



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0125037
(43) 공개일자 2021년10월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/18 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/18 (2013.01)
A61P 25/28 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2021-7028112
(22) 출원일자(국제) 2020년02월07일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년09월01일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/017357
(87) 국제공개번호 WO 2020/163817
국제공개일자 2020년08월13일
(30) 우선권주장
62/803,334 2019년02월08일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
프로테나 바이오사이언시즈 리미티드
아일랜드 디02 티804 더블린 2 그랜드 캐널 도크
랜즈 블록 씨 77 서 존 로저슨즈 키
(72) 발명자
돌란 3세 필립 제임스
미국 캘리포니아주 94404 포스터 시티 622 에지워
터 불러바드 넘버303
니자르 탈로찬 에스.
미국 캘리포니아주 94563 오리다 712 아이언바크
코트
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인아주김장리

전체 청구항 수 : 총 116 항

(54) 발명의 명칭 타우 인식 항체

(57) 요약

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

대표도 - 도1a

	10	20	30	40
마우스 9F5 VH	E V Q L Q Q S G A E L V R P G A S V K L S C T A S G F N I K D D Y M N W V K Q R			40
IGHV1-69-2*01	E V Q L V Q S G A E V K K P G A T V K I S C K V S G Y T F T D Y Y M H W V Q Q A			40
AAN16432_H	E V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K V S G Y T L T E L S M H W V R Q A			40
2RCS_H	Q V Q L Q Q S G A E L V K P G A S V K L S C T A S G F N I K D T Y M H W V K Q R			40
hu9F5VHv1	Q V Q L Q Q S G A E L V K P G A S V K L S C T A S G F N I K D D Y M N W V K Q R			40
hu9F5VHv2	E V Q L Q Q S G A E L V K P G A T V K I S C T A S G F N I K D D Y M N W V K Q R			40
hu9F5VHv3	E V Q L Q Q S G A E L V K P G A T V K I S C T A S G F N I K D D Y M N W V K Q R			40
hu9F5VHv4	E V Q L Q Q S G A E L V K P G A T V K I S C K A S G F T I K D D Y M N W V K Q R			40
hu9F5VHv5	E V Q L Q Q S G A E L V K P G A T V K I S C K A S G F T I K D D Y M N W V K Q R			40
hu9F5VHv6	E V Q L Q Q S G A E L V K P G A T V K I S C K A S G F T I K D D Y M N W V K Q A			40
hu9F5VHv7	E V Q L V Q S G A E V K K P G A T V K I S C K A S G F N I K D D Y M N W V R Q A			40
hu9F5VHv8	E V Q L V Q S G A E V K K P G A T V K I S C K A S G F N I K D D Y M N W V R Q A			40
	50	60	70	80
마우스 9F5 VH	P E R G L E W I G W I D P E N G D T E Y A S K F Q G K A T M T A D T S S N T A Y			80
IGHV1-69-2*01	P G K G L E W M G L V D P E D G E T I Y A E K F Q G R V T I T A D T S T D T A Y			80
AAN16432_H	P G K G L E W M G G F D P E D G E T I Y A Q K F Q G R V T M T E D T S T D T A Y			80
2RCS_H	P E Q G L E W I G R I D P A N G N T K Y D P K F Q G K A T I T A D T S S N T A Y			80
hu9F5VHv1	P E Q G L E W I G W I D P E N G D T E Y A S K F Q G K A T M T A D T S S N T A Y			80
hu9F5VHv2	P E Q G L E W I G W I D P E N G D T E Y A S K F Q G K A T M T A D T S T N T A Y			80
hu9F5VHv3	P E Q G L E W I G W I D P E N G D T E Y A S K F Q G R A T M T A D T S T N T A Y			80
hu9F5VHv4	P E Q G L E W I G W I D P E N G D T E Y A S K F Q G R A T M T A D T S T N T A Y			80
hu9F5VHv5	P E K G L E W I G W V D P E D G E T E Y A S K F Q G R A T M T A D T S T D T A Y			80
hu9F5VHv6	P E K G L E W M G W V D P E D G E T E Y A S K F Q G R A T M T A D T S T D T A Y			80
hu9F5VHv7	P G K G L E W I G W V D P E D G E T E Y A S K F Q G R A T M T A D T S T D T A Y			80
hu9F5VHv8	P G K G L E W I G W V D P E N G D T E Y A S K F Q G R A T M T A D T S T D T A Y			80

(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)

C07K 2317/24 (2013.01)

C07K 2317/76 (2013.01)

C07K 2317/92 (2013.01)

(72) 발명자

알렉산더 스베틀라나

미국 캘리포니아주 94087 서니베일 913 홀렌벡 애
비뉴

바버 로빈

미국 캘리포니아주 94598 월넛 크릭 250 노르망디
레인

탐 스티븐 제드

미국 캘리포니아주 94002 벨몬트 1909 아버 애비뉴

(30) 우선권주장

62/813,124 2019년03월03일 미국(US)

62/855,434 2019년05월31일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

인간 타우에 대한 결합에 대하여 항체 9F5와 경쟁하는 단리된 단클론성 항체.

청구항 2

제1항에 있어서, 중쇄 CDR-H3은 서열번호 10을 포함하는 아미노산 서열을 갖는, 항체.

청구항 3

제1항에 있어서, 중쇄 CDR-H1은 서열번호 8을 포함하는 아미노산 서열을 갖는, 항체.

청구항 4

제2항에 있어서, 상기 경쇄 CDR인 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3은 각각 서열번호 12, 13 및 14를 포함하는 아미노산 서열을 갖는, 항체.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 중쇄 CDR-H1은 서열번호 8을 포함하는 아미노산 서열을 갖는, 항체.

청구항 6

제1항에 있어서, 인간 타우 상에서 9F5와 동일한 에피토프에 결합되는, 항체.

청구항 7

제1항에 있어서, 단클론성 항체 9F5의 3개의 경쇄 CDR 및 3개의 중쇄 CDR을 포함하되 9F5는 서열번호 7을 포함하는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 11을 포함하는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 특징으로 하는 마우스 항체인, 항체.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 3개의 중쇄 CDR인 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3은, H28 위치가 N 또는 T에 의해 점유될 수 있고, H51 위치가 I 또는 V에 의해 점유될 수 있고, H54 위치가 N 또는 D에 의해 점유될 수 있고, 그리고 H56 위치가 D 또는 E에 의해 점유될 수 있는 것을 제외하고 카바트/쵸티아 복합에 의해 정의된 바와 같고(각각 서열번호 8, 9 및 10), 3개의 경쇄 CDR인 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3은, L27b 위치가 L, D, T 또는 Q에 의해 점유되고, L27c 위치가 L, D, G, S, E, T, N, A, P 또는 I에 의해 점유되고, L30 위치가 I, Y, E, K, G 또는 Q에 의해 점유될 수 있고, L31 위치가 T, N 또는 G에 의해 점유될 수 있고, L33 위치가 L, N, T, S, R 또는 G에 의해 점유되고, L51 위치가 M, G, E, D, K 또는 I에 의해 점유될 수 있고, L54 위치가 L, R, G 또는 T에 의해 점유될 수 있고, L89 위치가 A 또는 G에 의해 점유되고, L92 위치가 L, D, E, G, Q, T 또는 I에 의해 점유되고, 그리고 L93 위치가 E 또는 G에 의해 점유되는 것을 제외하고, 카바트/쵸티아 복합에 의해 정의된 바와 같은(각각 서열번호 12, 13 및 14), 항체.

청구항 9

제8항에 있어서, CDR-H1은 서열번호 50을 포함하는 아미노산 서열을 갖는, 항체.

청구항 10

제8항에 있어서, CDR-H2는 서열번호 51을 포함하는 아미노산 서열을 갖는, 항체.

청구항 11

제8항에 있어서, CDR-H2는 서열번호 52를 포함하는 아미노산 서열을 갖는, 항체.

청구항 12

제8항에 있어서, CDR-L1은 서열번호 53, 서열번호 54 및 서열번호 172 내지 193 중 어느 하나를 포함하는 아미노산 서열을 갖는, 항체.

청구항 13

제8항에 있어서, CDR-L2는 서열번호 55 및 서열번호 194 내지 205 중 어느 하나를 포함하는 아미노산 서열을 갖는, 항체.

청구항 14

제8항에 있어서, CDR-L3은 서열번호 206 내지 213 중 어느 하나를 포함하는 아미노산 서열을 갖는, 항체.

청구항 15

제8항에 있어서, CDR-H1은 서열번호 50을 포함하는 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2는 서열번호 51을 포함하는 아미노산 서열을 갖는, 항체.

청구항 16

제8항에 있어서, CDR-L1은 서열번호 53을 포함하는 아미노산 서열을 갖고, CDR-L2는 서열번호 55을 포함하는 아미노산 서열을 갖는, 항체.

청구항 17

제8항에 있어서, CDR-L1은 서열번호 54을 포함하는 아미노산 서열을 갖고, CDR-L2는 서열번호 55을 포함하는 아미노산 서열을 갖는, 항체.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 인간화 항체인, 항체.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 인간화 성숙 중쇄 가변 영역은 9F5의 3개의 카뎃 중쇄 CDR(서열번호 40, 서열번호 9 및 서열번호 10)을 포함하고, 상기 인간화 성숙 경쇄 가변 영역은 9F5의 3개의 카뎃 경쇄 CDR(서열번호 12 내지 14)을 포함하는, 인간화 항체.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 15 내지 22 및 서열번호 109 내지 129 중 어느 하나와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 갖는 인간화 성숙 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 23 내지 29, 서열번호 61 내지 108, 및 서열번호 130 내지 171 중 어느 하나와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 갖는 인간화 성숙 경쇄 가변 영역을 포함하는, 인간화 항체.

청구항 21

제20항에 있어서, VH 영역 내 이하의 위치 중 적어도 하나는 명시된 바와 같은 아미노산에 의해 점유되되: H1은 Q 또는 E에 의해 점유되고, H5는 Q 또는 V에 의해 점유되고, H11은 L 또는 V에 의해 점유되고, H12는 V 또는 K에 의해 점유되고, H17은 S 또는 T에 의해 점유되고, H20은 L 또는 I에 의해 점유되고, H23은 T 또는 K에 의해 점유되고, H28은 N 또는 T에 의해 점유되고, H38은 K, R 또는 Q에 의해 점유되고, H40은 R 또는 A에 의해 점유되고, H42는 E 또는 G에 의해 점유되고, H43은 Q 또는 K에 의해 점유되고, H48은 I 또는 M에 의해 점유되고, H51은 I 또는 V에 의해 점유되고, H54는 N 또는 D에 의해 점유되고, H56은 D 또는 E에 의해 점유되고, H66은 K 또는 R에 의해 점유되고, H69는 I 또는 M에 의해 점유되고, H75는 S 또는 T에 의해 점유되고, H76은 N 또는 D에 의해 점유되고, H79는 Y, Q, D, N 또는 G에 의해 점유되고, H80은 L, M, P, D, G, 또는 E에 의해 점유되고, H81은 Q 또는 E에 의해 점유되고, H82는 L, P, K, R, E 또는 N에 의해 점유되고, H82a는 S 또는 G에 의해 점유

되고, H82c는 L, G, D 또는 S에 의해 점유되고, H83은 T 또는 R에 의해 점유되고, H93은 A 또는 T에 의해 점유되고, H94는 S 또는 T에 의해 점유되고, H108은 T 또는 L에 의해 점유되고, H109는 L 또는 V에 의해 점유되는, 인간화 항체.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 VH 영역 내 제공된 H1, H5, H11, H12, H17, H20, H23, H38, H42, H43, H66, H69, H75, H80, H81, H83, H93, H94, H108 및 H109 위치는 각각 E, V, V, K, T, I, K, Q, G, K, R, M, T, M, E, R, T, T, L 및 V에 의해 점유되는, 인간화 항체.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 중쇄 가변 영역은 서열번호 127의 아미노산 서열을 포함하는, 인간화 항체.

청구항 24

제21항에 있어서, 상기 VH 영역 내 제공된 H1, H5, H11, H12, H17, H20, H23, H38, H42, H43, H66, H69, H75, H80, H81, H83, H93, H94, H108 및 H109 위치는 각각 E, V, V, K, T, I, K, K, E, K, R, M, T, M, E, R, T, T, L 및 V에 의해 점유되는, 인간화 항체.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 중쇄 가변 영역은 서열번호 128의 아미노산 서열을 포함하는, 인간화 항체.

청구항 26

제20항에 있어서, VL 영역 내 이하의 위치 중 적어도 하나는 명시된 바와 같은 아미노산에 의해 점유되되: L3은 V 또는 Q이고, L7은 A 또는 S이고, L8은 A 또는 P이고, L9는 F 또는 L이고, L11은 N 또는 L이고, L15는 L 또는 P이고, L17은 T 또는 E이고, L18은 S 또는 P이고, L27b는 L, D, T 또는 Q이고, L27c는 L, D, G, S, E, T, N, A, P 또는 I이고, L30은 I, Y, E, K, G이고, L31은 T, N 또는 G이고, L33은 L, N, T, S, R 또는 G이고, L37은 L, Q, G 또는 I이고, L39는 R 또는 K이고, L51은 M, G, E, D, K 또는 I이고, L54는 R, G 또는 T이고, L60은 N 또는 D이고, L64는 G 또는 S이고, L66은 E 또는 G이고, L73은 L, P, 또는 G이고, L74는 R 또는 K이고, L75는 I, D, P, Q, 또는 G이고, L76은 S, P, 또는 G이고, L77은 R 또는 D이고, L78은 V, R, D, E, P, K, G 또는 Q이고, L85는 V 또는 G이고, L86은 Y 또는 T이고, L89는 A 또는 G, L92는 L, D, E, G, Q, T 또는 I이고, L93은 E 또는 G이고, L100은 G 또는 Q인, 인간화 항체.

청구항 27

제21항에 있어서, 상기 VL 영역 내 제공된 L3Q, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는 Q, S, Q, G, R 및 I에 의해 점유되는, 인간화 항체.

청구항 28

제21항에 있어서, 상기 VL 영역 내 제공된 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는 각각 Q, S, Q, G, T 및 I에 의해 점유되는, 인간화 항체.

청구항 29

제21항에 있어서, 상기 VL 영역 내 제공된 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는 각각 Q, G, Q, G, R 및 I에 의해 점유되는, 인간화 항체.

청구항 30

제21항에 있어서, 상기 VL 영역 내 제공된 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는 각각 Q, D, Q, G, R 및 I에 의해 점유되는, 인간화 항체.

청구항 31

제21항에 있어서, 상기 VL 영역 내 제공된 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는 각각 Q, D, Q, K, R 및 I에

의해 점유되는, 인간화 항체.

청구항 32

제21항에 있어서, 상기 VL 영역 내 제공된 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는 각각 Q, G, Q, K, R 및 I에 의해 점유되는, 인간화 항체.

청구항 33

제21항에 있어서, 상기 VL 영역 내 제공된 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는 각각 Q, G, G, G, R 및 I에 의해 점유되는, 인간화 항체.

청구항 34

제21항에 있어서, 상기 VL 영역 내 제공된 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는 각각 Q, G, G, G, R 및 G에 의해 점유되는, 인간화 항체.

청구항 35

제21항에 있어서, 상기 VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는 Q, G, G, G, T 및 I에 의해 점유되는, 인간화 항체.

청구항 36

제21항에 있어서, 상기 VL 영역 내 제공된 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는 각각 Q, S, G, G, T 및 I에 의해 점유되는, 인간화 항체.

청구항 37

제21항에 있어서, 상기 VL 영역 내 제공된 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는 각각 Q, D, G, G, R 및 I에 의해 점유되는, 인간화 항체.

청구항 38

제21항에 있어서, 상기 VL 영역 내 제공된 L3, L37, L51, L54 및 L92 위치는 각각 Q, Q, G, R 및 I에 의해 점유되는, 인간화 항체.

청구항 39

제21항에 있어서, 상기 VL 영역 내 제공된 L3, L27c, L51, L54 및 L92 위치는 각각 Q, S, G, R 및 I에 의해 점유되는, 인간화 항체.

청구항 40

제21항에 있어서, 상기 VL 영역 내 제공된 L3, L27c, L37, L54 및 L92 위치는 각각 Q, S, Q, R 및 I에 의해 점유되는, 인간화 항체.

청구항 41

제21항에 있어서, 상기 VL 영역 내 제공된 L3, L27c, L37, L51 및 L92 위치는 각각 Q, S, Q, G 및 I에 의해 점유되는, 인간화 항체.

청구항 42

제21항에 있어서, 상기 VL 영역 내 제공된 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는 각각 Q, G, G, G, R 및 I에 의해 점유되는, 인간화 항체.

청구항 43

제20항에 있어서, 상기 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 15 내지 22 및 서열번호 109 내지 129 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖고, 상기 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 23 내지 29, 서열번호 61 내지 108, 및 서열번호

130 내지 171 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖는, 인간화 항체.

청구항 44

제43항에 있어서, 상기 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 127의 아미노산 서열을 갖고, 상기 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 149의 아미노산 서열을 갖는, 인간화 항체.

청구항 45

제43항에 있어서, 상기 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 127의 아미노산 서열을 갖고, 상기 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 142의 아미노산 서열을 갖는, 인간화 항체.

청구항 46

제43항에 있어서, 상기 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 127의 아미노산 서열을 갖고, 상기 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 159의 아미노산 서열을 갖는, 인간화 항체.

청구항 47

제43항에 있어서, 상기 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 127의 아미노산 서열을 갖고, 상기 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 148의 아미노산 서열을 갖는, 인간화 항체.

청구항 48

제43항에 있어서, 상기 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 127의 아미노산 서열을 갖고, 상기 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 137의 아미노산 서열을 갖는, 인간화 항체.

청구항 49

제43항에 있어서, 상기 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 127의 아미노산 서열을 갖고, 상기 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 145의 아미노산 서열을 갖는, 인간화 항체.

청구항 50

제43항에 있어서, 상기 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 127의 아미노산 서열을 갖고, 상기 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 136의 아미노산 서열을 갖는, 인간화 항체.

청구항 51

제43항에 있어서, 상기 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 127의 아미노산 서열을 갖고, 상기 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 138의 아미노산 서열을 갖는, 인간화 항체.

청구항 52

제44항에 있어서, 상기 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 127의 아미노산 서열을 갖고, 상기 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 158의 아미노산 서열을 갖는, 인간화 항체.

청구항 53

제43항에 있어서, 상기 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 127의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 143의 아미노산 서열을 갖는, 인간화 항체.

청구항 54

제43항에 있어서, 상기 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 127의 아미노산 서열을 갖고, 상기 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 144의 아미노산 서열을 갖는, 인간화 항체.

청구항 55

제43항에 있어서, 상기 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 127의 아미노산 서열을 갖고, 상기 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 133의 아미노산 서열을 갖는, 인간화 항체.

청구항 56

제43항에 있어서, 상기 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 127의 아미노산 서열을 갖고, 상기 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 160의 아미노산 서열을 갖는, 인간화 항체.

청구항 57

제43항에 있어서, 상기 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 127의 아미노산 서열을 갖고, 상기 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 161의 아미노산 서열을 갖는, 인간화 항체.

청구항 58

제43항에 있어서, 상기 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 127의 아미노산 서열을 갖고, 상기 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 139의 아미노산 서열을 갖는, 인간화 항체.

청구항 59

제43항에 있어서, 상기 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 128의 아미노산 서열을 갖고, 상기 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 168의 아미노산 서열을 갖는, 인간화 항체.

청구항 60

제1항에 있어서, 단클론성 항체 10C12의 3개의 경쇄 CDR 및 3개의 중쇄 CDR을 포함하되, 10C12는 서열번호 7을 포함하는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 11을 포함하는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 특징으로 하는 마우스 항체인, 항체.

청구항 61

제60항에 있어서, 상기 항체는 인간화 항체인, 항체.

청구항 62

제61항에 있어서, 상기 인간화 성숙 중쇄 가변 영역은 10C12의 3개의 카뎃 중쇄 CDR(서열번호 40, 서열번호 9 및 서열번호 10)을 포함하고, 상기 인간화 성숙 경쇄 가변 영역은 10C12의 3개의 카뎃 경쇄 CDR(서열번호 12 내지 14)을 포함하는, 인간화 항체.

청구항 63

제60항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 214 내지 215 중 어느 하나와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 갖는 인간화 성숙 중쇄 가변 영역 및 서열번호 216 내지 217 중 어느 하나와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 갖는 인간화 성숙 경쇄 가변 영역을 포함하는, 인간화 항체.

청구항 64

제63항에 있어서, VH 영역 내 이하의 위치 중 적어도 하나는 명시된 바와 같은 아미노산에 의해 점유되되: H1은 Q 또는 E에 의해 점유되고, H24는 A에 의해 점유되고, H48은 I에 의해 점유되고, H67은 A에 의해 점유되고, H69는 M에 의해 점유되고, H93은 T에 의해 점유되고, H94는 T에 의해 점유되는, 인간화 항체.

청구항 65

제64항에 있어서, 제공된 H1, H24, H48, H67, H69, H93 및 H94 위치는 각각 E, A, I, A, M, T 및 T에 의해 점유되는, 인간화 항체.

청구항 66

제63항에 있어서, VL 영역 내 이하의 위치 중 적어도 하나는 명시된 바와 같은 아미노산에 의해 점유되되: L64는 S이고, L104는 V 또는 L인, 인간화 항체.

청구항 67

제66항에 있어서, 상기 VL 영역 내 L64 및 L104 위치는 각각 S 및 L에 의해 점유되는, 인간화 항체.

