시리즈 항원 인간 모노클로날 항체를 생성하기 위해, 인간 B 세포를 백신접종된 대상체의 말초 혈액으로부터 분리하고, 웰당 1개 세포의 밀도로 플레이팅하고, 분비된 IgG 생산을 위해 배양한다. 분비된 IgG를 글로보 H, SSEA-3 또는 SSEA-4 결합 특이성에 대해 검정한다. 양성 웰로부터 Ig VH, Ig V $\kappa$  또는 Ig V $\lambda$ 를 코딩하는 유전자를 RT-PCR을 사용하여 회수하고, 항-글로보 H, SSEA-3 또는 SSEA-4 인간 모노클로날 항체를 생성하기 위해 발현 벡터 내로 클로닝한다. 한 실시양태에서, 항체의 경쇄는 카파 유형이다. 한 실시양태에서, 항체의 경쇄는 람다 유형이다.

[0012] 한 측면에서, 본 개시내용은 각각 본원에 개시된 바와 같은 각각의 CDR 및 본원에 개시된 바와 같은 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 상동성의 아미노산 서열을 포함한 중쇄 가변 도메인 (VH) 및/또는 본원에 개시된 바와 같은 각각의 CDR 및 본원에 개시된 바와 같은 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99% 서열 상동성의 아미노산 서열을 포함한 경쇄 가변 도메인 (VL)을 포함하는, 항체 및/또는 그의 항원-결합 단편을 제공한다.

[0013] 한 측면에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 바 (예컨대 표 1-28에 개시된 것)와 같은 각각의 클론의 3개의 중쇄 CDR 및 상응하는 3개의 경쇄 CDR을 포함하는, 글로보-시리즈 탄수화물 항원을 표적으로 할 수 있는 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 제공한다.

[0014] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 표 1-28에서 본원에 개시된 바와 같은 각각의 클론의 전장 중쇄 서열에 대해 적어도 약 80% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 추가로 상기 상응하는 클론의 3개의 상응하는 중쇄 상보성 결정 영역 (CDR), CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 및 표 1-28에서 본원에 개시된 바와 같은 상기 클론의 전장 경쇄 서열에 대해 적어도 약 80% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 추가로 상기 상응하는 클론의 3개의 상응하는 경쇄 상보성 결정 영역 (CDR), CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는, 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 제공한다.

[0015] 예를 들어, 본 개시내용은 a. 서열식별번호: 257, 258 및 259 또는 보존적으로 변형된 아미노산 치환을 갖는 3개의 중쇄 CDR; 및/또는 b. 서열식별번호: 260, 261 및 262 또는 보존적으로 변형된 아미노산 치환을 갖는 3개의 경쇄 CDR을 포함하는, 글로보-시리즈 탄수화물 항원을 표적으로 할 수 있는 항체 또는 그의 항원-결합 단편

을 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 상기한 것에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 3에 대해 적어도 약 80% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 추가로 3개의 중쇄 상보성 결정 영역 (CDR), CDR1, CDR2 및 CDR3 (서열식별번호: 257, 258, 259)을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 및/또는 서열식별번호: 4에 적어도 약 80% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 추가로 3개의 경쇄 상보성 결정 영역 (CDR), CDR1, CDR2 및 CDR3 (서열식별번호: 260, 261, 262)을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함한다. 동일한 내용이 표 1-28에 언급된 각각의 클론에 대해 각 클론의 각각의 전장 중쇄 및 경쇄 서열 및 그의 각각의 상응하는 중쇄 및 경쇄 CDR에 의해 반복될 수 있다.

- [0016] 특정 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 (a) 완전 이뮤노글로불린 분자; (b) scFv; (c) Fab 단편; (d) F(ab')<sub>2</sub>; 또는 (e) 디설피드 연결된 Fv로부터 선택된다.
- [0017] 특정 실시양태에서, 항체는 IgG 또는 IgM이다.
- [0018] 한 측면에서, 본 개시내용은 항체 또는 그의 항원-결합 단편; 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0019] 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 적어도 1종의 추가의 치료제를 추가로 포함한다.
- [0020] 한 측면에서, 본 개시내용은 암 세포의 증식 억제를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 예시적인 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 암 세포의 증식이 억제 및/또는 감소되는 것인, 암 세포의 증식을 억제하는 방법을 제공한다.
- [0021] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 예시적인 인간 항체를 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0022] 특정 실시양태에서, 암은 육종, 피부암, 백혈병, 림프종, 뇌암, 교모세포종, 폐암, 유방암, 구강암, 두경부암, 비인두암, 식도암, 위암, 간암, 담관암, 담낭암, 방광암, 췌장암, 장암, 결장직장암, 신장암, 자궁경부암, 자궁내막암, 난소암, 고환암, 협부암, 구인두암, 후두암 및 전립선암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0023] 한 측면에서, 본 개시내용은
- [0024] (a) 대상체로부터 수득된 세포 또는 조직 샘플에 글로보 시리즈 항원의 발현을 검출하는 하나 이상의 항체를 적용하는 단계;
- [0025] (b) 하나 이상의 항체의 세포 또는 조직 샘플에 대한 결합을 검정하는 단계;
- [0026] (c) 결합을 정상 대조군과 비교하여 대상체에서 암의 존재를 결정하는 단계; 및
- [0027] (d) 정상 기준선 지수와 비교한 상응하는 항체 결합의 상대 수준에 기초하여 질환 진행 병기를 카테고리화하는 단계
- [0028] 를 포함하는, 대상체에서 암을 병기결정하는 방법을 제공한다.
- [0029] 한 측면에서, 본 개시내용은 암 세포의 증식 억제를 필요로 하는 대상체에게 글로보-시리즈 탄수화물 항원을 표적으로 하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하는 유효량의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 암 세포의 증식이 억제되는 것인, 암 세포의 증식을 억제하는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 대상체는 인간이다.
- [0030] 한 측면에서, 본 개시내용은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 글로보-시리즈 탄수화물 항원을 표적으로 하는 유효량의 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0031] 한 실시양태에서, 암은 육종, 피부암, 백혈병, 림프종, 뇌암, 교모세포종, 폐암, 유방암, 구강암, 두경부암, 비인두암, 식도암, 위암, 간암, 담관암, 담낭암, 방광암, 췌장암, 장암, 결장직장암, 신장암, 자궁경부암, 자궁내막암, 난소암, 고환암, 협부암, 구인두암, 후두암 및 전립선암으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 대상체는 인간이다.
- [0032] 한 측면에서, 본 개시내용은
- [0033] (a) 대상체로부터 수득된 세포 또는 샘플에 마커의 패널의 발현을 검출하는 본원에 개시된 바와 같은 하나 이상의 항체 또는 결합된 단편을 적용하는 단계;

- [0034] (b) 하나 이상의 항체의 세포 또는 샘플에 대한 결합을 검정하는 단계; 및
- [0035] (c) 결합을 정상 대조군과 비교하여 대상체에서 암의 존재를 결정하는 단계
- [0036] 를 포함하는, 대상체에서의 암 진단을 위한 방법을 제공한다.
- [0037] 한 실시양태에서, 마커는 글로보-H, SSEA-3 또는 SSEA-4로 이루어진다.
- [0038] 한 실시양태에서, 암은 육종, 피부암, 백혈병, 림프종, 뇌암, 교모세포종, 폐암, 유방암, 구강암, 두경부암, 비인두암, 식도암, 위암, 간암, 담관암, 담낭암, 방광암, 췌장암, 장암, 결장직장암, 신장암, 자궁경부암, 자궁내막암, 난소암, 고환암, 협부암, 구인두암, 후두암 및 전립선암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0039] 한 실시양태에서, 세포는 암 줄기 세포이다.
- [0040] 또 다른 실시양태에서, 샘플은 혈청, 혈액, 혈장, 세포, 세포 배지, 타액, 소변, 림프절 유체, 종양 생검 또는 조직 배양물로 이루어진다. 하나의 실시양태에서, 대상체는 인간이다.
- [0041] 한 측면에서, 본 개시내용은
- [0042] (a) 유효량의 본원에 개시된 바와 같은 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 투여하는 단계이며, 여기서 항체 또는 항원-결합 단편은 영상화제에 접합된 것인 단계; 및
- [0043] (b) 대상체에서 영상화제를 검출하는 단계
- [0044] 를 포함하는, 대상체를 영상화하는 방법을 제공한다.
- [0045] 한 실시양태에서, 영상화제는 형광단, 염료, MRI 조영제 또는 방사성핵종이다.
- [0046] 한 실시양태에서, 대상체는 암을 갖고, 방법은 암 전이를 검출하는 방법으로서 추가로 규정된다. 한 실시양태에서, 대상체는 인간이다.
- [0047] 한 측면에서, 본 개시내용은
- [0048] (a) 치료 유효 용량의 글로보 시리즈 항원 백신 및 제약상 허용되는 담체를 대상체에게 투여하는 단계;
- [0049] (b) 대상체로부터 샘플을 수집하는 단계;
- [0050] (c) 샘플로부터 B 세포를 단리하는 단계; 및
- [0051] (d) 글로보 시리즈 항원에 결합하는 B 세포를 배양하고 스크리닝하는 단계
- [0052] 를 포함하는, 대상체에서 항체 또는 항원-결합 단편을 단리하는 방법을 제공한다.
- [0053] 한 실시양태에서, 글로보 시리즈 항원은 글로보-H, SSEA-3 또는 SSEA-4를 포함한다. 한 실시양태에서, 대상체는 인간이다.
- [0054] 한 실시양태에서, 샘플은 혈청, 혈액, 혈장, 세포, 세포 배지, 림프절 유체, 종양 생검 또는 조직 배양물로 이루어진다.
- [0055] 한 측면에서, 본 개시내용은 글로보 시리즈 항원에 결합하는 항체 또는 항원-결합 단편에 접합된 약물을 포함하는 항체-약물 접합체 (ADC)를 제공하며, 여기서 VH는 서열식별번호: 3, 서열식별번호: 7, 서열식별번호: 11, 서열식별번호: 15, 서열식별번호: 19, 서열식별번호: 23, 서열식별번호: 27, 서열식별번호: 31, 서열식별번호: 35, 서열식별번호: 39, 서열식별번호: 43, 서열식별번호: 47, 서열식별번호: 51, 서열식별번호: 55, 서열식별번호: 59, 서열식별번호: 63, 서열식별번호: 67, 서열식별번호: 71, 서열식별번호: 75, 서열식별번호: 79, 서열식별번호: 83, 서열식별번호: 87, 서열식별번호: 91, 서열식별번호: 95, 서열식별번호: 99, 서열식별번호: 103 또는 서열식별번호: 107로부터 선택되고, VL은 서열식별번호: 4, 서열식별번호: 8, 서열식별번호: 12, 서열식별번호: 16, 서열식별번호: 20, 서열식별번호: 24, 서열식별번호: 28, 서열식별번호: 32, 서열식별번호: 36, 서열식별번호: 40, 서열식별번호: 44, 서열식별번호: 48, 서열식별번호: 52, 서열식별번호: 56, 서열식별번호: 60, 서열식별번호: 64, 서열식별번호: 68, 서열식별번호: 72, 서열식별번호: 76, 서열식별번호: 80, 서열식별번호: 84, 서열식별번호: 88, 서열식별번호: 92, 서열식별번호: 96, 서열식별번호: 100, 서열식별번호: 104 또는 서열식별번호: 108로부터 선택되고; 여기서 약물은 링커에 의해 항체 또는 항원-결합 단편에 공유 접합된다.
- [0056] 한 실시양태에서, 글로보 시리즈 항원은 글로보-H, SSEA-3 또는 SSEA-4를 포함한다.

[0057] 한 실시양태에서, 링커는 p-니트로페닐 링커, 4-(4-N-말레이미도메틸) 시클로헥산-1-카르복실 히드라지드 (MMCCH) 링커, 말레이미도카프로일 (MC) 링커 또는 말레이미도메틸 시클로헥산-1-카르복실레이트 (MCC) 링커를 포함한다. 한 실시양태에서, 약물은 화학적 화합물 또는 생물학적 작용제이다. 한 실시양태에서, 약물은 항증식제이다.

[0058] 한 실시양태에서, 항증식제는 시클로포스파미드, 오피에이트, 과립구 콜로니-자극 인자 (GCSF), 에스트로겐 억제제 (타목시펜 또는 파레스톤(Fareston)), 아로마타제 억제제 (아리미텍스(Arimidex), 아로마신(Aromasin) 또는 페마라(Femara)), 뇌하수체 하향조절제 (졸라텍스(Zoladex) 또는 루프론(Lupron)), 놀바텍스(Nolvadex) (타목시펜 선택적 에스트로겐-수용체 조절제), 에비스타(Evista) (랄록시펜), 파슬로텍스(Faslodex) (에스트로겐 수용체 하향-조절제), 항응고제 (레플루단(Refludan)), 효소 (엘리텍(Elitek)), 조절 성장 인자, 항신생물제 (항대사물, 기타 세포독성제, 빈카 알칼로이드, 에피포도필로톡신, 알킬화제, 탁산, 항종양 항생제, 캄프토테신, 니트로소우레아), HER1/EGFR 티로신 키나제 억제제 (타르세바(Tarceva)), VEGF 단백질 억제제 (아바스틴(Avastin)), HER-2/ErbB2 억제제 (타이버브(Tyverb)/타이커브(Tykerb)), 인터페론, 인터류킨, 모노클로날 항체 또는 글루코코르티코이드 스테로이드로부터 선택된다.

[0059] 한 실시양태에서, 항증식제는 에를로티닙 (타르세바); 도세탁셀 (탁소테레(TAXOTERE)); 겐시타빈 (겐자르(GEMZAR)); 시스플라틴; 카르보플라틴; 파클리탁셀 (탁솔(TAXOL)); 트라스투주맙 (헤르셉틴(HERCEPTIN)); 테모졸로미드 (테모달(TEMODAL)); 타목시펜 (놀바텍스, 이스투발(ISTUBAL), 발로텍스(VALODEX)); 독소루비신 (아드리아마이신(ADRIAMYCIN)); 옥살리플라틴 (엘록사틴(ELOXATIN)); 보르테조미 (벨케이드(VELCADE)); 수텐트 (수니티닙(SUNITINIB)); 레트로졸 (페마라); 이마티닙 메실레이트 (글리벡(GLEEVEC)); MEK 억제제 (엑셀릭시스(Exelixis)); 폴베스트란트 (파슬로텍스); 류코보린 (폴린산); 라파마이신 (라파뮌(RAPAMUNE)); 라파티닙 (타이커브); 로나파르닙 (사라사르(SARASAR)); 소라페닙 (넥사바르(NEXAVAR)); 게피티닙 (이레사(IRESSA)); 이리노테칸 (캄프토사르(CAMPTOSAR)); 티피파르닙 (자르네스트라(ZARNESTRA)); 아브락산(ABRAXANE) (크레모포르-무함유); 파클리탁셀; 반데타닙 (작티마(ZACTIMA)); 클로람부실; 템시롤리무스 (토리셀(TORISEL)); 파조파닙; 칸포스파미드 (텔시타(TELCYTA)); 티오테파; 시클로포스파미드 (시톡산(CYTOXAN), 네오사르(NEOSAR)); 5-플루오로우라실 (5-FU); 비노렐빈 (나벨빈(NAVELBINE)); 노반트론; 테니포시드; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 카페시타빈 (젤로다(XELODA)); 이반드로네이트; 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; -디플루오로메틸오르니틴 (DMFO); 타목시펜 (놀바텍스); 랄록시펜; 드롤록시펜, 4-히드록시타목시펜; 트리옥시펜; 케옥시펜; 오나프리스톤; 파레스톤 (토레미핀 시트레이트); 4(5)-이미다졸; 아미노글루테티미드; 메게이스(MEGASE) (메게스트롤 아세테이트); 아로마신(AROMASIN) (엑세메스탄); 포르메스타니; 파드로졸; 리비소르(RIVISOR)® (보로졸); 페마라 (레트로졸); 아리미텍스 (아나스트로졸); 플루타미드; 닐루타미드; 비칼루타미드; 류프롤리드; 고세렐린; 트록사시타빈 ( $\alpha$ -1,3-디옥솔란 뉴클레오시드 시토신 유사체); 지질 키나제 억제제; 오블리메르센 (게나센스(GENASENSE)); 안지오자임(ANGIOZYME); 알로벡틴(ALLOVECTIN); 류벡틴(LEUVECTIN); 박시드(VAXID); 프로류킨(PROLEUKIN); 루르토테칸(LURTOTECAN); 아바렐릭스(ABARELIX); 베바시주맙 (아바스틴); 알렘투주맙 (캄파트(Campath)); 베바시주맙 (아바스틴); 세톡시맙 (에르비투스(ERBITUX)); 파니투주맙 (벡티빅스(VECTIBIX)); 리톡시맙 (리톡산(RITUXAN)); 페르투주맙 (옵니타르그(OMNITARG)); 트라스투주맙 (헤르셉틴); 토시투모맙 (벡사르(Bexxar), 코릭시아(Corixia)); 겐투주맙; 또는 오조가미신 (밀로타르그(MYLOTARG))으로부터 선택된다.

[0060] 한 측면에서, 본 개시내용은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 개시된 바와 같은 ADC를 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0061] 한 실시양태에서, 암은 육종, 피부암, 백혈병, 림프종, 뇌암, 교모세포종, 폐암, 유방암, 구강암, 두경부암, 비인두암, 식도암, 위암, 간암, 담관암, 담낭암, 방광암, 췌장암, 장암, 결장직장암, 신장암, 자궁경부암, 자궁내막암, 난소암, 고환암, 협부암, 구인두암, 후두암 및 전립선암으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

[0062] 본 발명의 하나 이상의 실시양태의 상세내용이 하기 설명에 제시된다. 본 발명의 다른 특색 또는 이점은 하기도면 및 여러 실시양태의 상세한 설명, 및 또한 첨부된 청구범위로부터 명백할 것이다.

**도면의 간단한 설명**

[0063] 하기의 상세한 설명과 함께, 첨부 도면을 참조하여 고려하면 본 발명을 더욱 완전히 이해할 수 있다. 도면에 도시된 실시양태는 단지 본 발명을 예시하기 위한 것이며, 본 발명을 도시된 실시양태로 제한하는 것으로 해석

해서는 안된다.

도 1은 적정 ELISA에 의해 상이한 인간 항체 클론 사이에서의 결합 효능 특징화를 보여준다. 코팅 항원으로서, 도 1a는 글로보 H-세라미드를 사용하고 도 1b는 글로보 H-지질을 사용한다.

도 2는 적정 ELISA에 의해 상이한 인간 항체 클론 사이에서의 결합 효능 특징화를 보여준다. 코팅 항원으로서, 도 2a는 SSEA-3-세라미드를 사용하고 도 2b는 SSEA-3-지질을 사용한다.

도 3은 적정 ELISA에 의해 상이한 인간 항체 클론 사이에서의 결합 효능 특징화를 보여준다. 코팅 항원으로서, 도 3a는 SSEA-4-세라미드를 사용하고 도 3b는 SSEA-4-지질을 사용한다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0064]

발명의 상세한 설명

[0065]

따라서, 광범위한 암을 진단하고 치료하는데 사용하기 위한 마커에 관한 항체 방법 및 조성물이 제공된다. 항-글로보 시리즈 항원 인간 항체가 본원에 개발되고 개시된다. 사용 방법은 암 요법 및 진단법을 비제한적으로 포함한다. 본원에 기재된 항체는 광범위한 글로보 시리즈 항원-발현 암 세포에 결합할 수 있으며, 그로 인해 암 진단 및 치료를 용이하게 한다. 항체에 의해 표적화될 수 있는 세포는 암종, 예컨대 피부, 혈액, 림프절, 뇌, 폐, 유방, 구강, 식도, 위, 간, 담관, 췌장, 결장, 신장, 자궁경부, 난소, 전립선 암 등에서의 것을 포함한다.

[0066]

정의

[0067]

본 발명의 실시는, 달리 나타내지 않는 한, 관련 기술분야의 기술 내에 있는 분자 생물학, 미생물학, 재조합 DNA 및 면역학의 통상적인 기술을 사용할 것이다. 이러한 기술은 문헌에 상세하게 설명되어 있다. 예를 들어, 문헌 [Molecular Cloning A Laboratory Manual, 2nd Ed., ed. by Sambrook, Fritsch and Maniatis (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989); DNA Cloning, Volumes I and II (D. N. Glover ed., 1985); Culture Of Animal Cells (R. I. Freshney, Alan R. Liss, Inc., 1987); Immobilized Cells And Enzymes (IRL Press, 1986); B. Perbal, A Practical Guide To Molecular Cloning (1984); the treatise, Methods In Enzymology (Academic Press, Inc., N.Y.); Gene Transfer Vectors For Mammalian Cells (J. H. Miller and M. P. Calos eds., 1987, Cold Spring Harbor Laboratory); Methods In Enzymology, Vols. 154 and 155 (Wu et al. eds.), Immunochemical Methods In Cell And Molecular Biology (Mayer and Walker, eds., Academic Press, London, 1987); Antibodies: A Laboratory Manual, by Harlow and Lane s (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988); 및 Handbook Of Experimental Immunology, Volumes I-IV (D. M. Weir and C. C. Blackwell, eds., 1986)]을 참조한다.

[0068]

본원에 사용된 용어 "글리칸"은 폴리사카라이드 또는 올리고사카라이드를 지칭한다. 글리칸은 또한 당접합체, 예컨대 당단백질, 당지질, 당펩티드, 글리코프로테옴, 펩티도글리칸, 리포폴리사카라이드 또는 프로테오글리칸의 탄수화물 부분을 지칭하는 것으로 본원에서 사용된다. 글리칸은 통상적으로 모노사카라이드 사이의 O-글리코시드 연결만으로 이루어진다. 예를 들어, 셀룰로스는 β-1,4-연결된 D-글루코스로 구성된 글리칸 (또는 보다 구체적으로는 글루칸)이고, 키틴은 β-1,4-연결된 N-아세틸-D-글루코사민으로 구성된 글리칸이다. 글리칸은 모노사카라이드 잔기의 단독 또는 이중중합체일 수 있으며, 선형 또는 분지형일 수 있다. 글리칸은 당단백질 및 프로테오글리칸에서와 같이 단백질에 부착된 것으로 발견될 수 있다. 이들은 일반적으로 세포의 외부 표면 상에서 발견된다. O- 및 N-연결된 글리칸은 진핵생물에서 매우 통상적이지만, 또한 원핵생물에서도 보다 덜 통상적이긴 하지만 발견될 수 있다. N-연결된 글리칸은 시퀀스에서 아스파라긴의 R-기 질소 (N)에 부착된 것으로 발견된다. 시퀀스는 Asn-X-Ser 또는 Asn-X-Thr 서열이며, 여기서 X는 프랄린을 제외한 임의의 아미노산이다.

[0069]

본원에 사용된 용어 "항원"은 면역 반응을 도출할 수 있는 임의의 물질로서 정의된다.

[0070]

본원에 사용된 용어 "면역원성"은 면역 반응을 자극하기 위한 면역원, 항원 또는 백신의 능력을 지칭한다.

[0071]

본원에 사용된 용어 "에피토프"는 항체 또는 T 세포 수용체의 항원 결합 부위와 접촉하는 항원 분자의 부분으로서 정의된다.

[0072]

본원에 사용된 용어 "백신"은 완전 질환-유발 유기체 (사멸 또는 약화된 것) 또는 이러한 유기체의 성분, 예컨대 단백질, 펩티드 또는 폴리사카라이드로 이루어진 항원을 함유하며, 유기체가 유발하는 질환에 대한 면역을 부여하는데 사용되는 제제를 지칭한다. 백신 제제는 천연이거나, 합성이거나, 또는 재조합 DNA 기술에 의해 유

래될 수 있다.

- [0073] 본원에 사용된 용어 "항원 특이적"은 특정한 항원 또는 항원의 단편의 공급이 특이적 세포 증식을 발생시키도록 하는 세포 집단의 특성을 지칭한다.
- [0074] 본원에 사용된 용어 "특이적 결합"은 결합 쌍 (예를 들어, 항체 및 항원) 사이의 상호작용을 지칭한다. 다양한 경우에, 특이적 결합은 약  $10^{-6}$  몰/리터, 약  $10^{-7}$  몰/리터, 또는 약  $10^{-8}$  몰/리터, 또는 그 미만의 친화도 상수에 의해 구현될 수 있다.
- [0075] 본원에 사용된 어구 "실질적으로 유사한", "실질적으로 동일한", "동등한", 또는 "실질적으로 동등한"은 관련 기술분야의 통상의 기술자가 값 (예를 들어, Kd 값, 항-바이러스 효과 등)에 의해 측정된 생물학적 특성의 맥락 내에서 2개의 값 사이의 차이를 생물학적 및/또는 통계적 유의성이 거의 또는 전혀 없는 것으로 간주하도록 하는, 2개의 수치값 (예를 들어, 하나는 분자와 연관되고, 다른 것은 참조/비교 분자와 연관됨) 사이의 충분히 높은 정도의 유사성을 나타낸다. 상기 2개의 값 사이의 차이는 참조/비교 분자에 대한 값의 함수로서, 예를 들어 약 50% 미만, 약 40% 미만, 약 30% 미만, 약 20% 미만 및/또는 약 10% 미만이다.
- [0076] 본원에 사용된 어구 "실질적으로 감소된" 또는 "실질적으로 상이한"은 관련 기술분야의 통상의 기술자가 값 (예를 들어, Kd 값)에 의해 측정된 생물학적 특성의 맥락 내에서 2개의 값 사이의 차이를 통계적 유의성을 갖는 것으로 간주하도록 하는, 2개의 수치 값 (일반적으로 하나는 분자와 연관되고, 다른 것은 참조/비교 분자와 연관됨) 사이의 충분히 높은 정도의 차이를 나타낸다. 상기 2개의 값 사이의 차이는 참조/비교 분자에 대한 값의 함수로서, 예를 들어 약 10% 초과, 약 20% 초과, 약 30% 초과, 약 40% 초과 및/또는 약 50% 초과이다.
- [0077] "결합 친화도"는 일반적으로, 분자 (예를 들어, 항체)의 단일 결합 부위와 그의 결합 파트너 (예를 들어, 항원) 사이의 비공유 상호작용의 총 합계의 강도를 지칭한다. 달리 나타내지 않는 한, 본원에 사용된 "결합 친화도"는 결합 쌍의 구성원들 (예를 들어, 항체 및 항원) 사이의 1:1 상호작용을 반영하는 내인성 결합 친화도를 지칭한다. 분자 X의 그의 파트너 Y에 대한 친화도는 일반적으로 해리 상수 (Kd)로 나타내어질 수 있다. 친화도는 본원에 기재된 것들을 포함한, 관련 기술분야에 공지된 통상의 방법에 의해 측정될 수 있다. 저-친화도 항체는 일반적으로 항원에 느리게 결합하고 용이하게 해리되는 경향이 있는 반면에, 고-친화도 항체는 일반적으로 항원에 보다 신속하게 결합하고 보다 오랫동안 결합된 채로 남아있는 경향이 있다. 결합 친화도를 측정하는 다양한 방법이 관련 기술분야에 공지되어 있으며, 이 중 임의의 것이 본 발명의 목적을 위해 사용될 수 있다. 구체적인 예시적 실시양태가 하기에 기재된다.
- [0078] 본원에 사용된 용어 "벡터"는 그에 연결된 또 다른 핵산을 운반할 수 있는 핵산 분자를 지칭하는 것으로 의도된다. 벡터의 하나의 유형은 추가의 DNA 절편이 라이게이션될 수 있는 원형 이중 가닥 DNA 루프를 지칭하는 "플라스미드"이다. 또 다른 유형의 벡터는 파지 벡터이다. 또 다른 유형의 벡터는 추가의 DNA 절편이 바이러스 게놈 내로 라이게이션될 수 있는 바이러스 벡터이다. 특정 벡터는 그것이 도입되는 숙주 세포에서 자율 복제될 수 있다 (예를 들어, 박테리아 복제 기점을 갖는 박테리아 벡터 및 에피솜 포유동물 벡터). 다른 벡터 (예를 들어, 비-에피솜 포유동물 벡터)는 숙주 세포 내로의 도입 시 숙주 세포의 게놈 내로 통합될 수 있고, 이에 의해 숙주 게놈과 함께 복제된다. 또한, 특정 벡터는 작동가능하게 연결된 유전자의 발현을 지시할 수 있다. 이러한 벡터는 본원에서 "재조합 발현 벡터" (또는 간단히, "재조합 벡터")로 지칭된다. 일반적으로, 재조합 DNA 기술에서 유용한 발현 벡터는 종종 플라스미드 형태이다. 본 명세서에서, "플라스미드" 및 "벡터"는 상호교환 가능하게 사용될 수 있으며, 이는 플라스미드가 가장 통상적으로 사용되는 벡터의 형태이기 때문이다.
- [0079] 본원에서 상호교환가능하게 사용된 "폴리뉴클레오티드" 또는 "핵산"은 임의의 길이의 뉴클레오티드의 중합체를 지칭하며, DNA 및 RNA를 포함한다. 뉴클레오티드는 데옥시리보뉴클레오티드, 리보뉴클레오티드, 변형된 뉴클레오티드 또는 염기 및/또는 그의 유사체, 또는 DNA 또는 RNA 폴리머라제에 의해, 또는 합성 반응에 의해 중합체 내로 혼입될 수 있는 임의의 기재일 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 변형된 뉴클레오티드, 예컨대 메틸화된 뉴클레오티드 및 그의 유사체를 포함할 수 있다. 존재하는 경우에, 뉴클레오티드 구조에 대한 변형은 중합체의 조립 전 또는 후에 부여될 수 있다. 뉴클레오티드의 서열은 비-뉴클레오티드 성분에 의해 개재될 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 합성 후에, 예컨대 표지와의 접합에 의해 추가로 변형될 수 있다. 다른 유형의 변형은, 예를 들어 "캡", 자연 발생 뉴클레오티드 중 1개 이상의 유사체로의 치환, 뉴클레오티드간 변형, 예컨대 예를 들어 비하전된 연결 (예를 들어, 메틸 포스포네이트, 포스포트리에스테르, 포스포아미데이트, 카르바메이트 등) 및 하전된 연결 (예를 들어, 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트 등)을 갖는 것, 펜던트 모이어티, 예컨대 예를 들어 단백질 (예를 들어, 뉴클레아제, 독소, 항체, 신호 펩티드, 폴리-L-리신 등)을 함유하는 것, 삽입제 (예를 들어, 아크리딘, 프소팔렌 등)를 갖는 것, 킬레이트화제 (예를 들어, 금속, 방사성 금속, 붕소, 산화 금

속 등)를 함유하는 것, 알킬화제를 함유하는 것, 변형된 연결 (예를 들어, 알파 아노머 핵산 등)을 갖는 것, 뿐만 아니라 비변형된 형태의 폴리뉴클레오티드(들)를 포함한다. 추가로, 당 내에 통상적으로 존재하는 임의의 히드록실 기는, 예를 들어 포스포네이트 기, 포스페이트 기에 의해 대체되거나, 표준 보호기에 의해 보호되거나, 추가의 뉴클레오티드에 대한 추가의 연결이 제조되도록 활성화되거나, 또는 고체 또는 반고체 지지체에 접합될 수 있다. 5' 및 3' 말단 OH는 인산화되거나, 또는 아민 또는 1 내지 20개 탄소 원자의 유기 캡핑기 모이어티로 치환될 수 있다. 다른 히드록실이 또한 표준 보호기로 유도체화될 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 또한 예를 들어, 2'-O-메틸-, 2'-O-알릴, 2'-플루오로- 또는 2'-아지도-리보스, 카르보시클릭 당 유사체,  $\alpha$ -아노머 당, 에피머 당, 에킨대 아라비노스, 크실로스 또는 릭소스, 피라노스 당, 푸라노스 당, 세도헥톨로스, 비-시클릭 유사체 및 염기성 뉴클레오시드 유사체, 에킨대 메틸 리보시드를 포함한, 일반적으로 관련 기술분야에 공지된 리보스 또는 데옥시리보스 당의 유사한 형태를 함유할 수 있다. 1개 이상의 포스포디에스테르 연결은 대안적 연결 기에 의해 대체될 수 있다. 이들 대안적 연결 기는 포스페이트가 P(O)S ("티오에이트"), P(S)S ("디티오에이트"), (O)NR<sub>2</sub> ("아미데이트"), P(O)R, P(O)OR', CO 또는 CH<sub>2</sub> ("포름아세탈")에 의해 대체된 실시양태를 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 여기서 각각의 R 또는 R'는 독립적으로 H, 또는 임의로 에테르 (-O-) 연결을 임의로 함유하는 치환 또는 비치환된 알킬 (1-20C), 아릴, 알케닐, 시클로알킬, 시클로알케닐 또는 아랄딜이다. 폴리뉴클레오티드 내의 모든 연결이 동일한 필요는 없다. 상기 기재는 RNA 및 DNA를 포함한, 본원에 언급된 모든 폴리뉴클레오티드에 적용된다.

[0080] 본원에 사용된 "올리고뉴클레오티드"는, 반드시 아니지만, 일반적으로 길이가 약 200개 뉴클레오티드 미만으로 짧은, 일반적으로 단일-가닥의, 일반적으로 합성 폴리뉴클레오티드를 지칭한다. 용어 "올리고뉴클레오티드" 및 "폴리뉴클레오티드"는 상호 배타적이지 않다. 폴리뉴클레오티드에 대한 상기 기재는 올리고뉴클레오티드에 대해 동등하게 및 완전하게 적용가능하다.

[0081] "항체" (Ab) 및 "이뮤노글로불린" (Ig)은 동일한 구조적 특징을 갖는 당단백질이다. 항체는 특정 항원에 대해 결합 특이성을 나타내지만, 이뮤노글로불린은 항체, 및 일반적으로 항원 특이성이 결여된 다른 항체-유사 분자들 다를 포함한다. 후자 종류의 폴리펩티드는, 예를 들어 림프계에 의해 낮은 수준으로 및 골수중에 의해 증가된 수준으로 생산된다.

[0082] 용어 "항체" 및 "이뮤노글로불린"은 가장 넓은 의미에서 상호교환가능하게 사용되고, 모노클로날 항체 (예를 들어, 전장 또는 무손상 모노클로날 항체), 폴리클로날 항체, 1가 항체, 다가 항체, 다중특이적 항체 (예를 들어, 목적하는 생물학적 활성을 나타내는 한 이중특이적 항체)를 포함하고, 또한 특정 항체 단편 (본원에서 보다 상세히 기재된 바와 같음)을 포함할 수 있다. 항체는 키메라 항체, 인간 항체 및/또는 친화도 성숙 항체일 수 있다.

[0083] 항체의 "가변 영역" 또는 "가변 도메인"은 항체의 중쇄 또는 경쇄의 아미노-말단 도메인을 지칭한다. 이들 도메인은 일반적으로 항체의 가장 가변적인 부분이고, 항원-결합 부위를 함유한다.

[0084] 용어 "가변"은 가변 도메인의 특정 부분이 항체마다 서열에 있어서 광범위하게 상이하고, 각각의 특정한 항체의 그의 특정한 항원에 대한 결합 및 특이성에 사용된다는 사실을 지칭한다. 그러나, 가변성은 항체의 가변 도메인 전반에 걸쳐 고르게 분포되지 않는다. 이는 경쇄 및 중쇄 가변 도메인 둘 다에서 상보성-결정 영역 (CDR) 또는 초가변 영역으로 불리는 3개의 절편에 농축되어 있다. 가변 도메인의 보다 고도로 보존된 부분은 프레임워크 (FR)로 불린다. 천연 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인은, 루프 연결부를 형성하고 일부 경우에 베타-시트 구조의 부분을 형성하는 3개의 CDR에 의해 연결된, 주로 베타-시트 형상을 취하는 4개의 FR 영역을 각각 포함한다. 각각의 쇠에서의 CDR은 FR 영역에 근접하게 함께 유지되어 있고, 다른 쇠로부터의 CDR과 함께 항체의 항원-결합 부위의 형성에 기여한다 (문헌 [Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, Md. (1991)] 참조). 불변 도메인은 항체가 항원에 결합하는 것에 직접적으로 수반되지는 않지만, 항체-의존성 세포 독성에서의 항체의 참여와 같은 다양한 이펙터 기능을 나타낸다.

[0085] 항체의 과파인 소화는 "Fab" 단편으로 불리는, 각각 단일 항원-결합 부위를 갖는 2개의 동일한 항원-결합 단편, 및 명칭이 용이하게 결정화되는 그의 능력을 반영한 것인 잔류 "Fc" 단편을 생성한다. 펩신 처리에 의해, 2개의 항원-결합 부위를 갖고 여전히 항원에 가교-연결될 수 있는 F(ab)<sub>2</sub> 단편이 생성된다.

[0086] "Fv"는 완전한 항원-인식 및 -결합 부위를 함유하는 최소 항체 단편이다. 2-쇄 Fv 중에서, 이러한 영역은 1개의 중쇄 및 1개의 경쇄 가변 도메인이 단단하게 비공유적으로 회합된 이량체로 이루어진다. 단일-쇄 Fv

중에서, 1개의 중쇄 및 1개의 경쇄 가변 도메인은 경쇄 및 중쇄가 2-쇄 Fv 중에서의 경우와 유사한 "이량체" 구조로 회합할 수 있도록 가요성 펩티드 링커에 의해 공유 연결될 수 있다. 이 형상에서, 각각의 가변 도메인의 3개의 CDR은 상호작용하여 VH-VL 이량체의 표면 상에 항원-결합 부위를 정의한다. 집합적으로, 6개의 CDR이 항체에 항원-결합 특이성을 부여한다. 그러나, 심지어 단일 가변 도메인 (또는 항원에 특이적인 단지 3개의 CDR만을 포함하는 Fv의 절반)도 전체 결합 부위보다 친화도가 낮은 하지만 항원을 인식하고 결합하는 능력을 갖는다.

[0087] Fab 단편은 또한 경쇄의 불변 도메인 및 중쇄의 제1 불변 도메인 (CH1)을 함유한다. Fab' 단편은 항체 힌지 영역으로부터의 1개 이상의 시스테인을 포함한 중쇄 CH1 도메인의 카르복시 말단에서의 몇몇 잔기의 부가에 의해 Fab 단편과 상이하다. Fab'-SH는 불변 도메인의 시스테인 잔기(들)가 유리 티올 기를 보유하고 있는, Fab'에 대한 본원의 명칭이다. F(ab')<sub>2</sub> 항체 단편은 원래 이들 사이에 힌지 시스테인을 갖는 Fab' 단편의 쌍으로서 생성되었다. 항체 단편의 다른 화학적 커플링이 또한 공지되어 있다.

[0088] 임의의 척추동물 중으로부터의 항체 (이뮤노글로불린)의 "경쇄"는 그의 불변 도메인의 아미노산 서열에 기초하여, 카파 (κ) 및 람다 (λ)로 불리는 2가지 명확히 별개의 유형 중 하나에 할당될 수 있다.

[0089] 중쇄 불변 도메인의 아미노산 서열에 따라, 항체 (이뮤노글로불린)는 상이한 부류로 할당될 수 있다. 5가지 주요 부류의 이뮤노글로불린: IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM이 존재하고, 이들 중 몇가지는 하위부류 (이소형), 예를 들어 IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub>, IgG<sub>4</sub>, IgA<sub>1</sub> 및 IgA<sub>2</sub>로 추가로 나누어질 수 있다. 상이한 부류의 이뮤노글로불린에 상응하는 중쇄 불변 도메인은 각각 α, δ, ε, γ 및 μ로 불린다. 상이한 부류의 이뮤노글로불린의 서브유닛 구조 및 3-차원 형상은 널리 공지되어 있고 일반적으로 예를 들어, 문헌 [Abbas et al. Cellular and Mol. Immunology, 4th ed. (2000)]에 기재되어 있다. 항체는 항체와 1종 이상의 다른 단백질 또는 펩티드의 공유 또는 비-공유 회합에 의해 형성되는, 보다 큰 융합 분자의 부분일 수 있다.

[0090] 용어 "전장 항체", "무손상 항체" 및 "완전 항체"는, 하기에 정의된 바와 같은 항체 단편이 아닌, 실질적으로 무손상 형태의 항체를 지칭하는 것으로 본원에서 상호교환가능하게 사용된다. 용어는 특히 Fc 영역을 함유하는 중쇄를 갖는 항체를 지칭한다.

[0091] "항체 단편"은 무손상 항체 내에 존재할 때 그 부분과 정상적으로 연관된 기능 중 적어도 하나 및 많게는 대부분 또는 모두를 유지하는 무손상 항체의 부분만을 포함한다. 한 실시양태에서, 항체 단편은 무손상 항체의 항원 결합 부위를 포함하므로 항원에 결합하는 능력을 유지한다. 또 다른 실시양태에서, 항체 단편, 예를 들어 Fc 영역을 포함하는 항체 단편은, 무손상 항체 내에 존재하는 경우에 Fc 영역과 정상적으로 연관된 생물학적 기능들, 예컨대 FcRn 결합, 항체 반감기 조정, ADCC 기능 및 보체 결합 중 적어도 하나의 기능을 유지한다. 한 실시양태에서, 항체 단편은 무손상 항체와 실질적으로 유사한 생체내 반감기를 갖는 1가 항체이다. 예를 들어, 이러한 항체 단편은 단편에 생체내 안정성을 부여할 수 있는 Fc 서열에 연결된 항원 결합 아암을 포함할 수 있다.

[0092] 본원에 사용된 용어 "모노클로날 항체"는 실질적으로 동종 항체의 집단으로부터 수득된 항체를 지칭하며, 즉, 집단을 구성하는 개별 항체는 미량으로 존재할 수 있는 가능한 자연 발생 돌연변이를 제외하고 동일하다. 따라서, 수식어 "모노클로날"은 개별 항체의 혼합물이 아닌 것으로서의 항체의 특징을 나타낸다. 이러한 모노클로날 항체는 전형적으로 표적에 결합하는 폴리펩티드 서열을 포함하는 항체를 포함하며, 여기서 표적-결합 폴리펩티드 서열은 복수의 폴리펩티드 서열로부터 단일 표적 결합 폴리펩티드 서열의 선택을 포함하는 방법에 의해 수득된 것이다. 예를 들어, 선택 방법은 복수의 클론, 예컨대 하이브리도마 클론, 파지 클론 또는 재조합 DNA 클론의 풀로부터 고유한 클론을 선택하는 것일 수 있다. 상이한 결정기 (에피토프)에 대해 지시된 상이한 항체를 전형적으로 포함하는 폴리클로날 항체 제제와는 달리, 모노클로날 항체 제제의 각각의 모노클로날 항체는 항원 상의 단일 결정기에 대해 지시된다. 모노클로날 항체 제제는 그의 특이성에 추가로 다른 이뮤노글로불린에 의해 전형적으로 오염되지 않는다는 점에서 유리하다. 수식어 "모노클로날"은 실질적으로 동종인 항체의 집단으로부터 수득됨에 따른 항체의 특징을 나타내며, 임의의 특정한 방법에 의한 항체의 제조를 필요로 하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 예를 들어, 본 발명에 따라 사용될 모노클로날 항체는, 예를 들어 하이브리도마 방법 (예를 들어, 문헌 [Kohler et al., Nature, 256: 495 (1975); Harlow et al., Antibodies: A Laboratory Manual, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed. 1988); Hammerling et al., in: Monoclonal Antibodies and T-Cell hybridomas 563-681 (Elsevier, N.Y., 1981)]), 재조합 DNA 방법 (예를 들어, 미국 특허 번호 4,816,567 참조), 파지 디스플레이 기술 (예를 들어, 문헌 [Clackson et al., Nature, 352: 624-628 (1991); Marks et al., J. Mol. Biol. 222: 581-597 (1992); Sidhu et al., J. Mol. Biol. 338(2): 299-310

(2004); Lee et al., J. Mol. Biol. 340(5): 1073-1093 (2004); Fellouse, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101(34): 12467-12472 (2004); 및 Lee et al., J. Immunol. Methods 284(1-2): 119-132 (2004)] 참조), 및 동물에서 인간 이뮤노글로불린 유전자좌 또는 인간 이뮤노글로불린 서열을 코딩하는 유전자 중 일부 또는 모두를 갖는 인간 또는 인간-유사 항체를 생산하는 기술 (예를 들어, 문헌 [WO98/24893; WO96/34096; WO96/33735; WO91/10741; Jakobovits et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 2551 (1993); Jakobovits et al., Nature 362: 255-258 (1993); Bruggemann et al., Year in Immunol. 7:33 (1993); 미국 특허 번호 5,545,807; 5,545,806; 5,569,825; 5,625,126; 5,633,425; 5,661,016; Marks et al., Bio. Technology 10: 779-783 (1992); Lonberg et al., Nature 368: 856-859 (1994); Morrison, Nature 368: 812-813 (1994); Fishwild et al., Nature Biotechnol. 14: 845-851 (1996); Neuberger, Nature Biotechnol. 14: 826 (1996) 및 Lonberg and Huszar, Intern. Rev. Immunol. 13: 65-93 (1995)] 참조)을 포함한 다양한 기술에 의해 제조될 수 있다.

