	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2019-0040320 (43) 공개일자 2019년04월17일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>C07K 16/24</i> (2006.01) <i>A61K 39/00</i> (2006.01) <i>A61K 39/395</i> (2006.01) <i>A61K 45/06</i> (2006.01) <i>A61P 9/12</i> (2006.01)		(71) 출원인 리제너론 파아마슈티컬스, 인크. 미국 뉴욕 10591-6707 테리타운 올드 소오 밀 리버 로드 777
(52) CPC특허분류 <i>C07K 16/24</i> (2013.01) <i>A61K 39/3955</i> (2013.01)		(72) 발명자 칼로슨, 단 미국 10591 뉴욕주 테리타운 올드 소오 밀 리버 로드 777
(21) 출원번호 10-2019-7008656		모튼, 로리 씨. 미국 10591 뉴욕주 테리타운 올드 소오 밀 리버 로드 777
(22) 출원일자(국제) 2017년08월23일 심사청구일자 없음		(74) 대리인 양영준, 김영
(85) 번역문제출일자 2019년03월26일		
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/048137		
(87) 국제공개번호 WO 2018/044640 국제공개일자 2018년03월08일		
(30) 우선권주장 62/380,562 2016년08월29일 미국(US)		

전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 **항-그렘린-1 (GREM1) 항체 및 폐동맥 고혈압을 치료하기 위한 그의 사용 방법**

(57) 요약

본 발명은 항-그렘린-1 (GREM1) 항체, 및 그의 항원-결합 단편, 뿐만 아니라 폐동맥 고혈압 (PAH)을 갖는 대상체를 치료하기 위한, 이러한 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 사용 방법을 제공한다. 대상체에게 치료 유효량의 항-그렘린-1 (GREM1) 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 투여하는 것을 포함하는, 폐동맥 고혈압 (PAH)을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 개시되어 있으며, 여기서 대상체에게의 항-GREM1 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 투여의 치료적 효과는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되며: 대상체에서 폐동맥의 비후를 억제하는 것; 대상체에서 일회 박출량을 증가시키는 것; 대상체에서 우심실 심장 박출량을 증가시키는 것; 및 대상체의 생존 시간을 연장시키는 것, 그에 의해 PAH를 갖는 대상체를 치료한다.

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 9/12 (2018.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

C07K 2317/21 (2013.01)

C07K 2317/24 (2013.01)

C07K 2317/76 (2013.01)

C07K 2317/92 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

폐동맥 고혈압 (PAH)을 갖는 대상체를 치료하는 방법이며,

대상체에게 치료 유효량의 항-그렘린-1 (GREM1) 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 투여하는 것을 포함하며,

여기서 대상체에게의 항-GREM1 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 투여의 치료적 효과는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되며:

대상체에서 폐동맥의 비후를 억제하는 것;

대상체에서 일회 박출량을 증가시키는 것;

대상체에서 우심실 심장 박출량을 증가시키는 것; 및

대상체의 생존 시간을 연장시키는 것,

그에 의해 PAH를 갖는 대상체를 치료하는 것인 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 대상체가 인간인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 대상체가 그룹 I (WHO) PAH를 갖는 것인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 방법이 대상체에게 적어도 1종의 추가의 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 치료제가 항응고제, 이뇨제, 강심성 글리코시드, 칼슘 채널 차단제, 혈관확장제, 프로스타실린 유사체, 내피 길항제, 포스포디에스테라제 억제제, 엔도캡티다제 억제제, 지질 강하제, 및 트롬복산 억제제로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 골 형태발생 단백질-2 (BMP2), BMP4, BMP7 또는 heparin 중 하나에 대한 GREM1 결합을 차단하는 것인 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 특성을 나타내는 것인 방법:

(a) 37°C에서 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정 시 약 275nm 미만의 결합 해리 평형 상수 (K_D)로 GREM1에 결합함;

(b) 37°C에서 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정 시 약 3분 초과 of 해리성 반감기 ($t_{1/2}$)로 GREM1에 결합함;

(c) 25°C에서 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정 시 약 280nm 미만의 K_D 로 GREM1에 결합함;

(d) 25°C에서 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정 시 약 2분 초과 of $t_{1/2}$ 로 GREM1에 결합함;

(e) 25°C에서 경쟁 ELISA 검정으로 측정 시 약 1.9nM 미만의 IC_{50} 으로 BMP4에 대한 GREM1 결합을 차단함;

(f) BMP 신호전달의 GREM1-매개된 억제를 차단하고 세포 분화를 촉진함; 및

(g) 헤파린에 대한 GREM1 결합을 차단함.

청구항 8

제1항에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 GREM1에 대한 특이적 결합에 대해 중쇄 가변 영역 (HCVR)의 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 경쟁하며, 여기서 HCVR은 서열식별번호: 2, 18, 34, 50, 66, 82, 98, 114, 130, 146, 162, 178, 194, 210, 226, 242, 258, 274, 290, 306, 322, 338, 354, 370, 386, 402, 418, 434, 450, 466, 482, 498, 514, 530, 546, 562, 및 578로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 것인 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 GREM1에 대한 특이적 결합에 대해 경쇄 가변 영역 (LCVR)의 CDR을 포함하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 경쟁하며, 여기서 LCVR은 서열식별번호: 10, 26, 42, 58, 74, 90, 106, 122, 138, 154, 170, 186, 202, 218, 234, 250, 266, 282, 298, 314, 330, 346, 362, 378, 394, 410, 426, 442, 458, 474, 490, 506, 522, 538, 554, 570, 및 586으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 것인 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 서열식별번호: 2, 18, 34, 50, 66, 82, 98, 114, 130, 146, 162, 178, 194, 210, 226, 242, 258, 274, 290, 306, 322, 338, 354, 370, 386, 402, 418, 434, 450, 466, 482, 498, 514, 530, 546, 562, 및 578로 이루어진 군으로부터 선택된 중쇄 가변 영역 (HCVR) 서열 중 어느 하나 내에 함유된 3개의 중쇄 상보성 결정 영역 (CDR) (HCDR1, HCDR2 및 HCDR3); 및 서열식별번호: 10, 26, 42, 58, 74, 90, 106, 122, 138, 154, 170, 186, 202, 218, 234, 250, 266, 282, 298, 314, 330, 346, 362, 378, 394, 410, 426, 442, 458, 474, 490, 506, 522, 538, 554, 570, 및 586으로 이루어진 군으로부터 선택된 경쇄 가변 영역 (LCVR) 서열 중 어느 하나 내에 함유된 3개의 경쇄 CDR (LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하는 것인 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 서열식별번호: 2, 18, 34, 50, 66, 82, 98, 114, 130, 146, 162, 178, 194, 210, 226, 242, 258, 274, 290, 306, 322, 338, 354, 370, 386, 402, 418, 434, 450, 466, 482, 498, 514, 530, 546, 562, 및 578로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 HCVR을 포함하는 것인 방법.

청구항 12

제10항에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 서열식별번호: 10, 26, 42, 58, 74, 90, 106, 122, 138, 154, 170, 186, 202, 218, 234, 250, 266, 282, 298, 314, 330, 346, 362, 378, 394, 410, 426, 442, 458, 474, 490, 506, 522, 538, 554, 570, 및 586으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 LCVR을 포함하는 것인 방법.

청구항 13

제10항에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 (a) 서열식별번호: 2, 18, 34, 50, 66, 82, 98, 114, 130, 146, 162, 178, 194, 210, 226, 242, 258, 274, 290, 306, 322, 338, 354, 370, 386, 402, 418, 434, 450, 466, 482, 498, 514, 530, 546, 562, 및 578로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 HCVR; 및 (b) 서열식별번호: 10, 26, 42, 58, 74, 90, 106, 122, 138, 154, 170, 186, 202, 218, 234, 250, 266, 282, 298, 314, 330, 346, 362, 378, 394, 410, 426, 442, 458, 474, 490, 506, 522, 538, 554, 570, 및 586으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 LCVR을 포함하는 것인 방법.

청구항 14

제10항에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 하기를 포함하는 것인 방법:

(a) 서열식별번호: 4, 20, 36, 52, 68, 84, 100, 116, 132, 148, 164, 180, 196, 212, 228, 244, 260, 276,

292, 308, 324, 340, 356, 372, 388, 404, 420, 436, 452, 468, 484, 500, 516, 532, 548, 564, 및 580으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 HCDR1 도메인;

(b) 서열식별번호: 6, 22, 38, 54, 70, 86, 102, 118, 134, 150, 166, 182, 198, 214, 230, 246, 262, 278, 294, 310, 326, 342, 358, 374, 390, 406, 422, 438, 454, 470, 486, 502, 518, 534, 550, 566, 및 582로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 HCDR2 도메인;

(c) 서열식별번호: 8, 24, 40, 56, 72, 88, 104, 120, 136, 152, 168, 184, 200, 216, 232, 248, 264, 280, 296, 312, 328, 344, 360, 376, 392, 408, 424, 440, 456, 472, 488, 504, 520, 536, 552, 568, 및 584로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 HCDR3 도메인;

(d) 서열식별번호: 12, 28, 44, 60, 76, 92, 108, 124, 140, 156, 172, 188, 204, 220, 236, 252, 268, 284, 300, 316, 332, 348, 364, 380, 396, 412, 428, 444, 460, 476, 492, 508, 524, 540, 556, 572, 및 588로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 LCDR1 도메인;

(e) 서열식별번호: 14, 30, 46, 62, 78, 94, 110, 126, 142, 158, 174, 190, 206, 222, 238, 254, 270, 286, 302, 318, 334, 350, 366, 382, 398, 414, 430, 446, 462, 478, 494, 510, 526, 542, 558, 574, 및 590으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 LCDR2 도메인; 및/또는

(f) 서열식별번호: 16, 32, 48, 64, 80, 96, 112, 128, 144, 160, 176, 192, 208, 224, 240, 256, 272, 288, 304, 320, 336, 352, 368, 384, 400, 416, 432, 448, 464, 480, 496, 512, 528, 544, 560, 576, 및 592로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 LCDR3 도메인.

청구항 15

제10항에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 서열식별번호: 2/10, 18/26, 34/42, 50/58, 66/74, 82/90, 98/106, 114/122, 130/138, 146/154, 162/170, 178/186, 194/202, 210/218, 226/234, 242/250, 258/266, 274/282, 290/298, 306/314, 322/330, 338/346, 354/362, 370/378, 386/394, 402/410, 418/426, 434/442, 450/458, 466/474, 482/490, 498/506, 514/522, 530/538, 546/554, 562/570, 및 578/586으로 이루어진 군으로부터 선택된 HCVR/LCVR 아미노산 서열 쌍을 포함하는 것인 방법.

청구항 16

제1항에 있어서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편이, 서열식별번호: 2, 18, 34, 50, 66, 82, 98, 114, 130, 146, 162, 178, 194, 210, 226, 242, 258, 274, 290, 306, 322, 338, 354, 370, 386, 402, 418, 434, 450, 466, 482, 498, 514, 530, 546, 562, 및 578로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 (HCVR)의 상보성 결정 영역 (CDR); 및 서열식별번호: 10, 26, 42, 58, 74, 90, 106, 122, 138, 154, 170, 186, 202, 218, 234, 250, 266, 282, 298, 314, 330, 346, 362, 378, 394, 410, 426, 442, 458, 474, 490, 506, 522, 538, 554, 570, 및 586으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역 (LCVR)의 CDR을 포함하는 항체 또는 항원-결합 단편과 GREM1 상의 동일한 에피토프에 결합하는 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2016년 8월 29일에 출원된, 미국 특허 가출원 번호 62/380,562에 대한 우선권의 이익을 주장하며, 그의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 서열 목록

[0004] 본 출원은 ASCII 포맷으로 전자적으로 제출된 서열 목록을 함유하고, 그의 전문이 본원에 참조로 포함된다. 2017년 8월 10일에 생성된 상기 ASCII 카피는 118003_28820_SL.txt로 명명되고, 195,927 바이트 크기이다.

배경 기술

[0005] 폐동맥 고혈압 (PAH)은 크고 작은 폐동맥 둘 다를 손상시키는 폐동맥 압력에서의 지속된 증가를 특징으로 하는 진행성 장애이다. PAH는 30 mm Hg 초과와 수축기 폐동맥 압력 또는 25 mm Hg 초과와 평균 폐동맥 압력과 15 mm

Hg 이하의 폐 모세혈관 또는 좌심방 압력의 평가로서 혈액학적으로 정의된다. 예를 들어, 문헌 [Zaiman *et al.*, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 33:425-31 (2005)] 참조. PAH에서의 지속적인 혈관수축은 폐 혈관 평활근 세포 및 내피 세포가 수축 정상 표현형에서 합성 표현형으로 표현형 스위치를 겪어 세포 성장 및 매트릭스 침적으로 이어지는 동안 구조적 리모델링으로 이어진다. 가장 작은 혈관의 벽이 비후되므로, 그들은 혈액 및 폐 사이에 정상적으로 산소 및 이산화탄소를 덜 전달할 수 있고, 머지않아, 폐고혈압은 폐동맥의 비후 및 혈액이 흐르는 통로의 협소화로 이어진다. 결국, 혈관 평활근 및 내피 세포의 증식은 폐 혈관계의 내강의 폐색과 함께 혈관의 리모델링으로 이어진다. 폐고혈압을 갖는 환자로부터의 조직 샘플의 조직학적 검사는 내막 비후, 뿐만 아니라 평활근 세포 비대를, 특히 <100 μ m 직경의 혈관에 대해 제시한다. 이는 혈액이 감소된 내강 영역을 통해 펌핑되므로 폐 압력에서의 점진적인 상승을 야기한다. 그 결과, 우심장은 보상하기가 더 힘들어지고 증가된 노력은 우심실이 확대되고 비후되는 것을 야기한다. 확대된 우심실은 혈액이 심실 및 하지에서 저류되는 경향이 있기 때문에 사람이 폐 색전증에 대한 위험에 처하도록 한다. 저류된 혈액에서 응고가 형성되는 경우에, 그들은 결국 폐 내로 이동하고 머무를 수 있다. 결국, 우심실에 부가된 추가의 작업부하는 심부전을 야기하고 이들 환자에서 조기 사망으로 이어진다.

[0006] PAH를 갖는 대상체의 치료를 위한 표준 요법은 일차적으로 혈관 긴장도에 영향을 미치는 혈류역학이고, 예를 들어, 증상 완화를 제공하고 예후를 개선시키는 프로스타시클린 유사체, 엔도텔린 수용체 길항제, 포스포디에스테라제 억제제 및 가용성 구아닐레이트 시클라제 활성화제/자극제를 포함한다. 그러나, 이들 요법은 충분하지 않고, PAH를 갖는 환자에게 핸디캡이 없는 장기간 생존을 제공하는 폐 혈관계의 구조적 및 기능적 완전성을 재확립하지 않는다.

[0007] PAH의 발생 및 PAH에서의 구조적 리모델링으로 이어질 수 있는 많은 세포 경로 예컨대, 예를 들어, 형질전환 성장 인자-베타 (TGF- β) 경로 및/또는 골 형태발생 단백질 (BMP) 경로가 있다. PAH에서의 TGF- β 슈퍼패밀리의 구성원에 대한 병원성 역할은 TGF- β 수용체 슈퍼패밀리 단백질을 코딩하는 유전자 BMPR2, ACVRL1, 또는 ENG, 또는 신호 전달자, SMAD9에서의 돌연변이가 PAH의 유전 형태에 대한 사람의 감수성을 증가시킨다는 발견에 의해 제안된 바 있다. PAH 환자는 감소된 BMPR2 발현/신호전달을 갖고 (Atkinson *et al. Circulation*. 105(14):1672-1678, 2002; Alastalo *et al. J. Clin. Invest.* 121:3735-3746, 2011), 폐동맥 평활근 세포의 TGF- β 활성화는 BMPR2의 상실로 성장 억제에 대해 비감수성이고 (Morrell *et al. Circulation*. 104(7):790-7952001; Yang *et al. Circ. Res.* 102, 1212-1221, 2008), 및 BMPR2의 BMP9 활성화는 전임상 PAH를 역전시키는 (Long *et al. Nat Med.* 21: 777-785, 2015) 것으로 또한 제시된 바 있다. BMP에 대한 생물학적 반응은 BMP와 직접적으로 회합하고 수용체 결합을 억제할 수 있는 BMP 길항제에 의해 음성적으로 조절된다.

[0008] BMP와 직접적으로 회합하고 수용체 결합 및 BMP 신호전달을 억제할 수 있는 하나의 이러한 길항제는 BMP2, BMP4 및 BMP7에 고친화도로 결합하는, 시스테인 노트 슈퍼패밀리의 구성원인 인간 그렘린-1 (GREM1) (Hsu, D.R., *et al.* 1998, *Mol. Cell* 1: 673-683)이다 (Yanagita, *et al.* (2005) *Cytokine Growth Factor Rev* 16:309-317). GREM1은 저산소상태 동안 마우스의 작은 폐내 혈관의 벽에서 상승되는 것으로 밝혀진 바 있다. 그렘린 1의 반수체기능부족은 BMP 신호전달을 증대시키고, 혈관 리모델링을 억제함으로써 혈관 저항을 감소시키는 것과 연관된 바 있다 (Cahill, *et al.* (2012) *Circulation* 125(7):920-30). 게다가, GREM1 발현은 저산소상태 하의 인간 폐 내피 세포에서 증가하고 (Costello, *et al.* (2008) *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 295(2):L272-84), GREM1은 특발성 및 유전성 PAH 환자의 폐 내 리모델링된 혈관에서 발현된다 (Cahill, *et al.* (2012) *Circulation* 125(7):920-30).

[0009] 그러나, PAH의 요법에서의 모든 진보에도 불구하고, 이러한 치명적인 질환의 치유의 가능성은 아직 없고 대부분의 환자는 우심실 부전으로 계속 진행된다. 이에 따라, TGF β 및 BMP 경로에 의해 조절되는 혈관 리모델링을 표적화하여 TGF β 신호전달을 감소시키고 GREM1을 억제함으로써 BMP 신호전달을 증가시키는 임상적으로 유의한 방법 및 조성물에 대한 관련 기술분야에서의 필요가 있다.

발명의 내용

[0010] 본 발명은 항-그렘린-1 (GREM1) 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 폐동맥 고혈압의 동물 모델에서 혈관 리모델링의 효과를 호전시키는데 효과적이라는 발견을, 적어도 부분적으로, 기초로 한다.

[0011] 따라서, 한 측면에서, 본 발명은 폐동맥 고혈압 (PAH)을 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 방법은 대상체에게 치료 유효량의 항-GREM1 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상체에 게의 항-GREM1 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 투여는 대상체에서 폐동맥의 비후를 억제하며, 그에 의해 PAH

를 갖는 대상체를 치료한다.

- [0012] 또 다른 측면에서, 본 발명은 폐동맥 고혈압 (PAH)을 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 방법은 대상체에게 치료 유효량의 항-GREM1 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상체에게의 항-GREM1 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 투여는 대상체에서 일회 박출량을 증가시키며, 그에 의해 PAH를 갖는 대상체를 치료한다.
- [0013] 또 다른 측면에서, 본 발명은 폐동맥 고혈압 (PAH)을 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 방법은 대상체에게 치료 유효량의 항-GREM1 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상체에게의 항-GREM1 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 투여는 대상체에서 우심실 심장 박출량을 증가시키며, 그에 의해 PAH를 갖는 대상체를 치료한다.
- [0014] 또 다른 측면에서, 본 발명은 폐동맥 고혈압 (PAH)을 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 방법은 대상체에게 치료 유효량의 항-GREM1 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상체에게의 항-GREM1 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 투여는 대상체의 생존 시간을 연장시키며, 그에 의해 PAH를 갖는 대상체를 치료한다.
- [0015] 한 실시양태에서, 대상체는 인간이다.
- [0016] 한 실시양태에서, 대상체는 그룹 I (WHO) PAH를 갖는다.
- [0017] 본 발명의 방법은 대상체에게 적어도 1종의 추가의 치료제, 예컨대 항응고제, 이노제, 강심성 글리코시드, 칼슘 채널 차단제, 혈관확장제, 프로스타실린 유사체, 내피 길항제, 포스포디에스테라제 억제제, 엔도펩티다제 억제제, 지질 강하제, 및/또는 트롬복산 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다.
- [0018] 본 발명에서 사용하기 위한 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 골 형태발생 단백질-2 (BMP2), BMP4, BMP7 또는 헤파린 중 하나에 대한 GREM1 결합을 차단할 수 있다.
- [0019] 한 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 특성을 나타낸다:
- [0020] (a) 37°C에서 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정 시 약 275nm 미만의 결합 해리 평형 상수 (K_D)로 GREM1에 결합함;
- [0021] (b) 37°C에서 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정 시 약 3분 초과와 해리성 반감기 ($t_{1/2}$)로 GREM1에 결합함;
- [0022] (c) 25°C에서 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정 시 약 280nm 미만의 K_D 로 GREM1에 결합함;
- [0023] (d) 25°C에서 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정 시 약 2분 초과와 $t_{1/2}$ 로 GREM1에 결합함;
- [0024] (e) 25°C에서 경쟁 ELISA 검정으로 측정 시 약 1.9nM 미만의 IC_{50} 으로 BMP4에 대한 GREM1 결합을 차단함;
- [0025] (f) BMP 신호전달의 GREM1-매개된 억제를 차단하고 세포 분화를 촉진함; 및
- [0026] (g) 헤파린에 대한 GREM1 결합을 차단함.
- [0027] 또 다른 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 GREM1에 대한 특이적 결합에 대해 중쇄 가변 영역 (HCVR)의 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 경쟁하며, 여기서 HCVR은 서열 식별번호: 2, 18, 34, 50, 66, 82, 98, 114, 130, 146, 162, 178, 194, 210, 226, 242, 258, 274, 290, 306, 322, 338, 354, 370, 386, 402, 418, 434, 450, 466, 482, 498, 514, 530, 546, 562, 및 578로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는다.
- [0028] 또 다른 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 GREM1에 대한 특이적 결합에 대해 경쇄 가변 영역 (LCVR)의 CDR을 포함하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편과 경쟁하며, 여기서 LCVR은 서열식별번호: 10, 26, 42, 58, 74, 90, 106, 122, 138, 154, 170, 186, 202, 218, 234, 250, 266, 282, 298, 314, 330, 346, 362, 378, 394, 410, 426, 442, 458, 474, 490, 506, 522, 538, 554, 570, 및 586으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는다.
- [0029] 한 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 2, 18, 34, 50, 66, 82, 98, 114, 130, 146, 162, 178, 194, 210, 226, 242, 258, 274, 290, 306, 322, 338, 354, 370, 386, 402, 418, 434, 450,

466, 482, 498, 514, 530, 546, 562, 및 578로 이루어진 군으로부터 선택된 중쇄 가변 영역 (HCVR) 서열 중 어느 하나 내에 함유된 3개의 중쇄 상보성 결정 영역 (CDR) (HCDR1, HCDR2 및 HCDR3); 및 서열식별번호: 10, 26, 42, 58, 74, 90, 106, 122, 138, 154, 170, 186, 202, 218, 234, 250, 266, 282, 298, 314, 330, 346, 362, 378, 394, 410, 426, 442, 458, 474, 490, 506, 522, 538, 554, 570, 및 586으로 이루어진 군으로부터 선택된 경쇄 가변 영역 (LCVR) 서열 중 어느 하나 내에 함유된 3개의 경쇄 CDR (LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함하며, 예를 들어, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 2, 18, 34, 50, 66, 82, 98, 114, 130, 146, 162, 178, 194, 210, 226, 242, 258, 274, 290, 306, 322, 338, 354, 370, 386, 402, 418, 434, 450, 466, 482, 498, 514, 530, 546, 562, 및 578로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 HCVR을 포함하고/거나; 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 10, 26, 42, 58, 74, 90, 106, 122, 138, 154, 170, 186, 202, 218, 234, 250, 266, 282, 298, 314, 330, 346, 362, 378, 394, 410, 426, 442, 458, 474, 490, 506, 522, 538, 554, 570, 및 586으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 LCVR을 포함하고/거나; 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 (a) 서열식별번호: 2, 18, 34, 50, 66, 82, 98, 114, 130, 146, 162, 178, 194, 210, 226, 242, 258, 274, 290, 306, 322, 338, 354, 370, 386, 402, 418, 434, 450, 466, 482, 498, 514, 530, 546, 562, 및 578로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 HCVR; 및 (b) 서열식별번호: 10, 26, 42, 58, 74, 90, 106, 122, 138, 154, 170, 186, 202, 218, 234, 250, 266, 282, 298, 314, 330, 346, 362, 378, 394, 410, 426, 442, 458, 474, 490, 506, 522, 538, 554, 570, 및 586으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 LCVR을 포함한다.

[0030] 또 다른 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 하기를 포함한다:

[0031] (a) 서열식별번호: 4, 20, 36, 52, 68, 84, 100, 116, 132, 148, 164, 180, 196, 212, 228, 244, 260, 276, 292, 308, 324, 340, 356, 372, 388, 404, 420, 436, 452, 468, 484, 500, 516, 532, 548, 564, 및 580으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 HCDR1 도메인;

[0032] (b) 서열식별번호: 6, 22, 38, 54, 70, 86, 102, 118, 134, 150, 166, 182, 198, 214, 230, 246, 262, 278, 294, 310, 326, 342, 358, 374, 390, 406, 422, 438, 454, 470, 486, 502, 518, 534, 550, 566, 및 582로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 HCDR2 도메인;

[0033] (c) 서열식별번호: 8, 24, 40, 56, 72, 88, 104, 120, 136, 152, 168, 184, 200, 216, 232, 248, 264, 280, 296, 312, 328, 344, 360, 376, 392, 408, 424, 440, 456, 472, 488, 504, 520, 536, 552, 568, 및 584로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 HCDR3 도메인;

[0034] (d) 서열식별번호: 12, 28, 44, 60, 76, 92, 108, 124, 140, 156, 172, 188, 204, 220, 236, 252, 268, 284, 300, 316, 332, 348, 364, 380, 396, 412, 428, 444, 460, 476, 492, 508, 524, 540, 556, 572, 및 588로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 LCDR1 도메인;

[0035] (e) 서열식별번호: 14, 30, 46, 62, 78, 94, 110, 126, 142, 158, 174, 190, 206, 222, 238, 254, 270, 286, 302, 318, 334, 350, 366, 382, 398, 414, 430, 446, 462, 478, 494, 510, 526, 542, 558, 574, 및 590으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 LCDR2 도메인; 및/또는

[0036] (f) 서열식별번호: 16, 32, 48, 64, 80, 96, 112, 128, 144, 160, 176, 192, 208, 224, 240, 256, 272, 288, 304, 320, 336, 352, 368, 384, 400, 416, 432, 448, 464, 480, 496, 512, 528, 544, 560, 576, 및 592로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 LCDR3 도메인.

[0037] 또 다른 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 2/10, 18/26, 34/42, 50/58, 66/74, 82/90, 98/106, 114/122, 130/138, 146/154, 162/170, 178/186, 194/202, 210/218, 226/234, 242/250, 258/266, 274/282, 290/298, 306/314, 322/330, 338/346, 354/362, 370/378, 386/394, 402/410, 418/426, 434/442, 450/458, 466/474, 482/490, 498/506, 514/522, 530/538, 546/554, 562/570, 및 578/586으로 이루어진 군으로부터 선택된 HCVR/LCVR 아미노산 서열 쌍을 포함한다.

[0038] 또 다른 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 2, 18, 34, 50, 66, 82, 98, 114, 130, 146, 162, 178, 194, 210, 226, 242, 258, 274, 290, 306, 322, 338, 354, 370, 386, 402, 418, 434, 450, 466, 482, 498, 514, 530, 546, 562, 및 578로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 (HCVR)의 상보성 결정 영역 (CDR); 및 서열식별번호: 10, 26, 42, 58, 74, 90, 106, 122, 138, 154, 170, 186, 202, 218, 234, 250, 266, 282, 298, 314, 330, 346, 362, 378, 394, 410, 426, 442, 458, 474, 490, 506, 522, 538, 554, 570, 및 586으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역

(LCVR)의 CDR을 포함하는 항체 또는 항원-결합 단편과 GREM1 상의 동일한 에피토프에 결합한다.

[0039]

다른 실시양태에서, 본 발명에서 사용하기 적합한 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 인간 GREM1에 결합하는 완전 인간 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편이며, 여기서 항체 또는 그의 단편은 하기 특징 중 하나 이상을 나타낸다: (i) 서열식별번호: 2, 18, 34, 50, 66, 82, 98, 114, 130, 146, 162, 178, 194, 210, 226, 242, 258, 274, 290, 306, 322, 338, 354, 370, 386, 402, 418, 434, 450, 466, 482, 498, 514, 530, 546, 562, 및 578로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 그의 실질적으로 유사한 서열을 갖는 HCVR을 포함함; (ii) 서열식별번호: 10, 26, 42, 58, 74, 90, 106, 122, 138, 154, 170, 186, 202, 218, 234, 250, 266, 282, 298, 314, 330, 346, 362, 378, 394, 410, 426, 442, 458, 474, 490, 506, 522, 538, 554, 570, 및 586으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 그의 실질적으로 유사한 서열을 갖는 LCVR을 포함함; (iii) 서열식별번호: 8, 24, 40, 56, 72, 88, 104, 120, 136, 152, 168, 184, 200, 216, 232, 248, 264, 280, 296, 312, 328, 344, 360, 376, 392, 408, 424, 440, 456, 472, 488, 504, 520, 536, 552, 568, 및 584로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 그의 실질적으로 유사한 서열을 갖는 HCDR3 도메인; 및 서열식별번호: 16, 32, 48, 64, 80, 96, 112, 128, 144, 160, 176, 192, 208, 224, 240, 256, 272, 288, 304, 320, 336, 352, 368, 384, 400, 416, 432, 448, 464, 480, 496, 512, 528, 544, 560, 576, 및 592로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 그의 실질적으로 유사한 서열을 갖는 LCDR3 도메인을 포함함; (iv) 서열식별번호: 4, 20, 36, 52, 68, 84, 100, 116, 132, 148, 164, 180, 196, 212, 228, 244, 260, 276, 292, 308, 324, 340, 356, 372, 388, 404, 420, 436, 452, 468, 484, 500, 516, 532, 548, 564, 및 580으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 그의 실질적으로 유사한 서열을 갖는 HCDR1 도메인; 서열식별번호: 6, 22, 38, 54, 70, 86, 102, 118, 134, 150, 166, 182, 198, 214, 230, 246, 262, 278, 294, 310, 326, 342, 358, 374, 390, 406, 422, 438, 454, 470, 486, 502, 518, 534, 550, 566, 및 582로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 그의 실질적으로 유사한 서열을 갖는 HCDR2 도메인; 서열식별번호: 12, 28, 44, 60, 76, 92, 108, 124, 140, 156, 172, 188, 204, 220, 236, 252, 268, 284, 300, 316, 332, 348, 364, 380, 396, 412, 428, 444, 460, 476, 492, 508, 524, 540, 556, 572, 및 588로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 그의 실질적으로 유사한 서열을 갖는 LCDR1 도메인; 및 서열식별번호: 14, 30, 46, 62, 78, 94, 110, 126, 142, 158, 174, 190, 206, 222, 238, 254, 270, 286, 302, 318, 334, 350, 366, 382, 398, 414, 430, 446, 462, 478, 494, 510, 526, 542, 558, 574, 및 590으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 그의 실질적으로 유사한 서열을 갖는 LCDR2 도메인을 포함함; (v) 10^{-7} 이하의 KD로 GREM1에 결합함; (vi) BMP2, BMP4 또는 BMP7 중 하나에 대한 GREM1 결합을 차단함; (vii) BMP 신호전달의 GREM1 억제제를 차단하고 세포 분화를 촉진함; 및 (viii) 헤파린에 대한 GREM1 결합을 차단함.

[0040]

한 실시양태에서, 본 발명의 방법에서 사용하기에 적합한 단리된 인간 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정 시 10^{-7} M 이하의 KD로 GREM1에 결합한다.

[0041]

한 실시양태에서, 본 발명의 방법에서 사용하기 위한 GREM1에 결합하는 단리된 인간 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 2, 18, 34, 50, 66, 82, 98, 114, 130, 146, 162, 178, 194, 210, 226, 242, 258, 274, 290, 306, 322, 338, 354, 370, 386, 402, 418, 434, 450, 466, 482, 498, 514, 530, 546, 562, 및 578로 이루어진 군으로부터 선택된 중쇄 가변 영역 (HCVR) 서열 중 어느 하나 내에 함유된 3개의 중쇄 상보성 결정 영역 (CDR) (HCDR1, HCDR2 및 HCDR3); 및 서열식별번호: 10, 26, 42, 58, 74, 90, 106, 122, 138, 154, 170, 186, 202, 218, 234, 250, 266, 282, 298, 314, 330, 346, 362, 378, 394, 410, 426, 442, 458, 474, 490, 506, 522, 538, 554, 570, 및 586으로 이루어진 군으로부터 선택된 경쇄 가변 영역 (LCVR) 서열 중 어느 하나 내에 함유된 3개의 경쇄 CDR (LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)을 포함한다.

[0042]

한 실시양태에서, 본 발명의 방법은 GREM1에 결합하고 서열식별번호: 2/10, 18/26, 34/42, 50/58, 66/74, 82/90, 98/106, 114/122, 130/138, 146/154, 162/170, 178/186, 194/202, 210/218, 226/234, 242/250, 258/266, 274/282, 290/298, 306/314, 322/330, 338/346, 354/362, 370/378, 386/394, 402/410, 418/426, 434/442, 450/458, 466/474, 482/490, 498/506, 514/52, 530/538, 546/554, 562/570, 및 578/586으로 이루어

진 군으로부터 선택된 HCVR/LCVR 아미노산 서열 쌍을 포함하는 단리된 인간 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 사용을 포함한다.