청구항 68

제63항에 있어서, 상기 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 214 내지 215 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖고, 상기 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 216 내지 217 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖는, 인간화 항체.

청구항 69

제5항에 있어서, 단클론성 항체 12C4의 3개의 경쇄 CDR 및 3개의 중쇄 CDR을 포함하되, 12C4는 서열번호 219를 포함하는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 11을 포함하는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 특징으로 하는 마우스 항체인, 항체.

청구항 70

제69항에 있어서, 상기 항체는 인간화 항체인, 항체.

청구항 71

제70항에 있어서, 상기 인간화 성숙 중쇄 가변 영역은 12C4의 3개의 카바트 중쇄 CDR(서열번호 40, 서열번호 220 및 서열번호 10)을 포함하고, 상기 인간화 성숙 경쇄 가변 영역은 12C4의 3개의 카바트 경쇄 CDR(서열번호 12 내지 14)을 포함하는, 인간화 항체.

청구항 72

제69항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 221 내지 222 중 어느 하나와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 갖는 인간화 성숙 중쇄 가변 영역 및 서열번호 223 내지 224 중 어느 하나와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 갖는 인간화 성숙 경쇄 가변 영역을 포함하는, 인간화 항체.

청구항 73

제72항에 있어서, 상기 VH 영역 내 이하의 위치 중 적어도 하나는 명시된 바와 같은 아미노산에 의해 점유되되: H1은 Q 또는 E에 의해 점유되고, H48은 M 또는 I에 의해 점유되고, H93은 A 또는 T에 의해 점유되고, H94는 R 또는 T에 의해 점유되는, 인간화 항체.

청구항 74

제73항에 있어서, 상기 VH 영역 내 제공된 H1, H48, H93 및 H94 위치는 각각 E, I, T 및 T에 의해 점유되는, 인간화 항체.

청구항 75

제72항에 있어서, 상기 VL 영역 내 위치는 명시된 바와 같은 아미노산에 의해 점유되되: L64는 G 또는 S이고, L104는 V 또는 L인, 인간화 항체.

청구항 76

제75항에 있어서, 상기 VL 영역 내 제공된 L64 및 L104 위치는 각각 S 및 L에 의해 점유되는, 인간화 항체.

청구항 77

제72항에 있어서, 상기 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 221 내지 222 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖고, 상기 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 223 내지 224 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖는, 인간화 항체.

청구항 78

제2항에 있어서, 단클론성 항체 17C12의 3개의 경쇄 CDR 및 3개의 중쇄 CDR을 포함하되 17C12는 서열번호 225을 포함하는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 228을 포함하는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 특징으로 하는 마우스 항체인, 항체.

청구항 79

제78항에 있어서, 상기 항체는 인간화 항체인, 인간화 항체.

청구항 80

제79항에 있어서, 상기 인간화 성숙 중쇄 가변 영역은 17C12의 3개의 카바트 중쇄 CDR(서열번호 40, 서열번호 227 및 서열번호 10)을 포함하고, 상기 인간화 성숙 경쇄 가변 영역은 17C12의 3개의 카바트 경쇄 CDR(서열번호 229 내지 231)을 포함하는, 인간화 항체.

청구항 81

제78항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 232 내지 233 중 어느 하나와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 갖는 인간화 성숙 중쇄 가변 영역 및 서열번호 234 내지 235 중 어느 하나와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 갖는 인간화 성숙 경쇄 가변 영역을 포함하는, 인간화 항체.

청구항 82

제81항에 있어서, VH 영역 내 이하의 위치 중 적어도 하나는 명시된 바와 같은 아미노산에 의해 점유되되: H1은 Q 또는 E에 의해 점유되고, H2는 I에 의해 점유되고, H24는 A에 의해 점유되고, H48은 I, H67은 A에 의해 점유되고, H69는 M에 의해 점유되고, H93은 T에 의해 점유되고, H94는 T에 의해 점유되고, H108은 T 또는 L에 의해 점유되고, H113은 R 또는 S에 의해 점유되는, 인간화 항체.

청구항 83

제82항에 있어서, 상기 VH 영역 내 제공된 H1, H2, H24, H48, H67, H69, H93, H94, H108 및 H113 위치는 각각 E, I, A, I, A, M, T, T, L 및 S에 의해 점유되는, 인간화 항체.

청구항 84

제81항에 있어서, 상기 VL 영역 내 이하의 위치 중 적어도 하나는 명시된 바와 같은 아미노산에 의해 점유되되: L2는 V에 의해 점유되고, L36은 L에 의해 점유되고, L43은 P 또는 S에 의해 점유되는, 인간화 항체.

청구항 85

제84항에 있어서, 상기 VL 영역 내 제공된 L2, L36 및 L43 위치는 각각 V, L 및 S에 의해 점유되는, 인간화 항체.

청구항 86

제81항에 있어서, 상기 성숙 중쇄 가변 영역 서열번호 232 내지 233 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖고, 상기 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 234 내지 235 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖는, 인간화 항체.

청구항 87

제1항에 있어서, 단클론성 항체 14H3의 3개의 경쇄 CDR 및 3개의 중쇄 CDR을 포함하되 14H3은 서열번호 240을 포함하는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 244을 포함하는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 특징으로 하는 마우스 항체인, 항체.

청구항 88

제87항에 있어서, 상기 3개의 중쇄 CDR인 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3은, H35B 위치가 G 또는 S에 의해 점유될 수 있는 것을 제외하고 카바트/쇼티아 복합에 의해 정의된 바와 같고(각각 서열번호 241, 242 및 243), 3개의 경쇄 CDR인 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3은 카바트/쇼티아 복합에 의해 정의된 바와 같은(각각 서열번호 245, 246 및 247), 항체.

청구항 89

제88항에 있어서, CDR-H1은 서열번호 277을 포함하는 아미노산 서열을 갖는, 항체.

청구항 90

제87항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 인간화 항체인, 항체.

청구항 91

제90항에 있어서, 상기 인간화 성숙 중쇄 가변 영역은 14H3의 3개의 카뎃 중쇄 CDR(서열번호 265, 서열번호 242 서열번호 243)을 포함하고, 상기 인간화 성숙 경쇄 가변 영역은 14H3의 3개의 카뎃 경쇄 CDR(서열번호 245 내지 247)을 포함하는, 인간화 항체.

청구항 92

제87항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 248 내지 249 중 어느 하나와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 갖는 인간화 성숙 중쇄 가변 영역 및 서열번호 250 내지 251 중 어느 하나와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 갖는 인간화 성숙 경쇄 가변 영역을 포함하는, 인간화 항체.

청구항 93

제92항에 있어서, 상기 VH 영역 내 이하의 위치 중 적어도 하나는 명시된 바와 같은 아미노산에 의해 점유되되: H35B는 S에 의해 점유되고, H108은 M 또는 L에 의해 점유되고, H113은 L 또는 S에 의해 점유되는, 인간화 항체.

청구항 94

제93항에 있어서, 상기 VH 영역 내 제공된 H35B, H108 및 H113 위치는 각각 S, L 및 S에 의해 점유되는, 인간화 항체.

청구항 95

제92항에 있어서, 상기 VL 영역 내 이하의 위치 중 적어도 하나는 명시된 바와 같은 아미노산에 의해 점유되되: L2는 V이고, L7은 T 또는 S이고, L37은 L 또는 Q이고, L87은 F이고, L100은 G 또는 Q이고, L104는 V 또는 L인, 인간화 항체.

청구항 96

제95항에 있어서, 상기 VL 영역 내 제공된 L2, L7, L37, L87, L100 및 L104 위치는 각각 V, S, Q, F, Q 및 L에 의해 점유되는, 인간화 항체.

청구항 97

제92항에 있어서, 상기 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 248 내지 249 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖고, 상기 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 250 내지 251 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖는, 인간화 항체.

청구항 98

제1항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서, 무손상 항체인, 항체.

청구항 99

제1항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서, 결합 단편인, 항체.

청구항 100

제1항 내지 제99항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아이소타입은 인간 IgG1인, 항체.

청구항 101

제18 내지 59항, 제61 내지 68항, 제70 내지 77항, 제79 내지 86항 및 제90 내지 100항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 성숙 경쇄 가변 영역은 경쇄 불변 영역에 융합되고, 상기 성숙 중쇄 가변 영역은 중쇄 불변 영역에 융합되는, 인간화 항체.

청구항 102

제101항에 있어서, 상기 중쇄 불변 영역은 천연 인간 중쇄 불변 영역에 대해서 Fc γ 수용체에 대한 저감된 결합을 갖는 천연 인간 중쇄 불변 영역의 돌연변이체 형태인, 인간화 항체.

청구항 103

제1항 내지 제99항 및 제101항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아이소타입은 인간 IgG2 또는 IgG4 아이소타입인, 항체.

청구항 104

제1항 내지 제103항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 항체 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 105

제1항 내지 제104항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 항체의 중쇄 및/또는 경쇄를 암호화하는 핵산.

청구항 106

마우스 항체를 인간화하는 방법으로서,

(a) 하나 이상의 엑셉터 항체를 선택하는 단계;

(b) 보유될 상기 마우스 항체의 아미노산 잔기를 식별하는 단계;

(c) 마우스 항체 중쇄의 CDR을 포함하는 인간화 중쇄를 암호화하는 핵산 및 마우스 항체 경쇄의 CDR을 포함하는 인간화 경쇄를 암호화하는 핵산을 합성하는 단계; 및

(d) 숙주 세포에서 상기 핵산을 발현시켜 인간화 항체를 생산하는 단계

를 포함하되; 상기 마우스 항체는 9F5이되, 9F5는 서열번호 7의 성숙 중쇄 가변 영역 및 서열번호 11의 성숙 경쇄 가변 영역을 특징으로 하고,

상기 마우스 항체는 10C12이되, 10C12는 서열번호 7의 성숙 중쇄 가변 영역 및 서열번호 11의 성숙 경쇄 가변 영역을 특징으로 하고,

상기 마우스 항체는 2D11이되, 2D11은 서열번호 7의 성숙 중쇄 가변 영역 및 서열번호 11의 성숙 경쇄 가변 영역을 특징으로 하고,

상기 마우스 항체는 12C4이되, 12C4는 서열번호 219의 성숙 중쇄 가변 영역 및 서열번호 11의 성숙 경쇄 가변 영역을 특징으로 하고,

상기 마우스 항체는 17C12이되, 17C12는 서열번호 225의 성숙 중쇄 가변 영역 및 서열번호 228의 성숙 경쇄 가변 영역을 특징으로 하고,

상기 마우스 항체는 14H3이되, 14H3은 서열번호 240의 성숙 중쇄 가변 영역 및 서열번호 244의 성숙 경쇄 가변 영역을 특징으로 하는, 방법.

청구항 107

타우-매개 아밀로이드증을 갖거나 이를 발병시킬 위험이 있는 대상체에서 타우의 응집을 저해 또는 저감시키는 방법으로서, 상기 대상체에게 제1항 내지 제104항 중 어느 한 항의 항체의 유효 요법을 투여함으로써, 상기 대상체에서 타우의 응집을 저해 또는 저감시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 108

대상체에서 타우-관련 질환을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 제1항 내지 제104항 중 어느 한 항의 항체의 유효 요법을 투여함으로써, 질환을 치료 또는 예방하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 109

제108항에 있어서, 상기 타우-관련 질환은 알츠하이머병, 다운 증후군, 경증 인지 장애(mild cognitive impairment), 원발성 연령-관련 타우병증(primary age-related tauopathy), 뇌염후 파킨슨증(postencephalitic

parkinsonism), 외상후 치매 또는 권투선수 치매, 픽병, C형 니만-픽병(type C Niemann-Pick disease), 핵상 마비(supranuclear palsy), 전두측두엽 치매(frontotemporal dementia), 전측두엽 변성, 은친화성 입자병(argyrophilic grain disease), 구상 신경교 타우병증(globular glial tauopathy), 근위축성 축삭경화증(amyotrophic lateral sclerosis)/팜의 파킨슨성 치매 복합증(parkinsonism dementia complex of Guam), 피질 기저핵 변성(corticobasal degeneration: CBD), 루이소체 치매(dementia with Lewy bodies), 알츠하이머병의 루이소체 변이체(Lewy body variant of Alzheimer disease: LBVD), 만성 외상성 뇌병증(chronic traumatic encephalopathy: CTE), 구상 신경교 타우병증(globular glial tauopathy: GGT), 파킨슨병 또는 진행성 핵상 마비(progressive supranuclear palsy: PSP)인, 방법.

청구항 110

제109항에 있어서, 상기 타우-관련 질환은 알츠하이머병인, 방법.

청구항 111

타우 응집 또는 침착과 연관된 질환을 갖거나 또는 이의 위험이 있는 대상체에서 타우 단백질 침착물을 검출하는 방법으로서, 제1항 내지 제104항 중 어느 한 항에 의해 규정된 항체를 대상체에게 투여하는 단계 및 상기 대상체에서 타우에 결합된 항체를 검출하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 112

잔기(Q/E)IVYK(S/P)(서열번호 56)로 이루어진 펩타이드에 특이적으로 결합하는 단리된 단클론성 항체.

청구항 113

잔기 QIVYKP(서열번호 57)로 이루어진 펩타이드에 특이적으로 결합하는 단리된 단클론성 항체.

청구항 114

잔기 EIVYKSP(서열번호 58)로 이루어진 펩타이드에 특이적으로 결합하는 단리된 단클론성 항체.

청구항 115

잔기 EIVYKS(서열번호 277)로 이루어진 펩타이드에 특이적으로 결합하는 단리된 단클론성 항체.

청구항 116

대상체에서 타우-관련 질환을 치료 또는 예방하는 방법으로서, 항체 9F5, 10C12, 2D11, 12C4, 17C12 또는 14H3 이 특이적으로 결합하는 서열번호 1의 최대 20개의 인접한 아미노산의 타우 펩타이드를 포함하는 면역원을 투여하는 단계를 포함하되, 상기 펩타이드는 상기 대상체에서 타우에 특이적으로 결합하는 항체의 형성을 유도하는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2019년 2월 8일자로 출원된 미국 특허 출원 제62/803,334호, 2019년 3월 3일자로 출원된 미국 특허 출원 제62/813,124호 및 2019년 5월 31일자로 출원된 미국 특허 출원 제62/855,434호의 35 USC 119(e)하의 이익을 주장하며 이들의 각각은 모든 목적을 위해 그들의 전문이 참조에 의해 인용된다.

[0003] 서열목록에 대한 참조

[0004] 2020년 2월 7일자로 작성된 파일명 2020_02_07_542496WO_SEQLIST.txt로 기록된 서열목록은 3560 킬로바이트이고 참조에 의해 본 명세서에 인용된다.

배경 기술

[0005] 타우(tau)는 인산화된 형태로 존재할 수 있는 널리 공지된 인간 단백질이다(예를 들어, 문헌[Goedert, Proc.

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

[0006] 타우는 플라크와 함께 알츠하이머병에 특징적인 특징인 신경섬유 매듭의 주요 구성성분이다. 매듭은 80nm의 규칙적인 주기성으로 나선 방식으로 감긴 쌍으로 발생하는 직경 10nm로 측정되는 비정상 피브릴을 구성한다. 신경섬유 매듭 내의 타우는 분자에서 특정한 부위에 부착된 포스페이트기에 의해 비정상적으로 인산화(과인산화)된다. 신경섬유 매듭의 몇몇 관여는 알츠하이머병에서 내후각 피질의 II층 뉴런, 해마의 CA1 및 해마 이행부 영역, 편도체 및 신피질의 더 깊은 층(III층, V층 및 표피 VI층)에서 보인다. 과인산화된 타우는 또한 신경망 분해를 촉진할 수 있는 미세소관 어셈블리를 방해하는 것으로 보고되었다.

[0007] 타우 포함(tau inclusion)은 알츠하이머병, 전측두엽 변성(frontotemporal lobar degeneration), 진행성 핵상 마비(progressive supranuclear palsy) 및 픽병(Pick's disease)을 포함하는 몇몇 신경퇴행성 질환의 한정하는 신경병리학의 부분이다.

발명의 내용

[0008] 일 양상에 있어서, 본 발명은 인간 타우에 대한 결합에 대하여 항체 9F5와 경쟁하는 단리된 단클론성 항체를 제공한다. 몇몇 이러한 항체에서, 중쇄 CDR-H3은 서열번호 10의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 이러한 항체에서, 중쇄 CDR-H1은 서열번호 8을 포함하는 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 이러한 항체에서, 경쇄 CDR인 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3은 각각 서열번호 12, 13 및 14를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 이러한 몇몇 항체에서, 중쇄 CDR-H1은 서열번호 8을 포함하는 아미노산 서열을 갖는다. 이러한 몇몇 항체는 인간 타우 상에서 9F5와 동일한 에피토프에 결합한다.

[0009] 이러한 몇몇 항체는 단클론성 항체 9F5의 3개의 경쇄 CDR 및 3개의 중쇄 CDR을 포함하고, 여기서 9F5는 서열번호 7을 포함하는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 11을 포함하는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 특징으로 하는 마우스 항체이다.

[0010] 몇몇 이러한 항체에서, 3개의 중쇄 CDR인 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3은, H28 위치가 N 또는 T에 의해 점유될 수 있고, H51 위치가 I 또는 V에 의해 점유될 수 있고, H54 위치가 N 또는 D에 의해 점유될 수 있고, H56 위치가 D 또는 E에 의해 점유될 수 있는 것을 제외하고, 카바트/쥬티아 복합(각각 서열번호 8, 9 및 10)에 의해 정의되고, 3개의 경쇄 CDR인 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3은, L27b 위치가 L, D, T 또는 Q에 의해 점유되고, L27c 위치가 L, D, G, S, E, T, N, A, P 또는 I에 의해 점유되고, L30 위치가 I, Y, E, K, G 또는 Q에 의해 점유될 수 있고, L31 위치가 T, N 또는 G에 의해 점유될 수 있고, L33 위치가 L, N, T, S, R 또는 G에 의해 점유되고, L51 위치가 M, G, E, D, K 또는 I에 의해 점유될 수 있고, L54 위치가 L, R, G 또는 T에 의해 점유될 수 있고, L89 위치가 A 또는 G에 의해 점유되고, L92 위치가 L, D, E, G, Q, T 또는 I에 의해 점유되고, L93 위치가 E 또는 G에 의해 점유되는 것을 제외하고, 카바트/쥬티아 복합(각각 서열번호 12, 13 및 14)에 의해 정의된 바와 같다.

[0011] 몇몇 항체에서, CDR-H1은 서열번호 50을 포함하는 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, CDR-H2는 서열번호 51을 포함하는 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, CDR-H2는 서열번호 52를 포함하는 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, CDR-L1은 서열번호 53, 서열번호 54 및 서열번호 172 내지 193 중 어느 하나를 포함하는 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, CDR-L2는 서열번호 55 및 서열번호 194 내지 205 중 어느 하나를 포함하는 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, CDR-L3은 서열번호 206 내지 213 중 어느 하나를 포함하는 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, CDR-H1은 서열번호 50을 포함하는 아미노산 서열을 갖고, CDR-H2는 서열번호 51을 포함하는 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, CDR-L1은 서열번호 53을 포함하는 아미노산 서열을 갖고 CDR-L2는 서열번호 55를 포함하는 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, CDR-L1은 서열번호 54를 포함하는 아미노산 서열을 갖고, CDR-L2는 서열번호 55를 포함하는 아미노산 서열을 갖는다.

[0012] 몇몇 항체는 9F5, 또는 이의 키메라, 베니어(veneered) 또는 인간화 형태이다. 몇몇 항체에서, 가변 중쇄는 인간 서열과 85% 동일성 이상을 갖는다. 몇몇 항체에서, 가변 경쇄는 인간 서열과 85% 동일성 이상을 갖는다. 몇몇 항체에서, 가변 중쇄 및 가변 경쇄의 각각은 인간 생식세포계열 서열과 85% 동일성 이상을 갖는다. 몇몇 항체는 인간화 항체이다.