[0093] 본원에서 모노클로날 항체는 구체적으로 중쇄 및/또는 경쇄의 일부만이 특정한 종으로부터 유래되거나 특정한 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 항체에서의 상응하는 서열과 동일하거나 그에 상동이고,쇄(들)의 나머지 부분은 또 다른 종으로부터 유래되거나 또 다른 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 항체에서의 상응하는 서열과 동일하거나 그에 상동인 "키메라" 항체, 뿐만 아니라 목적하는 생물학적 활성을 나타내는 한 이러한 항체의 단편을 포함한다 (미국 특허 번호 4,816,567; 및 문헌 [Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-6855 (1984)]).

[0094] 본 발명의 항체는 또한 본 발명의 항체에서 생성된 키메라화 모노클로날 항체를 포함할 수 있다.

[0095] 항체는 전장일 수 있거나, Fab, F(ab')<sub>2</sub>, Fab', F(ab)', Fv, 단일 쇠 Fv (scFv), 2가 scFv (비-scFv), 3가 scFv (트리-scFv), Fd, dAb 단편 (예를 들어, 문헌 [Ward et al., Nature, 341: 544-546 (1989)]), CDR, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, 선형 항체, 단일-쇄 항체 분자, 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함하나 이에 제한되지 않는 항원-결합 부분을 갖는 항체의 단편 (또는 단편들)을 포함할 수 있다. 재조합 방법, 또는 합성 링커를 사용하여 항체 단편을 결합시킴으로써 제조된 단일 쇠 항체는 또한 본 발명에 의해 포함된다. 문헌 [Bird et al. Science, 1988, 242:423-426. Huston et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1988, 85:5879-5883].

[0096] 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 단일특이적, 이중-특이적 또는 다중특이적일 수 있다.

[0097] IgG (예를 들어, IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub>, IgG<sub>4</sub>), IgM, IgA (IgA<sub>1</sub>, IgA<sub>2</sub>), IgD 또는 IgE를 포함한 모든 항체 이소형은 본 개시내용에 의해 포함된다 (모든 부류 및 하위부류가 본 발명에 의해 포함된다). 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 포유동물 (예를 들어, 마우스, 인간) 항체 또는 그의 항원-결합 부분일 수 있다. 항체의 경쇄는 카파 또는 람다 유형의 것일 수 있다.

[0098] 따라서, 본 발명의 항체 항체는 본 발명의 항체에 혼입될 수 있는 비-뮤린 기원, 바람직하게는 인간 기원의 중쇄 또는 경쇄 가변 영역, 중쇄 또는 경쇄 불변 영역, 프레임워크 영역 또는 그의 임의의 부분과의 조합을 포함한다.

[0099] 항체는 참조 항체에 의해 생산된 항체의 가변 중쇄 영역 및 가변 경쇄 영역에 대해 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 81%, 적어도 약 82%, 적어도 약 83%, 적어도 약 84%, 적어도 약 85%, 적어도 약 86%, 적어도 약 87% 초과, 적어도 약 88% 초과, 적어도 약 89% 초과, 적어도 약 90% 초과, 적어도 약 91% 초과, 적어도 약 92% 초과, 적어도 약 93% 초과, 적어도 약 94% 초과, 적어도 약 95% 초과, 적어도 약 96% 초과, 적어도 약 97% 초과, 적어도 약 98% 초과, 적어도 약 99% 초과 또는 약 100% 상동성인 가변 중쇄 영역 및 가변 경쇄 영역을 갖고, 또한 탄수화물 항원 (예를 들어, 글로보 H, SSEA-3 또는 SSEA-4)에 결합할 수 있다. 상동성은 아미노산 또는 뉴클레오티드 서열 수준으로 존재할 수 있다.

[0100] 본원에 사용된 본 발명의 단백질의 실질적으로 "상동성" 및/또는 "상동 서열"은 비제한적으로, 보존적 아미노산 치환, 또는 예를 들어 항체의 VH, VL 또는 CDR 도메인에 영향을 미치지 않는 변경을 포함하고, 예를 들어, 상이한 링커 서열이 사용된 scFv 항체, 또는 태그 서열이나 항원의 결합, 또는 하나의 유형 또는 포맷의 항체 분자 또는 단편을 또 다른 유형 또는 포맷의 항체 분자 또는 단편으로 변경하는 것 (예를 들어, Fab에서 scFv로의 전환, 또는 그 반대의 경우), 또는 항체 분자를 특정한 부류 또는 하위부류로 전환하는 것 (예를 들어, 항체 분자의 IgG 또는 그의 하위부류, 예를 들어, IgG1 또는 IgG3으로의 전환)에 기여하지 않는 다른 성분이 첨가된 항체를 포함한다.

- [0101] 본원에 사용된 "보존적 아미노산 치환"은 아미노산 잔기가 유사한 측쇄를 갖는 또 다른 아미노산 잔기로 대체된 것이다. 염기성 측쇄 (예를 들어, 리신, 아르기닌, 히스티딘), 산성 측쇄 (예를 들어, 아스파르트산, 글루탐산), 비하전된 극성 측쇄 (예를 들어, 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인), 비극성 측쇄 (예를 들어, 글리신, 시스테인, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판), 베타-분지형 측쇄 (예를 들어, 트레오닌, 발린, 이소류신) 및 방향족 측쇄 (예를 들어, 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)를 포함한, 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기의 패밀리가 관련 기술 분야에서 정의되었다.
- [0102] 상동성은 임의의 편리한 방법에 의해 평가될 수 있다. 그러나, 서열 사이의 상동성의 정도를 결정하기 위해, 서열의 다중 정렬을 만드는 컴퓨터 프로그램, 예를 들어 클러스탈 W(Clustal W) (Thompson et al., 1994)가 유용하다. 원하는 경우에, 클러스탈 W 알고리즘은 블로섬(BLOSUM) 62 점수화 매트릭스 (Henikoff and Henikoff, 1992) 및 가장 상위 매치가 2개의 서열 사이에서 획득되도록 (여기서 서열 중 하나의 총 길이의 적어도 50%가 정렬에 수반됨) 갭 개방 페널티 10 및 갭 연장 페널티 0.1과 함께 사용될 수 있다. 서열을 정렬시키는 데 사용될 수 있는 다른 방법은, 가장 상위 매치가 2개의 서열 사이에서 획득되고 동일한 아미노산의 수가 2개의 서열 사이에서 결정되도록 문헌 [Smith and Waterman (1981)]에 의해 보정된, 문헌 [Needleman and Wunsch (1970)]의 정렬 방법이다. 2개의 아미노산 서열 사이에서 백분율 동일성을 계산하기 위한 다른 방법은, 일반적으로 관련 기술분야에서 인식되고, 예를 들어 문헌 [Carillo and Lipton (1988)]에 의해 기재된 것들 및 문헌 [Computational Molecular Biology, Lesk, e.d. Oxford University Press, New York, 1988, Biocomputing: Informatics and Genomics Projects]에 기재된 것들을 포함한다.
- [0103] 일반적으로, 컴퓨터 프로그램이 이러한 계산을 위해 사용될 수 있다. ALIGN (Myers and Miller, 1988), FASTA (Pearson and Lipman, 1988; Pearson, 1990) 및 갭드 BLAST (Altschul et al., 1997), BLASTP, BLASTN, 또는 GCG (Devereux et al., 1984)와 같은, 서열의 쌍을 비교하고 정렬시키는 프로그램이 또한 이러한 목적을 위해 유용하다. 게다가, 유럽 생물정보학 연구소에서의 달리(Dali) 서버는 단백질 서열의 구조-기반 정렬을 제공한다 (Holm, 1993; 1995; 1998).
- [0104] 항체 또는 항원-결합 부분은 펩티드일 수 있다. 이러한 펩티드는 생물학적 활성, 예를 들어, 탄수화물 항원의 결합을 나타내는 펩티드의 변이체, 유사체, 오르토로그, 상동체 및 유도체를 포함할 수 있다. 펩티드는 아미노산 (예를 들어, 비-자연 발생 아미노산, 비관련된 생물학적 계에서 단지 자연적으로 발생하는 아미노산, 포유동물 계로부터의 변형된 아미노산 등을 포함함)의 1종 이상의 유사체, 치환된 연결을 갖는 펩티드, 뿐만 아니라 관련 기술분야에 공지된 다른 변형을 함유할 수 있다.
- [0105] 또한, 특정 아미노산이 치환되거나, 결실되거나, 부가된 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 본 발명의 범주 내에 있다. 예시적 실시양태에서, 이들 변경은 펩티드의 생물학적 특성 예컨대 결합 친화도에 대해 실질적 효과를 갖지 않는다. 또 다른 예시적 실시양태에서, 항체는 예컨대, 항원에 대한 항체의 결합 친화도를 개선하기 위해 프레임워크 영역 내에 아미노산 치환을 가질 수 있다. 또 다른 예시적 실시양태에서, 선택된, 소수의 수용자 프레임워크 잔기는 상응하는 공여자 아미노산에 의해 대체될 수 있다. 공여자 프레임워크는 성숙 또는 배선 인간 항체 프레임워크 서열 또는 컨센서스 서열일 수 있다. 표현형적 침묵 아미노산 치환을 어떻게 만드는지에 관한 안내는 문헌 [Bowie et al., Science, 247: 1306-1310 (1990). Cunningham et al., Science, 244: 1081-1085 (1989). Ausubel (ed.), Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley and Sons, Inc. (1994). T. Maniatis, E. F. Fritsch and J. Sambrook, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989). Pearson, Methods Mol. Biol. 243:307-31 (1994). Gonnet et al., Science 256: 1443-45 (1992)]에 제공되어 있다.
- [0106] 항체, 또는 그의 항원-결합 부분은 또 다른 기능적 분자에 유도체화되거나 연결될 수 있다. 예를 들어, 항체는 1종 이상의 다른 분자적 실체, 예컨대 또 다른 항체, 검출가능한 작용제, 세포독성제, 제약 작용제, 또 다른 분자 (예컨대 스트렙타비딘 코어 영역 또는 폴리히스티딘 태그)와의 회합을 매개할 수 있는 단백질 또는 펩티드, 아미노산 링커, 신호 서열, 번역원성 담체, 또는 단백질 정제에 유용한 리간드, 예컨대 글루타티온-S-트랜스퍼라제, 히스티딘 태그, 및 스타필로코쿠스 단백질 A에 기능적으로 (화학적 커플링, 유전적 융합, 비공유 상호작용 등에 의해) 연결될 수 있다. 유도체화 단백질의 한 가지 유형은 (동일한 유형의 또는 상이한 유형의) 2종 이상의 단백질을 가교시킴으로써 제조된다. 적합한 가교제는 적절한 스페이서에 의해 분리된 2개의 별개의 반응성기를 갖는 이중이관능성 (예를 들어, m-말레이미도벤조일-N-히드록시숙신이미드 에스테르), 또는 동종이관능성 (예를 들어, 디숙신이미딜 수베레이트)의 것들을 포함한다. 이러한 링커는 록포드 111 소재 피어스 케미칼 캄파니(Pierce Chemical Company)로부터 입수가능하다. 단백질이 유도체화될 (또는 표지될) 수 있는 유용한

검출가능한 작용제는 형광 화합물, 다양한 효소, 보결분자단, 발광 물질, 생물발광 물질, 및 방사성 물질을 포함한다. 비-제한적인, 예시적인 형광 검출가능한 작용제는 플루오레세인, 플루오레세인 이소티오시아네이트, 로다민, 및 피코에리트린을 포함한다. 단백질 또는 항체는 또한 검출가능한 효소, 예컨대 알칼리성 포스파타제, 양고추냉이 퍼옥시다제, 베타-갈락토시다제, 아세틸콜린에스테라제, 글루코스 옥시다제 등으로 유도체화될 수 있다. 단백질은 또한 보결분자단 (예를 들어, 스트렙타비딘/비오틴 및 아비딘/비오틴)으로 유도체화될 수 있다.

[0107] 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 부분의 기능적 활성 변이체를 코딩하는 핵산은 또한 본 발명에 의해 포함된다. 이들 핵산 분자는 중간 엄격성, 높은 엄격성, 또는 매우 높은 엄격성 조건 하에서 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 부분 중 임의의 것을 코딩하는 핵산과 혼성화할 수 있다. 혼성화 반응을 수행하기 위한 안내는 문헌 [Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, N.Y. 6.3.1-6.3.6, 1989]에서 발견될 수 있으며, 이는 본원에 참조로 포함된다. 본원에 언급된 특이적 혼성화 조건은 하기와 같다: (1) 중간 엄격성 혼성화 조건: 약 45°C에서 6 X SSC, 이어서 60°C에서 0.2 X SSC, 0.1% SDS에서 1회 이상 세척; (2) 높은 엄격성 혼성화 조건: 약 45°C에서 6 X SSC, 이어서 65°C에서 0.2XSSC, 0.1% SDS에서 1회 이상 세척; 및 (3) 매우 높은 엄격성 혼성화 조건: 65°C에서 0.5 M 인산나트륨, 7% SDS, 이어서 65°C에서 0.2XSSC, 1% SDS에서 1회 이상 세척.

[0108] 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 코딩하는 핵산을 적합한 발현 시스템에서 발현될 수 있는 발현 벡터 내로 도입한 후, 발현된 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 단리 또는 정제할 수 있다. 임의로, 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 부분을 코딩하는 핵산은 무세포 번역 시스템에서 번역될 수 있다. 미국 특허 번호 4,816,567. 문헌 [Queen et al., Proc Natl Acad Sci USA, 86: 10029-10033 (1989)].

[0109] 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 목적하는 항체의 경쇄 및 중쇄 (또는 그의 부분)를 코딩하는 DNA로 형질전환된 숙주 세포에 의해 생산될 수 있다. 항체는 표준 기술을 사용하여 이들 배양물 상청액 및/또는 세포로부터 단리되고, 정제될 수 있다. 예를 들어, 숙주 세포는 항체의 경쇄, 중쇄, 또는 둘 다를 코딩하는 DNA로 형질전환될 수 있다. 재조합 DNA 기술은 또한 결합에 필요하지 않은 경쇄 및 중쇄 중 어느 하나 또는 둘 다를 코딩하는 DNA의 일부 또는 전부, 예를 들어, 불변 영역을 제거하는데 사용될 수 있다.

[0110] 본원에 사용된 "실질적으로 정제된" 또는 "실질적으로 단리된"은 그의 천연 상태에서는 그와 정상적으로 회합되어 있는 실질적으로 모든 다른 분자로부터 분리된 상태의 분자 (예를 들어, 화합물)를 지칭한다. 바람직하게는, 실질적으로 정제된 분자는 제제 중에 존재하는 우세한 종이다. 특히, 실질적으로 정제된 분자에는 천연 혼합물에 존재하는 다른 분자 (용매를 제외함)가 60% 초과하여 존재하지 않거나, 바람직하게는 75% 존재하지 않거나, 또는 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 97.5%, 98%, 98.5%, 99% 또는 99.5% 존재하지 않거나, 또는 임의의 2개의 언급된 백분율 사이의 임의의 범위만큼 존재하지 않을 수 있다.

[0111] 본 발명의 핵산은 원핵 세포 및 진핵 세포, 예를 들어, 박테리아 세포 (예를 들어, *E. coli*), 효모 세포, 식물 세포, 곤충 세포, 및 포유동물 세포를 포함한 다양한 적합한 세포에서 발현될 수 있다. 다수의 포유동물 세포주는 관련 기술분야에 공지되어 있으며, 아메리칸 타입 컬처 콜렉션 (ATCC)으로부터 이용가능한 불멸화 세포주를 포함한다. 세포의 비제한적 예는 원숭이 신장 세포의 모 세포, 유도체 및/또는 조작된 변이체 (COS, 예를 들어, COS-1, COS-7), HEK293, 새끼 햄스터 신장 (BHK, 예를 들어, BHK21), 차이니스 햄스터 난소 (CHO), NS0, PerC6, BSC-1, 인간 간세포성 암종 세포 (예를 들어, Hep G2), SP2/0, HeLa, 마딘-다비(Madin-Darby) 소 신장 (MDBK), 골수종 및 림프종 세포를 포함하나 이에 제한되지는 않는 포유동물 기원 또는 포유동물-유사 특성의 모든 세포주를 포함한다. 조작된 변이체는 예를 들어, 글리칸 프로파일 변형된 및/또는 부위-특이적 통합 부위 유도체를 포함한다.

[0112] 본 발명은 또한 본원에 기재된 핵산을 포함하는 세포를 제공한다. 세포는 하이브리도마 또는 형질감염체일 수 있다.

[0113] 대안적으로, 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 관련 기술분야에 널리 공지된 고체 상 절차에 의해 합성될 수 있다. 문헌 [Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach by E. Atherton and R. C. Sheppard, published by IRL at Oxford University Press (1989). Methods in Molecular Biology, Vol. 35: Peptide Synthesis Protocols (ed. M. W. Pennington and B. M. Dunn), chapter 7. Solid Phase Peptide Synthesis, 2nd Ed., Pierce Chemical Co., Rockford, IL (1984). G. Barany and R. B. Merrifield, The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology, editors E. Gross and J. Meienhofer, Vol. 1 and Vol. 2,

Academic Press, New York, (1980), pp. 3-254. M. Bodansky, Principles of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, Berlin (1984)].

- [0114] 용어 "초가변 영역", "HVR", 또는 "HV"는, 본원에서 사용될 때, 서열이 초가변성이고/이거나 구조적으로 한정된 루프를 형성하는 항체 가변 도메인의 영역을 지칭한다. 일반적으로, 항체는 6개의 초가변 영역을 포함하며; VH에 3개가 있고 (H1, H2, H3), VL에 3개가 있다 (L1, L2, L3). 다수의 초가변 영역 묘사가 사용되고 있으며 본원에 포괄된다. 카바트(Kabat) 상보성 결정 영역 (CDR)은 서열 가변성을 기초로 하며, 가장 통상적으로 사용된다 (Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)). 대신, 코티아(Chothia)는 구조적 루프의 위치를 지칭한다 (문헌 [Chothia and Lesk J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)]).
- [0115] "프레임워크" 또는 "FW" 잔기는 본원에 정의된 바와 같은 초가변 영역 잔기 이외의 가변 도메인 잔기이다.
- [0116] 용어 "카바트에서와 같은 가변 도메인 잔기 넘버링" 또는 "카바트에서와 같은 아미노산 위치 넘버링", 및 그의 변형은 문헌 [Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)]에서의 항체의 편집의 중쇄 가변 도메인 또는 경쇄 가변 도메인에 대해 사용된 넘버링 시스템을 지칭한다. 이러한 넘버링 시스템을 사용하여, 실제 선형 아미노산 서열은 가변 도메인의 FR 또는 HVR의 단축, 또는 그 내로의 삽입에 상응하게 보다 적은 또는 추가의 아미노산을 함유할 수 있다. 예를 들어, 중쇄 가변 도메인은 H2의 잔기 52 다음에 단일 아미노산 삽입물 (카바트에 따라 잔기 52a), 및 중쇄 FR 잔기 82 다음에 삽입된 잔기 (예를 들어, 카바트에 따라 잔기 82a, 82b, 및 82c 등)를 포함할 수 있다. 잔기의 카바트 넘버링은 항체 서열을 "표준" 카바트 넘버링된 서열과 상동성 영역에서 정렬함으로써 주어진 항체에 대해 결정될 수 있다.
- [0117] "단일-쇄 Fv" 또는 "scFv" 항체 단편은 항체의 VH 및 VL 도메인을 포함하며, 여기서 이들 도메인은 단일 폴리펩티드 쇠에 존재한다. 일반적으로, scFv 폴리펩티드는 scFv가 항원 결합을 위한 목적하는 구조를 형성할 수 있게 하는, VH 도메인과 VL 도메인 사이의 폴리펩티드 링커를 추가로 포함한다. scFv의 검토에 대해서는 문헌 [Pluckthun, in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenburg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994)]을 참조한다.
- [0118] 용어 "디아바디"는 2개의 항원-결합 부위를 갖는 소형 항체 단편을 지칭하며, 상기 단편은 동일한 폴리펩티드 쇠에 경쇄 가변 도메인 (VL)에 연결된 중쇄 가변 도메인 (VH) (VH-VL)을 포함한다. 동일한 쇠 상의 2개의 도메인 사이의 쌍형성을 허용하기에 너무 짧은 링커를 사용함으로써, 도메인은 또 다른 쇠의 상보적 도메인과 쌍형성하도록 강제되고 2개의 항원-결합 부위를 생성한다. 디아바디는 예를 들어, EP 404,097; WO 93/1161; 및 문헌 [Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448 (1993)]에 보다 충분히 기재되어 있다.
- [0119] "인간 항체"는 인간에 의해 생산된 항체의 것에 상응하는 아미노산 서열을 보유하고/거나 본원에 개시된 바와 같은 인간 항체를 제조하기 위한 임의의 기술을 사용하여 제조된 것이다.
- [0120] "친화도 성숙" 항체는 변경(들)을 갖지 않는 모 항체에 비해 항원에 대한 항체의 친화도를 개선시키는, 그의 하나 이상의 HVR에 하나 이상의 변경을 갖는 항체이다. 한 실시양태에서, 친화도 성숙 항체는 표적 항원에 대해 나노몰 또는 심지어 피코몰의 친화도를 갖는다. 친화도 성숙 항체는 관련 기술분야에 공지된 절차에 의해 생산된다. 문헌 [Marks et al. Bio/Technology 10:779-783 (1992)]은 VH 및 VL 도메인 셔플링(shuffling)에 의한 친화도 성숙을 기재하고 있다. CDR 및/또는 프레임워크 잔기의 무작위 돌연변이유발이 하기 문헌에 기재되어 있다: 문헌 [Barbas et al. Proc Nat. Acad. Sci. USA 91:3809-3813 (1994); Schier et al. Gene 169:147-155 (1995); Yelton et al. J. Immunol. 155:1994-2004 (1995); Jackson et al., J. Immunol. 154(7):3310-9 (1995); 및 Hawkins et al., J. Mol. Biol. 226:889-896 (1992)].
- [0121] "차단" 항체 또는 "길항제" 항체는 그가 결합하는 항원의 생물학적 활성을 억제하거나 또는 감소시키는 항체이다. 특정 차단 항체 또는 길항제 항체는 항원의 생물학적 활성을 실질적으로 또는 완전히 억제한다.
- [0122] 본원에 사용된 "효능제 항체"는 관심 폴리펩티드의 기능적 활성 중 적어도 하나를 모방하는 항체이다.
- [0123] "장애"는 본 발명의 항체를 사용한 치료로부터 이익을 얻을 임의의 상태이다. 이는 만성 및 급성 장애 또는 질환 (포유동물이 해당 장애에 걸리기 쉬운 병리학적 상태 포함)을 포함한다. 본원에서 치료될 장애의 비제한적 예는 암을 포함한다.
- [0124] 용어 "세포 증식성 장애" 및 "증식성 장애"는 어느 정도의 비정상 세포 증식과 연관된 장애를 지칭한다. 한 실

시양태에서, 세포 증식성 장애는 암이다.

- [0125] 본원에 사용된 "종양"은 악성이든 양성이든 모든 신생물성 세포 성장 및 증식, 및 모든 전암성 및 암성 세포 및 조직을 지칭한다. 용어 "암", "암성", "세포 증식성 장애", "증식성 장애" 및 "종양"은 본원에 언급된 바와 같이 상호 배타적이지 않다.
- [0126] 용어 "암" 및 "암성"은 전형적으로 비조절된 세포 성장/증식을 특징으로 하는 포유동물에서의 생리학적 상태를 지칭하거나, 또는 기재한다. 암의 예는 암종, 림프종 (예를 들어, 호지킨 및 비호지킨 림프종), 모세포종, 육종 및 백혈병을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 이러한 암의 보다 특정한 예는 편평 세포암, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 폐의 선암종, 폐의 편평세포 암종, 복막암, 간세포성암, 위장암, 췌장암, 교모세포종, 자궁경부암, 난소암, 간암, 방광암, 간세포암, 유방암, 결장암, 결장직장암, 자궁내막 또는 자궁 암종, 타액선 암종, 신장암, 간암, 전립선암, 외음부암, 갑상선암, 간 암종, 백혈병 및 다른 림프증식성 장애, 및 다양한 유형의 두경부암을 포함한다.
- [0127] 본원에 사용된 "치료"는 치료될 개체 또는 세포의 자연적인 경과를 변경하려는 시도에서의 임상 개입을 지칭하고, 예방을 위해 또는 임상 병리상태의 과정 도중에 수행될 수 있다. 본원에서 "치료하는"은 장애, 장애의 증상, 장애의 속발성인 질환 상태, 또는 장애에 대한 소인을 치유, 완화, 경감, 구제, 예방, 또는 개선하기 위한 목적으로 대상체에게 치료 조성물을 투여하는 것으로서 언급된다. 치료의 바람직한 효과는 질환의 발생 또는 재발 방지, 증상의 완화, 질환의 임의의 직접 또는 간접적인 병리학 결과의 축소, 염증 및/또는 조직/장기 손상의 방지 또는 감소, 질환 진행 속도의 감소, 질환 상태의 개선 또는 호전, 및 완화 또는 개선된 예후를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 항체는 질환 또는 장애의 발병을 지연시키기 위해 사용된다.
- [0128] "개체" 또는 "대상체"는 척추동물이다. 특정 실시양태에서, 척추동물은 포유동물이다. 포유동물에는 가축 (예컨대 소), 스포츠 동물, 애완동물 (예컨대 고양이, 개 및 말), 영장류, 마우스 및 래트가 포함되지만, 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 척추동물은 인간이다.
- [0129] 치료 목적을 위한 "포유동물"은 인간, 가축 및 농장 동물, 및 동물원, 스포츠 또는 애완동물, 예컨대 개, 말, 고양이, 소 등을 포함하는, 포유동물로 분류되는 임의의 동물을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 포유동물은 인간이다.
- [0130] "유효량"은 목적하는 치료 또는 예방 결과를 달성하기 위해 필요한 투여량에서 및 이러한 기간 동안 유효한 양을 지칭한다.
- [0131] 본 발명의 물질/분자의 "치료 유효량"은 개체의 질환 상태, 연령, 성별, 및 체중, 및 개체에서 목적하는 반응을 유도하는 물질/분자의 능력과 같은 요인에 따라 변할 수 있다. 또한, 치료 유효량은 물질/분자의 임의의 독성 또는 유해한 효과를 치료상 유익한 효과가 능가하는 양이다. "예방 유효량"은 목적하는 예방 결과를 달성하는데 필요한 투여량 및 기간에서 이를 달성하는데 유효한 양을 지칭한다. 반드시는 아니지만 전형적으로, 예방 용량은 질환의 보다 초기 단계에 앞서, 또는 보다 초기 단계에서 대상체에서 사용되기 때문에, 예방 유효량은 치료 유효량 미만일 것이다.
- [0132] 글로벌 시리즈 항원을 표적화하는 항체
- [0133] 본 개시내용의 한 측면은 글로벌 시리즈 항원 (글로벌 H, SSEA-3, SSEA-4)을 표적으로 하는 신규 항체를 특색으로 한다.
- [0134] 글로벌 시리즈 항원 (SSEA-4, 글로벌 H 또는 SSEA-3)을 발현하는 암은 육종, 피부암, 백혈병, 림프종, 뇌암, 폐암, 유방암, 구강암, 식도암, 위암, 간암, 담관암, 췌장암, 결장암, 신장암, 자궁경부암, 난소암 및 전립선암을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0135] 본원에서 "SSEA-4 모이어티"는 SSEA-4 또는 그의 단편 또는 유사체인 글리칸 (즉, 당 모이어티를 함유하는 분자)인 것으로 정의된다. SSEA-4는 헥사사카라이드 에피토프 (Neu5Ac α2→3Gal β1→3GalNAc β1→3Gal α1→4Gal β1→4Glc β1), 및 임의로 비-당 모이어티를 함유하는 글리칸이다. 그의 단편은 헥사사카라이드 에피토프의 단편, 및 적용가능한 경우, 비-당 모이어티를 함유하는 글리칸이다.
- [0136] 본원에서 "글로벌 H 모이어티"는 글로벌 H 또는 그의 단편 또는 유사체인 글리칸 (즉, 당 모이어티를 함유하는 분자)인 것으로 정의된다. 글로벌 H는 헥사사카라이드 에피토프 (Fuc α1→2 Gal β1→3 GalNAc β1→3 Gal α1→4 Gal β1→4 Glc), 및 임의로 비-당 모이어티를 함유하는 글리칸이다. 그의 단편은 헥사사카라이드 에피토프의

단편, 및 적용가능한 경우, 비-당 모이어티를 함유하는 글리칸이다.

[0137] 본원에서 "SSEA-3 모이어티"는 SSEA-3 또는 그의 단편 또는 유사체인 글리칸 (즉, 당 모이어티를 함유하는 분자)인 것으로 정의된다. SSEA-3은 펜타사카라이드 에피토프 (Gal β 1→ 3GalNAc β 1→ 3Gal α 1→ 4Gal β 1→ 4Glc β 1), 및 임의로 비-당 모이어티를 함유하는 글리칸이다. 그의 단편은 헥사사카라이드 에피토프의 단편, 및 적용가능한 경우, 비-당 모이어티를 함유하는 글리칸이다.

[0138] 예시 및 그의 아미노산 및 핵산 구조/서열이 하기에 제공된다:

[0139] 표 1. 인간 항체 2-8M의 아미노산 및 뉴클레오티드 서열

서열 식별 번호	설명	서열
1	2-8M VH 뉴클레오티드 서열	CAGCTGCAGTTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGT GAAGCCTGCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCTCTGT CTCCGGTGGCTACGTCACCATCAAGGATAATTATTG GGTCTGGTTCCGCCAGTCCCCAGGGAAGGAGCCGG AGTGGATTGGGAGTATGTCTTATAGTGGGAATGCCT ACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGCCAGCATTT CCATAGACCGGTACAGGAACCAGTTCTCCCTGAGGT TGACTTCTGTGACCGCCGCAGACACGTCCATGTACT ACTGTGCGAGACGATCAGCAGCAGCTGGTGGGGGG AATGAATGGTTCGACCCCTGGGGCCAAGGAGCCCTT GTCACCGTCTCCTCA
2	2-8M VL 뉴클레오티드 서열	CAGTCTGCTTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCG GCCCCAGGACGGAAGGTCGACATCTCCTGCTCTGGA AGCACCTTCAATATTGGGAACAATTATGTGTCGTGG TACCGGCAGTCCCAGGAACAGCCCCAAACTCCTC ATTTATGACAATGATAAGCGACCCTCAGGCATTCTC GACCGATTCTCTGGCTCCAGGTTTCGGCACGTCAGCC ACCCTGGGCATCACCGGACTCCAGACTGACGACGA GGCCATTTATTACTGCGCAACATGGGATAACAGACT GGATGCTGTGGTTTTTCGGCGGGGGACCGAGTTGAT CGTCCTT
3	2-8M VH 아미노산 서열	QLQLQESGPLVKPAETLSLTCVSGGYVTIKDNYWV WFRQSPGKEPEWIGSMSYSGNAYYNPSLKSRAISIDR YRNQFSLRLTSVTAADTSMYYCARRSAAAGGGNEWF

[0140]

		DPWQGGALVTVSS
4	2-8M VL 아미노산 서열	QSALTQPPSVSAAPGRKVDISCSGSTFNIGNNYVSWYR QFPGTAPKLLIYDNDKRPSGIPDRFSGSRFGTSATLGIT GLQTDDEAIYYCATWDNRLDAVVFGGGTELIVL

[0141]

[0142] 표 2. 항체 6-8N의 아미노산 및 뉴클레오티드 서열

서열 식별 번호	설명	서열
5	6-8N VH 뉴클레오티드 서열	GAGGTGCACCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGT AAACCCGGGGGGTCCCTTAGACTCTCCTGTTTCAGC CTCTGGCTTCGCTTTCCTACTACCGCCTGGATGACCTGG GCCCCCAGGCTCCAGGGAAGGGACTGGAATGGAT TGGCCTTATTAAGCACAATGATGGTGGGTCTAT AGACTACGCTGCACCCGTGCAAGGCAGATTCACCAT CTCAAGAGATGATTCAAAGAACACGATTTACCTCCA AATGAGCAGCCTCAAAGCCGAGGACTCAGCCGTCT ACTATTGTGCCACAAACGATGTTGTTTCGGCTTCGAG GGGTTACCCCCCATACTTCTGTGGGGCCAGGGGA CCCTGATCACCGTCTCCTCA
6	6-8N VL 뉴클레오티드 서열	CAGCTTGTACTGACTCAATCGCCCTAACCTCTGCCT CCCTGGGAGCCCCGGTCACACTACCTGCACTCTGA GCAGTGGGCACCACAGCTACCCCGTCGCATGGCATC AGAAGCACCCAGAGAAGGGCCCTCGATACTTGATG AAGATTAACGGAGATGGCAGCCACACCAAGGGGGA CGGTATCCCTGATCGCTTCTCAGGCTCCAGCTCTGG GACTGGGCGCTATCTCACCATCTCCAGCCTCCAGTC TGAGGATGAGGCTGACTATTACTGTCAGACCTGGGC CACTGGATGGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAACTGA CCGTCCTA
7	6-8N VH 아미노산 서열	EVHLLVESGGGLVNPGGSLRLSCSASGFAFTTAWMTW ARQAPGKGLEWIGLIKSTNDGGSIDYAAPVQGRFTISR DDSKNTIYLMSSSLKAEDSAVYYCATNDVVRLRGVTP

[0143]

		PILLWGQGLITVSS
8	6-8N VL 아미노산 서열	QLVLTQSPSTASLGAPVTLTCTLSSGHHSYPVAWHQ KHPEKGPRLMKINGDGSHTKGDGIPDRFSGSSSGTGR YLTISSLQSEADYCYCQTWATGWVFGGGTKLTVL

[0144]

[0145] 표 3. 항체 2-20G의 아미노산 및 뉴클레오티드 서열

서열 식별 번호	설명	서열
9	2-20G VH 뉴클레오티드 서열	GAGTTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAAAGTTGGT AAATCCGGGGGGTCCCTGAGACTCTCATGTGCAG CCTCTGGATTCACTTTCCTAACGCCTGGTTTAACT GGGTCCGCCAGACTCCAGGGAGGGGCTGGAGTG GGTTGCCCGTATTAAGATCATTCTGACGGTGGGA CAGCCGACTACGCTGCACCCGTGAAAGGCAGATTC ACCGTCTCAAGGGATGATTCAGAGAACATGGTGTT TCTGCAAATGAACCGCTGCGTGCCGAGGACACAG CCGTTTATTATTGTACTACCTTGGAGATTTATCACC CTGTGGACGTCTGGGGCCAGGGGACCACGGTCGCC GTCTCCTCA
10	2-20G VL 뉴클레오티드 서열	GATGTTGTGCTGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGTCC GTCACCCTTGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAG GTCCAGTCACAGCCTCCAAGAGATGATGAATACT CCTACCTGAATTGGTTTCAGCAGAGGCCAGGCCAG TCTCCAAGGCGCTAATTTATAGGGTTTCTAAGCG GGACTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGCGGCAGTG GGTCAGACACTTATTTCACTGACAATCAGCAGG GTGGAGGCTGAGGATGTTGGAGTTTACTGTCAT GCAAGGTACATACTGGCCCGGACGTTCCGGCCAAG GGACGAAGTTGGAAATCGAGCGA
11	2-20G VH 아미노산 서열	ELQLVESGGKLVNPGGSLRLSCAASGFTFPNAWFW VRQTPGRGLEWVARIKSHSDGGTADYAAPVKGRFT VSRDSENMFVFLQMNRLRAEDTAVYYCTTLEIYHPV

[0146]

		DVWGQGTAVSS
12	2-20G VL 아미노산 서열	DVVLTSPLSLSVTLGQPASISCRSSHSLPRDDEYSYL NWFQQRPGQSPRRLIYRYSKRDSGVPDRFSGSGSDTY FTLTISRVEAEDVGVYYCMQGTYPWGTFGQGTKLEI ER

[0147]

[0148] 표 4. 항체 3-17I의 아미노산 및 뉴클레오티드 서열

서열 식별 번호	설명	서열
13	3-17I VH 뉴클레오티드 서열	GAGGTGCACCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTCGT AAACCCGGGGGGTCCCTTAGACTCTCCTGTACAG CCTCTGGATTCACTTTCATCACCGCCTGGATGACCT GGGCCCGCCAGGCTCCAGGGAGGGGGCTGGAGTG GATTGGACTTATTAAGCGGAAATGATGGTGGGG CTATAGAGTACGCTGCACCCGTGAAAGGCAGATTC ACCATCTCAAGAGATGATTCAAGGAATATGATTTA TCTACAAATGAATAATGTCAAAGCCGAGGACGCA GCCGTCTACTATTGTGCCACAAACGATGTTGCTTTG GTTTGGGGAGTTACCCCCCCTTGCTTCTCTGGGGC CAGGGGACCCGGGTCACCGTCTCTCA
14	3-17I VL 뉴클레오티드 서열	CAACTTGTGGTACTCAATCGCCCTCTGCCTCTGCC TCCCTGGGAGGCTCGGTCAAGCTCACCTGCACTCT GAGCAGTGGGCACGGCAACTACCCCGTCGCATGGC ATCAGCTCCACCCAGCGAAGGGCCCTCGATACTTG ATGAAGCTTAATGCAGATGGCAGCCACATCAAGG GGGCCGGATCACTGATCGCTTCTCAGGCTCAGG TCTGGGGCTGAGCGCTACCTCACCATCTCCAGCCT CCAGTCTGAAGATGAGGCTGATTACTGTCAGA CCTGGGCCCTGGATGGGTGCTCGGCGGAGGGACC AAGCTGACCGTCCTA
15	3-17I VH 아미노산 서열	EVHLVESGGGLVNPGGSLRLSCTASGFTFITAWMTW ARQAPGRGLEWIGLIKSGNDGGAIEYAAPVKGRFTIS RDDSRNMIYLMNNAEDAAVYYCATNDVALVW

[0149]

		GVTPELLLWGQTRVTVSS
16	3-17I VL 아미노산 서열	QLVVTQSPSASASLGGSVKLTCTLSSGHGNYPVAWH QLHPAKGPRYLMKLNADGSHIKGAGITDRFSGFRSG AERYLTISSLQSEDEADYYCQTWAPGWVLGGGTKLT VL

[0150]

[0151] 표 5. 항체 B-21J의 아미노산 및 뉴클레오티드 서열

서열 식별 번호	설명	서열
17	B-21J VH 뉴클레오티드 서열	CAGGTGCAACTGGTGGAGTGGGGGGGAGGCGTGG CCCAGCCTGGGACGTCCCTGAGGCTCACCTGTGAT GCGTCTGGATTCAGCTTCAGACATTATGGCATGCA CTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGT GGGTGGCAGTTATCTGGCATAATGGAAGAGACAG AGAGTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGCTTCACCA TCTCCAGAGACAATTCCAAGTACACCCTGTCTTTA CAAATGAACAGCCTGACAGTCGAAGACACGGCAT TATATTACTGCGGGAGAGATCGAGGTGAAGACGA GCCGATTGACTTTTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCA CCGTCTCTCA
18	B-21J VL 뉴클레오티드 서열	CAGGCTGTGCTGACTCAACCGTCTTCCCTCTCTGCA TCTCCTGGAGCATCAGCCAGTCTCACCTGCACCTT GCGCAGTGGCCTCAGTGCTGGTCCCAAGTGGATAT ACTGGTACCAGCAGAGGGCAGGGAGTCCTCCCA ATTTCTCCTGACATACAAATCAGACTCAGAAGAGC GGCGGAGCTCTGGACTCCCCAGCCGCTTCTCTGGA TCCAAGGATGGCTCGGCCAATGCAGGGATTTACT CATCTCTGGGCTCCAATCTGAAGATGAGGCAGACT ATTACTGTGCGATTTGGCACAGCAACGTTGTCTTTT TCGGCGCAGGGACCAGGTTGACCGTCCTG
19	B-21J VH 아미노산 서열	QVQLVEWGGGVAQPGTSLRLTCDASGFSFRHYGMH WVRQAPGKGLEWVAVIWHNGRDREYADSVKGRFTI SRDNSKYTSLQMNSLTVEDTALYYCGRDRGEDEPI

[0152]

		DFWGQGLVTVSS
20	B-21J VL 아미노산 서열	QAVLTQPSSLSASPGASASLTCTLRSGLSAGPKWIYW YQQRAGSPPQFLITYKSDSEERRSSGLPSRFSKDG SANAGILLISGLQSEDEADYYCAIWHNSNVVFFGAGTR LTVL

[0153]

[0154] 표 6. 항체 F-18D의 아미노산 및 뉴클레오티드 서열

서열 식별 번호	설명	서열
21	F-18D VH 뉴클레오티드 서열	GAGGTGCGCCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTAAT AGAGCCGGGGGGGTCTCTTAGACTCTCATGTGAAG CCTCTGGATTTCGTTTTCACTACCGCCTGGATGAATT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTG GGTTGGCCGTATTAAGAGCAAAAATGAGGCTGAG ACAACAGACTACGCTGCACCCGTGAAAGGCAGATT CACCATCTCAAGAGATGATTCAAAGGACACATTGT ATCTGCAAATGAACAACCTGAAAACCGAAGACAC AGCCGTCTATTATTGTACCACACTTGAGACGTATT ACGAGTCCGACTTCTGGGGCCAGGGAGTCCTGGTC GCCGTCTCCTCA
22	F-18D VL 뉴클레오티드 서열	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGACC GTCACTCTTGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAG GTCTAGTCAAAGCCTCGCAGAGAGAGAAGAGGAC ATCTTGTTAAACTGGTATCACCAGGGGCCAGGCCA ATCTCCCAGGCGCCTAATTTATAGAGTTTCTAAGC GTGAGTCTGGGGTCCCAAATAAATTCAGCGGCAGT GTGTCAGGCACTGATTTACCCTGAGAATCAGCAG GGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTACTGCA TGCAACGAACACACTGGCCTCAGACTTTTGGCCAG GGGACCAAGCTGGAGATCAGACGA
23	F-18D VH 아미노산 서열	EVRLVESGGGLIEPGGSLRLSCEASGFVFTTAWMNW VRQAPGKGLEWVGRIKSKNEAETTDYAAPVKGRFTI SRDDSKDTLYLQMNNLKTEDTAVYYCTTLETYYESD

[0155]

		FWGQGVLVAVSS
24	F-18D VL 아미노산 서열	DVVMTQSPLSLTVTLGQPASISCRSSQSLAEREEDILL NWHYHQPGQSPRRLIYRVSKRESGVPNKFSGSVSGT DFTLRISRVEAEDVGVYYCMQRTHWPQTFGQGTKLE IRR

[0156]