[0043] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법은 GREM1에 결합하는 단리된 인간 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 사용을 포함하며, 여기서 항체 또는 그의 단편은 하기 특징 중 하나 이상을 나타낸다: (i) 서열식별번호: 2, 18, 34, 50, 66, 82, 98, 114, 130, 146, 162, 178, 194, 210, 226, 242, 258, 274, 290, 306, 322, 338, 354, 370, 386, 402, 418, 434, 450, 466, 482, 498, 514, 530, 546, 562, 및 578로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 그의 실질적으로 유사한 서열을 갖는 HCVR을 포함함; (ii) 서열식별번호: 10, 26, 42, 58, 74, 90, 106, 122, 138, 154, 170, 186, 202, 218, 234, 250, 266, 282, 298, 314, 330, 346, 362, 378, 394, 410, 426, 442, 458, 474, 490, 506, 522, 538, 554, 570, 및 586으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 그의 실질적으로 유사한 서열을 갖는 LCVR을 포함함; (iii) 서열식별번호: 8, 24, 40, 56, 72, 88, 104, 120, 136, 152, 168, 184, 200, 216, 232, 248, 264, 280, 296, 312, 328, 344, 360, 376, 392, 408, 424, 440, 456, 472, 488, 504, 520, 536, 552, 568, 및 584로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 그의 실질적으로 유사한 서열을 갖는 HCDR3 도메인; 및 서열식별번호: 16, 32, 48, 64, 80, 96, 112, 128, 144, 160, 176, 192, 208, 224, 240, 256, 272, 288, 304, 320, 336, 352, 368, 384, 400, 416, 432, 448, 464, 480, 496, 512, 528, 544, 560, 576, 및 592로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 그의 실질적으로 유사한 서열을 갖는 LCDR3 도메인을 포함함; (iv) 서열식별번호: 4, 20, 36, 52, 68, 84, 100, 116, 132, 148, 164, 180, 196, 212, 228, 244, 260, 276, 292, 308, 324, 340, 356, 372, 388, 404, 420, 436, 452, 468, 484, 500, 516, 532, 548, 564, 및 580으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 그의 실질적으로 유사한 서열을 갖는 HCDR1 도메인; 서열식별번호: 6, 22, 38, 54, 70, 86, 102, 118, 134, 150, 166, 182, 198, 214, 230, 246, 262, 278, 294, 310, 326, 342, 358, 374, 390, 406, 422, 438, 454, 470, 486, 502, 518, 534, 550, 566, 및 582로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 그의 실질적으로 유사한 서열을 갖는 HCDR2 도메인; 서열식별번호: 12, 28, 44, 60, 76, 92, 108, 124, 140, 156, 172, 188, 204, 220, 236, 252, 268, 284, 300, 316, 332, 348, 364, 380, 396, 412, 428, 444, 460, 476, 492, 508, 524, 540, 556, 572, 및 588로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 그의 실질적으로 유사한 서열을 갖는 LCDR1 도메인; 및 서열식별번호: 14, 30, 46, 62, 78, 94, 110, 126, 142, 158, 174, 190, 206, 222, 238, 254, 270, 286, 302, 318, 334, 350, 366, 382, 398, 414, 430, 446, 462, 478, 494, 510, 526, 542, 558, 574, 및 590으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 그의 실질적으로 유사한 서열을 갖는 LCDR2 도메인을 포함함; (v) 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정 시 10^{-7} M 이하의 KD로 GREM1에 결합함.

[0044] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법은 GREM1에 결합하고, 서열식별번호: 2, 18, 34, 50, 66, 82, 98, 114, 130, 146, 162, 178, 194, 210, 226, 242, 258, 274, 290, 306, 322, 338, 354, 370, 386, 402, 418, 434, 450, 466, 482, 498, 514, 530, 546, 562, 및 578로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 (HCVR)의 상보성 결정 영역 (CDR); 및 서열식별번호: 10, 26, 42, 58, 74, 90, 106, 122, 138, 154, 170, 186, 202, 218, 234, 250, 266, 282, 298, 314, 330, 346, 362, 378, 394, 410, 426, 442, 458, 474, 490, 506, 522, 538, 554, 570, 및 586으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역 (LCVR)의 CDR을 포함하는 단리된 인간 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함한다.

[0045] 한 실시양태에서, 본 발명은 서열식별번호: 2, 18, 34, 50, 66, 82, 98, 114, 130, 146, 162, 178, 194, 210, 226, 242, 258, 274, 290, 306, 322, 338, 354, 370, 386, 402, 418, 434, 450, 466, 482, 498, 514, 530, 546, 562, 및 578로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 (HCVR)의 CDR; 및 서열식별번호: 10, 26, 42, 58, 74, 90, 106, 122, 138, 154, 170, 186, 202, 218, 234, 250, 266, 282, 298, 314, 330, 346, 362, 378, 394, 410, 426, 442, 458, 474, 490, 506, 522, 538, 554, 570, 및 586으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역 (LCVR)의 CDR을 포함하는 항체 또는 항원-결합 단편과 인간 GREM1 상의 동일한 에피토프에 결합하는 단리된 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 사용을 포함하는 방법을 제공한다.

[0046] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법은 BMP2, BMP4, BMP7 또는 헤파린 중 어느 하나에 대한 인간 GREM1의 결합을 차단하는 단리된 인간 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 사용을 포함하며, 항체는 서열식별번호: 2, 18, 34, 50, 66, 82, 98, 114, 130, 146, 162, 178, 194, 210, 226, 242, 258, 274, 290, 306, 322, 338, 354, 370, 386, 402, 418, 434, 450, 466, 482, 498, 514, 530, 546, 562, 및 578로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 (HCVR)의 상보성 결정 영역 (CDR); 및 서열식별번호: 10, 26, 42, 58, 74, 90, 106, 122, 138, 154, 170, 186, 202, 218, 234, 250, 266, 282, 298, 314, 330, 346, 362, 378, 394, 410, 426, 442, 458, 474, 490, 506, 522, 538, 554, 570, 및 586으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역 (LCVR)의 CDR을 포함한다.

[0047] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 GREM1에 결합하는 완전 인간 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 사용을 포함하며, 여기서 항체 또는 그의 단편은 하기 특징 중 하나 이상을 나타낸다: (i) 서열식별번호: 2, 18, 34, 50, 66, 82, 98, 114, 130, 146, 162, 178, 194, 210, 226, 242, 258, 274, 290, 306, 322, 338, 354, 370, 386, 402, 418, 434, 450, 466, 482, 498, 514, 530, 546, 562, 및 578로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 그의 실질적으로 유사한 서열을 갖는 HCVR을 포함함; (ii) 서열식별번호: 10, 26, 42, 58, 74, 90, 106, 122, 138, 154, 170, 186, 202, 218, 234, 250, 266, 282, 298, 314, 330, 346, 362, 378, 394, 410, 426, 442, 458, 474, 490, 506, 522, 538, 554, 570, 및 586으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 그의 실질적으로 유사한 서열을 갖는 LCVR을 포함함; (iii) 서열식별번호: 8, 24, 40, 56, 72, 88, 104, 120, 136, 152, 168, 184, 200, 216, 232, 248, 264, 280, 296, 312, 328, 344, 360, 376, 392, 408, 424, 440, 456, 472, 488, 504, 520, 536, 552, 568, 및 584로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 그의 실질적으로 유사한 서열을 갖는 HCDR3 도메인; 및 서열식별번호: 16, 32, 48, 64, 80, 96, 112, 128, 144, 160, 176, 192, 208, 224, 240, 256, 272, 288, 304, 320, 336, 352, 368, 384, 400, 416, 432, 448, 464, 480, 496, 512, 528, 544, 560, 576, 및 592로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 그의 실질적으로 유사한 서열을 갖는 LCDR3 도메인을 포함함; (iv) 서열식별번호: 4, 20, 36, 52, 68, 84, 100, 116, 132, 148, 164, 180, 196, 212, 228, 244, 260, 276, 292, 308, 324, 340, 356, 372, 388, 404, 420, 436, 452, 468, 484, 500, 516, 532, 548, 564, 및 580으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 그의 실질적으로 유사한 서열을 갖는 HCDR1 도메인; 서열식별번호: 6, 22, 38, 54, 70, 86, 102, 118, 134, 150, 166, 182, 198, 214, 230, 246, 262, 278, 294, 310, 326, 342, 358, 374, 390, 406, 422, 438, 454, 470, 486, 502, 518, 534, 550, 566, 및 582로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 그의 실질적으로 유사한 서열을 갖는 HCDR2 도메인; 서열식별번호: 12, 28, 44, 60, 76, 92, 108, 124, 140, 156, 172, 188, 204, 220, 236, 252, 268, 284, 300, 316, 332, 348, 364, 380, 396, 412, 428, 444, 460, 476, 492, 508, 524, 540, 556, 572, 및 588로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 그의 실질적으로 유사한 서열을 갖는 LCDR1 도메인; 및 서열식별번호: 14, 30, 46, 62, 78, 94, 110, 126, 142, 158, 174, 190, 206, 222, 238, 254, 270, 286, 302, 318, 334, 350, 366, 382, 398, 414, 430, 446, 462, 478, 494, 510, 526, 542, 558, 574, 및 590으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 그의 실질적으로 유사한 서열을 갖는 LCDR2 도메인을 포함함; (v) 표면 플라즈몬 공명에 의해 측정 시 10^{-7} M 이하의 KD로 GREM1에 결합함; (vi) BMP2, BMP4 또는 BMP7 중 하나에 대한 GREM1 결합을 차단함; (vii) BMP 신호전달의 GREM1-억제를 차단하고 세포 분화를 촉진함; 및 (viii) 헤파린에 대한 GREM1 결합을 차단함.

[0048] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 서열식별번호: 1, 17, 33, 49, 65, 81, 97, 113, 129, 145, 161, 177, 193, 209, 225, 241, 257, 273, 289, 305, 321, 337, 353, 369, 385, 401, 417, 433, 449, 465, 481, 497, 513, 529, 545, 561, 및 577로 이루어진 군으로부터 선택된 핵산 서열, 또는 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 상동성을 갖는 그의 실질적으로 동일한 서열에 의해 코딩된 HCVR을 포함하는 항체 또는 그의 단편의 사용을 포함하는 방법을 제공한다.

[0049] 한 실시양태에서, 항체 또는 그의 단편은 서열식별번호: 9, 25, 41, 57, 73, 89, 105, 121, 137, 153, 169, 185, 201, 217, 233, 249, 265, 281, 297, 313, 329, 345, 361, 377, 393, 409, 425, 441, 457, 473, 489,

505, 521, 537, 553, 569, 및 585로 이루어진 군으로부터 선택된 핵산 서열, 또는 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 상동성을 갖는 그의 실질적으로 동일한 서열에 의해 코딩된 LCVR을 추가로 포함한다.

[0050] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법은 서열식별번호: 7, 23, 39, 55, 71, 87, 103, 119, 135, 151, 167, 183, 199, 215, 231, 247, 263, 279, 295, 311, 327, 343, 359, 375, 391, 407, 423, 439, 455, 471, 487, 503, 519, 535, 551, 567, 및 583으로 이루어진 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열, 또는 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 그의 실질적으로 유사한 서열에 의해 코딩된 HCDR3 도메인; 및 서열식별번호: 15, 31, 47, 63, 79, 95, 111, 127, 143, 159, 175, 191, 207, 223, 239, 255, 271, 287, 303, 319, 335, 351, 367, 383, 399, 415, 431, 447, 463, 479, 495, 511, 527, 543, 559, 575, 및 591로 이루어진 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열, 또는 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 그의 실질적으로 유사한 서열에 의해 코딩된 LCDR3 도메인을 포함하는 항체 또는 항체의 항원-결합 단편의 사용을 포함한다.

[0051] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법은 서열식별번호: 3, 19, 35, 51, 67, 83, 99, 115, 131, 147, 163, 179, 195, 211, 227, 243, 259, 275, 291, 307, 323, 339, 355, 371, 387, 403, 419, 435, 451, 467, 483, 499, 515, 531, 547, 563, 및 579로 이루어진 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열, 또는 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 그의 실질적으로 유사한 서열에 의해 코딩된 HCDR1 도메인; 서열식별번호: 5, 21, 37, 53, 69, 85, 101, 117, 133, 149, 165, 181, 197, 213, 229, 245, 261, 277, 293, 309, 325, 341, 357, 373, 389, 405, 421, 437, 453, 469, 485, 501, 517, 533, 549, 565, 및 581로 이루어진 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열, 또는 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 그의 실질적으로 유사한 서열에 의해 코딩된 HCDR2 도메인; 서열식별번호: 11, 27, 43, 59, 75, 91, 107, 123, 139, 155, 171, 187, 203, 219, 235, 251, 267, 283, 299, 315, 331, 347, 363, 379, 395, 411, 427, 443, 459, 475, 491, 507, 523, 539, 555, 571, 및 587로 이루어진 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열, 또는 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 그의 실질적으로 유사한 서열에 의해 코딩된 LCDR1 도메인; 및 서열식별번호: 13, 29, 45, 61, 77, 93, 109, 125, 141, 157, 173, 189, 205, 221, 237, 253, 269, 285, 301, 317, 333, 349, 365, 381, 397, 413, 429, 445, 461, 477, 493, 509, 525, 541, 557, 573, 및 589로 이루어진 군으로부터 선택된 뉴클레오티드 서열, 또는 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 그의 실질적으로 유사한 서열에 의해 코딩된 LCDR2 도메인을 추가로 포함하는 항체 또는 그의 단편의 사용을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0052] 도 1a 및 1b는 H4H6245P의 투여가 폐동맥 고혈압의 만성 저산소상태 마우스 모델에서 폐동맥 크기 (단면적) 및 우심실 일회 박출량을 거의 정상산소 수준으로 회복시킨다는 것을 입증하는 그래프이다.

도 1a는 폐동맥 고혈압의 만성 저산소상태 마우스 모델에서의 폐동맥 (PA) 단면적 (CSA)에 대한 REGN2477의 투여의 효과를 도시하는 그래프이다.

도 1b는 폐동맥 고혈압의 만성 저산소상태 마우스 모델에서의 우심실 일회 박출량에 대한 REGN2477의 투여의 효과를 도시하는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0053] 본 발명은 항-GREM1 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 폐동맥 고혈압의 동물 모델에서 혈관 리모델링의 효과를 호전시키는데 효과적이라는 발견을, 적어도 부분적으로, 기초로 한다. 하기 상세한 설명은 GREM1의 활성을 선택적으로 억제하기 위한, 항-GREM1 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 함유하는 조성물을 제조하고 사용하는 방법 뿐만 아니라 폐동맥 고혈압 (PAH)을 갖는 대상체를 치료하기 위한 조성물, 용도, 및 방법을 개시한다.

[0054] I. 정의

[0055] 본 발명이 보다 용이하게 이해될 수 있도록, 특정 용어가 먼저 정의된다. 게다가, 파라미터의 값 또는 값의 범위가 인용될 때마다, 인용된 값의 중간 값 및 범위가 또한 본 발명의 일부인 것으로 의도된다는 것을 주목하여야 한다.

[0056] 단수 형태는 하나 또는 하나 초과 (즉, 적어도 하나)의 문법적 대상을 지칭하기 위해 본원에 사용된다. 예로

서, "요소"는 하나의 요소 또는 하나 초과의 요소, 예를 들어, 복수의 요소를 의미한다.

- [0057] 용어 "포함하는"은 어구 "포함하지만 이에 제한되지는 않는"을 의미하기 위해 본원에 사용되고, 그와 상호교환 가능하게 사용된다.
- [0058] 용어 "또는"은, 달리 문맥에서 명확하게 나타내지 않는 한, 용어 "및/또는"을 의미하기 위해 본원에 사용되고, 그와 상호교환가능하게 사용된다.
- [0059] 숫자 또는 일련의 숫자 앞의 용어 "적어도"는, 문맥상 명백할 때, 용어 "적어도"에 인접한 숫자, 및 논리적으로 포함될 수 있는 모든 후속 숫자 또는 정수를 포함하는 것으로 이해된다. 적어도가 일련의 숫자 또는 범위 앞에 존재할 때, "적어도"는 일련의 숫자 또는 범위 내의 각각의 숫자를 수식할 수 있는 것으로 이해된다.
- [0060] 본원에 사용된 바와 같은, 범위는 상한치 및 하한치 둘 다를 포함한다.
- [0061] 용어 "골 형태발생 단백질" 또는 "BMP"는 중추적 형태발생 신호로서 기능하는 성장 인자의 군을 지칭하며, 이는 신체 전반에 걸쳐 조직 아키텍처를 조정한다. 골 및 연골의 형성을 유도하는 그의 능력에 의해 원래 발견된 BMP는 현재 배아 발생 동안 다양한 상이한 기능을 갖고, 신체 패턴화 및 형태발생 캐스케이드에 수반되고, 기관 항상성에 본질적인 것으로 알려져 있다. 지금까지, 20종의 BMP가 발견된 바 있으며, 이 중 BMP2 내지 BMP7은 형질전환 성장 인자 베타 슈퍼패밀리에 속한다.
- [0062] 용어 "GREM1"은 시스테인 노트 슈퍼패밀리의 구성원인 인간 그렘린-1을 지칭한다. 인간 GREM1의 아미노산 서열은 진뱅크에서 수탁 번호 NP_037504로서 제공되고 또한 본원에서 서열식별번호: 594로서 지칭된다. GREM1은 본원에서 서열식별번호: 593으로서 제공된 핵산에 의해 코딩되고, 또한 진뱅크에서 수탁 번호 NM_013372로서 발견된다. GREM1은 염색체 15q13-q15에 맵핑된 고도로 보존된 184 aa 단백질이다. 상기 단백질은 신호 펩티드 (aa 1 - 24), 예측된 글리코실화 부위 (aa 42에서), 시스테인-풍부 영역, 및 구조가 형질전환 성장 인자-베타 (TGF- β) 슈퍼패밀리의 구성원에 의해 공유된 시스테인 노트 모티프 (aa 94-184)를 함유한다. GREM1은 분비된 및 세포-회합된 (예를 들어 막 회합된) 형태 둘 다를 존재한다. GREM1은 또한 그렘린 1, 시스테인 노트 슈퍼패밀리 1 - BMP 길항제 1 (CKTSF1 B1), DAN 도메인 패밀리 구성원 2 (DAND2), Mos-형질전환된 세포 내 하향 조절된 단백질 (DRM), 그렘린, GREMLIN, 그렘린-1 전구체, 고 글루코스 내 증가된 단백질 2 (IHG-2), MGC126660, 증식-유도성 유전자 2 단백질 (PIG2), 또는 그렘린 1-유사 단백질로도 알려져 있다. GREM1은 골 형태발생 단백질 (BMP)의 길항제이다. 이는 BMP에 결합하고 그들의 수용체에 대한 그들의 결합을 억제한다. GREM1 및 BMP 사이의 상호작용은 이용가능한 BMP의 수준을 미세-조정하고 발생 및 질환 과정에 영향을 미친다. GREM1은 BMP-2, BMP-4 및 BMP-7에 결합하고 억제할 수 있다.
- [0063] 용어 "폐고혈압" ("PH")은 임의의 원인으로부터의 폐 내의 높은 혈압을 기재하기 위해 사용된 용어이다. 용어 "고혈압" 또는 "높은 혈압"은, 다른 한편으로는, 신체 전반에 걸쳐 동맥 내의 높은 혈압을 지칭한다.
- [0064] 용어 "폐동맥 고혈압" ("PAH")은 폐동맥 압력의 지속된 상승을 특징으로 하는 진행성 폐 장애를 지칭한다. PAH를 갖는 그러한 환자는 전형적으로 25 mm Hg 이상인 폐동맥 압력과 15 mm Hg 이하의 폐 모세관 또는 좌심방 압력을 갖는다. 이들 압력은 전형적으로 우심장 카테터삽입을 사용하여 휴식 시 대상체에서 측정된다. PAH는, 미치료될 때, 진단된 후 2.8년 이내에 (평균적으로) 사망으로 이어진다.
- [0065] 세계 보건 기구 (WHO)는 5개 그룹의 PAH의 임상적 분류를 제공한다 (Simonneau, *et al.* *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25_S), 그의 전문이 본원에 참조로 포함됨):
- [0066] 1. 폐동맥 고혈압 (PAH)
- [0067] 1.1. 특발성
- [0068] 1.2. 유전성
- [0069] 1.2.1. BMPR2
- [0070] 1.2.2. ALK1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3
- [0071] 1.2.3. 원인불명
- [0072] 1.3. 약물- 및 독소-유도
- [0073] 1.4. 하기와 연관됨:

- [0074] 1.4.1. 결합 조직 질환
- [0075] 1.4.2. HIV 감염
- [0076] 1.4.3. 문맥 고혈압
- [0077] 1.4.4. 선천성 심장 질환
- [0078] 1.4.5. 주혈흡충증
- [0079] 1'. 폐 정맥-폐쇄 질환 (PVOD) 및/또는 폐 모세혈관종증 (PCH)
- [0080] 1". 신생아의 지속성 폐고혈압 (PPHN)
- [0081] 2. 좌심장 질환으로 인한 폐고혈압
- [0082] 2.1. 좌심실 수축기 기능장애
- [0083] 2.2. 좌심실 확장기 기능장애
- [0084] 2.3. 판막성 질환
- [0085] 2.4. 선천성/후천성 좌심장 유입로/유출로 폐쇄 및 선천성 심근병증
- [0086] 3. 폐 질환 및/또는 저산소상태로 인한 폐고혈압
- [0087] 3.1. 만성 폐쇄성 폐 질환
- [0088] 3.2. 간질성 폐 질환
- [0089] 3.3. 혼합된 제한적 및 폐쇄적 패턴을 갖는 다른 폐 질환
- [0090] 3.4. 수면-장애 호흡
- [0091] 3.5. 폐포 저환기 장애
- [0092] 3.6. 높은 고도에 대한 만성 노출
- [0093] 3.7. 발달 이상
- [0094] 4. 만성 혈전색전성 폐고혈압 (CTEPH)
- [0095] 5. 불분명한 다인성 메카니즘을 갖는 폐고혈압
- [0096] 5.1. 혈액 장애: 만성 용혈성 빈혈, 골수증식성 장애, 비장절제술
- [0097] 5.2. 전신 장애: 사르코이드증, 폐 조직구증, 림프관평활근종증
- [0098] 5.3. 대사 장애: 글리코겐 축적 질환, 고셔병, 갑상선 장애
- [0099] 5.4. 다른 장애: 종양성 폐쇄, 섬유화 종격염, 투석에 대한 만성 신부전, 분절성 PH.
- [0100] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법으로부터 이익을 얻을 수 있는 대상체는 그룹 I (WHO) PAH를 갖는 대상체이다.
- [0101] 기준선에서의 (예를 들어, 진단될 때) PAH는, 측정 시, 예를 들어, PAH를 갖는 환자에서의 질환 중증도의 척도인 WHO 기능 분류에 의해, 경도, 중등도 또는 중증일 수 있다. WHO 기능 분류는 뉴욕 심장 학회 (NYHA) 시스템의 변형법이고, 예를 들어, 질환 진행 및 치료에 대한 반응을 모니터링하는데 있어서 활동 내성을 정성적으로 평가하기 위해 상용적으로 사용된다 (Rubin (2004) *Chest* 126:7-10). WHO 시스템에서 인식되는 4개의 기능 분류가 있다:
- [0102] 분류 I: 신체 활동의 제한을 초래하지 않는 폐고혈압; 일상적인 신체 활동은 부적절한 호흡곤란 또는 피로, 흉통 또는 실신전 상태를 일으키지 않음;
- [0103] 분류 II: 신체 활동의 경미한 제한을 초래하는 폐고혈압; 환자는 휴식 시에 편안함; 일상적인 신체 활동이 부적절한 호흡곤란 또는 피로, 흉통 또는 실신전 상태를 일으킴;
- [0104] 분류 III: 신체 활동의 뚜렷한 제한을 초래하는 폐고혈압; 환자는 휴식 시에 편안함; 보다 적은 일상적인 활동이 부적절한 호흡곤란 또는 피로, 흉통 또는 실신전 상태를 일으킴; 및

- [0105] 분류 IV: 증상 없이 어떠한 신체 활동도 수행할 수 없는 폐고혈압; 환자는 우심부전의 징후를 나타냄; 호흡곤란 및/또는 피로가 심지어 휴식 시에도 존재할 수 있음; 불편함은 임의의 신체 활동에 의해 증가됨.
- [0106] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법으로부터 이익을 얻을 수 있는 대상체는, 기준선에서, WHO 분류 I의 PAH (예를 들어, 그룹 I (WHO) PAH)를 갖는 대상체이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법으로부터 이익을 얻을 수 있는 대상체는, 기준선에서, WHO 분류 II의 PAH (예를 들어, 그룹 I (WHO) PAH)를 갖는 대상체이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법으로부터 이익을 얻을 수 있는 대상체는, 기준선에서, WHO 분류 III의 PAH (예를 들어, 그룹 I (WHO) PAH)를 갖는 대상체이다.
- [0107] 본원에 사용된 바와 같은, "대상체"는 동물, 예컨대 포유동물, 예를 들어 영장류 (예컨대 인간, 비-인간 영장류, 예를 들어, 원숭이, 및 침팬지), 비-영장류 (예컨대 소, 돼지, 낙타, 라마, 말, 염소, 토끼, 양, 햄스터, 기니 피그, 고양이, 개, 래트, 마우스, 말, 및 고래), 또는 조류 (예를 들어, 오리 또는 거위)이다.
- [0108] 한 실시양태에서, 대상체는 인간, 예컨대, 본원에 기재된 바와 같은, PAH 예를 들어, 그룹 I (WHO) PAH에 대해 치료될 또는 평가될 인간; PAH 예를 들어, 그룹 I (WHO) PAH에 대한 위험이 있는 인간; PAH 예를 들어, 그룹 I (WHO) PAH를 갖는 인간; 및/또는 PAH 예를 들어, 그룹 I (WHO) PAH에 대해 치료될 인간이다.
- [0109] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 PAH 예를 들어, 그룹 I (WHO) PAH와 연관된 하나 이상의 증상의 완화 또는 호전을 포함하나 이에 제한되지는 않는 유익한 또는 목적하는 결과를 지칭한다. "치료"는 또한 질환 과정을 지연시키거나 질환 증상의 발생을 감소시키거나, 이후 발생하는 질환의 중증도를 감소시키거나, 또는 치료의 부재 하에 예상된 생존과 비교 시 생존을 연장시키는 것을 의미할 수 있다. 예를 들어, 이러한 질환, 장애 또는 병태와 연관된 증상 발생의 감소 (예를 들어, 해당 질환 또는 장애에 대한 임상적으로 허용되는 스케일에서 적어도 약 10%만큼), 또는 지연된 증상의 지연된 출현 (예를 들어, 수일, 수주, 수개월 또는 수년만큼)이 효과적인 치료로 간주된다.
- [0110] 본원에 사용된 바와 같은, "치료 유효량"은, PAH 예를 들어, 그룹 I (WHO) PAH를 갖는 대상체에게 투여될 때, 질환의 치료에 효과적이거나 (예를 들어, 기존 질환 또는 질환의 하나 이상의 증상을 약화시키거나, 호전시키거나 또는 유지시킴으로써) 질환을 관리하기 위해 충분한 항-GREM1 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 양을 포함하는 것으로 의도된다. "치료 유효량"은, 항-GREM1 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 항-GREM1 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 투여하는 방법, 질환 및 그의 중증도, 및 병력, 연령, 체중, 가족력, 유전적 구성, PAH의 병기, 선행 또는 병용 치료의 유형, 필요한 경우에, 및 치료될 환자의 다른 개별 특징에 따라 달라질 수 있다.
- [0111] "치료 유효량"은 또한, 대상체에게 투여될 때, 질환 또는 질환의 하나 이상의 증상을 호전시키는데 충분한 항-GREM1 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 양을 포함하는 것으로 의도된다. 질환을 호전시키는 것은 질환 과정을 지연시키는 것 또는 이후-발생하는 질환의 중증도를 감소시키는 것을 포함한다.
- [0112] "치료 유효량"은 또한 임의의 치료에 적용가능한 합리적인 이익/위험 비로 일부 목적하는 국부 또는 전신 효과를 생성하는 항-GREM1 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 양을 포함한다. 본 발명의 방법에서 이용되는 항-GREM1 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 이러한 치료에 적용가능한 합리적인 이익/위험 비를 생성하는데 충분한 양으로 투여될 수 있다.
- [0113] **II. 본 발명의 방법**
- [0114] 본 발명은 폐동맥 고혈압을 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 방법은 일반적으로 대상체에게 치료 유효량의 항-GREM1 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 투여하는 것을 포함한다.
- [0115] 본 발명의 일부 측면에서, 항-GREM1 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 투여는, 대상체에서 폐동맥의 비후를 억제하며, 예를 들어, 진단 시, 예를 들어, 기준선으로부터, 대상체에서 폐동맥의 추가의 비후를 억제한다. 폐동맥의 비후는, 예를 들어, 흉부 CT (예컨대, 비증강된 축 10 mm CT 섹션)에 의해 결정되고, 주폐동맥 직경 (mPA)를 계산하기 위해 사용될 수 있다. 정상 대상체에서의 주폐동맥 직경은 약 2.4 cm 내지 약 3.0 cm이다. 폐동맥 고혈압을 갖는 대상체에서의 주폐동맥 직경은 약 3.1 cm 내지 약 3.8 cm, 또는 그 초과이다. 예를 들어, 문헌 [Edwards, *et al.* (1998) *Br J Radiol* 71(850):1018-20] 참조.
- [0116] 본 발명의 다른 측면에서, 항-GREM1 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 투여는, 대상체에서의 일회 박출량 및/또는 일회 박출량 대 말기 수축기 부피 비 ("SV/ESV")를 증가시킨다. "일회 박출량" ("SV")은 단일 수축당 우심실 또는 좌심실로부터 펌핑된 혈액의 부피이다. 일회 박출량은 심장조음과로부터 심실 부피의 측정을 사용하여 계산되고 박동 바로 앞의 혈액의 부피 ("말기-확장기 부피", "ESV"로 명명됨)로부터 박동 종료 시 심실 내 혈액

의 부피 ("말기-수축기 부피", "EDV"로 명명됨)를 차감함으로써 계산될 수 있다. 일회 박출량은 또한, 예를 들어, 우심장 카테터삽입 동안 열회석법에 의해 측정된 심장 박출을 심박수로 나누거나 또는 EDV 마이너스 ESV로 계산되고 체표면적에 대해 지수화될 수 있다. 용어 일회 박출량은 심장의 2개 심실 각각에 적용할 수 있다. 각각의 심실에 대한 일회 박출량은 일반적으로 동일하며, 둘 다 건강한 대상체에서 대략 70 mL이다. 건강한 대상체에 대한 SV/ESV는 약 0.9 내지 약 2.2이고, PAH를 갖는 대상체에 대한 SV/ESV는 약 0.2 내지 약 0.9이다. 예를 들어 문헌 [Brewis, *et al.* (2016) *Int J Cardiol* 218:206-211] 참조.

- [0117] 본 발명의 또 다른 측면에서, 항-GREM1 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 투여는, 대상체에서의 우심실 심장 박출량 및/또는 심장 지수 (CI)를 증가시킨다. "심장 박출량" ("CO")은 단위 시간에서 심실에 의해 펌핑된 혈액의 양으로서 정의된다. "심장 지수" ("CI")는 1분 내 좌심실로부터의 심장 박출량 (CO)을 "체표면적" ("BSA")에 관련시키며, 이에 따라 심장 성능을 개체의 크기에 관련시키는 혈류역학 파라미터이다. 심장초음파 기술 및 방사성핵종 영상화 기술은 심실 지수에서의 실시간 변화를 추정하기 위해 사용될 수 있으며, 이에 따라 일회 박출량을 계산하고, 이는 심박수를 곱했을 때 심장 박출량을 제공하고, BSA는, 예를 들어, 뒤 부아 공식 (Verbraecken, J, *et al.* (2006) *Metabolism - Clin Exper* 55(4):515-24) 또는 모스텔러 공식 (Mosteller (1987) *N Engl J Med* 317:1098)을 포함한 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 공식 중 어느 하나를 사용하여 계산될 수 있다. PAH를 갖지 않는 대상체는 약 4.0 - 8.0 L/분의 범위에서의 심장 박출량 및 제공 미터당 약 2.6 내지 약 4.2 L/분의 심장 지수를 갖는다. PAH를 갖는 대상체는 제공 미터당 약 1.9 내지 약 2.3 L/분의 심장 지수를 갖는다 (Ryan and Archer (2016) *Circ Res* 115:176-188).
- [0118] 본 발명의 방법에서 PAH를 갖는 대상체에게 항-GREM1 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 투여하는 것은 PAH를 갖는 대상체에서의 다른 혈류역학 측정, 예컨대, 예를 들어, 우심방 압력, 폐동맥 압력, 호기 말기압의 존재 하의 폐 모세혈관 췌기압, 전신 동맥 압력, 심장 박동, 폐 혈관 저항, 및/또는 전신 혈관 저항을 개선시킬 수 있다. 우심방 압력, 폐동맥 압력, 호기 말기압의 존재 하의 폐 모세혈관 췌기압, 전신 동맥 압력, 심장 박동, 폐 혈관 저항, 및/또는 전신 혈관 저항을 측정하기 위한 방법 및 장치는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려져 있다.
- [0119] PAH를 갖지 않는 대상체는 약 1 mm Hg 내지 약 5 mm Hg의 우심방 압력을 가지며; PAH를 갖는 대상체는 약 11 mm Hg 내지 약 13 mm Hg의 우심방 압력을 갖는다.
- [0120] PAH를 갖지 않는 대상체는 약 9 mm Hg 내지 약 20 mm Hg의 폐동맥 압력을 가지며; PAH를 갖는 대상체는 약 57 mm Hg 내지 약 61 mm Hg의 폐동맥 압력을 갖는다.
- [0121] PAH를 갖지 않는 대상체는 약 4 mm Hg 내지 약 12 mm Hg의 호기 말기압의 존재 하의 폐 모세혈관 췌기압을 가지며; PAH를 갖는 대상체는 약 9 mm Hg 내지 약 11 mm Hg의 호기 말기압의 존재 하의 폐 모세혈관 췌기압을 갖는다.
- [0122] PAH를 갖지 않는 대상체는 약 90 mm Hg 내지 약 96 mm Hg의 전신 동맥 압력을 가지며; PAH를 갖는 대상체는 약 87 mm Hg 내지 약 91 mm Hg의 전신 동맥 압력을 갖는다.
- [0123] PAH를 갖지 않는 대상체는 약 60 분당 박동 (bpm) 내지 약 90 bpm의 심장 박동을 가지며; PAH를 갖는 대상체는 약 84 bpm 내지 88 bpm의 전신 동맥 압력을 갖는다.
- [0124] PAH를 갖지 않는 대상체는 약 20 다인 s/cm⁵ 내지 약 130 다인 s/cm⁵ (또는 약 0.25 내지 약 1.625 우드 단위)의 폐 혈관 저항을 가지며; PAH를 갖는 대상체는 약 1200 다인 s/cm⁵ 내지 약 1360 다인 s/cm⁵ (또는 약 15 내지 약 17 우드 단위)의 폐 혈관 저항을 갖는다.
- [0125] PAH를 갖지 않는 대상체는 약 700 다인 s/cm⁵ 내지 약 1600 다인 s/cm⁵ (또는 약 9 내지 약 20 우드 단위)의 전신 혈관 저항을 가지며; PAH를 갖는 대상체는 약 1840 다인 s/cm⁵ 내지 약 2000 다인 s/cm⁵ (또는 약 23 내지 약 25 우드 단위)의 전신 혈관 저항을 갖는다.
- [0126] 본 발명의 방법은 또한 치료될 대상체에서, 다른 임상적 파라미터, 예컨대 폐 기능을 개선시킬 수 있다. 예를 들어, 치료 기간 동안 또는 후에 대상체는, 예를 들어, 6-분 보행 거리 (6 MWD)의 시험 또는 활동의 척도에 의한 측정 시, 증가된 운동 능력 또는 활동을 갖거나, 또는 보르그 호흡곤란 지수 (BDI)를 저하시킬 수 있다.
- [0127] 본 발명의 방법은 또한 기준선 대비 하나 이상의 삶의 질 파라미터에서의 개선, 예를 들어 SF-36® 건강 조사 기능성 스케일 중 적어도 하나에 대한 점수에서의 증가; 예를 들어 더 낮은 WHO 기능 분류로의 이동에 의한 병

태의 중증도에서의 기준선 대비 개선; 및/또는 증가된 수명을 제공할 수 있다.