- [0013] 몇몇 항체는 인간 타우에 특이적으로 결합하는 인간화 또는 키메라 9F5 항체이고, 여기서 9F5는 서열번호 7의 성숙 중쇄 가변 영역 및 서열번호 11의 성숙 경쇄 가변 영역을 특징으로 하는 마우스 항체이다. 몇몇 항체는 9F5의 3개의 중쇄 CDR을 포함하는 인간화 성숙 중쇄 가변 영역 및 9F5의 3개의 경쇄 CDR을 포함하는 인간화 성숙 경쇄 가변 영역을 포함한다. 몇몇 항체에서, CDR은 카뎀, 초티아, 카뎀/초티아 복합, AbM 및 접촉의 군으로부터 선택된 정의의 것이다.
- [0014] 몇몇 항체에서, 인간화 성숙 중쇄 가변 영역은 9F5의 3개의 카뎀/초티아 복합 중쇄 CDR(서열번호 8 내지 10)을 포함하고, 인간화 성숙 경쇄 가변 영역은 9F5의 3개의 카뎀/초티아 복합 경쇄 CDR(서열번호 12 내지 14)을 포함한다. 몇몇 항체에서, 인간화 성숙 중쇄 가변 영역은 9F5의 3개의 카뎀 중쇄 CDR(서열번호 40, 서열번호 9 및 서열번호 10)을 포함하고, 인간화 성숙 경쇄 가변 영역은 9F5의 3개의 카뎀 경쇄 CDR(서열번호 12 내지 14)을 포함한다. 몇몇 항체에서, 인간화 성숙 중쇄 가변 영역은 9F5의 3개의 초티아 중쇄 CDR(서열번호 41, 서열번호 42 및 서열번호 10)을 포함하고, 인간화 성숙 경쇄 가변 영역은 9F5의 3개의 초티아 경쇄 CDR(서열번호 12 내지 14)을 포함한다. 몇몇 항체에서, 인간화 성숙 중쇄 가변 영역은 9F5의 3개의 AbM 중쇄 CDR(서열번호 8, 서열번호 43 및 서열번호 10)을 포함하고, 인간화 성숙 경쇄 가변 영역은 9F5의 3개의 AbM 경쇄 CDR(서열번호 12 내지 14)을 포함한다. 몇몇 항체에서, 인간화 성숙 중쇄 가변 영역은 9F5의 3개의 접촉 중쇄 CDR(서열번호 44 내지 46)을 포함하고, 인간화 성숙 경쇄 가변 영역은 9F5의 3개의 접촉 경쇄 CDR(서열번호 47 내지 49)을 포함한다.
- [0015] 예를 들어, 항체는 인간화 항체, 베니어 항체 또는 키메라 항체일 수 있다.
- [0016] 이러한 몇몇 항체는 서열번호 15 내지 22 및 서열번호 109 내지 129 중 어느 하나와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 갖는 인간화 성숙 중쇄 가변 영역 및 서열번호 23 내지 29, 서열번호 61 내지 108, 및 서열번호 130 내지 171 중 어느 하나와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 갖는 인간화 성숙 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0017] 몇몇 항체에서, VH 영역 내 이하의 위치 중 적어도 하나는 명시된 바와 같은 아미노산에 의해 점유된다: H1은 E에 의해 점유되고, H17은 T에 의해 점유되고, H20은 I에 의해 점유되고, H69는 M에 의해 점유되고, H75는 T에 의해 점유되고, H93은 T에 의해 점유되고, H94는 T에 의해 점유되고, H109는 V에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, H1, H17, H20, H69, H75, H94 및 H109 위치는 각각 E, T, I, M, T, T, T 및 V에 의해 점유된다.
- [0018] 몇몇 항체에서, VH 영역 내 이하의 위치 중 적어도 하나는 명시된 바와 같은 아미노산에 의해 점유된다: H66은 R에 의해 점유되고, H81은 E에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, H66 및 H81 위치는 각각 R 및 E에 의해 점유된다.
- [0019] 몇몇 항체에서, VH 영역 내 이하의 위치 중 적어도 하나는 명시된 바와 같은 아미노산에 의해 점유된다: H23은 I에 의해 점유되고, H83은 R에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, H23 및 H83 위치는 각각 K 및 R에 의해 점유된다.
- [0020] 몇몇 항체에서, VH 영역 내 이하의 위치 중 적어도 하나는 명시된 바와 같은 아미노산에 의해 점유된다: H43은 K에 의해 점유되고, H51은 V에 의해 점유되고, H76은 D에 의해 점유되고, M80은 M에 의해 점유되고, H108은 L에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, H43, H51, H76, H80 및 H108 위치는 각각 K, V, D, M 및 L에 의해 점유된다.
- [0021] 몇몇 항체에서, VH 영역 내 H28 위치는 T에 의해 점유된다.
- [0022] 몇몇 항체에서, VH 영역 내 이하의 위치 중 적어도 하나는 명시된 바와 같은 아미노산에 의해 점유된다: H54는 D에 의해 점유되고, H56은 E에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, H54 및 H56 위치는 각각 D 및 E에 의해 점유된다.
- [0023] 몇몇 항체에서, VH 영역 내 H40 위치는 A에 의해 점유된다.
- [0024] 몇몇 항체에서, VH 영역 내 이하의 위치 중 적어도 하나는 명시된 바와 같은 아미노산에 의해 점유된다: H5는 V에 의해 점유되고, H11은 V에 의해 점유되고, H12는 K에 의해 점유되고, H38은 R에 의해 점유되고, H42는 G에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, H5, H11, H12, H38 및 H42 위치는 각각 V, V, K, R 및 G에 의해 점유된다.
- [0025] 몇몇 항체에서, VH 영역 내 이하의 위치 중 적어도 하나는 명시된 바와 같은 아미노산에 의해 점유된다: H1은 Q 또는 E에 의해 점유되고, H5는 Q 또는 V에 의해 점유되고, H11은 L 또는 V에 의해 점유되고, H12는 V 또는 K에 의해 점유되고, H17은 S 또는 T에 의해 점유되고, H20은 L 또는 I에 의해 점유되고, H23은 T 또는 K에 의해 점유되고, H28은 N 또는 T에 의해 점유되고, H38은 K, R 또는 Q에 의해 점유되고, H40은 R 또는 A에 의해 점유되고, H42은 E 또는 G에 의해 점유되고, H43은 Q 또는 K에 의해 점유되고, H48은 I 또는 M에 의해 점유되고, H51은 I 또는 V에 의해 점유되고, H54는 N 또는 D에 의해 점유되고, H56은 D 또는 E에 의해 점유되고, H66은 K 또는

는 R에 의해 점유되고, H69는 I 또는 M에 의해 점유되고, H75는 S 또는 T에 의해 점유되고, H76은 N 또는 D에 의해 점유되고, H79는 Y, Q, D, N 또는 G에 의해 점유되고, H80은 L, M, P, D, G, 또는 E에 의해 점유되고, H81은 Q 또는 E에 의해 점유되고, H82는 L, P, K, R, E 또는 N에 의해 점유되고, H82a는 S 또는 G에 의해 점유되고, H82c는 L, G, D 또는 S에 의해 점유되고, H83은 T 또는 R에 의해 점유되고, H93은 A 또는 T에 의해 점유되고, H94는 S 또는 T에 의해 점유되고, H108은 T 또는 L에 의해 점유되고, H109는 L 또는 V에 의해 점유된다.

[0026] 몇몇 항체에서, VH 영역 내 H1, H17, H20, H69, H75, H93, H94 및 H109 위치는 각각 E, T, I, M, T, T, T 및 V에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VH 영역 내 H1, H17, H20, H66, H69, H75, H81, H93, H94 및 H109 위치는 각각 E, T, I, R, M, T, E, T, T 및 V에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VH 영역 내 H1, H17, H20, H23, H28, H66, H69, H75, H81, H83, H93, H94 및 H109 위치는 각각 E, T, I, K, T, R, M, T, E, R, T, T 및 V에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VH 영역 내 H1, H17, H20, H23, H28, H43, H51, H54, H56, H66, H69, H75, H76, H80, H81, H83, H93, H94, H108 및 H109 위치는 각각 E, T, I, K, T, K, V, D, E, R, M, T, D, M, E, R, T, T, L 및 V에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VH 영역 내 H1, H17, H20, H23, H28, H40, H43, H48, H51, H54, H56, H66, H69, H75, H76, H80, H81, H83, H93, H94, H108 및 H109 위치는 각각 E, T, I, K, T, A, K, M, V, D, E, R, M, T, D, M, E, R, T, T, L 및 V에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VH 영역 내 H1, H5, H11, H12, H17, H20, H23, H38, H40, H42, H43, H51, H54, H56, H66, H69, H75, H76, H80, H81, H83, H93, H94, H108 및 H109 위치는 각각 E, V, V, K, T, I, K, R, A, G, K, V, D, E, R, M, T, D, M, E, R, T, T, L 및 V에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VH 영역 내 H1, H5, H11, H12, H17, H20, H23, H38, H40, H42, H43, H51, H66, H69, H75, H76, H80, H81, H83, H93, H94, H108 및 H109 위치는 각각 E, V, V, K, T, I, K, R, A, G, K, V, R, M, T, D, M, E, R, T, T, L 및 V에 의해 점유된다.

[0027] 몇몇 항체에서, VH 영역 내 H1, H5, H11, H12, H17, H20, H23, H38, H42, H43, H66, H69, H75, H80, H81, H83, H93, H94, H108 및 H109 위치는 각각 E, V, V, K, T, I, K, Q, G, K, R, M, T, M, E, R, T, T, L 및 V에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호 127의 아미노산 서열을 포함한다.

[0028] 몇몇 항체에서, VH 영역 내 H1, H5, H11, H12, H17, H20, H23, H38, H42, H43, H66, H69, H75, H80, H81, H83, H93, H94, H108 및 H109 위치는 각각 E, V, V, K, T, I, K, K, E, K, R, M, T, M, E, R, T, T, L 및 V에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호 128의 아미노산 서열을 포함한다.

[0029] 몇몇 항체에서, VH 영역 내 H1, H5, H11, H12, H17, H20, H23, H38, H42, H43, H66, H69, H75, H80, H81, H82c, H83, H93, H94, H108 및 H109 위치는 각각 E, V, V, K, T, I, K, K, E, K, R, M, T, M, E, G, R, T, T, L 및 V에 의해 점유된다.

[0030] 몇몇 항체에서, VH 영역 내 H80 위치는 P에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VH 영역 내 H80 위치는 D에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VH 영역 내 H82c 위치는 G에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VH 영역 내 H82c 위치는 D에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VH 영역 내 H82 위치는 P에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VH 영역 내 H80 위치는 G에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VH 영역 내 H82 위치는 K에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VH 영역 내 H82 위치는 R에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VH 영역 내 H82 위치는 E에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VH 영역 내 H82 위치는 N에 의해 점유된다.

[0031] 몇몇 항체에서, VH 영역 내 H79 위치는 D에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VH 영역 내 H79 위치는 N에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VH 영역 내 H79 위치는 G에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VH 영역 내 H80 위치는 E에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VH 영역 내 H80 위치는 G에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VH 영역 내 H82c 위치는 S에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VH 영역 내 H79 위치는 Q에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VH 영역 내 H82a 위치는 G에 의해 점유된다.

[0032] 몇몇 항체에서, VL 영역 내 이하의 위치 중 적어도 하나는 명시된 바와 같은 아미노산에 의해 점유된다: L7은 S에 의해 점유되고, L8은 P에 의해 점유되고, L15은 P에 의해 점유되고, 그리고 L100은 Q에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, L7, L8, L15 및 L100 위치는 각각 S, P, P 및 Q에 의해 점유된다.

[0033] 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L66 위치는 G에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L64 위치는 S에 의해 점유된다.

[0034] 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L17 위치는 E에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 이하의 위치 중 적어도 하나는 명시된 바와 같은 아미노산에 의해 점유된다: L11은 L에 의해 점유되고, L51은 G에 의해 점유되고, L54는 R에 의해 점유된다.

- [0035] 몇몇 항체에서, L11, L51 및 L54 위치는 각각 L, G 및 R에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L30 위치는 Y에 의해 점유된다.
- [0036] 몇몇 항체에서, VL 영역 내 이하의 위치 중 적어도 하나는 명시된 바와 같은 아미노산에 의해 점유된다: L3은 V 또는 Q에 의해 점유되고, L7은 A 또는 S에 의해 점유되고, L8은 A 또는 P에 의해 점유되고, L9는 F 또는 L에 의해 점유되고, L11은 N 또는 L에 의해 점유되고, L15는 L 또는 P에 의해 점유되고, L17은 T 또는 E에 의해 점유되고, L18은 S 또는 P에 의해 점유되고, L27b는 L, D, T 또는 Q에 의해 점유되고, L27c는 L, D, G, S, E, T, N, A, P 또는 I에 의해 점유되고, L30은 I, Y, E, K, G에 의해 점유되고, L31은 T, N 또는 G에 의해 점유되고, L33은 L, N, T, S, R 또는 G에 의해 점유되고, L37은 L, Q, G 또는 I에 의해 점유되고, L39는 R 또는 K에 의해 점유되고, L51은 M, G, E, D, K 또는 I에 의해 점유되고, L54는 R, G 또는 T에 의해 점유되고, L60은 N 또는 D에 의해 점유되고, L64는 G 또는 S, L66은 E 또는 G에 의해 점유되고, L73은 L, P, 또는 G, L74는 R 또는 K에 의해 점유되고, L75는 I, D, P, Q, 또는 G에 의해 점유되고, L76은 S, P, 또는 G에 의해 점유되고, L77은 R 또는 D에 의해 점유되고, L78은 V, R, D, E, P, K, G 또는 Q에 의해 점유되고, L85는 V 또는 G에 의해 점유되고, L86은 Y 또는 T에 의해 점유되고, L89는 A 또는 G에 의해 점유되고, L92는 L, D, E, G, Q, T 또는 I에 의해 점유되고, L93은 E 또는 G에 의해 점유되고, L100은 G 또는 Q에 의해 점유된다.
- [0037] 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L64 및 L66 위치는 각각 S 및 G에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L7, L8, L15, L64, L66 및 L100 위치는 각각 S, P, P, S, G 및 Q에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L7, L8, L15, L17, L66 및 L100 위치는 각각 S, P, P, E, G 및 Q에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L7, L8, L11, L15, L17, L51, L54, L66 및 L100 위치는 각각 S, P, L, P, E, G, R, G 및 Q에 의해 점유된다.
- [0038] 몇몇 항체에서, 경쇄 가변 영역은 서열번호 133, 135 내지 137, 142 내지 144, 149, 158, 159 및 168 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 항체에서, 경쇄 가변 영역은 서열번호 133의 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 항체에서, 경쇄 가변 영역은 서열번호 137의 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 항체에서, 경쇄 가변 영역은 서열번호 149의 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 항체에서, 경쇄 가변 영역은 서열번호 159의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0039] 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L7, L8, L11, L15, L17, L30, L51, L54, L66 및 L100 위치는 각각 S, P, L, P, E, Y, G, R, G 및 Q에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L7, L8, L11, L15, L17, L30, L51, L54 및 L100 위치는 각각 S, P, L, P, E, Y, G, R 및 Q에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L7, L8, L9, L11, L15, L17, L18, L31, L39, L51, L54, L60, L66, L74 및 L100 위치는 각각 S, P, L, L, P, E, P, N, K, G, R, D, G, K 및 Q에 의해 점유된다.
- [0040] 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L7, L8, L11, L15, L17, L39, L60, L64, L66, L74 및 L100 위치는 각각 S, P, L, P, E, K, N, S, G, K 및 Q에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L3 위치는 Q에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L27c 위치는 D, G, I, L 또는 S에 의해 점유되고, VL 영역 내 L37 위치는 G, I, L 또는 Q에 의해 점유되고, VL 영역 내 L51 위치는 E, G, I, K 또는 M에 의해 점유되고, VL 영역 내 L54 위치는 G, L, R 또는 T에 의해 점유되고, VL 영역 내 L92 위치는 G, I 또는 L에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L27c 위치는 D 또는 S에 의해 점유되고, VL 영역 내 L37 위치는 G, L 또는 Q, VL 영역 내 L51 위치는 G 또는 K에 의해 점유되고, VL 영역 내 L54 위치는 R에 의해 점유되고, VL 영역 내 L92 위치는 I에 의해 점유된다.
- [0041] 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L27c 위치는 D에 의해 점유되고, VL 영역 내 L37 위치는 G에 의해 점유되고, VL 영역 내 L51 위치는 G에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호 127을 포함하는 아미노산 서열을 갖고 경쇄 가변 영역은 서열번호 149를 포함하는 아미노산 서열을 갖는다.
- [0042] 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L27c 위치는 D에 의해 점유되고, VL 영역 내 L37 위치는 Q에 의해 점유되고, VL 영역 내 L51 위치는 G에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호 127을 포함하는 아미노산 서열을 갖고, 경쇄 가변 영역은 서열번호 137을 포함하는 아미노산 서열을 갖는다.
- [0043] 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L27c 위치는 S에 의해 점유되고, VL 영역 내 L37 위치는 L에 의해 점유되고, VL 영역 내 L51 위치는 G에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호 127을 포함하는 아미노산 서열을 갖고, 경쇄 가변 영역은 서열번호 159를 포함하는 아미노산 서열을 갖는다.
- [0044] 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L27c 위치는 D에 의해 점유되고, VL 영역 내 L37 위치는 Q에 의해 점유되고, VL 영역 내 L51 위치는 K에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호 127을 포함하는 아미노산 서열을 갖고, 경쇄 가변 영역은 서열번호 138을 포함하는 아미노산 서열을 갖는다.

- [0045] 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L27c 위치는 S에 의해 점유되고, VL 영역 내 L37 위치는 Q에 의해 점유되고, VL 영역 내 L51 위치는 G에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호 127을 포함하는 아미노산 서열을 갖고, 경쇄 가변 영역은 서열번호 133을 포함하는 아미노산 서열을 갖는다.
- [0046] 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L7, L8, L11, L15, L17, L39, L60, L64, L66, L74 및 L100 위치는 각각 S, P, L, P, E, K, D, S, G, K 및 Q에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L3 위치는 Q에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L27c 위치는 G 또는 S에 의해 점유되고, VL 영역 내 L37 위치는 G, I 또는 Q에 의해 점유되고, VL 영역 내 L51 위치는 G, I 또는 K에 의해 점유되고, VL 영역 내 L54 위치는 G 또는 R에 의해 점유되고, VL 영역 내 L92 위치는 G, I, 또는 L에 의해 점유된다.
- [0047] 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L27c 위치는 G에 의해 점유되고, VL 영역 내 L37 위치는 G에 의해 점유되고, VL 영역 내 L51 위치는 G에 의해 점유되고, VL 영역 내 L54 위치는 R에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L92 위치는 I에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호 129를 포함하는 아미노산 서열을 갖고, 경쇄 가변 영역은 서열번호 168을 포함하는 아미노산 서열을 갖는다.
- [0048] 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L51 위치는 E에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L51 위치는 D에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L27c 위치는 D에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L27c 위치는 G에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L27c 위치는 S에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L27c 위치는 E에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L30 위치는 E에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L30 위치는 K에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L27c 위치는 T에 의해 점유된다.
- [0049] 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L27c 위치는 N에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L27b 위치는 D에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L30 위치는 G에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 제공된 L33 위치는 N에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L27c 위치는 A에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L33 위치는 T에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L33 위치는 S에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L33 위치는 R에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L30 위치는 Q에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L27b 위치는 T에 의해 점유된다.
- [0050] 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L31 위치는 G에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L27b 위치는 Q에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L33 위치는 G에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L27c 위치는 P에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L78 위치는 R에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L75 위치는 D에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L78 위치는 D에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L78 위치는 E에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L78 위치는 P에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L78 위치는 K에 의해 점유된다.
- [0051] 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L77 위치는 D에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L78 위치는 G에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L76 위치는 P에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L75 위치는 P에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 제공된 L75 위치는 Q에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L75 위치는 G에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L73 위치는 P에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L73 위치는 G에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L78 위치는 Q에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L76 위치는 G에 의해 점유된다.
- [0052] 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L92 위치는 D에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L86 위치는 T에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L92 위치는 E에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L92 위치는 G에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L92 위치는 Q에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L93 위치는 G에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 제공된 L85 위치는 G에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L92 위치는 T에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L89 위치는 G에 의해 점유된다.
- [0053] 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는 각각 Q, S, Q, G, G 및 I에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L3Q, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는 각각 Q, S, Q, G, R 및 I에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는 각각 Q, S, Q, G, T 및 I에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는 각각 Q, S, Q, G, R 및 G에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 내 위치는 각각 Q, G, Q, G, R 및 I에 의해 점유된다.
- [0054] 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는 각각 Q, D, Q, G, R 및 I에 의해

점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는 각각 Q, D, Q, K, R 및 I에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는 각각 Q, G, Q, K, R 및 I에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는 각각 Q, G, Q, K, G 및 I에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는 각각 Q, S, Q, K, G 및 I에 의해 점유된다.

[0055] 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는 각각 Q, G, G, G, R 및 I에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는 각각 Q, G, G, G, R 및 G에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51 및 L54 위치는 각각 Q, G, G, G 및 R에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는 Q, G, G, G, T 및 I에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는 각각 Q, G, G, G, T 및 G에 의해 점유된다.

[0056] 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51 및 L54 위치는 각각 Q, G, G, G 및 T에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는 각각 Q, S, G, G, T 및 I에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는 각각 Q, D, G, G, R 및 I에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는 각각 Q, S, I, I, R 및 I에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는 각각 Q, S, Q, I, G 및 I에 의해 점유된다.

[0057] 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51 및 L54 위치는 각각 Q, S, Q, I 및 G에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는 각각 Q, S, Q, E, R 및 I에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는 각각 Q, G, Q, E, G 및 I에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92L 위치는 각각 Q, G, I, E, R 및 I에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는 각각 Q, G, I, E, R 및 G에 의해 점유된다.

[0058] 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51 및 L54 위치는 각각 Q, I, I, E 및 R에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L3, L37, L51, L54 및 L92 위치는 각각 Q, Q, G, R 및 I에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L51, L54 및 L92 위치는 각각 Q, S, G, R 및 I에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L54 및 L92 위치는 각각 Q, S, Q, R 및 I에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51 및 L92 위치는 각각 Q, S, Q, G 및 I에 의해 점유된다.

[0059] 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는 Q, S, Q, G, G 및 I에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는 각각 Q, S, Q, G, R 및 I에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는 각각 Q, S, Q, G, R 및 G에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는 각각 Q, G, Q, G, R 및 I에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는 각각 Q, G, Q, K, R 및 I에 의해 점유된다.

[0060] 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는 각각 Q, S, Q, K, G 및 I에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는 각각 Q, G, G, G, R 및 I에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51 및 L54 위치는 각각 Q, G, G, G 및 R에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는 Q, S, I, I, R 및 I에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는 각각 Q, S, Q, I, G 및 I에 의해 점유된다.