[0157] 표 7. 항체 J-5N의 아미노산 및 뉴클레오티드 서열

서열 식별 번호	설명	서열
25	J-5N VH 뉴클레오티드 서열	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTGGGGGGGAGGCGTGG TCCAGCCTGGGGGTCCCTGAGACTTTGCTGTGCA GCGTCTGGATTCAGTTTAAGGAGTTTTGGCATGCA CTGGGTCCGTCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAAT GGGTGGCAGTTATTTGGCCCCGACGAAGTCAAATA CAATATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGAGTCACCAT CTCCAGAGACGACTCTAGGAGTACGGTATGTCTGC AGATGAACAGCCTGAGAGTCGAGGACACGGCTCT CTATCGCTGTGCGAGAGACCCCGGTGAGGACAATC CCATAGATTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCATC GTCTCCTCA
26	J-5N VL 뉴클레오티드 서열	CAGGCTGTGCTGACTCAGCCGTCTTCCCTCTCTGCA TCTCCTGGAGCATCAGCCAGTCTCACCTGCACCTC CTCAGCGGCATCAATGTTGGTCCCTACTGGATATA CTGGTACCAGCAAAAAGCCAGGGAGTCCTCCCCAGT TTCTCCTGAGGTACAAGTCAGACTCAGATAAGCAC CAGGGCTCTGAAGTCCCAGCCGCTTCTCTGGATC CAAAGATGCTTCGGCCAATGCAGGGATTTTACTCA TCTCTGGGCTCCAGTCTGAAGATGAGGCTGACTAT TACTGTATGATCTGGCACGTCAGCGGTGTGATTTTC GGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA
27	J-5N VH 아미노산 서열	QVQLVEWGGGVVQPGGSLRLCCAASGFSLRSFGMH WVRQAPGKGLEWVAVIWPRRSQIQYADSVKGRVTIS RDDSRSTVCLQMNSLRVEDTALYRCARDPGEDNPID

[0158]

		YWGQGLVIVSS
28	J-5N VL 아미노산 서열	QAVLTQPSSLSASPGASASLTCTFLSGINVGPIYIW YQQKPGSPQFLRYKSDSDKHQGSEVPSRFSGSKDA SANAGILLISGLQSEDEADYYCMIWHVSGVIFGGGTK LTVL

[0159]

[0160] 표 8. 항체 J-8G의 아미노산 및 뉴클레오티드 서열

서열 식별 번호	설명	서열
29	J-8G VH 뉴클레오티드 서열	CAGGTGCAACTGGTGGAGTGGGGGGGAGGCGTGG TCCAGCCTGGGACGTCCCTGAGACTCACCTGTGAT GCGTCTGGATTTCAGCTTCAGACATTATGGCATGCA CTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGT GGGTGGCAGTTATCTGGCATAATGGAAGAGATAA AGACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCA TCTCCAGAGACAATTCCAAGTACACCCTGTCTTTA CAAATGAACAGCCTGACAGTCGAGGACACGGCAT TATATTACTGTGGGAGAGATCGAGGTGAAGACGA GCCGATTGACTTTTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCA CCGTCTCCTCA
30	J-8G VL 뉴클레오티드 서열	CAGGCTGTGCTGACTCAACCGTCTTCCCTCTCTGCA TCTCCTGGAGCATCAGCCAGTCTCACCTGCACCTT GCGCAGTGGCCTCAATGTTGGTCCCTACTGGATAT ACTGGTACCAGCAGAAGGCAGGGAGTCCTCCCA ATTTCTCCTGAGATACAAATCAGACTCAGAAAAGC GGCGGAGCTCTGGAGTCCCCAGCCGCTTCTCTGGA TCCAAAGATGCCTCGGCCAATGCAGGGATTTACT CATCTCTGGGCTCCAGTCTGAAGATGAGGCTGACT ATTATTGTGCGATTTGGCACAGCAATGCTGTCTTTT TCGGCGCAGGGACCAAGTTGACCGTCCTA
31	J-8G VH 아미노산 서열	QVQLVEWGGGVVQPGTSLRLTCDASGFSFRHYGMH WVRQAPGKGLEWVAVIWHNGRDKDYADSVKGRFTI SRDNSKYTSLQMNSLTVEDTALYYCGRDRGEDEPI

[0161]

		DFWGQGLVTVSS
32	J-8G VL 아미노산 서열	QAVLTQPSSLSASPGASASLTCTLRSGLNVPYWIYW YQQKAGSPPQFLRYKSDSEKRRSSGVPSRFSKDA SANAGILLISGLQSEDEADYYCAIWHNSNAVFFGAGTK LTVL

[0162]

[0163] 표 9. 항체 4-220의 아미노산 및 뉴클레오티드 서열

서열 식별 번호	설명	서열
33	4-220 VH 뉴클레오티드 서열	CAGGTGCAGATGGTGGAGTTTGGGGGAGGCATCTT CCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTCG CGTCTGGATTCCCCTTCAGGTACTATGGTTTCCACT GGGTCCGCCAGACTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTG GCTGGCAGTTGTATGGCACAATGGAAGGGAGACA TATTATGAAGACTCCGTGAAGGGGCGATTACCAT CTCCAGAGACAATTACAAGAACACGCTGTATTTGC AAATGGACAGCCTGAGAGTCGAGGACACGGCTGT CTATCACTGTGCGAGAGATCGTGGTAGCGACGAAC CAATTGACTACTGGGGCCAGGGAGTTTTGGTCACC GTCTCCTCA
34	4-220 VL 뉴클레오티드 서열	CAGGCTGTGCTGACTCAGCCGTCCTCCCTCTCTGCA TCTCCTGGAGCATCAGCCAGTATCACCTGCACCTT ACGCAGTGACCTCACTGTTGGTCCCTACTGGATGT ACTGGTACCAACAGAAGCCAGGGAGTCTCCCCAA TTTCTCCTGAGGTACAAGTCAGACTCCGAAAAGTA TCAGGGCTCTGGAGTCCCCAGCCGTTCTCTGGAT CCAAAGACGCTTCGGCCAATGCAGGGACTTTGCTC ATCTCTGGACTCCAGTCTGAAGATGAGGCTGACTA TACTGTGAGACTTGGCACGCCAACACTGTGGTAT TTGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA
35	4-220 VH 아미노산 서열	QVQMVEFGGGIFQPGGSLRLSCVASGFPRYYGFHW VRQTPGKGLEWLAVVWHNGRETYEYEDSVKGRFTIS RDNYKNTLYLQMDSL RVEDTAVYHCARDRGSDEPI

[0164]

		DYWGQGVLTVSS
36	4-220 VL 아미노산 서열	QAVLTQPSSLSASPGASASITCLRSDLTVGPYWMY WYQQKPGSPPQFLRLRYKSDSEKYQSGVPSRFSGSK DASANAGTLLISGLQSEDEADYYCQTWANTVVFV GGTKLTVL

[0165]

[0166] 표 10. 항체 6-20C의 아미노산 및 뉴클레오티드 서열

서열 식별 번호	설명	서열
37	6-20C VH 뉴클레오티드 서열	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTCTT CCAGCCGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAG CGTCTGGATTTCAGTTTCAGGAGATTTGGTATGCATT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTG GCTGGCAGTTGTTTGGCATGATGGAAGGGAGACAC ACTATGGAGACTCCGTGAGGGGCCGATTCACCATC TCCAGAGACAACCTCCATGCACATGGTGTGTTTTGGA CATGTACAGCCTGAGGGTCGAGGACACGGCTCTAT ATCGCTGTGCGAGAGATCCTGGTCAGGACGAAGCC ATTGACTATTGGGGCCAGGGAGTCCTGGTCACCGT CTCGTCA
38	6-20C VL 뉴클레오티드 서열	CAGGCTGTGCTGACTCAGCCGTCTCCCTCTCTGCA TCTCCTGGAGCATCAGCCAGTCTCACCTGCACCTT ACACAGTGGCCTCACTGTTGGTCCCTATTGGATAT ACTGGTTCGGCAGAAGCCAGGGAGTCCCCCCCAG TTTCTCCTCAGGTACAAATCCGACTCAGAGGAGTA CCGTGCCTCTGGAGTCCCAGCCGTTCTCTGGATC CAAAGATGCTTCGGCCAACTCAGGCATTTTACTCA TCTCTGGACCACAGTCTGAAGACGAGGCTGACTAT TACTGTATGACTTGGCACACCAACAAGGTAGTCTT CGGCGGAGGGACCACACTGACCGTCCTA
39	6-20C VH 아미노산 서열	QVQLVESGGGVFQPGGSLRLSCAASGFSFRFGMHW VRQAPGKGLEWLVVWHDGRETHYGDSVRGRFTIS RDNSMHMVFLDMYSLRVEDTALYRCARDPGQDEAI

[0167]

		DYWGQGVLVTVSS
40	6-20C VL 아미노산 서열	QAVLTQPSSLSASPGASASLTCTLHSGLTVGPYWIYW FRQKPGSPQFLRLRYKSDSEEYRASGVPSRFSKDA SANSGILLISGPQSEDEADYYCMTWHTNKVVFGGGT TLTVL

[0168]

[0169] 표 11. 항체 12-14G의 아미노산 및 뉴클레오티드 서열

서열 식별 번호	설명	서열
41	12-14G VH 뉴클레오티드 서열	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCCAGG CTTCTGGATACACCTTCACCAACTATGGTGTCAACT GGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGATGGATGAACACTAACAGTGGTGACACG GGTTATGCCCAGAAGTTCAGGGCAGAGTCACCAT GACCAGGGACACCTCCATAAACACAGCCTACATGG AGCTGAGCGGACTGACATCTGAGGACACGGCCGTC TATTACTGTGCGCGAGCGTATTTTTTTGATTCTGG AATAAGGGCAACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGG GAACCCCGGTCACCGTCTCCTCA
42	12-14G VL 뉴클레오티드 서열	CAGTCTGTGCTGACTCAGGCACCCTCAGTGTCTGG GACCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCTTGTCTG GAGGCAGCTCCAACCTGGGAAGAAGTTATATATAT TGGTACCAACAGTCCCAGGAACGGCCCCCAGAGT CCTCATTTATAAAAATAGTCAGCGGCCCTCAGGGG TCCCTGACCGATTCTCCGGCTCCAAGTCTGGCACCT CAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCGGTCCGAG GATGAGGCTCATTACTGTGCAGCATGGGATGA CAGCCTGAGTGGGTCTTGGGTGTTGCGCGGAGGGA CCAAGCTGACCGTCCTA
43	12-14G VH 아미노산 서열	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCQASGYTFTNYGVN WVRQATGQGLEWMGWMNTNSGDTGYAQKFQGRV TMTRDTSINTAYMELSGLTSEDVAVYYCARAYFFDS

[0170]

		WNKGNWFDPWGQGPVTVSS
44	12-14G VL 아미노산 서열	QSVLTQAPSVSGTPGQRVTISCSGGSSNLGRSYIYWY QQFPGTAPRVLIYKNSQRPSGVPDRFSGSKSGTSASL AISGLRSEDEAHYYCAAWDDSLSGSWVFGGGTKLTV L

[0171]

[0172] 표 12. 항체 15-6J의 아미노산 및 뉴클레오티드 서열

서열 식별 번호	설명	서열
45	15-6J VH 뉴클레오티드 서열	CAGGTGCAGTTGGTGGAGTTTGGGGGAGGCATTTT CGAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTCG CGTCTGGATTCTCCTTCAGGCATTATGGTATGCACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTG GCTGGCAGTTGTATGGCATGATGGAAGGGAGACA CATTATGGAGACTCCGTGAAGGGGCGATTACCAT CTCCAGAGACAATTACAAGAATACGCTGTTTTTGC AAATGGACAGCCTGAGAGTCGAGGACACGGCTGT CTATCACTGTGCGAGAGATCGTGGTAGCGACGAAC CTATTGACTACTGGGGCCAGGGAGTTTTGGTCACC GTCTCCTCA
46	15-6J VL 뉴클레오티드 서열	CAGGCTGTGCTGACTCAGCCGTCCTCCCTCTCTGCA TCTCCTGGAGCATCAGCCAGTATCACCTGCACCTT ACGCAGTGACGTCCTGTTAGTCCCTGGACATACT GGTACCAACAGAAGCCAGGGAGTCCTCCCCGATTT CTCCTGAGATACAAATCAGACTCTGATAAGTATCA GGGCTCTGGAGTCCCAGCCGCTTCTCTGGATCCA AAAATGCTTCGGCCAATGCAGCGATTTTACTCATC TCTGGGCTCCAGTCTGAAGATGAGGCTGACTATTA CTGTCAGACTTGGCACACCACCACTGTGGTATTTG GCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA
47	15-6J VH 아미노산 서열	QVQLVEFGGGIFEPGGSRLRLSCVASGFSFRHYGMHW VRQAPGKGLEWLVVWHDGRETHYGDSVKGRFTIS RDNYKNTLFLQMDSL RVEDTAVYHCARDRGSDPEID

[0173]

		YWGQGVLVTVSS
48	15-6J VL 아미노산 서열	QAVLTQPSSLSASPGASASITCLRSDVTVSPWYWY QQKPGSPPRFLLRYKSDSDKYQGSVPSRFSGSKNAS ANAAILLISGLQSEDEADYYCQTWHTTTVVFGGGTK LTVL

[0174]

[0175] 표 13. 항체 18-11C의 아미노산 및 뉴클레오티드 서열

서열 식별 번호	설명	서열
49	18-11C VH 뉴클레오티드 서열	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGATTAA GAGGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG CGTCTGGATACACTTTCACCAGCTTTGGTATCAACT GGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGATGGATGAACTCCAACAGTGGTGATGCG GACTCTGCACAGAAGTCCAGGGCAGACTCACTAT GACCACCGACACCTCCACAAGTACAGCCTACATGG AGCTGAGGAATCTGAGATCTGAGGACACGGCCGT ATATTATTGCGCGAGAATGAATTTCCGTGGTTCGA AGTGGGAGGTGAACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAG GGAACCCTGATCACCGTCTCCTCA
50	18-11C VL 뉴클레오티드 서열	CAGTCTGTGGTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGG GACCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCCTGTTCTG GAAGCAGGTCCAACGTCGAAAGAAATTTTGTTC TGGTACCAGCAACTCCCAGGAACGGCCCCAAACT TCTCATCTATATGAACAGTCAGCGGCCCTCAGGGG TCCCTGACCGATTCTCTGGCTCTCGTTCTGGCACCT CAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCTTCGGTCCGAG GATGAGGCTGACTATTATTGTGCAACTGGGATGA CAATCTGAGAGGCTGGGTGTTTCGGCGGAGGGACC AAGGTGACCGTCCTA
51	18-11C VH 아미노산 서열	QVQLVQSGAEIKRPGASVKVSKASGYTFTSFGINW VRQAPGQGLEWMGWMNSNSGDADSAQKFGRLTM TTDTSTSTAYMELRNLRSEDTAVYYCARMNFRGSK

[0176]

		WEVNWFDPWGQGLITVSS
52	18-11C VL 아미노산 서열	QSVVTQPPSASGTPGQRVTISCSGSRSNVERNFBVYWY QQLPGTAPKLLIYMNSQRPSGVPDRFSGSRSGTSASL AITGLRSEDEADYYCATWDDNLRGWVFGGGTKVTV L

[0177]

[0178] 표 14. 항체 20-2D의 아미노산 및 뉴클레오티드 서열

서열 식별 번호	설명	서열
53	20-2D VH 뉴클레오티드 서열	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGATTAA GAGGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG CGTCTGGATACACCTTCACCAGGTTTCGGCATCAAC TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGATGGATGAACTCCAACAGTGGTAATGCG GACTCTGCACAGAAGTCCAGGGCAGACTCACTAT GACCACCGACACCTCCACAAGTACAGCCTACATGG AGCTGAGGAATCTAAGATCTGAGGACACGGCCGT ATATTATTGCGCGAGAATGAATTACCGTGGTTCGA AGTGGGAAATAAACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAG GGAACCTGATCACCGTCTCCTCA
54	20-2D VL 뉴클레오티드 서열	CAGTCTGTGGTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGG GACCCCGGGCAGAGGGTCACCATTTCTGTTCTG GTAGCAGGTCCAACGTCCAAAGAAATTTGTTTAC TGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACGGCCCCAAACT TCTCATCTATATGAACAATAACCGCCCTCAGGGG TCCCTGACCGATTCTCTGGCTCTCATTCTGGCACCT CAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCTTCGGTCCGAG GATGAGGCTGATTATTATTGTGCTACTTGGGATGA CAATCTGAGAGGCTGGGTGTTTCGGCGGAGGGACC AAGGTGACCGTCCTA
55	20-2D VH 아미노산 서열	QVQLVQSGAEIKRPGASVKVSKASGYTFTRFGINW VRQAPGQGLEWMGWMNSNSGNADSAQKFQGRLLTM TTDTSTSTAYMELRNLRSEDTAVYYCARMNYRGSK

[0179]

		WEINWFDPWGQGLITVSS
56	20-2D VL 아미노산 서열	QSVVTQPPSASGTPGQRVTISCSGSRSNVQRNFVYWY QQLPGTAPKLLIYMNNRPSGVPDRFSGSHSGTSASL AITGLRSEDEADYYCATWDDNLRGWVFGGGTKVTV L

[0180]

[0181] 표 15. 항체 9-5L의 아미노산 및 뉴클레오티드 서열

서열 식별 번호	설명	서열
57	9-5L VH 뉴클레오티드 서열	CAGGTGCACCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGT CCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAG CGTCTGGATTTACCCTCAAACGTTATGGCATTCACT GGGTCCGCCAGGCGCCAGGCAAGGGGCTGGAGTG GGTGGCAGTTACTTGGCATGATGGAAATATATACT ATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGACTCACCGTCTCC AGAGACAGTTACAAGAACACGGTGGATCTACAAA TGAACAGCCTGAAAGTCGAGGACACGGCTCTATAT TACTGTGCGAGAGATGCCGGGCAAATGCGCCCAT TGACCTCTGGGGCCACGGAACCCTGGTCACCGTCT CCTCA
58	9-5L VL 뉴클레오티드 서열	CAGGCTGTACTGACTCAGCCGTCTCCCTCTCTGCA TCTCCTGGAGCATCAGCCAGTCTCACCTGCACCTT ACCCAGTGGCATCAATGTTGCTACCCACTGGATAT ACTGGTACCAGCAGAAGCCTGGCAGTCCTCCCCAG TTTCTCCTGCGGTACAAATCAGACTCAGATATCCA ACACGGCTCTGGAGTCCCAGCCGCTTCTCTGGAT CCAAAGATGCTTCGGCCAATGCCGCGATTTTAGTC GTCTCTGGTCTCCAGTCTGAGGATGAGGCTGACTA TTACTGTATGATTTGGTATTCCACCGCCGTGGTTTT CGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTG
59	9-5L VH 아미노산 서열	QVHLVESGGDLVQPGRSLRLSCAASGFTLKRYGIHW VRQAPGKGLEWVAVTWHDGNIYYADSVKGRLTVSR DSYKNTVDLQMNSLKVEDTALYYCARDAGQNAPID

[0182]

		LWGHGTLVTVSS
60	9-5L VL 아미노산 서열	QAVLTQPSSLSASPGASASLTCTLPSGINVATHWIYW YQKPGSPPQFLLRYSDDIQHSGVPSRFSGSKDA SANAAILVVSGLQSEDEADYYCMIWYSTAVVFGGGT KLTVL

[0183]

[0184] 표 16. 항체 15-20G의 아미노산 및 뉴클레오티드 서열

서열 식별 번호	설명	서열
61	15-20G VH 뉴클레오티드 서열	CAGGTGCAGTTGGTGGAGTTTGGGGGAGGCATTTT CCAGCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCTGTGTCG CGTCTGGATTCTCCTTCAGGTATTATGGTTTCCACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTG GCTGGCAGTTGTATGGCATGATGGAAGGGAGACA CATTATGGAGACTCCGTGAGGGGGCGATTACCAT CTCCAGAGACAATTACAAGAACACGGTGTTTTTGG AAATGGACAGCCTGAGAGTCGAGGACACGGCTGT CTATCACTGTGCGAGAGATCGTGGTAGCGACGAAC CTATTGACTACTGGGGCCAGGGAGTTTTGGTCACC GTCTCCTCA
62	15-20G VL 뉴클레오티드 서열	CAGGCTGTGCTGACTCAGCCGTCCTCCCTCTCTGCA TCTCCTGGAGCATCAGCCAGTATCACCTGCACCTT ACGCAGTGACCTCACTGTTAGTCCCTGGATATACT GGTACCAACAGAAGCCAGGGAGTCCTCCCCGATTT CTCCTGAAATACAAATCAGACTCCAATAACTACCA CGGCTCTGGAGTCCCCAGCCGCTTCTCTGGATCCA AAGATGCTTCGGCCAATGCAGCGATTTTACTCATC TCTGGACTCCAGTCTGAAGATGAGGCTGACTATTA CTGTCAGACTTGGCACACCACCACTGTGGTATTTG GCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA
63	15-20G VH 아미노산 서열	QVQLVEFGGGIFQPGGSLRLSCVASGFSFRYYGFHW VRQAPGKGLEWLA VVWHDGRETHYGDSVRGRFTIS RDNYKNTVFLEMDSLRVEDTAVYHCARDRGSDEPID

[0185]

		YWGQGV LTVSS
64	15-20G VL 아미노산 서열	QAVLTQPSSLSASPGASASITCLRSDLTVSPWIYWY QQKPGSPPRFLLKYKSDSNHYHSGVPSRFSGSKDAS ANAAILLISGLQSEDEADYYCQTWHTTTTVFVGGGTK LTVL

[0186]

[0187] 표 17. 항체 23-120의 아미노산 및 뉴클레오티드 서열

서열 식별 번호	설명	서열
65	23-120 VH 뉴클레오티드 서열	CAGGTGCAGTTGGTGGAGTTTGGGGGAGGCATTTT CGAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTCG CGTCTGGATTCTCCTTCAGGCATTATGGTATGCACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTG GCTGGCAGTTGTATGGCATGATGGAAGGGAGACA CATTATGGAGACTCCGTGAAGGGGCGATTACCCAT CTCCAGAGACAATTACAAGAATACGCTGTTTTTGC AAATGGACAGCCTGAGAGTCGAGGACACGGCTGT CTATCACTGTGCGAGAGATCGTGGTAGCGACGAAC CTATTGACTACTGGGGCCAGGGAGTTTTGGTCACC GTCTCCTCA
66	23-120 VL 뉴클레오티드 서열	CAGGCTGTGCTGACTCAGCCGTCCTCCCTCTCTGCA TCTCCTGGAGCATCAGCCAGTATCACCTGCACCTT ACGCAGTGACGTCCTGTTAGTCCCTGGACATACT GGTACCAACAGAAGCCAGGGAGTCCTCCCCAATTT CTCCTGAGATACAAATCAGACTCTGATAAGTATCA GGGCTCTGGAGTCCCAGCCGCTTCTCTGGATCCA AAAATGCTTCGGCCAATGCAGCGATTTTACTCATC TCTGGGCTCCAGTCTGAAGATGAGGCTGACTATTA CTGTCAGACTTGGCACACCAACAATGTGGTATTTG GCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA
67	23-120 VH 아미노산 서열	QVQLVEFGGGIFEPGGSRLRSLCVASGFSFRHYGMHW VRQAPGKGLEWLVVWHDGRETHYGDSVKGRFTIS RDNYKNTLFLQMDSL RVEDTAVYHCARDRGSDEPID

[0188]

		YWGQGVLVTVSS
68	23-120 VL 아미노산 서열	QAVLTQPSSLSASPGASASITCLRSDVTVSPWYWY QQKPGSPQFLRLRYKSDSDKYQSGVPSRFSGSKNAS ANAAILLISGLQSEDEADYYCQTWHTNNVVFGGGTK LTVL

[0189]

[0190] 표 18. 항체 31-2C의 아미노산 및 뉴클레오티드 서열

서열 식별 번호	설명	서열
69	31-2C VH 뉴클레오티드 서열	CAGGTGCAGTTGGTGGAGTTTGGGGGAGGCATTTT CCAGCCTGGGGGTCCTGAGACTCTCCTGTGTCG CGTCTGGATTCTCCTTCAGATATTATGGTTTCCACT GGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTG GCTGGCAGTTGTATGGCATGATGGAAGGGAGACA CATTATGGAGACTCCGTGAAGGGGCGATTACCAT CTCCAGAGACAATTACAAGAACACGCTGTTTTTGC AAATGGACAGCCTGAGAGTCGAGGACACGGCTGT CTATCACTGTGCGAGAGATCGTGGTAGCGACGAAC CTATTGACTACTGGGGCCAGGGAGTTTTGGTCACC GTCTCCTCA
70	31-2C VL 뉴클레오티드 서열	CAGGCTGTGCTGACTCAGCCGTCCTCCCTCTCTGCA TCTCCTGGAGCATCAGCCAGTATCACCTGCACCTT ACGCAGTGGCCTCACTGTTAGTCCCTGGATATACT GGTACCAACAGAAGCCAGGGAGTCCTCCCAATTT CTCCTGAGATACAAAATCAGACTCCGAAAACCTACCG GGGCTCTGGAGTCCCAGTCGCTTCTCTGGATCCA AAGAGGCTTCGGCCAATGCAGCGATTTTATTCATC TCTGGACTCCAGTCTGAAGATGAGGCTGACTATTA CTGTCAGACTTGGCACACCAGCACAGTGGTATTTG GCGGAGGACCAAGCTGACCGTCCTA
71	31-2C VH 아미노산 서열	QVQLVEFGGGIFQPGGSLRLSCVASGFsFRYYGFHW VRQAPGKGLEWLA VVWHDGRETHYGDsvKGRFTIS RDNYKNTLFLQMDSLRVEDTAVYHCARDRGsDEPID

[0191]

		YWGQGVLTvSS
72	31-2C VL 아미노산 서열	QAVLTQPSSLSASPGASITCTLRsGLTVSPWIYWY QKPGSPQFLRYKSDSENyRGSgVPSRFSGSKEAS ANAAILFISGLQSEDEADYYCQTWHTSTVVFgGGTK LTVL

[0192]

[0193] 표 19. 항체 36-19H의 아미노산 및 뉴클레오티드 서열

서열 식별 번호	설명	서열
73	36-19H VH 뉴클레오티드 서열	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGATTAA GAGGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG CGTCTGGATACATTTTCACCAACTTTGGCATCAACT GGGTGCGACAGGCCCTGGTCAAGGGCTTGAGTGG ATGGGATGGATGAACTCCAAGTATGGTAATGCGGA CTCTGCACATAAGTTCCAGGACAGACTCACTATGA CCACCGACACCTCCACAAGTACAGCCTACATGGAG CTGAGAAATCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTATA TTATTGCGCGAGAATGAATTACCGTGATTCTGAAGT GGGACGTGAATTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGA ACCCTGATCACCGTCTCCTCA
74	36-19H VL 뉴클레오티드 서열	CAGTCTGTGGTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGG GACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCCTGTTCTG GAAGCAGGTCCAACGTCGAAAGAAATTTGTTTAC TGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACGGCCCCCAA TCTCATCTATATGAACAATCAGCGCCCCTCAGGGG TCCCTGACCGATTCTCTGGCTCTCGTTCTGGCACCT CAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCTTCGGTCCGAG GATGAGGCTGATTATTATTGTGCAGTTTGGGATGA CAATCTCAGAGGCTGGGTGTTTCGGCGGAGGGACCG AGGTGACCGTCCTA
75	36-19H VH 아미노산 서열	QVQLVQSGAEIKRPGASVKVSKASGYIFTNFGINWV RQAPGQGLEWMGWMNSKYGNADSAHKFQDRLTMT TDTSTSTAYMELRNLRSEDTAVYYCARMNYRDSKW

[0194]

		DVNWFDPWGQGLITVSS
76	36-19H VL 아미노산 서열	QSVVTQPPSASGTPGQRVTISCSGSRNVERN FVYWY QQLPGTAPKLLIYMNNQRPSGVPDRFSGSRGTSASL AITGLRSEDEADYCAVWDDNLRGWVFGGGTEVTV L

[0195]

[0196] 표 20. 항체 36-21L의 아미노산 및 뉴클레오티드 서열

서열 식별 번호	설명	서열
77	36-21L VH 뉴클레오티드 서열	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGATTAA GAGGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG CGTCTGGATACACTTTCACCGGCTTTGGTATCAACT GGGTGCGACAGGCCCCAGGACAGGGGCTTGAGTG GATGGGATGGATGAACTCCAACACTGGTGATGCGG ACTCTGCACAGAAGTTCAGGGCAGACTCACTATG ACCACCGACACCTCCACAAGTACAGCCCACATGGA GCTGACGAATCTGGGATCTGAGGACACGGCCGTAT ACTATTGCGCGAGAATGAATTCCTTGGTTCGAAG TGGGAGGTGAACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGG AACCCCTGATCACCGTCTCCTCA
78	36-21L VL 뉴클레오티드 서열	GATGTTGTGCTGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGTCC GTCACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAG GTCCAGTCACAGCCTCCAAGAGATGATGAATACT CCTACCTGAATTGGTTTCAGCAGAGGCCAGGCCAG TCTCCAAGGCGCCTAATTTATAGGGTTTCTAAGCG GGACTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGCGGCAGTG GGTCAGACACTTATTTCACTGACAATCAGCAGG GTGGAGGCTGAGGATGTTGGAGTTTATTACTGCAT GCAAGGTACATACTGGCCCGGACGTTTCGGCCAAG GGACGAAGTTGGAAATCGAGCGA
79	36-21L VH 아미노산 서열	QVQLVQSGAEIKRPGASVKVSKASGYTFTGFGINW VRQAPGQGLEWMGWMNSNTGDADSAQKFGRLTM TTDTSTSTAHMELTNLGS EDTAVYYCARMNFLGSK

[0197]

		WEVNWFDPWGQGLITVSS
80	36-21L VL 아미노산 서열	DVVLTQSPLSLSVTLGQPASISCRSSHSLPRDDEYSYL NWFQQRPGQSPRRLIYRVS KRDSGVPDRFSGSGSDTY FTLTISRVEAEDVGVYYCMQGTYPGWTFGQGTKLEI ER

[0198]

[0199] 표 21. 항체 41-180의 아미노산 및 뉴클레오티드 서열

서열 식별 번호	설명	서열
81	41-180 VH 뉴클레오티드 서열	GAGGTACAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGG TCCAGCCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCCTGTGCA GCCTCTGGATTACCTTTAATCACGATTGGATGACT TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTGGAGTG GGTGGCCAACATAATAACAAGATGGAAGCGAAACA TACTATGTGGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCAT CTCCAGAGACAATGCCAAGAATTTACTGTATCTGC AGATGAACAGCCTGAGAGTCGAGGACACGGCTGT GTATTTCTGTGGCCGGAGTATGGACGTCTGGGGCC AAGGGACCACGGTCATCGTCTCCTCA
82	41-180 VL 뉴클레오티드 서열	CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGG GACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCTTGTCTG GAAGCAGCTCCAACATCGGAAGTAATACTGTGAAC TGGTACCACCAGGTCCCAGGAACGGCCCCAAACT CCTCATCTATACTGATAATCAGCGGCCCTCAGGGG TCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCT CAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCAGTCTGAG GATGAAGGTGATTACTGTGCAGCGAGGGATGG CAGCCTGGATGTTTGGGTGTTTCGGCGGAGGGACCA AAGTGACTIONCCTA
83	41-180 VH 아미노산 서열	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNHDWMT WVRQAPGKGLEWVANIIQDGSETYYVDSVKGRFTIS RDNAKNLLYLQMNSLRVEDTAVYFCGRSMDVWGQ GTTVIVSS

[0200]

84	41-180 VL 아미노산 서열	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWY HQVPGTAPKLLIYTDNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASL AISGLQSEDEGDYYCAARDGSLDVWVFGGGTKVTV L
----	----------------------	--

[0201]

[0202] 표 22. 항체 5-14N의 아미노산 및 뉴클레오티드 서열

서열 식별 번호	설명	서열
85	5-14N VH 뉴클레오티드 서열	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGATTAA GAGGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGG CGTCTGGATACACTTTCACCAACTTTGGAATCAAC TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGATGGATGAAGTCCAGAACTGGTGATGCG GACTCTGCACAGAACTTCCAGGGCAGGCTCACTAT GACCACCGACACCTCCAGAAGTATAGCTACATGG AGCTGACGCACCTGACCTCTGAGGACACGGCCGTA TATTATTGCGCGAGAATGAATTCCTTGGTTCGAG GTGGGAGGTGAACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGG GAACCCTGATCACCGTCTCCTCA
86	5-14N VL 뉴클레오티드 서열	CAGTCTGTGGTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCTGG GACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCCTGTTCTG GAAGCAGGTCCAACGTCGAAAGAAATTTTTTTTAC TGGTATCAGCAATTCAGGAACGGCCCCCAA TCTCATCTATATGAACAGTCAGCGGCCCGCAGGGG TCCCTGACCGATTCTCTGGCTCTCGTTCTGGCACCT CAGTTTCCCTGGCCATCACTGGGCTTCGGTCCGAG GATGAGGCTGACTATTATTGTGCAACTGGGATGA CAATCTGAGAGGCTGGGTGTTTCGGCGGAGGGACC AAGGTGACCGTCCTA
87	5-14N VH 아미노산 서열	QVQLVQSGAEIKRPGASVKVSKASGYFTNFGINW VRQAPGQGLEWMGWMNSRTGDADSAQNFQGRLLTM TTDTSRSIAYMELTHLTSEDYAVYYCARMNFLGSRW

[0203]

		EVNWFDPWGQGLITVSS
88	5-14N VL 아미노산 서열	QSVVTQPPSVSGTPGQRVTISCSGSRSNVERNFFYWY QQFPGTAPKLLIYMNSQRPAGVPDRFSGSRSGTSVSL AITGLRSEDEADYYCATWDDNLRGWVFGGGTKVTV L

[0204]

[0205] 표 23. 항체 11-19C의 아미노산 및 뉴클레오티드 서열

서열 식별 번호	설명	서열
89	11-19C VH 뉴클레오티드 서열	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGATTAA GCGGCCTGGGGCCTCAGTGAAGATCTCCTGCAAGG CGTCTGGATACATTTTCACCAGCTTTGGTATCAACT GGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTG GATGGGATGGATGAACCTCAACACTGGTGATGCGG ACTCTCTACAGAAGTTCCAGGGCAGACTCACCATG ACCACCGACACCTCCACAAGCACAGCCTACATGGA ATTGAGCAATCTGAGATCTGAAGACACGGCCGTAT ATTATTGCGCGAGAATGAATTTCCATGGTTCGAGG TGGGACGTGAACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGG AACCCCTGATCACCGTCTCCTCA
90	11-19C VL 뉴클레오티드 서열	CAGTCTGTGGTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGG GACCCCGGGCAGAGGGTCATCATCTCCTGTTCTG GAAGCGGGTCCAACGTCGAAAGAAATTCTGTTTAC TGGTACCAACAGTTCCCGGGAACGGCCCCAAACT TCTCATCTACATGAGCAATAGGCGCCCTCAGGGG TCCCTGACCGATTCTTTGGCTCTCGTTCTGGCACCT CAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCTTCGGCCCGAG GATGAGGCTGATTATTATTGTGCAGTTTGGGATGA CAGTCTGAGAGGCTGGGTATTCGGCGGAGGGACC AAGGTGACCGTCCTA
91	11-19C VH 아미노산 서열	QVQLVQSGAEIKRPGASVKISCKASGYIFTSFGINWV RQAPGQGLEWMGWMNSNTGDADSLQKFQGRLTMT TDTSTSTAYMELSNLRSEDTAVYYCARMNFHGSRW

[0206]

		DVNWFDPWGQGLITVSS
92	11-19C VL 아미노산 서열	QSVVTQPPSASGTPGQRVIISCSGSGSNVERNSVYWY QQFPGTAPKLLIYMSNRRPSGVPDRFFGSRSGTSASL AITGLRPEDEADYYCAVWDDSLRGWVFGGGTKVTV L

[0207]

[0208] 표 24. 항체 F-8C의 아미노산 및 뉴클레오티드 서열

서열 식별 번호	설명	서열
93	F-8C VH 뉴클레오티드 서열	CAGGTGCAGCTGGCGGAGTCTGGGGGAGGCCTGG TCCAGCCTGGGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGCA GCGTCTGGATTCAGTCTCAAGAGTTATGGCATTCA CTGGGTCCGCCAGGCCCCAGGCAAGGGGCTGGAG TGGGTGGCAGTTATCTGGCCCCGACGAGATACACA GTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGAGTACCATGT ACAGAGACGACTATAGGAATACGGTCTATCTACAG ATGAACAGCCTGAGATTCGATGACGCGGCTCTGTA TCGGTGTGCGAGAGATCGCGGTGAAGACAATCCCA TAGATTTCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC TCCTCA
94	F-8C VL 뉴클레오티드 서열	CAGGCTGTGCTGACTCAGCCGTCTCCCTCTCTGCA TCTCCTGGAGCATCAGCCAGTCTCACCTGCACCTT GCTCAGCGGCATCAATGTTGGTCCCTACTGGATAT ACTGGTATCAGCAGAAGGCAGGGAGTCTCCCCAG TTTCTCCTCAGGTACAGGTCAGACTCAGATGAGGA GCAGGGCTCTGAGGTCCCCAGCCGCTTCTCTGGAT CCAAAGATGCCTCGGCCAATGCAGGGATTTGGTC ATCTCTGGGCTCCAGTCTGAAGATGAAGCTGACTA TACTGTATGATCTGGCACAGGACCGGTGTGATTT TCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA
95	F-8C VH 아미노산 서열	QVQLAESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFSLKSYGIHW VRQAPGKLEWVAVIWPRRDTQYADSVKGRVTMY RDDYRNTVYVYLMNSLRFDDAALYRCARDRGEDNPI

[0209]

		DFWGQGLVTVSS
96	F-8C VL 아미노산 서열	QAVLTQPSSLSASPGASASLTCTLLSGINVGPIWYIW YQQKAGSPPQFLRLRYRSDSDEEQGSEVPSRFSKDA SANAGILVISGLQSEDEADYYCMIWHRTGVIFGGGTK LTVL

[0210]

[0211] 표 25. 항체 21-6M의 아미노산 및 뉴클레오티드 서열

서열 식별 번호	설명	서열
97	21-6M VH 뉴클레오티드 서열	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGATTA AGAGGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAA GGCGTCTGGATACATTTTCACCAGCTTTGGTATCA ACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGA GTGGATGGGATGGATGAACTCCAACACTGGTGAT GCGGACTCTGTACAGAAGTTCAGGGCAGACTCA CCATGACCACCGACCCCTCCACAAGTACAGCCTA TATGGAAGTGAAGTCTGAGATCTGACGACACG GCCGTATATTATTGCGCGAGAATGAACTTCTTTGG TTCGCAGTGGGAAGTGAAGTGGTTCGACCCCTGG GGCCAGGGAACCCTGATCACCGTCTCCTCA
98	21-6M VL 뉴클레오티드 서열	CAGTCTGTGGTGACTIONCAGCCACCCTCAGCGTCTGG GACCCCGGGCAGAGGATCACCATCTCCTGTTCTG GAAGCAGGTCCAACGTCGAAAGAAATTCTGTTTA CTGGTACCAGCAGCTCCGAGGAACGGCCCCAAA CTTCTCATCTATATGAGCAATCAGCGCCCTCAGG GGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCTCGTTCTGGCA CCTCAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCTTCGGTCC GAGGATGAGGCTGATTATTATTGTGCAGTTGGG ATGACAATCTCAGAGGCTGGGTGTTCCGGCGGAGG GACCGAGGTGACCGTCCTA
99	21-6M VH 아미노산 서열	QVQLVQSGAEIKRPGASVKVSKASGYIFTSFGINW VRQAPGQGLEWMGWMNSNTGDADSVQKFGRLT MTTDPSTSTAYMELRNLRSDDTAVYYCARMNFFGS

[0212]

		QWEVNWFDPWGQGLITVSS
100	21-6M VL 아미노산 서열	QSVVTQPPSASGTPGQRITISCSGSRSNVERNSVYWY QQLRGTAPKLLIYMSNQRPSGVPDRFSGSRGTSASL AITGLRSEDEADYYCAVWDDNLRGWVFGGGTEVT VL

[0213]

[0214] 표 26. 항체 22-14F의 아미노산 및 뉴클레오티드 서열

서열 식별 번호	설명	서열
101	22-14F VH 뉴클레오티드 서열	CCAGGTGCACCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGATT AAGAGGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCA AGGCGTCTGGATACACTTTCACCAGCTTGTGTATC AACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGATGGATGAACTCCAACAGTGGTGA TGCGGACTCTGCACAGAAGTCCAGGGCAGACTC ACTATGACCACCGACACCTCCACAAGTACAGCCT ACATGGAGCTGAGGAATCTGAGATCTGAGGACAC GGCCGTATATTATTGCGCGAGAATGAATTTCCGTG GTTCGAAGTGGGAGGTGAACTGGTTCGACCCCTG GGGCCAGGGAACCCTGATCACCGTCTCCTCA
102	22-14F VL 뉴클레오티드 서열	CAGTCTGTGGTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGG GACCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCCTGTTCTG GAAGCAGGTCCAACGTCGAAAGAAATTTGTTTA CTGGTACCAGCAACTCCCAGGAACGGCCCCAAA CTTCTCATCTATATGAACAGTCAGCGGCCCTCAGG GGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCTCGTTCTGGCA CCTCAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCTTCGGTCC GAGGATGAGGCTGACTATTATTGTGCAACTGGG ATGACAATCTGAGAGGCTGGGTGTTCCGGCGGAGG GACCAAGGTGACCGTCCTA
103	22-14F VH 아미노산 서열	QVHLVQSGAEIKRPGASVKVSKASGYTFTSFGINW VRQAPGQGLEWMGWMNSNSGDADSAQKFQGRLT MTTDTSTSTAYMELRNLRSEDTAVYYCARMNFRGS

[0215]

		KWEVNWFDPWGQGLITVSS
104	22-14F VL 아미노산 서열	QSVVTQPPSASGTPGQRVTISCSGSRSNVERNFBVYW YQQLPGTAPKLLIYMNSQRPSGVPDRFSGSRSGTSAS LAITGLRSEDEADYYCATWDDNLRGWVFGGGTKV TVL

[0216]

[0217] 표 27. 항체 24-5D의 아미노산 및 뉴클레오티드 서열

서열 식별 번호	설명	서열
105	24-5D VH 뉴클레오티드 서열	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGATTA AGAGGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAA GGCGTCTGGATACACCTTCACCAGATTTGGTATCA ACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGA GTGGATGGGATGGATGAACTCCAACACTGGTGAT GCGGACTCTGCACAGAAGTTCAGGGCAGACTCA GTATGACCACCGACACCTCCACAAGTACAGCCTA CATGGAGCTGAAGAGTCTGACATCTGACGACACG GCCGTATATTTTTGCGCGAGAATGAATTACTGGGG GTCCAAGTGGGACGTGAACTGGTTCGACCCCTGG GGCCAGGGAACCCTGATCACCGTCTCCTCA
106	24-5D VL 뉴클레오티드 서열	CAGTCTGTGGTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGG GACCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCCTGTTCTG GAAGAAGGACCAACGTGGAAGAAATTCTGTCTA CTGGTACCAGCAGCTCCAGGAACGGCCCCAAA CTTCTCATCTATATGAGCAATAAGCGCCCCTCAGG GGTCCCTGACCGATTCTCCGGCTCTCGTTCTGGCA CCTCTGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCTTCGGTCC GAGGATGAGGCTGATTATTATTGTGCAGTTGGG ATGACAATCTGAGAGGCTGGGTGTTTCGGCGGAGG GACCAAGGTGACCGTCCTA
107	24-5D VH 아미노산 서열	QVQLVQSGAEIKRPGASVKVSKASGYTFTRFGINW VRQAPGQGLEWMGWMNSNTGDADSAQKFQGRLS MTTDTSTSTAYMELKSLTSDDTAVYFCARMNYWGS

[0218]