- [0128] 운동 능력의 임의의 적합한 척도가 대상체가 증가된 운동 능력 또는 활동을 갖는지 여부를 결정하기 위해 사용될 수 있다. 하나의 적합한 척도는 대상체가 6분 내에 얼마나 멀리 걸어갈 수 있는지, 즉, 6-분 보행 거리(6MWD)를 측정하는 6-분 보행 시험(6MWT)이다. 또 다른 적합한 척도는 감지된 호흡곤란(호흡 불편함)을 평가하기 위한 수치상 척도인 보르그 호흡곤란 지수(BDI)이다. 이는 6-분 보행 시험(6MWT)의 완료 후의 호흡곤란의 정도를 측정하며, 여기서 0의 BDI는 호흡곤란 없음을 나타내고 10은 최대 호흡곤란을 나타낸다. 한 실시양태에서, 본 발명의 방법은 대상체에게 적어도 약 10분, 예를 들어, 약 10, 15, 20, 또는 약 30분만큼 6MWD에서의 기준선으로부터의 증가를 제공한다. 또 다른 실시양태에서, 6MWT 후에 본 발명의 방법은 대상체에게 적어도 약 0.5 내지 약 1.0 지수 포인트만큼 기준선 BDI로부터의 저하를 제공한다.
- [0129] 임의의 적합한 삶의 질 척도가 사용될 수 있다. 예를 들어, SF-36® 건강 조사는 하기 8개의 건강 파라미터를 측정하는 자기-보고, 다중-항목 스케일을 제공한다: 신체적 기능상태, 신체적 건강 문제로 인한 역할 제한, 육체적 통증, 전반적 건강, 활력(에너지 및 피로), 사회적 기능, 정서적 문제로 인한 역할 제한, 및 정신적 건강(심리학적 곤란 및 심리학적 웰빙). 조사는 또한 신체적 요소 요약 및 정신적 요소 요약을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명의 방법은 대상체에게 SF-36 신체적 건강 관련 파라미터(신체적 건강, 신체적 문제로 인한 역할 제한, 육체적 통증 및/또는 전반적 건강) 중 적어도 하나에서 및/또는 SF-36 정신 건강 관련 파라미터(활력, 사회적 기능상태, 정서적 문제로 인한 역할 제한 및/또는 정신적 건강) 중 적어도 하나에서 기준선 대비 개선을 제공한다. 이러한 개선은 임의의 하나 이상의 파라미터에 대한 스케일에 대해, 적어도 1, 예를 들어 적어도 2 또는 적어도 3 포인트 증가의 형태를 취할 수 있다.
- [0130] 본 발명의 방법은 또한 치료될 대상체의 예후를 개선시킬 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 방법은 대상체에게 치료 기간 동안 임상적 악화 이벤트의 확률에서의 감소, 및/또는 혈청 뇌 나트륨이노 펩티드(BNP) 또는 NT 프로-BNP 또는 그의 N-말단 프로호르몬, NT-프로-BNP 농도에서의 기준선으로부터의 감소를 제공할 수 있으며, 여기서, 기준선에서, 대상체에서의 병태의 첫번째 진단으로부터의 시간은 약 2년 이하이다.
- [0131] 첫번째 진단으로부터의 시간은, 다양한 측면에서, 예를 들어, 약 1.5년 이하, 약 1년 이하, 약 0.75년 이하, 또는 약 0.5년 이하일 수 있다. 임상적 악화 이벤트(CWE)는 사망, 폐 이식, PAH로 인한 입원, 심방 중격절개술, 추가의 폐고혈압 요법의 개시 또는 그의 조합을 포함한다. PAH의 임상적 악화까지의 시간은 치료의 개시로부터 CWE의 첫번째 발생까지의 시간으로서 정의된다.
- [0132] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법은 BNP 또는 NT-프로-BNP 농도에서의 적어도 약 15%, 예를 들어 적어도 약 25%, 적어도 약 50% 또는 적어도 약 75%의 기준선으로부터의 감소를 제공한다.
- [0133] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법은 사망, 폐 이식, 폐동맥 고혈압으로 인한 입원, 심방 중격절개술 및/또는 치료 기간 동안 추가의 폐고혈압 요법의 개시의 확률에서의, 적어도 약 25%, 예를 들어 적어도 약 50%, 적어도 약 75% 또는 적어도 약 80%의 감소를 제공한다.
- [0134] 본 발명의 방법은 또한 PAH를 갖는 대상체의 생명(연장된 생존 시간)을, 치료의 개시 시간으로부터, 예를 들어, 적어도 약 30일만큼 연장할 수 있다.
- [0135] 본 발명의 방법에서 사용하기 위한, 치료 유효량의 항-GREM1 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 약 0.05 mg 내지 약 600 mg; 예를 들어, 약 0.05 mg, 약 0.1 mg, 약 1.0 mg, 약 1.5 mg, 약 2.0 mg, 약 10 mg, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 40 mg, 약 50 mg, 약 60 mg, 약 70 mg, 약 80 mg, 약 90 mg, 약 100 mg, 약 110 mg, 약 120 mg, 약 130 mg, 약 140 mg, 약 150 mg, 약 160 mg, 약 170 mg, 약 180 mg, 약 190 mg, 약 200 mg, 약 210 mg, 약 220 mg, 약 230 mg, 약 240 mg, 약 250 mg, 약 260 mg, 약 270 mg, 약 280 mg, 약 290 mg, 약 300 mg, 약 310 mg, 약 320 mg, 약 330 mg, 약 340 mg, 약 350 mg, 약 360 mg, 약 370 mg, 약 380 mg, 약 390 mg, 약 400 mg, 약 410 mg, 약 420 mg, 약 430 mg, 약 440 mg, 약 450 mg, 약 460 mg, 약 470 mg, 약 480 mg, 약 490 mg, 약 500 mg, 약 510 mg, 약 520 mg, 약 530 mg, 약 540 mg, 약 550 mg, 약 560 mg, 약 570 mg, 약 580 mg, 약 590 mg, 약 600 mg, 약 610 mg, 약 620 mg, 약 630 mg, 약 640 mg, 약 650 mg, 약 660 mg, 약 670 mg, 약 680 mg, 약 690 mg, 약 700 mg, 약 710 mg, 약 720 mg, 약 730 mg, 약 740 mg, 약 750 mg, 약 760 mg, 약 770 mg, 약 780 mg, 약 790 mg, 약 800 mg, 약 810 mg, 약 820 mg, 약 830 mg, 약 840 mg, 약 850 mg, 약 860 mg, 약 870 mg, 약 880 mg, 약 890 mg, 약 900 mg, 약 910 mg, 약 920 mg, 약 930 mg, 약 940 mg, 약 950 mg, 약 960 mg, 약 970 mg, 약 980 mg, 약 990 mg, 또는 약 1000 mg의 각각의 항체일 수 있다.
- [0136] 개별 용량 내에 함유된 항-GREM1 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 양은, 환자 체중 킬로그램당 항체 밀리그램

(즉, mg/kg)으로 환산하여 표현될 수 있다. 예를 들어, 항-GREM1 항체 또는 그의 항원-결합 단편은, 환자에게 약 0.0001 내지 약 50 mg/환자 체중 kg (예를 들어, 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 1.0 mg/kg, 1.5 mg/kg, 2.0 mg/kg, 2.5 mg/kg, 3.0 mg/kg, 3.5 mg/kg, 4.0 mg/kg, 4.5 mg/kg, 5.0 mg/kg, 5.5 mg/kg, 6.0 mg/kg, 6.5 mg/kg, 7.0 mg/kg, 7.5 mg/kg, 8.0 mg/kg, 8.5 mg/kg, 9.0 mg/kg, 9.5 mg/kg, 10.0 mg/kg, 10.5 mg/kg, 11.0 mg/kg, 11.5 mg/kg, 12.0 mg/kg, 12.5 mg/kg, 13.0 mg/kg, 13.5 mg/kg, 14.0 mg/kg, 14.5 mg/kg, 15.0 mg/kg, 15.5 mg/kg, 16.0 mg/kg, 16.5 mg/kg, 17.0 mg/kg, 17.5 mg/kg, 18.0 mg/kg, 18.5 mg/kg, 19.0 mg/kg, 19.5 mg/kg, 20.0 mg/kg 등)의 용량으로 투여될 수 있다.

[0137] 다중 용량의 항-GREM1 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 또는 항-GREM1 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하는 제약 조성물은, 대상체에게 규정된 시간 경과에 걸쳐 투여될 수 있다. 본 발명의 이러한 측면에 따른 방법은 대상체에게 다중 용량의 본 발명의 활성 성분을 순차적으로 투여하는 것을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은, "순차적으로 투여하는"은 각각의 용량의 활성 성분이 대상체에게 상이한 시점에서, 예를 들어 미리결정된 간격 (예를 들어, 시간, 일, 주 또는 개월)에 의해 이격된 상이한 일에 투여되는 것을 의미한다. 본 발명은 환자에게 단일 초기 용량의 활성 성분, 이어서 하나 이상의 2차 용량의 활성 성분, 및 임의로, 이어서 하나 이상의 3차 용량의 활성 성분을 순차적으로 투여하는 것을 포함하는 방법을 포함한다.

[0138] 용어 "초기 용량", "2차 용량", 및 "3차 용량"은 항-GREM1 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 투여, 또는 본 발명의 조합 요법의 시간적 순서를 지칭한다. 이에 따라, "초기 용량"은 치료 레지멘의 시작 시에 투여된 용량 (또한 "기준선 용량"으로도 지칭됨)이고; "2차 용량"은 초기 용량 후에 투여된 용량이고; "3차 용량"은 2차 용량 후에 투여된 용량이다. 초기, 2차, 및 3차 용량은 모두 동일한 양의 항-GREM1 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 함유할 수 있지만, 투여 빈도의 면에서 서로 상이할 수 있다. 그러나, 특정 실시양태에서, 초기, 2차 및/또는 3차 용량에 함유되는, 항-GREM1 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 양은 치료 과정 동안 서로 달라진다 (예를 들어, 적절한 경우에 상향 또는 하향 조정됨). 특정 실시양태에서, 2회 이상 (예를 들어, 2, 3, 4 또는 5회)의 용량은 치료 레지멘의 시작 시에 "로딩 용량"으로, 이어서 덜 빈번하게 투여되는 후속 용량 (예를 들어, "유지 용량")으로 투여된다.

[0139] 본 발명의 특징의 예시적인 실시양태에서, 각각의 2차 및/또는 3차 용량은 바로 앞의 용량으로부터 1 내지 26주 (예를 들어, 1, 1½, 2, 2½, 3, 3½, 4, 4½, 5, 5½, 6, 6½, 7, 7½, 8, 8½, 9, 9½, 10, 10½, 11, 11½, 12, 12½, 13, 13½, 14, 14½, 15, 15½, 16, 16½, 17, 17½, 18, 18½, 19, 19½, 20, 20½, 21, 21½, 22, 22½, 23, 23½, 24, 24½, 25, 25½, 26, 26½주, 또는 그 초과) 후에 투여된다. 본원에 사용된 바와 같은, 어구 "바로 앞의 용량"은, 다중 투여의 순서에서, 개재 용량 없는 순서로 바로 다음 용량의 투여 앞에 환자에게 투여되는 항-GREM1 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 용량을 의미한다.

[0140] 본 발명의 이러한 측면에 따른 방법은 환자에게 임의의 수의 2차 및/또는 3차 용량을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 단지 단일 2차 용량만이 환자에게 투여된다. 다른 실시양태에서, 2회 이상 (예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8회, 또는 그 초과)의 2차 용량이 환자에게 투여된다. 마찬가지로, 특정 실시양태에서, 단지 단일 3차 용량만이 환자에게 투여된다. 다른 실시양태에서, 2회 이상 (예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8회, 또는 그 초과)의 3차 용량이 환자에게 투여된다.

[0141] 다중 2차 용량을 수반하는 실시양태에서, 각각의 2차 용량은 다른 2차 용량과 동일한 빈도로 투여될 수 있다. 예를 들어, 각각의 2차 용량은 환자에게 바로 앞의 용량으로부터 1 내지 2주 또는 1 내지 2개월 후에 투여될 수 있다. 유사하게, 다중 3차 용량을 수반하는 실시양태에서, 각각의 3차 용량은 다른 3차 용량과 동일한 빈도로 투여될 수 있다. 예를 들어, 각각의 3차 용량은 환자에게 바로 앞의 용량으로부터 2 내지 12주 후에 투여될 수 있다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 2차 및/또는 3차 용량이 환자에게 투여되는 빈도는 치료 레지멘의 과정에 걸쳐 달라질 수 있다. 투여 빈도는 또한 임상 검사 후에 개별 환자의 필요에 따라, 의사에 의해 치료 과정 동안 조정될 수 있다.

[0142] 본 발명의 일부 실시양태에서, 항-GREM1 항체 또는 그의 항원-결합 단편은, 단독요법으로서 (즉, 단독 치료제로서) 투여될 수 있다. 본 발명의 다른 실시양태에서, 항-GREM1 항체 또는 그의 항원-결합 단편은, 1종 이상의 추가의 치료제와 조합하여 투여될 수 있다.

[0143] 대상체에게 항-GREM1 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 및 적어도 1종의 추가의 치료제를 투여하는 것을 포함하는 본 발명의 조합 방법에서, 항체 및 추가의 치료제는 대상체에게 동시에 또는 실질적으로 동시에, 예를 들어, 단일 치료적 투여량으로, 또는 동시에 또는 서로 약 5분 미만 이내에 투여되는 2회 별개 투여량으로 투여될 수 있다. 대안적으로, 항체 및 추가의 치료제는 대상체에게 순차적으로, 예를 들어, 약 5분 초과와 간격으로 서로

시간상 이격된 별개 치료적 투여량으로 투여될 수 있다.

- [0144] 따라서, 한 실시양태에서, 본 발명의 방법은 치료 유효량의 항응고제, 이노제, 강심성 글리코시드, 칼슘 채널 차단제, 혈관확장제, 프로스타시클린 유사체, 내피 길항제, 포스포디에스테라제 억제제, 엔도펩티다제 억제제, 지질 강하제, 및 트롬복산 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 본 발명의 방법은 치료 유효량의 적어도 1종 이상의 추가의 치료적 항체 또는 항체들, 또는 그의 항원-결합 단편 또는 단편들을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 항체 또는 항체들은 항-Grem1 항체 또는 항체들, 항-PDGFR β 항체 또는 항체들, 항-TLR4 항체 또는 항체들, 항-TLR2 항체 또는 항체들, 항-EDN1 항체 또는 항체들, 및 항-ASIC1 항체 또는 항체들로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0145] 적합한 항응고제의 예는, 예를 들어 혈전증 및 혈전색전증의 증가된 위험을 갖는 폐고혈압을 갖는 환자의 치료에 유용한 와파린을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0146] 적합한 칼슘 채널 차단제의 예는 딜티아젠펙, 펠로디핀, 암로디핀 및 니페디핀을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0147] 적합한 혈관확장제는, 예를 들어 프로스타시클린, 에포프로스테놀, 트레프로스티닐 및 산화질소 (NO)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0148] 적합한 예시적인 포스포디에스테라제 억제제는 특히 포스포-디에스테라제 V 억제제 예컨대 예를 들어 타달라필, 실데나필 및 바르테나필을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0149] 적합한 엔도텔린 길항제의 예는, 예를 들어 보센탄 및 시탁센탄을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0150] 적합한 프로스타시클린 유사체는, 예를 들어 일로메딘, 트레프로스티닐 및 에포프로스테놀을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0151] 적합한 지질 저하제는, 예를 들어 HMG CoA 리덕타제 억제제 예컨대 심바스타틴, 프라바스타틴, 아토르바스타틴, 로바스타틴, 이타바스타틴, 플루바스타틴, 피타바스타틴, 로수바스타틴, ZD-4522 및 세리바스타틴을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0152] 본 발명의 조합 요법에서 사용하기에 적합한 이노제는, 예를 들어 클로르탈리돈, 인다파미드, 벤드로-플루메티아지드, 메톨라존, 시클로펜티아지드, 폴리티아지드, 메프루시드, 시마피드, 클로로티아지드 및 히드로클로로티아지드를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0153] 다른 치료제의 예는, 예를 들어 ACE 억제제 예컨대 에날라프릴, 라미프릴, 캅토프릴, 실라자프릴, 트란돌라프릴, 포시노프릴, 퀴나프릴, 모엑시프릴, 리시노프릴 및 페린도프릴, 또는 ATII 억제제 예컨대 로사르탄, 칸데사르탄, 이르베사르탄, 엠부사르탄, 발사르탄 및 텔미사르탄, 또는 일로프로스트, 베타프로스트, L-아르기닌, 오마프트릴라트, 산소, 및/또는 디곡신을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0154] 본 발명의 방법은 또한 키나제 억제제 (예를 들어, BMS-354825, 카네르티닙, 에를로티닙, 게피티닙, 이마티닙, 라파티닙, 레스타우르티닙, 로나파르닙, 페갑타닙, 펠리티닙, 세막사닙, 탄두티닙, 티피파르닙, 바탈라닙, 로니다민, 파수틸, 레플루노미드, 보르테조미, 이마티닙, 에를로티닙 및 글리벡) 및/또는 엘라스타제 억제제의 조합 사용을 포함할 수 있다.
- [0155] 추가의 치료 활성 성분(들)은 대상체에게 본 발명의 항-GREM1 항체의 투여 앞에 투여될 수 있다. 예를 들어, 제1 성분이 제2 성분의 투여로부터 1주 전에, 72시간 전에, 60시간 전에, 48시간 전에, 36시간 전에, 24시간 전에, 12시간 전에, 6시간 전에, 5시간 전에, 4시간 전에, 3시간 전에, 2시간 전에, 1시간 전에, 30분 전에, 15분 전에, 10분 전에, 5분 전에, 또는 1분 미만 전에 투여되는 경우에, 제1 성분은 제2 성분 "앞에" 투여되는 것으로 여겨진다. 다른 실시양태에서, 추가의 치료 활성 성분(들)은 대상체에게 항-GREM1 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 투여 후에 투여될 수 있다. 예를 들어, 제1 성분이 제2 성분의 투여로부터 1분 후에, 5분 후에, 10분 후에, 15분 후에, 30분 후에, 1시간 후에, 2시간 후에, 3시간 후에, 4시간 후에, 5시간 후에, 6시간 후에, 12시간 후에, 24시간 후에, 36시간 후에, 48시간 후에, 60시간 후에, 72시간 후에 투여되는 경우에, 제1 성분은 제2 성분 "후에" 투여되는 것으로 여겨진다.
- [0156] 또 다른 실시양태에서, 추가의 치료 활성 성분(들)은 대상체에게 본 발명의 항-GREM1 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 투여와 동시에 투여될 수 있다. "동시" 투여는, 본 발명의 목적상, 예를 들어, 단일 투여 형태로, 또는

서로 약 30분 이하 내에 대상체에게 투여된 별개 투여 형태로 대상체에게의 항-GREM1 항체 및 추가의 치료 활성 성분의 투여를 포함한다. 별개 투여 형태로 투여된 경우에, 각각의 투여 형태는 동일한 경로를 통해 투여될 수 있으며 (예를 들어, 항-GREM1 항체 및 추가의 치료 활성 성분 둘 다는 정맥내로, 피하로, 유리체내로 등으로 투여될 수 있음); 대안적으로, 각각의 투여 형태는 상이한 경로를 통해 투여될 수 있다 (예를 들어, 항-GREM1 항체는 국부로 (예를 들어, 유리체내로) 투여될 수 있고 추가의 치료 활성 성분은 전신으로 투여될 수 있음). 임의의 이벤트에서, 본 개시내용의 목적상, 성분을 단일 투여량으로 동일한 경로에 의한 별개 투여 형태로, 또는 상이한 경로에 의한 별개 투여 형태로 투여하는 것은 모두 "동시 투여"로 간주된다. 본 개시내용의 목적상, 추가의 치료 활성 성분의 투여 "앞에", "동시에", 또는 "후에" (그들 용어는 본원에 상기 정의된 바와 같음) 항-GREM1 항체의 투여는 추가의 치료 활성 성분과 "조합하여" 항-GREM1 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 투여로 간주된다.

[0157] **III. 본 발명의 방법에서 사용하기에 적합한 결합 단백질**

[0158] 본 발명의 방법에서 사용하기에 적합한 항-그렘린-1 (GREM1) 결합 단백질은, 예를 들어, 미국 특허 공개 번호 2016/0024195에 기재되어 있으며, 그의 전문은 본원에 참조로 포함된다.

[0159] 한 실시양태에서, 본 발명에서 사용하기에 적합한 GREM1 결합 단백질은 항원-특이적 결합 단백질이다.

[0160] 본원에 사용된 바와 같은, 표현 "항원-특이적 결합 단백질"은 특정한 항원에 특이적으로 결합하는 적어도 하나의 도메인을 포함하는 단백질을 의미한다. 항원-특이적 결합 단백질의 예시적인 카테고리에는 항체, 항체의 항원-결합 부분, 특정한 항원과 특이적으로 상호작용하는 펩티드 (예를 들어, 펩티바디), 특정한 항원과 특이적으로 상호작용하는 수용체 분자, 및 특정한 항원에 특이적으로 결합하는 수용체의 리간드-결합 부분을 포함하는 단백질을 포함한다.

[0161] 이에 따라, 본 발명은 GREM1에 특이적으로 결합하는 항원-특이적 결합 단백질, 즉, "GREM1-특이적 결합 단백질"의 사용을 포함한다.

[0162] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법에서 사용하기 위한 항원-특이적 결합 단백질은 항체 또는 항체의 항원-결합 단편을 포함하거나 또는 그로 이루어질 수 있다.

[0163] 한 실시양태에서, 본 발명에서 사용하기 위한 GREM1-특이적 결합 단백질은 서열식별번호: 594 또는 서열식별번호: 595의 GREM1에 특이적으로 결합하는 인간 모노클로날 항체이다.

[0164] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "항체"는 디설피드 결합에 의해 상호연결된 2개 중쇄 (H) 및 2개 경쇄 (L)인 4개 폴리펩티드 쇄로 구성된 이뮤노글로불린 분자 (즉, "완전 항체 분자"), 뿐만 아니라 그의 다량체 (예를 들어 IgM) 또는 그의 항원-결합 단편을 지칭하는 것으로 의도된다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역 ("HCVR" 또는 "V_H") 및 중쇄 불변 영역 (도메인 C_{H1}, C_{H2} 및 C_{H3}으로 구성됨)으로 구성된다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역 ("LCVR" 또는 "V_L") 및 경쇄 불변 영역 (C_L)으로 구성된다. V_H 및 V_L 영역은 프레임워크 영역 (FR)으로 불리는 보다 보존되어 있는 영역이 산재된, 상보성 결정 영역 (CDR)으로 불리는 추가변성의 영역으로 추가로 세분될 수 있다. 각각의 V_H 및 V_L은 하기 순서로 아미노-말단으로부터 카르복시-말단으로 배열된, 3개 CDR 및 4개 FR로 구성된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 본 발명의 특정 실시양태에서, 항체 (또는 그의 항원 결합 단편)의 FR은 인간 배선 서열과 동일할 수 있거나, 또는 자연적으로 또는 인공적으로 변형될 수 있다. 아미노산 컨센서스 서열은 2개 이상의 CDR의 사이드-바이-사이드 분석을 기반으로 하여 정의될 수 있다.

[0165] HCVR 및 LCVR 아미노산 서열 내의 CDR을 식별하기 위한 방법 및 기술은 관련 기술분야에 널리 알려져 있고, 본원에 개시되어 있는 명시된 중쇄 가변 영역(들) (HCVR) 및/또는 경쇄 가변 영역(들) (LCVR) 아미노산 서열 내의 CDR을 식별하기 위해 사용될 수 있다. CDR의 경계를 식별하기 위해 사용될 수 있는 예시적인 규정은, 예를 들어, 카바트 정의, 코티아 정의, 및 AbM 정의를 포함한다. 일반적 용어에서, 카바트 정의는 서열 가변성을 기반으로 하고, 코티아 정의는 구조적 루프 영역의 위치를 기반으로 하고, AbM 정의는 카바트 및 코티아 접근법 사이의 절충안이다. 예를 들어, 문헌 [Kabat, "Sequences of Proteins of Immunological Interest," National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991); Al-Lazikani *et al.*, (1997), *J. Mol. Biol.* 273:927-948; 및 Martin *et al.*, (1989), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86:9268-9272] 참조. 공중 데이터베이스가 또한 항체 내의 CDR 서열을 확인하기 위해 이용가능하다.

[0166] 하나 이상의 CDR 잔기의 치환 또는 하나 이상의 CDR의 생략이 또한 가능하다. 1 또는 2개 CDR이 결합을 위해 분배될 수 있는 항체가 과학 문헌에 기재된 바 있다. 파들란(Padlan) 등 (*FASEB J.* 1995, 9:133-139)은 공개

된 결정 구조를 기반으로 하여, 항체 및 그들의 항원 사이의 접촉 영역을 분석하고, CDR 잔기의 단지 약 1/5 내지 1/3만이 항원과 실제로 접촉한다는 것으로 결론지었다. 파들란은 또한 1 또는 2개 CDR이 항원과 접촉 시 아미노산을 갖지 않는 많은 항체를 밝혀내었다 (또한 문헌 [Vajdos *et al.* 2002 *J Mol Biol* 320:415-428]) 참조).

[0167] 항원과 접촉하지 않는 CDR 잔기는, 분자 모델링에 의해 및/또는 실험적으로, 코티아 CDR 외부에 놓여 있는 카바트 CDR의 영역으로부터, 이전 연구를 기반으로 하여 식별될 수 있다 (예를 들어 CDRH2 내 잔기 H60-H65는 종종 요구되지 않음). CDR 또는 그의 잔기(들)가 생략되는 경우에, 이는 통상적으로 또 다른 인간 항체 서열 또는 이러한 서열의 컨센서스에서 상응하는 위치를 차지하는 아미노산으로 치환된다. 치환하기 위한 CDR 및 아미노산 내의 치환을 위한 위치는 또한 실험적으로 선택될 수 있다. 실험적인 치환은 보존적 또는 비-보존적 치환일 수 있다.

[0168] 본원에 개시된 방법에서 사용하기 위한 완전 인간 항-GREM1 모노클로날 항체는 상응하는 배선 서열과 비교 시 중쇄 및 경쇄 가변 도메인의 프레임워크 및/또는 CDR 영역에 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입 및/또는 결실을 포함할 수 있다. 이러한 돌연변이는 본원에 개시된 아미노산 서열을, 예를 들어, 공개 항체 서열 데이터베이스로부터 이용가능한 배선 서열과 비교함으로써 용이하게 확인될 수 있다. 본 발명은 본원에 개시된 임의의 아미노산 서열로부터 유도되는 항체, 및 그의 항원-결합 단편을 포함하며, 여기서 하나 이상의 프레임워크 및/또는 CDR 영역 내의 하나 이상의 아미노산은 항체가 유도된 배선 서열의 상응하는 잔기(들)로, 또는 또 다른 인간 배선 서열의 상응하는 잔기(들)로, 또는 상응하는 배선 잔기(들)의 보존적 아미노산 치환으로 돌연변이된다 (이러한 서열 변화는 본원에서 집합적으로 "배선 돌연변이"로서 지칭됨). 관련 기술분야의 통상의 기술자는, 본원에 개시된 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열로 출발하여, 하나 이상의 개별 배선 돌연변이 또는 그의 조합을 포함하는 수많은 항체 및 항원-결합 단편을 용이하게 생산할 수 있다. 특정 실시양태에서, V_H 및/또는 V_L 도메인 내의 모든 프레임워크 및/또는 CDR 잔기는 항체가 유도된 원래 배선 서열에서 발견된 잔기로 복귀 돌연변이된다. 다른 실시양태에서, 단지 특정 잔기는 원래 배선 서열, 예를 들어, 단지 FR1의 첫번째 8개 아미노산 내에서 또는 FR4의 마지막 8개 아미노산 내에서 발견된 돌연변이된 잔기, 또는 단지 CDR1, CDR2 또는 CDR3 내에서 발견된 돌연변이된 잔기로 복귀 돌연변이된다. 다른 실시양태에서, 프레임워크 및/또는 CDR 잔기(들) 중 하나 이상은 상이한 배선 서열 (즉, 항체가 원래 유도된 배선 서열과 상이한 배선 서열)의 상응하는 잔기(들)로 돌연변이된다. 게다가, 본 발명의 항체는 프레임워크 및/또는 CDR 영역 내의 2개 이상의 배선 돌연변이의 임의의 조합을 함유할 수 있으며, 예를 들어, 여기서 특정 개별 잔기는 특정한 배선 서열의 상응하는 잔기로 돌연변이되지만 원래 배선 서열과 상이한 특정 다른 잔기는 유지되거나 또는 상이한 배선 서열의 상응하는 잔기로 돌연변이된다. 일단 수득되면, 하나 이상의 배선 돌연변이를 함유하는 항체 및 항원-결합 단편은 하나 이상의 목적하는 특성 예컨대, 개선된 결합 특이성, 증가된 결합 친화도, 개선된 또는 증진된 길항작용 또는 효능작용 생물학적 특성 (경우에 따를 수 있음), 감소된 면역원성 등에 대해 용이하게 시험될 수 있다. 이러한 일반적 방식으로 수득된 항체 및 항원-결합 단편은 본 발명 내에 포괄된다.

[0169] 본 발명은 또한 하나 이상의 보존적 치환을 갖는 본원에 개시된 임의의 HCVR, LCVR, 및/또는 CDR 아미노산 서열의 변이체를 포함하는 완전 인간 항-GREM1 모노클로날 항체의 사용을 포함한다. 예를 들어, 본 발명은 본원에 개시된 임의의 HCVR, LCVR, 및/또는 CDR 아미노산 서열 대비, 예를 들어, 10개 이하, 8개 이하, 6개 이하, 4개 이하 등의 보존적 아미노산 치환을 갖는 HCVR, LCVR, 및/또는 CDR 아미노산 서열을 갖는 항-GREM1 항체를 포함한다.

[0170] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "인간 항체"는 인간 배선 이뮤노글로불린 서열로부터 유도된 가변 및 불변 영역을 갖는 항체를 포함하는 것으로 의도된다. 본 발명의 인간 mAb는, 예를 들어 CDR에 및 특정한 CDR3에 인간 배선 이뮤노글로불린 서열에 의해 코딩되지 않는 아미노산 잔기 (예를 들어, 시험관내에서 무작위 또는 부위-특이적 돌연변이유발에 의해, 또는 생체내에서 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이)를 포함할 수 있다. 그러나, 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "인간 항체"는 또 다른 포유동물 중 (예를 들어, 마우스)의 배선으로부터 유도된 CDR 서열이 인간 FR 서열 상에 그래프트된 mAb를 포함하는 것으로 의도되지는 않는다.

[0171] 용어 "특이적으로 결합한다", 또는 "에 특이적으로 결합한다" 등은, 항체 또는 그의 항원-결합 단편이 생리학적 조건 하에 비교적 안정한 항원과 복합체를 형성하는 것을 의미한다. 특이적 결합은 적어도 약 1×10^{-6} M 이하의 평형 해리 상수 (예를 들어, 더 작은 K_D 는 더 긴밀한 결합을 나타냄)를 특징으로 할 수 있다. 2개 분자가 특이적으로 결합하는지 여부를 결정하는 방법은 관련 기술분야에 널리 알려져 있고, 예를 들어, 평형 투석, 표면 플라즈몬 공명 등을 포함한다. 본원에서 사용하기 위한 인간 GREM1에 특이적으로 결합하는 적합한 항체는 표면

플라즈몬 공명, 예를 들어, 비아코어(BIACORE)TM에 의해 식별된 바 있다. 더욱이, GREM1 내 1개 도메인에 결합하는 다중-특이적 항체 및 1종 이상의 추가의 항원 또는 GREM1의 2개 상이한 영역에 결합하는 이중-특이적 항체는 그럼에도 불구하고 본원에 사용된 바와 같은 "특이적으로 결합하는" 항체로 고려된다.