[0061] 몇몇 항체는 서열번호 15 내지 22 및 서열번호 109 내지 129 중 어느 하나와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 갖는 성숙 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 23 내지 29, 서열번호 61 내지 108, 및 서열번호 130 내지 171 중 어느 하나와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 갖는 성숙 경쇄 가변 영역을 포함한다. 몇몇 항체는 서열번호 15 내지 22 및 서열번호 109 내지 129 중 어느 하나와 적어도 98% 동일한 아미노산 서열을 갖는 성숙 중쇄 가변 영역 및 서열번호 23 내지 29, 서열번호 61 내지 108, 및 서열번호 130 내지 171 중 어느 하나와 적어도 98% 동일한 아미노산 서열을 갖는 성숙 경쇄 가변 영역을 포함한다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 15 내지 22 및 서열번호 109 내지 129 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 23 내지 29, 서열번호 61 내지 108, 및 서열번호 130 내지 171 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖는다.

열번호 7을 포함하는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 11을 포함하는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 특징으로 하는 마우스 항체이다.

- [0075] 몇몇 이러한 항체에서, 3개의 중쇄 CDR인 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3은 카바트/쇼티아 복합(각각 서열번호 8, 9 및 10)에 의해 정의되고, 3개의 경쇄 CDR인 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3은 카바트/쇼티아 복합(각각 서열번호 12, 13 및 14)에 의해 정의된다.
- [0076] 몇몇 항체는 10C12, 또는 이의 키메라, 베니어 또는 인간화 형태이다. 몇몇 항체에서, 가변 중쇄는 인간 서열과 85% 동일성 이상을 갖는다. 몇몇 항체에서, 가변 경쇄는 인간 서열과 85% 동일성 이상을 갖는다. 몇몇 항체에서, 가변 중쇄 및 가변 경쇄의 각각은 인간 생식세포계열 서열과 85% 동일성 이상을 갖는다. 몇몇 항체는 인간화 항체이다.
- [0077] 몇몇 항체는 인간 타우에 특이적으로 결합하는 인간화 또는 키메라 10C12 항체이고, 여기서 10C12는 서열번호 7의 성숙 중쇄 가변 영역 및 서열번호 11의 성숙 경쇄 가변 영역을 특징으로 하는 마우스 항체이다. 몇몇 항체는 10C12의 3개의 중쇄 CDR을 포함하는 인간화 성숙 중쇄 가변 영역 및 10C12의 3개의 경쇄 CDR을 포함하는 인간화 성숙 경쇄 가변 영역. 몇몇 항체에서, CDR은 카바트, 쇼티아, 카바트/쇼티아 복합, AbM 및 접촉의 군으로부터 선택된 정의의 것이다.
- [0078] 몇몇 항체에서, 인간화 성숙 중쇄 가변 영역은 10C12(서열번호 8 내지 10)의 3개의 카바트/쇼티아 복합 중쇄 CDR을 포함하고, 인간화 성숙 경쇄 가변 영역은 10C12(서열번호 12 내지 14)의 3개의 카바트/쇼티아 복합 경쇄 CDR을 포함한다. 몇몇 항체에서, 인간화 성숙 중쇄 가변 영역은 10C12의 3개의 카바트 중쇄 CDR(서열번호 40, 서열번호 9 및 서열번호 10)을 포함하고, 인간화 성숙 경쇄 가변 영역은 10C12의 3개의 카바트 경쇄 CDR(서열번호 12 내지 14)을 포함한다. 몇몇 항체에서, 인간화 성숙 중쇄 가변 영역은 10C12의 3개의 쇼티아 중쇄 CDR(서열번호 41, 서열번호 42 및 서열번호 10)을 포함하고, 인간화 성숙 경쇄 가변 영역은 10C12의 3개의 쇼티아 경쇄 CDR(서열번호 12 내지 14)을 포함한다. 몇몇 항체에서, 인간화 성숙 중쇄 가변 영역은 10C12의 3개의 AbM 중쇄 CDR(서열번호 8, 서열번호 43 및 서열번호 10)을 포함하고, 인간화 성숙 경쇄 가변 영역은 10C12의 3개의 AbM 경쇄 CDR(서열번호 12 내지 14)을 포함한다. 몇몇 항체에서, 인간화 성숙 중쇄 가변 영역은 10C12의 3개의 접촉 중쇄 CDR(서열번호 44 내지 46)을 포함하고, 인간화 성숙 경쇄 가변 영역은 10C12의 3개의 접촉 경쇄 CDR(서열번호 47 내지 49)을 포함한다.
- [0079] 예를 들어, 항체는 인간화 항체, 베니어 항체, 또는 키메라 항체일 수 있다.
- [0080] 이러한 몇몇 항체는 서열번호 214 내지 215 중 어느 하나와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 갖는 인간화 성숙 중쇄 가변 영역 및 서열번호 216 내지 217 중 어느 하나와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 갖는 인간화 성숙 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0081] 몇몇 항체에서, VH 영역 내 이하의 위치 중 적어도 하나는 명시된 바와 같은 아미노산에 의해 점유된다: H24는 A에 의해 점유되고, H48은 I에 의해 점유되고, H67은 A에 의해 점유되고, H69는 M에 의해 점유되고, H93은 T에 의해 점유되고, 그리고 H94는 T에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, H24, H48, H67, H69, H93 및 H94 위치는 각각 A, I, A, M, T 및 T에 의해 점유된다.
- [0082] 몇몇 항체에서, VH 영역 내 이하의 위치 중 적어도 하나는 명시된 바와 같은 아미노산에 의해 점유된다: H1은 Q 또는 E에 의해 점유되고, H24는 A에 의해 점유되고, H48은 I에 의해 점유되고, H67은 A에 의해 점유되고, H69는 M에 의해 점유되고, H93은 T에 의해 점유되고, H94는 T에 의해 점유된다.
- [0083] 몇몇 항체에서, H24, H48, H67, H69, H93 및 H94 위치는 각각 A, I, A, M, T 및 T에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, H1, H24, H48, H67, H69, H93 및 H94 위치는 각각 E, A, I, A, M, T 및 T에 의해 점유된다.
- [0084] 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L64 위치는 S에 의해 점유된다.
- [0085] 몇몇 항체에서, VL 영역 내 이하의 위치 중 적어도 하나는 명시된 바와 같은 아미노산에 의해 점유된다: L64는 S에 의해 점유되고, L104는 V 또는 L에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, L64 위치는 S에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L64 및 L104 위치는 각각 S 및 L에 의해 점유된다.
- [0086] 몇몇 항체는 서열번호 214 내지 215 중 어느 하나와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 갖는 성숙 중쇄 가변 영역 및 서열번호 216 내지 217 중 어느 하나와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 갖는 성숙 경쇄 가변 영역을 포함한다. 몇몇 항체는 서열번호 214 내지 215 중 어느 하나와 적어도 98% 동일한 아미노산 서열을 갖는 성숙 중쇄 가변 영역 및 서열번호 216 내지 217 중 어느 하나와 적어도 98% 동일한 아미노산 서열을 갖는 성숙 경쇄 가변 영역을 포함한다.

쇄 가변 영역을 포함한다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 214 내지 215 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 216 내지 217 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖는다.

[0087] 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 214의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 216의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 214의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 217의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 215의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 216의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 215의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 217의 아미노산 서열을 갖는다.

[0088] 이러한 몇몇 항체는 단클론성 항체 12C4의 3개의 경쇄 CDR 및 3개의 중쇄 CDR을 포함하고, 여기서 12C4는 서열번호 219를 포함하는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 11을 포함하는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 특징으로 하는 마우스 항체이다.

[0089] 몇몇 이러한 항체에서, 3개의 중쇄 CDR인 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3은 카밧/초티아 복합에 의해 정의되고(각각 서열번호 8, 220 및 10), 3개의 경쇄 CDR인 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3은 카밧/초티아 복합에 의해 정의된다(각각 서열번호 12, 13 및 14).

[0090] 몇몇 항체는 12C4 또는 이의 키메라, 베니어 또는 인간화 형태이다. 몇몇 항체에서, 가변 중쇄는 인간 서열과 85% 동일성 이상을 갖는다. 몇몇 항체에서, 가변 경쇄는 인간 서열과 85% 동일성 이상을 갖는다. 몇몇 항체에서, 가변 중쇄 및 가변 경쇄의 각각은 인간 생식세포계열 서열과 85% 동일성 이상을 갖는다. 몇몇 항체는 인간화 항체이다.

[0091] 몇몇 항체는 인간 타우에 특이적으로 결합하는 인간화 또는 키메라 12C4 항체이고, 여기서 12C4는 서열번호 219의 성숙 중쇄 가변 영역 및 서열번호 11의 성숙 경쇄 가변 영역을 특징으로 하는 마우스 항체이다. 몇몇 항체는 12C4의 3개의 중쇄 CDR을 포함하는 인간화 성숙 중쇄 가변 영역 및 12C4의 3개의 경쇄 CDR을 포함하는 인간화 성숙 경쇄 가변 영역을 포함한다. 몇몇 항체에서, CDR은 카밧, 초티아, 카밧/초티아 복합, AbM 및 접촉의 군으로부터 선택된 정의의 것이다.

[0092] 몇몇 항체에서, 인간화 성숙 중쇄 가변 영역은 12C4(서열번호 8, 220 및 10)의 3개의 카밧/초티아 복합 중쇄 CDR을 포함하고, 인간화 성숙 경쇄 가변 영역은 12C4(서열번호 12 내지 14)의 3개의 카밧/초티아 복합 경쇄 CDR을 포함한다. 몇몇 항체에서, 인간화 성숙 중쇄 가변 영역은 12C4의 3개의 카밧 중쇄 CDR(서열번호 40, 서열번호 220 및 서열번호 10)을 포함하고, 인간화 성숙 경쇄 가변 영역은 12C4의 3개의 카밧 경쇄 CDR(서열번호 12 내지 14)을 포함한다. 몇몇 항체에서, 인간화 성숙 중쇄 가변 영역은 12C4의 3개의 초티아 중쇄 CDR(서열번호 41, 서열번호 42 및 서열번호 10)을 포함하고, 인간화 성숙 경쇄 가변 영역은 12C4의 3개의 초티아 경쇄 CDR(서열번호 12 내지 14)을 포함한다. 몇몇 항체에서, 인간화 성숙 중쇄 가변 영역은 12C4의 3개의 AbM 중쇄 CDR(서열번호 8, 서열번호 257 및 서열번호 10)을 포함하고, 인간화 성숙 경쇄 가변 영역은 12C4의 3개의 AbM 경쇄 CDR(서열번호 12 내지 14)을 포함한다. 몇몇 항체에서, 인간화 성숙 중쇄 가변 영역은 12C4의 3개의 접촉 중쇄 CDR(서열번호 44, 258 및 46)을 포함하고, 인간화 성숙 경쇄 가변 영역은 12C4의 3개의 접촉 경쇄 CDR(서열번호 47 내지 49)을 포함한다.

[0093] 예를 들어, 항체는 인간화 항체, 베니어 항체 또는 키메라 항체일 수 있다.

[0094] 이러한 몇몇 항체는 서열번호 221 내지 222 중 어느 하나와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 갖는 인간화 성숙 중쇄 가변 영역 및 서열번호 223 내지 224 중 어느 하나와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 갖는 인간화 성숙 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0095] 몇몇 항체에서, VH 영역 내 이하의 위치 중 적어도 하나는 명시된 바와 같은 아미노산에 의해 점유된다: H1은 Q 또는 E에 의해 점유되고, H48은 M 또는 I에 의해 점유되고, H93은 A 또는 T에 의해 점유되고, H94는 R 또는 T에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VH 영역 내 H1, H48, H93 및 H94 위치는 각각 E, I, T 및 T에 의해 점유된다.

[0096] 몇몇 항체에서, VL 영역 내 위치는 명시된 바와 같은 아미노산에 의해 점유된다: L64는 G 또는 S이고, L104는 V 또는 L이다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L64 및 L104 위치는 각각 S 및 L에 의해 점유된다.

[0097] 몇몇 항체는 서열번호 221 내지 222 중 어느 하나와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 갖는 성숙 중쇄 가변 영역 및 서열번호 223 내지 224 중 어느 하나와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 갖는 성숙 경쇄 가변 영역을 포함한다. 몇몇 항체는 서열번호 221 내지 222 중 어느 하나와 적어도 98% 동일한 아미노산 서열을 갖는 성

숙 중쇄 가변 영역 및 서열번호 223 내지 224 중 어느 하나와 적어도 98% 동일한 아미노산 서열을 갖는 성숙 경쇄 가변 영역을 포함한다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 221 내지 222 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 223 내지 224 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖는다.

[0098] 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 221의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 223의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 221의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 224의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 222의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 223의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 222의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 224의 아미노산 서열을 갖는다.

[0099] 이러한 몇몇 항체는 단클론성 항체 17C12의 3개의 경쇄 CDR 및 3개의 중쇄 CDR을 포함하고, 여기서 17C12는 서열번호 225을 포함하는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 228을 포함하는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 특징으로 하는 마우스 항체이다.

[0100] 몇몇 이러한 항체에서, 3개의 중쇄 CDR인 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3은 카바트/쥬티아 복합(각각 서열번호 226, 227 및 10)에 의해 정의되고, 3개의 경쇄 CDR인 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3은 카바트/쥬티아 복합(각각 서열번호 229, 230 및 231)에 의해 정의된다.

[0101] 몇몇 항체는 17C12 또는 이의 키메라, 베니어 또는 인간화 형태이다. 몇몇 항체에서, 가변 중쇄는 인간 서열과 85% 동일성 이상을 갖는다. 몇몇 항체에서, 가변 경쇄는 인간 서열과 85% 동일성 이상을 갖는다. 몇몇 항체에서, 가변 중쇄 및 가변 경쇄의 각각은 인간 생식세포계열 서열과 85% 동일성 이상을 갖는다. 몇몇 항체는 인간화 항체이다.

[0102] 몇몇 항체는 인간 타우에 특이적으로 결합하는 인간화 또는 키메라 17C12 항체이고, 여기서 17C12는 서열번호 225의 성숙 중쇄 가변 영역 및 서열번호 228의 성숙 중쇄 가변 영역을 특징으로 하는 마우스 항체이다. 몇몇 항체는 17C12의 3개의 중쇄 CDR을 포함하는 인간화 성숙 중쇄 가변 영역 및 17C12의 3개의 경쇄 CDR을 포함하는 인간화 성숙 경쇄 가변 영역을 포함한다. 몇몇 항체에서, CDR은 카바트, 쥬티아, 카바트/쥬티아 복합, AbM 및 접촉의 군으로부터 선택된 정의의 것이다.

[0103] 몇몇 항체에서, 인간화 성숙 중쇄 가변 영역은 17C12(서열번호 226, 227 및 10)의 3개의 카바트/쥬티아 복합 중쇄 CDR을 포함하고, 인간화 성숙 경쇄 가변 영역은 17C12(서열번호 229 내지 231)의 3개의 카바트/쥬티아 복합 경쇄 CDR을 포함한다. 몇몇 항체에서, 인간화 성숙 중쇄 가변 영역은 17C12의 3개의 카바트 중쇄 CDR(서열번호 40, 서열번호 227 및 서열번호 10)을 포함하고, 인간화 성숙 경쇄 가변 영역은 17C12의 3개의 카바트 경쇄 CDR(서열번호 229 내지 231)을 포함한다. 몇몇 항체에서, 인간화 성숙 중쇄 가변 영역은 17C12의 3개의 쥬티아 중쇄 CDR(서열번호 259, 서열번호 42 및 서열번호 10)을 포함하고, 인간화 성숙 경쇄 가변 영역은 17C12의 3개의 쥬티아 경쇄 CDR(서열번호 229 내지 231)을 포함한다. 몇몇 항체에서, 인간화 성숙 중쇄 가변 영역은 17C12의 3개의 AbM 중쇄 CDR(서열번호 226, 서열번호 260 및 서열번호 10)을 포함하고, 인간화 성숙 경쇄 가변 영역은 17C12의 3개의 AbM 경쇄 CDR(서열번호 229 내지 231)을 포함한다. 몇몇 항체에서, 인간화 성숙 중쇄 가변 영역은 17C12의 3개의 접촉 중쇄 CDR(서열번호 44, 서열번호 261 및 서열번호 46)을 포함하고, 인간화 성숙 경쇄 가변 영역은 17C12의 3개의 접촉 경쇄 CDR(서열번호 262 내지 264)을 포함한다.

[0104] 예를 들어, 항체는 인간화 항체, 베니어 항체 또는 키메라 항체일 수 있다.

[0105] 이러한 몇몇 항체는 서열번호 232 내지 233 중 어느 하나와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 갖는 인간화 성숙 중쇄 가변 영역 및 서열번호 234 내지 235 중 어느 하나와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 갖는 인간화 성숙 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0106] 몇몇 항체에서, VH 영역 내 이하의 위치 중 적어도 하나는 명시된 바와 같은 아미노산에 의해 점유된다: H2는 I에 의해 점유되고, H24는 A에 의해 점유되고, H48은 I에 의해 점유되고, H67은 A에 의해 점유되고, H69는 M에 의해 점유되고, H93은 T에 의해 점유되고, H94는 T에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, H2, H24, H48, H67, H69, H93 및 H94 위치는 각각 E, A, I, A, M, T 및 T에 의해 점유된다.

[0107] 몇몇 항체에서, VH 영역 내 이하의 위치 중 적어도 하나는 명시된 바와 같은 아미노산에 의해 점유된다: H1은 Q 또는 E에 의해 점유되고, H2는 I에 의해 점유되고, H24는 A에 의해 점유되고, H48은 I에 의해 점유되고, H67은 A에 의해 점유되고, H69는 M에 의해 점유되고, H93은 T에 의해 점유되고, H94는 T에 의해 점유되고, H108은 T 또는 L에 의해 점유되고, H113은 R 또는 S에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VH 영역 내 H2, H24, H48, H67,

H69, H93 및 H94 위치는 각각 E, A, I, A, M, T 및 T에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VH 영역 내 H1, H2, H24, H48, H67, H69, H93, H94, H108 및 H113 위치는 각각 E, I, A, I, A, M, T, T, L 및 S에 의해 점유된다.

[0108] 몇몇 항체에서, VL 영역 내 이하의 위치 중 적어도 하나는 명시된 바와 같은 아미노산에 의해 점유된다: L2는 V에 의해 점유되고, 그리고 L36은 L에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, L2 및 L36 위치는 각각 V 및 L에 의해 점유된다.

[0109] 몇몇 항체에서, VL 영역 내 이하의 위치 중 적어도 하나는 명시된 바와 같은 아미노산에 의해 점유된다: L2는 V이고, L36은 L이고, L43은 P 또는 S이다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L2 및 L36 위치는 각각 V 및 L에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L2, L36 및 L43 위치는 각각 V, L 및 S에 의해 점유된다.

[0110] 몇몇 항체는 서열번호 232 내지 233 중 어느 하나와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 갖는 성숙 중쇄 가변 영역 및 서열번호 234 내지 235 중 어느 하나와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 갖는 성숙 경쇄 가변 영역을 포함한다. 몇몇 항체는 서열번호 232 내지 233 중 어느 하나와 적어도 98% 동일한 아미노산 서열을 갖는 성숙 중쇄 가변 영역 및 서열번호 234 내지 235 중 어느 하나와 적어도 98% 동일한 아미노산 서열을 갖는 성숙 경쇄 가변 영역을 포함한다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 232 내지 233 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 234 내지 235 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖는다.

[0111] 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 232의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 234의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 232의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 235의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 233의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 234의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 233의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 235의 아미노산 서열을 갖는다.

[0112] 이러한 몇몇 항체는 단클론성 항체 14H3의 3개의 경쇄 CDR 및 3개의 중쇄 CDR을 포함하고, 여기서 14H3은 서열번호 240을 포함하는 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 244을 포함하는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 특징으로 하는 마우스 항체이다.

[0113] 몇몇 이러한 항체에서, 3개의 중쇄 CDR인 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3은, H35B 위치가 G 또는 S에 의해 점유될 수 있는 것을 제외하고 카바트/쇼티아 복합(각각 서열번호 241, 242 및 243)에 의해 정의되고, 3개의 경쇄 CDR인 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3은 카바트/쇼티아 복합(각각 서열번호 245, 246 및 247)에 의해 정의된다. 몇몇 항체에서, CDR-H1은 서열번호 277을 포함하는 아미노산 서열을 갖는다.

[0114] 몇몇 항체는 14H3 또는 이의 키메라, 베니어 또는 인간화 형태이다. 몇몇 항체에서, 가변 중쇄는 인간 서열과 85% 동일성 이상을 갖는다. 몇몇 항체에서, 가변 경쇄는 인간 서열과 85% 동일성 이상을 갖는다. 몇몇 항체에서, 가변 중쇄 및 가변 경쇄의 각각은 인간 생식세포계열 서열과 85% 동일성 이상을 갖는다. 몇몇 항체는 인간화 항체이다.

[0115] 몇몇 항체는 인간 타우에 특이적으로 결합하는 인간화 또는 키메라 14H3 항체이고, 14H3은 서열번호 240의 성숙 중쇄 가변 영역 및 서열번호 244의 성숙 경쇄 가변 영역을 특징으로 하는 마우스 항체이다. 몇몇 항체는 14H3의 3개의 중쇄 CDR을 포함하는 인간화 성숙 중쇄 가변 영역을 포함하고, 14H3의 3개의 경쇄 CDR을 포함하는 인간화 성숙 경쇄 가변 영역을 포함한다. 몇몇 항체에서, CDR은 카바트, 쇼티아, 카바트/쇼티아 복합, AbM 및 접촉의 군으로부터 선택된 정의의 것이다.