		KWDVNWFDPWGQGLITVSS
108	24-5D VL 아미노산 서열	QSVVTQPPSASGTPGQRVTISCSGRRTNVERNSVYW YQQLPGTAPKLLIYMSNKRPSGVPDRFSGRSRGSAS LAITGLRSEDEADYYCAVWDDNLRGWVFGGGTKV TVL

[0219]

[0220] 표 28. 27개 항체 상보성-결정 영역 (CDR)의 아미노산 서열

서열 식별 번호	설명	서열
109-111	15-6J CDR 중쇄 서열 (CDRH)	CDRH1: GFSFRHYGMH CDRH2: VVWHDGRETHYGDSV CDRH3: DRGSDEPIDY 서열식별번호: 109-111 (각각 CDR1, CDR2, CDR3)
112-114	15-6J CDR 경쇄 서열 (CDRL)	CDRL1: TLRSDVTVSPWTY CDRL2: KSDSDKYQGS CDRL3: QTWHTTTV 서열식별번호: 112-114 (각각 CDR1, CDR2, CDR3)
115-117	23-120 CDR 중쇄 서열 (CDRH)	CDRH1: GFSFRHYGMH CDRH2: VVWHDGRETHYGDSV CDRH3: DRGSDEPIDY 서열식별번호: 115-117 (각각 CDR1, CDR2, CDR3)
118-120	23-120 CDR 경쇄 서열 (CDRL)	CDRL1: TLRSDVTVSPWTY CDRL2: KSDSDKYQGS CDRL3: QTWHTSTV 서열식별번호: 118-120 (각각 CDR1, CDR2, CDR3)

[0221]

121-123	31-2C CDR 중쇄 서열 (CDRH)	<p>CDRH1: GFSFRYYGFH</p> <p>CDRH2: VVWHDGRETHYGDSV</p> <p>CDRH3: DRGSDEPIDY</p> <p>서열식별번호: 121-123 (각각 CDR1, CDR2, CDR3)</p>
124-126	31-2C CDR 경쇄 서열 (CDRL)	<p>CDRL1: TLRSGTLVSPWIY</p> <p>CDRL2: KSDSENYRGS</p> <p>CDRL3: QTWHTSTV</p> <p>서열식별번호: 124-126 (각각 CDR1, CDR2, CDR3)</p>
127-129	15-20G CDR 중쇄 서열 (CDRH)	<p>CDRH1: GFSFRYYGFH</p> <p>CDRH2: VVWHDGRETHYGDSV</p> <p>CDRH3: DRGSDEPIDY</p> <p>서열식별번호: 127-129 (각각 CDR1, CDR2, CDR3)</p>
130-132	15-20G CDR 경쇄 서열 (CDRL)	<p>CDRL1: TLRSDLTVSPWIY</p> <p>CDRL2: KSDSNNYHGS</p> <p>CDRL3: QTWHTTTV</p> <p>서열식별번호: 130-132 (각각 CDR1, CDR2, CDR3)</p>
133-135	4-22O CDR 중쇄 서열 (CDRH)	<p>CDRH1: GFPFRYYGFH</p> <p>CDRH2: VVWHNGRETYYEDSV</p> <p>CDRH3: DRGSDEPIDY</p> <p>서열식별번호: 133-135 (각각 CDR1, CDR2, CDR3)</p>

[0222]

136-138	4-22O CDR 경쇄 서열 (CDRL)	CDRL1: TLRSDLTVGPYWMY  CDRL2: KSDSEKYQGS  CDRL3: QTWHANTV  서열식별번호: 136-138 (각각 CDR1, CDR2, CDR3)
139-141	6-20C CDR 중쇄 서열 (CDRH)	CDRH1: GFSFRRFGMH  CDRH2: VVWHDGRETHYGDSV  CDRH3: DPGQDEAIDY  서열식별번호: 139-141 (각각 CDR1, CDR2, CDR3)
142-144	6-20C CDR 경쇄 서열 (CDRL)	CDRL1: TLHSGLTVGPYWIY  CDRL2: KSDSEEYRAS  CDRL3: MTWHTNKV  서열식별번호: 142-144 (각각 CDR1, CDR2, CDR3)
145-147	J-5N CDR 중쇄 서열 (CDRH)	CDRH1: GFSLRSFGMH  CDRH2: VIWPRRSQIQYADSV  CDRH3: DPGEDNPIDY  서열식별번호: 145-147 (각각 CDR1, CDR2, CDR3)
148-150	J-5N CDR 경쇄 서열 (CDRL)	CDRL1: TFLSGINVGPyWIY  CDRL2: KSDSDKHQGS  CDRL3: MIWHVSGV  서열식별번호: 148-150 (각각 CDR1, CDR2, CDR3)

[0223]

151-153	F-8C CDR 중쇄 서열 (CDRH)	CDRH1: GFSLKSYGIH  CDRH2: VIWPRRDTQYADSV  CDRH3: DRGEDNPIDF  서열식별번호: 151-153 (각각 CDR1, CDR2, CDR3)
154-156	F-8C CDR 경쇄 서열 (CDRL)	CDRL1: TLLSGINVGPIWY  CDRL2: RSDSDEEQGS  CDRL3: MIWHRTGV  서열식별번호: 154-156 (각각 CDR1, CDR2, CDR3)
157-159	B-21J CDR 중쇄 서열 (CDRH)	CDRH1: GFSFRHYGMH  CDRH2: VIWHNGRDREYADSV  CDRH3: DRGEDEPIDF  서열식별번호: 157-159 (각각 CDR1, CDR2, CDR3)
160-162	B-21J CDR 경쇄 서열 (CDRL)	CDRL1: TLRSGLSAGPKWIY  CDRL2: KSDSEERRSS  CDRL3: AIWHSNVV  서열식별번호: 160-162 (각각 CDR1, CDR2, CDR3)
163-165	J-8G CDR 중쇄 서열 (CDRH)	CDRH1: GFSFRHYGMH  CDRH2: VIWHNGRDKDYADSV  CDRH3: DRGEDEPIDF  서열식별번호: 163-165 (각각 CDR1, CDR2, CDR3)

[0224]

166-168	J-8G CDR 경쇄 서열 (CDRL)	CDRL1: TLRSGLNVGPHYWIY  CDRL2: KSDSEKRRSS  CDRL3: AIWHSNAV  서열식별번호: 166-168 (각각 CDR1, CDR2, CDR3)
169-171	9-5L CDR 중쇄 서열 (CDRH)	CDRH1: GFTLKRYGIH  CDRH2: VTWHDGNIYYADSV  CDRH3: DAGQNAPIDL  서열식별번호: 169-171 (각각 CDR1, CDR2, CDR3)
172-174	9-5L CDR 경쇄 서열 (CDRL)	CDRL1: TLPSGINVATHWIY  CDRL2: KSDSDIQHGS  CDRL3: MIWYSTAV  서열식별번호: 172-174 (각각 CDR1, CDR2, CDR3)
175-177	2-20G CDR 중쇄 서열 (CDRH)	CDRH1: GFTFPNAWFN  CDRH2: RIKSHSDGGTADYAAPV  CDRH3: LEIYHPVDV  서열식별번호: 175-177 (각각 CDR1, CDR2, CDR3)
178-180	2-20G CDR 경쇄 서열 (CDRL)	CDRL1: RSSHSLPRDDEYSYLN  CDRL2: RVSKRDS  CDRL3: MQGTYWPGT  서열식별번호: 178-180 (각각 CDR1, CDR2, CDR3)

[0225]

181-183	3-17I CDR 중쇄 서열 (CDRH)	CDRH1: GFTFITAWMT CDRH2: LIKSGNDGGAIEYAAPV CDRH3: NDVALVWGVTPPLL 서열식별번호: 181-183 (각각 CDR1, CDR2, CDR3)
184-186	3-17I CDR 경쇄 서열 (CDRL)	CDRL1: TLSSGHGNY PVA CDRL2: NADGSHIKGA CDRL3: QTWAPGW 서열식별번호: 184-186 (각각 CDR1, CDR2, CDR3)
187-189	F-18D CDR 중쇄 서열 (CDRH)	CDRH1: GFVFTTAWMN CDRH2: RIKSKNEAETTDYAAPV CDRH3: LETYYESDF 서열식별번호: 187-189 (각각 CDR1, CDR2, CDR3)
190-192	F-18D CDR 경쇄 서열 (CDRL)	CDRL1: RSSQSLAEREEDILLN CDRL2: RVSKRES CDRL3: MQRTHWPQT 서열식별번호: 190-192 (각각 CDR1, CDR2, CDR3)
193-195	41-18O CDR 중쇄 서열 (CDRH)	CDRH1: GFTFNHDWMT CDRH2: NIIQDGSETYYVDSV CDRH3: GRVSM DV 서열식별번호: 193-195 (각각 CDR1, CDR2, CDR3)

[0226]

196-198	41-180 CDR 경쇄 서열 (CDRL)	CDRL1: SGSSSNIGSNTVN  CDRL2: TDNQRPS  CDRL3: AARDGSLDVW  서열식별번호: 196-198 (각각 CDR1, CDR2, CDR3)
199-201	18-11C CDR 중쇄 서열 (CDRH)	CDRH1: GYTFTSFGIN  CDRH2: WMNSNSGDADSAQKF  CDRH3: MNFRGSKWEVNWFD  서열식별번호: 199-201 (각각 CDR1, CDR2, CDR3)
202-204	18-11C CDR 경쇄 서열 (CDRL)	CDRL1: SGSRNVERNFVY  CDRL2: MNSQRPS  CDRL3: ATWDDNLRGW  서열식별번호: 202-204 (각각 CDR1, CDR2, CDR3)
205-207	22-14F CDR 중쇄 서열 (CDRH)	CDRH1: GYTFTSFGIN  CDRH2: WMNSNSGDADSAQKF  CDRH3: MNFRGSKWEVNWFD  서열식별번호: 205-207 (각각 CDR1, CDR2, CDR3)
208-210	22-14F CDR 경쇄 서열 (CDRL)	CDRL1: SGSRNVERNFVY  CDRL2: MNSQRPS  CDRL3: ATWDDNLRGW  서열식별번호: 208-210 (각각 CDR1, CDR2, CDR3)

[0227]

211-213	20-2D CDR 중쇄 서열 (CDRH)	<p>CDRH1: GYTFTRFGIN</p> <p>CDRH2: WMNSNSGNADSAQKF</p> <p>CDRH3: MNYRGSKWEINWFDP</p> <p>서열식별번호: 211-213 (각각 CDR1, CDR2, CDR3)</p>
214-216	20-2D CDR 경쇄 서열 (CDRL)	<p>CDRL1: SGRSINVQRNFVY</p> <p>CDRL2: MNNNRPS</p> <p>CDRL3: ATWDDNLRGW</p> <p>서열식별번호: 214-216 (각각 CDR1, CDR2, CDR3)</p>
217-219	36-21L CDR 중쇄 서열 (CDRH)	<p>CDRH1: GYTFTGFGIN</p> <p>CDRH2: WMNSNTGDADSAQKF</p> <p>CDRH3: MNFLGSKWEVNWFPD</p> <p>서열식별번호: 217-219 (각각 CDR1, CDR2, CDR3)</p>
220-222	36-21L CDR 경쇄 서열 (CDRL)	<p>CDRL1: RSSHSLPRDDEYSYLN</p> <p>CDRL2: RVSKRDS</p> <p>CDRL3: MQGTYWPGT</p> <p>서열식별번호: 220-222 (각각 CDR1, CDR2, CDR3)</p>
223-225	36-19H CDR 중쇄 서열 (CDRH)	<p>CDRH1: GYIFTNFGIN</p> <p>CDRH2: WMNSKYGNADSAHKF</p> <p>CDRH3: MNYRDSKWDVNWFPD</p> <p>서열식별번호: 223-225 (각각 CDR1, CDR2, CDR3)</p>

[0228]

226-228	36-19H CDR 경쇄 서열 (CDRL)	CDRL1: SGRSNVERNFBVY  CDRL2: MNNQRPS  CDRL3: AVWDDNLRGW  서열식별번호: 226-228 (각각 CDR1, CDR2, CDR3)
229-231	21-6M CDR 중쇄 서열 (CDRH)	CDRH1: GYIFTSFGIN  CDRH2: WMNSNTGDADSVQKF  CDRH3: MNFFGSQWEVNWFD  서열식별번호: 229-231 (각각 CDR1, CDR2, CDR3)
232-234	21-6M CDR 경쇄 서열 (CDRL)	CDRL1: SGRSNVERNFBVY  CDRL2: MSNQRPS  CDRL3: AVWDDNLRGW  서열식별번호: 232-234 (각각 CDR1, CDR2, CDR3)
235-237	24-5D CDR 중쇄 서열 (CDRH)	CDRH1: GYTFTRFGIN  CDRH2: WMNSNTGDADSAQKF  CDRH3: MNYWGSKWVDVNWFD  서열식별번호: 235-237 (각각 CDR1, CDR2, CDR3)
238-240	24-5D CDR 경쇄 서열 (CDRL)	CDRL1: SGRRTNVERNFBVY  CDRL2: MSNKRPS  CDRL3: AVWDDNLRGW  서열식별번호: 238-240 (각각 CDR1, CDR2, CDR3)

[0229]

241-243	12-14G CDR 중쇄 서열 (CDRH)	<p>CDRH1: GYTFTNYGVN</p> <p>CDRH2: WMNTNSGDTGYAQKF</p> <p>CDRH3: AYFFDSWNKGNWFDP</p> <p>서열식별번호: 241-243 (각각 CDR1, CDR2, CDR3)</p>
244-246	12-14G CDR 경쇄 서열 (CDRL)	<p>CDRL1: SGGSSNLGRSYIY</p> <p>CDRL2: KNSQRPS</p> <p>CDRL3: AAWDDSLSGSW</p> <p>서열식별번호: 244-246 (각각 CDR1, CDR2, CDR3)</p>
247-249	2-8M CDR 중쇄 서열 (CDRH)	<p>CDRH1: GGYVTIKDNYWV</p> <p>CDRH2: SMSYSGNAYYNPSL</p> <p>CDRH3: RSAAAGGGNEWFPD</p> <p>서열식별번호: 247-249 (각각 CDR1, CDR2, CDR3)</p>
250-252	2-8M CDR 경쇄 서열 (CDRL)	<p>CDRL1: SGSTFNIGNNYVS</p> <p>CDRL2: DNDKRPS</p> <p>CDRL3: ATWDNRLDAV</p> <p>서열식별번호: 250-252 (각각 CDR1, CDR2, CDR3)</p>
253-255	6-8N CDR 중쇄 서열 (CDRH)	<p>CDRH1: GFAFTTAWMT</p> <p>CDRH2: LIKSTNDGGSIDYAAPV</p> <p>CDRH3: NDVVRLRGVTPPILL</p> <p>서열식별번호: 253-255 (각각 CDR1, CDR2, CDR3)</p>

[0230]

256-258	6-8N CDR 경쇄 서열 (CDRL)	CDRL1: TLSSGHHSYPVA CDRL2: NGDGSHTKGDG CDRL3: QTWATGW 서열식별번호: 256-258 (각각 CDR1, CDR2, CDR3)
259-261	5-14N CDR 중쇄 서열 (CDRH)	CDRH1: GYIFTNFGIN CDRH2: WMNSRTGDADSAQNF CDRH3: MNFLGSRWEVNWFD 서열식별번호: 259-261 (각각 CDR1, CDR2, CDR3)
262-264	5-14N CDR 경쇄 서열 (CDRL)	CDRL1: SGRSNVERNFFY CDRL2: MNSQRPAG CDRL3: ATWDDNLRGW 서열식별번호: 262-264 (각각 CDR1, CDR2, CDR3)
265-267	11-19C CDR 중쇄 서열 (CDRH)	CDRH1: GYIFTSFGIN CDRH2: WMNSNTGDADSLQKF CDRH3: MNFHGSRWDVNWFDP 서열식별번호: 265-267 (각각 CDR1, CDR2, CDR3)
268-270	11-19C CDR 경쇄 서열 (CDRL)	CDRL1: SGSGSNVERNSVY CDRL2: MSNRPRSG CDRL3: AVWDDSLRGW 서열식별번호: 268-270 (각각 CDR1, CDR2, CDR3)

[0231]

[0232]

본 개시내용의 한 측면은 SSEA-4에 특이적인 신규 항체를 특색으로 한다. 항-SSEA-4 항체는 Neu5Ac α2→3Gal β1→3GalNAc β1→3Gal α1→4Gal β1→4Glc β1에 결합한다.

[0233]

본 개시내용의 한 측면은 SSEA-3에 특이적인 신규 항체를 특색으로 한다. 항-SSEA-3 항체는 2Gal β1→3GalNAc β1→3Gal α1→4Gal β1→4Glc β1에 결합한다.

[0234]

본 개시내용의 한 측면은 글로보 H에 특이적인 신규 항체를 특색으로 한다. 항-글로보 H 항체는 Fuc α1→2 Gal β1→3 GalNAc β1→3 Gal α1→4 Gal β1→4 Glc에 결합한다.

[0235]

본원에 기재된 임의의 항체는 전장 항체 또는 그의 항원-결합 단편일 수 있다. 일부 예에서, 항원 결합 단편은 Fab 단편, F(ab')<sub>2</sub> 단편 또는 단일-쇄 Fv 단편이다. 일부 예에서, 항원 결합 단편은 Fab 단편, F(ab')<sub>2</sub> 단편 또는 단일-쇄 Fv 단편이다. 일부 예에서, 항체는 인간 항체, 키메라 항체 또는 단일-쇄 항체이다.

[0236]

본원에 기재된 임의의 항체는 하기 중 하나 이상의 특징을 갖는다: (a) 재조합 항체, 모노클로날 항체, 키메라 항체, 인간 항체, 항체 단편, 이중특이적 항체, 단일특이적 항체, 1가 항체, IgG<sub>1</sub> 항체, IgG<sub>2</sub> 항체 또는 항체의 유도체임; (b) 인간, 무린, 또는 키메라 항체, 항원-결합 단편 또는 항체의 유도체임; (c) 단일-쇄 항체 단편,

멀티바디(multibody), Fab 단편 및/또는 IgG, IgM, IgA, IgE, IgD 이소형 및/또는 그의 하위부류의 이뮤노글로불린임; (d) 하기 특징 중 하나 이상을 가짐: (i) 암 세포의 ADCC 및/또는 CDC를 매개함; (ii) 암 세포의 아포토시스를 유도 및/또는 촉진함; (iii) 암 세포의 표적 세포의 증식을 억제함; (iv) 암 세포의 식세포작용을 유도 및/또는 촉진함; 및/또는 (v) 세포독성체의 방출을 유도 및/또는 촉진함; (e) 종양-특이적 탄수화물 항원인 종양-연관 탄수화물 항원에 특이적으로 결합함; (f) 비-암 세포, 비-종양 세포, 양성 암 세포 및/또는 양성 종양 세포 상에 발견되는 항원에 결합하지 않음; 및/또는 (g) 암 줄기 세포 상에 및 정상 암 세포 상에 발견되는 종양-연관 탄수화물 항원에 특이적으로 결합함.

[0237] 바람직하게는 그의 각각의 항원으로서의 항체의 결합은 특이적이다. 용어 "특이적"은 결합 쌍의 하나의 구성원이 그의 특이적 결합 파트너(들) 외에 다른 분자에 대하여 어떠한 유의한 결합을 나타내지 않을 것이고, 예를 들어 본원에 상세화된 것들 외에 임의의 다른 분자와 약 30% 미만, 바람직하게는 20%, 10% 또는 1% 교차-반응성을 갖는 상황을 지칭하는데 일반적으로 사용된다.

[0238] 숙주 동물의 면역화 및 하이브리도마 기술

[0239] 한 실시양태에서, 본 발명은 탄수화물 항원 (예를 들어, 글로보 H)에 특이적으로 결합하는 항체를 발현하는 하이브리도마를 제조하기 위한 방법을 제공한다. 방법은 하기 단계를 함유한다: 탄수화물 항원 (예를 들어, 글로보 H)을 포함하는 조성물로 동물을 면역화시키는 단계; 동물로부터 비장세포를 단리하는 단계; 비장세포로부터 하이브리도마를 생성하는 단계; 및 글로보 H에 특이적으로 결합하는 항체를 생산하는 하이브리도마를 선택하는 단계. 문헌 [Kohler and Milstein, Nature, 256: 495, 1975. Harlow, E. and Lane, D. Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1988].

[0240] 한 실시양태에서, 탄수화물 항원은 마우스를 피하로 면역화시키는데 사용된다. 1개 이상의 부스트가 주어질 수 있거나, 그렇지 않을 수 있다. 혈장에서의 항체의 역가는 예를 들어, ELISA (효소-연결된 면역흡착 검정) 또는 유동 세포측정법에 의해 모니터링될 수 있다. 충분한 역가의 항-탄수화물 항원 항체를 갖는 마우스가 융합에 사용된다. 마우스는 희생 및 비장의 제거 전 3일에 항원으로 부스팅될 수 있거나, 그렇지 않을 수 있다. 마우스 비장세포를 단리하고, PEG로 마우스 골수종 세포주에 융합시킨다. 그 후, 생성된 하이브리도마를 항원-특이적 항체의 생산에 대해 스크리닝한다. 세포를 플레이팅한 후, 선택 배지에서 인큐베이션한다. 그 후, 개별 웰로부터의 상층액을 ELISA에 의해 인간 항-탄수화물 항원 모노클로날 항체에 대해 스크리닝한다. 항체 분비 하이브리도마를 재플레이팅하고, 다시 스크리닝하고, 항-탄수화물 항원 항체에 대해 여전히 양성인 경우에, 한계 희석에 의해 서브클로닝할 수 있다.

[0241] 항-글로보 시리즈 항원 항체에 대한 예시적인 폴리클로날 항체는 혈청 내 목적하는 항체의 증가에 대하여 검사하는 면역화된 포유동물의 혈액을 수집함으로써, 및 임의의 통상의 방법에 의해 혈액으로부터 혈청을 분리함으로써 제조될 수 있다. 폴리클로날 항체는 폴리클로날 항체를 함유하는 혈청, 뿐만 아니라, 혈청으로부터 단리될 수 있는 폴리클로날 항체를 함유하는 분획을 포함한다.

[0242] 폴리클로날 항체는 일반적으로 숙주 동물 (예를 들어, 토끼, 마우스, 말, 또는 염소)에서 관련 항원 및 아주반트의 다중 피하 (sc) 또는 복강내 (ip) 주사에 의해 유발된다. 이관능성 또는 유도체화 작용제, 예를 들어, 말레이미도벤조일 술포숙신이미드 에스테르 (시스테인 잔기를 통한 접합), N-히드록시숙신이미드 (라이신 잔기를 통한 접합), 글루타르알데히드, 숙신산 무수물, SOCl<sub>2</sub> 등을 사용하여, 면역화될 종에서 면역원성인 단백질, 예를 들어 키홀 림펫 헤모시아닌, 혈청 알부민, 소 티로글로불린 또는 대두 트립신 억제제에 관련 항원을 접합시키는 것이 유용할 수 있다.

[0243] 임의의 포유동물 동물은 목적하는 항체를 생산하기 위해 항원에 의해서 면역화될 수 있다. 일반적으로, 설치목, 토끼목 또는 영장류의 동물이 사용될 수 있다. 설치목의 동물은 예를 들어 마우스, 래트 및 햄스터를 포함한다. 토끼목의 동물은 예를 들어 토끼를 포함한다. 영장류의 동물은 예를 들어 협비원류(Catarrhini) 원숭이 (구세계 원숭이) 예컨대 마카카 파시쿨라리스, 레서스 원숭이, 개코원숭이 및 침팬지를 포함한다.

[0244] 항원에 의한 동물의 면역화 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 항원의 복강내 주사 또는 피하 주사가 포유동물의 면역화를 위한 표준 방법이다. 보다 구체적으로, 항원이 적절한 양의 포스페이트 완충 염수 (PBS), 생리 염수 등에 희석되고 현탁될 수 있다. 원하는 경우에, 항원 현탁액은 표준 아주반트, 예컨대 프로인트 완전 아주반트의 적절한 양과 혼합되고, 예멸전으로 만들어진 다음, 포유동물 동물에게 투여될 수 있다. (각각 토끼 또는 마우스에 대해) 1 mg 또는 1 µg의 펩티드 또는 접합체를 3 부피의 프로인트 불완전 아주반트와 조합함으로써, 동물을 항원, 면역원성 접합체 또는 유도체에 대해 면역화시킬 수 있다.

- [0245] 동물은 역가가 정체 상태를 유지할 때까지 4 내지 21일마다 적절한 양의 프로인트 불완전 아주반트와 혼합된 항원을 여러 번 투여함으로써 상승될 수 있다. 프로인트 완전 아주반트 내의 펩티드 또는 접합체를 원래 양의 1/5 내지 1/10으로 다중 부위에 피하로 주사하여 동물을 부스팅시킨다. 7 내지 14일 후, 동물에서 채혈하여, 혈청을 항체 역가에 대해 검정한다. 적절한 담체가 또한 면역화를 위해 사용될 수 있다. 상기와 같이 면역화 후에, 혈청이 목적하는 항체 양의 증가에 대하여 표준 방법에 의해 검사된다. 바람직하게는, 상이한 단백질에 접합되었고/거나 상이한 가교 시약을 통해 접합되었으나 동일한 항원의 접합체로 동물을 부스팅한다. 접합체는 또한 재조합 세포 배양에서 단백질 용합체로서 제조될 수 있다. 또한, 명반과 같은 응집제를 적합하게 사용하여 면역 반응을 증진시킨다.
- [0246] 일부 실시양태에서, 항체는 통상적인 하이브리도마 기술에 의해 제조될 수 있다. 문헌 [Kohler et al., Nature, 256:495 (1975)]. 하이브리도마 방법에서, 마우스 또는 다른 적절한 숙주 동물, 예컨대 햄스터 또는 토끼는 면역화에 사용된 단백질에 특이적으로 결합할 수 있는 항체를 생산하거나 생산할 수 있는 림프구를 유도하기 위해 상기 기재된 바와 같이 면역화된다. 대안적으로, 림프구를 시험관내에서 면역화시킬 수 있다.
- [0247] 모노클로날 항체를 제조하기 위해, 면역 세포는 항원에 의해서 면역화된 포유동물로부터 수집되고, 상기 기재된 바와 같이 혈청 내 목적하는 항체의 증가된 수준을 확인하고, 세포 융합에 적용한다. 세포 융합에 사용된 면역 세포는 바람직하게는 비장으로부터 취득된다. 상기 면역세포와 융합될 다른 바람직한 모 세포는 예를 들어 포유동물의 골수종 세포, 및 보다 바람직하게는 약물에 의해 융합된 세포를 선택하기 위한 획득된 특성을 갖는 골수종 세포를 포함한다.
- [0248] 바람직한 골수종 세포는 효율적으로 융합하고, 선택된 항체-생산 세포에 의한 항체의 안정적인 높은 수준의 생산을 지지하고, 배지, 예컨대 HAT 배지에 민감한 세포이다. 이들 중에, 바람직한 골수종 세포주는 뮤린 골수종 세포주, 예컨대 솔크 인스티튜트 셀 디스트리뷰션 센터(Salk Institute Cell Distribution Center, 미국 캘리포니아주 샌디에고)로부터 입수가 가능한 MOPC-21 및 MPC-11 마우스 종양으로부터 유래된 것, 및 아메리칸 타입 컬처 콜렉션(미국 메릴랜드주 록빌)으로부터 입수가 가능한 SP-2 세포이다. 인간 골수종 및 마우스-인간 이종골수종 세포주는 또한 인간 모노클로날 항체의 생산에 대해 기재되었다 (Kozbor, J. Immunol., 133:3001 (1984); Brodeur et al., Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, pp. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987)).
- [0249] 상기 면역세포 및 골수종 세포는 공지된 방법 예를 들어, 밀스타인(Milstein) 등의 방법에 따라 융합될 수 있다 (Galfre et al., Methods Enzymol. 73:3-46, 1981). 림프구는 하이브리도마 세포를 형성하기 위해 적합한 융합제, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜을 사용하여 골수종 세포와 융합된다 (Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, pp.59-103 (Academic Press, 1986)). 세포 융합에 의해 취득된 생성된 하이브리도마는 표준 선택 배지, 예컨대 HAT 배지 (하이포크산틴, 아미노프테린 및 티미딘 함유 배지)에서 그들을 배양함으로써 선택될 수 있다. 세포 배양은 전형적으로 HAT 배지에서 목적하는 하이브리도마 (비-융합된 세포)를 제외하고 모든 다른 세포가 사멸하도록 하기에 충분한 시간인 수일 내지 수주 동안 계속된다. 이어서, 표준 한계 회석을 수행하여 목적하는 항체를 생산하는 하이브리도마 세포를 스크리닝하고 클로닝한다.
- [0250] 이와 같이 제조된 하이브리도마 세포는, 바람직하게는 융합되지 않은 모 골수종 세포의 성장 또는 생존을 억제하는 1종 이상의 물질을 함유하는 적합한 배양 배지에 시딩하여 성장시킨다. 예를 들어, 모 골수종 세포에 효소 하이포크산틴 구아닌 포스포리보실 트랜스퍼라제 (HGPRT 또는 HPRT)가 결여된 경우에, 하이브리도마를 위한 배양 배지는 전형적으로 하이포크산틴, 아미노프테린 및 티미딘을 포함하며 (HAT 배지), 이러한 물질은 HGPRT-결핍 세포의 성장을 방지한다.
- [0251] 하이브리도마 세포가 성장되는 배양 배지를 항원에 대해 지시된 모노클로날 항체의 생산에 대해 검정한다. 바람직하게는, 하이브리도마 세포에 의해 생산된 모노클로날 항체의 결합 특이성을 면역침전에 의해 또는 시험관내 결합 검정에 의해 결정한다. 효소-연결된 면역흡착 검정 (ELISA), 효소 면역검정 (EIA), 방사선면역검정 (RIA) 및/또는 면역형광에서 흡광도의 측정은 본 발명의 항체의 항원 결합 활성을 측정하는데 사용될 수 있다. ELISA에서, 본 발명의 항체를 플레이트 상에 고정시키고, 본 발명의 단백질을 플레이트에 적용한 다음, 목적하는 항체를 함유하는 샘플, 예컨대 항체 생산 세포 또는 정제된 항체의 배양물 상청액을 적용한다. 이어서, 1차 항체를 인식하고, 효소 예컨대 알칼리성 포스파타제로 표지된 2차 항체를 적용하고, 플레이트를 배양시킨다. 다음에, 세척 후에, 효소 기질, 예컨대 p-니트로페닐 포스페이트를 플레이트에 첨가하고 흡광도를 측정하여 샘플의 항원 결합 활성을 평가한다. 단백질의 단편, 예컨대 C-말단 또는 N-말단 단편이 이 방법에 사용될 수 있다.

- [0252] 상기 기재된 것들을 포함하는 임의의 통상적인 방법을 적용하여, 본원에 기재된 에피토프에 결합하는 항체를 생산하는 하이브리도마 세포를 확인하고 추가적 특징화를 위해 선택할 수 있다.
- [0253] 목적하는 특이성, 친화도 및/또는 활성의 항체를 생산하는 하이브리도마 세포를 확인한 후, 클론을 한계 희석 절차에 의해 서브클로닝하고, 표준 방법에 의해 성장시킬 수 있다 (Goding, *Monoclonal Antibodies: Principles and Practice*, pp.59-103 (Academic Press, 1986)). 이러한 목적에 적합한 배양 배지는, 예를 들어 D-MEM 또는 RPMI-1640 배지를 포함한다. 서브클론에 의해 분비된 모노클로날 항체는 통상의 이뮤노글로불린 정제 절차, 예컨대 예를 들어 단백질 A-세파로스, 히드록실아파타이트 크로마토그래피, 겔 전기영동, 투석 또는 친화성 크로마토그래피에 의해 배양 배지, 복수액 또는 혈청으로부터 적합하게 분리한다.
- [0254] 추가로, 하이브리도마 세포는 동물에서 복수 종양으로서 생체내 성장할 수 있다. 예를 들어, 수득된 하이브리도마를 후속적으로 마우스의 복강에 이식할 수 있고 복수를 수확한다.
- [0255] 수득된 모노클로날 항체를 예를 들어 황산암모늄 침전, 단백질 A 또는 단백질 G 칼럼, DEAE 이온 교환 크로마토그래피, 또는 본 발명의 단백질을 커플링한 친화성 칼럼에 의해 정제할 수 있다. 본 발명의 항체는 본 발명의 단백질의 정제 및 검출을 위해 뿐만 아니라 본 발명의 단백질의 효능제 및 길항제의 후보로서 사용될 수 있다. 게다가 이 항체는 본 발명의 단백질과 관련된 질환을 위한 항체 치료에 적용될 수 있다.
- [0256] 활성 검정
- [0257] 본 발명의 항체는 관련 기술분야에 공지된 다양한 검정에 의해 그의 물리적/화학적 특성 및 생물학적 기능에 대해 특징화될 수 있다.
- [0258] 본 개시내용의 항체, 또는 그의 항원-결합 단편, 변이체 또는 유도체는 또한 항원에 대한 그의 결합 친화도의 관점에서 기재되거나 구체화될 수 있다. 탄수화물 항원에 대한 항체의 친화도는 임의의 적합한 방법을 사용하여 실험적으로 결정될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Berzofsky et al., "Antibody- Antigen Interactions," In *Fundamental Immunology*, Paul, W. E., Ed., Raven Press: New York, N.Y. (1984); Kuby, Janis *Immunology*, W. H. Freeman and Company: New York, N.Y. (1992)]; 및 본원에 기재된 방법 참조). 특정 항체-탄수화물 항원 상호작용의 측정된 친화도는 상이한 조건 (예를 들어, 염 농도, pH) 하에 측정시 달라질 수 있다. 따라서, 친화도 및 다른 항원-결합 파라미터 (예를 들어,  $K_D$ ,  $K_a$ ,  $K_d$ )의 측정은 바람직하게는 항체 및 항원의 표준화된 용액, 및 표준화된 완충제로 수행된다.
- [0259] 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 시험관내 및 생체내 치료, 예방, 및/또는 진단 유용성을 갖는다. 예를 들어, 이들 항체는 암을 치료, 억제, 재발 방지 및/또는 진단하기 위해 예를 들어 시험관내 또는 생체외에서 배양물 내의 세포에 또는 예를 들어 생체내에서 대상체에게 투여될 수 있다.
- [0260] 정제된 항체는 N-말단 서열분석, 아미노산 분석, 비-변성 크기 배제 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC), 질량 분광측정법, 이온 교환 크로마토그래피 및 과과인 소화를 포함하나 이에 제한되지 않는 일련의 검정에 의해 추가로 특징화될 수 있다.
- [0261] 필요에 따라, 항체를 그의 생물학적 활성에 대해 분석한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 항체를 그의 항원 결합 활성에 대하여 시험한다. 관련 기술분야에 공지되어 있으며 본원에 사용될 수 있는 항원 결합 검정은 웨스턴 블롯, 방사성면역검정, ELISA (효소 연결 면역흡착 검정), "샌드위치" 면역검정, 면역침전 검정, 형광 면역검정, 화학발광 면역검정, 나노입자 면역검정, 압타머 면역검정, 및 단백질 A 면역검정과 같은 기술을 사용하는 임의의 직접적 또는 경쟁적 결합 검정을 비제한적으로 포함한다.
- [0262] 용도
- [0263] 본 발명의 항체는, 예를 들어 시험관내, 생체외 및 생체내 치료 방법에서 사용될 수 있다. 본 발명의 항체는 시험관내, 생체외 및/또는 생체내에서 특정 항원 활성을 부분적으로 또는 완전하게 차단하는 길항제로서 사용될 수 있다. 더욱이, 본 발명의 항체의 적어도 일부는 다른 종으로부터의 항원 활성을 중화할 수 있다. 따라서, 본 발명의 항체는, 예를 들어, 항원을 함유하는 세포 배양물에서, 인간 대상체에서, 또는 본 발명의 항체가 교차-반응하는 항원을 갖는 다른 포유동물 대상체 (예를 들어 침팬지, 개코원숭이, 마모셋, 시노물구스 및 레서스, 돼지 또는 마우스)에서, 특정 항원 활성을 억제하는데 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 본 발명의 항체는 항원 활성이 억제되도록 항체를 항원과 접촉시킴으로써 항원 활성을 억제하기 위해 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 항원은 인간 단백질 분자이다.

- [0264] 본원에서 "투여하는"은 본 발명의 치료 조성물을 환자에게 제공하는 것을 지칭한다. 비제한적으로, 예로서, 조성물 투여, 예를 들어 주사는 정맥내 (i.v.) 주사, 피하 (s.c.) 주사, 피내 (i.d.) 주사, 복강내 (i.p.) 주사, 또는 근육내 (i.m.) 주사에 의해 수행될 수 있다. 하나 이상의 이러한 경로가 사용될 수 있다. 비경구 투여는 예를 들어, 볼루스 주사에 의해 또는 시간 경과에 따른 점진적 관류에 의한 것일 수 있다. 대안적으로 또는 공동으로, 투여는 경구 경로 또는 비강 경로에 의한 것일 수 있다. 추가적으로, 투여는 또한 볼루스의 외과적 침적 또는 의료 장치의 배치에 의한 것일 수 있다.
- [0265] 한 실시양태에서, 본 발명의 항체는 항원 활성이 유해한 장애를 앓고 있는 대상체에게 상기 대상체에서의 항원 활성이 억제되도록 본 발명의 항체를 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 항원을 억제하는 방법에 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 항원은 인간 단백질 분자이고 대상체는 인간 대상체이다. 대안적으로, 대상체는 본 발명의 항체가 결합하는 항원을 발현하는 포유동물일 수 있다. 또한 추가로, 대상체는 (예를 들어, 항원의 투여에 의해 또는 항원 트랜스진(transgene)의 발현에 의해) 항원이 도입된 포유동물일 수 있다. 본 발명의 항체는 치료 목적을 위해 인간 대상체에게 투여될 수 있다. 더욱이, 본 발명의 항체는 수의학적 용도를 위해 또는 인간 질환의 동물 모델로서 항체가 교차-반응하는 항원을 발현하는 비-인간 포유동물 (예를 들어, 영장류, 돼지 또는 마우스)에게 투여될 수 있다. 동물 모델과 관련하여, 이러한 동물 모델은 본 발명의 항체의 치료 효능을 평가하는 데 (예를 들어, 투여량 및 투여의 시간 경과를 시험하는 데) 유용할 수도 있다. 본 발명의 항체는 암, 근육 장애, 유비퀴틴-경로-관련 유전 장애, 면역/염증성 장애, 신경계 장애, 및 다른 유비퀴틴 경로-관련 장애를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 글로보 시리즈 항원 (글로보 H, SSEA-3, SSEA-4)의 비정상적 발현 및/또는 활성과 연관된 질환, 장애 또는 상태를 치료, 억제, 진행 지연, 재발 예방/지연, 개선, 또는 예방하는 데 사용될 수 있다.
- [0266] 특정 실시양태에서, 세포독성제와 결합된 본 발명의 항체를 포함하는 면역접합체가 환자에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 그것이 결합된 면역접합체 및/또는 항원은 글로보 시리즈 항원과 연관된 그의 세포 표면 상의 하나 이상의 단백질을 발현하는 세포에 의해 내재화되고, 결과적으로 그것이 연관된 표적 세포를 사멸시키는 것에 있어서 면역접합체의 치료 효능을 상승시킨다. 한 실시양태에서, 세포독성제는 표적 세포 내의 핵산을 표적으로 하거나 방해한다. 이러한 세포독성제의 예는 본원에서 언급된 임의의 화학요법제 (예컨대, 메이탄시노이드 또는 칼리케아미신), 방사성 동위원소, 또는 리보뉴클레아제 또는 DNA 엔도뉴클레아제를 포함한다.
- [0267] 본 발명의 항체는 요법에서 단독으로 또는 다른 조성물과 함께 사용될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 항체는 또 다른 항체, 및/또는 아주반트/치료제 (예를 들어, 스테로이드)와 함께 공-투여될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 항체는 치료 계획에서, 예를 들어 암, 근육 장애, 유비퀴틴-경로-관련 유전 장애, 면역/염증 장애, 신경계 장애, 및 다른 유비퀴틴 경로-관련 장애를 포함하는, 본원에 기재된 임의의 질환을 치료함에 있어서 항-염증제 및/또는 방부제와 조합될 수 있다. 상기 언급된 이러한 조합 요법은 조합 투여 (여기서 2종 이상의 작용제가 동일 또는 개별 제제에 포함됨) 및 개별 투여를 포함하고, 이 경우에 본 발명 항체는 보조 요법 또는 요법들의 투여 전 및/또는 후에 투여될 수 있다.
- [0268] 본 발명의 항체 (및 보조 치료제)는 비경구, 피하, 복강내, 폐내 및 비강내, 및 원한다면 국부 치료용의 병변내 투여를 포함하는 임의의 적합한 수단에 의해 투여될 수 있다. 비경구 주입은 근육내, 정맥내, 동맥내, 복강내 또는 피하 투여를 포함한다. 또한, 항체는 특히 항체의 용량을 감소시킨 펄스 주입에 의해 적합하게 투여된다. 투여는 부분적으로 투여가 단기적인지 아니면 만성적인지에 따라 임의의 적합한 경로, 예를 들어 주사, 예컨대 정맥내 또는 피하 주사에 의해 이루어질 수 있다.
- [0269] 치료 용도
- [0270] 치료 유효량의 본원에 기재된 하나 이상의 항체를 포함하는 조성물을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 치료 방법이 본원에 기재된다.
- [0271] 일부 실시양태에서, 치료를 필요로 하는 대상체 (예를 들어, 인간 환자)는 암으로 진단되거나, 암을 갖는 것으로 의심되거나, 또는 암에 대한 위험이 있다. 암의 예는 육종, 피부암, 백혈병, 림프종, 뇌암, 폐암, 유방암, 구강암, 식도암, 위암, 간암, 담관암, 췌장암, 결장암, 신장암, 자궁경부암, 난소암 및 전립선암을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 암은 육종, 피부암, 백혈병, 림프종, 뇌암, 폐암, 유방암, 난소암, 전립선암, 결장암 또는 췌장암이다. 일부 바람직한 실시양태에서, 암은 뇌암 또는 다형성 교모세포종 (GBM) 암이다.
- [0272] 바람직한 실시양태에서, 항체는 글로보 시리즈 항원-발현 암 세포를 표적화할 수 있다. 일부 실시양태에서, 항

체는 암 세포 상의 글로보 시리즈 항원을 표적화할 수 있다. 일부 실시양태에서, 항체는 암에서 글로보 시리즈 항원을 표적화할 수 있다.