[0172] 용어 "고친화도 항체"는 표면 플라즈몬 공명, 예를 들어, 비아코어TM 또는 용액-친화도 ELISA에 의한 측정 시, 적어도 10^{-7} M; 바람직하게는 10^{-8} M; 보다 바람직하게는 10^{-9} M, 보다 더 바람직하게는 10^{-10} M, 보다 더 바람직하게는 10^{-11} M의, K_D 로서 표현된, GREM1에 대한 결합 친화도를 갖는 그러한 mAb를 지칭한다.

[0173] 용어 "느린 오프 속도", "Koff", 또는 "kd"는, 표면 플라즈몬 공명, 예를 들어, 비아코어TM에 의해 결정 시, $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 이하, 바람직하게는 $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 이하의 속도 상수로, GREM1로부터 해리되는 항체를 의미한다.

[0174] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 항체의 "항원-결합 부분", 항체의 "항원-결합 단편" 등은 항원에 특이적으로 결합하여 복합체를 형성하는 임의의 자연 발생, 효소적으로 수득가능한, 합성, 또는 유전적으로 조작된 폴리펩티드 또는 당단백질을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은, 용어 항체의 "항원-결합 단편", 또는 "항체 단편"은 GREM1에 결합하는 능력을 보유하는 항체의 하나 이상의 단편을 지칭한다.

[0175] 본 발명의 방법의 구체적 실시양태에서, 항체 또는 항체 단편은 치료적 모이어티 ("면역접합체"), 예컨대 항생제, 2차 항-GREM1 항체, 또는 시토카인 예컨대 IL-1, IL-6, 또는 TGF- β 에 대한 항체, 또는 PAH를 치료하기 위한 임의의 다른 치료적 모이어티에 접합될 수 있다.

[0176] 본원에 사용된 바와 같은, "단리된 항체"는 상이한 항원 특이성을 갖는 다른 항체 (Ab)가 실질적으로 없는 항체를 지칭하는 것으로 의도되며, 예를 들어, 인간 GREM1에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 그의 단편은 GREM1 이외의 항원에 특이적으로 결합하는 Ab가 실질적으로 없다.

[0177] 본원에 사용된 바와 같은, "차단 항체" 또는 "중화 항체" (또는 "GREM1 활성을 중화시키는 항체")는, GREM1에 대한 결합이 GREM1의 적어도 하나의 생물학적 활성의 억제를 초래하는 항체를 지칭하는 것으로 의도된다. GREM1의 생물학적 활성의 이러한 억제는 여러 표준 시험관내 검정 (예컨대, 본원에 기재된 바와 같은, 중화 검정) 또는 관련 기술분야에 알려진 생체내 검정 (예를 들어, 본원에 기재된 항체 중 하나 이상의 투여 후에 GREM1 활성으로부터 보호를 보기 위한 동물 모델) 중 하나 이상에 의해 GREM1 생물학적 활성의 하나 이상의 지시자를 측정함으로써 평가될 수 있다.

[0178] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "표면 플라즈몬 공명"은, 예를 들어 비아코어TM 시스템 (파마시아 바이오센서 아베(Pharmacia Biosensor AB), 스웨덴 옘살라, 및 뉴저지주 피스카타웨이)을 사용하여, 바이오센서 매트릭스 내에서의 단백질 농도에서의 변경의 검출에 의한 실시간 생물분자 상호작용의 분석을 허용하는 광학 현상을 지칭한다.

[0179] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 " K_D "는 특정한 항체-항원 상호작용의 평형 해리 상수를 지칭하는 것으로 의도된다.

[0180] 용어 "에피토프"는 파라토프로 알려진 항체 분자의 가변 영역 내 특이적 항원 결합 부위와 상호작용하는 항원 결정기를 지칭한다. 단일 항원은 하나 초과에 에피토프를 가질 수 있다. 이에 따라, 상이한 항체는 항원 상의 상이한 영역에 결합할 수 있고 상이한 생물학적 효과를 가질 수 있다. 용어 "에피토프"는 또한 B 및/또는 T 세포가 반응하는 항원 상의 부위를 지칭한다. 그것은 또한 항체에 의해 결합되는 항원의 영역을 지칭한다. 에피토프는 구조적 또는 기능적으로 정의될 수 있다. 기능적 에피토프는 일반적으로 구조적 에피토프의 하위세트이고 상호작용의 친화도에 직접적으로 기여하는 그러한 잔기를 갖는다. 에피토프는 또한 입체형태적일 수 있으며, 즉, 비선형 아미노산으로 구성될 수 있다. 특정 실시양태에서, 에피토프는 화학적 활성 표면 분자 군, 예컨대 아미노산, 당 측쇄, 포스포릴 기, 또는 술포닐 기인 결정기를 포함할 수 있고, 특정 실시양태에서, 특이적 3차원 구조적 특징, 및/또는 특이적 전하 특징을 가질 수 있다.

[0181] 용어 "실질적 동일성" 또는 "실질적으로 동일한"은, 핵산 또는 그의 단편을 지칭할 때, 또 다른 핵산 (또는 그의 상보적 가닥)을 갖는 적절한 뉴클레오타이드 삽입 또는 결실로 최적으로 정렬될 때, 하기 논의된 바와 같은, FASTA, BLAST 또는 GAP와 같은, 서열 동일성의 임의의 널리 알려진 알고리즘에 의해 측정 시, 뉴클레오타이드 염기의 적어도 약 90%, 보다 바람직하게는 적어도 약 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%로 뉴클레오타이드 서열 동일성이 있다는 것을 나타낸다. 참조 핵산 분자에 대한 실질적 동일성을 갖는 핵산 분자는, 특정 경우에서, 참조 핵산 분자에 의해 코딩된 폴리펩티드와 동일하거나 또는 실질적으로 유사한 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 코딩

할 수 있다.

- [0182] 폴리펩티드에 적용될 때, 용어 "실질적 유사성" 또는 "실질적으로 유사한"은 2개 펩티드 서열이, 예컨대 디폴트 갭 가중치를 사용하여 프로그램 GAP 또는 BESTFIT에 의해 최적으로 정렬될 때, 적어도 90% 서열 동일성, 보다 더 바람직하게는 적어도 95%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 공유한다는 것을 의미한다. 바람직하게는, 동일하지 않은 잔기 위치는 보존적 아미노산 치환에 의해 상이하다.
- [0183] "보존적 아미노산 치환"은 한 아미노산 잔기가 유사한 화학적 특성 (예를 들어, 전하 또는 소수성)을 갖는 측쇄 (R 기)를 갖는 또 다른 아미노산 잔기에 의해 치환된 것이다. 일반적으로, 보존적 아미노산 치환은 단백질의 기능적 특성을 실질적으로 변화시키지 않을 것이다. 2개 이상의 아미노산 서열이 보존적 치환에 의해 서로 상이한 경우에, 유사성의 퍼센트 또는 정도는 치환의 보존적 성질을 보정하기 위해 상향 조정될 수 있다. 이러한 조정을 수행하기 위한 수단은 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 널리 알려져 있다. 예를 들어, 본원에 참조로 포함된 문헌 [Pearson (1994) *Methods Mol. Biol.* 24: 307- 331] 참조. 유사한 화학적 특성을 갖는 측쇄를 갖는 아미노산의 기의 예는 1) 지방족 측쇄: 글리신, 알라닌, 발린, 류신 및 이소류신; 2) 지방족-히드록실 측쇄: 세린 및 트레오닌; 3) 아미드-함유 측쇄: 아스파라긴 및 글루타민; 4) 방향족 측쇄: 페닐알라닌, 티로신, 및 트립토판; 5) 염기성 측쇄: 리신, 아르기닌, 및 히스티딘; 6) 산성 측쇄: 아스파르테이트 및 글루타메이트, 및 7) 황-함유 측쇄: 시스테인 및 메티오닌을 포함한다. 바람직한 보존적 아미노산 치환기는 발린-류신-이소류신, 페닐알라닌-티로신, 리신-아르기닌, 알라닌-발린, 글루타메이트-아스파르테이트, 및 아스파라긴-글루타민이다. 대안적으로, 보존적 대체는 본원에 참조로 포함된 문헌 [Gonnet *et al.* (1992) *Science* 256:1443 45]에 개시되어 있는 PAM250 로그-가능성 매트릭스에서 양의 값을 갖는 임의의 변화이다. "중간 보존적" 대체는 PAM250 로그-가능성 매트릭스에서 음이 아닌 값을 갖는 임의의 변화이다.
- [0184] 폴리펩티드에 대한 서열 유사성은 전형적으로 서열 분석 소프트웨어를 사용하여 측정된다. 단백질 분석 소프트웨어는 보존적 아미노산 치환을 포함한 다양한 치환, 결실 및 다른 변형에 할당된 유사성의 측정치를 사용하여 유사한 서열을 매칭시킨다. 예를 들어, GCG 소프트웨어는 밀접하게 관련된 폴리펩티드, 예컨대 상이한 종의 유기체로부터의 상동 폴리펩티드 사이 또는 야생형 단백질 및 그의 뮤테인 사이의 서열 상동성 또는 서열 동일성을 결정하기 위해 디폴트 파라미터로 사용될 수 있는 GAP 및 BESTFIT와 같은 프로그램을 함유한다. 예를 들어, GCG 버전 6.1 참조. 폴리펩티드 서열은 또한 디폴트 또는 권장된 파라미터를 갖는 FASTA; GCG 버전 6.1 내의 프로그램을 사용하여 비교될 수 있다. FASTA (예를 들어, FASTA2 및 FASTA3)는 질의 및 검색 서열 사이의 최고 중첩 영역의 정렬 및 퍼센트 서열 동일성을 제공한다 (상기 문헌 [Pearson (2000)]). 또 다른 바람직한 알고리즘은 본 발명의 서열을 상이한 유기체로부터의 다수의 서열을 함유하는 데이터베이스와 비교할 때 디폴트 파라미터를 사용하는 컴퓨터 프로그램 BLAST, 특히 BLASTP 또는 TBLASTN이다. 예를 들어, 각각이 본원에 참조로 포함된 문헌 [Altschul *et al.* (1990) *J. Mol. Biol.* 215: 403-410 및 (1997) *Nucleic Acids Res.* 25: 3389-3402] 참조.
- [0185] 구체적 실시양태에서, 본 발명의 방법에서 사용하기 위한 항체 또는 항체 단편은 단일-특이적, 이중-특이적, 또는 다중-특이적일 수 있다. 다중-특이적 항체는 하나의 표적 폴리펩티드의 상이한 에피토프에 특이적일 수 있거나, 또는 하나 초과 표적 폴리펩티드의 에피토프에 특이적인 항원-결합 도메인을 함유할 수 있다. 본 발명의 맥락에서 사용될 수 있는 예시적인 이중-특이적 항체 포맷은 제1 이뮤노글로불린 (Ig) C_H3 도메인 및 제2 Ig C_H3 도메인의 사용을 수반하며, 여기서 제1 및 제2 Ig C_H3 도메인은 적어도 하나의 아미노산만큼 서로 상이하고, 여기서 적어도 하나의 아미노산 차이는 아미노산 차이가 결여된 이중-특이적 항체와 비교 시 단백질 A에 대한 이중-특이적 항체의 결합을 감소시킨다. 한 실시양태에서, 제1 Ig C_H3 도메인은 단백질 A에 결합하고 제2 Ig C_H3 도메인은 단백질 A 결합을 감소시키거나 또는 폐기하는 돌연변이 예컨대 H95R 변형 (IMGT 엑손 넘버링에 의함; EU 넘버링에 의한 H435R)을 함유한다. 제2 C_H3은 Y96F 변형 (IMGT에 의함; EU에 의한 Y436F)을 추가로 포함할 수 있다. 제2 C_H3 내에서 발견될 수 있는 추가의 변형은 하기를 포함한다: IgG1 mAb의 경우에 D16E, L18M, N44S, K52N, V57M, 및 V82I (IMGT에 의함; EU에 의한 D356E, L358M, N384S, K392N, V397M, 및 V422I); IgG2 mAb의 경우에 N44S, K52N, 및 V82I (IMGT에 의함; EU에 의한 N384S, K392N, 및 V422I); 및 IgG4 mAb의 경우에 Q15R, N44S, K52N, V57M, R69K, E79Q, 및 V82I (IMGT에 의함; EU에 의한 Q355R, N384S, K392N, V397M, R409K, E419Q, 및 V422I). 상기 기재된 이중-특이적 항체 포맷에 대한 변경은 본 발명의 범주 내에 고려된다.
- [0186] 달리 구체적으로 나타내지 않는 한, 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "항체"는 2개 이뮤노글로불린 중쇄 및 2개 이뮤노글로불린 경쇄를 포함하는 항체 분자 (즉, "완전 항체 분자") 뿐만 아니라 그의 항원-결합 단편을 포괄하

는 것으로 이해될 것이다. 본원에 사용된 바와 같은, 용어 항체의 "항원-결합 부분", 항체의 "항원-결합 단편" 등은 항원에 특이적으로 결합하여 복합체를 형성하는 임의의 자연 발생, 효소적으로 수득가능한, 합성, 또는 유전적으로 조작된 폴리펩티드 또는 당단백질을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은, 용어 항체의 "항원-결합 단편", 또는 "항체 단편"은 인간 GREM1에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 항체의 하나 이상의 단편을 지칭한다. 항체 단편은 Fab 단편, F(ab')₂ 단편, Fv 단편, dAb 단편, CDR을 함유하는 단편, 또는 단리된 CDR을 포함할 수 있다. 항체의 항원-결합 단편은, 예를 들어, 임의의 적합한 표준 기법 예컨대 단백질분해적 소화 또는 DNA 코딩 항체 가변 및 (임의로) 불변 도메인의 조작 및 발현을 수반하는 재조합 유전적 조작 기술을 사용하여 완전 항체 분자로부터 유도될 수 있다. 이러한 DNA는 알려져 있고/거나, 예를 들어, 상업적 공급원, DNA 라이브러리 (예를 들어, 과지-항체 라이브러리를 포함함)로부터 용이하게 수득가능하거나, 또는 합성될 수 있다. DNA는 서열분석되고 화학적으로 또는 분자 생물학 기술을 사용함으로써 조작되어, 예를 들어, 하나 이상의 가변 및/또는 불변 도메인을 적합한 구성으로 배열하거나, 또는 코돈을 도입하거나, 시스테인 잔기를 생성하거나, 아미노산을 변형, 부가 또는 결실시키는 것 등을 할 수 있다.

[0187] 항원-결합 단편의 비제한적 예는 하기를 포함한다: (i) Fab 단편; (ii) F(ab')₂ 단편; (iii) Fd 단편; (iv) Fv 단편; (v) 단일쇄 Fv (scFv) 분자; (vi) dAb 단편; 및 (vii) 항체의 추가변 영역을 모방하는 아미노산 잔기로 이루어진 최소 인식 단위 (예를 들어, 단리된 상보성 결정 영역 (CDR) 예컨대 CDR3 펩티드), 또는 구속성 FR3-CDR3-FR4 펩티드. 다른 조작된 분자, 예컨대 도메인-특이적 항체, 단일 도메인 항체, 도메인-결실된 항체, 키메라 항체, CDR-그래프트된 항체, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, 미니바디, 나노바디 (예를 들어 1가 나노바디, 2가 나노바디 등), 소형 모듈 이뮤노파마슈티칼스 (SMIP), 및 샤크 가변 IgNAR 도메인이, 또한, 본원에 사용된 바와 같은, 표현 "항원-결합 단편" 내에 포괄된다.

[0188] 항체의 항원-결합 단편은 전형적으로 적어도 하나의 가변 도메인을 포함할 것이다. 가변 도메인은 임의의 크기의 것 또는 아미노산 조성물의 것일 수 있고, 일반적으로 하나 이상의 프레임워크 서열에 인접하거나 또는 그와 함께 프레임내 존재하는 적어도 하나의 CDR를 포함할 것이다. V_L 도메인과 회합된 V_H 도메인을 갖는 항원-결합 단편에서, V_H 및 V_L 도메인은 임의의 적합한 배열로 서로에 대해 위치될 수 있다. 예를 들어, 가변 영역은 이량체일 수 있고 V_H - V_H, V_H - V_L 또는 V_L - V_L 이량체를 함유할 수 있다. 대안적으로, 항체의 항원-결합 단편은 단량체 V_H 또는 V_L 도메인을 함유할 수 있다.

[0189] 특정 실시양태에서, 항체의 항원-결합 단편은 적어도 하나의 불변 도메인에 공유적으로 연결된 적어도 하나의 가변 도메인을 함유할 수 있다. 본 발명의 항체의 항원-결합 단편 내에서 발견될 수 있는 가변 및 불변 도메인의 비제한적 예시적인 형상은 하기를 포함한다: (i) V_H-C_H1; (ii) V_H-C_H2; (iii) V_H-C_H3; (iv) V_H-C_H1-C_H2; (v) V_H-C_H1-C_H2-C_H3; (vi) V_H-C_H2-C_H3; (vii) V_H-C_L; (viii) V_L-C_H1; (ix) V_L-C_H2; (x) V_L-C_H3; (xi) V_L-C_H1-C_H2; (xii) V_L-C_H1-C_H2-C_H3; (xiii) V_L-C_H2-C_H3; 및 (xiv) V_L-C_L. 상기 열거된 임의의 예시적인 형상을 포함한, 가변 및 불변 도메인의 임의의 형상에서, 가변 및 불변 도메인은 서로 직접적으로 연결될 수 있거나 또는 완전 또는 부분적 힌지 또는 링커 영역에 의해 연결될 수 있다. 힌지 영역은 적어도 2개 (예를 들어, 5, 10, 15, 20, 40, 60개 또는 그 초과) 아미노산으로 이루어질 수 있으며, 이는 단일 폴리펩티드 분자 내의 인접한 가변 및/또는 불변 도메인 사이에 가요성 또는 반-가요성 연결을 초래한다. 더욱이, 본 발명의 항체의 항원-결합 단편은 서로 및/또는 하나 이상의 단량체 V_H 또는 V_L 도메인과 비-공유 회합으로 (예를 들어, 디설파이드 결합(들)에 의해) 상기 열거된 임의의 가변 및 불변 도메인 형상의 동중-이량체 또는 이중-이량체 (또는 다른 다량체)를 포함할 수 있다.

[0190] 완전 항체 분자와 같이, 항원-결합 단편은 단일-특이적 또는 다중-특이적 (예를 들어, 이중-특이적)일 수 있다. 항체의 다중-특이적 항원-결합 단편은 전형적으로 적어도 2개의 상이한 가변 도메인을 포함할 것이며, 여기서 각각의 가변 도메인은 별개 항원에 또는 동일한 항원 상의 상이한 에피토프에 특이적으로 결합할 수 있다. 본원에 개시된 예시적인 이중-특이적 항체 포맷을 포함한, 임의의 다중-특이적 항체 포맷은 관련 기술분야에서 이용가능한 상용 기술을 사용하여 본 발명의 항체의 항원-결합 단편의 맥락에서 사용하기 위해 적합화될 수 있다.

[0191] 본 발명에서 사용하기 위한 항-인간 GREM1 항체 및 항체 단편은, 기재된 항체의 것들과 다르지만, 인간 GREM1에 결합하는 능력을 보유하는 아미노산 서열을 갖는 단백질을 포괄한다. 이러한 변이체 항체 및 항체 단편은, 모서열과 비교될 때 아미노산의 하나 이상의 부가, 결실, 또는 치환을 포함하지만, 기재된 항체의 것과 본질적으로 등가인 생물학적 활성을 나타낸다. 마찬가지로, 본 발명의 항체-코딩 DNA 서열은, 개시된 서열과 비교될 때

뉴클레오타이드의 하나 이상의 부가, 결실, 또는 치환을 포함하지만, 본 발명의 항체 또는 항체 단편에 본질적으로 생물학적 동등성인 항체 또는 항체 단편을 코딩하는 서열을 포괄한다.

- [0192] 2종의 항원-결합 단백질, 또는 항체는, 예를 들어, 그들이 유사한 실험 조건 하에 단일 용량 또는 다중 용량의 동일한 물 용량으로 투여될 때 유의한 차이를 제시하지 않는 흡수 속도 및 정도를 갖는 제약 증가물 또는 대약 대체물인 경우에 생물학적 동등성으로 간주된다. 일부 항체는 그들이 그들의 흡수 정도에서는 증가이지만 그들의 흡수 속도에서는 그렇지 않은 경우에 증가물 또는 제약 대체물로 고려될 것이고, 또한 흡수 속도에서의 이러한 차이는 의도적이고 표지화에 반영되고, 예를 들어, 만성 사용에 대한 효과적인 신체 약물 농도의 달성에 본질적이지 않고, 연구된 특정한 약물 제품에 대해 의학적으로 유의하지 않는 것으로 간주되기 때문에 생물학적 동등성으로 간주될 수 있다.
- [0193] 한 실시양태에서, 2종의 항원-결합 단백질은 그들의 안전성, 순도, 및 효력에서 임상적으로 의미있는 차이가 없는 경우에 생물학적 동등성이다.
- [0194] 한 실시양태에서, 2종의 항원-결합 단백질은, 환자가, 스위칭 없는 연속 요법과 비교 시, 면역원성의 임상적으로 유의한 변화, 또는 약화된 유효성을 포함한, 유해 효과 위험의 예상된 증가 없는 참조 산물 및 생물학적 산물 사이에 1회 이상 스위칭될 수 있는 경우에 생물학적 동등성이다.
- [0195] 한 실시양태에서, 2종의 항원-결합 단백질은 이들 둘 다가 사용 조건 또는 조건들에 대한 작용의 공통 메카니즘 또는 메카니즘들에 의해, 이러한 메카니즘이 알려진 정도까지 작용하는 경우에 생물학적 동등성이다.
- [0196] 생물학적 동등성은 생체내 및/또는 시험관내 방법에 의해 입증될 수 있다. 생물학적 동등성 척도는, 예를 들어, (a) 항체 또는 그의 대사물의 농도가 혈액, 혈장, 혈청, 또는 다른 생물학적 유체에서 시간의 함수로서 측정되는 인간 또는 다른 포유동물에서의 생체내 시험; (b) 인간 생체내 생체이용률 데이터와 상호연관된 바 있고 그를 합리적으로 예측하는 것인 시험관내 시험; (c) 항체 (또는 그의 표적)의 적절한 급성 약리학 효과 시간의 함수로서 측정되는 인간 또는 다른 포유동물에서의 생체내 시험; 및 (d) 항체의 안전성, 효능, 또는 생체이용률 또는 생물학적 동등성을 확립하는 널리 제어된 임상 시험을 포함한다.
- [0197] 본 발명의 항체의 생물학적 동등성 변이체는, 예를 들어, 잔기 또는 서열의 다양한 치환을 만들거나 또는 생물학적 활성에 대해 필요하지 않는 말단 또는 내부 잔기 또는 서열을 결실시킴으로써 구축될 수 있다. 예를 들어, 생물학적 활성에 본질적이지 않는 시스템 잔기는 복원 시 불필요하거나 또는 부정확한 분자간 이슬피드 가교의 형성을 막기 위해 결실되거나 또는 다른 아미노산으로 대체될 수 있다. 다른 맥락에서, 생물학적 동등성 항체는 항체의 글리코실화 특징을 변형시키는 아미노산 변화, 예를 들어, 글리코실화를 삭제하거나 또는 제거하는 돌연변이를 포함하는 항체 변이체를 포함할 수 있다.
- [0198] 본 발명의 특정 실시양태에 따르면, 본 발명의 방법에서 사용하기 위한 항-GREM1 항체는, 예를 들어, 중성 pH와 비교 시 산성 pH에서, FcRn 수용체에 대한 항체 결합을 증진시키거나 또는 약화시키는 하나 이상의 돌연변이를 포함하는 Fc 도메인을 포함한다. 예를 들어, 본 발명은 Fc 도메인의 C₄₂ 또는 C₄₃ 영역에서의 돌연변이를 포함하는 항-GREM1 항체를 포함하며, 여기서 돌연변이(들)는 산성 환경에서 (pH가 약 5.5 내지 약 6.0 범위인 엔도솜에서) FcRn에 대한 Fc 도메인의 친화도를 증가시킨다. 이러한 돌연변이는 동물에게 투여될 때 항체의 혈청 반감기에서의 증가를 초래할 수 있다. 이러한 Fc 변형의 비제한적 예는, 예를 들어, 위치 250 (예를 들어, E 또는 Q); 250 및 428 (예를 들어, L 또는 F); 252 (예를 들어, L/Y/F/W 또는 T), 254 (예를 들어, S 또는 T), 및 256 (예를 들어, S/R/Q/E/D 또는 T)에서의 변형; 또는 위치 428 및/또는 433 (예를 들어, H/L/R/S/P/Q 또는 K) 및/또는 434 (예를 들어, A, W, H, F 또는 Y [N434A, N434W, N434H, N434F 또는 N434Y])에서의 변형; 또는 위치 250 및/또는 428에서의 변형; 또는 위치 307 또는 308 (예를 들어, 308F, V308F), 및 434에서의 변형을 포함한다. 한 실시양태에서, 변형은 428L (예를 들어, M428L) 및 434S (예를 들어, N434S) 변형; 428L, 259I (예를 들어, V259I), 및 308F (예를 들어, V308F) 변형; 433K (예를 들어, H433K) 및 434 (예를 들어, 434Y) 변형; 252, 254, 및 256 (예를 들어, 252Y, 254T, 및 256E) 변형; 250Q 및 428L 변형 (예를 들어, T250Q 및 M428L); 및 307 및/또는 308 변형 (예를 들어, 308F 또는 308P)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 변형은 265A (예를 들어, D265A) 및/또는 297A (예를 들어, N297A) 변형을 포함한다.
- [0199] 예를 들어, 본 발명은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 돌연변이의 하나 이상의 쌍 또는 군을 포함하는 Fc 도메인을 포함하는 항-GREM1 항체를 포함한다: 250Q 및 248L (예를 들어, T250Q 및 M248L); 252Y, 254T 및 256E (예를 들어, M252Y, S254T 및 T256E); 428L 및 434S (예를 들어, M428L 및 N434S); 257I 및 31 11 (예를 들어, P257I 및 Q31 11); 257I 및 434H (예를 들어, P257I 및 N434H); 376V 및 434H (예를 들어, D376V 및

N434H); 307A, 380A 및 434A (예를 들어, T307A, E380A 및 N434A); 및 433K 및 434F (예를 들어, H433K 및 N434F). 상기 Fc 도메인 돌연변이, 및 본원에 개시된 항체 가변 도메인 내의 다른 돌연변이의 모든 가능한 조합은 본 발명의 범주 내에 고려된다.

[0200] 본 발명은 또한 키메라 중쇄 불변 (C_H) 영역을 포함하는 항-GREM1 항체를 포함하며, 여기서 키메라 C_H 영역은 하나 초과와 이뮤노글로불린 이소형의 CH 영역으로부터 유도된 절편을 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 항체는 인간 IgG1, 인간 IgG2 또는 인간 IgG4 분자로부터 유도된 C_H3 도메인의 부분 또는 모두와 조합된, 인간 IgG1, 인간 IgG2 또는 인간 IgG4 분자로부터 유도된 C_H2 도메인의 부분 또는 모두를 포함하는 키메라 C_H 영역을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에 따르면, 본 발명의 항체는 키메라 힌지 영역을 갖는 키메라 C_H 영역을 포함한다. 예를 들어, 키메라 힌지는 인간 IgG1, 인간 IgG2 또는 인간 IgG4 힌지 영역으로부터 유도된 "하부 힌지" 서열 (EU 넘버링에 따른 위치 228 내지 236으로부터의 아미노산 잔기)과 조합된, 인간 IgG1, 인간 IgG2 또는 인간 IgG4 힌지 영역으로부터 유도된 "상부 힌지" 아미노산 서열 (EU 넘버링에 따른 위치 216 내지 227로부터의 아미노산 잔기)을 포함할 수 있다.

[0201] 특정 실시양태에 따르면, 키메라 힌지 영역은 인간 IgG1 또는 인간 IgG4 상부 힌지로부터 유도된 아미노산 잔기 및 인간 IgG2 하부 힌지로부터 유도된 아미노산 잔기를 포함한다. 본원에 기재된 바와 같은 키메라 C_H 영역을 포함하는 항체는, 특정 실시양태에서, 항체의 치료적 또는 약동학적 특성에 불리한 영향을 미치지 않으면서 변형된 Fc 이펙터 기능을 나타낼 수 있다. (예를 들어, 개시내용의 전문이 본원에 참조로 포함된 2013년 2월 1일자로 출원된, 미국 가출원 번호 61/759,578 참조).

[0202] 일반적으로, 본 발명의 방법에서 사용하기 위한 항체는 인간 GREM1에 결합함으로써 기능할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 항체는 인간 GREM1의 촉매 도메인에, 또는 그의 단편에 결합할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 항체는 인간 GREM1의 분비된 형태에 또는 인간 GREM1의 막-회합된 형태에 결합할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 항체는 하나 초과와 도메인에 결합할 수 있다 (교차-반응성 항체).

[0203] 본 발명의 특정 실시양태에서, 항체는 서열식별번호: 594 또는 서열식별번호: 595의 아미노산 잔기 25-184 사이의 영역에 위치된 에피토프에 결합할 수 있다.

[0204] 특정 실시양태에서, 본 발명의 방법에서 사용하기 위한 항체는 전장 천연 단백질의 임의의 다른 영역 또는 단편에 결합함으로써 BMP 신호전달을 차단하거나 또는 억제함으로써 기능할 수 있으며, 그의 아미노산 서열은 서열식별번호: 594에 제시되며, 이는 서열식별번호: 593에 제시된 핵산 서열에 의해 코딩된다. 한 실시양태에서, 본 발명의 항체는 전장 GREM1 또는 그의 단편에 결합함으로써 BMP2, BMP4 또는 BMP7의 억제를 역전시킴으로써 기능할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 항체는 BMP 신호전달을 촉진함으로써 기능할 수 있거나 또는 GREM1과 BMP2, BMP4 또는 BMP7을 포함한 BMP 사이의 결합을 차단할 수 있다.

[0205] 특정 실시양태에서, 본 발명의 방법에서 사용하기 위한 항체는 헤파린에 대한 GREM1 결합을 차단함으로써 및/또는 헤파린-매개된 VEGFR-2 활성화를 억제함으로써 기능할 수 있다.

[0206] 특정 실시양태에서, 본 발명의 방법에서 사용하기 위한 항체는 이중-특이적 항체일 수 있다. 본 발명의 이중-특이적 항체는 하나의 도메인 내 하나의 에피토프에 결합할 수 있고 또한 인간 GREM1의 제2 도메인 내 하나의 에피토프에 결합할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 발명의 이중-특이적 항체는 동일한 도메인 내 2개의 상이한 에피토프에 결합할 수 있다.

[0207] 한 실시양태에서, 인간 GREM1에 결합하는 완전 인간 모노클로날 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 본 발명의 방법에서 사용될 수 있으며, 여기서 항체 또는 그의 단편은 하기 특징 중 하나 이상을 나타낸다: (i) 서열식별번호: 2, 18, 34, 50, 66, 82, 98, 114, 130, 146, 162, 178, 194, 210, 226, 242, 258, 274, 290, 306, 322, 338, 354, 370, 386, 402, 418, 434, 450, 466, 482, 498, 514, 530, 546, 562, 및 578로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 그의 실질적으로 유사한 서열을 갖는 HCVR을 포함함; (ii) 서열식별번호: 10, 26, 42, 58, 74, 90, 106, 122, 138, 154, 170, 186, 202, 218, 234, 250, 266, 282, 298, 314, 330, 346, 362, 378, 394, 410, 426, 442, 458, 474, 490, 506, 522, 538, 554, 570, 및 586으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 그의 실질적으로 유사한 서열을 갖는 LCVR을 포함함; (iii) 서열식별번호: 8, 24, 40, 56, 72, 88, 104, 120, 136, 152, 168, 184, 200, 216, 232, 248, 264, 280, 296, 312, 328, 344, 360, 376, 392, 408, 424, 440, 456, 472, 488, 504, 520, 536, 552, 568, 및

584로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 그의 실질적으로 유사한 서열을 갖는 HCDR3 도메인; 및 서열식별번호: 16, 32, 48, 64, 80, 96, 112, 128, 144, 160, 176, 192, 208, 224, 240, 256, 272, 288, 304, 320, 336, 352, 368, 384, 400, 416, 432, 448, 464, 480, 496, 512, 528, 544, 560, 576, 및 592로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 그의 실질적으로 유사한 서열을 갖는 LCDR3 도메인을 포함함; (iv) 서열식별번호: 4, 20, 36, 52, 68, 84, 100, 116, 132, 148, 164, 180, 196, 212, 228, 244, 260, 276, 292, 308, 324, 340, 356, 372, 388, 404, 420, 436, 452, 468, 484, 500, 516, 532, 548, 564, 및 580으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 그의 실질적으로 유사한 서열을 갖는 HCDR1 도메인; 서열식별번호: 6, 22, 38, 54, 70, 86, 102, 118, 134, 150, 166, 182, 198, 214, 230, 246, 262, 278, 294, 310, 326, 342, 358, 374, 390, 406, 422, 438, 454, 470, 486, 502, 518, 534, 550, 566, 및 582로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 그의 실질적으로 유사한 서열을 갖는 HCDR2 도메인; 서열식별번호: 12, 28, 44, 60, 76, 92, 108, 124, 140, 156, 172, 188, 204, 220, 236, 252, 268, 284, 300, 316, 332, 348, 364, 380, 396, 412, 428, 444, 460, 476, 492, 508, 524, 540, 556, 572, 및 588로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 그의 실질적으로 유사한 서열을 갖는 LCDR1 도메인; 및 서열식별번호: 14, 30, 46, 62, 78, 94, 110, 126, 142, 158, 174, 190, 206, 222, 238, 254, 270, 286, 302, 318, 334, 350, 366, 382, 398, 414, 430, 446, 462, 478, 494, 510, 526, 542, 558, 574, 및 590으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열, 또는 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 그의 실질적으로 유사한 서열을 갖는 LCDR2 도메인을 포함함; (v) 10^{-7} 이하의 K_D 로 GREM1에 결합함; (vi) BMP2, BMP4 또는 BMP7 중 하나에 대한 GREM1 결합을 차단함; (vii) BMP 신호전달의 GREM1 억제제를 차단하고 세포 분화를 촉진함; 및 (viii) 헤파린에 대한 GREM1 결합을 차단함.