[0116] 몇몇 항체에서, 인간화 성숙 중쇄 가변 영역은 14H3(서열번호 241 내지 243)의 3개의 카바트/쇼티아 복합 중쇄 CDR을 포함하고, 인간화 성숙 경쇄 가변 영역은 14H3(서열번호 245 내지 247)의 3개의 카바트/쇼티아 복합 경쇄 CDR을 포함한다. 몇몇 항체에서, 인간화 성숙 중쇄 가변 영역은 14H3의 3개의 카바트 중쇄 CDR(서열번호 265, 서열번호 242 및 서열번호 243)을 포함하고, 인간화 성숙 경쇄 가변 영역은 14H3의 3개의 카바트 경쇄 CDR(서열번호 245 내지 247)을 포함한다. 몇몇 항체에서, 인간화 성숙 중쇄 가변 영역은 14H3의 3개의 카바트 중쇄 CDR(서열번호 266, 서열번호 267 및 서열번호 243)을 포함하고, 인간화 성숙 경쇄 가변 영역은 14H3의 3개의 쇼티아 경쇄 CDR(서열번호 245 내지 247)을 포함한다. 몇몇 항체에서, 인간화 성숙 중쇄 가변 영역은 14H3의 3개의 AbM 중쇄 CDR(서열번호 241, 서열번호 268 및 서열번호 243)을 포함하고, 인간화 성숙 경쇄 가변 영역은 14H3의 3개의 AbM 경쇄 CDR(서열번호 245 내지 247)을 포함한다. 몇몇 항체에서, 인간화 성숙 중쇄 가변 영역은 14H3의 3개의 접촉 중쇄 CDR(서열번호 269 내지 271)을 포함하고, 인간화 성숙 경쇄 가변 영역은 14H3의 3개의 접촉 경쇄 CDR(서열번호 272 내지 274)을 포함한다.

- [0117] 예를 들어, 항체는 인간화 항체, 베니어 항체 또는 키메라 항체일 수 있다.
- [0118] 이러한 몇몇 항체는 서열번호 248 내지 249 중 어느 하나와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 갖는 인간화 성숙 중쇄 가변 영역 및 서열번호 250 내지 251 중 어느 하나와 적어도 90% 동일한 아미노산 서열을 갖는 인간화 성숙 경쇄 가변 영역을 포함한다.
- [0119] 몇몇 항체에서, VH 영역 내 H35B 위치는 S에 의해 점유된다.
- [0120] 몇몇 항체에서, VH 영역 내 이하의 위치 중 적어도 하나는 명시된 바와 같은 아미노산에 의해 점유된다: H35B는 S에 의해 점유되고, H108은 M 또는 L에 의해 점유되고, H113은 L 또는 S에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VH 영역 내 H35B 위치는 S에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VH 영역 내 H35B, H108 및 H113 위치는 각각 S, L 및 S에 의해 점유된다.
- [0121] 몇몇 항체에서, VL 영역 내 이하의 위치 중 적어도 하나는 명시된 바와 같은 아미노산에 의해 점유된다: L2는 V에 의해 점유되고, L87은 F에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, L2 및 L87 위치는 각각 V 및 F에 의해 점유된다.
- [0122] 몇몇 항체에서, VL 영역 내 이하의 위치 중 적어도 하나는 명시된 바와 같은 아미노산에 의해 점유된다: L2는 V이고, L7은 T 또는 S이고, L37은 L 또는 Q이고, L87은 F이고, L100은 G 또는 Q이고, L104는 V 또는 L이다. 몇몇 항체에서, VL 영역 내 L2 및 L87 위치는 각각 V 및 F에 의해 점유된다. 몇몇 항체에서, VL 영역 L2, L7, L37, L87, L100 및 L104 내 위치는 각각 V, S, Q, F, Q 및 L에 의해 점유된다.
- [0123] 몇몇 항체는 서열번호 248 내지 249 중 어느 하나와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 갖는 성숙 중쇄 가변 영역 및 서열번호 250 내지 251 중 어느 하나와 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 갖는 성숙 경쇄 가변 영역을 포함한다. 몇몇 항체는 서열번호 248 내지 249 중 어느 하나와 적어도 98% 동일한 아미노산 서열을 갖는 성숙 중쇄 가변 영역 및 서열번호 250 내지 251 중 어느 하나와 적어도 98% 동일한 아미노산 서열을 갖는 성숙 경쇄 가변 영역을 포함한다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 248 내지 249 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖고 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 250 내지 251 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖는다.
- [0124] 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 248의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 250의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 248의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 251의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 249의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 250의 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 항체에서, 성숙 중쇄 가변 영역은 서열번호 249의 아미노산 서열을 갖고, 성숙 경쇄 가변 영역은 서열번호 251의 아미노산 서열을 갖는다.
- [0125] 예를 들어, 항체는 키메라 항체일 수 있다. 예를 들어, 항체는 베니어 항체일 수 있다.
- [0126] 항체는 무손상 항체일 수 있다. 항체는 결합 단편일 수 있다. 실시형태에서, 결합 단편은 단쇄(single-chain) 항체, Fab, 또는 Fab'2 단편이다. 항체는 Fab 단편, 또는 단쇄 Fv일 수 있다. 항체 중 몇몇은 인간 IgG1 아이소타입을 갖는 한편, 다른 것은 인간 IgG2 또는 IgG4 아이소타입을 가질 수 있다. 몇몇 항체는 경쇄 불변 영역에 융합된 성숙 경쇄 가변 영역 및 중쇄 불변 영역에 융합된 성숙 중쇄 가변 영역을 갖는다. 몇몇 항체의 중쇄 불변 영역은 천연 인간 중쇄 불변 영역에 비해서 Fc γ 수용체에 대해서 저감된 결합을 갖는 천연 인간 중쇄 불변 영역의 돌연변이체 형태이다. 몇몇 항체에서, 중쇄 불변 영역은 IgG1 아이소타입이다.
- [0127] 몇몇 항체는 불변 영역에 적어도 하나의 돌연변이, 예컨대, 불변 영역에 의해 보체 고정 또는 활성화를 저감시키는 돌연변이, 예를 들어, EU 넘버링에 의한 241, 264, 265, 270, 296, 297, 318, 320, 322, 329 및 331번 위치 중 하나 이상에 돌연변이를 가질 수 있다. 몇몇 항체는 318, 320 및 322번 위치에 알라닌을 갖는다. 몇몇 항체는 적어도 95% w/w 순수할 수 있다. 항체는 치료제, 세포독성제, 세포정지제, 신경영양제 또는 신경보호제에 접합될 수 있다.
- [0128] 다른 양상에서, 본 발명은 본 명세서에 개시된 임의의 항체 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0129] 또 다른 양상에서, 본 발명은 본 명세서에 개시된 임의의 항체의 중쇄 및/또는 경쇄를 암호화하는 핵산, 핵산을 포함하는 재조합 발현 벡터 및 재조합 발현 벡터로 형질전환된 숙주 세포를 제공한다. 몇몇 핵산은 서열번호 38 내지 39 중 어느 하나를 포함하는 서열을 갖는다.
- [0130] 또 다른 양상에서, 본 발명은 본 명세서에 개시된 임의의 항체의 포유류 세포에서의 발현을 행하도록 하나 이상

의 조절 서열에 작동 가능하게 연결된 성숙 중쇄 가변 영역 및 성숙 경쇄 가변 영역을 암호화하는 핵산을 포함하는 벡터, 핵산을 포함하는 재조합 발현 벡터, 재조합 발현 벡터로 형질전환된 숙주 세포, 및 핵산으로 형질전환된 숙주 세포를 제공한다. 몇몇 핵산은 또한 성숙 중쇄 가변 영역에 융합된 중쇄 불변 영역 및 성숙 경쇄 가변 영역에 융합된 경쇄 불변 영역을 암호화한다. 몇몇 벡터에서, 항체는 scFv이다. 몇몇 벡터에서, 항체는 Fab 단편이다. 몇몇 벡터에서, 하나 이상의 조절 서열은 프로모터, 인핸서, 리보솜 결합 부위 및 전사 종결 신호 중 하나 이상을 포함한다. 몇몇 벡터에서, 핵산은 또한 성숙 중쇄 및 경쇄 가변 영역에 융합된 신호 펩타이드를 암호화한다. 몇몇 벡터에서, 핵산은 숙주 세포에서의 발현에 코돈-최적화된다. 몇몇 벡터에서, 하나 이상의 조절 서열은 진핵 프로모터를 포함한다. 몇몇 벡터에서, 핵산은 선택 가능한 유전자를 추가로 암호화한다.

[0131] 또 다른 양상에 있어서, 본 발명은 본 명세서에 개시된 핵산을 형질전환 동물의 게놈에 혼입시킴으로써 항체가 발현되게 하는 단계를 포함하는, 포유류 세포에서 항체를 발현하는 방법을 제공한다.

[0132] 또 다른 양상에 있어서, 본 발명은, 각각 본 명세서에 개시된 임의의 항체의 포유류 세포에서 발현을 행하도록 하나 이상의 조절 서열에 작동 가능하게 연결된, 성숙 중쇄 가변 영역 및 성숙 경쇄 가변 영역을 암호화하는 핵산을 각각 포함하는, 제1 및 제2 벡터, 및 핵산을 포함하는 숙주 세포를 제공한다. 몇몇 제1 및 제2 벡터에서, 핵산은 각각 또한 성숙 중쇄 가변 영역에 융합된 중쇄 불변 영역 및 성숙 경쇄 가변 영역에 융합된 경쇄 불변 영역을 암호화한다

[0133] 또 다른 양상에 있어서, 본 발명은, 형질전환 동물의 게놈에 본 명세서에 개시된 임의의 핵산을 혼입시킴으로써 항체가 발현되게 하는 단계를 포함하는, 포유류 세포에서 항체를 발현시키는 단계를 제공한다.

[0134] 또 다른 양상에 있어서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 임의의 비-인간 항체, 예를 들어, 마우스 항체 9F5(여기서 9F5는 서열번호 7의 성숙 중쇄 가변 영역 및 서열번호 11의 성숙 경쇄 가변 영역을 특징으로 함); 예를 들어, 마우스 항체 10C12(여기서 10C12는 서열번호 7의 성숙 중쇄 가변 영역 및 서열번호 11의 성숙 경쇄 가변 영역을 특징으로 함); 예를 들어, 마우스 항체 2D11(여기서 2D11은 서열번호 7의 성숙 중쇄 가변 영역 및 서열번호 11의 성숙 경쇄 가변 영역을 특징으로 함); 예를 들어 마우스 항체 12C4(여기서 12C4는 서열번호 219의 성숙 중쇄 가변 영역 및 서열번호 11의 성숙 경쇄 가변 영역을 특징으로 함); 예를 들어 마우스 항체 17C12(여기서 17C12는 서열번호 225의 성숙 중쇄 가변 영역 및 서열번호 228의 성숙 경쇄 가변 영역을 특징으로 함); 예를 들어 마우스 항체 14H3(여기서 14H3은 서열번호 240의 성숙 중쇄 가변 영역 및 서열번호 244의 성숙 경쇄 가변 영역을 특징으로 함)을 인간화하는 방법을 제공한다. 이러한 방법은 하나 이상의 엑셉터 항체를 선택하는 단계, 보유될 마우스 항체의 아미노산 잔기를 식별하는 단계; 마우스 항체 중쇄의 CDR을 포함하는 인간화 중쇄를 암호화하는 핵산 및 마우스 항체 경쇄의 CDR을 포함하는 인간화 경쇄를 암호화하는 핵산을 합성하는 단계, 및 숙주 세포에서 핵산을 발현시켜 인간화 항체를 생산시키는 단계를 포함할 수 있다.

[0135] 항체, 예컨대, 인간화, 키메라 또는 베니어 항체, 예를 들어, 9F5, 10C12, 2D11, 12C4, 17C12 또는 14H3의 인간화, 키메라 또는 베니어 형태를 생산하는 방법이 또한 제공된다. 이러한 방법에 있어서, 항체의 중쇄 및 경쇄를 암호화하는 핵산으로 형질전환된 세포가 배양되어서, 해당 세포는 항체를 분비한다. 이어서, 항체는 세포 배양 배지로부터 정제될 수 있다.

[0136] 본 명세서에 개시된 임의의 항체를 생산하는 세포주는 항체의 중쇄 및 경쇄를 암호화하는 벡터 및 선택 가능한 마커를 세포에 도입하는 단계, 벡터의 증가된 카피수를 갖는 세포를 선택하기 위한 조건 하에 세포를 증식시키는 단계, 선택된 세포로부터 단일 세포를 단리시키는 단계; 및 항체의 수율에 기초하여 선택된 단일 세포로부터 클로닝된 세포를 बैं킹하는(banking) 단계에 의해 제조될 수 있다.

[0137] 몇몇 세포는 선택적 조건 하에 증식되고, 적어도 $100\text{mg}/\ell / 10^6$ 개의 세포/24시간 자연적으로 발현하고 분비하는 세포주에 대해서 스크리닝될 수 있다. 단일 세포는 선택된 세포로부터 단리될 수 있다. 이어서, 단일 세포로부터 클로닝된 세포는 बैं킹될 수 있다. 단일 세포는 목적하는 특성, 예컨대, 항체의 수율에 기초하여 선택될 수 있다. 예시적인 세포주는 9F5, 10C12, 2D11, 12C4, 17C12 또는 14H3을 발현하는 세포주이다.

[0138] 본 발명은 또한 본 명세서에 개시된 항체의 유효한 요법(effective regime)을 대상체에게 투여함으로써, 대상체에서 타우의 응집을 저해하거나 저감시키는 단계를 포함하는, 타우-매개 아밀로이드증을 갖거나 이를 발생시킬 위험이 있는 대상체에서 타우의 응집을 저해하거나 저감시키는 방법을 제공한다. 예시적인 항체는 9F5, 10C12, 2D11, 12C4, 17C12 또는 14H3의 인간화 버전을 포함한다.

[0139] 본 명세서에 개시된 항체의 유효한 요법을 투여함으로써, 질환을 치료하거나 예방하는 단계를 포함하는, 대상체에서 타우-관련 질환을 치료 또는 예방하는 방법이 또한 제공된다. 이러한 질환의 예는 알츠하이머병, 다운 증

후군, 경증 인지 장애(mild cognitive impairment), 원발성 연령-관련 타우병증(primary age-related tauopathy), 뇌염후 파킨슨증(postencephalitic parkinsonism), 외상후 치매 또는 권투선수 치매, 픽병, C형 니만-픽병(type C Niemann-Pick disease), 핵상 마비(supranuclear palsy), 전두측두엽 치매(frontotemporal dementia), 전측두엽 변성, 은친화성 입자병(argyrophilic grain disease), 구상 신경교 타우병증(globular glial tauopathy), 근위축성 측삭경화증(amyotrophic lateral sclerosis)/팜의 파킨슨성 치매 복합증(parkinsonism dementia complex of Guam), 피질기저핵 변성(corticobasal degeneration: CBD), 루이소체 치매(dementia with Lewy bodies), 알츠하이머병의 루이소체 변이체(Lewy body variant of Alzheimer disease: LBVAD), 만성 외상성 뇌병증(chronic traumatic encephalopathy: CTE), 구상 신경교 타우병증(globular glial tauopathy: GGT), 파킨슨병 또는 진행성 핵상 마비(progressive supranuclear palsy: PSP)이다. 몇몇 방법에 있어서, 타우-관련 질환은 알츠하이머병이다. 몇몇 방법에 있어서, 환자는 ApoE4 보유자이다.

- [0140] 본 명세서에 개시된 항체의 유효한 요법을 투여함으로써, 타우의 전달을 저감시키는 단계를 포함하는, 타우의 비정상 전달을 저감시키는 방법이 또한 제공된다.
- [0141] 본 명세서에 개시된 항체의 유효한 요법을 투여함으로써, 타우의 식세포작용을 유도하는 단계를 포함하는, 타우의 식세포작용을 유도하는 방법이 또한 제공된다.
- [0142] 본 명세서에 개시된 항체의 유효한 요법을 투여함으로써, 타우 응집 또는 침착을 저해하는 단계를 포함하는, 타우 응집 또는 침착을 저해하는 방법이 또한 제공된다.
- [0143] 본 명세서에 개시된 항체의 유효한 요법을 투여하는 단계를 포함하는, 타우 매듭의 형성을 저해하는 방법이 또한 제공된다.
- [0144] 본 발명은 또한 본 명세서에 개시된 항체를 대상체에게 투여하는 단계 및 대상체에서 타우에 결합된 항체를 검출하는 단계를 포함하는, 타우 응집 또는 침착과 연관된 질환을 갖거나 이의 위험이 있는 대상체에서 타우 단백질 침착물을 검출하는 방법을 제공한다. 이러한 질환의 예는 알츠하이머병, 다운 증후군, 경증 인지 장애, 원발성 연령-관련 타우병증, 뇌염후 파킨슨증, 외상후 치매 또는 권투선수 치매, 픽병, C형 니만-픽병, 핵상 마비, 전두측두엽 치매, 전측두엽 변성, 은친화성 입자병, 구상 신경교 타우병증, 근위축성 측삭경화증/팜의 파킨슨성 치매 복합증, 피질기저핵 변성 (CBD), 루이소체 치매, 알츠하이머병의 루이소체 변이체(LBVAD), 만성 외상성 뇌병증(CTE), 구상 신경교 타우병증(GGT), 파킨슨병 또는 진행성 핵상 마비(PSP)이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 항체는 대상체의 신체에 정맥내 주사에 의해 투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 항체는 두개내 주사에 의해 대상체의 뇌에 직접적으로 또는 대상체의 두개골을 통해 구멍을 뚫음으로써 투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 항체는 표지된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 항체는 형광성 표지, 상자성 표지 또는 방사성 표지에 의해 표지된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 방사성 표지는 양성자 방출 단층촬영(positron emission tomography: PET) 또는 단일 광자 방출 컴퓨터 단층촬영(single-photon emission computed tomography: SPECT)를 이용하여 검출된다.
- [0145] 본 발명은 또한 본 명세서에 개시된 항체를 대상체에게 투여하고 대상체에서 타우에 결합된 항체의 제1 양을 검출함으로써, 치료 전 대상체에서의 타우 단백질 침착물의 제1 수준을 측정하는 단계, 대상체에게 치료를 투여하는 단계, 항체를 대상체에게 투여하고 대상체에서 타우에 결합된 항체를 검출함으로써 치료 후 대상체에서의 타우 단백질 침착물의 제2 수준을 측정하는 단계를 포함하되, 여기서, 타우 단백질 침착물의 수준의 감소는 치료에 대한 양성 반응을 나타내는 것인, 타우 응집 또는 침착과 연관된 질환에 대해 치료 중인 대상체에서의 치료의 효율을 측정하는 방법을 제공한다.
- [0146] 본 발명은 또한 본 명세서에 개시된 항체를 대상체에게 투여하고, 대상체에서 타우에 결합된 항체의 제1 양을 검출함으로써 치료 전에 대상체에서의 타우 단백질 침착물의 제1 수준을 측정하는 단계, 대상체에게 치료를 투여하는 단계, 항체를 대상체에게 투여하고 대상체에서 타우에 결합된 항체의 제2 양을 검출함으로써 치료 후 대상체에서의 타우 단백질 침착물의 제2 수준을 측정하는 단계를 포함하되, 여기서, 타우 단백질 침착물의 수준의 무변화 또는 타우 단백질 침착물의 작은 증가는 치료에 대한 양성 반응을 나타내는 것인, 타우 응집 또는 침착과 연관된 질환에 대해 치료 중인 대상체에서의 치료의 효율을 측정하는 방법을 제공한다.
- [0147] 본 발명은 또한 잔기(Q/E)IVYK(S/P)(서열번호 56)로 이루어진 펩타이드에 특이적으로 결합하는 단리된 단클론성 항체를 제공한다. 본 발명은 또한 잔기 QIVYKP(서열번호 57)로 이루어진 펩타이드에 특이적으로 결합하는 단리된 단클론성 항체를 제공한다. 본 발명은 또한 잔기 EIVYKSP(서열번호 58)에 특이적으로 결합하는 단리된 단클론성 항체를 제공한다. 본 발명은 또한 잔기 EIVYKS(서열번호 277)에 특이적으로 결합하는 단리된 단클론성 항체를 제공한다.