- [0273] 치료는 종양 크기의 감소, 악성 세포의 제거, 전이의 방지, 재발의 방지, 과종성 암의 감소 또는 사멸, 생존의 연장 및/또는 종양 암 진행 시간의 연장을 생성한다.
- [0274] 일부 실시양태에서, 치료는 상기 항체 투여 전에, 그 동안에, 또는 그 후에 상기 대상체에게 추가의 요법을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 추가의 요법은 화학요법제에 의한 치료다. 일부 실시양태에서, 추가의 요법은 방사선 요법이다.
- [0275] 본 발명의 방법은 조기 종양을 치료 및 예방하는 데에 특히 유리하므로, 보다 진행된 병기로의 진행을 방지하여 진행성 암과 연관된 이환율 및 사망률을 감소시킨다. 본 발명의 방법은 또한 예를 들어 원발성 종양의 제거 후에 지속되는 휴면 종양과 같은 종양의 재발 또는 종양의 재성장을 방지하거나, 또는 종양의 발생을 감소시키거나 방지하는데 유리하다.
- [0276] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 예를 들어 증가된 글로보 H, SSEA-3 및/또는 SSEA-4 발현을 특징으로 하는 암의 치료 또는 예방에 유용하다. 일부 실시양태에서 암은 암 줄기 세포를 포함한다. 일부 실시양태에서, 암은 전-암 및/또는 악성 암 및/또는 요법 저항성 암이다. 일부 실시양태에서, 암은 뇌암이다.
- [0277] 본원에 기재된 방법에 의해 치료될 대상체는 포유동물, 보다 바람직하게는 인간일 수 있다. 포유동물은 농장 동물, 스포츠 동물, 애완동물, 영장류, 말, 개, 고양이, 마우스 및 래트를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 치료를 필요로 하는 인간 대상체는 육종, 피부암, 백혈병, 림프종, 뇌암, 폐암, 유방암, 구강암, 식도암, 위암, 간암, 담관암, 췌장암, 결장암, 신장암, 자궁경부암, 난소암 및 전립선암을 포함하나 이에 제한되지는 않는 암을 갖거나, 암에 대한 위험이 있거나, 암을 갖는 것으로 의심되는 환자일 수 있다. 암을 갖는 대상체는 일상적 의료 검진에 의해 확인할 수 있다.
- [0278] 본원에 사용된 "유효량"은 단독으로 또는 하나 이상의 다른 활성 작용제와 조합되어 대상체에 대한 치료 효과를 부여하는데 요구되는 각각의 활성제의 양을 지칭한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자가 인식할 바와 같이, 유효량은 치료될 특정 상태, 상태의 중증도, 연령, 신체 상태, 체격, 성별 및 체중을 포함하는 개별적인 환자 파라미터, 치료 지속기간, (존재하는 경우) 공동 요법의 성질, 특정 투여 경로, 및 건강 진료의 지식 및 전문기술 내에 속하는 기타 인자에 따라 바뀐다. 이들 인자는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있고, 불과 상용 실험으로 다루어질 수 있다. 개별 성분 또는 그의 조합의 최대 용량, 즉 타당한 의학적 판단에 따른 가장 높은 안전한 용량이 사용되는 것이 일반적으로 바람직하다. 그러나, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 환자가 의학적 이유, 심리적 이유 또는 실질적으로 임의의 다른 이유로 보다 낮은 용량 또는 허용가능한 용량을 요구할 수 있음을 이해할 것이다.
- [0279] 본원에 사용된 용어 "치료하는"은 하나 이상의 활성제를 포함하는 조성물을 암, 암의 증상, 또는 암에 대한 소인이 있는 대상체에게 이러한 암, 암의 증상, 또는 암에 대한 소인을 치유하거나, 고치거나, 완화시키거나, 경감시키거나, 변경시키거나, 구제하거나, 호전시키거나, 개선하거나, 이에 영향을 미칠 목적으로 적용 또는 투여하는 것을 지칭한다.
- [0280] 암의 "발병" 또는 "진행"은 암의 초기 징후 및/또는 그 후의 진행을 의미한다. 암의 발병은 관련 기술분야에 널리 공지된 표준 임상 기술을 사용하여 검출되고 평가될 수 있다. 그러나, 발병은 또한 검출불가능할 수 있는 진행을 지칭한다. 본 개시내용의 목적을 위해, 발병 또는 진행은 증상의 생물학적 과정을 지칭한다. "발병"은 발생, 재발, 및 개시를 포함한다. 본원에 사용된 암의 "개시" 또는 "발생"은 초기 개시 및/또는 재발을 포함한다.
- [0281] 치료될 질환의 유형 또는 질환 부위에 따라, 의학 분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 방법을 사용하여 제약 조성물을 대상체에게 투여할 수 있다. 이러한 조성물은 다른 통상적인 경로를 통해 또한 투여될 수 있고, 예를 들어, 경구로, 비경구로, 흡입 스프레이에 의해, 국소적으로, 직장으로, 비강으로, 협측으로, 질로, 또는 이식 저장소를 통해 투여될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "비경구"는 피하, 피내, 정맥내, 근육내, 관절내, 동맥내, 활막내, 흉골내, 척수강내, 병변내, 및 두개내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 추가적으로, 주사가 가능한 데포 투여 경로를 통해, 예컨대 1-, 3-, 또는 6-개월 데포 주사가 가능한 또는 생분해성 물질 및 방법을 사용하여 이를 대상체에게 투여할 수 있다.
- [0282] 주사가 가능한 조성물은 다양한 담체 예컨대 식물성 오일, 디메틸아세트아미드, 디메틸포름아미드, 에틸 락테이트, 에틸 카르보네이트, 이소프로필 미리스테이트, 에탄올 및 폴리올 (글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리에틸렌

글리콜 등)을 함유할 수 있다. 정맥내 주사의 경우, 수용성 항체가 점적 방법에 의해 투여될 수 있고, 이에 의해 항체 및 생리학상 허용되는 부형제를 함유하는 제약 제제가 주입된다. 생리학상 허용되는 부형제는, 예를 들어, 5% 텍스트로스, 0.9% 염수, 링거액 또는 다른 적합한 부형제를 포함할 수 있다. 근육내 제제, 예를 들어, 적합한 가용성 염 형태의 항체의 멸균 제제가 제약 부형제 예컨대 주사용수, 0.9% 염수, 또는 5% 글루코스 용액에 용해되어 투여될 수 있다.

[0283] 예시적인 치료 조성물 (본원에서 제약 조성물로서 또한 언급됨)은 일반적으로 제약상 허용되는 담체를 포함한다. 본원에 사용된 어휘 "제약상 허용되는 담체"는 제약 투여와 상용성인, 용매, 분산 매질, 코팅, 항박테리아제 및 항진균제, 등장화제 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 보충 활성 화합물이 또한 조성물 내로 혼입될 수 있다. 제약 조성물은 그의 의도된 투여 경로와 상용성이도록 제제화된다. 투여 경로의 예는 비경구, 예를 들어 정맥내, 피내, 피하, 근육내, 동맥내, 경구 (예를 들어, 흡입), 경피 (국소), 경점막, 및 직장 투여를 포함한다. 비경구, 피내 또는 피하 적용에 사용되는 용액 또는 현탁액은 하기 성분을 포함할 수 있다: 멸균 회석제 예컨대 주사용수, 염수 용액, 포스페이트 완충 염수, 트리스-완충 염수, 고정 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매; 항박테리아제 예컨대 벤질 알콜 또는 메틸 파라벤; 항산화제 예컨대 아스코르브산 또는 중아황산나트륨; 킬레이트화제 예컨대 에틸렌디아민테트라아세트산; 완충제 예컨대 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트; 및 장성 조절제 예컨대 염화나트륨 또는 텍스트로스. pH 값은 산 또는 염기, 예컨대 염산 또는 수산화나트륨에 의해 조정될 수 있다. 비경구 제제는 애플, 일회용 시린지, 또는 유리 또는 플라스틱으로 제조된 다중 용량 바이알에 밀봉될 수 있다.

[0284] 주사용으로 적합한 예시적인 제약 조성물은 멸균 수용액 (수용성인 경우) 또는 분산액 및 멸균 주사가 가능한 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 정맥내 투여를 위해, 적합한 담체는 생리 염수, 정박테리아수, 크레모포르(Cremophor) EL® (바스프(BASF), 뉴저지주 파시파니) 또는 포스페이트 완충 염수 (PBS)를 포함한다. 모든 경우에, 조성물은 멸균되어야 하고 용이한 시린지성이 존재하는 정도로 유체여야 한다. 조성물은 제조 및 저장 조건 하에 안정적이어야 하며, 미생물, 예컨대 박테리아 및 진균의 오염 작용으로부터 보존되어야 한다. 담체는, 예를 들어 물, 에탄올, 폴리에틸 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 그의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 예를 들어, 코팅, 예컨대 레시틴을 사용함으로써, 분산액의 경우에 요구되는 입자 크기를 유지함으로써, 계면활성제를 사용함으로써, 적절한 유동성을 유지할 수 있다. 미생물의 작용의 방지는 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르브산, 티메로살 등에 의해 달성될 수 있다. 다수의 경우에서, 등장화제, 예를 들어, 당, 폴리알콜 예컨대 만니톨, 소르비톨, 또는 염화나트륨을 조성물 중에 포함하는 것이 바람직할 것이다. 주사가 가능한 조성물의 지속 흡수는 흡수를 지연시키는 작용제, 예를 들어, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 조성물 중에 포함함으로써 이루어질 수 있다.

[0285] 예시적인 멸균 주사가 가능한 용액은 활성 화합물을 요구되는 양으로 적절한 용매 중에 상기 열거된 성분 중 하나 또는 그의 조합과 혼입시키고, 필요에 따라, 이어서 여과 멸균함으로써 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산액은 활성 화합물을 염기성 분산 매질 및 상기 열거된 것으로부터의 요구되는 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클 내에 혼입시킴으로써 제조된다. 멸균 주사가 가능한 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우에는, 제조 방법은 활성 성분 및 임의의 추가적인 목적하는 성분의 사전에 멸균-여과된 용액으로부터 그의 분말을 제공하는 진공 건조 및 동결-건조를 포함한다.

[0286] 예시적인 경구 조성물은 일반적으로 불활성 회석제 또는 식용 담체를 포함한다. 경구 치료적 투여의 목적을 위해, 활성 화합물은 부형제와 혼입될 수 있고, 정제, 트로키 또는 캡슐, 예를 들어 젤라틴 캡슐의 형태로 사용될 수 있다. 경구 조성물은 또한 구강세정제로서의 사용을 위해 유체 담체를 사용하여 제조될 수 있다. 제약상 상용성인 결합제, 또는 아주반트 물질이 조성물의 일부로서 포함될 수 있다. 정제, 환제, 캡슐, 트로키 등은 하기 성분 또는 유사한 성질의 화합물 중 임의의 것을 함유할 수 있다: 결합제 예컨대 미세결정질 셀룰로스, 트라가칸트 검 또는 젤라틴; 부형제 예컨대 전분 또는 락토스, 붕해제 예컨대 알긴산, 프리모겔(Primogel) 또는 옥수수 전분; 윤활제 예컨대 스테아르산마그네슘 또는 스테로테스(sterotes); 활택제 예컨대 콜로이드성 이산화규소; 감미제 예컨대 수크로스 또는 사카린; 또는 향미제 예컨대 페퍼민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지 향미제.

[0287] 게다가, 경구 투여를 위한 본 발명의 예시적인 제제는 제약상 허용되는 부형제, 예컨대 결합제 (예를 들어, 예비젤라틴화 옥수수 전분, 폴리비닐피롤리돈 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로스); 충전제 (예를 들어, 락토스, 미세결정질 셀룰로스 또는 인산수소칼슘); 윤활제 (예를 들어, 스테아르산마그네슘, 활석 또는 실리카); 붕해제 (예를 들어, 감자 전분 또는 소듐 스타치 글리콜레이트); 또는 습윤제 (예를 들어, 소듐 라우릴 술페이트)를 사

용하여 통상의 수단에 의해 제조된, 예를 들어 정제 또는 캡슐의 형태를 취할 수 있다. 정제는 관련 기술분야에 널리 공지된 방법에 의해 코팅될 수 있다. 본 발명의 조성물은 또한, 예를 들어, 폴리-글리콜산/락트산(PGLA)으로부터 제작된 마이크로구체 또는 마이크로캡슐 내에 도입될 수 있다 (미국 특허 번호 5,814,344; 5,100,669 및 4,849,222; PCT 공개 번호 WO 95/11010 및 WO 93/07861 참조). 경구 투여를 위한 액체 제제는 예를 들어, 용액, 시럽, 에멀전 또는 현탁액의 형태를 취할 수 있거나, 또는 사용 전에 물 또는 다른 적합한 비히클에 의한 재구성을 위한 건조 생성물로서 제공될 수 있다. 이러한 액체 제제는 제약상 허용되는 첨가제 예컨대 현탁화제 (예를 들어, 소르비톨 시럽, 셀룰로스 유도체 또는 수소화 식용 지방); 유화제 (예를 들어, 레시틴 또는 아카시아); 비-수성 비히클 (예를 들어, 아몬드 오일, 유성 에스테르, 에틸 알콜 또는 분별화 식물성 오일); 및 보존제 (예를 들어, 메틸 또는 프로필-p-히드록시벤조에이트 또는 소르브산)를 사용하여 통상적인 수단에 의해 제조될 수 있다. 제제는 또한 적절한 경우에 완충 염, 향미제, 착색제 및 감미제를 함유할 수 있다. 경구 투여를 위한 제제는 활성 화합물의 제어 방출을 제공하도록 적합하게 제제화될 수 있다.

[0288] 흡입에 의한 투여 또는 비강 투여를 위해, 예시적인 화합물/제제는 적합한 추진제, 예를 들어 가스, 예컨대 이산화탄소를 함유하는 가압 용기 또는 분배기, 또는 네블라이저로부터 에어로졸 스프레이의 형태로 전달될 수 있다.

[0289] 전신 투여는 또한 경점막 또는 경피를 통한 것일 수 있다. 경점막 또는 경피 투여의 경우, 투과될 장벽에 적절한 침투제가 제제에 사용된다. 이러한 침투제는 일반적으로 관련 기술분야에 공지되어 있고, 예를 들어, 경점막 투여의 경우, 세제, 담즙 염, 및 푸시드산 유도체를 포함한다. 경점막 투여는 비강 스프레이 또는 좌제의 사용을 통해 달성될 수 있다. 경피 투여의 경우, 활성 화합물은 일반적으로 관련 기술분야에 공지된 바와 같은 연고, 살브, 겔, 또는 크림으로 제제화된다. 화합물은 또한 좌제 (예를 들어, 통상적인 좌제 베이스, 예컨대 코코아 버터 및 다른 글리세리드를 가짐) 또는 직장 전달을 위한 정제 관장제의 형태로 제조될 수 있다.

[0290] 실행에 따라, 활성 화합물은 화합물이 신체로부터 급속 제거되는 것을 방지할 담체를 사용하여, 예컨대 이식물 및 마이크로캡슐화 전달 시스템을 포함하는 제어 방출 제제로 제조된다. 생분해성, 생체적합성 중합체, 예컨대 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르 및 폴리락트산이 사용될 수 있다. 이러한 제제의 제조 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 물질은 또한 상업적으로 입수될 수 있다. 리포솜 현탁액 (세포-특이적 항원에 대한 모노클로날 항체를 갖는 감염 세포를 표적으로 하는 리포솜 포함)이 또한 제약상 허용되는 담체로서 사용될 수 있다. 이들은, 예를 들어, 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 번호 4,522,811에 기재된 바와 같은, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0291] 경구 또는 비경구 조성물을 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 투여 단위 형태로 제제화하는 것이 유리하다. 본원에 사용된 바와 같은 투여 단위 형태는 치료될 대상체에 대한 단위 투여량으로서 적합한 물리적 이산 단위를 지칭하며; 각각의 단위는 요구되는 제약 담체와 함께 목적하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 미리 결정된 양의 활성 화합물을 함유한다.

[0292] 본 발명의 제약 제제는 비경구로, 즉 정맥내 (i.v.), 피하 (s.c.), 복강내 (i.p.), 근육내 (i.m.), 진피하 (s.d.), 또는 피내 (i.d.) 투여에 의해, 예를 들어 볼루스 주사, 연속 주입, 또는 유전자총 (예를 들어, 벡터 백신, 예컨대 네이키드(naked) DNA 또는 RNA를 대상체에게 투여함)을 통한 직접 주사에 의해 전달될 수 있다. 주사를 위한 제제는 단위 투여 형태, 예를 들어 앰플 또는 다중-투여 용기 (보존제가 첨가됨)로 제공될 수 있다. 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 부형제, 현탁액, 용액 또는 에멀전과 같은 형태를 취할 수 있으며, 제제화제, 예컨대 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산제를 함유할 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 사용 전에 적합한 비히클, 예를 들어 멸균 발열원 무함유 물로의 재구성을 위한 분말 형태일 수 있다.

[0293] 투여량: 이러한 치료 조성물의 독성 및 치료 효능은, 예를 들어 LD<sub>50</sub> (집단의 50%에 치사성인 용량) 및 ED<sub>50</sub> (집단의 50%에서 치료상 유효한 용량)을 결정하기 위한 세포 배양물 또는 실험 동물에서의 표준 제약 절차에 의해 결정될 수 있다. 독성과 치료 효과 사이의 용량 비가 치료 지수이며, 이는 LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub> 비로 표현될 수 있다. 높은 치료 지수를 나타내는 치료 조성물이 바람직하다. 독성 부작용을 나타내는 화합물이 사용될 수 있지만, 이러한 화합물을 환부 부위에 대하여 표적화하여, 감염되지 않은 세포에 대한 잠재적인 손상을 최소화함으로써 부작용을 감소시키는 전달 시스템을 신중하게 설계해야 한다.

[0294] 세포 배양 검정 및 동물 연구로부터 수득되는 데이터는 인간에 사용하기 위한 투여량 범위를 설정하는데 사용될 수 있다. 이러한 화합물의 투여량은 바람직하게는 독성이 거의 없거나 전혀 없는 ED<sub>50</sub>을 포함하는 순환 농도의

범위 내에 있다. 투여량은 사용되는 투여 형태 및 이용되는 투여 경로에 따라 이 범위 내에서 달라질 수 있다. 본 개시내용의 방법에 사용되는 임의의 화합물에 대하여, 치료 유효 용량은 세포 배양 검정으로부터 초기에 추정될 수 있다. 세포 배양에서 결정된 IC<sub>50</sub> (즉, 증상의 반수-최대 억제를 달성하는 시험 화합물의 농도)을 포함하는 순환 혈장 농도 범위를 달성하는 용량이 동물 모델에서 설정될 수 있다. 이러한 정보는 인간에서 유용한 용량을 보다 정확하게 결정하는 데 사용될 수 있다. 혈장에서의 수준은, 예를 들어 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정될 수 있다.

[0295] 일부 실시양태에서, 치료 조성물의 치료 유효량 (즉, 유효 투여량)은 약 0.001 µg/kg 내지 약 250 g/kg, 0.01 µg/kg 내지 10 g/kg, 또는 0.1 µg/kg 내지 1.0 g/kg의 범위, 또는 약 또는 적어도: 0.001, 0.002, 0.003, 0.004, 0.005, 0.006, 0.007, 0.008, 0.009; 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09; 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 또는 250 그램 또는 마이크로그램/환자 체중 킬로그램, 또는 본원에 열거된 임의의 수치 사이의 임의의 범위, 또는 과도한 실험 없이 통상의 기술자에게 명백하고 그에 의해 이해될 다른 범위일 수 있다. 통상의 기술자는 질환 또는 장애의 중증도, 선행 치료, 대상체의 전반적 건강 또는 연령, 및 존재하는 다른 질환을 포함하나 이에 제한되지는 않는 특정 인자가 대상체를 효과적으로 치료하는 데 요구되는 투여량 및 시기에 영향을 미칠 수 있다는 것을 인지할 것이다.

[0296] 다른 실시양태에서, 치료 조성물 중 글로보 시리즈 모이어티의 치료 유효량 (즉, 유효 투여량)은 약 0.001 µg/kg 내지 약 250 g/kg, 0.01 µg/kg 내지 10 g/kg, 또는 0.1 µg/kg 내지 1.0 g/kg의 범위, 또는 약 또는 적어도: 0.001, 0.002, 0.003, 0.004, 0.005, 0.006, 0.007, 0.008, 0.009; 0.01, 0.02, 0.03, 0.04, 0.05, 0.06, 0.07, 0.08, 0.09; 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 또는 250 그램 또는 마이크로그램/환자 체중 킬로그램, 또는 본원에 열거된 임의의 수치 사이의 임의의 범위, 또는 과도한 실험 없이 통상의 기술자에게 명백하고 그에 의해 이해될 다른 범위일 수 있다. 통상의 기술자는 질환 또는 장애의 중증도, 선행 치료, 대상체의 전반적 건강 또는 연령, 및 존재하는 다른 질환을 포함하나 이에 제한되지는 않는 특정 인자가 대상체를 효과적으로 치료하는 데 요구되는 투여량 및 시기에 영향을 미칠 수 있다는 것을 인지할 것이다. 한 실시양태에서, 백신을 포함하는 제약상 허용되는 담체의 면역학적 유효량은 약 0.05, 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3, 0.35, 0.4, 0.45, 0.5, 0.55, 0.6, 0.65, 0.7, 0.75, 0.8, 0.85, 0.9, 0.95, 1.0, 1.25, 1.5, 1.75, 2.0, 2.25, 2.5, 2.75, 3.0, 3.25, 3.5, 3.75, 4.0, 4.25, 4.5, 4.75 내지 약 5.0 µg의 범위, 또는 본원에 나열된 임의의 수치 사이의 임의의 범위이다.

[0297] 일부 실시양태에서, 본 발명의 치료 조성물은 그를 필요로 하는 대상체 (예를 들어, 유방암과 같은 암을 갖는 대상체)에게, 평균적으로 무진행 생존 또는 전체 생존을 대조 위약, 예를 들어 포스페이트 완충 염수 위약에 비해, 약 또는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50일, 주, 개월, 또는 년 연장시키는 방법으로 투여된다.

[0298] 추가의 상술 없이도, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 상기 설명에 기초하여 본 발명을 그의 최대 범위까지 이용할 수 있을 것으로 여겨진다. 따라서, 하기 구체적 실시양태는 단지 예시적이며 어떠한 방식으로든 나머지의 본 개시내용을 제한하지 않는 것으로 해석되어야 한다. 본원에 인용된 모든 간행물은 본원에 언급된 목적 또는 대상을 위하여 참조로 포함된다.

[0299] 실시예

[0300] 실시예 1: 임상 샘플 수집

[0301] 항-글로보 시리즈 항원 인간 모노클로날 항체를 생성하기 위해, B 세포를 백신접종된 환자의 말초 혈액으로부터 분리하였다. 재발성 난소암 환자에 글로보 H-KLH 백신 (OBI-822/OBI-821)을 투여한 후, 혈액 샘플을 하기 분석

절차 동안 수집하였다.

- [0302] 실시예 2: 인간 단일 B 세포 분류 및 배양
- [0303] IgD<sup>-</sup>IgM<sup>-</sup>IgA<sup>-</sup> 기억 B 세포를 인간 말초 혈액으로부터 새롭게 단리하고, 형광-활성화 세포 분류기를 사용하여 웰 당 1개 세포의 밀도로 384-웰 조직 배양 플레이트 내로 플레이팅하였다. 분류된 B 세포를 자극하여 IgG를 분비시키고, 수일 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후에, B 세포 용해물 및 배양물 상청액을 개별적으로 수집하였다.
- [0304] 실시예 3: 항체 유전자의 증폭
- [0305] 글로보 H, SSEA-3 또는 SSEA-4 결합 클론을 수득함에 있어, Ig VH, Ig Vκ 또는 Ig Vλ를 코딩하는 유전자를 RT-PCR을 사용하여 B 세포 용해물로부터 회수하고, IgG 발현 벡터 내로 클로닝하였다. 재조합 항체를 포유동물 세포의 형질감염에 의해 발현시키고, 이를 사용하여 결합 특이성을 확인하거나 다른 기능적 검정을 실행하였다.
- [0306] 실시예 4: 글로보 H, SSEA-3 및 SSEA-4 결합 검정
- [0307] 항-글로보 시리즈 항원 인간 항체에 대해 스크리닝하기 위해, 분비된 IgG를 함유하는 배양물 상청액을 ELISA를 사용하여 글로보 H, SSEA-3 또는 SSEA-4 결합 특이성에 대해 검정하였다.
- [0308] 1. 시약/완충제 제조:
- [0309] A. 글로보 H-세라미드, 글로보 H-지질, SSEA-3-세라미드, SSEA-3-지질, SSEA-4-세라미드 및 SSEA-4-지질 분말을 에탄올 중에 용해시키고, -20℃에서 저장하였다. 항원 20 μg을 5 mL 에탄올에 첨가하고, 온화하게 혼합하였다.
- [0310] B. 각 웰 내로 코팅 항원 50 μL (0.2 μg의 항원/웰)를 첨가하였다. 마개를 덮고, 라벨링하고, 밤새 실온에서 인큐베이션하였다.
- [0311] C. 각 웰 내로 100 μL/웰의 차단 완충제 (시그마(Sigma), Cat#B6429)를 첨가하고, 30분 동안 실온에서 인큐베이션하였다.
- [0312] 2. 항원-코팅된 플레이트로의 배양물 상청액의 첨가
- [0313] A. 차단 절차 후에, 200 μL PBST 세척 완충제로 3회 세척하였다.
- [0314] B. 모든 희석된 시험 샘플 50 μL를 항원-코팅된/차단된 플레이트 내 상응하는 웰로 옮겼다.
- [0315] C. 플레이트를 1시간 동안 실온에서 인큐베이션하였다.
- [0316] D. 인큐베이션 후에, 200 μL PBST 세척 완충제로 3회 세척하였다.
- [0317] 3. 항원-코팅된 플레이트로의 2차 항체의 첨가
- [0318] A. 2차 항체 25 μL를 차단 완충제 4975 μL로 피펫팅하고, 온화하게 혼합하였다. (IgG 항체 검출을 위한 염소 항-인간 IgG-AP)
- [0319] B. 2차 항체 용액 50 μL를 첨가하고, 45분 동안 실온에서 인큐베이션하였다.
- [0320] C. 인큐베이션 후에, 200 μL 세척 완충제로 4회 세척하였다.
- [0321] D. 100 μL 기질 용액 (시그마, Cat#P7998)을 첨가하고, 37℃에서 20분 동안 인큐베이션하였다.
- [0322] E. 50 μL 정지 용액 (시그마, Cat#A5852)을 첨가하고 잘 혼합함으로써 반응을 정지시키고, 이어서 ELISA 플레이트 판독기 상에서 405 nm에서의 흡광도를 판독하였다.
- [0323] 4. 데이터 분석
- [0324] A. 컷오프 값 초과 판독결과를 제공하는 웰을 잠재적 글로보 시리즈 항원 결합 클론으로 규정하였다.
- [0325] B. 컷오프 값 = X + 0.1. (X는 음성 대조군의 평균 OD 값임).
- [0326] C. 대조군을 시험 샘플과 동일하게 처리하였다. 차이점은 양성 대조군이 양성 Ab로 알려진 1차 Ab를 갖는다는 것이다 (1차 항체로서 항-글로보 H, 항-SSEA-3, 항-SSEA-4 항체가 첨가되거나 IgG가 첨가되지 않은 것이 음성 대조군임).

[0327] D. 데이터를 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) 5 소프트웨어를 사용하여 만-휘트니(Mann-Whitney) 시험에 의해 통계적으로 분석하였다.

[0328] 5. 결과

[0329] 도 1은 20-2D, 31-2C 및 4-220가 글로보 H에 대해 보다 우수한 결합 친화도를 가진다는 것을 나타냈다. 도 2는 20-2D, 31-2C 및 F-8C가 SSEA-3에 대해 보다 우수한 결합 친화도를 가진다는 것을 나타냈다. 유사하게, 도 3은 20-2D, 31-2C 및 F-8C가 SSEA-4에 대해 보다 우수한 결합 친화도를 가진다는 것을 나타냈다. 게다가, 지질 접합된 글로보 시리즈 항원 (글로보 H, SSEA-3 및 SSEA-4)의 전체 결합 친화도는 세라미드 접합된 것보다 더 높았다. 하기 표에 글로보 시리즈 항원 (글로보 H, SSEA-3 및 SSEA-4)에 결합하는 인간 항체 클론의 Kd 값을 나타냈다.

[0330] 표 29. 글로보 H-세라미드 및 글로보 H-지질에 대한 인간 항체의 예시적인 kD 값

인간 항체	글로보 H-세라미드	글로보 H-지질
20-2D	1.7E-08 M	2.7E-09 M
31-2C	1.7E-08 M	1.3E-09 M
4-220	7.0E-08 M	3.6E-08 M
15-6J	6.6E-08 M	3.3E-09 M
23-12O	8.1E-08 M	2.7E-08 M
36-19H	9.9E-08 M	1E-09 M
15-20G	1.6E-07 M	1.8E-08 M
F-8C	6.1E-07 M	2.0E-09 M
21-6M	3.8E-07 M	5.8E-09 M
24-5D	4.6E-07 M	1.3E-08 M

[0331]

[0332] 표 30. SSEA-3-세라미드 및 SSEA-3-지질에 대한 인간 항체의 예시적인 kD 값

인간 항체	SSEA-3-세라미드	SSEA-3-지질
20-2D	2.0E-08 M	2.4E-09 M
31-2C	1.6E-08 M	2.1E-09 M
4-22O	3.3E-08 M	9.2E-09 M
15-6J	8.8E-08 M	4.3E-09 M
23-12O	9.4E-08 M	2.7E-08 M
36-19H	>2.6E-07 M	3.2E-08 M
15-20G	2.6E-07 M	2.5E-08 M
F-8C	2.6E-08 M	2.1E-09 M
21-6M	>2.6E-07 M	3.7E-07 M
24-5D	>2.6E-07 M	1.2E-07 M

[0333]

[0334] 표 31. SSEA-4-세라미드 및 SSEA-4-지질에 대한 인간 항체의 예시적인 kD 값

인간 항체	SSEA-4-세라미드	SSEA-4-지질
20-2D	5.2 E-08 M	3.6E-09 M
31-2C	2.2E-08 M	4.0E-09 M
4-22O	4.4E-08 M	3.1E-09 M
15-6J	7.0E-08 M	4.3E-09 M
23-12O	1.2E-07 M	1.1E-08 M
36-19H	>1.2E-07 M	1.6 E-08 M
15-20G	>1.2E-07 M	1.6E-07 M
F-8C	8.8E-08 M	2.9E-09 M
21-6M	>1.2E-07 M	>5.7E-07 M
24-5D	>1.2E-07 M	5.7E-07 M

[0335]

[0336]

달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어 및 임의의 두문자어는 본 발명의 분야에서 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 것들과 유사하거나 동등한 정보를 전달하는 임의의 조성물, 방법, 키트 및 수단을 사용하여 본 발명을 실시할 수 있지만, 정보 전달을 위한 바람직한 조성물, 방법, 키트 및 수단이 본원에 기재되어 있다.

[0337]

본원에 인용된 모든 참고문헌은 법이 허용하는 최대한으로 본원에 참조로 포함된다. 이들 참고문헌의 논의는 단지 그 저자들에 의해 이루어진 주장을 요약하기 위한 것으로 의도된다. 임의의 참고문헌 (또는 임의의 참고문헌의 일부분)이 관련된 선행 기술임을 인정하는 것은 아니다. 출원인은 임의의 인용된 참고문헌의 정확도 및 적절성에 대해 이의를 제기할 권리를 보유한다.

[0338] 서열 목록

서열 식별 번호	설명	서열
1	2-8M VH 뉴클레오티드 서열	CAGCTGCAGTTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGT GAAGCCTGCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCTCTGT CTCCGGTGGCTACGTCACCATCAAGGATAATTATTG GGTCTGGTTCCGCCAGTCCCCAGGGAAGGAGCCGG AGTGGATTGGGAGTATGTCTTATAGTGGGAATGCCT ACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGCCAGCATTT CCATAGACCGGTACAGGAACCAGTTCTCCCTGAGGT TGACTTCTGTGACCGCCGCAGACACGTCCATGTACT ACTGTGCGAGACGATCAGCAGCAGCTGGTGGGGGG AATGAATGGTTCGACCCCTGGGGCCAAGGAGCCCTT GTCACCGTCTCCTCA
2	2-8M VL 뉴클레오티드 서열	CAGTCTGCTTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCG GCCCCAGGACGGAAGGTCGACATCTCCTGCTCTGGA AGCACCTTCAATATTGGGAACAATTATGTGTCGTGG TACCGGCAGTCCCAGGAACAGCCCCCAAACCTCCTC ATTTATGACAATGATAAGCGACCCTCAGGCATTCTC GACCGATTCTCTGGCTCCAGGTTTCGGCACGTCAGCC ACCCTGGGCATCACCGGACTCCAGACTGACGACGA GGCCATTTACTGCGCAACATGGGATAACAGACT GGATGCTGTGGTTTTTCGGCGGGGGGACCGAGTTGAT CGTCCTT
3	2-8M VH 아미노산 서열	QLQLQESGPLVKPAETLSLTCSVSGGYVTIKDNYWV WFRQSPGKEPEWIGSMSYSGNAYYNPSLKSRAISIDR YRNQFSLRLTSVTAADTSMYYCARRSAAAGGGNEWF DPWGQALVTVSS
4	2-8M VL 아미노산 서열	QSALTQPPSVSAAAPGRKVDISCSGSTFNIGNNYVSWYR QFPGTAPKLLIYDNDKRPSGIPDRFSGSRFGTSATLGIT GLQTDDEAIYYCATWDNRDLAVVFGGGTELIVL
5	6-8N VH 뉴클레오티드 서열	GAGGTGCACCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGT AAACCCGGGGGGTCCCTTAGACTCTCCTGTTTCAGC CTCTGGCTTCGCTTTCACTACCGCCTGGATGACCTGG GCCCCCAGGCTCCAGGGAAGGGACTGGAATGGAT TGGCCTTATTTAAAAGCACAAATGATGGTGGGTCTAT AGACTACGCTGCACCCGTGCAAGGCAGATTCACCAT CTCAAGAGATGATTCAAAGAACACGATTTACCTCCA AATGAGCAGCCTCAAAGCCGAGGACTCAGCCGTCT ACTATTGTGCCACAAACGATGTTGTTTCGGCTTCGAG

[0339]

		GGGTTACCCCCCATACTTCTGTGGGGCCAGGGGA CCCTGATCACCGTCTCCTCA
6	6-8N VL 뉴클레오티드 서열	CAGCTTGACTGACTCAATCGCCCTAACCTCTGCCT CCCTGGGAGCCCCGGTCACACTCACCTGCACTCTGA GCAGTGGGCACCACAGCTACCCCGTCGCATGGCATC AGAAGCACCCAGAGAAGGGCCCTCGATACTTGATG AAGATTAACGGAGATGGCAGCCACACCAAGGGGGA CGGTATCCCTGATCGCTTCTCAGGCTCCAGCTCTGG GACTGGGCGCTATCTACCATCTCCAGCCTCCAGTC TGAGGATGAGGCTGACTATTACTGTCAGACCTGGGC CACTGGATGGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAACTGA CCGTCCTA
7	6-8N VH 아미노산 서열	EVHLLVESGGGLVNPGGSLRLSCSASGFAFTTAWMTW ARQAPGKGLEWIGLIKSTNDGGSIDYAAPVQGRFTISR DDSKNTIYLQMSSLKAEDSAVYYCATNDVVRLRGVTP PILLWGQGLTITVSS
8	6-8N VL 아미노산 서열	QLVLTQSPSTSASLGAPVTLTCTLSSGHHSYPVAWHQ KHPEKGPRLMKINGDGSHTKGDGIPDRFSGSSSGTGR YLTISSLQSEADYYCQTWATGWVFGGGTKLTVL
9	2-20G VH 뉴클레오티드 서열	GAGTTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAAAGTTGGTA AATCCGGGGGGTCCCTGAGACTCTCATGTGCAGCC TCTGGATTCACTTTCCTAACGCCTGGTTTAACTGGG TCCGCCAGACTCCAGGGAGGGGGCTGGAGTGGGTT GCCCCGATTAAGATCATTCTGACGGTGGGACAGCC GACTACGCTGCACCCGTGAAAGGCAGATTCACCGTC TCAAGGGATGATTCAGAGAACATGGTGTCTTGCAA ATGAACCGCTGCGTGCCGAGGACACAGCCGTTTAT TATTGACTACCTTGAGATTTATCACCCGTGGAC GTCTGGGGCCAGGGGACCACGGTCGCCGTCTCCTCA
10	2-20G VL 뉴클레오티드 서열	GATGTTGTGCTGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGTCCG TCACCCTTGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGT CCAGTCACAGCTCCCAAGAGATGATGAATACTCCT ACCTGAATTGGTTTCAGCAGAGGCCAGGCCAGTCTC CAAGGCGCCTAATTTATAGGGTTTCTAAGCGGGACT CTGGGGTCCCAGACAGATTCAGCGGCAGTGGGTCA GACACTTATTTCACTGACAATCAGCAGGGTGGAG GCTGAGGATGTTGGAGTTTATTACTGCATGCAAGGT ACATACTGGCCCGGGACGTTCCGGCCAAGGGACGAA GTTGGAATCGAGCGA
11	2-20G VH 아미노산 서열	ELQLVESGGKLVNPGGSLRLSCLASGFTFPNAWFNWF RQTPGRGLEWVARIKSHSDGGTADYAAPVKGRFTVSR DDSENMFVFLQMNRLRAEDTAVYYCTTLEIYHPVDVW GQGTTAVVSS
12	2-20G VL 아미노산 서열	DVVLTQSPLSLSVTLGQPASISCRSSHSLPRDDEYSYLN WFQQRPGQSPRRLIYRVSKRDSGVPDRFSGSGSDTYFT LTISRVEAEDVGVYYCMQGTYPGTFGQGTKLEIER

[0340]

13	3-17I VH 뉴클레오티드 서열	GAGGTGCACCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTCGT AAACCCGGGGGGTCCCTTAGACTCTCCTGTACAGC CTCTGGATTCACTTTCATCACCGCCTGGATGACCTG GGCCCGCCAGGCTCCAGGGAGGGGGCTGGAGTGGA TTGGACTTATTAAGCGGAAATGATGGTGGGGCTA TAGAGTACGCTGCACCCGTGAAAGGCAGATTCACCA TCTCAAGAGATGATTCAAGGAATATGATTTATCTAC AAATGAATAATGTCAAAGCCGAGGACGCAGCCGTC TACTATTGTGCCACAAACGATGTTGCTTTGGTTGG GGAGTTACCCCCCTTGCTTCTCTGGGGCCAGGGG ACCCGGGTCACCGTCTCTTCA
14	3-17I VL 뉴클레오티드 서열	CAACTTGTGGTGAATCAATCGCCCTCTGCCTCTGCCT CCCTGGGAGGCTCGGTCAAGCTCACCTGCACTCTGA GCAGTGGGCACGGCAACTACCCCGTCGCATGGCATC AGCTCCACCCAGCGAAGGGCCCTCGATACTTGATGA AGCTTAATGCAGATGGCAGCCACATCAAGGGGGCC GGGATCACTGATCGCTTCTCAGGCTTCAGGTCTGGG GCTGAGCGCTACCTCACCATCTCCAGCCTCCAGTCT GAAGATGAGGCTGATTACTGTGTCAGACCTGGGCC CCTGGATGGGTGCTCGGCGGAGGGACCAAGCTGAC CGTCCTA
15	3-17I VH 아미노산 서열	EVHLLVESGGGLVNPGGSLRLSCTASGFTFITAWMTWA RQAPRGLWIGLIKSGNDGGAIEYAAPVKGRFTISR DSRNMIYLMNNAEDAAVYYCATNDVALVWGV PPLLLWGQGRVTVSS
16	3-17I VL 아미노산 서열	QLVVTQSPSASASLGGSVKLTCTLSSGHGNYPVAWHQ LHPAKGPRYLMKLNADGSHIKGAGITDRFSGFRSGAE RYLTISLQSEDEADYYCQTWAPGWVLGGGTKLTVL
17	B-21J VH 뉴클레오티드 서열	CAGGTGCAACTGGTGGAGTGGGGGGAGGCGTGGC CCAGCCTGGGACGTCCCTGAGGCTCACCTGTGATGC GTCTGGATTCACTTTCAGACATTATGGCATGCACTG GGTCCCGCAGGCTCCAGGCAAGGGGGCTGGAGTGGG TGGCAGTTATCTGGCATAATGGAAGAGACAGAGAG TATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGCTTACCATCTCC AGAGACAATTCCAAGTACACCCTGTCTTTACAAATG AACAGCCTGACAGTCAAGACACGGCATTATATTAC TGCGGGAGAGATCGAGGTGAAGACGAGCCGATTGA CTTTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCAACCGTCTCTTC A
18	B-21J VL 뉴클레오티드 서열	CAGGCTGTGCTGACTCAACCGTCTTCCCTCTCTGCAT CTCCTGGAGCATCAGCCAGTCTCACCTGCACCTTGC GCAGTGGCCTCAGTGCTGGTCCCAAGTGGATATACT GGTACCAGCAGAGGGCAGGGAGTCTCCCAATTC TCCTGACATACAAATCAGACTCAGAAGAGCGGCGG AGCTCTGGACTCCCCAGCCGCTTCTCTGGATCCAAG GATGGCTCGGCCAATGCAGGGATTTACTCATCTCT GGGCTCCAATCTGAAGATGAGGCAGACTATTACTGT GCGATTTGGCACAGCAACGTTGTCTTTTCGGCGCA GGGACCAGGTTGACCGTCCTG

[0341]

19	B-21J VH 아미노산 서열	QVQLVEWGGGVAQPGTSLRLTCDASGFSFRHYGMHW VRQAPGKGLEWVAVIWHNGRDREYADSVKGRFTISR DNSKYTLSLQMNSLTVEDTALYYCGRDRGEDEPIDFW GQGLVTVSS
20	B-21J VL 아미노산 서열	QAVLTQPSSLSASPGASASLTCTLRSGLSAGPKWIYWY QQRAGSPPQFLLYKSDSEERRSSGLPSRFSGSKDGSA NAGILLISGLQSEDEADYYCAIWHNSNVVFFGAGTRLTV L
21	F-18D VH 뉴클레오티드 서열	GAGGTGCGCCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTAAT AGAGCCGGGGGGTCTCTTAGACTCTCATGTGAAGC CTCTGGATTCTGTTTTACTACCGCCTGGATGAATTGG GTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGCTGGAGTGGGT TGGCCGTATTAAGAGCAAAAATGAGGCTGAGACAA CAGACTACGCTGCACCCGTGAAAGGCAGATTACCA TCTCAAGAGATGATTCAAAGGACACATTGTATCTGC AAATGAACAACCTGAAAACCGAAGACACAGCCGTC TATTATTGTACCACACTTGAGACGTATTACGAGTCC GACTTCTGGGGCCAGGGAGTCTGGTCCCGTCTCC TCA
22	F-18D VL 뉴클레오티드 서열	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGACC GTCACTCTTGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGG TCTAGTCAAAGCCTCGCAGAGAGAGAAGAGGACAT CTTGTTAAACTGGTATCACCAGGGGCCAGGCCAATC TCCCAGGCGCCTAATTTATAGAGTTTCTAAGCGTGA GTCTGGGGTCCCAAATAAATTCAGCGGCAGTGTGTC AGGCACTGATTTACCCTGAGAATCAGCAGGGTGG GGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAACG AACACACTGGCCTCAGACTTTTGCCAGGGGACCA GCTGGAGATCAGACGA
23	F-18D VH 아미노산 서열	EVRLVESGGGLIEPGGSLRLSCEASGFVFTTAWMNWV RQAPGKGLEWVGRIKSKNEAETTDYAAPVKGRFTISR DDSKDTLYLQMNNLKTEDTAVYYCTTLETYYESDFW GQGVLVAVSS
24	F-18D VL 아미노산 서열	DVVMTQSPLSLTVTLGQPASISCRSSQSLAEREEDILLN WYHQPGQSPRRLIYRVSKRESGVPNKFSGSVSGTDF LRISRVEAEDVGVYYCMQRTHTWPQTFGQGTKLEIRR
25	J-5N VH 뉴클레오티드 서열	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTGGGGGGAGGCGTGGT CCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTTTGCTGTGCAGC GTCTGGATTCAGTTAAGGAGTTTTGGCATGCACTG GGTCCGTCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAATGGG TGGCAGTTATTTGGCCCCGACGAAGTCAAATACAAT ATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGAGTACCATCTCCA GAGACGACTCTAGGAGTACGGTATGTCTGCAGATGA ACAGCCTGAGAGTCGAGGACACGGCTCTCTATCGCT GTGCGAGAGACCCCGGTGAGGACAAATCCCATAGAT TACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCATCGTCTCTCTCA
26	J-5N VL 뉴클레오티드 서열	CAGGCTGTGCTGACTCAGCCGTCTCCCTCTCTGCAT CTCCTGGAGCATCAGCCAGTCTCACCTGCACCTTCC TCAGCGGCATCAATGTTGGTCCCTACTGGATATACT GGTACCAGCAAAGCCAGGGAGTCTCCCCAGTTTC

[0342]