[0208] 본 발명의 방법에서 사용하기 위한 특정 항-GREM1 항체는, 시험관내 또는 생체내 검정에 의해 결정된 바와 같이, GREM1에 결합하고 그의 활성을 중화시킬 수 있다. GREM1에 결합하고 그의 활성을 중화시키는 본 발명의 항체의 능력은, 본원에 기재된 바와 같은, 결합 검정, 또는 활성 검정을 포함한, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 임의의 표준 방법을 사용하여 측정될 수 있다.

[0209] 결합 활성을 측정하기 위한 비제한적 예시적인 시험관내 검정은, 예를 들어, T200 비아코어 기기 상에서 수행되는 표면 플라즈몬 공명을 포함한다. 차단 검정은 시험관내 GREM1의 BMP4 결합 능력을 차단하는 항-GREM1 항체의 능력을 결정하기 위해 사용될 수 있다. BMP4 신호전달 및 BMP4 신호전달에 반응한 골모세포 전구 세포의 세포 분화를 촉진하는데 있어서 항-GREM1 항체의 능력은 본원에 기재된 항-GREM1 항체를 사용하여 GREM1-헤파린 결합 상호작용의 억제와 마찬가지로 평가될 수 있다.

[0210] 본 발명은 또한 임의의 하기 단백질 또는 펩티드의 적어도 하나의 생물학적 활성 단편에 결합하는 항-GREM1 항체 및 그의 항원 결합 단편을 포함한다: 본 발명의 방법에서 사용하기 위한 서열식별번호: 594 (전장 천연 인간 GREM1), 또는 서열식별번호: 595 (인간 GREM1의 재조합 형태). 본원에 기재된 임의의 GREM1 펩티드, 또는 그의 단편은 항-GREM1 항체를 생산하기 위해 사용될 수 있다.

[0211] 펩티드는 담체 분자, 예컨대, KLH에의 태그부착을 위한 또는 그에 대한 접합의 목적을 위한 특정 잔기의 부가 또는 치환을 포함하기 위해 변형될 수 있다. 예를 들어, 시스테인은 펩티드의 N 말단 또는 C 말단 단부 중 어느 하나에 부가될 수 있거나, 또는 링커 서열은, 예를 들어, 번역화를 위한 KLH에 대한 접합을 위한 펩티드를 제조하기 위해 부가될 수 있다.

[0212] GREM1에 특이적인 항체는 추가의 표지 또는 모이어티를 전혀 함유하지 않을 수 있거나, 또는 그들은 N-말단 또는 C-말단 표지 또는 모이어티를 함유할 수 있다. 한 실시양태에서, 표지 또는 모이어티는 비오틴이다. 결합 검정에서, 표지 (존재하는 경우에)의 위치는 펩티드가 결합되어 있는 표면에 대한 펩티드의 배향을 결정할 수 있다. 예를 들어, 표면이 아비딘으로 코팅되는 경우에, N-말단 비오틴을 함유하는 펩티드는 펩티드의 C-말단 부분이 표면에 원위이도록 배향될 것이다. 한 실시양태에서, 표지는 방사성핵종, 형광 염료 또는 MRI-검출가능한 표지일 수 있다. 특정 실시양태에서, 이러한 표지된 항체는 영상화 검정을 포함한 진단 검정에서 사용될 수 있다.

[0213] 본 발명은 GREM1의 하나 이상의 영역 내에서 발견된 하나 이상의 아미노산과 상호작용하는 항-GREM1 항체의 사용을 포함한다. 항체가 결합하는 에피토프는 GREM1 분자의 임의의 상기 언급된 영역 내에 위치한 3개 이상 (예

를 들어, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 또는 그 초과) 아미노산의 단일 인접 서열로 이루어질 수 있다 (예를 들어 도메인 내 선형 에피토프). 대안적으로, 에피토프는 GREM1 분자의 상기 언급된 영역 중 어느 하나 또는 둘 다 내에 위치한 다수의 비-인접 아미노산 (또는 아미노산 서열)로 이루어질 수 있다 (예를 들어 입체형태적 에피토프).

[0214] 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 다양한 기술은 항체가 폴리펩티드 또는 단백질 내의 "하나 이상의 아미노산과 상호작용하는지" 여부를 결정하기 위해 사용될 수 있다. 예시적인 기술은, 예를 들어, 문헌 [Antibodies, Harlow and Lane (Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, NY)]에 기재된 바와 같은 상용 교차-차단 검정을 포함한다. 다른 방법은 알려진 스캐닝 돌연변이 분석, 펩티드 블롯 분석 (Reineke (2004) *Methods Mol Biol* 248:443-63), 펩티드 절단 분석 결정학적 연구 및 NMR 분석을 포함한다. 게다가, 에피토프 절제, 에피토프 추출 및 항원의 화학적 변형과 같은 방법이 이용될 수 있다 (Tomer (2000) *Protein Science* 9:487-496). 항체가 상호작용하는 폴리펩티드 내의 아미노산을 식별하기 위해 사용될 수 있는 또 다른 방법은 질량 분광측정법에 의해 검출된 수소/중수소 교환이다. 일반적 용어에서, 수소/중수소 교환 방법은 관심 단백질을 중수소-표지하고, 이어서 항체를 중수소-표지된 단백질에 결합시키는 것을 수반한다. 다음에, 단백질/항체 복합체를 물에 전달하고 항체 복합체에 의해 보호된 아미노산 내의 교환가능한 양성자는 계면의 부분이 아닌 아미노산 내의 교환가능한 양성자보다 더 느린 속도로 중수소-대-수소 역 교환을 겪는다. 그 결과, 단백질/항체 계면의 부분을 형성하는 아미노산은 중수소를 보유할 수 있고 따라서 계면 내에 포함되지 않는 아미노산과 비교하여 상대적으로 더 큰 질량을 나타낼 수 있다. 항체의 해리 후에, 표적 단백질을 프로테아제 절단 및 질량 분광측정법 분석에 적용하며, 그에 의해 항체가 상호작용하는 특이적 아미노산에 상응하는 중수소-표지된 잔기를 밝혀낸다. 예를 들어, 문헌 [Ehring (1999) *Analytical Biochemistry* 267(2):252-259; Engen and Smith (2001) *Anal. Chem.* 73: 256A-265A] 참조.

[0215] 용어 "에피토프"는 B 및/또는 T 세포가 반응하는 항원 상의 부위를 지칭한다. B-세포 에피토프는 인접 아미노산 또는 단백질의 3차 폴딩에 의해 병치된 비인접 아미노산 둘 다로부터 형성될 수 있다. 인접 아미노산으로부터 형성된 에피토프는 전형적으로 변성 용매에 대한 노출 시 보유되는 반면에, 3차 폴딩에 의해 형성된 에피토프는 전형적으로 변성 용매로의 처리 시 상실된다. 에피토프는 전형적으로 고유한 공간 입체형태로 적어도 3개, 보다 통상적으로는 적어도 5개 또는 8-10개 아미노산을 포함한다.

[0216] 또한 항원 구조-기반 항체 프로파일링 (ASAP)으로도 알려진 변형-보조 프로파일링 (MAP)은 화학적으로 또는 효소적으로 변형된 항원 표면에 대한 각각의 항체의 결합 프로파일의 유사성에 따라 동일한 항원에 대해 지시된 많은 수의 모노클로날 항체 (mAb)를 카테고리화하는 방법이다 (예를 들어, 전문이 본원에 참조로 구체적으로 포함된 미국 특허 공개 번호 2004/0101920 참조). 각각의 카테고리는 또 다른 카테고리에 의해 나타내어진 에피토프와 명백하게 상이하거나 또는 그와 부분적으로 중첩하는 고유한 에피토프를 반영할 수 있다. 이러한 기술은, 특정화가 유전적으로 명백한 항체에 초점을 맞출 수 있도록 유전적으로 동일한 항체의 빠른 여과를 가능하게 한다. 하이브리도마 스크리닝에 적용될 때, MAP는 목적하는 특징을 갖는 mAb를 생산하는 희귀한 하이브리도마 클론의 식별을 용이하게 할 수 있다. MAP는 본 발명의 항체를 상이한 항체 결합 에피토프의 군으로 분류하기 위해 사용될 수 있다.

[0217] 특정 실시양태에서, 본 발명의 방법에서 사용하기 위한 항-GREM1 항체 또는 그의 항원-결합 단편은, 서열식별번호: 594에 예시된 바와 같은, 천연 형태로, 또는 서열식별번호: 595에 예시된 바와 같은, 재조합적으로 생산된, GREM1에 예시된 영역 중 임의의 하나 이상 내의 에피토프, 또는 그의 단편에 결합한다. 특정 실시양태에서, 표 1에 제시된 바와 같은, 본 발명의 방법에서 사용하기 위한 항체는 서열식별번호: 594의 약 위치 1 내지 약 위치 24 범위의 아미노산 잔기; 또는 서열식별번호: 594의 위치 약 위치 25 내지 약 위치 184 범위의 아미노산 잔기로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 아미노산 서열과 상호작용한다. 이들 영역은 서열식별번호: 595에 추가로 예시된다.

[0218] 본 발명은 표 1에서의 본원에 기재된 임의의 특정한 예시적인 항체, 또는 표 1에 기재된 임의의 예시적인 항체의 CDR 서열을 갖는 항체와 동일한 에피토프, 또는 에피토프의 일부에 결합하는 항-인간 GREM1 항체의 사용을 포함한다. 마찬가지로, 본 발명은 또한 표 1에서의 본원에 기재된 임의의 특정한 예시적인 항체, 또는 표 1에 기재된 임의의 예시적인 항체의 CDR 서열을 갖는 항체와 GREM1 또는 GREM1 단편에 대한 결합에 대해 경쟁하는 항-인간 GREM1 항체를 포함한다.

[0219] 항체가 관련 기술분야에 알려진 상용 방법을 사용함으로써 참조 항-GREM1 항체와 동일한 에피토프에 결합하거나, 또는 그와 결합에 대해 경쟁하는지 여부를 용이하게 결정할 수 있다. 예를 들어, 시험 항체가 본

발명의 참조 항-GREM1 항체와 동일한 에피토프에 결합하는지를 결정하기 위해, 참조 항체를 포화 조건 하에 GREM1 단백질 또는 펩티드에 결합하게 한다. 다음에, GREM1 분자에 결합하는 시험 항체의 능력을 평가한다. 시험 항체가 참조 항-GREM1 항체와의 포화 결합 후에 GREM1에 결합할 수 있는 경우에, 시험 항체는 참조 항-GREM1 항체와 상이한 에피토프에 결합함으로써 결론지을 수 있다. 다른 한편으로는, 시험 항체가 참조 항-GREM1 항체와의 포화 결합 후에 GREM1 단백질에 결합할 수 없는 경우에, 시험 항체는 본 발명의 참조 항-GREM1 항체에 의해 결합된 에피토프와 동일한 에피토프에 결합할 수 있다.

[0220] 항체가 참조 항-GREM1 항체와 결합에 대해 경쟁하는지를 결정하기 위해, 상기 기재된 결합 방법론을 2가지 방향으로 수행한다: 제1 방향에서, 참조 항체를 포화 조건 하에 GREM1 단백질에 결합하도록 하고 이어서 GREM1 분자에 대한 시험 항체의 결합을 평가한다. 제2 방향에서, 시험 항체를 포화 조건 하에 GREM1 분자에 결합하도록 하고 이어서 GREM1 분자에 대한 참조 항체의 결합을 평가한다. 2가지 방향에서, 단지 제1(포화) 항체가 GREM1 분자에 결합할 수 있다면, 시험 항체 및 참조 항체는 GREM1에 대한 결합에 대해 경쟁하는 것으로 결론짓는다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해될 수 있는 바와 같이, 참조 항체와 결합에 대해 경쟁하는 항체는 참조 항체와 동일한 에피토프에 결합할 필요가 없을 수 있지만, 중첩 또는 인접 에피토프에 결합함으로써 참조 항체의 결합을 입체적으로 차단할 수 있다.

[0221] 2종의 항체는, 각각이 항원에 대한 다른 것의 결합에 대해 경쟁적으로 억제 (차단)하는 경우에 동일한 또는 중첩 에피토프에 결합한다. 즉, 1-, 5-, 10-, 20- 또는 100-배 과량의 1종의 항체는 경쟁적 결합 검정에서 측정 시 적어도 50% 그러나 바람직하게는 75%, 90% 또는 심지어 99%만큼 다른 것의 결합을 억제한다 (예를 들어, 문헌 [Junghans *et al.*, *Cancer Res.* 1990 50:1495-1502] 참조). 대안적으로, 2종의 항체는 본질적으로 1종의 항체의 결합을 감소시키거나 또는 제거하는 항원 내의 모든 아미노산 돌연변이가 다른 것의 결합을 감소시키거나 또는 제거하는 경우에 동일한 에피토프를 갖는다. 2종의 항체는 1종의 항체의 결합을 감소시키거나 또는 제거하는 일부 아미노산 돌연변이가 다른 것의 결합을 감소시키거나 또는 제거하는 경우에 중첩 에피토프를 갖는다.

[0222] 이어서 추가의 상용 실험 (예를 들어, 펩티드 돌연변이 및 결합 분석)은 시험 항체의 결합의 관찰된 결여가 사실상 참조 항체와 동일한 에피토프에 대한 결합에 기인하는지 여부 또는 입체 차단 (또는 또 다른 현상)이 관찰된 결합의 결여에 책임이 있는지를 확인하기 위해 수행될 수 있다. 이러한 분류의 실험은 ELISA, RIA, 표면 플라즈몬 공명, 유동 세포측정법 또는 관련 기술분야에서 이용가능한 임의의 다른 정량적 또는 정성적 항체-결합 검정을 사용하여 수행될 수 있다.

[0223] 본 발명은 치료적 모이어티에 접합된 인간 항-GREM1 모노클로날 항체 ("면역접합체")의 사용을 포괄한다. 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "면역접합체"는 방사성 작용제, 시토카인, 인터페론, 표적 또는 리포터 모이어티, 효소, 독소, 또는 치료제에 화학적으로 또는 생물학적으로 연결된 항체를 지칭한다. 항체는 그의 표적에 결합할 수 있는 한 분자를 따라 임의의 위치에서 방사성 작용제, 시토카인, 인터페론, 표적 또는 리포터 모이어티, 효소, 독소 또는 치료제에 연결될 수 있다. 면역접합체의 예는 항체 약물 접합체이다. 일부 실시양태에서, 작용제는 인간 GREM1에 대한, 또는 시토카인 예컨대 IL-1, IL-6, 또는 케모카인 예컨대 TGF- β 에 대한 제2의 상이한 항체일 수 있다. 해당 유형의 치료적 모이어티는 항-GREM1 항체에 접합될 수 있고 치료될 병태 및 달성될 목적하는 치료적 효과를 고려할 것이다. 면역접합체를 형성하기 위한 적합한 작용제의 예는 관련 기술분야에 알려져 있고; 예를 들어 WO 05/103081을 참조한다. 면역접합체 및 면역독소의 제조는 일반적으로 관련 기술분야에 널리 알려져 있다 (예를 들어, 미국 특허 번호 4,340,535 참조). 면역접합체는, 예를 들어, 미국 특허 번호 7,250,492, 7,420,040 및 7,411,046에 상세하게 기재되어 있으며, 이들 각각은 그의 전문이 본원에 포함된다.

[0224] 본 발명의 방법에서 사용하기 위한 항체는 단일-특이적, 이중-특이적, 또는 다중-특이적일 수 있다. 다중-특이적 항체는 하나의 표적 폴리펩티드의 상이한 에피토프에 특이적일 수 있거나, 또는 하나 초과와 표적 폴리펩티드에 특이적인 항원-결합 도메인을 함유할 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Tutt *et al.*, 1991, *J. Immunol.* 147:60-69; Kufer *et al.*, 2004, *Trends Biotechnol.* 22:238-244] 참조. 본 발명의 항체는 또 다른 기능적 분자, 예를 들어, 또 다른 펩티드 또는 단백질에 연결되거나 또는 그와 공동-발현될 수 있다. 예를 들어, 항체 또는 그의 단편은 1종 이상의 다른 분자적 실체, 예컨대 또 다른 항체 또는 항체 단편에 기능적으로 연결되어 (예를 들어, 화학적 커플링, 유전적 융합, 비공유 회합 또는 다른 방식에 의해) 제2 결합 특이성을 갖는 이중-특이적 또는 다중-특이적 항체를 생산할 수 있다. 예를 들어, 본 발명은 이뮤노글로불린의 1개 아암이 GREM1, 또는 그의 단편의 N-말단 영역에 특이적이고, 이뮤노글로불린의 다른 아암이 GREM1, 또는 제2 치료적 표적의 C-말단 영역에 특이적이거나, 또는 치료적 모이어티에 접합되는 이중-특이적 항체를 포함한다. 본 발명의 맥락에

서 사용될 수 있는 예시적인 이중-특이적 항체 포맷은 제1 이뮤노글로불린 (Ig) C_H3 도메인 및 제2 Ig C_H3 도메인의 사용을 수반하며, 여기서 제1 및 제2 Ig C_H3 도메인은 적어도 하나의 아미노산에 의해 서로 상이하고, 여기서 적어도 하나의 아미노산 차이는 아미노산 차이가 결여된 이중-특이적 항체와 비교 시 단백질 A에 대한 이중-특이적 항체의 결합을 감소시킨다. 한 실시양태에서, 제1 Ig C_H3 도메인은 단백질 A에 결합하고 제2 Ig C_H3 도메인은 단백질 A 결합을 감소시키거나 또는 폐기하는 돌연변이 예컨대 H95R 변형 (IMGT 엑손 넘버링에 의함; EU 넘버링에 의한 H435R)을 함유한다. 제2 C_H3은 Y96F 변형 (IMGT에 의함; EU에 의한 Y436F)을 추가로 포함할 수 있다. 제2 C_H3 내에서 발견될 수 있는 추가의 변형은 하기를 포함한다: IgG1 항체의 경우에 D16E, L18M, N44S, K52N, V57M, 및 V82I (IMGT에 의함; EU에 의한 D356E, L358M, N384S, K392N, V397M, 및 V422I); IgG2 항체의 경우에 N44S, K52N, 및 V82I (IMGT; EU에 의한 N384S, K392N, 및 V422I); 및 IgG4 항체의 경우에 Q15R, N44S, K52N, V57M, R69K, E79Q, 및 V82I (IMGT에 의함; EU에 의한 Q355R, N384S, K392N, V397M, R409K, E419Q, 및 V422I). 상기 기재된 이중-특이적 항체 포맷에 대한 변경은 본 발명의 범주 내에 고려된다.

[0225] 본 발명의 맥락에서 사용될 수 있는 다른 예시적인 이중특이적 포맷은, 비제한적으로, 예를 들어, scFv-기반 또는 디아바디 이중특이적 포맷, IgG-scFv 융합, 이중 가변 도메인 (DVD)-Ig, 쿼드로마(Quadroma), 노브-인트루-홀, 공통 경쇄 (예를 들어, 노브-인트루-홀을 갖는 공통 경쇄 등), 크로스Mab, 크로스Fab, (SEED)바디, 류신 지퍼, 듀오바디, IgG1/IgG2, 이중 작용 Fab (DAF)-IgG, 및 Mab² 이중특이적 포맷을 포함한다 (상기 포맷의 검토를 위해, 예를 들어, 문헌 [Klein *et al.* 2012, *mAbs* 4:6, 1-11], 및 그에 인용된 참고문헌 참조). 이중특이적 항체는 또한 펩티드/핵산 접합을 사용하여 구축될 수 있으며, 예를 들어, 여기서 직교 화학적 반응성을 갖는 비천연 아미노산을 사용하여 부위-특이적 항체-올리고뉴클레오타이드 접합체를 생성하고 이어서 정의된 조성물, 원자가 및 기하구조를 갖는 다량체 복합체로 자기-조립한다. (예를 들어, 문헌 [Kazane *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* [Epub: Dec. 4, 2012]] 참조).

[0226] 본 발명의 방법에서 사용하기에 적합한, 완전 인간 모노클로날 항-GREM1 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하는, 모노클로날 항체를 생산하는 방법은 관련 기술분야에 알려져 있다. 임의의 이러한 알려진 방법은 인간 GREM1에 특이적으로 결합하는 인간 항체를 만들기 위해 본 발명의 맥락에서 사용될 수 있다.

[0227] 특정 실시양태에서, 본 발명에서 사용하기 위한 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 1차 면역원, 예컨대 천연 전장 인간 GREM1 (예를 들어, 진뱅크 수탁 번호 NP_037504 (서열식별번호: 594) 참조)로 또는 GREM1 (서열식별번호: 595) 또는 GREM1 단편의 제조합 형태로 면역화되고, 이어서 2차 면역원으로, 또는 GREM1의 면역원성 활성 단편으로 면역화된 마우스로부터 획득된다.

[0228] 면역원은 인간 GREM1의 면역원성 단편 또는 그의 단편을 코딩하는 DNA일 수 있다. 면역원은 히스티딘 태그에 및/또는 항체의 Fc 영역의 단편에 커플링된 GREM1일 수 있다.

[0229] 전장 인간 GREM1의 아미노산 서열 (또한 진뱅크 수탁 번호 NP-037504에 의해 알려짐)은 서열식별번호: 594로 제시된다. 제조합 GREM1의 전장 아미노산 서열 (Fc 영역 및 히스티딘 태그에 커플링된 아미노산 잔기 25-184 GREM1)은 서열식별번호: 595로 제시된다.

[0230] GREM1의 전장 DNA 서열은 서열식별번호: 593으로 제시된다.

[0231] 특정 실시양태에서, 인간 GREM1에 특이적으로 결합하는 항체는 상기 언급된 영역의 단편, 또는 본원에 기재된 영역의 N 또는 C 말단 단부 중 어느 하나, 또는 둘 다로부터의 약 5 내지 약 20개 아미노산 잔기만큼 지정된 영역을 넘어 연장된 펩티드를 사용하여 제조될 수 있다. 특정 실시양태에서, 상기 언급된 영역 또는 그의 단편의 임의의 조합은 인간 GREM1 특이적 항체의 제조에서 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 인간 GREM1의 상기 언급된 영역, 또는 그의 단편 중 임의의 하나 이상은 단일특이적, 이중특이적, 또는 다중특이적 항체를 제조하기 위해 사용될 수 있다.

[0232] 트랜스제닉 마우스에서 인간 항체를 생성하는 방법은 또한 관련 기술분야에 알려져 있다. 임의의 이러한 알려진 방법은 인간 GREM1에 특이적으로 결합하는 인간 항체를 만들기 위해 본 발명의 맥락에서 사용될 수 있다.

[0233] 벨로크이뮤(VelocImmune)TM 기술 (예를 들어, 미국 특허 번호 6,596,541 참조, 리제너론 파마슈티칼스 (Regeneron Pharmaceuticals), 벨로크이뮤®) 또는 모노클로날 항체를 생산하기 위한 임의의 다른 알려진 방법을 사용하여, 인간 가변 영역 및 마우스 불변 영역을 갖는 인간 GREM1에 대한 고친화도 키메라 항체가 처음에 단리된다. 벨로크이뮤® 기술은 마우스가 항원 자극에 반응하여 인간 가변 영역 및 마우스 불변 영역을 포함하

는 항체를 생산하도록 하는 내인성 마우스 불변 영역 로커스에 작동적으로 연결된 인간 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 계놈을 갖는 트랜스제닉 마우스의 생성을 수반한다. 항체의 중쇄 및 경쇄의 가변 영역을 코딩하는 DNA가 단리되고 인간 중쇄 및 경쇄 불변 영역을 코딩하는 DNA에 작동적으로 연결된다. 이어서 DNA는 완전 인간 항체를 발현할 수 있는 세포에서 발현된다.

[0234] 일반적으로, 벨로크이문® 마우스는 관심 항원으로 시험감염되고, 림프 세포 (예컨대 B-세포)는 항체를 발현하는 마우스로부터 회수된다. 림프 세포는 골수성 세포주와 융합되어 불명성 하이브리도마 세포주를 제조할 수 있고, 이러한 하이브리도마 세포주는 관심 항원에 특이적인 항체를 생산하는 하이브리도마 세포주를 식별하도록 스크리닝 및 선택된다. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역을 코딩하는 DNA는 단리되고 중쇄 및 경쇄의 바람직한 이소형 불변 영역에 연결될 수 있다. 이러한 항체 단백질은 세포, 예컨대 CHO 세포에서 생산될 수 있다. 대안적으로, 항원-특이적 키메라 항체 또는 경쇄 및 중쇄의 가변 도메인을 코딩하는 DNA는 항원-특이적 림프구로부터 직접적으로 단리될 수 있다.

[0235] 처음에, 인간 가변 영역 및 마우스 불변 영역을 갖는 고친화도 키메라 항체가 단리된다. 하기 실험 섹션에서와 같이, 항체는 친화도, 선택성, 에피토프 등을 포함한, 바람직한 특징에 대해 특정화되고 선택된다. 마우스 불변 영역은 본 발명의 전장 인간 항체, 예를 들어 야생형 또는 변형된 IgG1 또는 IgG4를 생성하기 위한 목적하는 인간 불변 영역으로 대체된다. 선택된 불변 영역은 특정한 용도에 따라 달라질 수 있지만, 고친화도 항원-결합 및 표적 특이성 특징은 가변 영역에 있다.

[0236] 일반적으로, 본 발명의 방법에서 사용하기 위한 항-GREM1 항체는 매우 고친화도를 보유하며, 전형적으로, 고체 상 상에 또는 용액 상 내에 고정화된 항원에 대한 결합에 의해 측정 시, 약 10^{-12} 내지 약 10^{-7} M의 K_D 를 보유한다. 항체의 불변 영역은 특정한 용도에 따라 달라질 수 있지만, 고친화도 항원-결합 및 표적 특이성 특징은 가변 영역에 있다.

[0237] 본 발명의 방법에서 사용하기 위한, 항-GREM1 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 제약 조성물에 존재할 수 있다. 이러한 제약 조성물은 개선된 이송, 전달, 내성 등을 제공하는 적합한 담체, 부형제, 및 다른 작용제로 제제화된다. 다수의 적절한 제제는 모든 제약 화학자에게 알려진 처방집에서 발견될 수 있다: *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, PA. 이들 제제는, 예를 들어, 분말, 페이스트, 연고, 젤리, 왁스, 오일, 지질, 지질 (양이온성 또는 음이온성) 함유 소포 (예컨대 리포펙틴(LIPOFECTIN)™, 라이프 테크놀로지스(Life Technologies), 캘리포니아주 칼스배드), DNA 접합체, 무수 흡수 페이스트, 수중유 및 유중수 에멀전, 에멀전 카르보왁스 (다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜), 반고체 겔, 및 카르보왁스를 함유하는 반고체 혼합물을 포함한다. 또한 문헌 [Powell *et al.* "Compendium of excipients for parenteral formulations" *PDA, J Pharm Sci Technol* 52:238-311 (1998)] 참조.

[0238] 다양한 전달 시스템, 예를 들어 리포솜, 마이크로입자, 마이크로캡슐 내 캡슐화, 항체를 발현할 수 있는 재조합 세포, 수용체 매개 세포내이입 (예를 들어, 문헌 [Wu *et al.*, *J Biol Chem* 262:4429-4432 (1987)] 참조)은 알려져 있고 항-GREM1 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하는 제약 조성물을 투여하기 위해 사용될 수 있다. 항체는 또한 유전자 요법 기술에 의해 전달될 수 있다. 도입 방법은 피내, 근육내, 복강내, 정맥내, 피하, 비내, 경막외, 및 경구 경로를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 조성물은 임의의 편리한 경로에 의해, 예를 들어 주입 또는 볼루스 주사에 의해, 상피 또는 점막피부 내층 (예를 들어, 구강 점막, 직장 및 장 점막 등)을 통한 흡수에 의해 투여될 수 있고, 다른 생물학적 활성제와 함께 투여될 수 있다. 투여는 전신 또는 국부일 수 있다.

[0239] 항-GREM1 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하는 제약 조성물은 표준 바늘 및 시린지를 사용하여 피하로 또는 정맥내로 전달될 수 있다. 게다가, 피하 전달과 관련하여, 펜 전달 장치는 용이하게 본 발명의 제약 조성물을 전달하는데 있어서의 적용을 갖는다. 이러한 펜 전달 장치는 재사용가능하거나 또는 일회용일 수 있다. 재사용가능한 펜 전달 장치는 일반적으로 제약 조성물을 함유하는 대체가능한 카트리지를 활용한다. 일단 카트리지 내의 모든 제약 조성물이 투여되고 카트리지가 비워지면, 비어있는 카트리지는 용이하게 폐기되고 제약 조성물을 함유하는 새로운 카트리지로 대체될 수 있다. 이어서 펜 전달 장치는 재사용될 수 있다. 일회용 펜 전달 장치에서, 대체가능한 카트리지는 없다. 오히려, 일회용 펜 전달 장치는 장치 내 저장소에 보유되는 제약 조성물로 사전 충전되어진다. 일단 저장소는 제약 조성물이 비워진다면, 전체 장치는 폐기된다.

[0240] 수많은 재사용가능한 펜 및 자동주사기 전달 장치는 본 발명의 제약 조성물의 피하 전달에서의 적용을 갖는다. 예는, 몇개만 언급하자면, 오토펜(AUTOPEN)™ (오웬 머포드, 인크.(Owen Mumford, Inc.), 영국 우드스톡), 디

스엔트로닉(DISETRONIC)TM 펜 (디스엔트로닉 메디칼 시스템스(Disetronic Medical Systems), 스위스 부르크도르프), 휴마로그 믹스 75/25(HUMALOG MIX 75/25)TM 펜, 휴마로그(HUMALOG)TM 펜, 휴마린 70/30(HUMALIN 70/30)TM 펜 (일라이 릴리 앤드 캄파니(Eli Lilly and Co.)), 인디애나주 인디애나폴리스), 노보펜(NOVOPEN)TM I, II 및 III (노보 노르디스크(Novo Nordisk), 덴마크 코펜하겐), 노보펜 주니어(NOVOPEN JUNIOR)TM (노보 노르디스크, 덴마크 코펜하겐), BDTM 펜 (백톤 디킨슨(Becton Dickinson), 뉴저지주 프랭클린 레이크스), 옵티펜(OPTIPEN)TM, 옵티펜 프로(OPTIPEN PRO)TM, 옵티펜 스타렛(OPTIPEN STARLET)TM, 및 옵티클릭(OPTICLIK)TM (사노피-아벤티스(sanofi-aventis), 독일 프랑크푸르트)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 제약 조성물의 피하 전달에서의 적용을 갖는 일회용 펜 전달 장치의 예는, 몇개만 언급하자면, 솔로스타(SOLOSTAR)TM 펜 (사노피-아벤티스), 플렉스펜(FLEXPEN)TM (노보 노르디스크), 및 킥펜(KWIKPEN)TM (일라이 릴리), 슈어클릭(SURECLICK)TM 자동주사기 (암젠(Amgen), 캘리포니아주 싸우전드 오크스), 펜렛(PENLET)TM (하셀마이어(Haselmeier), 독일 슈투트가르트), 에피펜(EPIPEN) (데이, 엘.피.(Dey, L.P.)), 및 휴미라(HUMIRA)TM 펜 (애보트 랩스(Abbott Labs), 일리노이주 애보트 파크)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0241] 특정 상황에서, 제약 조성물은 제어 방출 시스템으로 전달될 수 있다. 한 실시양태에서, 펌프가 사용될 수 있다 (상기 문헌 [Langer]; [Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201 (1987)] 참조). 또 다른 실시양태에서, 중합체 물질이 사용될 수 있으며; 문헌 [*Medical Applications of Controlled Release*, Langer and Wise (eds.), 1974, CRC Pres., Boca Raton, Florida]을 참조한다. 또 다른 실시양태에서, 제어 방출 시스템은 조성물의 표적에 근접하게 위치될 수 있고, 이에 따라 단지 전신 용량의 분획만을 요구한다 (예를 들어, 상기 문헌 [Goodson, 1984, in *Medical Applications of Controlled Release*, vol. 2, pp. 115-138] 참조). 다른 제어 방출 시스템은 문헌 [Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990)]에 의한 검토에서 논의되어 있다.

[0242] 주사가 가능한 제제는 정맥내, 피하, 피내 및 근육내 주사, 점적 주입 등을 위한 투여 형태를 포함할 수 있다. 이들 주사가 가능한 제제는 공개적으로 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 주사가 가능한 제제는, 예를 들어, 상기 기재된 항체 또는 그의 염을 주사용으로 통상적으로 사용된 멸균 수성 매질 또는 유성 매질에 용해, 현탁 또는 유화시킴으로써 제조될 수 있다. 주사용 수성 매질로서, 예를 들어, 생리 염수, 글루코스 및 다른 보조제 등을 함유하는 등장성 용액이 있으며, 이는 적절한 가용화제 예컨대 알콜 (예를 들어, 에탄올), 폴리알콜 (예를 들어, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜), 비이온성 계면활성제 [예를 들어, 폴리소르베이트 80, HCO-50 (수소화 피마자 오일의 폴리옥시에틸렌 (50 mol) 부가물)] 등과 조합하여 사용될 수 있다. 유성 매질로서, 예를 들어, 가용화제 예컨대 벤질 벤조에이트, 벤질 알콜 등과 조합하여 사용될 수 있는, 참깨 오일, 대두 오일 등이 이용되고 있다. 이에 따라 제조된 주사제는 바람직하게는 적절한 앰플 내에 충전된다.

[0243] 유리하게는, 상기 기재된 경구 또는 비경구 용도를 위한 제약 조성물은 활성 성분의 용량을 피팅하기에 적절한 단위 용량의 투여 형태로 제조된다. 단위 용량의 이러한 투여 형태는, 예를 들어, 정제, 환제, 캡슐, 주사제 (앰플), 좌제 등을 포함한다. 함유된 상기 언급된 항체의 양은 일반적으로 단위 용량에서의 투여 형태당 약 5 내지 약 500 mg이며; 특히 주사제 형태에서, 상기 언급된 항체가 다른 투여 형태에 대해 약 5 내지 약 100 mg으로 및 약 10 내지 약 250 mg으로 함유되는 것이 바람직하다.