- [0148] 본 발명은 또한 서열번호 1의 307 내지 312 내에 적어도 하나의 잔기를 포함하는 에피토프에서 서열번호 1의 폴리펩타이드에 특이적으로 결합하는 단리된 단클론성 항체를 제공한다. 이러한 몇몇 항체는 서열번호 1의 잔기 307 내지 312 내에서 에피토프에 결합된다. 본 발명은 또한 서열번호 1의 잔기 391 내지 397 내에서 적어도 하나의 잔기를 포함하는 에피토프에서 서열번호 1의 폴리펩타이드에 특이적으로 결합하는 단리된 단클론성 항체를 제공한다. 이러한 몇몇 항체는 서열번호 1의 잔기 391 내지 397 내에서 에피토프에 결합한다. 본 발명은 또한 서열번호 1의 잔기 391 내지 396 내에 적어도 하나의 잔기를 포함하는 에피토프에서 서열번호 1의 폴리펩타이드에 특이적으로 결합하는 단리된 단클론성 항체를 제공한다. 이러한 몇몇 항체는 서열번호 1의 잔기 391 내지 396 내에서 에피토프에 결합한다. 본 발명은 또한 서열번호 1의 잔기 307 내지 312 내로부터 적어도 하나의 잔기 및 서열번호 1의 잔기 391 내지 397 내로부터 적어도 하나의 잔기를 포함하는 에피토프에서 서열번호 1의 폴리펩타이드에 특이적으로 결합하는 단리된 단클론성 항체를 제공한다. 본 발명은 또한 서열번호 1의 잔기 307 내지 312 내로부터 적어도 하나의 잔기 및 서열번호 1의 잔기 391 내지 396 내로부터 적어도 하나의 잔기를 포함하는 에피토프에서 서열번호 1의 폴리펩타이드에 특이적으로 결합하는 단리된 단클론성 항체를 제공한다.
- [0149] 본 발명은 또한 대상체에서 타우-관련 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 항체 9F5, 10C12, 2D11, 12C4, 17C12 또는 14H3가 특이적으로 결합하는 서열번호 1의 최대 20개의 인접한 아미노산의 타우 펩타이드를 포함하는 면역원을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 펩타이드는 대상체에서 타우에 특이적으로 결합하는 항체의 형성을 유도한다. 이러한 몇몇 방법에서, 타우 펩타이드는 서열번호 1의 잔기 307 내지 312로부터 또는 서열번호 1의 잔기 391 내지 397로부터 또는 서열번호 1의 잔기 391 내지 396으로부터 4 내지 7개의 인접한 아미노산으로 이루어진다. 이러한 몇몇 방법에서, 타우 펩타이드는 잔기 (Q/E)IVYK(S/P)(서열번호 56)로 이루어진다. 이러한 몇몇 방법에서, 타우 펩타이드는 잔기 QIVYKP(서열번호 57)로 이루어진다. 이러한 몇몇 방법에서, 타우 펩타이드는 잔기 EIVYKSP(서열번호 58)로 이루어진다. 이러한 몇몇 방법에서, 타우 펩타이드는 잔기 EIVYKS(서열번호 277)로 이루어진다. 이러한 몇몇 방법에서, 타우 펩타이드는 이중성 접합체 분자에 부착된다.
- [0150] 본 발명은 또한 타우 또는 이의 단편으로 동물을 면역화시키는 단계 및 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체를 스크리닝하는 단계를 포함하는, (Q/E)IVYK(S/P)(서열번호 56)를 포함하는 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체를 생산하는 방법을 제공한다. 이러한 몇몇 방법에서, 동물은 383 아미노산 인간 타우(4R0N)로 면역화된다. 이러한 몇몇 방법에서, 인간 타우는 P301S 돌연변이를 함유한다. 이러한 몇몇 방법에서, 인간 타우는 재조합 N-말단 His-태그화된다.
- [0151] 이러한 몇몇 방법에서, 스크리닝은 QIVYKP(서열번호 57), EIVYKSP(서열번호 58) EIVYKS(서열번호 277), 또는 (Q/E)IVYK(S/P)(서열번호 56)에 의해 나타낸 임의의 다른 공통 모티프를 포함하는 15개의 아미노산 펩타이드에 대해서 수행된다. 이러한 몇몇 방법에서, 펩타이드는 QIVYKP(서열번호 57) 또는 EIVYKSP(서열번호 58) 또는 EIVYKS(서열번호 277)를 포함한다.
- [0152] 이러한 몇몇 방법에서, 동물은, 운반체에 연결된, (Q/E)IVYK(S/P)(서열번호 56)에 의해 나타낸 펩타이드를 포함하는 타우 단편으로 면역화된다. 이러한 몇몇 방법에서, 펩타이드는 QIVYKP(서열번호 57) 또는 EIVYKSP(서열번호 58) 또는 EIVYKS(서열번호 277)이다.

도면의 간단한 설명

- [0153] 도 1a 및 도 1b는 마우스 9F5 항체의 중쇄 가변 영역(서열번호 7) 및 9F5 항체의 인간화 버전(hu9F5VHv1, hu9F5VHv2, hu9F5VHv3, hu9F5VHv4, hu9F5VHv5, hu9F5VHv6, hu9F5VHv7 및 hu9F5VHv8)과, 인간 생식세포계열 중쇄 가변 영역 서열 IGHV1-69-2*01(서열번호 33), 인간 엑셉터 중쇄 가변 영역 서열 AAN16432-VH_huFrwk(AAN16432_H; 서열번호 31) 및 인간 엑셉터 중쇄 가변 영역 서열 2RCS-VH_huFrwk(2RCS_H; 서열번호 32)와의 정렬을 묘사한다. hu9F5VHv1은 서열번호 15이고, hu9F5VHv2는 서열번호 16, hu9F5VHv3은 서열번호 17이고, hu9F5VHv4는 서열번호 18이고, hu9F5VHv5는 서열번호 19이고, hu9F5VHv6은 서열번호 20이고, hu9F5VHv7은 서열번호 21이고, hu9F5VHv8은 서열번호 22이다. 카바트/쵸티아 복합에 의해 정의된 바와 같은, 마우스 9F5 VH의 CDR은 볼드체이다.
- 도 2a 및 도 2b는 마우스 9F5 항체의 경쇄 가변 영역(서열번호 11) 및 9F5 항체의 인간화 버전(hu9F5VLv1, hu9F5VLv2, hu9F5VLv3, hu9F5VLv4, hu9F5VLv5, hu9F5VLv6 및 hu9F5VLv7)과, 인간 생식세포계열 경쇄 가변 영역 서열 IGKV2-28*01 & IGKJ2*01(IGKV2-28*01_IGKJ2*01; 서열번호 37), 인간 엑셉터 CAB51297-VL_huFrwk(CAB51297_L; 서열번호 35), 및 인간 엑셉터 1911357B-VL_huFrwk(1911357B_L; 서열번호 36)와의 정렬

을 묘사한다. hu9F5VLv1은 서열번호 23이고, hu9F5VLv2는 서열번호 24이고, hu9F5VLv3은 서열번호 25이고, hu9F5VLv4는 서열번호 26이고, hu9F5VLv5는 서열번호 27이고, hu9F5VLv6은 서열번호 28이고, hu9F5VLv7은 서열번호 29이다. 카밧에 의해 정의된 바와 같은, 마우스 9F5 VL의 CDR은 볼드체이다.

도 3은 마우스 9F5 항체가 타우의 뉴런 내재화를 차단하는 것을 나타내는 검정의 결과를 묘사한다.

도 4a 및 도 4b는 마우스 9F5 항체의 중쇄 가변 영역(서열번호 7) 및 9F5 항체의 인간화 버전(hu9F5VHv1, hu9F5VHv2, hu9F5VHv3, hu9F5VHv4, hu9F5VHv5, hu9F5VHv6, hu9F5VHv7, hu9F5VHv8, hu9F5VHv9 및 hu9F5VHv10)과, 인간 생식세포계열 중쇄 가변 영역 서열 IGHV1-69-2*01(서열번호 33), 인간 엑셉터 중쇄 가변 영역 서열 AAN16432-VH_huFrwk(AAN16432_H; 서열번호 31), 및 인간 엑셉터 중쇄 가변 영역 서열 2RCS-VH_huFrwk(2RCS_H; 서열번호 32)와의 정렬을 묘사한다. hu9F5VHv1은 서열번호 15이고, hu9F5VHv2는 서열번호 16이고, hu9F5VHv3은 서열번호 17이고, hu9F5VHv4는 서열번호 18이고, hu9F5VHv5는 서열번호 19이고, hu9F5VHv6은 서열번호 20이고, hu9F5VHv7은 서열번호 21이고, hu9F5VHv8은 서열번호 22이고, hu9F5VHv9는 서열번호 127이고, hu9F5VHv10은 서열번호 128이다. 카밧/쵸티아 복합에 의해 정의된 바와 같은, 마우스 9F5 VH의 CDR은 볼드체이다. 마우스 9F5 VH의 잔기와 동일한 잔기는 "."로 표시된다.

도 5a 및 도 5b는, 마우스 9F5 항체의 경쇄 가변 영역(서열번호 11) 및 9F5 항체의 인간화 버전(hu9F5VLv1, hu9F5VLv2, hu9F5VLv3, hu9F5VLv4, hu9F5VLv5, hu9F5VLv6, hu9F5VLv7, hu9F5VLv8 및 hu9F5VLv9)과, 인간 생식세포계열 경쇄 가변 영역 서열 IGKV2-28*01 & IGKJ2*01(IGKV2-28*01_IGKJ2*01; 서열번호 37), 인간 엑셉터 CAB51297-VL_huFrwk(CAB51297_L; 서열번호 35), 및 인간 엑셉터 1911357B-VL_huFrwk(1911357B_L; 서열번호 36)와의 정렬을 묘사한다. hu9F5VLv1은 서열번호 23이고, hu9F5VLv2는 서열번호 24이고, hu9F5VLv3은 서열번호 25이고, hu9F5VLv4는 서열번호 26이고, hu9F5VLv5는 서열번호 27이고, hu9F5VLv6은 서열번호 28, hu9F5VLv7은 서열번호 2이고, hu9F5VLv8은 서열번호 130이고, hu9F5VLv9는 서열번호 131이다. 카밧에 의해 정의된 바와 같은, 마우스 9F5 VL의 CDR은 볼드체이다. 마우스 9F5 VL의 잔기와 동일한 잔기는 "."로 표시된다.

도 6a, 도 6b 및 도 6c는 hu9F5VLv8의 경쇄 가변 영역과, 9F5 항체의 인간화 버전의 경쇄 가변 영역 및: hu9F5VLv8_DIM1(서열번호 132), hu9F5VLv8_DIM2(서열번호 133), hu9F5VLv8_DIM3(서열번호 134), hu9F5VLv8_DIM4(서열번호 135), hu9F5VLv8_DIM5(서열번호 136), hu9F5VLv8_DIM6(서열번호 137), hu9F5VLv8_DIM7(서열번호 138), hu9F5VLv8_DIM8(서열번호 139), hu9F5VLv8_DIM9(서열번호 140), hu9F5VLv8_DIM10(서열번호 141), hu9F5VLv8_DIM11(서열번호 142), hu9F5VLv8_DIM12(서열번호 143), hu9F5VLv8_DIM13(서열번호 144), hu9F5VLv8_DIM14(서열번호 145), hu9F5VLv8_DIM15(서열번호 146), hu9F5VLv8_DIM16(서열번호 147), hu9F5VLv8_DIM17(서열번호 148), hu9F5VLv8_DIM18(서열번호 149), hu9F5VLv8_DIM19(서열번호 150), hu9F5VLv8_DIM20(서열번호 151), hu9F5VLv8_DIM21(서열번호 152), hu9F5VLv8_DIM22(서열번호 153), hu9F5VLv8_DIM23(서열번호 154), hu9F5VLv8_DIM24(서열번호 155), hu9F5VLv8_DIM25(서열번호 156), hu9F5VLv8_DIM26(서열번호 157), hu9F5VLv9_DIM1(서열번호 162), hu9F5VLv9_DIM2(서열번호 163), hu9F5VLv9_DIM4(서열번호 164), hu9F5VLv9_DIM5(서열번호 165), hu9F5VLv9_DIM8(서열번호 166), hu9F5VLv9_DIM 10(서열번호 167), hu9F5VLv9_DIM11(서열번호 168), hu9F5VLv9_DIM13(서열번호 169), hu9F5VLv9_DIM19(서열번호 170), hu9F5VLv9_DIM20(서열번호 171), hu9F5VLv8_DIM27(서열번호 158), hu9F5VLv8_DIM28(서열번호 159), hu9F5VLv8_DIM29(서열번호 160), hu9F5VLv8_DIM30(서열번호 161)과의 정렬을 묘사한다. 카밧에 의해 정의된 바와 같은, hu9F5VLv8의 CDR은 볼드체이다.

도 7은 마우스 10C12 항체의 중쇄 가변 영역(서열번호 7, 도 7에서 m10C12 VH로 표기됨) 및 10C12 항체의 인간화 버전(hu10C12VHv1 및 hu10C12VHv2)과, 인간 생식세포계열 중쇄 가변 영역 서열 IGHV1-69-2*01(서열번호 33) 및 인간 엑셉터 중쇄 가변 영역 서열 CAC20421 VH(서열번호 218)와의 정렬을 묘사한다. hu10C12VHv1은 서열번호 214이고, hu10C12VHv2는 서열번호 215이다. 카밧/쵸티아 복합에 의해 정의된 바와 같은, 마우스 10C12 VH의 CDR은 볼드체이다.

도 8은 마우스 10C12의 경쇄 가변 영역(서열번호 11) 및 10C12 항체의 인간화 버전(hu10C12VLv1 및 hu10C12VLv2)과, 인간 생식세포계열 경쇄 가변 영역 서열 IGKV2-28*01 & IGKJ2*01(서열번호 37) 및 인간 엑셉터 CAB51297-VL_huFrwk(서열번호 35)와의 정렬을 묘사한다. hu10C12VLv1은 서열번호 216이고, hu10C12VLv2는 서열번호 217이다. 카밧에 의해 정의된 바와 같은, 마우스 10C12 VL의 CDR은 볼드체이다.

도 9는 마우스 12C4 항체의 중쇄 가변 영역(서열번호 219) 및 12C4 항체의 인간화 버전(hu12C4VHv1 및 hu12C4VHv2)과, 인간 생식세포계열 중쇄 가변 영역 서열 IGHV1-69-2*01(서열번호 33) 및 인간 엑셉터 중쇄 가변

영역 서열 CAC20421 VH(서열번호 218)와의 정렬을 묘사한다. hu12C4VHv1은 서열번호 221이고, hu12C4VHv2는 서열번호 222이다. 카밧/초티아 복합에 의해 정의된 바와 같은, 마우스 12C4 VH의 CDR은 볼드체이다.

도 10은 마우스 12C4 항체의 경쇄 가변 영역(서열번호 11) 및 12C4 항체의 인간화 버전(hu12C4VLv1 및 hu12C4VLv2)과, 인간 생식세포계열 경쇄 가변 영역 서열 IGKV2-28*01 & IGKJ2*01(서열번호 37) 및 인간 엑셉터 CAB51297(서열번호 35)과의 정렬을 묘사한다. hu12C4VLv1은 서열번호 223이고, hu12C4VLv2는 서열번호 224이다. 카밧에 의해 정의된 바와 같은, 마우스 12C4 VL의 CDR은 볼드체이다.

도 11은 마우스 17C12 항체의 중쇄 가변 영역(서열번호 225) 및 17C12 항체의 인간화 버전(hu17C12VHv1 및 hu17C12VHv2)과, 인간 생식세포계열 중쇄 가변 영역 서열 IGHV1-69-2*01(서열번호 33) 및 인간 엑셉터 중쇄 가변 영역 서열 CAC20421 VH(서열번호 218)와의 정렬을 묘사한다. hu17C12VHv1은 서열번호 232이고, hu17C12VHv2는 서열번호 233이다. 카밧/초티아 복합에 의해 정의된 바와 같은, 마우스 17C12 VH의 CDR은 볼드체이다.

도 12는 마우스 17C12 항체의 경쇄 가변 영역(서열번호 228) 및 17C12 항체의 인간화 버전(hu17C12VLv1 및 hu17C12VLv2)과, 인간 생식세포계열 경쇄 가변 영역 서열 IGKV2-29*02 및 IGKJ4*01(서열번호 239) 및 인간 엑셉터 QD016713 VL(서열번호 238)과의 정렬을 묘사한다. hu17C12VLv1은 서열번호 234이고, hu17C12VLv2는 서열번호 235이다. 카밧에 의해 정의된 바와 같은, 마우스 17C12 VL의 CDR은 볼드체이다.

도 13은 마우스 14H3 항체의 중쇄 가변 영역(서열번호 240) 및 14H3 항체의 인간화 버전(hu14H3VHv1 및 hu14H3VHv2)과, 인간 생식세포계열 중쇄 가변 영역 서열 IGHV2-70*04 및 IGHJ4*01(서열번호 254) 및 인간 엑셉터 중쇄 가변 영역 서열 QDJ57937VH hFrwk(서열번호 253)와의 정렬을 묘사한다. hu14H3VHv1은 서열번호 248이고, hu14H3VHv2는 서열번호 249이다. 카밧/초티아 복합에 의해 정의된 바와 같은, 마우스 14H3 VH의 CDR은 볼드체이다.

도 14는 마우스 14H3 항체의 경쇄 가변 영역(서열번호 244) 및 14H3 항체의 인간화 버전(hu14H3VLv1 및 hu14H3VLv2)과, 인간 생식세포계열 경쇄 가변 영역 서열 IGKV2-28*01 & IGKJ2*01 (IGKV2-28*01_IGKJ2*01; 서열번호 37) 및 인간 엑셉터 ABC66914VL_hFrwk(서열번호 256)와의 정렬을 묘사한다. hu14H3VLv1은 서열번호 250이고, hu14H3VLv2는 서열번호 251이다. 카밧에 의해 정의된 바와 같은, 마우스 14H3 VL의 CDR은 볼드체이다.

도 15는 마우스 10C12, 마우스 12C4, 마우스 2D11, 마우스 17C12, 마우스 14H3 및 마우스 9F5 항체가 타우의 뉴런 내재화를 차단하는 것을 도시하는 검정의 결과를 묘사한다.

도 16은 마우스 10C12, 마우스 12C4, 마우스 2D11 및 마우스 9F5 항체가 1차 뉴런의 타우 독성(뉴런 생존율)을 방지하는 것을 도시하는 검정의 결과를 묘사한다.

도 17은 마우스 10C12, 마우스 12C4, 마우스 2D11 및 마우스 9F5 항체가 1차 뉴런의 타우 독성(LDH 방출)을 방지하는 것을 도시하는 검정의 결과를 묘사한다.

도 18은 마우스 10C12, 마우스 12C4, 마우스 2D11, 마우스 17C12, 마우스 14H3 및 마우스 9F5 항체가 알츠하이머병 환자의 뇌로부터의 샘플에서 타우를 검출하는 것을 도시하는 웨스턴 블롯의 결과를 묘사한다.

도 19는 마우스 10C12, 마우스 12C4, 마우스 2D11, 마우스 17C12, 마우스 14H3, 및 마우스 9F5 항체 및 알츠하이머병 환자의 뇌로부터의 샘플에 의한 면역침강 검정의 결과를 묘사한다.

도 20은 교반 스트레스에 의해 유도된 응집을 견디는 9F5 인간화 변이체의 능력을 측정하는 검정 결과를 묘사한다.

도 21은 낮은 pH 노출에 견디는 9F5 인간화 변이체의 능력을 측정하는 검정 결과를 묘사한다.

도 22는 시뮬레이션된 고농축 조건 하에서 응집체에 대한 9F5 인간화 변이체의 능력을 측정하는 검정 결과를 묘사한다.

도 23a 내지 도 23f는 대조군인, 마우스 2D11, 마우스 9F5, 마우스 12C4, 마우스 14H3 및 마우스 17C12를 이용한 면역조직화학 검정의 결과를 묘사한다.

도 24는 마우스 9F5 항체(서열번호 7), 마우스 10C12항체(서열번호 7), 마우스 2D11 항체(서열번호 7), 마우스 12C4 항체(서열번호 219), 마우스 14H3 항체(서열번호 240) 및 마우스 17C12 항체(서열번호 225)의 중쇄 가변 영역의 정렬을 묘사한다. 카밧/초티아 복합에 의해 정의된 바와 같은, 마우스 9F5 VH의 CDR은 볼드체이다.

도 25는 마우스 9F5 항체(서열번호 11), 마우스 10C12항체(서열번호 11), 마우스 2D11 항체(서열번호 11), 마우

스 12C4 항체(서열번호 11), 마우스 14H3 항체(서열번호 244), 및 마우스 17C12 항체(서열번호 228)의 경쇄 가변 영역의 정렬을 묘시한다. 카밧에 의해 정의된 바와 같은, 마우스 9F5 VL의 CDR은 볼드체이다.

서열의 간단한 설명

서열번호 1은 인간 타우(Swiss-Prot P10636-8)의 아이소폼(isoform)의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 2는 인간 타우(Swiss-Prot P10636-7)의 아이소폼의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 3은 인간 타우(Swiss-Prot P10636-6), (4R0N 인간 타우)의 아이소폼의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 4는 인간 타우(Swiss-Prot P10636-5)의 아이소폼의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 5는 인간 타우(Swiss-Prot P10636-4)의 아이소폼의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 6은 인간 타우(Swiss-Prot P10636-2)의 아이소폼의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 7은 마우스 9F5 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 8은 마우스 9F5 항체의 카밧/쵸티아 복합 CDR-H1의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 9는 마우스 9F5 항체의 카밧 CDR-H2의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 10은 마우스 9F5 항체의 카밧 CDR-H3의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 11은 마우스 9F5 항체의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 12는 마우스 9F5 항체의 카밧 CDR-L1의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 13은 마우스 9F5 항체의 카밧 CDR-L2의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 14는 마우스 9F5 항체의 카밧 CDR-L3의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 15는 인간화 중쇄 가변 영역 hu9F5VHv1의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 16은 인간화 중쇄 가변 영역 hu9F5VHv2의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 17은 인간화 중쇄 가변 영역 hu9F5VHv3의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 18은 인간화 중쇄 가변 영역 hu9F5VHv4의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 19는 인간화 중쇄 가변 영역 hu9F5VHv5의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 20은 인간화 중쇄 가변 영역 hu9F5VHv6의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 21은 인간화 중쇄 가변 영역 hu9F5VHv7의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 22는 인간화 중쇄 가변 영역 hu9F5VHv8의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 23은 인간화 경쇄 가변 영역 hu9F5VLv1의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 24는 인간화 경쇄 가변 영역 hu9F5VLv2의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 25는 인간화 경쇄 가변 영역 hu9F5VLv3의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 26은 인간화 경쇄 가변 영역 hu9F5VLv4의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 27은 인간화 9F5 항체 hu9F5VLv5의 인간화 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 28은 인간화 경쇄 가변 영역 hu9F5VLv6의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 29는 인간화 경쇄 가변 영역 hu9F5VLv7의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 30은 중쇄 가변 영역 구조 모델 PDB.# 50BF-VH_mSt의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 31은 중쇄 가변 영역 엑셉터 GenBank Acc.# AAN16432-VH_huFrwk의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 32는 중쇄 가변 영역 엑셉터 PDB # 2RCS-VH_huFrwk의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 33은 중쇄 가변 영역 생식세포계열 서열 IMGT# IGHV1-69-2*01의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 34는 경쇄 가변 영역 구조 모델 PDB # 50BF-VL_mSt의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 35는 경쇄 가변 영역 엑셉터 GenBank 수탁 번호 CAB51297-VL_huFrwk의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 36은 경쇄 가변 영역 엑셉터 GenBank 수탁 번호 1911357B-VL_huFrwk의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 37은 경쇄 가변 영역 생식세포계열 서열 IMG# IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 38은 마우스 9F5 항체의 중쇄 가변 영역 가변 영역을 암호화하는 핵산 서열을 제시한다.