		TCCTGAGGTACAAGTCAGACTCAGATAAGCACCCAG GGCTCTGAAGTCCCCAGCCGCTTCTCTGGATCCAAA GATGCTTCGGCCAATGCAGGGATTTTACTCATCTCT GGGCTCCAGTCTGAAGATGAGGCTGACTATTACTGT ATGATCTGGCACGTCAGCGGTGTGATTTTCGGCGGA GGGACCAAGCTGACCGTCCTA
27	J-5N VH 아미노산 서열	QVQLVEWGGGVVQPGGSLRLCCAASGFSLRSFGMHW VRQAPGKGLEWVAVIWPRRSQIQYADSVKGRVTISR DSRSTVCLQMNSLRVEDTALYRCARDPGEEDNPIDYWG QGTLVIVSS
28	J-5N VL 아미노산 서열	QAVLTQPSSLSASPGASASLTCTFLSGINVGPYWIYWY YQKPGSPPQFLRLRYKSDSDKHQSEVPSRFSGSKDASA NAGILLISGLQSEDEADYYCMIWHVSGVIFGGGTKLTV L
29	J-8G VH 뉴클레오티드 서열	CAGGTGCAACTGGTGGAGTGGGGGGAGGCGTGGT CCAGCCTGGGACGTCCCTGAGACTCACCTGTGATGC GTCTGGATTACGCTTCAGACATTATGGCATGCACTG GGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGG TGGCAGTTATCTGGCATAATGGAAGAGATAAAGACT ATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCA GAGACAATTCCAAGTACACCCTGTCTTTACAAATGA ACAGCCTGACAGTCGAGGACACGGCATTATATTACT GTGGGAGAGATCGAGGTGAAGACGAGCCGATTGAC TTTTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA
30	J-8G VL 뉴클레오티드 서열	CAGGCTGTGCTGACTCAACCGTCTTCCCTCTCTGCAT CTCCTGGAGCATCAGCCAGTCTCACCTGCACCTTGC GCAGTGGCCTCAATGTTGGTCCCTACTGGATATACT GGTACCAGCAGAAGGCAGGGAGTCTCCCAATTC TCCTGAGATACAAATCAGACTCAGAAAAGCGGCGG AGCTCTGGAGTCCCCAGCCGCTTCTCTGGATCCAAA GATGCCTCGGCCAATGCAGGGATTTTACTCATCTCT GGGCTCCAGTCTGAAGATGAGGCTGACTATTATTGT GCGATTTGGCACAGCAATGCTGTCTTTTTCGGCGCA GGGACCAAGTTGACCGTCCTA
31	J-8G VH 아미노산 서열	QVQLVEWGGGVVQPGTSLRLTCDASGFSEFRHYGMHW VRQAPGKGLEWVAVIWHNGRDKDYADSVKGRFTISR DNSKYTLSLQMNSLTVEDTALYYCGRDRGEDEPIDFW GGTLVTVSS
32	J-8G VL 아미노산 서열	QAVLTQPSSLSASPGASASLTCTLRSGLNVPYWIYWY YQKAGSPPQFLRLRYKSDSEKRRSSGVPFRFSGSKDAS ANAGILLISGLQSEDEADYYCAIWHNSNAVFFGAGTKLT VL
33	4-220 VH 뉴클레오티드 서열	CAGGTGCAGATGGTGGAGTTTGGGGGAGGCATCTTC CAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTGCGG TCTGGATTCCCCTTCAGGTAATGTTTCCACTGGG TCCGCCAGACTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGCTG GCAGTTGTATGGCACAATGGAAGGGAGACATATTAT GAAGACTCCGTGAAGGGGCGATTACCATCTCCAGA GACAATTACAAGAACACGCTGTATTTGCAAATGGAC AGCCTGAGAGTCGAGGACACGGCTGTCTACTACTGT

[0343]

		GCGAGAGATCGTGGTAGCGACGAACCAATTGACTA CTGGGGCCAGGGAGTTTTGGTCACCGTCTCCTCA
34	4-220 VL 뉴클레오티드 서열	CAGGCTGTGCTGACTCAGCCGTCCTCCCTCTCTGCAT CTCCTGGAGCATCAGCCAGTATCACCTGCACCTTAC GCAGTGACCTCACTGTTGGTCCCTACTGGATGTACT GGTACCAACAGAAGCCAGGGAGTCTCCCAATTTC TCCTGAGGTACAAGTCAGACTCCGAAAAGTATCAGG GCTCTGGAGTCCCAGCCGCTTCTCTGGATCCAAAG ACGCTTCGGCCAATGCAGGGACTTTGCTCATCTCTG GACTCCAGTCTGAAGATGAGGCTGACTATTACTGTC AGACTTGGCACGCCAACACTGTGGTATTTGGCGGAG GGACCAAGCTGACCGTCCTA
35	4-220 VH 아미노산 서열	QVQMVEFGGGIFQPGGSLRLSCVASGFPRYYGFHWV RQTPGKGLEWLAVVWHNGRETYEYEDSVKGRFTISR D NYKNLTYLQMDSLRVEDTAVYHCARDRGSDEPIDYW GQGVLVTVSS
36	4-220 VL 아미노산 서열	QAVLTQPSSLSASPGASASITCTLRSDLTVGPYWMYW YQKPGSPPQFLRLRYKSDSEKYQSGVPSRFSGSKDAS ANAGTLLISGLQSEDEADYYCQTHANTVVFGGGTK LTVL
37	6-20C VH 뉴클레오티드 서열	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGCGTCTTC CAGCCGGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCG TCTGGATTCACTTTCAGGAGATTTGGTATGCATTGG GTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGCT GGCAGTTGTTTGGCATGATGGAAGGGAGACACACT ATGGAGACTCCGTGAGGGGCCGATTACCATCTCCA GAGACAACCTCATGCACATGGTGTCTTTGGACATGT ACAGCCTGAGGGTCGAGGACACGGCTCTATATCGCT GTGCGAGAGATCCTGGTCAGGACGAAGCCATTGACT ATTGGGGCCAGGGAGTCTGGTCACCGTCTCGTCA
38	6-20C VL 뉴클레오티드 서열	CAGGCTGTGCTGACTCAGCCGTCCTCCCTCTCTGCAT CTCCTGGAGCATCAGCCAGTCTCACCTGCACCTTAC ACAGTGGCCTCACTGTTGGTCCCTATTGGATATACT GGTTCCGGCAGAAGCCAGGGAGTCCCCCAGTTTC TCCTCAGGTACAAATCCGACTCAGAGGAGTACCGTG CCTCTGGAGTCCCAGCCGCTTCTCTGGATCCAAAG ATGCTTCGGCCAACCTCAGGCATTTTACTCATCTCTGG ACCACAGTCTGAAGACGAGGCTGACTATTACTGTAT GACTTGGCACACCAACAAGGTAGTCTTCGGCGGAG GGACCACACTGACCGTCCTA
39	6-20C VH 아미노산 서열	QVQLVESGGGVFQPGGSLRLSCAASGFSFRFRGMHWV RQAPGKGLEWLAVVWHDGRETHYGDSVRGRFTISR D NSMHMVFLDMYSLRVEDTALYRCARDPGQDEAIDYW GQGVLVTVSS
40	6-20C VL 아미노산 서열	QAVLTQPSSLSASPGASASLTCTLHSGTLVGPYWIYWF RQKPGSPPQFLRLRYKSDSEEYRASGVPSRFSGSKDASA NSGILLISGPQSEDEADYYCMTWHTNKVVFGGGTTLT VL
41	12-14G VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAA GAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCCAGGC

[0344]

	뉴클레오티드 서열	TTCTGGATACACCTTCACCAACTATGGTGTCAACTG GGTGCACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGA TGGGATGGATGAACACTAACAGTGGTGACACGGGT TATGCCCAGAAGTTCAGGGCAGAGTCACCATGACC AGGGACACCTCCATAAACACAGCCTACATGGAGCT GAGCGGACTGACATCTGAGGACACGGCCGTCTATTA CTGTGCGCGAGCGTATTTTTTTGATTCGTGGAATAA GGGCAACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCC CGGTCACCGTCTCCTCA
42	12-14G VL 뉴클레오티드 서열	CAGTCTGTGCTGACTCAGGCACCCTCAGTGTCTGGG ACCCCCGGGCAGAGGGTCAACATCTCTTGTCTGGA GGCAGCTCCAACCTGGGAAGAAGTTATATATATTGG TACCAACAGTTCACAGGAACGGCCCCCAGAGTCCTC ATTTATAAAAATAGTCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCT GACCGATTCTCCGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCC TCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCGGTCCGAGGATGAG GCTCATTATTACTGTGCAGCATGGGATGACAGCCTG AGTGGGTCTTGGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTG ACCGTCCTA
43	12-14G VH 아미노산 서열	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCQASGYTFTNYGVNW VRQATGQGLEWMGWMNTNSGDTGYAQKFQGRVTM TRDTSINTAYMELSGLTSEDVAVYYCARAYFFDSWNK GNWFDPWGQGPVTVSS
44	12-14G VL 아미노산 서열	QSVLTQAPSVSGTPGQRVTISCSGGSSNLGRSYIYWYQ QFPGTAPRVLIYKNSQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAIS GLRSEDEAHYCYCAAWDDSLSGSWVFGGGTKLTVL
45	15-6J VH 뉴클레오티드 서열	CAGGTGCAGTTGGTGGAGTTTGGGGGAGGCATTTTC GAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTGCGG TCTGGATTCTCCTTCAGGCATTATGGTATGCACTGG GTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGCT GGCAGTTGTATGGCATGATGGAAGGGAGACACATT ATGGAGACTCCGTGAAGGGGCGATTACCACTCTCCA GAGACAATTACAAGAATACGCTGTTTTTGC AAATGG ACAGCCTGAGAGTCGAGGACACGGCTGTCTATCACT GTGCGAGAGATCGTGGTAGCGACGAACCTATTGACT ACTGGGGCCAGGGAGTTTTGGTACCGTCTCCTCA
46	15-6J VL 뉴클레오티드 서열	CAGGCTGTGCTGACTCAGCCGTCCTCCCTCTCTGCAT CTCCTGGAGCATCAGCCAGTATCACCTGCACCTTAC GCAGTGACGTCAGTGTAGTCCCTGGACATACTGGT ACCAACAGAAGCCAGGGAGTCTCCCCGATTCTCC TGAGATACAAATCAGACTCTGATAAGTATCAGGGCT CTGGAGTCCCAGCCGCTTCTCTGGATCCAAAATG CTTCGGCCAATGCAGCGATTTTACTCATCTCTGGGCT CCAGTCTGAAGATGAGGCTGACTATTACTGTCAGAC TTGGCACACCACCACTGTGGTATTTGGCGGAGGGAC CAAGCTGACCGTCCTA
47	15-6J VH 아미노산 서열	QVQLVEFGGGIFEPGGSRLRSCVASGFSFRHYGMHWV RQAPGKGLEWLA VVWHDGRETHYGDSVKGRFTISR D NYKNTLFLQMDSL RVEDTAVYHCARDRGSDEPIDY W GQGVLVTVSS

[0345]

48	15-6J VL 아미노산 서열	QAVLTQPSSLSASPGASASITCTLRSDVTVSPWTYWYQ QKPGSPPRFLLRYKSDSDKYQSGVPSRFSGSKNASAN AAILLISGLQSEDEADYYCQTWHTTTTVFGGGKLTV L
49	18-11C VH 뉴클레오티드 서열	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGATTAAG AGGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGC TCTGGATACACTTTCACCAGCTTTGGTATCAACTGG GTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGAT GGGATGGATGAACTCCAACAGTGGTGATGCGGACT CTGCACAGAAGTTCCAGGGCAGACTCACTATGACCA CCGACACCTCCACAAGTACAGCCTACATGGAGCTGA GGAATCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTATATTATT GCGCGAGAATGAATTTCCGTGGTTTCAAGTGGGAG GTGAACTGGTTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTG ATCACCGTCTCCTCA
50	18-11C VL 뉴클레오티드 서열	CAGTCTGTGGTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGG ACCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCCTGTTCTGGA AGCAGGTCCAACGTCAAAGAAATTTGTTTACTGG TACCAGCAACTCCCAGGAACGGCCCCAAACTTCTC ATCTATATGAACAGTCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCT GACCGATTCTCTGGCTCTCGTTCTGGCACCTCAGCCT CCCTGGCCATCACTGGGCTTCGGTCCGAGGATGAGG CTGACTATTATTGTGCAACTTGGGATGACAATCTGA GAGGCTGGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGACC GTCCTA
51	18-11C VH 아미노산 서열	QVQLVQSGAEIKRPGASVKVSKASGYTFTSFGINWV RQAPGGLEWMGWMNSNSGDADSAQKFQGRLTMTT DTSTSTAYMELRNLRSEDTAVYYCARMNFRGSKWEV NWFDPWGQGLITVSS
52	18-11C VL 아미노산 서열	QSVVTVQPPSASGTPGQRTVITSCSGSRSNVERN FVYWYQQLPGTAPKLLIYMNSQRPSGVPDRFSGSR SGTSASLAITCLRSEDEADYYCATWDDNLRGWV FGGGKVTVL
53	20-2D VH 뉴클레오티드 서열	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGATTAAG AGGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGC TCTGGATACACCTTTCACCAGGTTCCGCATCAACTGG GTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGAT GGGATGGATGAACTCCAACAGTGGTAATGCGGACT CTGCACAGAAGTTCCAGGGCAGACTCACTATGACCA CCGACACCTCCACAAGTACAGCCTACATGGAGCTGA GGAATCTAAGATCTGAGGACACGGCCGTATATTATT GCGCGAGAATGAATTACCGTGGTTTCAAGTGGGAA ATAAACTGGTTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTG ATCACCGTCTCCTCA
54	20-2D VL 뉴클레오티드 서열	CAGTCTGTGGTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGG ACCCCGGGCAGAGGGTCACCATTTCTGTTCTGGT AGCAGGTCCAACGTCCAAAGAAATTTGTTTACTGG TACCAGCAGCTCCCAGGAACGGCCCCAAACTTCTC ATCTATATGAACAATAACCGCCCCCAGGGGTCCCT GACCGATTCTCTGGCTCTCATTCTGGCACCTCAGCCT CCCTGGCCATCACTGGGCTTCGGTCCGAGGATGAGG

[0346]

		CTGATTATTATTGTGCTACTTGGGATGACAATCTGA GAGGCTGGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGACC GTCCTA
55	20-2D VH 아미노산 서열	QVQLVQSGAEIKRPGASVKVSKASGYTFTRFGINWV RQAPGQGLEWMGWMNSNSGNADSAQKFQGRMTT DTSTSTAYMELRNLRSEDTAVYYCARMNYRGSKWEI NWFDPPWQGTLITVSS
56	20-2D VL 아미노산 서열	QSVVTQPPSASGTPGQRVTISCSGSRSNVQRNFVYWY QQLPGTAPKLLIYMNNNRPSGVPDRFSGSHSGTSASLA ITGLRSEDEADYCATWDDNLRGWVFGGGTKVTVL
57	9-5L VH 뉴클레오티드 서열	CAGGTGCACCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTC CAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCG TCTGGATTTACCCTCAAACGTTATGGCATTCACTGG GTCCGCCAGGCGCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGT GGCAGTTACTTGGCATGATGGAATATATACTATGC AGACTCCGTGAAGGGCCGACTCACCGTCTCCAGAGA CAGTTACAAGAACACGGTGGATCTACAAATGAACA GCCTGAAAGTCGAGGACACGGCTCTATATTACTGTG CGAGAGATGCCGGGCAAATGCGCCCATTGACCTCT GGGGCCACGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
58	9-5L VL 뉴클레오티드 서열	CAGGCTGTACTIONGACTCAGCCGTCTCCCTCTGTCAT CTCCTGGAGCATCAGCCAGTCTCACCTGCACCTTAC CCAGTGGCATCAATGTTGCTACCCACTGGATATACT GGTACCAGCAGAAGCCTGGCAGTCTCCCCAGTTTC TCCTGCGGTACAAATCAGACTCAGATATCCAACACG GCTCTGGAGTCCCCAGCCGCTTCTCTGGATCCAAAG ATGCTTCGGCCAATGCCGCGATTTTAGTCGTCTCTG GTCTCCAGTCTGAGGATGAGGCTGACTATTACTGTA TGATTTGGTATTCCACCGCCGTGGTTTTTCGGCGGAG GGACCAAGCTGACCGTCTCTG
59	9-5L VH 아미노산 서열	QVHLVESGGDLVQPGRSLRLSAAASGFTLKRYGIHWV RQAPGKGLEWVAVTWHDGNIYYADSVKGRLTVSRDS YKNTVDLQMNLSLKVEDTALYYCARDAGQNAPIDLWG HGTLVTVSS
60	9-5L VL 아미노산 서열	QAVLTQPSSLSASPGASASLTCTLPSGINVATHWIYWY QQKPGSPQFLRYKSDSDIQHSGVPSRFSKSDASA NAAILVVSGLQSEDEADYCYMIWYSTAVVFGGGTKLT VL
61	15-20G VH 뉴클레오티드 서열	CAGGTGCAGTTGGTGGAGTTTGGGGGAGGCATTTTC CAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTCGCG TCTGGATTCTCCTTCAGGTATTATGGTTTCCACTGGG TCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGCTG GCAGTTGTATGGCATGATGGAAGGGAGACACATTAT GGAGACTCCGTGAGGGGGCGATTACCATCTCCAGA GACAATTACAAGAACACGGTGTTTTTGGAAATGGAC AGCCTGAGAGTCGAGGACACGGCTGTCTATCACTGT GCGAGAGATCGTGGTAGCGACGAACCTATTGACTAC TGGGGCCAGGGAGTTTTGGTCACCGTCTCCTCA
62	15-20G VL	CAGGCTGTGCTGACTCAGCCGTCTCCCTCTGTCAT CTCCTGGAGCATCAGCCAGTATCACCTGCACCTTAC

[0347]

	뉴클레오티드 서열	GCAGTGACCTCACTGTTAGTCCCTGGATATACTGGT ACCAACAGAAGCCAGGGAGTCCTCCCCGATTCTCC TGAAATACAAATCAGACTCCAATAACTACCACGGCT CTGGAGTCCCAGCCGCTTCTCTGGATCCAAAGATG CTTCGGCCAATGCAGCGATTTACTCATCTCTGGACT CCAGTCTGAAGATGAGGCTGACTATTACTGTCAGAC TTGGCACACCACCACTGTGGTATTTGGCGGAGGGAC CAAGCTGACCGTCCTA
63	15-20G VH 아미노산 서열	QVQLVEFGGGIFQPGGSLRLSCVASGFSFRYYGFHWV RQAPGKGLEWLA VVWHDGRETHYGD SVRGRFTISR D NYKNTVFLEMDSLRVEDTAVYHCARDRGSDEPIDYW GQGVLVTVSS
64	15-20G VL 아미노산 서열	QAVLTQPSSLSASPGASASITCTLRSDLTVSPWIYWYQ QKPGSPRFLK YKSDSNNYHSGVPSRFSGSKDASAN AAILLISGLQSEDEADYYCQ TWHTTTVVFGGGKLT V L
65	23-120 VH 뉴클레오티드 서열	CAGGTGCAGTTGGTGGAGTTTGGGGGAGGCATTTTC GAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTCGCG TCTGGATTCTCCTTCAGGCATTATGGTATGCACTGG GTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGCT GGCAGTTGTATGGCATGATGGAAGGGAGACACATT ATGGAGACTCCGTGAAGGGGCGATTACCATCTCCA GAGACAATTACAAGAATACGCTGTTTTTGCAAATGG ACAGCCTGAGAGTCGAGGACACGGCTGTCTACT GTGCGAGAGATCGTGGTAGCGACGAACCTATTGACT ACTGGGGCCAGGGAGTTTTGGTCACCGTCTCCTCA
66	23-120 VL 뉴클레오티드 서열	CAGGCTGTGCTGACTCAGCCGTCCTCCTCTCTGCAT CTCCTGGAGCATCAGCCAGTATCACCTGCACCTTAC GCAGTGACGTCAGTGTAGTCCCTGGACATACTGGT ACCAACAGAAGCCAGGGAGTCCTCCCCAATTTCTCC TGAGATACAAATCAGACTCTGATAAGTATCAGGGCT CTGGAGTCCCAGCCGCTTCTCTGGATCCAAAAATG CTTCGGCCAATGCAGCGATTTACTCATCTCTGGGCT CCAGTCTGAAGATGAGGCTGACTATTACTGTCAGAC TTGGCACACCAACAATGTGGTATTTGGCGGAGGGAC CAAGCTGACCGTCCTA
67	23-120 VH 아미노산 서열	QVQLVEFGGGIFEPGGSLRLSCVASGFSFRHYGMHWV RQAPGKGLEWLA VVWHDGRETHYGD SVKGRFTISR D NYKNTLFLQMDSL RVEDTAVYHCARDRGSDEPIDYW GQGVLVTVSS
68	23-120 VL 아미노산 서열	QAVLTQPSSLSASPGASASITCTLRSDVTVSPWYWYQ QKPGSPQFLR YKSDSDKYQSGVPSRFSGSKNASAN AAILLISGLQSEDEADYYCQ TWHTNNVVFGGGKLT V L
69	31-2C VH 뉴클레오티드 서열	CAGGTGCAGTTGGTGGAGTTTGGGGGAGGCATTTTC CAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTCGCG TCTGGATTCTCCTTCAGATATTATGGTTTCCACTGGG TCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGCTG GCAGTTGTATGGCATGATGGAAGGGAGACACATTAT GGAGACTCCGTGAAGGGGCGATTACCATCTCCAGA

[0348]

		GACAATTACAAGAACACGCTGTTTTTGCAAATGGAC AGCCTGAGAGTCGAGGACACGGCTGTCTATCACTGT GCGAGAGATCGTGGTAGCGACGAACCTATTGACTAC TGGGGCCAGGGAGTTTTGGTCACCGTCTCCTCA
70	31-2C VL 뉴클레오티드 서열	CAGGCTGTGCTGACTCAGCCGTCCTCCCTCTCTGCAT CTCCTGGAGCATCAGCCAGTATCACCTGCACCTTAC GCAGTGGCCTCACTGTTAGTCCCTGGATATACTGGT ACCAACAGAAGCCAGGGAGTCTCCCAATTTCTCC TGAGATACAAATCAGACTCCGAAAACCTACCGGGGC TCTGGAGTCCCCAGTCGCTTCTCTGGATCCAAAGAG GCTTCGGCCAATGCAGCGATTTTATTCATCTCTGGA CTCCAGTCTGAAGATGAGGCTGACTATTACTGTCAG ACTTGGCACACCAGCACAGTGGTATTTGGCGGAGGG ACCAAGCTGACCGTCCTA
71	31-2C VH 아미노산 서열	QVQLVEFGGGIFQPGGSLRLSCVASGFSFRYYGFHWV RQAPGKGLEWLA VVWHDGRETHYGDSVKGRFTISR D NYKNTLFLQMDSLRVEDTAVYHCARDRGSDEPIDY W GQGVLVTVSS
72	31-2C VL 아미노산 서열	QAVLTQPSSLSASPGASASITCTLRSGTLVSPWIYWYQ QKPGSPQFLRLRYKSDSENYRGSVPSRFSGSKEASAN AAILFISGLQSEDEADYYCQTWHTSTVVFGGGKLTVL
73	36-19H VH 뉴클레오티드 서열	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGATTAAG AGGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCG TCTGGATACATTTTCACCAACTTTGGCATCAACTGG GTGCGACAGGCCCTGGTCAAGGGCTTGAGTGGATG GGATGGATGAACTCCAAGTATGGTAATGCGGACTCT GCACATAAGTTCCAGGACAGACTCACTATGACCACC GACACCTCCACAAGTACAGCCTACATGGAGCTGAG AAATCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTATATTATTG CGCGAGAATGAATTACCGTGATTCGAAGTGGGACGT GAATTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCCTGAT CACCGTCTCCTCA
74	36-19H VL 뉴클레오티드 서열	CAGTCTGTGGTACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGG ACCCCCGGGCAGAGGGTACCATCTCCTGTTCTGGA AGCAGGTCCAACGTCGAAAGAAATTTGTTTACTGG TACCAGCAGCTCCCAGGAACGGCCCCCAAATCTCTC ATCTATATGAACAATCAGCGCCCCCTCAGGGGTCCCT GACCGATTCTCTGGCTCTCGTTCTGGCACCTCAGCCT CCCTGGCCATCACTGGGCTTCGGTCCGAGGATGAGG CTGATTATTATTGTGCAGTTTGGGATGACAATCTCA GAGGCTGGGTGTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGACC GTCCTA
75	36-19H VH 아미노산 서열	QVQLVQSGAEIKRPGASVKVSKASGYIFTNFGINWV RQAPQGLEWMGWMNSKYGNADSAHKFQDRLTMTT DTSTSTAYMELRNLRSEDTAVYYCARMNYRDSKWDV NWFDPWGQGLITVSS
76	36-19H VL 아미노산 서열	QSVVTQPPSASGTPGQRVTISCSGSRSNVERNIFYWYQ QLPGTAPKLLIYMNNQRPSGVPDRFSGSRSGTSASLAIT GLRSEDEADYYCAVWDDNLRGWVFGGGTEVTVL

[0349]

77	36-21L VH 뉴클레오티드 서열	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGATTAAG AGGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGC TCTGGATACACTTTTACCCGGCTTTGGTATCAACTGG GTGCGACAGGCCCCAGGACAGGGGCTTGAGTGGAT GGGATGGATGAACTCCAACACTGGTGTGCGGACTC TGCACAGAAGTCCAGGGCAGACTACTATGACCAC CGACACCTCCACAAGTACAGCCACATGGAGCTGAC GAATCTGGGATCTGAGGACACGGCCGTATACTATTG CGCGAGAATGAATTTCTTGGTTCGAAGTGGGAGGT GAACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGAT CACCGTCTCCTCA
78	36-21L VL 뉴클레오티드 서열	GATGTTGTGCTGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGTCCG TCACCCTTGACAGCCGCTCCATCTCCTGCAGGT CCAGTACAGCCTCCCAAGAGATGATGAATACTCCT ACCTGAATTGGTTTCAGCAGAGGCCAGGCCAGTCTC CAAGGCGCCTAATTTATAGGGTTTCTAAGCGGGACT CTGGGGTCCCAGACAGATTCAGCGGCAGTGGTCA GACACTTATTTACACTGACAATCAGCAGGGTGGAG GCTGAGGATGTTGGAGTTTATTACTGCATGCAAGGT ACATACTGGCCCGGACGTTCCGGCCAAGGGACGAA GTTGGAAATCGAGCGA
79	36-21L VH 아미노산 서열	QVQLVQSGAEIKRPGASVKVSVCKASGYTFTGFGINWV RQAPGQGLEWMGWMNSNTGDADSAQKFGRLTMTT DTSTSTAHMELTNLGS EDTAVYYCARMNFLGSKWEV NWFDPWGQGTLITVSS
80	36-21L VL 아미노산 서열	DVVLTQSPLSLSVTLGQPASISCRSSHSLPRDDEYSYLN WFQQRPGQSPRRLIYRVSKRDSGVPDRFSGSGSDTYFT LTISRVEAEDVGVYYCMQGTYPWGTFGQGTKLEIER
81	41-180 VH 뉴클레오티드 서열	GAGGTACAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGT CCAGCCTGGGGGGTCTCTGAGACTCTCCTGTGCAGC CTCTGGATTACCTTTAATCACGATTGGATGACTTG GGTCCCGCAGGCTCCAGGGAAGGGTCTGGAGTGGG TGGCCAACATAATAACAAGATGGAAGCGAAACATAC TATGTGGACTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCC AGAGACAATGCCAAGAATTTACTGTATCTGCAGATG AACAGCCTGAGAGTCGAGGACACGGCTGTGTATTTC TGTGGCCGGAGTATGGACGCTCTGGGGCCAAGGGAC CACGGTCATCGTCTCCTCA
82	41-180 VL 뉴클레오티드 서열	CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGG ACCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCTTGTCTGGA AGCAGCTCCAACATCGGAAGTAATACTGTGAACTGG TACCACCAGGTCCCAGGAACGGCCCCAAACTCCTC ATCTATACTGATAATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCT GACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCC TCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCAGTCTGAGGATGAA GGTGATTATTACTGTGCAGCGAGGGATGGCAGCCTG GATGTTTGGGTGTTCCGGCGAGGGACCAAAGTACT GTCCTA
83	41-180 VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFNHDWMTW VRQAPGKGLEWVANIIQDGETYYVDSVKGRFTISR D

[0350]

	아미노산 서열	NAKNLLYLQMNSLRVEDTAVYFCGRSMDVWGQGT VIVSS
84	41-180 VL 아미노산 서열	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYH QVPGTAPKLLIYTDNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAIS GLQSEDEGDYYCAARDGSLDVWVFGGGTKVTVL
85	5-14N VH 뉴클레오티드 서열	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGATTAAG AGGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCG TCTGGATACACTTTCACCAACTTTGGAATCAACTGG GTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGAT GGGATGGATGAACTCCAGAAGTGGTGGTGCAGGACT CTGCACAGAAGTCCAGGGCAGGCTCACTATGACCA CCGACACCTCCAGAAGTATAGCCTACATGGAGCTGA CGCACCTGACCTCTGAGGACACGGCCGTATATTATT GCGCGAGAATGAATTTCTTGGTTCGAGGTGGGAGG TGAAGTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGA TCACCGTCTCCTCA
86	5-14N VL 뉴클레오티드 서열	CAGTCTGTGGTGACTCAGCCACCCTCAGTGTCTGGG ACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCCTGTTCTGGA AGCAGGTCCAACGTCGAAAGAAATTTTTTTACTGG TATCAGCAATTCCCAGGAACGGCCCCCAAACCTCTC ATCTATATGAACAGTCAGCGGCCCGCAGGGGTCCCT GACCGATTCTCTGGCTCTCGTTCTGGCACCTCAGTTT CCCTGGCCATCACTGGGCTTCGGTCCGAGGATGAGG CTGACTATTATTGTGCAACTTGGGATGACAATCTGA GAGGCTGGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGACC GTCCTA
87	5-14N VH 아미노산 서열	QVQLVQSGAEIKRPGASVKVSKASGYTFTNFGINWV RQAPGQGLEWMGWMNSRTGDADSAQNFQGRITMTT DTSRSIAYMELTHLTSEDVAVYYCARMNFLGSRWEVN WFDPWGQGLTIVSS
88	5-14N VL 아미노산 서열	QSVVTQPPSVSGTPGQRVTISCSGSRSNVERNFFYWYQ QFPGTAPKLLIYMNSQRPAQVPDRFSGSRSGTSVSLAIT GLRSEDEADYYCATWDDNLRGWVFGGGTKVTVL
89	11-19C VH 뉴클레오티드 서열	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGATTAAG CGGCCTGGGGCCTCAGTGAAGATCTCCTGCAAGGCG TCTGGATACATTTTCACCAGCTTTGGTATCAACTGG GTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGAT GGGATGGATGAACTCCAACACTGGTGGTGCAGGACTC TCTACAGAAGTCCAGGGCAGACTCACCATGACCAC CGACACCTCCACAAGCACAGCCTACATGGAATTGAG CAATCTGAGATCTGAAGACACGGCCGTATATTATTG CGCGAGAATGAATTTCCATGGTTCGAGGTGGGACGT GAACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGAT CACCGTCTCCTCA
90	11-19C VL 뉴클레오티드 서열	CAGTCTGTGGTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGG ACCCCCGGGCAGAGGGTCATCATCTCCTGTTCTGGA AGCGGGTCCAACGTCGAAAGAAATCTGTTTACTGG TACCAACAGTTCCCGGGAACGGCCCCCAAACCTCTC ATCTACATGAGCAATAGGCGCCCCCTCAGGGGTCCCT GACCGATTCTTTGGCTCTCGTTCTGGCACCTCAGCCT

[0351]

		CCCTGGCCATCACTGGGCTTCGGCCCGAGGATGAGG CTGATTATTATTGTGCAGTTTGGGATGACAGTCTGA GAGGCTGGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGGTGACC GTCCTA
91	11-19C VH 아미노산 서열	QVQLVQSGAEIKRPGASVKISCKASGYIFTSFGINWVR QAPGQGLEWMGWMNSNTGDADSLQKFQGRLLMTTD TSTSTAYMELSNLRSEDTAVYYCARMNFHGSRWVNV WFDPPWGQGLITVSS
92	11-19C VL 아미노산 서열	QSVVTQPPSASGTPGQRVIISCSGSGSNVERNSVYWYQ QFPGTAPKLLIYMSNRRPSGVPDRFFGSRSGTSASLAIT GLRPEDEADYYCAVWDDSLRGWVFGGGTKVTVL
93	F-8C VH 뉴클레오티드 서열	CAGGTGCAGCTGGCGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGT CCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGCAGC GTCTGGATTCACTCTCAAGAGTTATGGCATTCACTG GGTCCGCCAGGCCCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGG TGGCAGTTATCTGGCCCCGACGAGATACACAGTATG CAGACTCCGTGAAGGGCCGAGTACCATGTACAGA GACGACTATAGGAATACGGTCTATCTACAGATGAAC AGCCTGAGATTTCGATGACGCGGCTCTGTATCGGTGT GCGAGAGATCGCGGTGAAGACAATCCCATA  GATTTCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCC TCA
94	F-8C VL 뉴클레오티드 서열	CAGGCTGTGCTGACTCAGCCGTCTTCCCTCTCTGCAT CTCCTGGAGCATCAGCCAGTCTCACCTGCACCTTGC TCAGCGGCATCAATGTTGGTCCCTACTGGATATACT GGTATCAGCAGAAGGCAGGGAGTCCCTCCCAGTTTC TCCTCAGGTACAGGTCAGACTCAGATGAGGAGCAG GGCTCTGAGGTCCCCAGCCGCTTCTCTGGATCCAAA GATGCCTCGGCCAATGCAGGGATTTTGGTCATCTCT GGGCTCCAGTCTGAAGATGAAGCTGACTATTACTGT ATGATCTGGCACAGGACCGGTGTGATTTTCGGCGGA GGGACCAAGCTGACCGTCCTA
95	F-8C VH 아미노산 서열	QVQLAESGGGVVQPGGSLRLSAAAGFSLKSYGIHWV RQAPGKGLEWVAVIWPRRDTQYADSVKGRVTMYRD DYRNTVYVLMNSLRFDDAALYRCARDRGEDNPIDFW GQGTLVTVSS
96	F-8C VL 아미노산 서열	QAVLTQPSSLSASPGASASLTCTLLSGINVGPIYWIY QQKAGSPPQFLRYRSDSDEEQGSEVPSRFSKSDASA NAGILVISGLQSEDEADYYCMIWHRTGVIFGGGKLT V L
97	21-6M VH 뉴클레오티드 서열	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGATTAAG AGGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCG TCTGGATACATTTTACCAGCTTTGGTATCAACTGG GTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGAT GGGATGGATGAACTCCAACACTGGTGTGCGGACTC TGACAGAAGTTCCAGGGCAGACTACCATGACCAC CGACCCCTCCACAAGTACAGCCTATATGGAAGTGG GAATCTGAGATCTGACGACACGGCCGTATATTATTG CGCGAGAATGAACTTCTTTGGTTCGACAGTGGGAAGT

[0352]

		GAACTGGTTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCCTGAT CACCGTCTCCTCA
98	21-6M VL 뉴클레오티드 서열	CAGTCTGTGGTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGG ACCCCCGGGCAGAGGATCACCATCTCCTGTTCTGGA AGCAGGTCCAACGTCGAAAGAAATTTGTTTACTGG TACCAGCAGCTCCGAGGAACGGCCCCCAAACCTCTC ATCTATATGAGCAATCAGCGCCCCCTCAGGGGTCCCT GACCGATTCTCTGGCTCTCGTTCTGGCACCTCAGCCT CCCTGGCCATCACTGGGCTTCGGTCCGAGGATGAGG CTGATTATTATTGTGCAGTTTGGGATGACAATCTCA GAGGCTGGGTGTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGACC GTCCTA
99	21-6M VH 아미노산 서열	QVQLVQSGAEIKRPGASVKVSKASGYIFTSFGINWVR QAPGQGLEWMGWMNSNTGDADSVQKFGRLTMTD PSTSTAYMELRNLRSDDTAVYYCARMNFFGSQWEVN WFDPWGQGLITVSS
100	21-6M VL 아미노산 서열	QSVVTQPPSASGTPGQRITISCSGSRSNVERNSVYWYQ QLRGTAPKLLIYMSNQRPSGVPDRFSGSRSGTSASLAIT GLRSEDEADYYCAVWDDNLRGWVFGGGTEVTVL
101	22-14F VH 뉴클레오티드 서열	CCAGGTGCACCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGATTAA GAGGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGC GTCTGGATACTTTACCAGCTTTGGTATCAACTG GGTGCAGCAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGA TGGGATGGATGAACTCCAACAGTGGTATGCGGACT CTGCACAGAAGTCCAGGGCAGACTCACTATGACCA CCGACACCTCCACAAGTACAGCCTACATGGAGCTGA GGAATCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTATATTATT GCGCGAGAATGAATTTCCGTGGTTCGAAGTGGGAG GTGAACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCCTG ATCACCGTCTCCTCA
102	22-14F VL 뉴클레오티드 서열	CAGTCTGTGGTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGG ACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCCTGTTCTGGA AGCAGGTCCAACGTCGAAAGAAATTTGTTTACTGG TACCAGCAACTCCCAGGAACGGCCCCCAAACCTCTC ATCTATATGAACAGTCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCT GACCGATTCTCTGGCTCTCGTTCTGGCACCTCAGCCT CCCTGGCCATCACTGGGCTTCGGTCCGAGGATGAGG CTGACTATTATTGTGCAACTTGGGATGACAATCTGA GAGGCTGGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGACC GTCCTA
103	22-14F VH 아미노산 서열	QVHLVQSGAEIKRPGASVKVSKASGYTFTSFGINWV RQAPGQGLEWMGWMNSNSGDADSAQKFGRLTMTT DTSTSTAYMELRNLRSEDTAVYYCARMNFRGSKWEV NWFDPWGQGLITVSS
104	22-14F VL 아미노산 서열	QSVVTQPPSASGTPGQRTISCSGSRSNVERNFVYWYQ QLPGTAPKLLIYMNSQRPSGVPDRFSGSRSGTSASLAIT GLRSEDEADYYCATWDDNLRGWVFGGGTKVTVL
105	24-5D VH 뉴클레오티드	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGATTAAG AGGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCG TCTGGATAACCTTACCAGATTTGGTATCAACTGG

[0353]

	서열	GTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGAT GGGATGGATGAACTCCAACACTGGTGATGCGGACTC TGCACAGAAGTTCCAGGGCAGACTCAGTATGACCAC CGACACCTCCACAAGTACAGCCTACATGGAGCTGAA GAGTCTGACATCTGACGACACGGCCGTATATTTTG CGCGAGAATGAATTACTGGGGGTCGAAAGTGGGACG TGAAGTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGA TCACCGTCTCCTCA
106	24-5D VL 뉴클레오티드 서열	CAGTCTGTGGTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGG ACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCCTGTTCTGGA AGAAGGACCAACGTGGAAAGAAATTCTGTCTACTG GTACCAGCAGCTCCAGGAACGGCCCCAAACTTCT CATCTATATGAGCAATAAGCGCCCCTCAGGGGTCCC TGACCGATTCTCCGGCTCTCGTTCTGGCACCTCTGCC TCCCTGGCCATCACTGGGCTTCGGTCCGAGGATGAG GCTGATTATTATTGTGCAGTTTGGGATGACAATCTG AGAGGCTGGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGAC CGTCCTA
107	24-5D VH 아미노산 서열	QVQLVQSGAEIKRPGASVKVSKASGYTFTRFGINWV RQAPGQGLEWMGWMNSNTGDADSAQKFQGRLSMTT DTSTSTAYMELKSLTSDDTAVYFCARMNYWGSKWDV NWFDPWGQGTLITVSS
108	24-5D VL 아미노산 서열	QSVVTQPPSASGTPGQRVTISCSGRRTNVERNNSVYWY QQLPGTAPKLLIYMSNKRPSGVPDRFSGSRSGTSASLAI TGLRSEADYYCAVWDDNLRGWVFGGGTKVTVL
109	15-6J CDRH1	GFSFRHYGMH
110	15-6J CDRH2	VVWHDGRETHYGDSV
111	15-6J CDRH3	DRGSDEPIDY
112	15-6J CDRL1	TLRSDVTVSPWTY
113	15-6J CDRL2	KSDSDKYQGS
114	15-6J CDRL3	QWHTTTV
115	23-12O CDRH1	GFSFRHYGMH
116	23-12O CDRH2	VVWHDGRETHYGDSV
117	23-12O CDRH3	DRGSDEPIDY
118	23-12O CDRL1	TLRSDVTVSPWTY
119	23-12O CDRL2	KSDSDKYQGS
120	23-12O CDRL3	QWHTSTV
121	31-2C CDRH1	GFSFRYYGFH

[0354]

122	31-2C CDRH2	VVWHDGRETHYGDSV
123	31-2C CDRH3	DRGSDEPIDY
124	31-2C CDRL1	TLRSGLTVSPWIY
125	31-2C CDRL2	KSDSENYRGS
126	31-2C CDRL3	QWHTSTV
127	15-20G CDRH1	GFSFRYYGFH
128	15-20G CDRH2	VVWHDGRETHYGDSV
129	15-20G CDRH3	DRGSDEPIDY
130	15-20G CDRL1	TLRSDLTVSPWIY
131	15-20G CDRL2	KSDSNNYHGS
132	15-20G CDRL3	QWHTTTV
133	4-22O CDRH1	GFPFRYYGFH
134	4-22O CDRH2	VVWHNGRETYEDSV
135	4-22O CDRH3	DRGSDEPIDY
136	4-22O CDRL1	TLRSDLTVGPYWMY
137	4-22O CDRL2	KSDSEKYQGS
138	4-22O CDRL3	QWHTANTV
139	6-20C CDRH1	GFSFRRFGMH
140	6-20C CDRH2	VVWHDGRETHYGDSV
141	6-20C CDRH3	DPGQDEAIDY
142	6-20C CDRL1	TLHSGLTVGPYWIY
143	6-20C CDRL2	KSDSEEYRAS
144	6-20C CDRL3	MTWHTNKV
145	J-5N CDRH1	GFSLRSFGMH
146	J-5N CDRH2	VIWPRRSQIQYADSV
147	J-5N CDRH3	DPGEDNPIDY

[0355]

148	J-5N CDRL1	TFLSGINVGPIYWIY
149	J-5N CDRL2	KSDSDKHQGS
150	J-5N CDRL3	MIWHVSGV
151	F-8C CDRH1	GFSLKSYGIH
152	F-8C CDRH2	VIWPRRDTQYADSV
153	F-8C CDRH3	DRGEDNPIDF
154	F-8C CDRL1	TLLSGINVGPIYWIY
155	F-8C CDRL2	RSDSDEEQGS
156	F-8C CDRL3	MIWHRTGV
157	B-21J CDRH1	GFSFRHYGMH
158	B-21J CDRH2	VIWHNGRDREYADSV
159	B-21J CDRH3	DRGEDEPIDF
160	B-21J CDRL1	TLRSGLSAGPKWIY
161	B-21J CDRL2	KSDSEERRSS
162	B-21J CDRL3	AIWHSNVV
163	J-8G CDRH1	GFSFRHYGMH
164	J-8G CDRH2	VIWHNGRDKDYADSV
165	J-8G CDRH3	DRGEDEPIDF
166	J-8G CDRL1	TLRSGLVGPIYWIY
167	J-8G CDRL2	KSDSEKRRSS
168	J-8G CDRL3	AIWHSNAV
169	9-5L CDRH1	GFTLKRYGIH
170	9-5L CDRH2	VTWHDGNIYYADSV
171	9-5L CDRH3	DAGQNAPIDL
172	9-5L CDRL1	TLPSGINVATHWIY
173	9-5L CDRL2	KSDSDIQHGS