[0244] 본 발명은 하기 실시예에 의해 추가로 예시되는 것이지 제한하는 것으로 간주되어서는 안된다. 본 출원 전반에 걸쳐 인용된 모든 참고문헌, 특허 및 공개 특허 출원의 전체 내용, 뿐만 아니라 도면 및 서열목록은 본원에 참조로 포함된다.

[0245] 실시예

[0246] 실시예 1. 그렘린 1 결합 단백질

[0247] 전체 내용이 본원에 참조로 포함된 미국 특허 공개 번호 2016/0024195는 본 발명에서 사용하기에 적합한 키메라 및 완전 인간 항-GREM1 항체 (즉, 인간 가변 도메인 및 인간 불변 도메인을 보유하는 항체)의 생성 및 특징화를 기재한다. 예를 들어, 교차-반응성 및 키메라 항체 (즉, 인간 가변 도메인 및 마우스 불변 도메인을 보유하는 항체)를 포함한 여러 항-GREM1 항체를 수득하였고, H1M2907N, H2M2780N, H2M2782N, H2M2783N, H4H2783N2, H2M2784N, H2M2785N, H2M2786N, H2M2889N, H2M2890N, H2M2891N, H2M2892N, H2M2895N, H2M2897N, H2M2898N, H2M2899N, H2M2901N, H2M2906N, H2M2926N, H3M2788N, 및 H3M2929N으로서 지정된 항체를 포함한다.

[0248] 추가의 완전 인간 항-GREM1 항체를 또한 수득하였고, 하기와 같이 지정된 항체를 포함한다: H4H6232P, H4H6233P, H4H6236P, H4H6238P, H4H6240P, H4H6243P, H4H6245P, H4H6246P, H4H6248P, H4H6250P, H4H6251P, H4H6252S, H4H6256P, H4H6260P, H4H6269P, 및 H4H6270P.

[0249]

표 1은 본 발명의 방법에서 사용하기에 적합한 인간 GREM1에 특이적인 선택된 항체의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 아미노산 서열 쌍 및 그들의 상응하는 항체 식별자를 제시한다. 항체는 전형적으로 하기 명명법에 따라 본원에 지칭된다: Fc 접두어 (예를 들어 "H4H", "H1M", "H2M"), 이어서 숫자 식별자 (예를 들어 표 1에 제시된 바와 같은 "2907"), 이어서 "P" 또는 "N" 접미어. 이에 따라, 이러한 명명법에 따르면, 항체는, 예를 들어 "H1H2907"로서 지칭될 수 있다. 본원에 사용된 항체 명칭에 대한 H4H, H1M, 및 H2M 접두어는 항체의 특정한 Fc 영역을 나타낸다. 예를 들어, "H2M" 항체는 마우스 IgG2 Fc를 갖는 반면에, "H4H" 항체는 인간 IgG4 Fc를 갖는다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해될 수 있는 바와 같이, H1M 또는 H2M 항체는 H4H 항체로 전환될 수 있고, 그 반대의 경우도 가능하지만, 임의의 이벤트에서, 표 1에 제시된 숫자 식별자에 의해 나타난 가변 도메인 (CDR 포함)은 동일하게 유지될 것이다. 동일한 숫자 항체 명칭을 갖지만, N, B 또는 P의 문자 접미어에 의해 상이한 항체는 동일한 CDR 서열을 갖지만 CDR 서열의 범위 밖인 영역에서 (즉, 프레임워크 영역에서) 서열 변경을 갖는 중쇄 및 경쇄를 갖는 항체를 지칭한다. 이에 따라, 특정한 항체의 N, B 및 P 변이체는 그들의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 내에서 동일한 CDR 서열을 갖지만 그들의 프레임워크 영역 내에서 서로 상이하다.

[0250]

표 1

항체 명칭	SEQ ID NO:							
	HCVR	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCVR	LCDR1	LCDR2	LCDR3
2907N	2	4	6	8	10	12	14	16
2780N	18	20	22	24	26	28	30	32
2782N	34	36	38	40	42	44	46	48
2783N	50	52	54	56	58	60	62	64
2783N2	66	68	70	72	74	76	78	80
2784N	82	84	86	88	90	92	94	96
2785N	98	100	102	104	106	108	110	112
2786N	114	116	118	120	122	124	126	128
2889N	130	132	134	136	138	140	142	144
2890N	146	148	150	152	154	156	158	160
2891N	162	164	166	168	170	172	174	176
2892N	178	180	182	184	186	188	190	192
2895N	194	196	198	200	202	204	206	208
2897N	210	212	214	216	218	220	222	224
2898N	226	228	230	232	234	236	238	240
2899N	242	244	246	248	250	252	254	256
2901N	258	260	262	264	266	268	270	272
2906N	274	276	278	280	282	284	286	288
2926N	290	292	294	296	298	300	302	304
2788N	306	308	310	312	314	316	318	320
2929N	322	324	326	328	330	332	334	336

[0251]

6232P	338	340	342	344	346	348	350	352
6233P	354	356	358	360	362	364	366	368
6236P	370	372	374	376	378	380	382	384
6238P	386	388	390	392	394	396	398	400
6240P	402	404	406	408	410	412	414	416
6243P	418	420	422	424	426	428	430	432
6245P	434	436	438	440	442	444	446	448
6246P	450	452	454	456	458	460	462	464
6248P	466	468	470	472	474	476	478	480
6250P	482	484	486	488	490	492	494	496
6251P	498	500	502	504	506	508	510	512
6252P	514	516	518	520	522	524	526	528
6256P	530	532	534	536	538	540	542	544
6260P	546	548	550	552	554	556	558	560
6269P	562	564	566	568	570	572	574	576
6270P	578	580	582	584	586	588	590	592

[0252]

[0253]

실시예 2. 항-그렐린-1 항체 치료는 만성 저산소상태의 마우스 모델에서 폐동맥 직경을 회복시키고 우심실 심장 기능을 회복시킨다

[0254]

폐동맥 고혈압에서 항-그렐린-1 항체, H4H6245P2의 효과를 평가하기 위해, 만성 저산소상태-유도된 폐동맥 고혈압 마우스 모델을 사용하는 2가지 별개 연구를 수행하였다.

[0255]

하기 물질 및 방법을 이들 연구를 위해 사용하였다.

[0256]

물질 및 방법

[0257]

마우스

[0258]

2가지 연구를 위해, 11 내지 13-주령 타코닉 C57BL/6 마우스를 사용하였다. 마우스를 출발 체중이 상이한 그룹 중에서 유사하도록 체중에 의해 치료군으로 분리하였다. 케이지를 약 21% O₂ (정상압 정상산소상태)에서 유지하거나 또는 실내 공기의 안정한 흡수를 위해 N₂ 흐름의 조정으로 낮은 O₂ 수준이 유지된 10% O₂ (정상압 저산소상태) 챔버 (변형된 3' 세미-리지드 아이솔레이터 유닛(modified 3' Semi-Rigid Isolator unit), 찰스 리버)에 배치하도록 선택하였다.

[0259]

제1 연구 (연구 1)를 위해, 마우스는 제14일에 출발하여 약물 또는 염수를 투여받았다. 정상압 정상산소상태 케이지에 가둔 마우스의 군 (n=10)은 염수를 5 mL/kg으로 2주 동안 주당 2회 피하로 투여받은 반면에, 정상압 저산소상태 케이지에 가둔 마우스는 염수를 5 mL/kg으로 2주 동안 주당 2회 피하로 치료받은 마우스의 군 (n=10), 이소형 대조군 항체를 25 mg/kg으로 2주 동안 주당 2회 피하로 투여받은 마우스의 군 (n=10), 및 항-그렐린-1 항체, H4H6245P2를 25 mg/kg으로 2주 동안 1주에 2회 피하로 치료받은 마우스의 군 (n=10)을 포함한 3개 치료군으로 분리하였다.

[0260]

제2 연구 (연구 2)를 위해, 마우스는 제14일에 출발하여 약물 또는 염수를 투여받았다. 정상압 정상산소상태 케이지에 가둔 마우스의 군 (n=10)은 염수를 5 mL/kg으로 4주 동안 주당 2회 피하로 투여받은 반면에, 정상압 저산소상태 케이지에 가둔 마우스는 염수를 5 mL/kg으로 4주 동안 주당 2회 피하로 치료받은 마우스의 군

(n=10), 이소형 대조군 항체를 25 mg/kg으로 4주 동안 주당 2회 피하로 투여받은 마우스의 군 (n=10), 항-그렐린-1 항체, H4H6245P2를 10 mg/kg으로 4주 동안 1주에 2회 피하로 치료받은 마우스의 군 (n=10), 항-그렐린-1 항체, H4H6245P2를 25 mg/kg으로 4주 동안 1주에 2회 피하로 치료받은 마우스의 군 (n=9), 및 항-그렐린-1 항체, H4H6245P2를 40 mg/kg으로 4주 동안 1주에 2회 피하로 치료받은 마우스의 군 (n=10)을 포함한 5개 치료군으로 분리하였다.

연구 1 및 연구 2에 대한 투여 스케줄은 표 2에 제공된다.

표 2. 만성 저산소상태 마우스 모델 연구에서의 각각의 군에 대한 치료적 투약 및 치료 프로토콜

연구 1: 저산소상태에서 14일 후에 약물 투약이 시작되는 4주 만성 저산소상태						
군	조건	치료	투여량	빈도	경로	마우스의 수/ 군 “n” 크기
1	정상압 정상산소상태	염수	5 mL/kg	2x/wk	SC	10
2	정상압 저산소상태	염수	5 mL/kg	2x/wk	SC	10
3	정상압 저산소상태	이소형 대조군 항체	25 mg/kg	2x/wk	SC	10
4	정상압 저산소상태	항-그렐린-1 항체	25 mg/kg	2x/wk	SC	10
연구 2: 저산소상태에서 14일 후에 약물 투약이 시작되는 6주 만성 저산소상태						
군	조건	치료	투여량	빈도	경로	“n” 크기
1	정상압 정상산소상태	염수	5 mL/kg	2x/wk	SC	10
2	정상압 저산소상태	염수	5 mL/kg	2x/wk	SC	10
3	정상압 저산소상태	이소형 대조군 항체	25 mg/kg	2x/wk	SC	10
4	정상압 저산소상태	항-그렐린-1 항체	10 mg/kg	2x/wk	SC	10
5	정상압 저산소상태	항-그렐린-1 항체	25 mg/kg	2x/wk	SC	9
6	정상압 저산소상태	항-그렐린-1 항체	40 mg/kg	2x/wk	SC	10

SC=피하

초음파 평가 및 분석

각각의 연구의 마지막 날에, 폐동맥 크기 및 우심실 기능 및 치수를 고주파 초음파 시스템 (베보(Vevo) 2100, 비주얼소닉스(VisualSonics))를 사용하여 각각의 마우스에서 평가하였다. 평가를 위해, 마우스를 마취시키고 (의료 등급 공기의 1.0 cc/mL 속도로 1.5% 이소플루란을 사용함), 그들의 온도를 직장 온도 프로브로 모니터링 하고, 가열된 플랫폼 (마우스모니터S(MouseMonitorS), 인더스 인스트루먼트(Indus Instruments)) 및 가온 램프로 대략 37℃에서 유지하였다. 밝기-모드 (B-모드) 및 움직임-모드 (M-모드) 영상화 둘 다를 사용하였다. 마

우스 심장 단면의 B-모드 영상화를 사용하여 폐동맥관의 수준에서 폐동맥 단면적 (PA CSA)을 결정하였다. M-모드 영상화를 사용하여 폐동맥을 통해 혈류의 대표적인 도플러 트레이싱의 곡선 하 면적으로부터 유도된 맥파 속도 시간 적분 (VTI)을 결정하였다. 우심실 일회 박출량 (RV SV)을 PA CSA 및 VTI의 곱으로부터 계산하였다. 우심실 심장 박출량 (RV CO)을 SV 및 심박수 (HR)의 곱으로부터 계산하였다. M-모드 영상화를 사용하여 확장기 및 수축기 동안 우심실 자유벽 (RVFW) 두께를 결정하였다. 동물을 우심실 압력 평가 전에 그들의 홈 케이지로 복귀시켰다.

[0267] **우심실 압력 평가**

[0268] 우심실 압력을 모든 치료군에 대해 후속적으로 평가하였다. 마우스를 이소플루란으로 마취시키고, 가열된 플랫 폼 (히트드 하드 패드 1(Heated Hard Pad 1), 브레인트리 사이언티픽(Braintree Scientific))을 사용하고 가열된 물 펌프 (T/펌프 클래식(T/Pump Classic), 가이마르 인더스트리즈(Gaymar Industries))를 순환시켜 대략 37 °C에서 유지하였다. 각각의 마우스에 대한 목 영역을 우측 총경 동맥 및 우측 경정맥 상에서 제모함으로써 수술을 준비하였다. 절개를 하고, 우측 경정맥을 경동맥 및/또는 미주 신경을 손상시키지 않도록 주의깊게 분리 하였다. 5-0 실크 봉합사 가닥을 혈관의 리트랙션을 허용하는 단리된 경정맥 아래에 두개내로 배치하고, 이어서 30-게이지 바늘을 사용하여 홀을 경정맥 내로 도입하였다. 압력 카테터 (마이크로-팁 카테터 트랜스듀서 SPR-1000, 밀라 인스트루먼츠, 인크.(Millar Instruments, Inc.))를 경정맥의 개구부 내로 삽입하고, 우심방을 지나 우심실로 전진시켰다. 카테터를 압력/부피 기기 (MPVS-300, 밀라 인스트루먼츠, 인크.)에 연결하여 심박수 뿐만 아니라 확장기 및 수축기 우심실 압력 둘 다를 측정하였다. 이들 파라미터를 데이터 획득 시스템 (파워랩(PowerLab) 4/35, 에이디인스트루먼츠(ADInstruments))를 사용하여 디지털로 획득하였다. 랩차트 프로 (LabChart Pro) 7.0 소프트웨어 (에이디인스트루먼츠)를 사용하여 우심실 압력을 분석하였다. 관독을 60초 간격의 압력 트레이싱으로부터 정량화하였다 (압력 안정화를 허용하는 2분 간격의 기록 후에). 분석된 파라미터는 우심실 수축기 압력 (RVSP), 심박수 (HR) 및 우심실 압력 상승의 속도 (dP/dt 최대)였다.

[0269] **혈청/조직 수집 및 우심실 비대 평가**

[0270] 우심실 압력 측정의 완결 후에, 카테터를 제거하고, 각각의 동물을 희생시켰다. 복부를 개방하고, 혈액을 적혈구 용적률 평가 및 혈청 수집을 위해 대정맥으로부터 취출하였다. 이어서 흉강을 개방하고, 우측 폐의 중간엽을 5-0 실크 봉합사로 라이게이션하고, 절제하고, RNA 레이더(RNA later) (시그마-알드리치(Sigma-Aldrich), Cat #R0901)에 배치하고, 24시간 후에 -80°C에서 동결시켰다. 심장을 각각의 동물로부터 절제하고, 우심실 (RV)을 좌심실 및 격막 (LV + S)으로부터 조심스럽게 절단하였다. 심장 조직의 양쪽 조각을 미량천칭 (AJ000, 메틀러 (Mettler)) 상에서 별개로 칭량하여 RV 비대의 지수 [RV/(LV + S); 폴톤 지수]를 계산하였다.

[0271] 각각의 치료군으로부터의 동물의 절반은 포스페이트 완충 용액 (PBS, pH 7.4)으로 20-25 mmHg로 관류된 폐를 가졌고, 이어서 10% 중성-완충 포르말린 (NBF)으로 고정시켰다. 폐를, 조직 프로세싱 및 파라핀 포매 전에, 적어도 48시간 동안 70% 에탄올에 배치하기 전에 24시간 동안 10% NBF에서 유지하였다. 폐의 관류-고정을 겪지 않았던 동물에 대해, 우측 하엽을, 절제하고, 칭량하고, 액체 N₂에서 동결시키기 전에 5-0 실크 봉합사로 라이게이션하였다.

[0272] **결과**

[0273] **그렙린-1 억제제는 만성 저산소 상태에서 폐동맥 직경을 회복시켰다**

[0274] 연구 1에서, 마우스 심장 단면의 B-모드 초음파 영상화는 저산소 상태에의 4주 노출이 정상산소 상태 염수-치료된 마우스 대비 염수-치료된 마우스에서 ~28%만큼 PA CSA를 감소시킨다는 것을 밝혀내었다 (표 3). 이소형 대조군 항체로의 치료는 저산소 상태 염수-치료된 마우스에서 관찰된 것들로부터의 PA CSA 값에 유의하게 영향을 미치지 않았다. 항-그렙린-1 항체로의 치료는 저산소 상태 이소형 대조군 항체-치료된 마우스에 대해 측정된 것들보다 ~46% 더 큰 PA CSA 크기를 초래하였고, 저산소 상태 항-그렙린-1-치료된 군으로부터의 이러한 계산된 PA CSA는 정상산소 상태 염수-치료된 마우스 군의 것과 유사하였다. 이에 따라, 항-그렙린-1 항체는 저산소 상태에서 폐동맥 직경을 회복시킬 수 있었다.

[0275] 연구 2에서, 마우스 심장 단면의 B-모드 초음파 영상화는 저산소 상태에의 6주 노출이 정상산소 상태 염수-치료된 마우스 대비 염수-치료된 마우스에서 ~32%만큼 PA CSA를 감소시킨다는 것을 밝혀내었다 (표 3). 이소형 대조군 항체-치료된 동물에 대한 PA CSA 값은 저산소 상태에서 염수-치료된 것과 유사하였다. 10 mg/kg의 더 낮은 농도의 항-그렙린-1 항체로의 치료는 이소형 대조군 항체 치료에 대해 계산된 값보다 21% 더 큰 (유의함) 계산된 PA CSA 값을 초래하였다. 항-그렙린-1의 더 높은 농도, 25 및 40 mg/kg은 정상산소 상태 염수-치료된 마우스에서

측정된 것들과 유사하고 이소형 대조군 항체 치료보다 유의하게 더 큰 PA CSA 값을 초래하였다. 이들 결과는 만성 저산소상태에 의해 유도된 폐동맥 직경 변화를 해결하는데 있어서 항-그렐린-1 항체의 용량 의존성 효과를 입증한다.

[0276] *그렐린-1 역제는 우심실 심장 기능을 회복시켰다*

[0277] 연구 1에서, 맥파 VTI의 초음파 M-모드 영상화는 만성 저산소상태에 노출된 동물에서 폐동맥을 통해 혈류의 속도에서 비-유의한 차이 (최대 5% 증가)를 제시하였다 (데이터는 제시되지 않음). 표 3에 제시된 바와 같이, 염수- 및 이소형 대조군-치료된 마우스 둘 다에 대한 계산된 우심실 일회 박출량 (VTI 및 PA CSA의 곱)은 저산소상태에 대한 노출로 23-30%만큼 유의하게 감소하였다. 항-그렐린-1 항체로의 치료는 정상산소상태 염수-치료된 마우스의 것과 유사한 값까지 우심실 일회 박출량의 감소의 반전을 초래하였다. 이는 그렐린-1 역제가 저산소상태에서 일회 박출량을 회복시킬 수 있다는 것을 암시할 것이다. 군 중에서 유의하게 상이하지 않은 것으로 측정되고 발견된 심박수를 사용하여 우심실 심장 박출량을 결정하였다. 우심실 심장 박출량은 정상산소상태 염수-치료된 마우스 대비 만성 저산소상태에 노출된 동물에서 21%만큼 유의하게 더 낮은 것으로 밝혀졌다. 저산소상태 이소형 대조군 항체 치료와 비교하여, 저산소상태 항-그렐린-1-치료된 마우스로부터의 측정된 심장 박출량은 ~48% 더 컸으며; 이러한 값은 정상산소상태 염수-치료된 군에서 측정된 값보다 7% 더 높았으며, 이는 그렐린-1 역제가 저산소상태에서 심장 박출량을 회복시킨다는 것을 나타낸다. 집합적으로, 이들 초음파 결과는 만성 저산소상태에서의 항-그렐린-1 항체 치료가 심박수에 대한 최소 변화로 심장 일회 박출량 및 박출량을 개선시킨다는 것을 입증한다.

[0278] 연구 2에서, 맥파 VTI의 초음파 M-모드 영상화는 정상산소상태 대 저산소상태 조건 하에 염수로 치료된 동물에 대해 폐동맥을 통해 혈류 속도에서 유의한 차이가 없다 (최대 11% 증가)는 것을 밝혀내었다. 표 3에 제시된 바와 같이, 저산소상태는 정상산소상태 마우스와 비교할 때 염수-치료된 동물에서 일회 박출량을 32%만큼 감소시켰다. 저산소상태 염수-치료된 군과 비교하여, 이소형 대조군-치료된 군에 대해 계산된 일회 박출량은 16% 더 컸고 (비-유의함), 이 때문에, 10 또는 40 mg/kg의 항-그렐린-1 항체로 치료된 동물로부터의 값에 대한 비교는 저산소상태 염수-치료된 군에 대한 값보다 26-41% 더 크고 정상산소상태 염수-치료된 군에서의 값과 필적할만한 값에도 불구하고 통계적으로 유의하지 않았다. 25 mg/kg의 항-그렐린-1 항체로의 치료는 정상산소상태 염수-치료된 마우스에 대해 계산된 값과 유사한 평균 일회 박출량을 초래하였고, 이들 값은 이소형 대조군 항체 치료에 대해 계산된 값보다 38%만큼 유의하게 더 컸다 (표 3). 심박수를 측정하였으며, 이는 상이한 상태 중에서 필적할만한 것으로 발견하였다. 6주의 만성 저산소상태는 염수-치료된 군에서 우심실 심장 박출량을 35%만큼 감소시켰고, 이소형 대조군 항체의 사용은 심장 박출량을 회복시키는데 어떠한 영향도 미치지 않았다 (정상산소상태 염수와 비교 시 27% 감소). 10 mg/kg의 항-그렐린-1 항체의 사용은 저산소상태에서 심장 박출량을 증가시켰지만 (이소형 대조군 항체 치료에 대해 측정된 값보다 15% 더 큼) 정상산소상태 염수-치료된 마우스에서 발견된 값보다 16% 작다. 25 또는 40 mg/kg으로 항-그렐린-1 항체의 사용은 이소형 대조군 항체로의 치료보다 심장 박출량을 30-35%만큼 더 증가시켰으므로 이익을 제시하였고, 정상산소상태 염수-치료된 마우스에서 발견된 값과 필적할만하였다. 집합적으로, 이들 데이터는 만성 저산소상태에서 고용량 (25 또는 40 mg/kg)의 항-그렐린-1 항체의 사용이 심장 기능을 개선시킨다는 것을 입증한다.

[0279] **표 3: 각각의 연구의 종료 시 측정된 평균 폐동맥 단면적 (PA CSA), 일회 박출량, 심박수 및 우심실 심장 박출량**

연구 1						
군	조건	치료	PA CSA (mm ²) (평균 ±SEM)	일회 박출량 (uL) (평균 ±SEM)	심박수 (박동/분) (평균 ±SEM)	우심실 심장 박출량 (mL/분) (평균±SEM)
1	정상압 정상산소상태	염수	1.817±0.085	40.64±1.69	464.2±9.5	18.84±0.83
2	정상압 저산소상태	염수	1.315±0.052 ****	31.26±1.09 *	475.1±16.7	14.89±0.82 *
3	정상압 저산소상태	이소형 대조군 항체	1.213±0.039	28.55±2.14	481.7±20.5	13.53±0.84
4	정상압 저산소상태	항-그렐린-1 항체	1.770±0.058 ####	40.24±3.51 ##	500.6±12.7	20.09±1.68 ###
연구 2						
군	조건	치료	PA CSA (mm ²) (평균 ±SEM)	일회 박출량 (uL) (평균 ±SEM)	심박수 (박동/분) (평균 ±SEM)	우심실 심장 박출량 (mL/분) (평균±SEM)
1	정상압 정상산소상태	염수	1.711±0.0392	34.86±2.66	632.9±7.3	22.06±1.68
2	정상압 저산소상태	염수	1.169±0.0269****	23.80±1.89 **	612.9±27.1	14.25±0.86 ***
3	정상압 저산소상태	이소형 대조군 항체	1.205±0.0281	27.51±1.93	588.4±18.7	16.07±1.06
4	정상압 저산소상태	항-그렐린-1 항체 (10 mg/kg)	1.459±0.0536 ^{##}	30.57±1.63	610.3±23.8	18.59±1.18
5	정상압 저산소상태	항-그렐린-1 항체 (25 mg/kg)	1.718±0.0863 ^{#####}	38.09±1.89 ##	572.7±24.9	21.68±1.21 [#]
6	정상압 저산소상태	항-그렐린-1 항체 (40 mg/kg)	1.727±0.0640 ^{####}	33.61±2.76	631.4±14.4	21.01±1.51 [#]

[0280]

[0281]

시각의 다중 비교 시험을 사용한 일원 ANOVA: $P < 0.05$, 0.01, 0.001, 0.0001에 대해 *, **, ***, **** vs. 염수-치료된 정상압 정상산소상태; $P < 0.01$, 0.001, 0.0001에 대해 #, ##, ###, #### vs. 항체-치료된 정상압 저산소상태 이소형 대조군.

[0282]

실시예 3. 항-그렐린-1 항체 치료는 폐고혈압의 수전(Sugen) 5416 / 만성 저산소상태 마우스 모델에서 폐동맥 직경을 회복시킨다

[0283]

폐동맥 고혈압을 치료하는데 있어서, 항-GREM1 항체, H4H6245P2의 효능을 추가로 평가하기 위해, 혈관 내피 성장 인자 수용체 길항제, 수전 5416 / 만성 저산소상태 마우스 모델을 사용하였다.

[0284]

하기 물질 및 방법을 이러한 연구를 위해 사용하였다.

[0285]

물질 및 방법

[0286]

마우스

[0287]

11 내지 13주령 타코닉 C57BL/6 마우스를 사용하였다. 마우스를 출발 체중이 상이한 그룹 중에서 유사하도록 체중에 의해 치료군으로 분리하였다. 케이지를 약 21% O₂ (정상압 정상산소상태)에서 유지하거나 또는 실내 공

기의 안정한 흡수를 위해 N₂ 흐름의 조정으로 낮은 O₂ 수준이 유지된 10% O₂ (정상압 저산소상태) 챔버 (변형된 3' 세미-리지드 아이솔레이터 유닛, 찰스 리버)에 배치하도록 선택하였다. 마우스는 제21일에 출발하여 수젠 5416 (시그마, Cat# S8442; VEGFR 억제제를 20 mg/kg으로 6주 동안 매주 피하로) 및 약물 또는 염수를 투여받았다. 정상압 정상산소상태 케이지에 가둔 마우스의 군 (n=10)은 염수를 5 mL/kg으로 3주 동안 주당 2회 피하로 투여받은 반면에, 정상압 저산소상태 케이지에 가둔 마우스는 염수를 5 mL/kg으로 3주 동안 주당 2회 피하로 치료받은 마우스의 군 (n=10), 보센탄 (세콰이아 리서치 프로덕츠(Sequoia Research Products) Cat SRP02325 b)을 300 mg/kg으로 3주 동안 매일 경구로 투여받은 마우스의 군 (n=9), 이소형 대조군 항체를 25 mg/kg으로 3주 동안 주당 2회 피하로 투여받은 마우스의 군 (n=10), 항-그렘린-1 항체를 25 mg/kg으로 3주 동안 1주에 2회 피하로 치료받은 마우스의 군 (n=10), 항-그렘린-1 항체를 25 mg/kg 3주 동안 1주에 2회 피하로 치료받고 보센탄을 300 mg/kg으로 3주 동안 매일 경구로 투여받은 마우스의 군 (n=9)을 포함한 5개 치료군으로 분리하였다. 마우스의 군에 대한 실험적 투약 및 치료 프로토콜은 표 4에 제시된다.

표 4: 수젠5416 / 만성 저산소상태 마우스 모델 연구에서의 각각의 군에 대한 치료적 투약 및 치료 프로토콜

연구 3: 저산소상태에서 21일 후에 약물 투약이 시작되는 수젠5416/저산소상태의 6주.						
군	조건	치료	투여량	빈도	경로	"n" 크기
1	정상압 정상산소상태 + 수젠5416 (20 mg/kg SC, 매주)	염수	5 mL/kg	2x/wk	SC	10
2	정상압 저산소상태 + 수젠5416 (20 mg/kg SC, 매주)	염수	5 mL/kg	2x/wk	SC	10
3	정상압 저산소상태 + 수젠5416 (20 mg/kg SC, 매주)	보센탄	300 mg/kg	매일	PO	9
4	정상압 저산소상태 + 수젠5416 (20 mg/kg SC, 매주)	이소형 대조군 항체	25 mg/kg	2x/wk	SC	10
5	수젠5416 20 mg/kg SC, 매주 정상압 저산소상태	항-그렘린-1 항체	25 mg/kg	2x/wk	SC	10
6	정상압 저산소상태 + 수젠5416 (20 mg/kg SC, 매주)	항-그렘린-1 항체 + 보센탄	Ab: 25 mg/kg 보센탄: 300 mg/kg	Ab: 2x/wk 보센탄: 매일	Ab: SC 보센탄: PO	9

SC= 피하

PO= 경구로

초음파 평가 및 분석

각각의 연구의 마지막 날에, 폐동맥 크기 및 우심실 기능 및 치수를 고주파 초음파 시스템 (베보 2100, 비주얼 소닉스)을 사용하여 각각의 마우스에서 평가하였다. 평가를 위해, 마우스를 마취시키고 (의료 등급 공기의 1.0 cc/mL 속도로 1.5% 이소플루란을 사용함), 그들의 온도를 직장 온도 프로브로 모니터링하고, 가열된 플랫폼 (마우스모니터S, 인더스 인스트루먼트) 및 가온 램프로 대략 37°C에서 유지하였다. 밝기-모드 (B-모드) 및 움직임-모드 (M-모드) 영상화 둘 다를 사용하였다. 마우스 심장 단면의 B-모드 영상화를 사용하여 폐동맥관의 수준에서 폐동맥 단면적 (PA CSA)을 결정하였다. M-모드 영상화를 사용하여 폐동맥을 통해 혈류의 대표적인 도플러 트레이싱의 곡선 하 면적으로부터 유도된 맥파 속도 시간 적분 (VTI)을 결정하였다. 우심실 일회 박출량 (RV SV)을 PA CSA 및 VTI의 곱으로부터 계산하였다. 우심실 심장 박출량 (RV CO)을 SV 및 심박수 (HR)의 곱으로부터 계산하였다. M-모드 영상화를 사용하여 확장기 및 수축기 동안 우심실 자유벽 (RVFW) 두께를 결정하였다. 동물을 우심실 압력 평가 전에 그들의 홈 케이지로 복귀시켰다.

[0294] **우심실 압력 평가**

[0295] 우심실 압력을 모든 치료군에 대해 후속적으로 평가하였다. 마우스를 이소플루란으로 마취시키고, 가열된 플랫 폼 (히티드 하드 패드 1, 브레인트리 사이언티픽)을 사용하고 가열된 물 펌프 (T/펌프 클래식, 가이마르 인터스 트리즈)를 순환시켜 대략 37℃에서 유지하였다. 각각의 마우스에 대한 목 영역을 우측 총경 동맥 및 우측 경정 맥 상에서 제모함으로써 수술을 준비하였다. 절개를 하고, 우측 경정맥을 경동맥 및/또는 미주 신경을 손상시 키지 않도록 주의깊게 단리하였다. 5-0 실크 봉합사 가닥을 혈관의 리트랙션을 허용하는 단리된 경정맥 아래에 두개내로 배치하고, 이어서 30-게이지 바늘을 사용하여 홀을 경정맥 내로 도입하였다. 압력 카테터 (마이크로- 팁 카테터 트랜스듀서 SPR-1000, 밀라 인스트루먼츠, 인크.)를 경정맥의 개구부 내로 삽입하고, 우심방을 지나 우심실로 전진시켰다. 카테터를 압력/부피 기기 (MPVS-300, 밀라 인스트루먼츠, 인크.)에 연결하여 심박수 뿐 만 아니라 확장기 및 수축기 우심실 압력 둘 다를 측정하였다. 이들 파라미터를 데이터 획득 시스템 (파워랩 4/35, 에이디인스트루먼츠)을 사용하여 디지털로 획득하였다. 랩차트 프로 7.0 소프트웨어 (에이디인스트루먼 츠)를 사용하여 우심실 압력을 분석하였다. 판독을 60초 간격의 압력 트레이싱으로부터 정량화하였다 (압력 안 정화를 허용하는 2분 간격의 기록 후에). 분석된 파라미터는 우심실 수축기 압력 (RVSP), 심박수 (HR) 및 우심 실 압력 상승의 속도 (dP/dt 최대)였다.

[0296] **혈청/조직 수집 및 우심실 비대의 평가**

[0297] 우심실 압력 측정의 완결 후에, 카테터를 제거하고, 각각의 동물을 희생시켰다. 복부를 개방하고, 혈액을 적혈 구용적률 평가 및 혈청 수집을 위해 대정맥으로부터 취출하였다. 이어서 흉강을 개방하고, 우측 폐의 중간엽을 5-0 실크 봉합사로 라이게이션하고, 절제하고, RNA 레이터 (시그마-알드리치, Cat #R0901)에 배치하고, 24시간 후에 -80℃에서 동결시켰다. 심장을 각각의 동물로부터 절제하고, 우심실 (RV)을 좌심실 및 격막 (LV + S)으로 부터 조심스럽게 절단하였다. 심장 조직의 양쪽 조각을 미량천칭 (AJ000, 메틀러) 상에서 별개로 칭량하여 RV 비대의 지수 [RV/(LV + S); 풀톤 지수]를 계산하였다.

[0298] 각각의 치료군으로부터의 동물의 절반은 포스페이트 완충 용액 (PBS, pH 7.4)으로 20-25 mmHg로 관류된 폐를 가 졌고, 이어서 10% 중성-완충 포르말린 (NBF)으로 고정시켰다. 폐를, 조직 프로세싱 및 파라핀 포매 전에, 적어 도 48시간 동안 70% 에탄올에 배치하기 전에 24시간 동안 10% NBF에서 유지하였다. 폐의 관류-고정을 겪지 않 았던 동물에 대해, 우측 하엽을, 절제하고, 칭량하고, 액체 N₂에서 동결시키기 전에 5-0 실크 봉합사로 라이게 이션하였다.