서열번호 39는 마우스 9F5 항체의 경쇄 가변 영역 가변 영역을 암호화하는 핵산 서열을 제시한다.

서열번호 40은 마우스 9F5 항체의 카밧 CDR-H1의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 41은 마우스 9F5 항체의 초티아 CDR-H1의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 42는 마우스 9F5 항체의 초티아 CDR-H2의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 43은 마우스 9F5 항체의 AbM CDR-H2의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 44는 마우스 9F5 항체의 접촉 CDR-H1의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 45는 마우스 9F5 항체의 접촉 CDR-H2의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 46은 마우스 9F5 항체의 접촉 CDR-H3의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 47은 마우스 9F5 항체의 접촉 CDR-L1의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 48은 마우스 9F5 항체의 접촉 CDR-L2의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 49는 마우스 9F5 항체의 접촉 CDR-L3의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 50은 인간화 9F5 항체(hu9F5VHv4, hu9F5VHv5 및 hu9F5VHv6에 존재)의 대체(alternate) 카밧-초티아 복합 CDR-H1의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 51은 인간화 9F5 항체(hu9F5VHv5, hu9F5VHv6 및 hu9F5VHv7에 존재)의 대체 카밧 CDR-H2의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 52는 인간화 9F5 항체(hu9F5VHv8에 존재)의 대체 카밧 CDR-H2의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 53은 인간화 9F5 항체의 대체 카밧 CDR-L1의 아미노산 서열(hu9F5VLv5 및 hu9F5VLv6에 존재)을 제시한다.

서열번호 54는 인간화 9F5 항체의 대체 카밧 CDR-L1의 아미노산 서열(hu9F5VLv7에 존재)을 제시한다.

서열번호 55는 인간화 9F5 항체의 대체 카밧 CDR-L2의 아미노산 서열(hu9F5VLv4, hu9F5VLv5, hu9F5VLv6, hu9F5VLv7, hu9F5VLv8_DIM2, hu9F5VLv8_DIM4, hu9F5VLv8_DIM5, hu9F5VLv8_DIM6, hu9F5VLv8_DIM11, hu9F5VLv8_DIM12, hu9F5VLv8_DIM13, hu9F5VLv8_DIM18, hu9F5VLv8_DIM27, hu9F5VLv8_DIM28, hu9F5VLv9_DIM2, hu9F5VLv9_DIM4, hu9F5VLv9_DIM5, hu9F5VLv9_DIM11, 및 hu9F5VLv9_DIM13에 존재)을 제시한다.

서열번호 56은 항체 9F5의 에피토프의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 57은 항체 9F5에 의해 결합된 펩타이드의 공통 모티프의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 58은 항체 9F5에 의해 결합된 펩타이드의 공통 모티프의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 59는 링커의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 60은 HA 대조 펩타이드의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 61은 hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv2_M51E로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 62는 hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv2_M51D로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 63은 hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv2_L27cD로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 64는 hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv2_L27cG로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 65는 hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv2_L27cS로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 66은 hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv2_L27cE로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 67은 hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv2_I30E로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 68은 hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv2_I30K로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 69는 hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv2_L27cT로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 70은 hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv2_L27cN으로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 71은 hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv2_L27b로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 72는 hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv2_I30G로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 73은 hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv2_L33N으로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 74는 hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv2_L27cA로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 75는 hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv2_L33T로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 76은 hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv2_L33S로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 77은 hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv2_L33R로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 78은 hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv2_I30Q로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 79는 hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv2_L27bT로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 80은 hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv2_T31G로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 81은 hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv2_L27bQ로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 82는 hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv2_L33G로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 83은 hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv2 L27cP로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 84는 hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv2_V78R로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 85는 hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv2_I75D로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 86은 hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv2_V78D로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 87은 hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv2_V78E로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 88은 hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv2_V78P로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 89는 hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv2_V78K로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 90은 hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv2 R77D로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 91은 hu9F5VLy2 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLy2 V78G로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 92는 hu9F5VLy2 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLy2 S76P로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 93은 hu9F5VL.y2 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VL.y2 175P로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 94는 hu9F5VI.y2 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VI.y2 I750로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 95는 hu9F5V.y2 결핵 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5V.y2 I75G로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 96은 hu9F5V1.y2 경쇄 가벼 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5V1.y2 L73P로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 97은 hu9F5V1.y2 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5V1.y2 L73G로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 98은 hu9F5V.y2 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5V.y2 V780로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 99는 hu9F5V1.y2 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5V1.y2 S76G로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 100은 hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv2_L92D로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 101은 hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv2_Y86T로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 102는 hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv2_L92E로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 103은 hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv2_L92G로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 104는 hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv2_L92Q로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 105는 hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv2_L93G로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 106은 hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv2_V85G로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 107은 hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv2_L92T로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 108은 hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv2_A89G로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 109는 hu9F5VHv4 중쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VHv4_L80P로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 110은 hu9F5VHv4 중쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VHv4_L80D로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 111은 hu9F5VHv4 중쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VHv4_L82cG로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 112는 hu9F5VHv4 중쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VHv4_L82cD로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 113은 hu9F5VHv4 중쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VHv4_L82P로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 114는 hu9F5VHv4 중쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VHv4_L80G로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 115는 hu9F5VHv4 중쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VHv4_L82K로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 116은 hu9F5VHv4 중쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VHv4_L82R로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 117은 hu9F5VHv4 중쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VHv4_L82E로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 118은 hu9F5VHv4 중쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VHv4_L82N으로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 119는 hu9F5VHv4 중쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VHv4_Y79D로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 120은 hu9F5VHv4 중쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VHv4_Y79N으로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 121은 hu9F5VHv4 중쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VHv4_Y79G로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 122는 hu9F5VHv5 중쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VHv5_M80E로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 123은 hu9F5VHv5 중쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VHv5_M80G로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 124는 hu9F5VHv4 중쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VHv4_L82cS로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 125는 hu9F5VHv4 중쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VHv4_Y79Q로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 126은 hu9F5VHv4 중쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VHv4_S82aG로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 127은 중쇄 가변 영역 hu9F5VHv9의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 128은 중쇄 가변 영역 hu9F5VHv10의 아미노산 서열(hu9F5VHv9_Q38K_G42E로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 129는 중쇄 가변 영역 hu9F5VHv10_L82cG의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 130은 경쇄 가변 영역 hu9F5VLv8의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 131은 경쇄 가변 영역 hu9F5VLv9의 아미노산 서열(hu9F5VLv8_N60D로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 132는 hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv8_V3Q, L27cS, L37Q, M51G, L54G, L92I, hu9F5VLv8_DIM1로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 133은 hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv8_V3Q, L27cS, L37Q, M51G,

L54R, L92I, hu9F5VLv8_DIM2로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 134는 hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv8_V3Q, L27cS, L37Q, M51G, L54T, L92I, hu9F5VLv8_DIM3으로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 135는 hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv8_V3Q, L27cS, L37Q, M51G, L54R, L92G, hu9F5VLv8_DIM4로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 136은 hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv8_V3Q, L27cG, L37Q, M51G, L54R, L92I, hu9F5VLv8_DIM5로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 137은 hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv8_V3Q, L27cD, L37Q, M51G, L54R, L92I, hu9F5VLv8_DIM6으로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 138은 hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv8_V3Q, L27cD, L37Q, M51K, L54R, L92I, hu9F5VLv8_DIM7로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 139는 hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv8_V3Q, L27cG, L37Q, M51K, L54R, L92I, hu9F5VLv8_DIM8로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 140은 hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv8_V3Q, L27cG, L37Q, M51K, L54G, L92I, hu9F5VLv8_DIM9로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 141은 hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv8_V3Q, L27cS, L37Q, M51K, L54G, L92I, hu9F5VLv8_DIM10로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 142는 hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv8_V3Q, L27cG, L37G, M51G, L54R, L92I, hu9F5VLv8_DIM11로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 143은 hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv8_V3Q, L27cG, L37G, M51G, L54R, L92G, hu9F5VLv8_DIM12로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 144는 hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv8_V3Q, L27cG, L37G, M51G, L54R, hu9F5VLv8_DIM13로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 145는 hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv8_V3Q, L27cG, L37G, M51G, L54T, L92I, hu9F5VLv8_DIM14로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 146은 hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv8_V3Q, L27cG, L37G, M51G, L54T, L92G, hu9F5VLv8_DIM15로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 147은 hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv8_V3Q, L27cG, L37G, M51G, L54T, hu9F5VLv8_DIM16로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 148은 hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv8_V3Q, L27cS, L37G, M51G, L54T, L92I, hu9F5VLv8_DIM17로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 149는 hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv8_V3Q, L27cD, L37G, M51G, L54R, L92I, hu9F5VLv8_DIM18로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 150은 hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv8_V3Q, L27cS, L37I, M51I, L54R, L92I, hu9F5VLv8_DIM19로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 151은 hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv8_V3Q, L27cS, L37Q, M51I, L54G, L92I, hu9F5VLv8_DIM20로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 152는 hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv8_V3Q, L27cS, L37Q, M51I, L54G, hu9F5VLv8_DIM21로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 153은 hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv8_V3Q, L27cS, L37Q, M51E, L54R, L92I, hu9F5VLv8_DIM22로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 154 hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv8_V3Q, L27cG, L37Q, M51E, L54G, L92I,

hu9F5VLv8_DIM23으로도 공지됨).

서열번호 155는 hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv8_V3Q, L27cG, L37I, M51E, L54R, L92I, hu9F5VLv8_DIM24로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 156은 hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv8_V3Q, L27cG, L37I, M51E, L54R, L92G, hu9F5VLv8_DIM25로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 157은 hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv8_V3Q, L27cI, L37I, M51E, L54R, hu9F5VLv8_DIM26으로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 158은 hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv8_V3Q, L37Q, M51G, L54R, L92I, hu9F5VLv8_DIM27로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 159는 hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv8_V3Q, L27cS, M51G, L54R, L92I, hu9F5VLv8_DIM28로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 160은 hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv8_V3Q, L27cS, L37Q, L54R, L92I, hu9F5VLv8_DIM29로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 161은 hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv8_V3Q, L27cS, L37Q, M51G, L92I, hu9F5VLv8_DIM30으로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 162는 hu9F5VLv9 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv9_V3Q, L27cS, L37Q, M51G, L54G, L92I, hu9F5VLv9_DIM1로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 163은 hu9F5VLv9 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv9_V3Q, L27cS, L37Q, M51G, L54R, L92I, hu9F5VLv9_DIM2로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 164는 hu9F5VLv9 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv9_V3Q, L27cS, L37Q, M51G, L54R, L92G, hu9F5VLv9_DIM4로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 165는 hu9F5VLv9 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv9_V3Q, L27cG, L37Q, M51G, L54R, L92I, hu9F5VLv9_DIM5로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 166은 hu9F5VLv9 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv9_V3Q, L27cG, L37Q, M51K, L54R, L92I, hu9F5VLv9_DIM8로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 167은 hu9F5VLv9 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv9_V3Q, L27cS, L37Q, M51K, L54G, L92I, hu9F5VLv9_DIM10으로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 168은 hu9F5VLv9 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv9_V3Q, L27cG, L37G, M51G, L54R, L92I, hu9F5VLv9_DIM11로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 169는 hu9F5VLv9 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv9_V3Q, L27cG, L37G, M51G, L54R, hu9F5VLv9_DIM13으로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 170은 hu9F5VLv9 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv9_V3Q, L27cS, L37I, M51I, L54R, L92I, hu9F5VLv9_DIM19로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 171은 hu9F5VLv9 경쇄 가변 영역의 변이체의 아미노산 서열(hu9F5VLv9_V3Q, L27cS, L37Q, M51I, L54G, L92I, hu9F5VLv9_DIM20으로도 공지됨)을 제시한다.

서열번호 172는 인간화 9F5 항체의 대체 카뎀 CDR-L1의 아미노산 서열 (hu9F5VLv2_L27bD에 존재)을 제시한다.

서열번호 173은 인간화 9F5 항체의 대체 카뎀 CDR-L1의 아미노산 서열 (hu9F5VLv2_L27bT에 존재)을 제시한다.

서열번호 174는 인간화 9F5 항체의 대체 카뎀 CDR-L1의 아미노산 서열 (hu9F5VLv2_L27bQ에 존재)을 제시한다.

서열번호 175는 인간화 9F5 항체의 대체 카뎀 CDR-L1의 아미노산 서열 (hu9F5VLv2_L27cD, hu9F5VLv8_DIM6, hu9F5VLv8_DIM7, 및 hu9F5VLv8_DIM18에 존재)을 제시한다.

서열번호 176은 인간화 9F5 항체의 대체 카뎀 CDR-L1의 아미노산 서열 (hu9F5VLv2_L27cG, hu9F5VLv8_DIM5, hu9F5VLv8_DIM8, hu9F5VLv8_DIM9에 존재, hu9F5VLv8_DIM11, hu9F5VLv8_DIM12, hu9F5VLv8_DIM13,

hu9F5VLv8_DIM14, hu9F5VLv8_DIM15, hu9F5VLv8_DIM16, hu9F5VLv8_DIM23, hu9F5VLv8_DIM24, hu9F5VLv8_DIM25, hu9F5VLv9_DIM5, hu9F5VLv9_DIM8, hu9F5VLv9_DIM11, 및 hu9F5VLv9_DIM13에 존재)을 제시한다.

서열번호 177은 인간화 9F5 항체의 대체 카뎀 CDR-L1의 아미노산 서열 (hu9F5VLv2_L27cS, hu9F5VLv8_DIM1, hu9F5VLv8_DIM2, hu9F5VLv8_DIM19, hu9F5VLv8_DIM20, hu9F5VLv8_DIM21, hu9F5VLv8_DIM22, hu9F5VLv8_DIM28, hu9F5VLv8_DIM29, hu9F5VLv8_DIM30, hu9F5VLv9_DIM1, hu9F5VLv9_DIM2, hu9F5VLv9_DIM4, hu9F5VLv9_DIM10, hu9F5VLv9_DIM19, 및 hu9F5VLv9_DIM20에 존재)을 제시한다.

서열번호 178은 인간화 9F5 항체의 대체 카뎀 CDR-L1의 아미노산 서열 (hu9F5VLv2_L27cE에 존재)을 제시한다.

서열번호 179는 인간화 9F5 항체의 대체 카뎀 CDR-L1의 아미노산 서열 (hu9F5VLv2_L27cT에 존재)을 제시한다.

서열번호 180은 인간화 9F5 항체의 대체 카뎀 CDR-L1의 아미노산 서열 (hu9F5VLv2_L27cN에 존재)을 제시한다.

서열번호 181은 인간화 9F5 항체의 대체 카뎀 CDR-L1의 아미노산 서열 (hu9F5VLv2_L27cA에 존재)을 제시한다.

서열번호 182는 인간화 9F5 항체의 대체 카뎀 CDR-L1의 아미노산 서열 (hu9F5VLv2_L27cP에 존재)을 제시한다.

서열번호 183은 인간화 9F5 항체의 대체 카뎀 CDR-L1의 아미노산 서열 (hu9F5VLv8_DIM26에 존재)을 제시한다.

서열번호 184는 인간화 9F5 항체의 대체 카뎀 CDR-L1의 아미노산 서열 (hu9F5VLv2_I30E에 존재)을 제시한다.

서열번호 185는 인간화 9F5 항체의 대체 카뎀 CDR-L1의 아미노산 서열 (hu9F5VLv2_I30K에 존재)을 제시한다.

서열번호 186은 인간화 9F5 항체의 대체 카뎀 CDR-L1의 아미노산 서열 (hu9F5VLv2_I30G에 존재)을 제시한다.

서열번호 187은 인간화 9F5 항체의 대체 카뎀 CDR-L1의 아미노산 서열 (hu9F5VLv2_I30Q에 존재)을 제시한다.

서열번호 188은 인간화 9F5 항체의 대체 카뎀 CDR-L1의 아미노산 서열 (hu9F5VLv2_T31G에 존재)을 제시한다.

서열번호 189는 인간화 9F5 항체의 대체 카뎀 CDR-L1의 아미노산 서열 (hu9F5VLv2_L33N에 존재)을 제시한다.

서열번호 190은 인간화 9F5 항체의 대체 카뎀 CDR-L1의 아미노산 서열 (hu9F5VLv2_L33T에 존재)을 제시한다.

서열번호 191은 인간화 9F5 항체의 대체 카뎀 CDR-L1의 아미노산 서열 (hu9F5VLv2_L33S에 존재)을 제시한다.

서열번호 192는 인간화 9F5 항체의 대체 카뎀 CDR-L1의 아미노산 서열 (hu9F5VLv2_L33R에 존재)을 제시한다.

서열번호 193은 인간화 9F5 항체의 대체 카뎀 CDR-L1의 아미노산 서열 (hu9F5VLv2_L33G에 존재)을 제시한다.

서열번호 194는 인간화 9F5 항체의 대체 카뎀 CDR-L2의 아미노산 서열(hu9F5VLv2_M51E에 존재)을 제시한다.

서열번호 195는 인간화 9F5 항체의 대체 카뎀 CDR-L2의 아미노산 서열(hu9F5VLv2_M51D에 존재)을 제시한다.

서열번호 196은 인간화 9F5 항체의 대체 카뎀 CDR-L2의 아미노산 서열(hu9F5VLv8_DIM30에 존재)을 제시한다.

서열번호 197은 인간화 9F5 항체의 대체 카뎀 CDR-L2의 아미노산 서열 (hu9F5VLv8_DIM29에 존재)을 제시한다.

서열번호 198은 인간화 9F5 항체의 대체 카뎀 CDR-L2의 아미노산 서열 (hu9F5VLv8_DIM1, 및 hu9F5VLv9_DIM1에 존재)을 제시한다.

서열번호 199는 인간화 9F5 항체의 대체 카뎀 CDR-L2의 아미노산 서열 (hu9F5VLv8_DIM3, hu9F5VLv8_DIM14, hu9F5VLv8_DIM15, hu9F5VLv8_DIM16 및 hu9F5VLv8_DIM17에 존재)을 제시한다.

서열번호 200은 인간화 9F5 항체의 대체 카뎀 CDR-L2의 아미노산 서열(hu9F5VLv8_DIM7, hu9F5VLv8_DIM8 및 hu9F5VLv9_DIM8에 존재)을 제시한다.

서열번호 201은 인간화 9F5 항체의 대체 카뎀 CDR-L2의 아미노산 서열(hu9F5VLv8_DIM9, hu9F5VLv8_DIM10 및 hu9F5VLv9_DIM10에 존재)을 제시한다.

서열번호 202는 인간화 9F5 항체의 대체 카뎀 CDR-L2의 아미노산 서열(hu9F5VLv8_DIM19 및 hu9F5VLv9_DIM19에 존재)을 제시한다.

서열번호 203은 인간화 9F5 항체의 대체 카뎀 CDR-L2의 아미노산 서열(hu9F5VLv8_DIM20, hu9F5VLv8_DIM21, 및 hu9F5VLv9_DIM20에 존재)을 제시한다.

서열번호 204는 인간화 9F5 항체의 대체 카뎀 CDR-L2의 아미노산 서열(hu9F5VLv8_DIM22, hu9F5VLv8_DIM24,

hu9F5VLv8_DIM25 및 hu9F5VLv8_DIM26에 존재)을 제시한다.

서열번호 205는 인간화 9F5 항체의 대체 카뱃 CDR-L2의 아미노산 서열(hu9F5VLv8_DIM23에 존재)을 제시한다.

서열번호 206은 인간화 9F5 항체 대체 카뱃 CDR-L3의 아미노산 서열(hu9F5VLv2_A89G에 존재)을 제시한다.

서열번호 207은 인간화 9F5 항체 대체 카뱃 CDR-L3의 아미노산 서열(hu9F5VLv2_L92D에 존재)을 제시한다.

서열번호 208은 인간화 9F5 항체의 대체 카뱃 CDR-L3의 아미노산 서열(hu9F5VLv2_L92E에 존재)을 제시한다.

서열번호 209는 인간화 9F5 항체의 대체 카뱃 CDR-L3의 아미노산 서열(hu9F5VLv8_DIM4, hu9F5VLv8_DIM12, hu9F5VLv8_DIM15, hu9F5VLv8_DIM25 및 hu9F5VLv9_DIM4에 존재)을 제시한다.