[0356]

174	9-5L CDRL3	MIWYSTAV
175	2-20G CDRH1	GFTFPNAWFN
176	2-20G CDRH2	RIKSHSDGGTADYAAPV
177	2-20G CDRH3	LEIYHPVDV
178	2-20G CDRL1	RSSHSLPRDDEYSYLN
179	2-20G CDRL2	RVSKRDS
180	2-20G CDRL3	MQGTYWPGT
181	3-17I CDRH1	GFTFITAWMT
182	3-17I CDRH2	LIKSGNDGGAIEYAAPV
183	3-17I CDRH3	NDVALVWGVTPPLL
184	3-17I CDRL1	TLSSGHGNYPVA
185	3-17I CDRL2	NADGSHIKGA
186	3-17I CDRL3	QTWAPGW
187	F-18D CDRH1	GFVFTTAWMN
188	F-18D CDRH2	RIKSKNEAETTDYAAPV
189	F-18D CDRH3	LETYYESDF
190	F-18D CDRL1	RSSQSLAEREEDILLN
191	F-18D CDRL2	RVSKRES
192	F-18D CDRL3	MQRTHWPQT
193	41-18O CDRH1	GFTFNHDWMT
194	41-18O CDRH2	NIIQDGSETYYVDSV
195	41-18O CDRH3	GRVSMDV
196	41-18O CDRL1	SGSSSNIGSNTVN
197	41-18O CDRL2	TDNQRPS
198	41-18O CDRL3	AARDGSLDVW
199	18-11C CDRH1	GYTFTSFGIN

[0357]

200	18-11C CDRH2	WMNSNSGDADSAQKF
201	18-11C CDRH3	MNFRGSKWEVNWFDP
202	18-11C CDRL1	SGSRSNVERNFVY
203	18-11C CDRL2	MNSQRPS
204	18-11C CDRL3	ATWDDNLRGW
205	22-14F CDRH1	GYTFTSFGIN
206	22-14F CDRH2	WMNSNSGDADSAQKF
207	22-14F CDRH3	MNFRGSKWEVNWFDP
208	22-14F CDRL1	SGSRSNVERNFVY
209	22-14F CDRL2	MNSQRPS
210	22-14F CDRL3	ATWDDNLRGW
211	20-2D CDRH1	GYTFTRFGIN
212	20-2D CDRH2	WMNSNSGNADSAQKF
213	20-2D CDRH3	MNYRGSKWEINWFDP
214	20-2D CDRL1	SGSRSNVQRNFVY
215	20-2D CDRL2	MNNNRPS
216	20-2D CDRL3	ATWDDNLRGW
217	36-21L CDRH1	GYTFTGFGIN
218	36-21L CDRH2	WMNSNTGDADSAQKF
219	36-21L CDRH3	MNFLGSKWEVNWFDP
220	36-21L CDRL1	RSSHSLPRDDEYSYLN
221	36-21L CDRL2	RVSKRDS
222	36-21L CDRL3	MQGTYWPGT
223	36-19H CDRH1	GYIFTNFGIN
224	36-19H CDRH2	WMNSKYGNADSAHKF
225	36-19H CDRH3	MNYRDSKWDVNWFDP

[0358]

226	36-19H CDRL1	SGSRSNVERNFBVY
227	36-19H CDRL2	MNNQRPS
228	36-19H CDRL3	AVWDDNLRGW
229	21-6M CDRH1	GYIFTSFGIN
230	21-6M CDRH2	WMNSNTGDADSVQKF
231	21-6M CDRH3	MNFFGSQWEVNWFD
232	21-6M CDRL1	SGSRSNVERNFBVY
233	21-6M CDRL2	MSNQRPS
234	21-6M CDRL3	AVWDDNLRGW
235	24-5D CDRH1	GYTFTRFGIN
236	24-5D CDRH2	WMNSNTGDADSAQKF
237	24-5D CDRH3	MNYWGSKWVDVNWFD
238	24-5D CDRL1	SGRRTNVERNFBVY
239	24-5D CDRL2	MSNKRPS
240	24-5D CDRL3	AVWDDNLRGW
241	12-14G CDRH1	GYTFTNYGVN
242	12-14G CDRH2	WMNTNSGDTGYAQKF
243	12-14G CDRH3	AYFFDSWNKGNWFD
244	12-14G CDRL1	SGGSSNLGRSYIY
245	12-14G CDRL2	KNSQRPS
246	12-14G CDRL3	AAWDDSLSGSW
247	2-8M CDRH1	GGYVTIKDNYWV
248	2-8M CDRH2	SMSYSGNAYYNPSL
249	2-8M CDRH3	RSAAAGGGNEWFD
250	2-8M CDRL1	SGSTFNIGNNYVS
251	2-8M CDRL2	DNDKRPS

[0359]

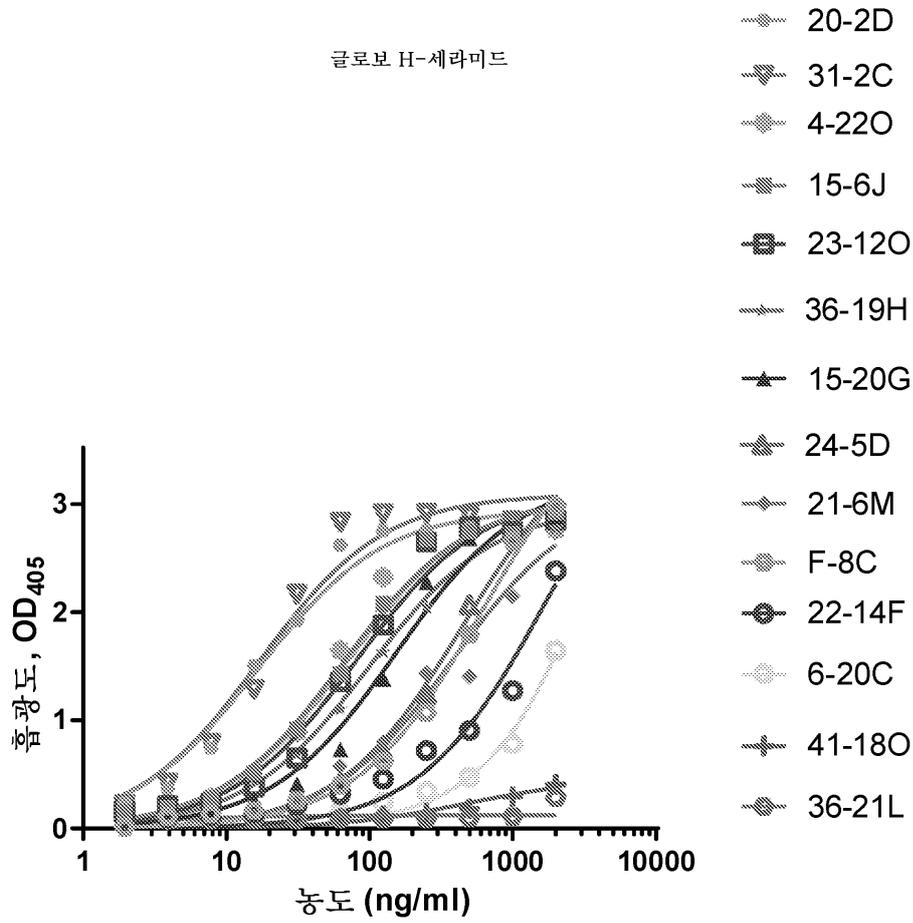
252	2-8M CDRL3	ATWDNRLDAV
253	6-8N CDRH1	GFAFTTAWMT
254	6-8N CDRH2	LIKSTNDGGSIDYAAPV
255	6-8N CDRH3	NDVVRLRGVTPPILL
256	6-8N CDRL1	TLSSGHHSYPVA
257	6-8N CDRL2	NGDGSHTKGDG
258	6-8N CDRL3	QTWATGW
259	5-14N CDRH1	GYIFTNFGIN
260	5-14N CDRH2	WMNSRTGDADSAQNF
261	5-14N CDRH3	MNFLGSRWEVNWFDP
262	5-14N CDRL1	SGSRSNVERNFFY
263	5-14N CDRL2	MNSQRPAG
264	5-14N CDRL3	ATWDDNLRGW
265	11-19C CDRH1	GYIFTSFGIN
266	11-19C CDRH2	WMNSNTGDADSLQKF
267	11-19C CDRH3	MNFHGSRWVDVNWFDP
268	11-19C CDRL1	SGSGSNVERNSVY
269	11-19C CDRL2	MSNRPRSG
270	11-19C CDRL3	AVWDDSLRGW

[0360]

도면

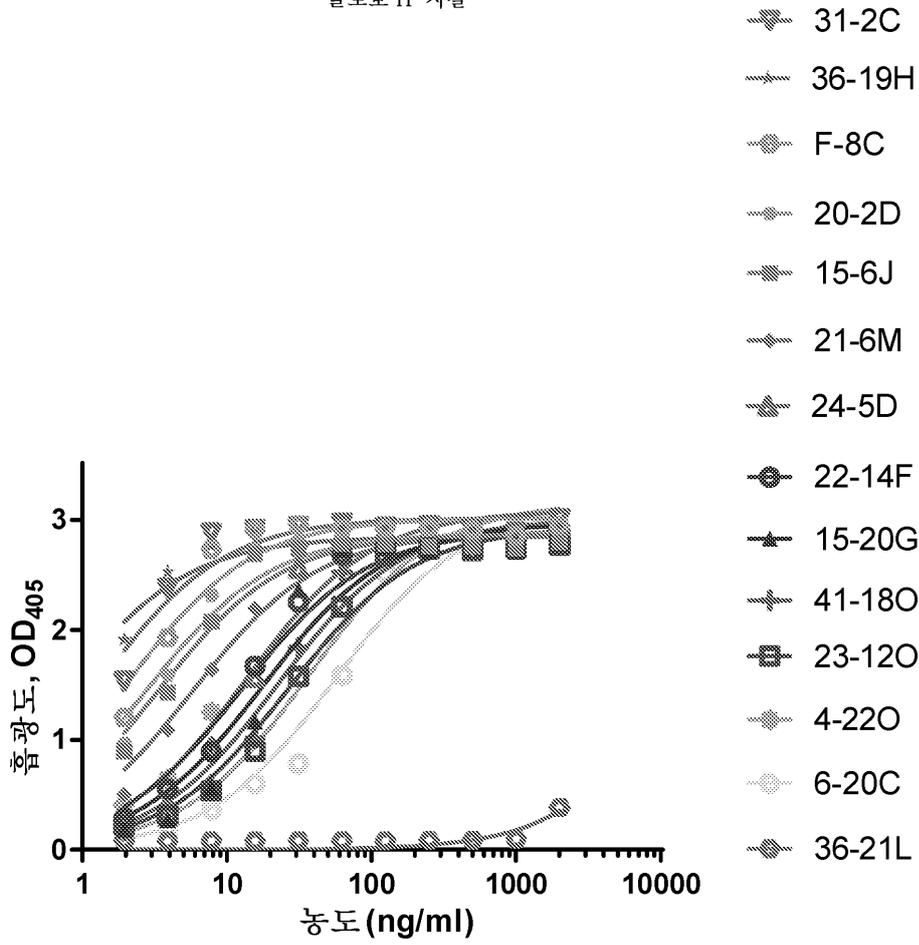
도면1a

글로보 H-세라미드

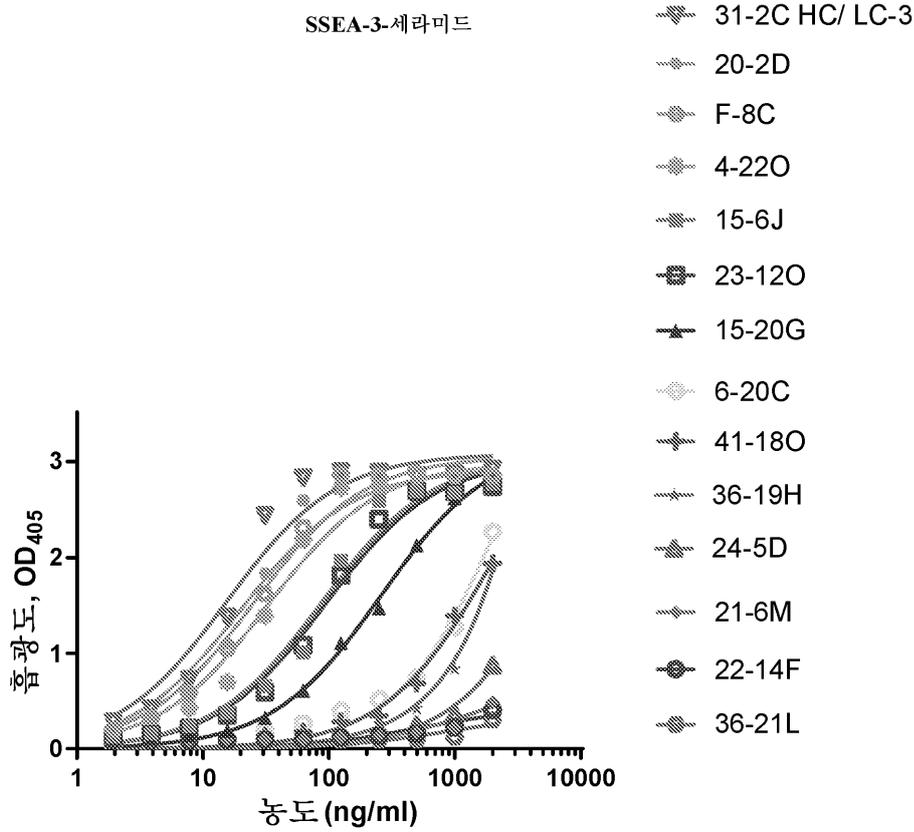


도면1b

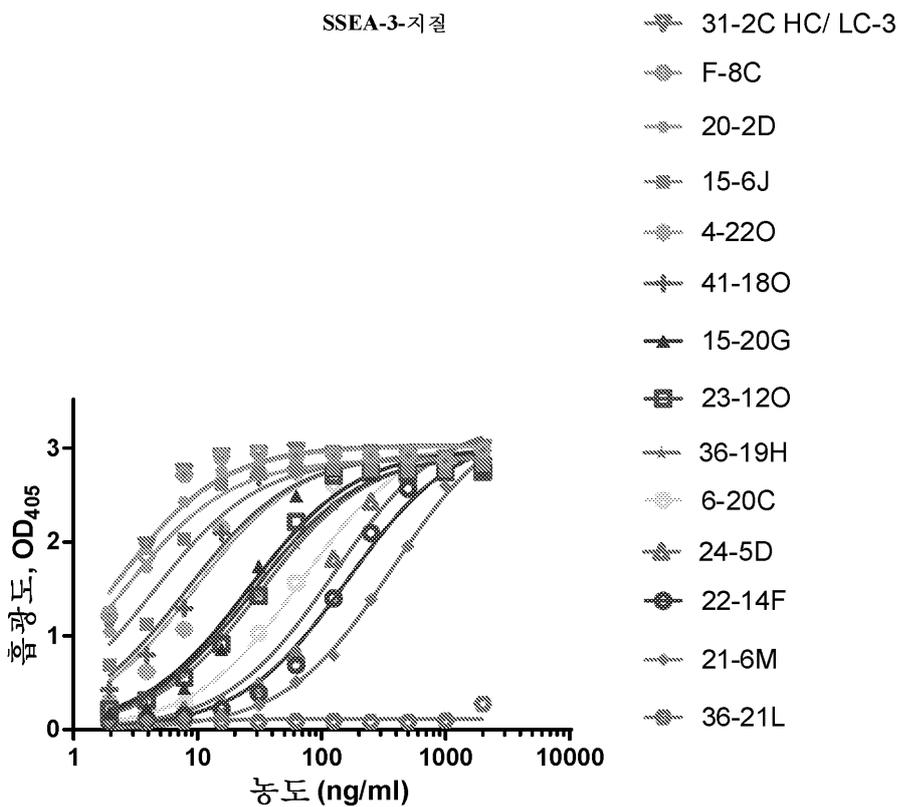
글로벌 H-지질



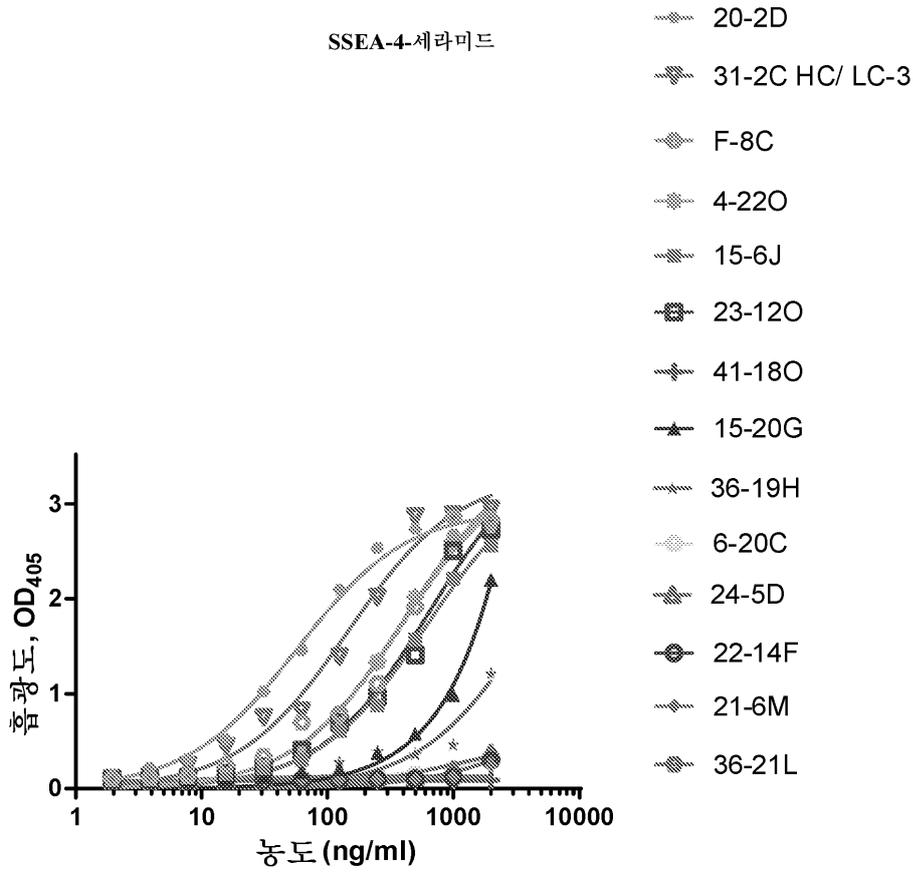
도면2a



도면2b

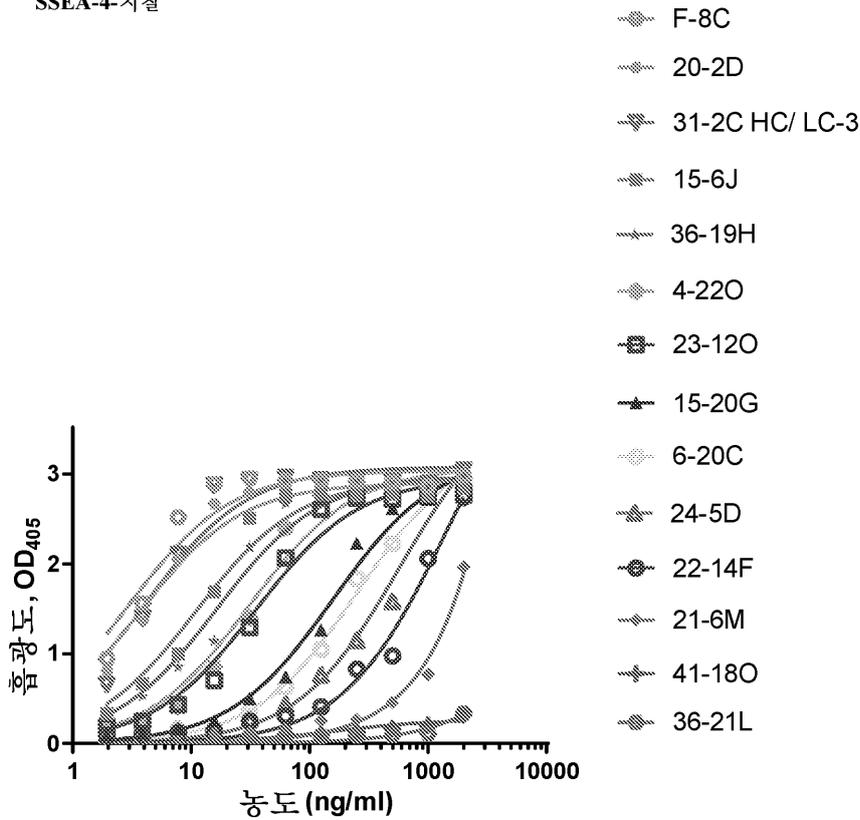


도면3a



도면3b

SSEA-4-지질



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> OBI PHARMA, INC.

<120> HUMAN ANTIBODIES, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND METHODS

<130> G3004-00802

<140> PCT/US2017/044713

<141> 2017-07-31

<150> 62/368,407

<151> 2016-07-29

<160> 270

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 1

cagctgcagt tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc ctgcggagac cctgtccctc 60  
 acctgctctg tctccggtgg ctacgtcacc atcaaggata attattgggt ctggttccgc 120  
  
 cagtccccag ggaaggagcc ggagtgatt gggagtatgt cttatagtgg gaatgcctac 180  
 tacaaccctg ccctcaagag tcgagccagc atttccatag accggtacag gaaccagttc 240  
 tcctgaggt tgacttctgt gaccgccgca gacacgtcca tgtactactg tgcgagacga 300  
 tcagcagcag ctggtggggg gaatgaatgg ttcgaccct ggggccaagg agcccttgtc 360  
 accgtctcct ca 372

<210> 2

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 2

cagtctgctt tgacgcagcc gccctcagt tctgcccggc caggacggaa ggtcgacatc 60  
 tcctgctctg gaagcacctt caatattggg aacaattatg tgctgtgta ccggcagttc 120  
 ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaatgata agcgaccctc aggcatctct 180  
 gaccgattct ctggctccag gttcggcacg tcagccacc tgggcatcac cggactccag 240  
 actgacgacg aggccattta ttactgcgca acatgggata acagactgga tgctgtggtt 300  
 ttcggcgggg ggaccgagtt gatcgtcctt 330

<210> 3

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 3

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ala Glu  
 1                    5                    10                    15  
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Gly Tyr Val Thr Ile Lys



Asp Ala Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Leu Ile Val Leu

100 105 110

<210> 5

<211> 378

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 5

gaggtgcacc tggaggagtc tgggggaggc ctggtaaacc cggggggggtc ccttagactc 60  
tcctgttcag cctctggctt cgctttcact accgcctgga tgacctgggc cggccaggct 120  
ccaggggaagg gactggaatg gattggcctt attaaaagca caaatgatgg tgggtctata 180  
gactacgctg caccctgca aggcagattc accatctcaa gagatgattc aaagaacacg 240

atttacctcc aaatgagcag cctcaaagcc gaggactcag ccgttacta ttgtgccaca 300  
aacgatgttg ttcggcttcg aggggttacc cccccatac ttctgtgggg ccaggggacc 360  
ctgatcaccg tctcctca 378

<210> 6

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 6

cagcttgtac tgactcaatc gccctcaacc tctgcctccc tgggagcccc ggtcacactc 60  
acctgcactc tgagcagtgg gcaccacagc taccctctcg catggcatca gaagcaccca 120

gagaagggcc ctcgatactt gatgaagatt aacggagatg gcagccacac caagggggac 180  
ggtatccctg atcgcttctc aggetccagc tctgggactg ggcgctatct caccatctcc 240  
agcctccagt ctgaggatga ggctgactat tactgtcaga cctgggccac tggatgggtg 300  
ttcggcggag ggaccaaact gaccgtccta 330

<210> 7

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 7

Glu Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Asn Pro Gly Gly

1                    5                    10                    15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ala Phe Thr Thr Ala

                  20                    25                    30  
Trp Met Thr Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

                  35                    40                    45  
Gly Leu Ile Lys Ser Thr Asn Asp Gly Gly Ser Ile Asp Tyr Ala Ala

                  50                    55                    60  
Pro Val Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65                    70                    75                    80  
Ile Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Ser Ala Val Tyr

                  85                    90                    95  
Tyr Cys Ala Thr Asn Asp Val Val Arg Leu Arg Gly Val Thr Pro Pro

                  100                    105                    110  
Ile Leu Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Ile Thr Val Ser Ser

                  115                    120                    125

<210> 8

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

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

<400> 8

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

1                    5                    10                    15  
Pro Val Thr Leu Thr Cys Thr Leu Ser Ser Gly His His Ser Tyr Pro

                  20                    25                    30  
Val Ala Trp His Gln Lys His Pro Glu Lys Gly Pro Arg Tyr Leu Met

35 40 45  
 Lys Ile Asn Gly Asp Gly Ser His Thr Lys Gly Asp Gly Ile Pro Asp

50 55 60  
 Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly Thr Gly Arg Tyr Leu Thr Ile Ser  
 65 70 75 80

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

Thr Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
 100 105 110

<210> 9

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 9

gagttgcagt tggtaggagtc tgggggaaag ttggtaaate cggggggggtc cctgagactc 60  
 tcatgtgcag cctctggatt cactttcct aacgcctggt ttaactgggt cgcagact 120  
 ccaggaggagg ggctggagtg ggttgccctg attaaaagtc attctgacgg tgggacagcc 180  
 gactacgctg caccctgaa aggcagattc accgtctcaa gggatgattc agagaacatg 240  
 gtgtttctgc aaatgaaccg cctgcgtgcc gaggacacag ccgtttatta ttgtactacc 300  
 ttggagattt atcacctgt ggacgtctgg ggccagggga ccacggctgc cgtctcctca 360

<210> 10

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 10

gatgttgtgc tgactcagtc tccactctcc ctgtccgtca ccttggaca gccgectcc 60  
 atctctgca ggtccagtc cagcctccca agagatgatg aatactccta cctgaattgg 120  
 tttcagcaga ggccaggcca gtctccaagg cgctaattt atagggtttc taagcgggac 180

tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcagaca cttatttcac actgacaatc 240  
 agcaggttg aggctgagga tgttggagt tattactgca tgcaaggtac atactggccc 300

gggacgttcg gccaaaggac gaagttggaa atcgagcga 339

<210> 11

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 11

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

1                    5                    10                    15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Pro Asn Ala

20                    25                    30

Trp Phe Asn Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val

35                    40                    45

Ala Arg Ile Lys Ser His Ser Asp Gly Gly Thr Ala Asp Tyr Ala Ala

50                    55                    60

Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asp Ser Glu Asn Met

65                    70                    75                    80

Val Phe Leu Gln Met Asn Arg Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr

85                    90                    95

Tyr Cys Thr Thr Leu Glu Ile Tyr His Pro Val Asp Val Trp Gly Gln

100                    105                    110

Gly Thr Thr Val Ala Val Ser Ser

115                    120

<210> 12

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide



<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 14

```
caacttgtgg tgactcaatc gccctctgcc tctgcctccc tgggaggctc ggtcaagctc      60
acctgcactc tgagcagtgg gcacggcaac taccccgtcg catggcatca gctccacca      120
gcgaagggcc ctcgatactt gatgaagctt aatgcagatg gcagccacat caagggggcc      180
gggatcactg atcgcttctc aggcttcagg tctggggctg agcgctacct caccatctcc      240
agcctccagt ctgaagatga ggctgattat tactgtcaga cctgggcccc tggatgggtg      300
ctcggcggag ggaccaagct gaccgtccta      330
```

<210> 15

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 15

```
Glu Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Asn Pro Gly Gly
1           5           10          15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ile Thr Ala
           20           25           30
Trp Met Thr Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile
           35           40           45
Gly Leu Ile Lys Ser Gly Asn Asp Gly Gly Ala Ile Glu Tyr Ala Ala
           50           55           60
Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Arg Asn Met
65           70           75           80
Ile Tyr Leu Gln Met Asn Asn Val Lys Ala Glu Asp Ala Ala Val Tyr
           85           90           95
Tyr Cys Ala Thr Asn Asp Val Ala Leu Val Trp Gly Val Thr Pro Pro
```

100 105 110  
 Leu Leu Leu Trp Gly Gln Gly Thr Arg Val Thr Val Ser Ser  
 115 120 125

<210> 16  
 <211> 110  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide

<400> 16  
 Gln Leu Val Val Thr Gln Ser Pro Ser Ala Ser Ala Ser Leu Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Val Lys Leu Thr Cys Thr Leu Ser Ser Gly His Gly Asn Tyr Pro  
 20 25 30  
 Val Ala Trp His Gln Leu His Pro Ala Lys Gly Pro Arg Tyr Leu Met  
 35 40 45

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

<210> 17  
 <211> 357  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide

<400> 17  
 caggtgcaac tgggtggagtg ggggggaggc gtggcccagc ctgggacgtc cctgaggctc 60

acctgtgatg cgictggatt cagcttcaga cattatggca tgactgggt cgccaggct 120  
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atctggcata atggaagaga cagagagtat 180  
 gcagactccg tgaagggccg cttcaccatc tccagagaca attccaagta caccctgtct 240  
 ttacaaatga acagcctgac agtcgaagac acggcattat attactgagg gagagatcga 300

ggtgaagacg agccgattga cttttggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcttca 357

<210> 18

<211> 345

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 18

caggctgtgc tgactcaacc gtcttcctc tctgcatctc ctggagcatc agccagtctc 60  
 acctgcaacct tgcgcagtgg cctcagtgtc ggtcccaagt ggatatactg gtaccagcag 120  
 agggcagggga gtctcccca atttctctg acatacaaat cagactcaga agagcggcgg 180  
 agctctggac tccccagccg cttctctgga tccaaggatg gctcggccaa tgcagggatt 240

ttactcatct ctgggtcca atctgaagat gaggcagact attactgtgc gatttggcac 300  
 agcaacgttg tcttttcgg cgcagggacc aggttgaccg tctctg 345

<210> 19

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 19

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



<210> 21  
 <211> 360  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
     polynucleotide  
 <400> 21  
 gaggtgccc tggtagtc tggggaggc ttaatagagc cgggggggtc tcttagactc     60  
 tcatgtgaag cctctggatt cgttttcaact accgcctgga tgaattgggt cgcaccagct     120  
  
 ccaggaagg ggctggagtg ggttggccgt attaagagca aaaatgagc tgagacaaca     180  
 gactacgctg caccctgaa aggagattc accatctcaa gagatgattc aaaggacaca     240  
 ttgtatctgc aaatgaaca cctgaaaacc gaagacacag ccgtctatta ttgtaccaca     300  
 cttgagacgt attacgagtc cgacttctgg ggccaggag tcctggctgc cgtctcctca     360

<210> 22  
 <211> 339  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
     polynucleotide  
 <400> 22  
 gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgaccgtca ctcttgaca gccggcctcc     60  
  
 atctcctgca ggtctagtca aagcctcgca gagagagaag aggacatctt gttaaactgg     120  
 tatcaccagg ggccaggcca atctcccagg cgcctaattt atagagtttc taagcgtgag     180  
 tctgggttcc caataaatt cagcggcagt gtgtcaggca ctgatttcac cctgagaatc     240  
 agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaacgaac aactggcct     300  
 cagacttttg gccaggggac caagctggag atcagacga     339

<210> 23  
 <211> 120  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
     polypeptide

<400> 23

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

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

Gly Val Leu Val Ala Val Ser Ser  
                   115                    120

<210> 24

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 24

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

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

<210> 25

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 25

caggtgcagc tggtagtg gggggaggc gtggtccagc ctgggggtc cctgagactt        60  
 tgctgtgcag cgtctgatt cagtttaagg agttttggca tgcactgggt ccgtcaggct        120  
 ccaggcaagg ggctggaatg ggtggcagtt atttggcccc gacgaagtca aatacaatat        180  
 gcagactccg tgaagggccg agtcaccatc tccagagacg actctaggag tacggtatgt        240  
 ctgcagatga acagcctgag agtcgaggac acggctctct atcgtctgtc gagagacccc        300  
 ggtgaggaca atccataga ttactggggc cagggaacc tggatcatgt ctctca            357

<210> 26

<211> 345

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 26

caggctgtgc tgactcagcc gtcttcctc tctgcatctc ctggagcacc agccagtctc        60  
 acctgcacct tctcagcgg catcaatgtt ggtccctact ggatatactg gtaccagcaa        120  
 aagccagga gtctcctcca gtttctctg aggtacaagt cagactcaga taagcaccag        180  
 ggctctgaag tccccagccg cttctctgga tccaaagatg cttcggccaa tgcagggatt        240

ttactcatct ctgggctcca gtctgaagat gaggtgact attactgtat gatctggcac 300

gtcagcgggtg tgattttcgg cggagggacc aagctgaccg tccta 345

<210> 27

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 27

Gln Val Gln Leu Val Glu Trp Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Gly

1                    5                    10                    15

Ser Leu Arg Leu Cys Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Arg Ser Phe

20                    25                    30

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

35                    40                    45

Ala Val Ile Trp Pro Arg Arg Ser Gln Ile Gln Tyr Ala Asp Ser Val

50                    55                    60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Arg Ser Thr Val Cys

65                    70                    75                    80

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

85                    90                    95

Ala Arg Asp Pro Gly Glu Asp Asn Pro Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100                    105                    110

Thr Leu Val Ile Val Ser Ser

115

<210> 28

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 28

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Pro Gly Ala  
 1                    5                    10                    15

Ser Ala Ser Leu Thr Cys Thr Phe Leu Ser Gly Ile Asn Val Gly Pro  
                   20                    25                    30

Tyr Trp Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Gln Phe  
                   35                    40                    45

Leu Leu Arg Tyr Lys Ser Asp Ser Asp Lys His Gln Gly Ser Glu Val  
                   50                    55                    60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Ala Ser Ala Asn Ala Gly Ile  
 65                    70                    75                    80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys  
                   85                    90                    95

Met Ile Trp His Val Ser Gly Val Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu  
                   100                    105                    110

Thr Val Leu  
                   115

<210> 29

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 29

caggtgcaac tggtaggagtg ggggggaggc gtggtccagc ctgggacgtc cctgagactc                    60

acctgtgatg cgtctggatt cagcttcaga cattatggca tgcactgggt ccgccaggct                    120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atctggcata atggaagaga taaagactat                    180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagta caccctgtct                    240

ttacaaatga acagcctgac agtcgaggac acggcattat attactgtgg gagagatcga                    300

ggtgaagacg agccgattga cttttggggc caggaaccc tggtcaccgt ctctca                    357

<210> 30

<211> 345

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 30

```

caggctgtgc tgactcaacc gtcttccctc tctgcatctc ctggagcadc agccagtctc      60
acctgcacct tgcgcagtgg cctcaatggt ggtccctact ggatatactg gtaccagcag      120

aaggcagggg gtctcccca atttctcctg agatacaaat cagactcaga aaagcggcgg      180
agctctggag tcccagccg cttctctgga tccaaagatg cctcggccaa tgcagggatt      240
ttactcatct ctgggctcca gtctgaagat gaggctgact attattgtgc gatttggcac      300
agcaatgctg tctttttcgg cgcagggacc aagttgaccg tccta                          345

```

<210> 31

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 31

Gln Val Gln Leu Val Glu Trp Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Thr

```

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

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

```

115

<210> 32

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 32

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

1                    5                    10                    15

Ser Ala Ser Leu Thr Cys Thr Leu Arg Ser Gly Leu Asn Val Gly Pro

                  20                    25                    30

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

                  35                    40                    45

Leu Leu Arg Tyr Lys Ser Asp Ser Glu Lys Arg Arg Ser Ser Gly Val

                  50                    55                    60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Ala Ser Ala Asn Ala Gly Ile

65                    70                    75                    80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys

                  85                    90                    95

Ala Ile Trp His Ser Asn Ala Val Phe Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu

                  100                    105                    110

Thr Val Leu

115

<210> 33

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 33

caggtgcaga tggtaggtt tgggggaggc atcttcagc ctggggggtc cctgagactc 60

tctctgtctcg cgctctggatt ccccttcagg tactatggtt tccactgggt cgcagact 120  
 ccaggcaagg ggctggagtg gctggcagtt gtatggcaca atggaagga gacatattat 180  
 gaagactccg tgaagggcg attcaccatc tccagagaca attacaagaa cacgctgtat 240  
 ttgcaaatgg acagcctgag agtcgaggac acggctgtct atcactgtgc gagagatcgt 300  
 ggtagcgacg aaccaattga ctactggggc caggagttt tggcacctc ctctca 357

<210> 34  
 <211> 345

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 34

caggctgtgc tgactcagcc gtctccctc tctgcatctc ctggagcacc agccagtacc 60  
 acctgcacct tacgcagtga cctcactgtt ggtccctact ggatgtactg gtaccaacag 120  
 aagccagga gtctcccca atttctctg aggtacaagt cagactccga aaagtatcag 180  
 ggctctggag tccccagccg cttctctgga tccaaagacg cttcggccaa tgcagggact 240  
 ttgctcatct ctggactcca gtctgaagat gaggtgact attactgtca gacttggcac 300

gccaacactg tggatattgg cggagggacc aagctgaccg tccta 345

<210> 35  
 <211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 35

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



<210> 37

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 37

```

caggtgcagc tggtagtagc tgggggaggc gtcttcagc cgggggggtc cctgagactc      60
tcctgtgcag cgtctggatt cagtttcagg agatttgga tgcattgggt ccgccaggct      120
ccaggcaagg ggctggagtg gctggcagtt gtttggcatg atggaaggga gacacactat      180

ggagactccg tgaggggccc attcaccatc tccagagaca actccatgca catggtgttt      240
ttggacatgt acagcctgag ggtcaggac acggctctat atcgtctgtc gagagatcct      300
ggtcaggacg aagccattga ctattggggc caggagtcct tggtcaccgt ctcgtca      357
    
```

<210> 38

<211> 345

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 38

```

caggctgtgc tgactcagcc gtcttccctc tctgcatctc ctggagcacc agccagtctc      60
acctgcacct tacacagtgg cctcactgtt ggtccctatt ggatatactg gttccggcag      120

aagccaggga gtcccccca gtttctctc aggtacaaat ccgactcaga ggagtaccgt      180
gcctctggag tccccagccg cttctctgga tccaaagatg cttcggccaa ctcaggcatt      240
ttactcatct ctggaccaca gtctgaagac gaggctgact attactgtat gacttggcac      300
accaacaagg tagtcttcgg cggagggacc aactgaccg tccta      345
    
```

<210> 39

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 39

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Arg Arg Phe

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Val Trp His Asp Gly Arg Glu Thr His Tyr Gly Asp Ser Val

50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Met His Met Val Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Pro Gly Gln Asp Glu Ala Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Val Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 40

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 40

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

1 5 10 15

Ser Ala Ser Leu Thr Cys Thr Leu His Ser Gly Leu Thr Val Gly Pro

20 25 30

Tyr Trp Ile Tyr Trp Phe Arg Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Gln Phe

35 40 45

Leu Leu Arg Tyr Lys Ser Asp Ser Glu Glu Tyr Arg Ala Ser Gly Val

50 55 60



tccgaggatg aggcctcatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgag tgggtcttgg 300

gigttcggcg gaggaccaa gctgaccgtc cta 333

<210> 43

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 43

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Val Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Met Asn Thr Asn Ser Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ala Tyr Phe Phe Asp Ser Trp Asn Lys Gly Asn Trp Phe Asp

100 105 110

Pro Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 44

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 44

Gln Ser Val Leu Thr Gln Ala Pro Ser Val Ser Gly Thr Pro Gly Gln  
 1                    5                    10                    15  
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Ser Ser Asn Leu Gly Arg Ser  
                   20                    25                    30  
 Tyr Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Phe Pro Gly Thr Ala Pro Arg Val Leu  
                   35                    40                    45  
 Ile Tyr Lys Asn Ser Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser  
                   50                    55                    60  
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg  
 65                    70                    75                    80  
 Ser Glu Asp Glu Ala His Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu  
                   85                    90                    95  
 Ser Gly Ser Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
                   100                    105                    110

<210> 45

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 45

caggtgcagt tggtaggatt tgggggaggc attttcgagc ctggggggtc cctgagactc        60  
 tcctgtgtcg cgictggatt ctcttcagg cattatggta tgcactgggt cgccaggct        120  
 ccaggcaagg ggctggagtg gctggcagtt gtatggcatg atggaaggga gacacattat        180

ggagactccg tgaagggcgg attcaccatc tccagagaca attacaagaa tacgctgttt        240  
 ttgcaaatgg acagcctgag agtcgaggac acggctgtct atcactgtgc gagagatcgt        300  
 ggtagcgacg aacctattga ctactggggc cagggagttt tggtcaccgt ctctca        357

<210> 46

<211> 342

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 46

caggctgtgc tgactcagcc gtctccctc tctgcatctc ctggagcatc agccagtatc 60

acctgcacct tacgcagtga cgtcactggt agtccctgga catactggta ccaacagaag 120

ccagggagtc ctccccgatt tctcctgaga tacaatcag actctgataa gtatcagggc 180

tctggagtcc ccagccgctt ctctggatcc aaaaatgctt cggccaatgc agcgatttta 240

ctcatctctg ggctccagtc tgaagatgag gctgactatt actgtcagac ttggcacacc 300

accactgtgg tatttggcgg agggaccaag ctgaccgtcc ta 342

<210> 47

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 47

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Ser Phe Arg His Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Val Trp His Asp Gly Arg Glu Thr His Tyr Gly Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Tyr Lys Asn Thr Leu Phe

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Arg Gly Ser Asp Glu Pro Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Val Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 48

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 48

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

1                    5                    10                    15

Ser Ala Ser Ile Thr Cys Thr Leu Arg Ser Asp Val Thr Val Ser Pro

                  20                    25                    30

Trp Thr Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Phe Leu

                  35                    40                    45

Leu Arg Tyr Lys Ser Asp Ser Asp Lys Tyr Gln Gly Ser Gly Val Pro

50                    55                    60

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asn Ala Ser Ala Asn Ala Ala Ile Leu

65                    70                    75                    80

Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln

                  85                    90                    95

Thr Trp His Thr Thr Thr Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr

                  100                    105                    110

Val Leu

<210> 49

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 49

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag attaagaggc ctggggcctc agtgaagtc                    60

tctctcaagg cgctctggata cactttcacc agctttggta tcaactgggt gcgacaggcc                    120

cttgacaag ggcttgagtg gatgggatgg atgaactcca acagtgggtga tgcggactct                    180

gcacagaagt tccagggcag actcactatg accaccgaca cctccacaag tacagcctac 240  
 atggagctga ggaatctgag atctgaggac acggccgtat attattgcgc gagaatgaat 300  
 ttccgtggtt cgaagtggga ggtgaactgg ttcgaccct ggggccagg aacctgatc 360  
 accgtctcct ca 372

<210> 50

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 50

cagtctgtgg tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60  
 tcctgttctg gaagcaggtc caacgtcga aaaaatttg tttactgta ccagcaactc 120  
 ccaggaacgg cccccaaact tctcatctat atgaacagtc agcggcctc aggggtcctc 180  
 gaccgattct ctggctctcg ttctggcacc tcagcctccc tggccatcac tgggcttcgg 240  
 tccgaggatg aggctgacta ttattgtgca acttgggatg acaatctgag aggctgggtg 300

ttcggcggag ggaccaaggt gaccgtccta 330

<210> 51

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 51

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



<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 53

caggtgcagc tggatgcagc tgggctgag attaagaggc ctggggcctc agtgaagtc 60  
 tcttcaagg cgtctggata caccttcacc aggttcggca tcaactgggt gcgacaggcc 120  
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atgaactcca acagtggtaa tgcggactct 180

gcacagaagt tccagggcag actcactatg accaccgaca cctccacaag tacagcctac 240  
 atggagctga ggaatctaag atctgaggac acggccgtat attattgcbc gagaatgaat 300  
 taccgtggtt cgaagtggga aataaactgg ttcgaccctt ggggccaggg aaccctgatc 360  
 accgtctcct ca 372