[0299] **결과**

[0300] *그렘린-1 억제제는 수젠5416/저산소상태에서 폐동맥 직경을 회복시켰다.*

[0301] 표 5에 제시된 바와 같이, 마우스 심장 단면의 B-모드 초음파 영상화는 수젠5416/저산소상태에 대한 6-주 노출 이 (정상산소상태 마우스와 비교 시) 염수-치료된 마우스에서 PA CSA를 29%만큼 감소시킨다는 것을 밝혀내었다. 저산소상태에서, 이소형 대조군 항체-치료된 동물에 대한 PA CSA 값은 염수-치료된 동물과 유사하였다. 엔도텔 린 수용체 길항제 보센탄의 사용은 저산소상태 염수-치료된 군보다 ~43% 더 크지만 (유의함) 정상산소상태에서 측정된 것들과는 유사한 PA CSA 값을 초래하였다. 유사하게, 항-그렘린-1 항체의 사용은 이소형 대조군 항체 치료군에서 측정된 값보다 유의하게 더 컸지만 (28%만큼) 정상산소상태 염수-치료된 마우스에서 관찰된 것들과 유사한 PA CSA 값을 초래하였다. 그러나, 보센탄 및 항-그렘린-1 항체 조합의 사용은 PA CSA에 대한 효과가 거 의 없었고 저산소상태에서 염수 또는 이소형 대조군 항체 치료에 대해 발견된 값과 유사하였다.

[0302] 표 5: 연구의 종료 시 치료군의 평균 폐동맥 단면적 (PA CSA), 일회 박출량 및 우심실 심장 박출량

군	조건	치료	PA CSA (mm ²) (Ave±SEM)	일회 박출량 (ul) (Ave±SEM)	심박수 (박동/분) (Ave±SEM)	우심실 심장 박출량 (ml/분) (Ave±SEM)
1	정상압 정상산소상태 + 수젠5416 (20 mg/kg SC, 매주)	염수	1.683±0.063	32.31±2.20	443.0±11.7	14.20±0.93
2	정상압 저산소상태 + 수젠5416 (20 mg/kg SC, 매주)	염수	1.202±0.062 **	23.09±1.61	501.7±22.4	11.43±0.71
3	정상압 저산소상태 + 수젠5416 (20 mg/kg SC, 매주)	보센탄	1.724±0.074 %%%	35.51±3.22 %%	509.7±18.9	17.81±1.46 %%
4	정상압 저산소상태 + 수젠5416 (20 mg/kg SC, 매주)	이소형 대조군 항체	1.226±0.051	21.71±2.39	553.7±19.6	11.81±1.16
5	수젠5416 20 mg/kg SC, 매주 정상압 저산소상태	항- 그램린-1 항체	1.565±0.147 #	30.23±3.71	524.7±18.3	16.19±2.22
6	정상압 저산소상태 + 수젠5416 (20 mg/kg SC, 매주)	항- 그램린-1 항체 + 보센탄	1.227±0.075	23.14±1.62	511.0±14.8	11.92±01.00

[0303]

[0304] 시탁의 다중 비교 시험을 사용한 일원 ANOVA: $P<0.01$ 에 대해 ** vs. 염수-치료된 정상압 정상산소상태; $P<0.01$, 0.001에 대해 %, %%% vs. 염수-치료된 정상압 저산소상태; $P<0.05$ 에 대해 # vs. 이소형 대조군 항체-치료된 정상압 저산소상태.

[0305]

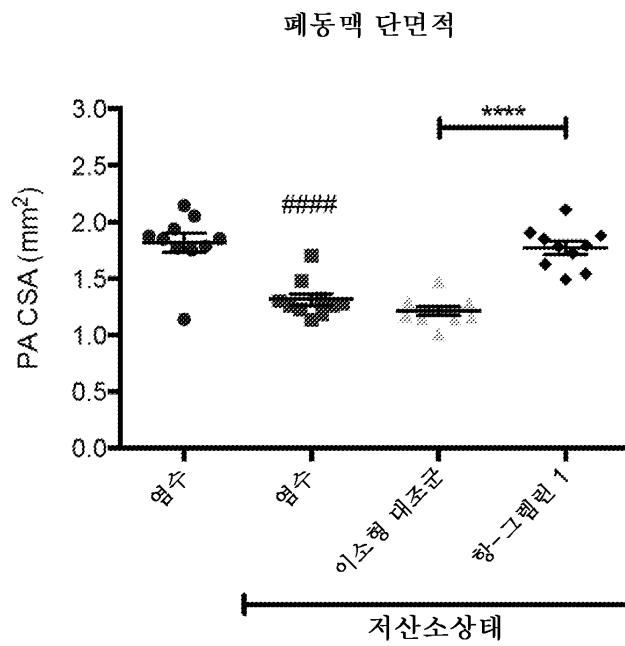
등가물

[0306]

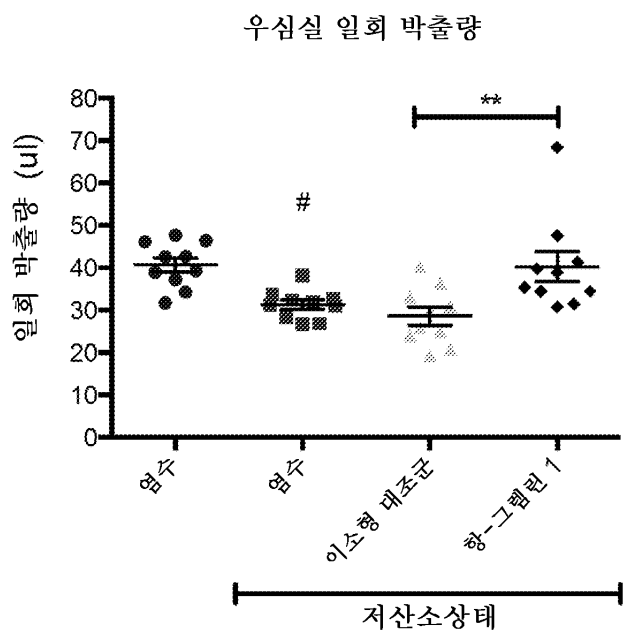
관련 기술분야의 통상의 기술자는, 상용 실험을 넘지 않는 실험을 사용하여, 본원에 기재된 구체적 실시양태 및 방법에 대한 다수의 등가물을 인식하거나, 또는 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 하기 청구범위의 범주에 의해 포괄되는 것으로 의도된다.

도면

도면1a



도면1b



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

<120> ANTI-GREMLIN-1 (GREM1) ANTIBODIES AND METHODS OF USE THEREOF FOR TREATING PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

<130> 118003-28820

<140><141><150> 62/380,562

<151> 2016-08-29

<160> 595

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 1

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagc agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatt atatggaatg atggaagtaa taaatactat 180
gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagcca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaagac acggctgtgt attactgtgc gagagacgga 300
ctggaacctg atgcttttga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ttcttca 357

<210> 2

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 2

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

1 5 10 15

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

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

<210> 3

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 3

ggattcacct tcagcagcta tggc

24

<210> 4

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 4

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly

1 5

<210> 5

<211> 24

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <400> 5
 atatggaatg atggaagtaa taaa 24
 <210> 6
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <400> 6
 Ile Trp Asn Asp Gly Ser Asn Lys
 1 5
 <210> 7
 <211> 36
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <400> 7
 gcgagagacg gactggaacc tgatgctttt gatatc 36
 <210> 8
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <400> 8
 Ala Arg Asp Gly Leu Glu Pro Asp Ala Phe Asp Ile
 1 5 10
 <210> 9
 <211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 9

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcttcttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggtc ccaggtcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggcctccgta cacttttggc 300
caggggacca agctggagat caaa 324

<210> 10

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 10

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Phe
20 25 30

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

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 11

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 11

cagagtgtta gcagcttc 18

<210> 12

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 12

Gln Ser Val Ser Ser Phe

1 5

<210> 13

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 13

gatgcatcc 9

<210> 14

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 14

Asp Ala Ser

1

<210> 15

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 15

cagcagcgta gcaactggcc tccgtacact 30

<210> 16

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 16

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro Tyr Thr

1 5 10

<210> 17

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 17

gaggtgcagc tggctggagtc tgggggcccgc ctggtcaagc ctgggggggc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt acctacagca tgaactgggt ccgccagget 120

ccaggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagtg gtagtagtta catatactac 180

acagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagattcggg 300

agctactact acttcggttt cgacgtctgg ggccaaggga ccacggtcac cgtctcctca 360

<210> 18

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 18

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Gly Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Thr Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Phe Gly Ser Tyr Tyr Tyr Phe Gly Phe Asp Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 19

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 19

ggattcacct tcagtaccta cagc

24

<210> 20

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 20

Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Ser

1 5

<210> 21

<211> 24

<212> DNA

<213>

Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 21

attagtagtg gtagtagtta cata 24

<210> 22

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 22

Ile Ser Ser Gly Ser Ser Tyr Ile

1 5

<210> 23

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 23

gcgagattcg ggagctacta ctacttcggt ttcgacgtc 39

<210> 24

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 24

Ala Arg Phe Gly Ser Tyr Tyr Tyr Phe Gly Phe Asp Val

1 5 10

<210> 25

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 25

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcgagtc gggcattagc aattatttag cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagtgc ctaaactcct gatcttttct gcatccactt tgcaatcagg ggtcccatct 180
cggttcagtg gcagtggatc tgggccagat ttactctca ccgtcagcag cctgcagcct 240

gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaag tataacagtg cccattcgc tticggccct 300
gggaccaaag tggatatcaa a 321

<210> 26

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 26

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

<210> 27

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 27

cagggcatta gcaattat 18

<210> 28

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 28

Gln Gly Ile Ser Asn Tyr

1 5

<210> 29

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 29

tctgcatcc 9

<210> 30

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 30

Ser Ala Ser

1

<210> 31

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 31

caaaagtata acagtgcgcc attcgct

27

<210> 32

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 32

Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Phe Ala

1

5

<210> 33

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 33

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ctggtccagc ctggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agttatagca tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc ataagtagta gtagtaatta cataaactac 180

gcagactcta ttaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactatat 240
ctacaaatga acagcctgag agccgaggat acggctgtgt attactgtgc gagagttaat 300
tgggactacc cctttgactg ctggggccgg ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 34

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 34

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 Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Asn Tyr Ile Asn Tyr Ala Asp Ser Ile

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Val Asn Trp Asp Tyr Pro Phe Asp Cys Trp Gly Arg Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 35

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 35
 ggattcacct tcagtagtta tagc 24
 <210> 36
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <400> 36
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser
 1 5
 <210> 37
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <400> 37
 ataagtagta gtagtaatta cata 24
 <210> 38
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 >
 <223> Synthetic
 <400> 38
 Ile Ser Ser Ser Ser Asn Tyr Ile
 1 5
 <210> 39
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic

<400> 39

gcgagagtta attgggacta cccctttgac tgc 33

<210> 40

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 40

Ala Arg Val Asn Trp Asp Tyr Pro Phe Asp Cys

1 5 10

<210> 41

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 41

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcgagtca ggacattaga cattatttag tctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagttc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaatcagg ggtcccatct 180
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcatctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaag tataacagtg cccattcac tttcggccct 300
gggaccaaag tggatatcaa a 321

<210> 42

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 42

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

1 5 10 15

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

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

<210> 43

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 43

caggacatta gacattat

18

<210> 44

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 44

Gln Asp Ile Arg His Tyr

1 5

<210> 45

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 45

gctgcatcc

9

<210> 46

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 46

Ala Ala Ser

1

<210> 47

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

>

<223> Synthetic

<400> 47

caaaagtata acagtgcgcc attcact

27

<210> 48

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 48

Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Phe Thr

1

5

<210> 49

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 49

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc cgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttttagc agctatgtca tgaactgggt ccgccaggct 120

ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagcggaa gtggtggtag cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gtccaccatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240
ctgcaaatga atagcctgag agccgaggac acggccatat attattgtgc gaaaggggat 300
atagcagcaa ttgtctttga tgcttttgat atctggggcc aaggacagt ggtcacgcgc 360
tcttca 366

<210> 50

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 50

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

115
120
<210> 51
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic
<400> 51

ggattcacct ttagcagcta tgtc 24

<210> 52
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic
<400> 52
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Val
1 5

<210> 53
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic
<400> 53

attagcggaa gtggtggtag caca 24

<210> 54
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> Synthetic
<400> 54

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr

1 5

<210> 55

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 55

gcgaaagggg atatagcagc aattgtcttt gatgcttttg atatc 45

<210> 56

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 56

Ala Lys Gly Asp Ile Ala Ala Ile Val Phe Asp Ala Phe Asp Ile

1 5 10 15

<210> 57

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 57

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtc ggacattagc agctgtttta attggtatca acacaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcacctatt tggaaacagg ggtcccatca 180

aggttcagt gaagtggatc tgggacagat ttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatatta ctgtcaacag tatgataatc tccgtacac ttttgccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 58

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 58

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 59

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 59

caggacatta gcagctgt

18

<210> 60

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 60

Gln Asp Ile Ser Ser Cys

1 5

<210> 61

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 61

gatgcatcc

9

<210> 62

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 62

Asp Ala Ser

1

<210> 63

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

>

<223> Synthetic

<400> 63

caacagtatg ataatctccc gtacact

27

<210> 64

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 64

Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Tyr Thr

1 5

<210> 65

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 65

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc cggggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgtca tgaactgggt ccgccaggct 120

ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagcggaa gtggtggttag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gtccaccatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240

ctgcaaatga atagcctgag agccgaggac acggccatat attattgtgc gaaaggggat 300

atagcagcaa ttgtctttga tgcttttgat atctggggcc aaggacagt ggtcacgcgc 360

tcttca 366

<210> 66

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 66

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Ser Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Lys Gly Asp Ile Ala Ala Ile Val Phe Asp Ala Phe Asp Ile Trp

100 105 110
Gly Gln Gly Thr Val Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 67

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 67

ggattcacct ttagcagcta tgtc

24

<210> 68

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 68

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Val

1 5

<210> 69

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 69

attagcggaa gtggtggtag caca

24

<210> 70

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 70

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr

1

5

<210> 71

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 71

gcgaaagggg atatagcagc aattgtcttt gatgcttttg atatc

45

<210> 72

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 72

Ala Lys Gly Asp Ile Ala Ala Ile Val Phe Asp Ala Phe Asp Ile

1

5

10

15

<210> 73

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 73

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc aggcgagtc ggacattagc agcgctttaa attggtatca acacaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatcctatt tggaaacagg ggtcccatca 180
aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat ttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatattg caacatatta ctgtcaacag tatgataatc tccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 74

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 74

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

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

<210> 75

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 75

caggacatta gcagcgct

18

<210> 76

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 76

Gln Asp Ile Ser Ser Ala

1 5

<210> 77

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 77

gatgcatcc

9

<210> 78

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 78

Asp Ala Ser

1

<210> 79

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

>

<223> Synthetic

<400> 79

caacagtatg ataattctccc gtacact

27

<210> 80

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 80

Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Tyr Thr

1

5

<210> 81

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 81

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtgacaatt atatggcatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cagcgtgtat 240

ctgcaaatga acagtgtgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagacgaa 300

gatttttttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctctctca 348

<210> 82

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 82

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Glu Asp Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 83

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 83

ggattcacct tcagtagcta tggc

24

<210> 84

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 84

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly

1

5

<210> 85

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 85

atatggcatg atggaagtaa taaa

24

<210> 86

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 86

Ile Trp His Asp Gly Ser Asn Lys

1

5

<210> 87

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 87

gcgagagacg aagatttttt tgactac

27

<210> 88

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 88

Ala Arg Asp Glu Asp Phe Phe Asp Tyr

1

5

<210> 89

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 89

gaaattgtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aaaagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagt atcaacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggcctccgta cacttttggc 300
caggggacta agctggagat caaa 324

<210> 90

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 90

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro
85 90 95

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

100

105

<210> 91

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 91

cagagtgtta gtatcaac

18

<210> 92

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 92

Gln Ser Val Ser Ile Asn

1

5

<210> 93

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 93

gatgcatcc

9

<210> 94

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 94

Asp Ala Ser

1

<210> 95

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 95

cagcagtata ataactggcc tccgtacact 30

<210> 96

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 96

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro Tyr Thr

1 5 10

<210> 97

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 97

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc cgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttttagc agctatgtca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagcggaa gtggtggttag cacatcctac 180
gcagactccg tgaagggccg gtccaccatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240

ctgcaaatga atagcctgag agccgaggac acggccgtat attatgtgtc gaaaggggat 300
atagcagcaa ttgtttttga tgcttttgat atctggggcc aagggacaat ggtcacctgc 360
tcttca 366

<210> 98

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 98

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Gly Asp Ile Ala Ala Ile Val Phe Asp Ala Phe Asp Ile Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 99

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 99

ggattcacct ttagcagcta tgtc

24

<210> 100

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 100

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Val

1 5

<210> 101

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 101

attagcggaa gtggtggtag caca

24

<210> 102

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 102

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr

1 5

<210> 103

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 103

gcgaaagggg ataatgcagc aattgttttt gatgcttttg atatc

45

<210> 104

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 104

Ala Lys Gly Asp Ile Ala Ala Ile Val Phe Asp Ala Phe Asp Ile

1 5 10 15

<210> 105

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 105

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtc ggacattagc aactgtttaa attggtatca acacaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcacccattt tggaaacagg gggcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat ttactttca ccatcagaag cctgcagcct 240

gaagattttg caacatatta ctgtcaacag tatgataatc tcccgtacac ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 106

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 106

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 107

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 107

caggacatta gcaactgt 18

<210> 108

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 108

Gln Asp Ile Ser Asn Cys

1 5

<210> 109

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 109

gatgcatcc

9

<210> 110

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 110

Asp Ala Ser

1

<210> 111

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 111

caacagtatg ataatctccc gtacact

27

<210> 112

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 112

Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Tyr Thr

1

5

<210> 113

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 113

gaggtgcact tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc cgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgtca tgaactgggt cgcagggt 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagcggaa gtggtggttag cacatactac 180
 ggagactccg tgaagggccg gtccaccatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240

ctgcaaatga aaagcctgag agccgaggac acggccgtat attattgtgc gaaaggggat 300
 atagcaccaa ttgtctttga tgcttttgat atctggggcc aagggacaat ggtcaccgtc 360
 tcttca 366

<210> 114

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 114

Glu Val His Leu Leu 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 Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Gly Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Gly Asp Ile Ala Pro Ile Val Phe Asp Ala Phe Asp Ile Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 115

<211> 24

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <400> 115
 ggattcacct ttagcagcta tgtc 24
 <210> 116
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <400> 116
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Val
 1 5
 <210> 117
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <400> 117
 attagcggaa gtggtggtag caca 24
 <210> 118
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <400> 118
 Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr
 1 5
 <210> 119
 <211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 119

gcgaaagggg atatagcacc aattgtcttt gatgcttttg atatac 45

<210> 120

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 120

Ala Lys Gly Asp Ile Ala Pro Ile Val Phe Asp Ala Phe Asp Ile

1	5	10	15
---	---	----	----

<210> 121

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 121

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtcg ggacattagc aactgtttaa attggtatca acacaaacca 120

gggaaagccc ctaaactcct gatctacgat gcatcctatt tggaaacagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat ttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatattg caacatatta ctgtcaacag tatgataatc tccgtacac ttttgccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 122

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 122

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 123

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 123

caggacatta gcaactgt 18

<210> 124

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 124

Gln Asp Ile Ser Asn Cys

1 5

<210> 125

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 125

gatgcatcc 9

<210> 126

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 126

Asp Ala Ser

1

<210> 127

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 127

caacagtatg ataatctccc gtacact 27

<210> 128

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 128

Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Tyr Thr

1 5

<210> 129

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 129

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcgagac cctgtccctc 60

acctgcactg tctctgttgg ctccatcagt aattcctact ggagctggat ccggcagccc 120

ccaggaagg gactggagtg gattgggtat atctattaca gtgggaacac caactacaac 180

ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtggacacgt ccaagaacca gtctccctg 240

aagctgagct ctgtgaccgc cgcagacacg gccgtgtatt actgtgcgag agtcaatgac 300

tacagtaatt atgactccta ctattacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 130

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 130

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85

90

95

Arg Val Asn Asp Tyr Ser Asn Tyr Asp Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

100

105

110

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

115

120

<210> 131

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 131

ggtggctcca tcagtaattc ctac

24

<210> 132

<211> 8

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 132

Gly Gly Ser Ile Ser Asn Ser Tyr

1

5

<210> 133

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 133

atctattaca gtgggaacac c

21

<210> 134

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 134

Ile Tyr Tyr Ser Gly Asn Thr

1 5

<210> 135

<211> 54

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 135

gcgagagtca atgactacag taattatgac tcctactatt acggtatgga cgtc 54

<210> 136

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 136

Ala Arg Val Asn Asp Tyr Ser Asn Tyr Asp Ser Tyr Tyr Tyr Gly Met

1 5 10 15

Asp Val

<210> 137

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 137

gccatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtc gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaaactcct gatctatgct gcatccagtt taaaaagtg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gattacaatt accctccgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggacatcaa g 321

<210> 138

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 138

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

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

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

<210> 139

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 139

cagggcatta gaaatgat

18

<210> 140

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 140

Gln Gly Ile Arg Asn Asp

1 5

<210> 141

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 141

gctgcatcc

9

<210> 142

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 142

Ala Ala Ser

1

<210> 143

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 143

ctacaagatt acaattaccc tccgacg

27

<210> 144

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 144

Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Pro Thr

1

5

<210> 145

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 145

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

acctgtgcag cgtctggatt caccitcagt agctttggca tgcactgggt cgcacaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagattccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagaggat 300

aactggaccc gggattactt tgactactgg ggccagggaa cctggtcac cgtctcctca 360

<210> 146

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 146

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

1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser 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 Ile Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Asp Asn Trp Thr Arg Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 147

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 147

ggattcacct tcagtagctt tggc

24

<210> 148

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 148

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly

1 5

<210> 149

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 149

atatggtatg atggaagtaa taaa

24

<210> 150

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 150

Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys

1

5

<210> 151

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 151

gcgagagagg ataactggac ccgggattac ttgactac

39

<210> 152

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 152

Ala Arg Glu Asp Asn Trp Thr Arg Asp Tyr Phe Asp Tyr

1

5

10

<210> 153

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 153

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc aacttcttag cctggtatca acagaagcct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggcctccgct ccctttcggc 300
ggagggacca aggtggagat caaa 324

<210> 154

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 154

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

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

85

90

95

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

100

105

<210> 155

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 155

cagagtgtta gcaacttc

18

<210> 156

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 156

Gln Ser Val Ser Asn Phe

1

5

<210> 157

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 157

gatgcatcc

9

<210> 158

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 158

Asp Ala Ser

1

<210> 159

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 159

cagcagcgta gcaactggcc tccgctccct 30

<210> 160

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 160

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro Leu Pro

1 5 10

<210> 161

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 161

gaggtacaga tggtaggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctagatt cacccttagt aactattgga tgggctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaagcaag atgggagtgaa gaaatactat 180
gtggactctg tgaggggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctctctatat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagggattac 300

gatttttggg ggtcctttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt cccctca 357

<210> 162

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 162

Glu Val Gln Met 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 Arg Phe Thr Leu Ser Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Pro Ser

115

<210> 163

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 163

agattcaccc ttagtaacta ttgg

24

<210> 164

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 164

Arg Phe Thr Leu Ser Asn Tyr Trp

1 5

<210> 165

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 165

ataaagcaag atgggagtga gaaa 24

<210> 166

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 166

Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys

1 5

<210> 167

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 167

gcgagggatt acgatttttg gaggtccttt gactac 36

<210> 168

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 168

Ala Arg Asp Tyr Asp Phe Trp Arg Ser Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 169

<211> 322

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 169

gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacctgtc gggcgagtc ggggtgttagc agctggtag cctggtagc gcagacacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgtt gtatcaagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

agattcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcaacag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag ggtaacagtt tcccgtacac ttttgccag 300
gggaccaagc tggagatcaa ak 322

<210> 170

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 170

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 171

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 171

cagggtgtta gcagctgg 18

<210> 172

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 172

Gln Gly Val Ser Ser Trp

1 5

<210> 173

<211> 9

<212>

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 173

gttgtatca 9

<210> 174

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 174

Val Val Ser

1

<210> 175

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 175

caacagggtg acagtttccc gtacact

27

<210> 176

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

>

<223> Synthetic

<400> 176

Gln Gln Gly Asn Ser Phe Pro Tyr Thr

1

5

<210> 177

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 177

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgctcggatt caccttcagt agctatggca tacactgggt cgcagggt 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatt ctatggtatg atggaagtaa taaatactat 180
gccgactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaaaac cagctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagaaaac 300

tataacgact tgaacttcga tctctggggc cgtggcacc tggtcactgt ctctca 357

<210> 178

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 178

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

1 5 10 15

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Asn Tyr Asn Asp Leu Asn Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 179

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic
 <400> 179
 ggattcacct tcagtagcta tggc 24
 <210> 180
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <400> 180
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
 1 5
 <210> 181
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <400> 181
 ctatggtatg atggaagtaa taaa 24
 <210> 182
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <400> 182
 Leu Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
 1 5
 <210> 183
 <211> 36
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 183

gcgagagaaa actataacga cttgaacttc gatctc 36

<210> 184

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 184

Ala Arg Glu Asn Tyr Asn Asp Leu Asn Phe Asp Leu

1 5 10

<210> 185

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 185

gacatccagt tgaccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggccagtc gggcattagc agttatttag cctggatatca gcacaaacca 120
gggaaagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cggttcagcg gcagtggatc tgggatacaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaaaagtt accctccgtg gacgttcggc 300
caagggacca aggtggaaat caga 324

<210> 186

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 186

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

<210> 187

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 187

cagggcatta gcagttat

18

<210> 188

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 188

Gln Gly Ile Ser Ser Tyr

1 5

<210> 189

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 189

gctgcatcc

9

<210> 190

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 190

Ala Ala Ser

1

<210> 191

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 191

caacagctta aaagttaccc tccgtggacg

30

<210> 192

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 192

Gln Gln Leu Lys Ser Tyr Pro Pro Trp Thr

1

5

10

<210> 193

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 193

gaggtgcagc tgggtggagtc tggaggaggc ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc 60

tcatgtgcag cctctggttt caccgtcagt agcaactaca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagtt atttatagcg gtggtaacac atactacgca 180

gactccgtga agggccgatt caccatctcc agacacaatt ccaagaacac gctgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacacg gccgtgtact actgtgcgcg agatctaggc 300

attaagtctg actattgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

<210> 194

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 194

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
Val	Ser	Ser	Asn

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

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

50	55	60
Gly	Arg	Phe
Thr	Ile	Ser
Arg	His	Asn
Ser	Lys	Asn
Thr	Leu	Tyr
Leu		

65	70	75	80
Gln	Met	Asn	Ser
Leu	Arg	Ala	Glu
Asp	Thr	Ala	Val
Tyr	Tyr	Cys	Ala

85	90	95
Arg	Asp	Leu
Gly	Ile	Lys
Ser	Asp	Tyr
Trp	Gly	Gln
Gly	Thr	Leu
Val		

100	105	110
-----	-----	-----

Thr Val Ser Ser

115

<210> 195

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 195

ggtttcaccg tcagtagcaa ctac

24

<210> 196

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 196

Gly Phe Thr Val Ser Ser Asn Tyr

1

5

<210> 197

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 197

atttatagcg gtggtaacac a

21

<210> 198

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 198

Ile Tyr Ser Gly Gly Asn Thr

1 5

<210> 199

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 199

gcgcgagatc taggcattaa gtctgactat 30

<210> 200

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 200

Ala Arg Asp Leu Gly Ile Lys Ser Asp Tyr

1 5 10

<210> 201

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 201

gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc 60

atcacctgcc gggccagtc gagcattggt actaccttac actggtacca gcagaaacca 120

gatcagtcct caaaactcct catcaagtat gtttcccagt ccctctcagg ggtcccctcg 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcacctca ccatcaatag cctggaagct 240

gaagatgctg caacgtatta ctgtcatcag agtagtagtt tacctggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 202

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 202

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

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

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

<210> 203

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 203

cagagcattg gtactacc

18

<210> 204

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 204

Gln Ser Ile Gly Thr Thr

1 5

<210> 205

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 205

tatgtttcc

9

<210> 206

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 206

Tyr Val Ser

1

<210> 207

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 207

catcagagta gtagtttacc gtggacg

27

<210> 208

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 208

His Gln Ser Ser Ser Leu Pro Trp Thr

1 5

<210> 209

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 209

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcact aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagct atatcatatg atggaactaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagacg attccaagaa cacgctgtgt 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaagagggg 300
actgggtgaag gtttctcctt tgactactgg ggccagggaa cccigtgtcac cgtctcctca 360

<210> 210

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 210

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

Ala Lys Glu Gly Thr Gly Glu Gly Phe Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 211

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 211

ggattcacct tcactaacta tggc 24

<210> 212

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 212

Gly Phe Thr Phe Thr Asn Tyr Gly

1 5

<210> 213

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 213

atatcatatg atggaactaa taaa 24

<210> 214

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 214

Ile Ser Tyr Asp Gly Thr Asn Lys

1 5

<210> 215

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 215

gcgaaagagg ggactggtga aggtttctcc ttgactac 39

<210> 216

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 216

Ala Lys Glu Gly Thr Gly Glu Gly Phe Ser Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 217

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 217

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtea cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggcttagtca gagcctccta catTTtaatg gatacaacta ttTggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct attTgggttc taatcgggcc 180

tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaagtc 240
agcagagtgg aggcTgagga tgtTgggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactcca 300
ttcactttcg gccctgggac caaagtggat atcaaa 336

<210> 218

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 218

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Val

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 219

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 219

cagagcctcc tacattttaa tggatacaac tat

33

<210> 220

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 220

Gln Ser Leu Leu His Phe Asn Gly Tyr Asn Tyr

1

5

10

<210> 221

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 221

ttgggttct

9

<210> 222

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 222

Leu Gly Ser

1

<210> 223

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 223

atgcaagctc tacaaactcc attcact

27

<210> 224

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 224

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Phe Thr

1

5

<210> 225

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 225

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt atctacgaca tgcactgggt ccgccaagct 120

acaggaaaag gtctggagtg ggtctcaggt attggtaatg ctggtgacac atactatgca 180

ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtatatt actgtgcaag agagggtccc 300

aactactact actatggtat ggacgtctgg ggccaaggga ccacggtcac cgtctcctca 360

<210> 226

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 226

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 Ser Ile Tyr
20 25 30

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

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

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

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Glu Gly Pro Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 227

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 227

ggattcacct tcagtatcta cgac

24

<210> 228

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 228

Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr Asp

1

5

<210> 229

<211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <400> 229
 attggtaatg ctggtgacac a 21
 <210> 230
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <400> 230
 Ile Gly Asn Ala Gly Asp Thr
 1 5
 <210> 231
 <211> 42
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <400> 231
 gcaagagagg gtcccaacta ctactactat ggtatggacg tc 42
 <210>
 232
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <400> 232
 Ala Arg Glu Gly Pro Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10
 <210> 233

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 233

```
gccatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgiaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtc gggcattaga gatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt taaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gattacaatt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321
```

<210> 234

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 234

```
Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1           5           10          15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asp Asp

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

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


100	105
<210> 235	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic	
<400> 235	
cagggcatta gagatgat	18
<210> 236	
<211> 6	
<212> PRT	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic	
<400> 236	
Gln Gly Ile Arg Asp Asp	
1 5	
<210> 237	
<211> 9	
<212>	
> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic	
<400> 237	
gctgcatcc	9
<210> 238	
<211> 3	
<212> PRT	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Synthetic	
<400> 238	
Ala Ala Ser	

1

<210> 239

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 239

ctacaagatt acaattaccc gtggacg 27

<210> 240

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

>

<223> Synthetic

<400> 240

Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Trp Thr

1 5

<210> 241

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 241

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg ctcttgatt caccctcacc agttatgata tcaactgggt gcgacaggcc 120

actggacagg ggcttgagtg gatgggatgg atgaacccta agagtggtaa cacagactat 180

gcacaaaagt tcctgggcag agtcaccctg accaggaaca cctccaaaag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt actactgtgc gagaggaaag 300

cagctcgtct ttgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctccgc a 351

<210> 242

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 242

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Lys Gln Leu Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 243

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 243

ggattcacct tcaccagtta tgat

24

<210> 244

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 244

Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr Asp

1 5

<210> 245

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 245

atgaacccta agagtggtaa caca

24

<210> 246

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 246

Met Asn Pro Lys Ser Gly Asn Thr

1 5

<210> 247

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 247

gcgagaggaa agcagctcgt ctttgactac

30

<210> 248

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 248

Ala Arg Gly Lys Gln Leu Val Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 249

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 249

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc aggcgaatca ggacattact aactatttaa attggtatca gaagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 180
aggttcagtg gaagtggata tgggacagat ttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatattg caacatatta ctgtcaacag tatgataatc tccattcac tticggccct 300
gggaccaaag tggatatcaa a 321

<210> 250

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 250

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100 105

<210> 251

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$

<223> Synthetic

<400> 251

caggacatta ctaactat

18

<210> 252

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$

<223> Synthetic

<400> 252

Gln Asp Ile Thr Asn Tyr

1 5

<210> 253

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$

<223> Synthetic

<400> 253

gatgcatcc

9

<210> 254

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 254

Asp Ala Ser

1

<210> 255

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 255

caacagtatg ataatctccc attcact

27

<210> 256

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 256

Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Phe Thr

1

5

<210> 257

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 257

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt tactatagca tgatctgggt ccgccaggct 120

ccaggaagg ggctggagtg ggtctcatcc atcagtagta gtagtagtta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa atcaatgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaggtagt 300
ggctaccctg actactgggg ccaggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

<210> 258

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 258

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

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

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

<210> 259

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 259

ggattcacct tcagttacta tagc

24

<210> 260

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 260

Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr Ser

1 5

<210> 261

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 261

atcagtagta gtagtagtta cata

24

<210> 262

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 262

Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile

1 5

<210> 263

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 263

gcgagaggta gtggctaccc tgactac

27

<210> 264

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 264

Ala Arg Gly Ser Gly Tyr Pro Asp Tyr

1

5

<210> 265

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 265

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcgagtca gggcattaac aattatttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagtgc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tacgatcagg ggtcccatct 180

cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaag tataacagtg cccattcac ttccggccct 300

gggaccaaag tggatatcaa a 321

<210> 266

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 266

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

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

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

<210> 267

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 267

cagggcatta acaattat

18

<210> 268

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 268

Gln Gly Ile Asn Asn Tyr

1 5

<210> 269

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 269

gctgcatcc

9

<210> 270

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 270

Ala Ala Ser

1

<210> 271

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 271

caaaagtata acagtgcctt attcact

27

<210> 272

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 272

Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Phe Thr

1

5

<210> 273

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 273

gaggtacaga tgggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacccttagt aactattgga tgggctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaagcaag atgggagtga gaaatactat 180
gtggactctg tgaggggccc attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgttt attactgtgc gagggattac 300
gatttttga ggtcctttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctctca 357

<210> 274

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 274

Glu	Val	Gln	Met	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	Leu	Ser	Asn	Tyr
				20						25					30

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

Ala	Arg	Asp	Tyr	Asp	Phe	Trp	Arg	Ser	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
				100								105			110
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser									

115

<210> 275

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 275

ggattcaccc ttagtaacta ttgg

24

<210> 276

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 276

Gly Phe Thr Leu Ser Asn Tyr Trp

1

5

<210> 277

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 277

ataaagcaag atgggagtga gaaa

24

<210> 278

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 278

Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys

1 5

<210> 279

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 279

gcgagggatt acgatttttg gaggtccttt gactac 36

<210> 280

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 280

Ala Arg Asp Tyr Asp Phe Trp Arg Ser Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 281

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 281

gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacctgtc gggcgagtc ggggtgtagc agctggtag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaaacc ctaagtcct gatctatgtt gtatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gccgtggatc tgggacagat ttactctca ccatcaacag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttacta ttgtcaacag ggtaacagtt tccgtacac ttttgccag 300

gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 282

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 282

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 283

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 283

cagggtgtta gcagctgg

18

<210> 284

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 284

Gln Gly Val Ser Ser Trp

1 5

<210> 285

<211> 9

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 285

gttgatatcc

9

<210> 286

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 286

Val Val Ser

1

<210> 287

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 287

caacagggtacacagttttcccgtacact

27

<210> 288

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

>

<223> Synthetic

<400> 288

Gln Gln Gly Asn Ser Phe Pro Tyr Thr

1 5

<210> 289

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 289

gaagtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc ttggtacaga ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag ccctcggatt cacgtttgat gattatgcca tgaactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggc attagtggga atagtggtaa cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgt aaaatatata 300

gggcagcagc tggtaggaga ctactttgac tactggggcc aggggaaccct ggtcacgcgc 360
tcctca 366

<210> 290

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 290

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

Val Lys Tyr Ile Gly Gln Gln Leu Val Gln Asp Tyr Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 291

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 291

ggattcacgt ttgatgatta tgcc

24

<210> 292

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 292

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala

1 5

<210> 293

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 293

attagttgga atagtggtaa cata

24

<210> 294

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 294

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Asn Ile

1 5

<210> 295

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 295

gtaaaatata tagggcagca gctggtacag gactactttg actac 45

<210> 296

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 296

Val Lys Tyr Ile Gly Gln Gln Leu Val Gln Asp Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 297

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 297

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc aggcgagtcg ggacattacc aattatttaa attggtatca gcagagacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcattcaatt tggaaagagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggata tgggacatat ttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatattg caatatatta ctgtcaacag tatgataatc tcccgtcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcga a 321

<210> 298

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 298

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Glu

100 105

<210> 299

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 299

caggacatta ccaattat

18

<210> 300

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 300

Gln Asp Ile Thr Asn Tyr

1 5

<210> 301

<211> 9

<212>

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 301

gatgcattc

9

<210> 302

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 302

Asp Ala Phe

1

<210> 303

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 303

caacagtatg ataattctccc gctcact

27

<210> 304

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

>

<223> Synthetic

<400> 304

Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Leu Thr

1

5

<210> 305

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 305

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agtcattggca tgcattgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtc atatggtatg atggaagtaa taaataccat 180

gcagactccg tgaaggccg attcaccatc tacagagaca attccaagaa cacgctggat 240

ctgcaaatga acagcctgag agtcgaggac acggctatgt attactgtgc gagagaagac 300

agtaataacg aagatcttga ctattggggc cagggaaccc tggtcaccgt ttctca 357

<210> 306

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 306

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

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser His
20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr His Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Asp Ser Asn Asn Glu Asp Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 307

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 307

ggattcacct tcagtagtca tggc 24

<210> 308

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 308

Gly Phe Thr Phe Ser Ser His Gly

1 5

<210> 309

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 309

atatggtatg atggaagtaa taaa

24

<210> 310

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 310

Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys

1 5

<210> 311

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 311

gcgagagaag acagtaataa cgaagatctt gactat

36

<210> 312

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 312

Ala Arg Glu Asp Ser Asn Asn Glu Asp Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 313

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 313

```

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgiaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtc gggcattaga aatgatttag gctggtttca gcagaaacca 120
ggaaaagccc ctaagcgct gatctatgtt gcatccaatt tacaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag catagtaatt accctccgtg gacgttcggc 300
caagggacca aggtggaaat caaa                                     324

```

<210> 314

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 314

```

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

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

```

<210> 315

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 315

cagggcatta gaaatgat

18

<210> 316

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 316

Gln Gly Ile Arg Asn Asp

1

5

<210> 317

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 317

gttgcattcc

9

<210> 318

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 318

Val Ala Ser

1

<210> 319

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 319

ctacagcata gtaattacc tccgtggacg 30

<210> 320

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 320

Leu Gln His Ser Asn Tyr Pro Pro Trp Thr

1 5 10

<210> 321

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 321

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt cattttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggaatg atggaagtaa taaatactct 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccgtc tccagggaca attccaagaa caccctgtat 240

ctgcaaatga acagtctgaa agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagacggg 300

gagtgggagg tttttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 322

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 322

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

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

<210> 323

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 323

ggattcattt tcagtagcta tggc

24

<210> 324

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 324

Gly Phe Ile Phe Ser Ser Tyr Gly

1 5

<210> 325

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 325

atatggaatg atggaagtaa taaa

24

<210> 326

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 326

Ile Trp Asn Asp Gly Ser Asn Lys

1 5

<210> 327

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 327

gcgagagacg gggagtggga gggttttgac tac

33

<210> 328

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 328

Ala Arg Asp Gly Glu Trp Glu Val Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 329

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 329

gacatagtga tgacgcagtc tccagtcacc ctgtctgcgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtc gagtggtcga agcaacttag cctggtacca ggagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagttttatta ctgtcagcag tataatgact ggcttcgtg gacgttcggc 300

caagggacca aggtggaaat caaa 324

<210> 330

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 330

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser

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

<210> 331

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 331

cagagtgttc gaagcaac 18

<210> 332

<211> 6

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 332

Gln Ser Val Arg Ser Asn

1 5

<210> 333

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 333

ggtgcatcc 9

<210> 334

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 334

Gly Ala Ser

1

<210> 335

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 335

cagcagtata atgactggcc tccgtggacg

30

<210> 336

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 336

Gln Gln Tyr Asn Asp Trp Pro Pro Trp Thr

1

5

10

<210> 337

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 337

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggctc 60

tcctgcaaag tttccggata caccctcact gaattatcca tgcactgggt gcgacaggct 120

cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt ttgatcctg aagatggtga aacaatctac 180

gcacagaagt tccagggcag actcaccatg accgaggaca catctacaga cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc aacagacgat 300

tacgatattt tgacttctta tccttacaat atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 338

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 338

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Thr Asp Asp Tyr Asp Ile Leu Thr Ser Tyr Pro Tyr Asn Met Asp

100 105 110

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

115 120

<210> 339

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 339

ggatacaccc tcaactgaatt atcc

24

<210> 340

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 340

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser

1 5

<210> 341

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 341

tttgatcctg aagatgggtga aaca

24

<210> 342

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 342

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr

1 5

<210> 343

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 343

gcaacagacg attacgatat ttgacttct tacccttaca atatggacgt c 51

<210> 344

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 344

Ala Thr Asp Asp Tyr Asp Ile Leu Thr Ser Tyr Pro Tyr Asn Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 345

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<

<400> 345

gacatccaga tgaccacgtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattaac aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagt gcatggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cttcaacct 240

gaagattttg gaacttacta ctgtcaacag agtgacagta cccattcac ttteggccct 300

gggaccaaag tggatatcaa a 321

<210> 346

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 346

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

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

<210> 347

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 347

cagagcatta acaactat

18

<210> 348

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 348

Gln Ser Ile Asn Asn Tyr

1 5

<210> 349

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 349

gctgcatcc

9

<210> 350

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 350

Ala Ala Ser

1

<210> 351

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 351

caacagagtg acagtacccc attcact

27

<210> 352

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 352

Gln Gln Ser Asp Ser Thr Pro Phe Thr

1 5

<210> 353

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 353

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa ttattactat 180
gcagcctccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccgagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagactgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300
actggaagta cggaggacta ctttgactac tggggccagg gaacctggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 354

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 354

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

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

<210> 355

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 355

ggattcacct tcagtagcta tggc

24

<210> 356

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 356

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly

1 5

<210> 357

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 357

atatggtatg atggaagtaa ttat

24

<210> 358

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 358

Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Tyr

1 5

<210> 359

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 359

gcgagagagg ggactggaag tacggaggac tactttgact ac 42

<210> 360

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 360

Ala Arg Glu Gly Thr Gly Ser Thr Glu Asp Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 361

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 361

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtc agtggttagc agcttcttag cctggtatca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagtc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggctccgta cacttttggc 300
 caggggacca agctggagat caaa 324

<210> 362

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 362

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

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

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

<210> 363

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 363

cagagtgtta gcagcttc

18

<210> 364

<211> 6

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 364

Gln Ser Val Ser Ser Phe

1 5

<210> 365

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 365

gatgcatcc

9

<210> 366

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 366

Asp Ala Ser

1

<210> 367

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 367

cagcagcgta gcaactggcc tccgtacact 30

<210> 368

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 368

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro Tyr Thr

1 5 10

<210> 369

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 369

caggtccagc tggtagagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg tttccggata caccctcact gaattatcca tgcactgggt gcgacaggct 120
cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt ttgatcctg aagatgggga aacaatctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacatg accgaggaca catctacaga aacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc aacagacgat 300
tacgatattt tgactgatta tccttacaat atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 370

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 370

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

1 5 10 15

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

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

<210> 371

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 371

ggatacaccc tcactgaatt atcc

24

<210> 372

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 372

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser

1 5

<210> 373

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 373

tttgatcctg aagatgggga aaca

24

<210> 374

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 374

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr

1

5

<210> 375

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 375

gcaacagacg attacgatat ttgactgat tacccttaca atatggacgt c

51

<210> 376

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 376

Ala Thr Asp Asp Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Pro Tyr Asn Met Asp

1

5

10

15

Val

<210> 377

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<

400> 377

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtc gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagt ggcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatcttg caacttacta ctgtcaacag agttccagta cccattcac tticggccct 300
gggaccaaag tggatatcaa a 321

<210> 378

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 378

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

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

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100

105

<210> 379

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 379

cagagcatta gcagctat

18

<210> 380

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 380

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

1

5

<210> 381

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 381

gctgcatcc

9

<210> 382

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 382

Ala Ala Ser

1

<210> 383

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 383

caacagagtt ccagtacccc attcact

27

<210> 384

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 384

Gln Gln Ser Ser Ser Thr Pro Phe Thr

1

5

<210> 385

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 385

caggtgcagc tgggtggagtc ggggggaggc ttggtcaaac ctggagggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120

ccaggaagg ggctggagtg ggtttcatac attggtactc gtggtagttc catatactac 180

gcagactctt tgaaggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctactatat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagacca 300

actggaacct cctactttga ctactggggc cagggtaccc tggtcaccgt ctctca 357

<210> 386

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 386

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 387

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 387

ggattcacct tcagtgacta ctac

24

<210> 388

<

211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 388

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr

1 5

<210> 389

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 389

attggtactc gtggtagttc cata

24

<210> 390

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 390

Ile Gly Thr Arg Gly Ser Ser Ile

1 5

<210> 391

<

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 391

gcgagagacc caactggaac ctcctacttt gactac

36

<210> 392

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 392

Ala Arg Asp Pro Thr Gly Thr Ser Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 393

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 393

gaaatagtga tgacacagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtc gagtcttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggtc ccaggtcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttactctca ccatcaacag cctgcagtct 240

gaagactttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggcctccgta cacttttggc 300

caggggacca agctggagat caaa 324

<210> 394

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 394

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Leu Ser Ser Asn

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro
 85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 395

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 395

cagagtctta gcagcaac 18

<210> 396

<211> 6

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 396

Gln Ser Leu Ser Ser Asn

1 5

<210> 397

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 397

ggtgcatcc 9

<210> 398

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 398

Gly Ala Ser

1

<210> 399

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 399

cagcagtata ataaactggcc tccgtacact

30

<210> 400

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 400

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro Tyr Thr

1

5

10

<210> 401

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 401

caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgctcggatt caccttcagt agttatggaa tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcatcatc tccagagaca attccaagaa catgatgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagaagat 300
aactggaact acgcctttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctctca 357

<210> 402

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 402

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Met Met Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Asp Asn Trp Asn Tyr Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 403

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 403

ggattcacct tcagtagtta tgga

24

<210> 404

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 404

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly

1 5

<210> 405

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 405

atatggtatg atggaagtaa taaa

24

<210> 406

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 406

Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys

1 5

<210> 407

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 407

gcgagagaag ataactggaa ctacgccttt gactac 36

<210> 408

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 408

Ala Arg Glu Asp Asn Trp Asn Tyr Ala Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 409

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 409

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtc gagtattagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat tcatccacca gggccactgg aatcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tggaacacaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cactttatta ctgtcagcag tatagtaact ggctccatt cactttcggc 300

cctgggacca aagtggatat caaa 324

<210> 410

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 410

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

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

Glu Asp Phe Ala Leu Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95
Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 411

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 411

cagagtatta gcagcaac

18

<210> 412

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 412

Gln Ser Ile Ser Ser Asn

1 5

<210> 413

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 413

gattcatcc

9

<210> 414

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 414

Asp Ser Ser

1

<210> 415

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 415

cagcagtata gtaactggcc tccattcact

30

<210> 416

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 416

Gln Gln Tyr Ser Asn Trp Pro Pro Phe Thr

1

5

10

<210> 417

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 417

caggtccagc tggtagcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg ttcccgata caccctcact gaattatcca tgcactgggt gcgacaggct 120
 cctggaaaag ggcttgagtg gatgggaggt ttgatcctg aagatggtga gacaatctac 180
 gcacagaagt tccaggacag agtcaccatg accgaggaca catctacaga cacagcctac 240

 atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgt aacagacgat 300
 tacgaaatit tgctgaata tccttacaac atggacgtct ggggccaagg gaccacggctc 360
 accgtctcct ca 372

<210> 418

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 418

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

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

 85 90 95

Val Thr Asp Asp Tyr Glu Ile Leu Pro Glu Tyr Pro Tyr Asn Met Asp

100

105

110

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

115

120

<210> 419

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 419

ggatacaccc tcaactgaatt atcc

24

<210> 420

<211> 8

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 420

Gly Tyr Thr Leu Thr Glu Leu Ser

1

5

<210> 421

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 421

tttgatcctg aagatggtga gaca

24

<210> 422

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 422

Phe Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr

1 5

<210> 423

<211> 51

<212> DNA

<213>

> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 423

gtaacagacg attacgaaat ttgacctgaa tacccttaca acatggacgt c 51

<210> 424

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 424

Val Thr Asp Asp Tyr Glu Ile Leu Pro Glu Tyr Pro Tyr Asn Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 425

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 425

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagt acctatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtgc gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatccgcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agtcacatta cccattcac ttctggccct 300
gggaccaaag tggatatcaa a 321

<210> 426

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 426

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

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

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

<210> 427

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 427

cagagcatta gtacctat 18

<210> 428

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 428

Gln Ser Ile Ser Thr Tyr

1 5

<210> 429

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 429

gctgcatcc

9

<210> 430

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 430

Ala Ala Ser

1

<210> 431

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 431

caacagagtc acattacccc attcact

27

<210> 432

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 432

Gln Gln Ser His Ile Thr Pro Phe Thr

1 5

<210> 433

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 433

gaggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag ccctcggatt cacgtttaat agcttttga tgagctgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaagcagg atggaagtga gaaatactat 180
gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcagtgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgttt attactgtgc gagagatctg 300
gtaacttctt ttgactattg gggccaggga accctgggtca ccgtctctc a 351

<210> 434

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 434

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 Ser Phe

20 25 30

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

Ala Arg Asp Leu Val Thr Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 435

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 435

ggattcacgt ttaatagctt ttgg

24

<210> 436

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 436

Gly Phe Thr Phe Asn Ser Phe Trp

1

5

<210> 437

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic
 <400> 437
 ataaagcagg atggaagtga gaaa 24
 <210> 438
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <400> 438
 Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys
 1 5
 <210> 439
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <400> 439
 gcgagagatc tggtaacttc ttttgactat 30
 <210> 440
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <400> 440
 Ala Arg Asp Leu Val Thr Ser Phe Asp Tyr
 1 5 10
 <210> 441
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 441

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc aggcgagtc ggacattaac aactatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctacgat gcatcctatt tggaaacagg ggtcccatca 180
gggttcagtg gaagtggatc tgggacagat ttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaggatattg caacatatta ctgtcaacag tatgatagtc tcccgtacac ttttgccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 442

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 442

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 443

<211> 18

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <400> 443
 caggacatta acaactat 18
 <210> 444
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <400> 444
 Gln Asp Ile Asn Asn Tyr
 1 5
 <210> 445
 <211> 9
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <400>
 > 445
 gatgcatcc 9
 <210> 446
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <400> 446
 Asp Ala Ser
 1
 <210> 447
 <211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 447

caacagtatg atagtctccc gtacact

27

<210> 448

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 448

Gln Gln Tyr Asp Ser Leu Pro Tyr Thr

1

5

<210> 449

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 449

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgctcggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcgatt atatggtatg atggaagtaa tagatactat 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaggaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gcgagacgag 300

tacggtgact acgactaccc ttttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360

tca

363

<210> 450

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 450

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 451

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 451

ggattcacct tcagtagcta tggc

24

<210> 452

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 452

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly

1 5

<210> 453

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400

> 453

atatggtatg atggaagtaa taga 24

<210> 454

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 454

Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Arg

1 5

<210> 455

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 455

gcgcgagacg agtacggtga ctacgactac ccttttgact ac 42

<210> 456

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<

400> 456

Ala Arg Asp Glu Tyr Gly Asp Tyr Asp Tyr Pro Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 457

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 457

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatactt accctccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaa 324

<210> 458

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 458

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Gly Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

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

65 70 75 80

85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100 105

<210> 459

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$

<223> Synthetic

<400> 459

cagggcatta gaaatgat

18

<210> 460

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$

<223> Synthetic

<400> 460

Gln Gly Ile Arg Asn Asp

1 5

<210> 461

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$

<223> Synthetic

<400> 461

gctgcatcc

9

<210> 462

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 462

Ala Ala Ser

1

<210> 463

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 463

ctacagcata atacttacc tccattcact 30

<210> 464

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 464

Leu Gln His Asn Thr Tyr Pro Pro Phe Thr

1

5

10

<210> 465

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 465

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgcttgatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt cgcaggtt 120

ccaggcaagg ggctggagt ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cagctgtat 240

ctgcaaatga acagtgtgag agccgaggac acggctgtat actactgtgc gagagatgac 300
tacgggtgact ccccggggtt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 466

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 466

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 467

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 467

ggattcacct tcagtaacta tggc

24

<210> 468

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 468

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Gly

1 5

<210> 469

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 469

atatggtatg atggaagtaa taaa

24

<210> 470

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 470

Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys

1 5

<210> 471

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 471

gcgagagatg actacgggtga ctccccgggg ttgactac 39

<210> 472

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 472

Ala Arg Asp Asp Tyr Gly Asp Ser Pro Gly Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 473

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 473

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccaggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcagcttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggtcct catctatgat gcatccacca gggccactgg tatccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttactctca ccatcagcg cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggcctccgtg gacgttcggc 300
caagggacca agtggaat caaa 324

<210> 474

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 474

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Asp Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

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

<210> 475

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 475

cagagtgtta gcagcagc

18

<210> 476

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 476

Gln Ser Val Ser Ser Ser

1 5

<210> 477

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 477

gatgcatcc

9

<210> 478

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 478

Asp Ala Ser

1

<210> 479

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 479

cagcagtata ataactggcc tccgtggacg

30

<210> 480

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 480

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro Trp Thr

1

5

10

<210> 481

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 481

caggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt aactatggca tgcatagggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaggaa aacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctatctt attactgtac gagagacgac 300

tacgggtgact acgactacc ttttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 482

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 482

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Arg Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 483

<211> 24

<212> DNA

<213>

> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 483

ggattcacct tcagtaacta tggc

24

<210> 484

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 484

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Gly

1

5

<210> 485

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 485

atatggtatg atggaagtaa taaa

24

<210> 486

<211> 8

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 486

Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys

1 5

<210> 487

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 487

acgagagacg actacggtga ctacgactac ccttttgact ac 42

<210> 488

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 488

Thr Arg Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Tyr Pro Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 489

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 489

gacatccaga tgacceagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcactggatc tgggacagaa ttactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacaa cataatagtt accctccatt cactttcggc 300

cctgggacca aagtggatat caaa 324

<210> 490

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 490

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Pro

85 90 95

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100 105

<210> 491

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 491

cagggcatta gaaatgat

18

<210> 492

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 492

Gln Gly Ile Arg Asn Asp

1 5

<210> 493

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 493

gctgcatcc

9

<210> 494

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 494

Ala Ala Ser

1

<210> 495

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 495

ctacaacata atagttaccc tccattcact

30

<210> 496

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 496

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Pro Phe Thr

1 5 10

<210> 497

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 497

caggtgcagc tggctggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaagtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgctcggatt caccttcagt cgttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgacgac acggctatgt attactgtgc gagagatgac 300

tacgggtgact ccccggggtt tgacttctgg ggccaggga ccctgggtcac cgtctcctca 360

<210> 498

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 498

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

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

<210> 499

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 499

ggattcacct tcagtcgtta tggc

24

<210> 500

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 500

Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Gly

1 5

<210> 501

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 501

atatggtatg atggaagtaa taaa

24

<210> 502

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 502

Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys

1 5

<210> 503

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 503

gcgagagatg actacggtga ctccccgggg ttgacttc 39

<210> 504

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 504

Ala Arg Asp Asp Tyr Gly Asp Ser Pro Gly Phe Asp Phe

1 5 10

<210> 505

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 505

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccaggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtc agtggttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
 aggttcagtg gactgggctc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
 gaagactttg cactttatta ctgtcagcag tatgatgact ggcctccgtg gacgttcggc 300
 caagggacca aggtggaaat caaa 324

<210> 506

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 506

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

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

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

<210> 507

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 507

cagagtgtta gcagcaac

18

<210> 508

<211> 6

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 508

Gln Ser Val Ser Ser Asn

1 5

<210> 509

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 509

gatgcatcc

9

<210> 510

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 510

Asp Ala Ser

1

<210> 511

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 511

cagcagtatg atgactggcc tccgtggacg 30

<210> 512

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 512

Gln Gln Tyr Asp Asp Trp Pro Pro Trp Thr

1 5 10

<210> 513

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 513

caggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgctctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaggg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtttg atggaagtaa caaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag atccgaggac acggctgtgt attactgtac gagagacgac 300
tacggtgact acgactaccc ttttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 514

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 514

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

1 5 10 15

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

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

<210> 515

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 515

ggattcacct tcagtaacta tggc

24

<210> 516

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 516

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Gly

1 5

<210> 517

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 517

atatggtttg atggaagtaa caaa

24

<210> 518

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 518

Ile Trp Phe Asp Gly Ser Asn Lys

1

5

<210> 519

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 519

acgagagacg actacggtga ctacgactac ccttttgact ac

42

<210> 520

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 520

Thr Arg Asp Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Tyr Pro Phe Asp Tyr

1

5

10

<210> 521

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 521

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcgctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc cgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacag tataatactt accctccatt cactttcggc 300

cctgggacca aagtggatat caaa 324

<210> 522

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 522

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

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

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

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

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

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

85 90 95
Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100 105

<210> 523
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <400> 523
 cagggcatta gaaatgat 18
 <210> 524
 <211> 6
 <212> PRT
 <213>
 Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <400> 524
 Gln Gly Ile Arg Asn Asp
 1 5
 <210> 525
 <211> 9
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <400> 525
 gctgcatcc 9
 <210> 526
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> Synthetic
 <400> 526
 Ala Ala Ser
 1

<210> 527

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 527

ctacagtata atacttaccc tccattcact 30

<210> 528

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 528

Leu Gln Tyr Asn Thr Tyr Pro Pro Phe Thr

1 5 10

<210> 529

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 529

caggtgcagc tggctggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgctcggatt caccttcagt gcctatggca tgcactgggt ccgccagggt 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga atagactgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatgac 300

tacggtgact ccccggggtt tgaccactgg ggccaggga ccttggtcac tgtctcctca 360

<210> 530

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 530

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 531

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 531

ggattcacct tcagtccta tggc

24

<210> 532

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<

<223> Synthetic

<400> 532

Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr Gly

1 5

<210> 533

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 533

atatggtatg atggaagtaa taaa

24

<210> 534

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 534

Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys

1 5

<210> 535

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 535

gcgagagatg actacggtga ctccccgggg ttgaccac

39

<210> 536

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 536

Ala Arg Asp Asp Tyr Gly Asp Ser Pro Gly Phe Asp His

1 5 10

<210> 537

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 537

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcgagtag cctggtatca gcagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct ctgtatggt gcatccacca gggccactgg tatccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttactctca ccatcagcag cctgcagtct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tatagtaact ggctccgtg gacgttcggc 300

caagggacca aggtggaat caaa 324

<210> 538

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 538

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Glu

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95

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

<210> 539

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 539

cagagtgtta gcagcgag 18

<210> 540

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 540

Gln Ser Val Ser Ser Glu

1 5

<210> 541

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 541

ggtgcatcc 9

<210> 542

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 542

Gly Ala Ser

1

<210> 543

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 543

cagcagtata gtaactggcc tccgtggacg

30

<210> 544

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 544

Gln Gln Tyr Ser Asn Trp Pro Pro Trp Thr

1

5

10

<210> 545

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 545

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt acctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatt atatggtatg atggaagtaa ttactactat 180

gcagactccg tgaaggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagaggac 300

aggaatgatg tttttgatat ctggggccaa gggacaatgg tcaccgtctc ttca 354

<210> 546

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 546

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 547

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 547

ggattcacct tcagtaccta tggc

24

<210> 548

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 548

Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Gly

1

5

<210> 549

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 549

atatggtatg atggaagtaa ttac

24

<210> 550

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 550

Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Tyr

1

5

<210> 551

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 551

gcgagagagg acaggaatga tgtttttgat atc

33

<210> 552

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 552

Ala Arg Glu Asp Arg Asn Asp Val Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 553

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 553

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcttcttag cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat tcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag ctagcaact ggcctccgat caccttcggc 300
caaggacac gactggagat taaa 324

<210> 554

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 554

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Phe

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Asp Ser Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Ser Asn Trp Pro Pro

85 90 95

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

100 105

<210> 555

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 555

cagagtgtta gcagcttc

18

<210> 556

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 556

Gln Ser Val Ser Ser Phe

1 5

<210> 557

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 557

gattcatcc

9

<210> 558

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 558

Asp Ser Ser

1

<210> 559

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 559

cagcagctta gcaactggcc tccgatacc

30

<210> 560

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 560

Gln Gln Leu Ser Asn Trp Pro Pro Ile Thr

1

5

10

<210> 561

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 561

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtggtt actactggac ctggatccgc 120
cagcaccagc ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct attacagtgg gagcacctac 180
tacaaccctt cctcaagag tcgagttacc atgtcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240

tccctgaagc tgagctctgt gactgcccg gacacggccg tgtattactg tgcgagacta 300
ctggattttg actactgggg ccagggaacc ctggtcactg tctcctca 348

<210> 562

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 562

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Leu Leu Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 563

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 563

ggtggctcca tcagcagtg tggttactac

30

<210> 564

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 564

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr

1

5

10

<210> 565

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 565

atctattaca gtgggagcac c

21

<210> 566

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 566

Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr

1 5

<210> 567

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 567

gcgagactac tggattttga ctac 24

<210>

568

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 568

Ala Arg Leu Leu Asp Phe Asp Tyr

1 5

<210> 569

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 569

gccatccaga tgacceagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcact 60

atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt taaaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tggcagagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg cctcttatta ctgtctacaa gatcacaatt acccgctcac tttcggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 570

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 570

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Ser Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp His Asn Tyr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 571

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 571

cagggcatta gaaatgat

18

<210> 572

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 572

Gln Gly Ile Arg Asn Asp

1 5

<210> 573

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400

> 573

gctgcatcc

9

<210> 574

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 574

Ala Ala Ser

1

<210> 575

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 575

ctacaagatc acaattaccc gctcact

27

<210> 576

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 576

Leu Gln Asp His Asn Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 577

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 577

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggagac gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgctcggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggaatg ggtggcaatt atatggaatg atggaagtaa taaatactat 180
acagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cactctatat 240
ctgcaaatga atggcctgag agccgaggac acggctatat attactgtgc gcgagatcag 300
gaccagtttg actactgggg ccaggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

<210> 578

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 578

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

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

<210> 579

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$

<223> Synthetic

<400> 579

ggattcacct tcagtagcta tggc

24

<210> 580

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$

<223> Synthetic

<400> 580

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly

1 5

<210> 581

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

 $\langle 220 \rangle$

<223> Synthetic

<400> 581

atatggaatg atggaagtaa taaa

24

<210> 582

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 582

Ile Trp Asn Asp Gly Ser Asn Lys

1 5

<210> 583

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 583

gcgcgagatc aggaccagtt tgactac

27

<210> 584

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 584

Ala Arg Asp Gln Asp Gln Phe Asp Tyr

1 5

<210>

> 585

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 585

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctctctgca gggccagtc gagtattagc acaaacttag cctggtaccg gcagaaacct 120

ggccaggctc cccggctcct catctatgat gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tatagtaact ggcctccgta cacttttggc 300
 caggggacca agctggagat caaa 324

<210> 586

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 586

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

<210> 587

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 587

cagagtatta gcacaaac 18

<210> 588

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 588

Gln Ser Ile Ser Thr Asn

1 5

<210> 589

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 589

gatgcatcc 9

<210> 590

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 590

Asp Ala Ser

1

<210> 591

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 591

cagcagtata gtaactggcc tccgtacact 30

<210> 592

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 592

Gln Gln Tyr Ser Asn Trp Pro Pro Tyr Thr

1 5 10

<210> 593

<211> 555

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 593

atgagccgca cagcctacac ggtgggagcc ctgcttctcc tcttggggac cctgctgccg 60

gtgctgaag ggaaaaagaa aggggcccaa ggtgccatcc ccccgccaga caaggcccag 120

cacaatgact cagagcagac tcagtcgccc cagcagcctg gctccaggaa cggggggcgg 180

ggccaagggc ggggcactgc catgcccggg gaggaggtgc tggagtccag ccaagaggcc 240

ctgcatgtga cggagcgcaa atacctgaag cgagactggt gcaaaacca gccgcttaag 300

cagaccatcc acgaggaagg ctgcaacagt cgcacatca tcaaccgctt ctgttacggc 360

cagtgcact ctttctacat cccagggcac atccggaagg aggaaggttc ctttcagtcc 420

tgctccttct gcaagcccaa gaaattcact accatgatgg tcacactcaa ctgccctgaa 480

ctacagccac ctaccaagaa gaagagagtc acacgtgtga agcagtgtcg ttgcatatcc 540

atcgatttgg attaa 555

<210> 594

<211> 184

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 594

Met Ser Arg Thr Ala Tyr Thr Val Gly Ala Leu Leu Leu Leu Gly

1 5 10 15

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

20 25 30
Ile Pro Pro Pro Asp Lys Ala Gln His Asn Asp Ser Glu Gln Thr Gln
35 40 45

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

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

Arg Cys Ile Ser Ile Asp Leu Asp
180

<210> 595

<211> 184

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic

<400> 595

Met Ser Arg Thr Ala Tyr Thr Val Gly Ala Leu Leu Leu Leu Leu Gly
1 5 10 15
Thr Leu Leu Pro Ala Ala Glu Gly Lys Lys Lys Gly Ser Gln Gly Ala
20 25 30

Ile Pro Pro Pro Asp Lys Ala Gln His Asn Asp Ser Glu Gln Thr Gln
 35 40 45

Ser Pro Gln Gln Pro Gly Ser Arg Asn Arg Gly Arg Gly Gln Gly Arg
 50 55 60

Gly Thr Ala Met Pro Gly Glu Glu Val Leu Glu Ser Ser Gln Glu Ala
 65 70 75 80

Leu His Val Thr Glu Arg Lys Tyr Leu Lys Arg Asp Trp Cys Lys Thr
 85 90 95

Gln Pro Leu Lys Gln Thr Ile His Glu Glu Gly Cys Asn Ser Arg Thr
 100 105 110

Ile Ile Asn Arg Phe Cys Tyr Gly Gln Cys Asn Ser Phe Tyr Ile Pro
 115 120 125

Arg His Ile Arg Lys Glu Glu Gly Ser Phe Gln Ser Cys Ser Phe Cys
 130 135 140

Lys Pro Lys Lys Phe Thr Thr Met Met Val Thr Leu Asn Cys Pro Glu
 145 150 155 160

Leu Gln Pro Pro Thr Lys Lys Lys Arg Val Thr Arg Val Lys Gln Cys
 165 170 175

Arg Cys Ile Ser Ile Asp Leu Asp
 180