<210> 54

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 54

cagtctgtgg tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc cgggcagag ggtcaccatt 60  
 tctgttctg gtagcaggtc caacgtccaa agaaattttg tttactggta ccagcagctc 120  
 ccaggaacgg cccccaaact tctcatctat atgaacaata accgcccctc aggggtccct 180  
 gaccgattct ctggctctca ttctggcacc tcagcctccc tggccatcac tgggcttcgg 240  
 tccgaggatg aggtctgatta ttattgtgct acttgggatg acaatctgag aggctgggtg 300  
 ttcggcggag ggaccaaggt gaccgtccta 330

<210> 55

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 55

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

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

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

<210> 56

<211

> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 56

Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln  
 1                    5                    10                    15  
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Arg Ser Asn Val Gln Arg Asn  
                          20                    25                    30  
 Phe Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu  
                          35                    40                    45  
 Ile Tyr Met Asn Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser  
                          50                    55                    60  
 Gly Ser His Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Arg  
 65                    70                    75                    80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Asn Leu  
                           85                          90                          95  
 Arg Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu  
                           100                          105                          110

<210> 57

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 57

caggtgcacc tggtaggagtc tgggggagac ctggtccagc ctgggaggtc cctgagactc          60  
 tcctgtgcag cgctcggatt taccctcaaa cgttatggca ttcactgggt cgccaggcgc          120  
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt acttggcatg atggaatat atactatgca          180  
 gactccgtga agggccgact caccgtctcc agagacagtt acaagaacac ggtggatcta          240  
 caaatgaaca gcctgaaagt cgaggacacg gctctatatt actgtgcgag agatgccggg          300  
  
 caaaatgcgc ccattgacct ctggggccac ggaacctgg tcaccgtctc ctca                  354

<210> 58

<211> 345

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 58

caggctgtac tgactcagcc gtcttcctc tctgcatctc ctggagcacc agccagtctc          60  
 acctgcacct taccagatgg catcaatggt gctaccacct ggatatactg gtaccagcag          120  
 aagcctggca gtctcccca gtttctctg cggtacaaat cagactcaga tatccaacac          180  
 ggctctggag tcccagccg cttctctgga tccaaagatg cttcggccaa tgccgcgatt          240  
  
 ttagtctgtc ctggtctcca gtctgaggat gaggctgact attactgtat gatttggtat          300  
 tccaccgccg tggttttcgg cggagggacc aagctgaccg tctctg                          345

<210> 59

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 59

Gln Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Arg

1                    5                    10                    15

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

                  20                    25                    30

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

                  35                    40                    45

Ala Val Thr Trp His Asp Gly Asn Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

                  50                    55                    60

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

65                    70                    75                    80

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

                  85                    90                    95

Arg Asp Ala Gly Gln Asn Ala Pro Ile Asp Leu Trp Gly His Gly Thr

                  100                    105                    110

Leu Val Thr Val Ser Ser

                  115

<210> 60

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 60

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

1                    5                    10                    15

Ser Ala Ser Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Gly Ile Asn Val Ala Thr

                  20                    25                    30

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

85 90 95  
 Met Ile Trp Tyr Ser Thr Ala Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu  
 100 105 110  
 Thr Val Leu  
 115

<210> 61

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 61

cagggtgcagt tgggtggagtt tggggggagc attttccagc ctggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgtcg cgctcggatt ctccttcagg tattatggtt tccactgggt cgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg gctggcagtt gtatggcatg atggaaggga gacacattat 180

ggagactccg tgagggggcg attcaccatc tccagagaca attacaagaa cacgggtgttt 240

ttggaatgg acagcctgag agtcgaggac acggctgtct atcactgtgc gagagatcgt 300

ggtagcgacg aacctattga ctactggggc cagggagttt tggtcaccgt ctctca 357

<210> 62

<211> 342

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 62

caggctgtgc tgactcagcc gtcctccctc tctgcatctc ctggagcatc agccagtatc 60  
 acctgcacct tacgcagtga cctcactgtt agtccctgga tatactggta ccaacagaag 120  
 ccaggagtc ctcccagatt tctcctgaaa tacaatcag actccaataa ctaccacggc 180  
 tctggagtcc ccagccgctt ctctggatcc aaagatgctt cggccaatgc agcgatttta 240  
 ctcatctctg gactccagtc tgaagatgag gctgactatt actgtcagac ttggcacacc 300  
 accactgtgg tatttggcgg agggaccaag ctgaccgtcc ta 342

<210> 63

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 63

Gln Val Gln Leu Val Glu Phe Gly Gly Gly Ile Phe Gln Pro Gly Gly  
 1 5 10 15  
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Ser Phe Arg Tyr Tyr  
 20 25 30  
 Gly Phe His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu  
 35 40 45  
 Ala Val Val Trp His Asp Gly Arg Glu Thr His Tyr Gly Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Tyr Lys Asn Thr Val Phe  
 65 70 75 80  
 Leu Glu Met Asp Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr His Cys  
 85 90 95  
 Ala Arg Asp Arg Gly Ser Asp Glu Pro Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110  
 Val Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 64

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 64

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

1                    5                    10                    15

Ser Ala Ser Ile Thr Cys Thr Leu Arg Ser Asp Leu Thr Val Ser Pro

20                    25                    30

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

35                    40                    45

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

50                    55                    60

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Ala Ser Ala Asn Ala Ala Ile Leu

65                    70                    75                    80

Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln

85                    90                    95

Thr Trp His Thr Thr Thr Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr

100                    105                    110

Val Leu

<210> 65

<211> 357

<212>

> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 65

caggtgcagt tggtaggatt tgggggaggc attttcgagc ctggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgtcg cgctcggatt ctccctcagg cattatggta tgcactgggt cgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg gctggcagtt gtatggcatg atggaaggga gacacattat 180

ggagactccg tgaagggcg attcaccatc tccagagaca attacaagaa tacgctgttt 240

ttgcaaatgg acagcctgag agtcgaggac acggctgtct atcactgtgc gagagatcgt 300

ggtagcgacg aacctattga ctactggggc caggagttt tggcacctg ctctca 357

<210> 66

<211> 342

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 66

caggctgtgc tgactcagcc gtcctccctc tctgcatctc ctggagcacc agccagatc 60  
 acctgcacct tacgcagtga cgctcactgtt agtccctgga catactggta ccaacagaag 120  
 ccaggagtc ctcccgaatt tctcctgaga tacaatcag actctgataa gtatcagggc 180  
 tctggagtcc ccagccgctt ctctggatcc aaaaatgctt cggccaatgc agcgatttta 240

ctcatctctg ggetccagtc tgaagatgag gctgactatt actgtcagac ttggcacacc 300

aacaatgtgg tatttggcgg agggaccaag ctgaccgtcc ta 342

<210> 67

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 67

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

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

Ala Val Val Trp His Asp Gly Arg Glu Thr His Tyr Gly Asp Ser Val  
 50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Arg Gly Ser Asp Glu Pro Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
 100 105 110

Val Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 68

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 68

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Pro Gly Ala  
 1 5 10 15

Ser Ala Ser Ile Thr Cys Thr Leu Arg Ser Asp Val Thr Val Ser Pro  
 20 25 30

Trp Thr Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Gln Phe Leu  
 35 40 45

Leu Arg Tyr Lys Ser Asp Ser Asp Lys Tyr Gln Gly Ser Gly Val Pro  
 50 55 60

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asn Ala Ser Ala Asn Ala Ala Ile Leu  
 65 70 75 80

Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln  
 85 90 95

Thr Trp His Thr Asn Asn Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr  
 100 105 110

Val Leu

<210> 69

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 69

caggtgcagt tggtaggatt tgggggaggc atttccagc ctggggggtc cctgagactc 60

tctgtgtcg cgtctggatt ctcttcaga tattatggtt tccactgggt cgcaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg gctggcagtt gtatggcatg atggaagga gacacattat 180

ggagactccg tgaagggcg attcaccatc tccagagaca attacaagaa cagctgttt 240

ttgcaaatgg acagcctgag agtcgaggac acggctgtct atcactgtgc gagagatcgt 300

gtagcgacg aacctattga ctactggggc caggagttt tggcaccgt ctctca 357

<210> 70

<211> 342

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 70

caggctgtgc tgactcagcc gtctccctc tctgcatctc ctggagcacc agccagtacc 60

acctgcacct tacgcagtgg cctcactgtt agtccctgga tatactggtc ccaacagaag 120

ccagggagtc ctcccaatt tctcctgaga tacaatcag actccgaaaa ctaccggggc 180

tctggagtcc ccagtcgctt ctctggatcc aaagaggctt cggccaatgc agcgatttta 240

ttcatctctg gactccagtc tgaagatgag gctgactatt actgtcagac ttggcacacc 300

agcacagtgg tatttggcgg agggaccaag ctgaccgtcc ta 342

<210> 71

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 71

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

1                    5                    10                    15

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

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

Val Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 72

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 72

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Pro Gly Ala  
 1 5 10 15  
 Ser Ala Ser Ile Thr Cys Thr Leu Arg Ser Gly Leu Thr Val Ser Pro  
 20 25 30  
 Trp Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Gln Phe Leu  
 35 40 45  
 Leu Arg Tyr Lys Ser Asp Ser Glu Asn Tyr Arg Gly Ser Gly Val Pro  
 50 55 60  
 Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Glu Ala Ser Ala Asn Ala Ala Ile Leu  
 65 70 75 80  
 Phe Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln

85 90 95  
 Thr Trp His Thr Ser Thr Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr  
 100 105 110  
 Val Leu

<210> 73

<211> 372

<212>

> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 73

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag attaagaggc ctggggcctc agtgaagtc 60  
 tcttgcgaagg cgtctggata cattttcacc aactttggca tcaactgggt gcgacaggcc 120  
 cctggtaag ggcttgagt gatgggatgg atgaactcca agtatggtaa tgcggactct 180  
 gcacataagt tccaggacag actcactatg accaccgaca cctccacaag tacagcctac 240  
 atggagctga gaaatctgag atctgaggac acggccgtat attattgcgc gagaatgaat 300  
  
 taccgtgatt cgaagtggga cgtgaattgg ttcgaccct ggggccagg aaccctgatc 360  
 accgtctcct ca 372

<210> 74

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 74

cagtctgtgg tgactcagcc accctcagcg tctgggacct cgggcagag ggtcaccatc 60  
 tctgttctg gaagcaggtc caacgtcga aaaaattttg tttactggta ccagcagctc 120  
 ccaggaacgg ccccaaaact tctcatctat atgaacaatc agcggccctc aggggtcctt 180  
  
 gaccgattct ctggctctcg ttctggcacc tcagcctccc tggccatcac tgggcttcgg 240  
 tccgaggatg aggtgatta ttattgtgca gtttgggatg acaatctcag aggtgggtg 300  
 ttcggcggag ggaccgaggt gaccgtccta 330

<210> 75

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 75

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

1                    5                    10                    15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Asn Phe

20                    25                    30

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

35                    40                    45

Gly Trp Met Asn Ser Lys Tyr Gly Asn Ala Asp Ser Ala His Lys Phe

50                    55                    60

Gln Asp Arg Leu Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65                    70                    75                    80

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

85                    90                    95

Ala Arg Met Asn Tyr Arg Asp Ser Lys Trp Asp Val Asn Trp Phe Asp

100                    105                    110

Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Ile Thr Val Ser Ser

115                    120

<210> 76

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400>

> 76

Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1                    5                    10                    15

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

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

<210> 77

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 77

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag attaagaggc ctggggcctc agtgaaggtc 60  
 tcctgcaagg cgctcggata cactttcacc ggctttggta tcaactgggt gcgacaggcc 120  
 ccaggacagg ggcttgagtg gatgggatgg atgaactcca aactgggtga tgcggactct 180  
 gcacagaagt tccagggcag actcactatg accaccgaca cctccacaag tacagcccac 240  
 atggagctga cgaatctggg atctgaggac acggccgtat actattgcgc gagaatgaat 300  
 ttccctgggt cgaagtggga ggtgaactgg ttcgaccctt ggggccaggg aaccctgatc 360  
 accgtctcct ca 372

<210> 78

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 78

```

gatgttgtgc tgactcagtc tccactctcc ctgtccgtca cccttggaca gccggcctcc      60
atctcctgca ggtccagtc cagcctccca agagatgatg aatactccta cctgaattgg      120
tttcagcaga ggccaggcca gtctccaagg cgcctaattt atagggttcc taagcgggac      180
tctgggttcc cagacagatt cagcggcagt gggtcagaca cttatttcac actgacaatc      240
agcaggttgg aggctgagga tgttggagtt tattactgca tgcaaggtag atactggccc      300

gggacgttcg gccaaaggac gaagtggaa atcgagcga                                339

```

<210> 79

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 79

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Ile Lys Arg Pro Gly Ala
1           5           10           15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Phe
           20           25           30
Gly Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
           35           40           45
Gly Trp Met Asn Ser Asn Thr Gly Asp Ala Asp Ser Ala Gln Lys Phe
           50           55           60
Gln Gly Arg Leu Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala His
65           70           75           80
Met Glu Leu Thr Asn Leu Gly Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
           85           90           95
Ala Arg Met Asn Phe Leu Gly Ser Lys Trp Glu Val Asn Trp Phe Asp
           100          105          110
Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Ile Thr Val Ser Ser
           115          120

```

<210> 80

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 80

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

1                    5                    10                    15

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

20                    25                    30

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

35                    40                    45

Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Arg Val Ser Lys Arg Asp Ser Gly Val Pro

50                    55                    60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Tyr Phe Thr Leu Thr Ile

65                    70                    75                    80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly

85                    90                    95

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

100                    105                    110

Arg

<210> 81

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 81

gaggtacagc tggtagagtc tgggggaggc ctggtccagc ctggggggtc tctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttaat cagattgga tgacttgggt cgccaggct 120

ccaggaagg gtctggagtg ggtggccaac ataatacaag atggaagcga aacatactat 180

gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa ttactgtat 240

ctgcagatga acagcctgag agtcgaggac acggctgtgt atttctgtgg cgggagtatg 300  
gacgtctggg gccaaaggac cacggtcatc gtctcctca 339

<210> 82

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 82

cagtctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc cgggcagag ggtcaccatc 60

tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaatactg tgaactgta ccaccaggtc 120

ccaggaacgg ccccaaaact cctcatctat actgataatc agcggcctc aggggtccct 180

gaccgattct ctggctcaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggtccag 240

tctgaggatg aaggtgatta ttactgtgca gcgaggatg gcagcctgga tgtttgggtg 300

ttcggcggag ggaccaaagt gactgcctca 330

<210> 83

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 83

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn His Asp

20 25 30

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

35 40 45

Ala Asn Ile Ile Gln Asp Gly Ser Glu Thr Tyr Tyr Val Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Leu Leu Tyr

65 70 75 80



polynucleotide

<400> 85

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag attaagaggc ctggggcctc agtgaaggtc 60  
 tcctgcaagg cgctctggata cactttcacc aactttggaa tcaactgggt gcgacaggcc 120  
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atgaactcca gaactggtga tgcggactct 180  
 gcacagaact tcacgggcag gctcactatg accaccgaca cctccagaag tatagcctac 240  
 atggagctga cgcacctgac ctctgaggac acggccgtat attattgctc gagaatgaat 300  
 ttcttgggtt cgaggtggga ggtgaactgg ttcgaccctt ggggccaggg aacctgatc 360  
 accgtctcct ca 372

<210> 86

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 86

cagtctgtgg tgactcagcc accctcagtg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60  
 tcctgttctg gaagcaggtc caacgtcga aaaaattttt tttactgta tcagcaattc 120  
 ccaggaacgg cccccaaact tctcatctat atgaacagtc agcggccccg aggggtcctt 180  
 gaccgattct ctggctctcg ttctggcacc tcagtttccc tggccatcac tgggcttcgg 240  
 tccgaggatg aggctgacta ttattgtgca acttgggatg acaatctgag aggctgggtg 300  
  
 ttcggcggag ggaccaaggt gaccgtccta 330

<210> 87

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 87

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Ile Lys Arg Pro Gly Ala  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Phe

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

35 40 45  
 Gly Trp Met Asn Ser Arg Thr Gly Asp Ala Asp Ser Ala Gln Asn Phe

50 55 60  
 Gln Gly Arg Leu Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Arg Ser Ile Ala Tyr

65 70 75 80  
 Met Glu Leu Thr His Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95  
 Ala Arg Met Asn Phe Leu Gly Ser Arg Trp Glu Val Asn Trp Phe Asp

100 105 110  
 Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Ile Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 88

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 88

Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Arg Ser Asn Val Glu Arg Asn

20 25 30  
 Phe Phe Tyr Trp Tyr Gln Gln Phe Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

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

50 55 60  
 Gly Ser Arg Ser Gly Thr Ser Val Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Arg

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Asn Leu

85 90 95  
 Arg Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu  
 100 105 110

<210> 89  
 <211> 372  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide

<400> 89  
 caggtgcagc tggatgcagtc tggggctgag attaagcggc ctggggcctc agtgaagatc 60  
 tcttgcgaagg cgtctggata cattttcacc agctttggta tcaactgggt gcgacaggcc 120  
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atgaactcca aactggtga tgcggactct 180

ctacagaagt tccagggcag actcaccatg accaccgaca cctccacaag cacagcctac 240  
 atggaattga gcaatctgag atctgaagac acggccgtat attattgcbc gagaatgaat 300  
 ttccatggtt cgaggtggga cgtgaactgg ttcgaccctt ggggccaggg aaccctgatc 360  
 accgtctcct ca 372

<210> 90  
 <211> 330  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide

<400> 90  
 cagtctgtgg tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc cgggcagag ggtcatcatc 60

tctgttctg gaagcgggtc caacgtcga aaaaattctg tttactggta ccaacagttc 120  
 ccgggaacgg cccccaaact tctcatctac atgagcaata ggcgcccctc aggggtcctt 180  
 gaccgattct ttggctctcg ttctggcacc tcagcctccc tggccatcac tgggcttcgg 240  
 cccgaggatg aggctgatta ttattgtgca gtttgggatg acagtctgag aggctgggta 300  
 ttcggcggag ggaccaaggt gaccgtccta 330

<210> 91  
 <211> 124  
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 91

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

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

<210> 92

<211

> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 92

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



ggctctgagg tccccagccg cttctctgga tccaaagatg cctcggccaa tgcaggatt 240

ttggtcatct ctgggtcca gtctgaagat gaagctgact attactgtat gatctggcac 300

aggaccggtg tgattttcgg cggagggacc aagctgaccg tccta 345

<210> 95

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 95

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Lys Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Trp Pro Arg Arg Asp Thr Gln Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Val Thr Met Tyr Arg Asp Asp Tyr Arg Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Phe Asp Asp Ala Ala Leu Tyr Arg Cys Ala

85 90 95

Arg Asp Arg Gly Glu Asp Asn Pro Ile Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 96

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide



<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 98

```

cagtctgtgg tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc cgggcagag gatcaccatc      60
tctgttctg gaagcaggtc caacgtcga aagaattctg tttactggta ccagcagctc      120
cgaggaacgg cccccaaact tctcatctat atgagcaatc agcgccectc aggggtccct      180
gaccgattct ctggctctcg ttctggcacc tcagcctccc tggccatcac tgggcttcgg      240
tccgaggatg aggctgatta ttattgtgca gtttgggatg acaatctcag aggctgggtg      300
ttcggcggag ggaccgaggt gaccgtccta                                     330
    
```

<210> 99

<211> 124

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

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

<400> 99

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Ile Lys Arg Pro Gly Ala
1           5           10           15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Ser Phe
           20           25           30
Gly Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
           35           40           45
Gly Trp Met Asn Ser Asn Thr Gly Asp Ala Asp Ser Val Gln Lys Phe
           50           55           60
Gln Gly Arg Leu Thr Met Thr Thr Asp Pro Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65           70           75           80
Met Glu Leu Arg Asn Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
           85           90           95
Ala Arg Met Asn Phe Phe Gly Ser Gln Trp Glu Val Asn Trp Phe Asp
    
```

100 105 110  
 Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Ile Thr Val Ser Ser

115 120  
 <210> 100  
 <211> 110  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide  
 <400> 100  
 Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln  
 1 5 10 15  
 Arg Ile Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Arg Ser Asn Val Glu Arg Asn  
 20 25 30  
 Ser Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Arg Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu  
 35 40 45  
 Ile Tyr Met Ser Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser  
 50 55 60  
 Gly Ser Arg Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Arg  
 65 70 75 80  
 Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Val Trp Asp Asp Asn Leu  
 85 90 95  
 Arg Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Thr Val Leu

100 105 110  
 <210> 101  
 <211> 373  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide  
 <400> 101  
 ccaggtgcac ctggtgcagt ctggggctga gattaagagg cctggggcct cagtgaaggt

60

ctcctgcaag gcgtctggat acactttcac cagctttggt atcaactggg tgcgacaggc 120  
 ccctggacaa gggcttgagt ggatgggatg gatgaactcc aacagtgtg atgcggactc 180  
 tgcacagaag ttccaggga gactcactat gaccaccgac acctccacaa gtacagccta 240

catggagctg aggaatctga gatctgagga cacggccgta tattattgcg cgagaatgaa 300  
 tttccgtggt tcgaagtggg aggtgaactg gttcgacccc tggggccagg gaacctgat 360  
 caccgtctcc tea 373

<210> 102

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 102

cagtctgtgg tgactcagcc acctcagcg tctgggaccc cgggcagag ggtcaccatc 60  
 tcctgttctg gaagcaggtc caacgtcga aaaaattttg tttactgta ccagcaactc 120

ccaggaacgg cccccaaact tctcatctat atgaacagtc agcggccctc aggggtcctt 180  
 gaccgattct ctggctctcg ttctggcacc tcagcctccc tggccatcac tgggcttcgg 240  
 tccgaggatg aggctgacta ttattgtgca acttgggatg acaatctgag aggctgggtg 300  
 ttcggcggag ggaccaaggt gaccgtccta 330

<210> 103

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 103

Gln Val His Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Ile Lys Arg Pro Gly Ala

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

Gly Trp Met Asn Ser Asn Ser Gly Asp Ala Asp Ser Ala Gln Lys Phe  
 50 55 60

Gln Gly Arg Leu Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Met Asn Phe Arg Gly Ser Lys Trp Glu Val Asn Trp Phe Asp

100 105 110

Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Ile Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 104

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 104

Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Arg Ser Asn Val Glu Arg Asn

20 25 30

Phe Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Arg Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Arg

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Asn Leu

85 90 95

Arg Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

100 105 110

<210> 105

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 105

```
caggtgcagc tggatgcagtc tggggctgag attaagaggc ctggggcctc agtgaaggtc      60
tcttgcgaagg cgtctggata caccttcacc agatttgta tcaactgggt gcgacaggcc      120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atgaactcca aactgggtga tgcggactct      180
gcacagaagt tccagggcag actcagtatg accaccgaca cctccacaag tacagcctac      240
atggagctga agagtctgac atctgacgac acggccgtat atttttgcgc gagaatgaat      300
tactgggggt cgaagtggga cgtgaactgg ttcgaccctt ggggccaggg aaccctgatc      360
accgtctcct ca                                                                372
```

<210> 106

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 106

```
cagtctgtgg tgactcagcc accctcagcg tctgggacct cggggcagag ggtcaccatc      60
tctgttctg gaagaaggac caactggaa agaaattctg tctactggta ccagcagctc      120
ccaggaacgg cccccaact tctcatctat atgagcaata agcgcacctc aggggtcctt      180
gaccgattct cggctctcg ttctggcacc tetgcctccc tggccatcac tgggttcgg      240
tccgaggatg aggctgatta ttattgtgca gtttgggatg acaatctgag aggctgggtg      300
ttcggcggag ggaccaaggt gaccgtccta                                          330
```

<210> 107

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 107

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Ile Lys Arg Pro Gly Ala  
 1                    5                    10                    15  
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Phe  
                   20                    25                    30  
 Gly Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
                   35                    40                    45  
 Gly Trp Met Asn Ser Asn Thr Gly Asp Ala Asp Ser Ala Gln Lys Phe  
                   50                    55                    60  
 Gln Gly Arg Leu Ser Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
 65                    70                    75                    80  
 Met Glu Leu Lys Ser Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys  
                   85                    90                    95  
 Ala Arg Met Asn Tyr Trp Gly Ser Lys Trp Asp Val Asn Trp Phe Asp

                  100                    105                    110  
 Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Ile Thr Val Ser Ser  
                   115                    120

<210> 108

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 108

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



<210> 112

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 112

Thr Leu Arg Ser Asp Val Thr Val Ser Pro Trp Thr Tyr

1                    5                    10

<210> 113

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 113

Lys Ser Asp Ser Asp Lys Tyr Gln Gly Ser

1                    5                    10

<210> 114

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 114

Gln Thr Trp His Thr Thr Thr Val

1                    5

<210> 115

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 115

Gly Phe Ser Phe Arg His Tyr Gly Met His

1                    5                    10

<210> 116

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 116

Val Val Trp His Asp Gly Arg Glu Thr His Tyr Gly Asp Ser Val

1                    5                    10                    15

<210> 117

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 117

Asp Arg Gly Ser Asp Glu Pro Ile Asp Tyr

1                    5                    10

<210> 118

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 118

Thr Leu Arg Ser Asp Val Thr Val Ser Pro Trp Thr Tyr

1                    5                    10

<210> 119

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 119

Lys Ser Asp Ser Asp Lys Tyr Gln Gly Ser

1                    5                    10

<210> 120

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 120

Gln Thr Trp His Thr Ser Thr Val

1                    5

<210> 121

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 121

Gly Phe Ser Phe Arg Tyr Tyr Gly Phe His

1                    5                    10

<210> 122

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 122

Val Val Trp His Asp Gly Arg Glu Thr His Tyr Gly Asp Ser Val

1                    5                    10                    15

<210> 123

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 123

Asp Arg Gly Ser Asp Glu Pro Ile Asp Tyr

1                    5                    10

<210> 124

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 124

Thr Leu Arg Ser Gly Leu Thr Val Ser Pro Trp Ile Tyr

1                    5                    10

<210> 125

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 125

Lys Ser Asp Ser Glu Asn Tyr Arg Gly Ser

1                    5                    10

<210> 126

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 126

Gln Thr Trp His Thr Ser Thr Val

1 5

<210> 127

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 127

Gly Phe Ser Phe Arg Tyr Tyr Gly Phe His

1 5 10

<210> 128

<211>

15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 128

Val Val Trp His Asp Gly Arg Glu Thr His Tyr Gly Asp Ser Val

1 5 10 15

<210> 129

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 129

Asp Arg Gly Ser Asp Glu Pro Ile Asp Tyr

1 5 10

<210> 130

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 130

Thr Leu Arg Ser Asp Leu Thr Val Ser Pro Trp Ile Tyr

1                    5                    10

<210> 131

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 131

Lys Ser Asp Ser Asn Asn Tyr His Gly Ser

1                    5                    10

<210> 132

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 132

Gln Thr Trp His Thr Thr Thr Val

1                    5

<210> 133

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 133

Gly Phe Pro Phe Arg Tyr Tyr Gly Phe His

1                    5                    10

<210> 134

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 134

Val Val Trp His Asn Gly Arg Glu Thr Tyr Tyr Glu Asp Ser Val

1                    5                    10                    15

<210> 135

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 135

Asp Arg Gly Ser Asp Glu Pro Ile Asp Tyr

1                    5                    10

<210> 136

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 136

Thr Leu Arg Ser Asp Leu Thr Val Gly Pro Tyr Trp Met Tyr

1                    5                    10

<210> 137

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 137

Lys Ser Asp Ser Glu Lys Tyr Gln Gly Ser

1                    5                    10

<210> 138

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 138

Gln Thr Trp His Ala Asn Thr Val

1                    5

<210> 139

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 139

Gly Phe Ser Phe Arg Arg Phe Gly Met His

1                    5                    10

<210> 140

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 140

Val Val Trp His Asp Gly Arg Glu Thr His Tyr Gly Asp Ser Val

1                    5                    10                    15

<210> 141

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 141

Asp Pro Gly Gln Asp Glu Ala Ile Asp Tyr

1                    5                    10

<210> 142

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 142

Thr Leu His Ser Gly Leu Thr Val Gly Pro Tyr Trp Ile Tyr

1                    5                    10

<210> 143

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 143

Lys Ser Asp Ser Glu Glu Tyr Arg Ala Ser

1                    5                    10

<210> 144

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 144

Met Thr Trp His Thr Asn Lys Val

1                    5

<210> 145

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 145

Gly Phe Ser Leu Arg Ser Phe Gly Met His

1                    5                    10

<210> 146

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 146

Val Ile Trp Pro Arg Arg Ser Gln Ile Gln Tyr Ala Asp Ser Val

1                    5                    10                    15

<210> 147

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 147

Asp Pro Gly Glu Asp Asn Pro Ile Asp Tyr

1                    5                    10

<210> 148

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 148

Thr Phe Leu Ser Gly Ile Asn Val Gly Pro Tyr Trp Ile Tyr

1                    5                    10

<210> 149

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 149

Lys Ser Asp Ser Asp Lys His Gln Gly Ser

1                    5                    10

<210> 150

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 150

Met Ile Trp His Val Ser Gly Val

1                    5

<210> 151

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 151

Gly Phe Ser Leu Lys Ser Tyr Gly Ile His

1                    5                    10

<210> 152

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 152

Val Ile Trp Pro Arg Arg Asp Thr Gln Tyr Ala Asp Ser Val

1                    5                    10

<210> 153

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 153

Asp Arg Gly Glu Asp Asn Pro Ile Asp Phe

1                    5                    10

<210> 154

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 154

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

1                    5                    10

<210> 155

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 155

Arg Ser Asp Ser Asp Glu Glu Gln Gly Ser

1                    5                    10

<210> 156

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 156

Met Ile Trp His Arg Thr Gly Val

1                    5

<210> 157

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 157

Gly Phe Ser Phe Arg His Tyr Gly Met His

1                    5                    10

<210> 158

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 158

Val Ile Trp His Asn Gly Arg Asp Arg Glu Tyr Ala Asp Ser Val

1                    5                    10                    15

<210> 159

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 159

Asp Arg Gly Glu Asp Glu Pro Ile Asp Phe

1                    5                    10

<210> 160

<211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 160  
 Thr Leu Arg Ser Gly Leu Ser Ala Gly Pro Lys Trp Ile Tyr  
 1                    5                    10

<210> 161  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 161  
 Lys Ser Asp Ser Glu Glu Arg Arg Ser Ser  
 1                    5                    10

<210> 162  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 162  
 Ala Ile Trp His Ser Asn Val Val  
 1                    5

<210> 163  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 163

Gly Phe Ser Phe Arg His Tyr Gly Met His

1                    5                    10

<210> 164

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 164

Val Ile Trp His Asn Gly Arg Asp Lys Asp Tyr Ala Asp Ser Val

1                    5                    10                    15

<210> 165

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 165

Asp Arg Gly Glu Asp Glu Pro Ile Asp Phe

1                    5                    10

<210> 166

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 166

Thr Leu Arg Ser Gly Leu Asn Val Gly Pro Tyr Trp Ile Tyr

1                    5                    10

<210> 167

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 167

Lys Ser Asp Ser Glu Lys Arg Arg Ser Ser

1                    5                    10

<210> 168

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 168

Ala Ile Trp His Ser Asn Ala Val

1                    5

<210> 169

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 169

Gly Phe Thr Leu Lys Arg Tyr Gly Ile His

1                    5                    10

<210> 170

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 170

Val Thr Trp His Asp Gly Asn Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

1                    5                    10

<210> 171

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 171

Asp Ala Gly Gln Asn Ala Pro Ile Asp Leu

1                    5                    10

<210> 172

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 172

Thr Leu Pro Ser Gly Ile Asn Val Ala Thr His Trp Ile Tyr

1                    5                    10

<210> 173

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 173

Lys Ser Asp Ser Asp Ile Gln His Gly Ser

1                    5                    10

<210> 174

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 174

Met Ile Trp Tyr Ser Thr Ala Val

1                    5  
 <210> 175  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   peptide

<400> 175  
 Gly Phe Thr Phe Pro Asn Ala Trp Phe Asn  
 1                    5                    10

<210> 176  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   peptide

<400> 176  
 Arg Ile Lys Ser His Ser Asp Gly Gly Thr Ala Asp Tyr Ala Ala Pro  
 1                    5                    10                    15  
 Val

<210> 177  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
                   peptide

<400> 177  
 Leu Glu Ile Tyr His Pro Val Asp Val  
 1                    5

<210> 178  
 <211> 16  
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 178

Arg Ser Ser His Ser Leu Pro Arg Asp Asp Glu Tyr Ser Tyr Leu Asn

1                    5                    10                    15

<210> 179

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 179

Arg Val Ser Lys Arg Asp Ser

1                    5

<210> 180

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 180

Met Gln Gly Thr Tyr Trp Pro Gly Thr

1                    5

<210> 181

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 181

Gly Phe Thr Phe Ile Thr Ala Trp Met Thr

1                    5                    10

<210> 182

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 182

Leu Ile Lys Ser Gly Asn Asp Gly Gly Ala Ile Glu Tyr Ala Ala Pro

1                    5                    10                    15

Val

<210> 183

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 183

Asn Asp Val Ala Leu Val Trp Gly Val Thr Pro Pro Leu Leu Leu

1                    5                    10                    15

<210> 184

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 184

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

1                    5                    10

<210> 185

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 185

Asn Ala Asp Gly Ser His Ile Lys Gly Ala

1                    5                    10

<210> 186

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 186

Gln Thr Trp Ala Pro Gly Trp

1                    5

<210> 187

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 187

Gly Phe Val Phe Thr Thr Ala Trp Met Asn

1                    5                    10

<210> 188

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 188

Arg Ile Lys Ser Lys Asn Glu Ala Glu Thr Thr Asp Tyr Ala Ala Pro

1                    5                    10                    15

Val

<210> 189

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 189

Leu Glu Thr Tyr Tyr Glu Ser Asp Phe

1                    5

<210> 190

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 190

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Ala Glu Arg Glu Glu Asp Ile Leu Leu Asn

1                    5                    10                    15

<210> 191

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 191

Arg Val Ser Lys Arg Glu Ser

1                    5

<210> 192

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 192

Met Gln Arg Thr His Trp Pro Gln Thr

1 5

<210> 193

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 193

Gly Phe Thr Phe Asn His Asp Trp Met Thr

1 5 10

<210> 194

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 194

Asn Ile Ile Gln Asp Gly Ser Glu Thr Tyr Tyr Val Asp Ser Val

1 5 10 15

<210> 195

<211>

> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 195

Gly Arg Val Ser Met Asp Val

1 5

<210> 196

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 196

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn

1                    5                    10

<210> 197

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 197

Thr Asp Asn Gln Arg Pro Ser

1                    5

<210> 198

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 198

Ala Ala Arg Asp Gly Ser Leu Asp Val Trp

1                    5                    10

<210> 199

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 199

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Phe Gly Ile Asn

1                    5                    10

<210> 200

<211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
     peptide  
 <400> 200  
 Trp Met Asn Ser Asn Ser Gly Asp Ala Asp Ser Ala Gln Lys Phe  
 1                  5                  10                  15  
 <210> 201  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
     peptide  
 <400>  
 > 201  
 Met Asn Phe Arg Gly Ser Lys Trp Glu Val Asn Trp Phe Asp Pro  
 1                  5                  10                  15  
 <210> 202  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
     peptide  
 <400> 202  
 Ser Gly Ser Arg Ser Asn Val Glu Arg Asn Phe Val Tyr  
 1                  5                  10  
 <210> 203  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
     peptide  
 <400> 203

Met Asn Ser Gln Arg Pro Ser

1                    5

<210> 204

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 204

Ala Thr Trp Asp Asp Asn Leu Arg Gly Trp

1                    5                    10

<210> 205

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 205

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Phe Gly Ile Asn

1                    5                    10

<210> 206

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 206

Trp Met Asn Ser Asn Ser Gly Asp Ala Asp Ser Ala Gln Lys Phe

1                    5                    10                    15

<210> 207

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 207

Met Asn Phe Arg Gly Ser Lys Trp Glu Val Asn Trp Phe Asp Pro

1                    5                    10                    15

<210> 208

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 208

Ser Gly Ser Arg Ser Asn Val Glu Arg Asn Phe Val Tyr

1                    5                    10

<210> 209

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 209

Met Asn Ser Gln Arg Pro Ser

1                    5

<210> 210

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 210

Ala Thr Trp Asp Asp Asn Leu Arg Gly Trp

1                    5                    10

<210> 211

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 211

Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Phe Gly Ile Asn

1                    5                    10

<210> 212

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 212

Trp Met Asn Ser Asn Ser Gly Asn Ala Asp Ser Ala Gln Lys Phe

1                    5                    10                    15

<210> 213

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 213

Met Asn Tyr Arg Gly Ser Lys Trp Glu Ile Asn Trp Phe Asp Pro

1                    5                    10                    15

<210> 214

<211> 13

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 214

Ser Gly Ser Arg Ser Asn Val Gln Arg Asn Phe Val Tyr

1                    5                    10

<210> 215

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 215

Met Asn Asn Asn Arg Pro Ser

1                    5

<210> 216

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 216

Ala Thr Trp Asp Asp Asn Leu Arg Gly Trp

1                    5                    10

<210> 217

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 217

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Phe Gly Ile Asn

1                    5                    10

<210> 218

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 218

Trp Met Asn Ser Asn Thr Gly Asp Ala Asp Ser Ala Gln Lys Phe

1                    5                    10                    15

<210> 219

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 219

Met Asn Phe Leu Gly Ser Lys Trp Glu Val Asn Trp Phe Asp Pro

1                    5                    10                    15

<210> 220

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 220

Arg Ser Ser His Ser Leu Pro Arg Asp Asp Glu Tyr Ser Tyr Leu Asn

1                    5                    10                    15

<210> 221

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 221

Arg Val Ser Lys Arg Asp Ser

1                    5

<210> 222

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400>

222

Met Gln Gly Thr Tyr Trp Pro Gly Thr

1                    5

<210> 223

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 223

Gly Tyr Ile Phe Thr Asn Phe Gly Ile Asn

1                    5                    10

<210> 224

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 224

Trp Met Asn Ser Lys Tyr Gly Asn Ala Asp Ser Ala His Lys Phe

1                    5                    10                    15

<210> 225

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 225

Met Asn Tyr Arg Asp Ser Lys Trp Asp Val Asn Trp Phe Asp Pro

1                    5                    10                    15

<210> 226

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 226

Ser Gly Ser Arg Ser Asn Val Glu Arg Asn Phe Val Tyr

1                    5                    10

<210> 227

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 227

Met Asn Asn Gln Arg Pro Ser

1                    5

<210> 228

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 228

Ala Val Trp Asp Asp Asn Leu Arg Gly Trp

1                    5                    10

<210> 229

<

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 229

Gly Tyr Ile Phe Thr Ser Phe Gly Ile Asn

1                    5                    10

<210> 230

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 230

Trp Met Asn Ser Asn Thr Gly Asp Ala Asp Ser Val Gln Lys Phe

1                    5                    10                    15

<210> 231

<211>

> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 231

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

1                    5                    10                    15

<210> 232

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 232

Ser Gly Ser Arg Ser Asn Val Glu Arg Asn Ser Val Tyr

1                    5                    10

<210> 233

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 233

Met Ser Asn Gln Arg Pro Ser

1                    5

<210> 234

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 234

Ala Val Trp Asp Asp Asn Leu Arg Gly Trp

1                    5                    10

<210> 235

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 235

Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Phe Gly Ile Asn

1                    5                    10

<210> 236

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 236

Trp Met Asn Ser Asn Thr Gly Asp Ala Asp Ser Ala Gln Lys Phe

1                    5                    10                    15

<210> 237

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 237

Met Asn Tyr Trp Gly Ser Lys Trp Asp Val Asn Trp Phe Asp Pro

1                    5                    10                    15

<210> 238

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 238

Ser Gly Arg Arg Thr Asn Val Glu Arg Asn Ser Val Tyr

1                    5                    10

<210> 239

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 239

Met Ser Asn Lys Arg Pro Ser

1                    5

<210> 240

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 240

Ala Val Trp Asp Asp Asn Leu Arg Gly Trp

1                    5                    10

<210> 241

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 241

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Val Asn

1                    5                    10

<210> 242

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 242

Trp Met Asn Thr Asn Ser Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe

1                    5                    10                    15

<210> 243

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400

> 243

Ala Tyr Phe Phe Asp Ser Trp Asn Lys Gly Asn Trp Phe Asp Pro

1                    5                    10                    15

<210> 244

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 244

Ser Gly Gly Ser Ser Asn Leu Gly Arg Ser Tyr Ile Tyr

1                    5                    10

<210> 245

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 245

Lys Asn Ser Gln Arg Pro Ser

1                    5

<210> 246

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 246

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Ser Trp

1                    5                    10

<210> 247

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 247

Gly Gly Tyr Val Thr Ile Lys Asp Asn Tyr Trp Val

1                    5                    10

<210> 248

<211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           peptide  
 <400> 248  
 Ser Met Ser Tyr Ser Gly Asn Ala Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu  
 1                  5                  10

<210> 249  
 <211> 14  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           peptide  
 <400> 249  
 Arg Ser Ala Ala Ala Gly Gly Gly Asn Glu Trp Phe Asp Pro  
  
 1                  5                  10

<210> 250  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           peptide  
 <400> 250  
 Ser Gly Ser Thr Phe Asn Ile Gly Asn Asn Tyr Val Ser  
 1                  5                  10

<210> 251  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
           peptide  
 <400> 251  
 Asp Asn Asp Lys Arg Pro Ser

1                    5

<210> 252

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 252

Ala Thr Trp Asp Asn Arg Leu Asp Ala Val

1                    5                    10

<210> 253

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 253

Gly Phe Ala Phe Thr Thr Ala Trp Met Thr

1                    5                    10

<210> 254

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 254

Leu Ile Lys Ser Thr Asn Asp Gly Gly Ser Ile Asp Tyr Ala Ala Pro

1                    5                    10                    15

Val

<210> 255

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence  
 <220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide  
 <400> 255  
 Asn Asp Val Val Arg Leu Arg Gly Val Thr Pro Pro Ile Leu Leu  
 1                    5                    10                    15

<210>

256

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 256

Thr Leu Ser Ser Gly His His Ser Tyr Pro Val Ala  
 1                    5                    10

<210> 257

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 257

Asn Gly Asp Gly Ser His Thr Lys Gly Asp Gly  
 1                    5                    10

<210> 258

<211> 7

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 258

Gln Thr Trp Ala Thr Gly Trp  
 1                    5

<210> 259

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 259

Gly Tyr Ile Phe Thr Asn Phe Gly Ile Asn

1                    5                    10

<210> 260

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 260

Trp Met Asn Ser Arg Thr Gly Asp Ala Asp Ser Ala Gln Asn Phe

1                    5                    10                    15

<210> 261

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 261

Met Asn Phe Leu Gly Ser Arg Trp Glu Val Asn Trp Phe Asp Pro

1                    5                    10                    15

<210> 262

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 262

Ser Gly Ser Arg Ser Asn Val Glu Arg Asn Phe Phe Tyr

1                    5                    10

<210> 263

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 263

Met Asn Ser Gln Arg Pro Ala Gly

1                    5

<210> 264

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 264

Ala Thr Trp Asp Asp Asn Leu Arg Gly Trp

1                    5                    10

<210> 265

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 265

Gly Tyr Ile Phe Thr Ser Phe Gly Ile Asn

1                    5                    10

<210> 266

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 266

Trp Met Asn Ser Asn Thr Gly Asp Ala Asp Ser Leu Gln Lys Phe  
1                    5                    10                    15

<210> 267

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 267

Met Asn Phe His Gly Ser Arg Trp Asp Val Asn Trp Phe Asp Pro  
1                    5                    10                    15

<210> 268

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 268

Ser Gly Ser Gly Ser Asn Val Glu Arg Asn Ser Val Tyr  
1                    5                    10

<210> 269

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 269

Met Ser Asn Arg Pro Arg Ser Gly  
1                    5

<210> 270

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 270

Ala Val Trp Asp Asp Ser Leu Arg Gly Trp

1                    5                    10