서열번호 210은 인간화 9F5 항체의 대체 카뱃 CDR-L3의 아미노산 서열(hu9F5VLv2_L92Q에 존재)을 제시한다.

서열번호 211은 인간화 9F5 항체의 대체 카뱃 CDR-L3의 아미노산 서열(hu9F5VLv2_L92T에 존재)을 제시한다.

서열번호 212는 인간화 9F5 항체의 대체 카뱃 CDR-L3의 아미노산 서열(hu9F5VLv8_DIM1, hu9F5VLv8_DIM2, hu9F5VLv8_DIM3, hu9F5VLv8_DIM5, hu9F5VLv8_DIM6, hu9F5VLv8_DIM7, hu9F5VLv8_DIM8, hu9F5VLv8_DIM9, hu9F5VLv8_DIM10, hu9F5VLv8_DIM11, hu9F5VLv8_DIM14, hu9F5VLv8_DIM17, hu9F5VLv8_DIM18, hu9F5VLv8_DIM19, hu9F5VLv8_DIM20, hu9F5VLv8_DIM22, hu9F5VLv8_DIM23, hu9F5VLv8_DIM24, hu9F5VLv8_DIM27, hu9F5VLv8_DIM28, hu9F5VLv8_DIM29, hu9F5VLv8_DIM30, hu9F5VLv9_DIM1, hu9F5VLv9_DIM2, hu9F5VLv9_DIM5, hu9F5VLv9_DIM8, hu9F5VLv9_DIM10, hu9F5VLv9_DIM11, hu9F5VLv9_DIM19 및 u9F5VLv9_DIM20에 존재)을 제시한다.

서열번호 213은 인간화 9F5 항체의 대체 카뱃 CDR-L3(hu9F5VLv2_L93G에 존재)을 제시한다.

서열번호 214는 인간화 중쇄 가변 영역 hu10C12VHv1의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 215는 인간화 중쇄 가변 영역 hu10C12VHv2의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 216은 인간화 경쇄 가변 영역 hu10C12VLv1의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 217은 인간화 경쇄 가변 영역 hu10C12VLv2의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 218은 중쇄 가변 영역 엑셉터 CAC20421-VH_huFrwk의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 219는 마우스 12C4 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 220은 마우스 12C4 항체의 카뱃 CDR-H2의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 221은 인간화 중쇄 가변 영역 hu12C4VHv1의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 222는 인간화 중쇄 가변 영역 hu12C4VHv2의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 223은 인간화 경쇄 가변 영역 hu12C4VLv1의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 224는 인간화 경쇄 가변 영역 hu12C4VLv2의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 225는 마우스 17C12 항체의 중쇄가변 영역의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 226은 마우스 17C12 항체의 카뱃-초티아 복합 CDR H1의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 227은 마우스 17C12 항체의 카뱃 CDR H2의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 228은 마우스 17C12 항체의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 229는 마우스 17C12 항체의 카뱃 CDR-L1의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 230은 마우스 17C12 항체의 카뱃 CDR-L2의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 231은 마우스 17C12 항체의 카뱃 CDR-L3의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 232는 인간화 중쇄 가변 영역 hu17C12VHv1의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 233은 인간화 중쇄 가변 영역 hu17C12VHv2의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 234는 인간화 경쇄 가변 영역 hu17C12VLv1의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 235는 인간화 경쇄 가변 영역 hu17C12VLv2의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 236은 중쇄 가변 영역 구조 모델3PP3-VH_mSt의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 237은 경쇄 가변 영역 구조 모델3PP3-VL_mSt의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 238은 경쇄 가변 영역 엑셉터 QD016713-VL_huFrwk의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 239는 경쇄 가변 영역 생식세포계열 서열 IGKV2-29*02 및 IGKJ4*01의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 240은 마우스 14H3 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 241은 마우스 14H3 항체의 카뎃-쥬티아 복합 CDR H1의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 242는 마우스 14H3 항체의 카뎃 CDR H2의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 243은 마우스 14H3 항체의 카뎃 CDR H3의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 244는 마우스 14H3 항체의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 245는 마우스 14H3 항체의 카뎃 CDR L1의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 246은 마우스 14H3 항체의 카뎃 CDR L2의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 247은 마우스 14H3 항체의 카뎃 CDR L3의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 248은 인간화 중쇄 가변 영역 hu14H3VHv1의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 249는 인간화 중쇄 가변 영역 hu14H3VHv2의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 250은 인간화 경쇄 가변 영역 hu14H3VLv1의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 251은 인간화 경쇄 가변 영역 hu14H3VLv2의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 252는 중쇄 가변 영역 구조 모델2VQ1-VH_mSt의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 253은 중쇄 가변 영역 엑셉터 QDJ57937-VH_huFrwk의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 254는 중쇄 가변 영역 생식세포계열 서열 IGHV1-70*04 및 IGHJ4*01의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 255는 경쇄 가변 영역 구조 모델2VQ1-VL_mSt의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 256은 경쇄 가변 영역 엑셉터 ABC66914-VL_huFrwk의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 257은 마우스 12C4 항체의 AbM CDR-H2 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 258은 마우스 12C4 항체의 접촉 CDR-H2 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 259는 마우스 17C12 항체의 쥬티아 CDR-H1 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 260은 마우스 17C12 항체의 AbM CDR-H2 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 261은 마우스 17C12 항체의 접촉 CDR-H2 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 262는 마우스 17C12 항체의 접촉 CDR-L1 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 263은 마우스 17C12 항체의 접촉 CDR-L2 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 264는 마우스 17C12 항체의 접촉 CDR-L3의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 265는 마우스 14H3 항체의 카뎃 CDR-H1의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 266은 마우스 14H3 항체의 쥬티아 CDR-H1의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 267은 마우스 14H3 항체의 쥬티아 CDR-H2의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 268은 마우스 14H3 항체의 AbM CDR-H2의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 269는 마우스 14H3 항체의 접촉 CDR-H1의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 270은 마우스 14H3 항체의 접촉 CDR-H2의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 271은 마우스 14H3 항체의 접촉 CDR-H3 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 272는 마우스 14H3 항체의 접촉 CDR-L1의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 273은 마우스 14H3 항체의 접촉 CDR-L2의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 274는 마우스 14H3 항체의 접촉 CDR-L3의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 275는 인간화 14H3 항체의 대체 카뱃-쵸티아 복합 CDR H1의 아미노산 서열(hu14H3VHv1 및 hu14H3VHv2에 존재)을 제시한다.

서열번호 276은 항체 9F5, 10C12, 2D11, 12C4, 17C12 및 14H3에 의해 결합된 펩타이드의 공통 모티프의 아미노산 서열을 제시한다.

서열번호 277은 항체 2D11에 의해 결합된 펩타이드의 공통 모티프의 아미노산 서열을 제시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

정의

[0154]

[0155]

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

[0156]

표적 항원에 대한 항체의 특이적 결합은 적어도 10^6 , 10^7 , 10^8 , 10^9 , 10^{10} , 10^{11} , 또는 $10^{12} M^{-1}$ 의 친화도 및/또는 결합활성(avidity)을 의미한다. 특이적 결합은 규모가 검출 가능하게 더 높고, 적어도 하나의 관련되지 않은 표적에 생기는 비특이적 결합으로부터 구별 가능하다. 특이적 결합은 특정한 작용기 또는 특정한 공간 피트(예를 들어, 자물쇠와 열쇠 타입(lock and key type)) 사이의 결합의 형성의 결과일 수 있는 한편, 비특이적 결합은 보통 반데르발스 힘의 결과이다. 그러나, 특이적 결합은 항체가 하나의 및 오직 하나의 표적에 결합한다는 것을 반드시 함축하지 않는다.

[0157]

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

[0158]

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

[0159]

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

[0160]

각각의 VL 및 VH 도메인에 대한 아미노산의 정렬은 CDR의 임의의 종래의 정의에 따른다. 종래의 정의는 카뱃 정

의(Kabat, *Sequences of Proteins of Immunological Interest* (National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1987 and 1991), 쇼티아 정의(Chothia & Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917, 1987; Chothia *et al.*, *Nature* 342:878-883, 1989); CDR-H1이 쇼티아 및 카밧 CDR의 복합인 쇼티아 카밧 CDR의 복합; Oxford Molecular의 항체 모델링 소프트웨어에 의해 사용된 AbM 정의; 및 Martin 등의 접촉 정의(bioinfo.org.uk/abs)(표 1 참조)를 포함한다. 카밧은 상이한 중쇄 또는 상이한 경쇄 사이의 대응하는 잔기가 동일한 수에 배정된 널리 사용된 넘버링 관례(카밧 넘버링)를 제공한다. 항체가 CDR의 소정의 정의(예를 들어, 카밧)에 의해 CDR을 포함한다고 말해지는 경우, 그 정의는 항체에 존재하는 최소 수의 CDR 잔기(즉, 카밧 CDR)를 규정한다. 이것은 또 다른 종래의 CDR 정의 내에 대응하지만 규정된 정의 밖의 다른 잔기가 또한 존재한다는 것을 배제하지 않는다. 예를 들어, 카밧에 의해 정의된 CDR을 포함하는 항체는, 다른 가능성 중에서, CDR이 카밧 CDR 잔기를 함유하고 다른 CDR 잔기를 함유하지 않는 항체 및 CDR H1이 복합 쇼티아-카밧 CDR H1이고, 다른 CDR이 다른 정의에 기초하여 카밧 CDR 잔기를 함유하고 추가적인 CDR 잔기를 함유하지 않는 항체를 포함한다.

표 1

카밧 넘버링을 이용한 CDR의 종래의 정의

루프	카밧	쇼티아	쇼티아와 카밧의 복합	AbM	접촉
L1	L24--L34	L24--L34	L24--L34	L24--L34	L30--L36
L2	L50--L56	L50--L56	L50--L56	L50--L56	L46--L55
L3	L89--L97	L89--L97	L89--L97	L89--L97	L89--L96
H1	H31--H35B	H26--H32..H34*	H26--H35B*	H26--H35B	H30--H35B
H2	H50--H65	H52--H56	H50--H65	H50--H58	H47--H58
H3	H95--H102	H95--H102	H95--H102	H95--H102	H93--H101

* 쇼티아에 의한 CDR-H1은 (루프의 길이에 따라) H32, H33 또는 H34에서 종료될 수 있다. 이것은 카밧 넘버링 체계가 35A 및 35B에서의 과잉의 잔기의 삽입을 위치시키는 한편, 쇼티아 넘버링이 31A 및 31B에서 이들을 위치시키기 때문이다. H35A도 H35B도(카밧 넘버링) 존재하지 않는 경우, 쇼티아 CDR-H1 루프는 H32에서 종료된다. H35A만 존재한다면, 이것은 H33에서 종료된다. H35A 및 H35B가 둘 다 존재한다면, 이것은 H34에서 종료된다.

[0161]

[0162]

용어 "항체"는 무손상 항체 및 이의 결합 단편을 포함한다. 전형적으로, 단편은 이것이 별개의 중쇄, 경쇄 Fab, Fab', F(ab')₂, F(ab)c, Dab, 나노바디 및 Fv를 포함하는 표적에 대한 특이적 결합에 대해 유래된 무손상 항체와 경쟁한다. 단편은 재조합 DNA 기법에 의해 또는 무손상 면역글로불린의 효소 또는 화학 분리에 의해 제조될 수 있다. 용어 "항체"는 또한 이중특이적 항체 및/또는 인간화 항체를 포함한다. 이중특이적 또는 이작용성 항체는 2개의 상이한 중쇄/경쇄 쌍 및 2개의 상이한 결합 부위를 갖는 인공 하이브리드 항체이다(예컨대, 문헌 [Songsivilai and Lachmann, *Clin. Exp. Immunol.*, 79:315-321 (1990); Kostelny *et al.*, *J. Immunol.*, 148:1547-53 (1992)] 참조). 몇몇 이중특이적 항체에서, 2개의 상이한 중쇄/경쇄 쌍은 인간화 9F5, 10C12, 2D11, 12C4, 17C12 또는 14H3 중쇄/경쇄 쌍 및 9F5, 10C12, 2D11, 12C4, 17C12 또는 14H3에 의해 결합된 것보다 타우에 대해서 상이한 에피토프에 특이적인 중쇄/경쇄 쌍을 포함한다.

[0163]

몇몇 이중특이적 항체에 있어서, 하나의 중쇄/경쇄 쌍은 하기 추가로 개시된 바와 같은 인간화 9F5 항체, 인간화 10C12 항체, 인간화 2D11 항체, 인간화 12C4 항체, 인간화 17C12 항체, 또는 인간화 14H3 항체이고, 다른 중쇄/경쇄 쌍은 혈액 뇌 장벽에서 발현된 수용체, 예컨대, 인슐린 수용체, 인슐린 유사 성장 인자(IGF) 수용체, 렙틴 수용체 또는 지단백질 수용체 또는 트랜스페린 수용체에 결합하는 항체 유래이다(Friden *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:4771-4775, 1991; Friden *et al.*, *Science* 259:373-377, 1993). 이러한 이중특이적 항체는 수용체-매개 통과세포외배출(receptor-mediated transcytosis)에 의해 혈액 뇌 장벽을 거쳐 전달될 수 있다. 이중특이적 항체의 뇌 흡수는 혈액 뇌 장벽 수용체에 대한 이의 친화도를 저감시키기 위해 이중특이적 항

체를 조작함으로써 추가로 증대될 수 있다. 수용체에 대한 저장된 친화도는 뇌에서의 더 넓은 분포를 발생시킨다(예컨대, 문헌[Atwal *et al.*, *Sci. Trans. Med.* 3, 84ra43, 2011; Yu *et al.*, *Sci. Trans. Med.* 3, 84ra44, 2011] 참조).

[0164] 예시적인 이중특이적 항체는 또한 (1) 이중 가변 도메인 항체(DVD-Ig)(여기서, 각각의 경쇄 및 중쇄는 짧은 펩타이드 연결을 통해 탠덤으로 2개의 가변 도메인을 함유함)(Wu *et al.*, Generation and Characterization of a Dual Variable Domain Immunoglobulin (DVD-Ig™) Molecule, In: Antibody Engineering, Springer Berlin Heidelberg (2010)); (2) Tandab(각각의 표적 항원에 대해 2개의 결합 부위를 갖는 4가 이중특이적 항체를 생성시키는 2개의 단쇄 다이아바디의 융합임); (3) 플렉시바디(flexibody)(scFv와 다가 분자를 발생시키는 다이아바디의 조합임); (4) Fab에 적용될 때, 상이한 Fab 단편에 연결된 2개의 동일한 Fab 단편으로 이루어진 4가 이중특이적 결합 단백질을 생성시킬 수 있는 단백질 키나제 A에서의 "이합체화 및 도킹 도메인"에 기초한 소위 "독 앤드 락"(dock and lock) 분자; 또는 (5) 예를 들어, 인간 Fc-영역의 말단 둘 다에 융합된 2개의 scFv를 포함하는 소위 스콜피온(Scorpion) 분자일 수 있다. 이중특이적 항체를 생산하기에 유용한 플랫폼의 예는 BiTE(Micromet), DART(MacroGenics), Fcab 및 Mab2(F-star), Fc 조작된 IgG1(Xencor) 또는 DuoBody(Fab 아암 교환에 기초함, Genmab)를 포함한다.

[0165] 용어 "에피토프"는 항체가 결합하는 항원에서의 부위를 의미한다. 에피토프는 하나 초과와 단백질의 3차 폴딩에 의해 병치된 인접 아미노산 또는 비인접 아미노산으로부터 형성될 수 있다. 인접 아미노산으로부터 형성된 에피토프(선형 에피토프로도 공지됨)는 전형적으로 변성 용매에 대한 노출에 보유되는 한편, 3차 폴딩에 의해 형성된 에피토프(구조적 에피토프로도 공지됨)는 전형적으로 변성 용매에 의한 처리에서 소실된다. 에피토프는 전형적으로 고유한 공간 구성에서 적어도 3개, 더 보통, 적어도 5개 또는 8개 내지 10개의 아미노산을 포함한다. 에피토프의 공간 구성을 결정하는 방법은 예를 들어, x선 결정학 및 2차원 핵자기공명을 포함한다. 예를 들어, 문헌[Epitope Mapping Protocols, in Methods in Molecular Biology, Vol. 66, Glenn E. Morris, Ed. (1996)]을 참조한다.

[0166] 동일한 또는 중첩하는 에피토프를 인식하는 항체는 표적 항원에 대한 또 다른 항체의 결합과 경쟁하는 하나의 항체의 능력을 보여주는 단순한 면역검정에서 확인될 수 있다. 항체의 에피토프는 또한 접촉 잔기를 식별하기 위해 이의 항원에 결합된 항체의 X-선 결정학에 의해 정의될 수 있다. 대안적으로, 2개의 항체는 하나의 항체의 결합을 감소시키거나 제거하는 항원에서의 모든 아미노산 돌연변이가 다른 것의 결합을 감소시키거나 제거하는 경우 동일한 에피토프를 갖는다. 2개의 항체는 하나의 항체의 결합을 저감시키거나 제거하는 몇몇 아미노산 돌연변이가 다른 것의 결합을 저감시키거나 제거하는 경우 중첩하는 에피토프를 갖는다.

[0167] 항체 사이의 경쟁은 시험 중인 항체가 공통 항원에 대한 기준 항체의 특정한 결합을 저해하는 검정에 의해 결정된다(예컨대, 문헌[Junghans *et al.*, *Cancer Res.* 50:1495, 1990] 참조). 시험 항체는 과량의 시험 항체(예컨대, 적어도 2×, 5×, 10×, 20× 또는 100×)가 경쟁적 결합 검정에서 측정된 바와 같이 적어도 50%로 기준 항체의 결합을 저해하는 경우 기준 항체와 경쟁한다. 몇몇 시험 항체는 적어도 75%, 90% 또는 99%로 기준 항체의 결합을 저해한다. 경쟁 검정에 의해 확인된 항체(경쟁하는 항체)는 기준 항체 및 입체 장애가 발생하는 기준 항체에 의해 결합된 에피토프에 충분히 근위인 인접한 에피토프에 결합하는 항체와 동일한 에피토프에 결합하는 항체를 포함한다.

[0168] 용어 "약제학적으로 허용 가능한"은 담체, 희석제, 부형제 또는 보조제가 제제의 다른 성분과 상용성이고, 이의 수혜자에게 실질적으로 해롭지 않다는 것을 의미한다.

[0169] 용어 "환자"는 예방학적 또는 치료학적 치료를 받는 인간 및 다른 포유류 대상체를 포함한다.

[0170] 개체는 대상체가 위험 인자를 갖는 개체를 그 위험 인자가 없는 개체보다 질환을 발생시킬 통계학적으로 유의미한 더 큰 위험에 놓는 적어도 하나의 공지된 위험 인자(예컨대, 유전적, 생화학적, 가족 병력 및 상황 노출)를 갖는 경우 질환의 증가된 위험이 있다.

[0171] 용어 "생물학적 샘플"은 생물학적 공급원, 예를 들어, 인간 또는 포유류 대상체 내의 또는 이로부터 얻을 수 있는 생물학적 재료의 샘플을 의미한다. 이러한 샘플은 기관, 소기관, 조직, 조직의 절편, 체액, 말초 혈액, 혈액, 혈액, 혈액, 세포, 분자, 예컨대, 단백질 및 펩타이드, 및 이로부터 유래된 임의의 부분 또는 조합일 수 있다. 용어 생물학적 샘플은 샘플을 가공함으로써 유래된 임의의 재료를 또한 포함할 수 있다. 유래된 재료는 세포 또는 이의 자손을 포함할 수 있다. 생물학적 샘플의 가공은 방해하는 성분 등의 여과, 증류, 추출, 농축, 고정, 불활성화 중 하나 초과를 수반할 수 있다.

- [0172] 용어 "대조군 샘플"은 타우-관련 질환 이환된 영역을 포함하는 것으로 공지되거나 의심되지 않거나, 소정의 유형의 이환된 영역을 포함하는 것으로 적어도 공지되거나 의심되지 않는 생물학적 샘플을 의미한다. 대조군 샘플은 타우-관련 질환에 의해 영향을 받지 않는 개체로부터 얻어질 수 있다. 대안적으로, 대조군 샘플은 타우-관련 질환에 의해 영향을 받는 환자로부터 얻어질 수 있다. 이러한 샘플은 타우-관련 질환을 포함하는 것으로 생각된 생물학적 샘플과 동일한 시간에 또는 상이한 경우에 얻어질 수 있다. 생물학적 샘플 및 대조군 샘플은 둘 다 동일한 조직으로부터 얻어질 수 있다. 바람직하게는, 대조군 샘플은 본질적으로 또는 전부 보통의, 건강한 영역으로 이루어지고, 타우-관련 질환 이환된 영역을 포함하는 것으로 생각된 생물학적 샘플과 비교하여 사용될 수 있다. 바람직하게는, 대조군 샘플에서의 조직은 생물학적 샘플에서의 조직과 동일한 유형이다. 바람직하게는, 생물학적 샘플에 있는 것으로 생각된 타우-관련 질환 이환된 세포는 대조군 샘플에서의 세포의 유형과 동일한 세포 유형(예컨대, 뉴런 또는 신경교)으로부터 생긴다.
- [0173] 용어 "질환"은 생리학적 기능을 손상시키는 임의의 비정상 상태를 의미한다. 상기 용어는 병인의 성질과 무관하게 임의의 장애, 병, 비정상, 병리학, 질병, 병태 또는 생리학적 기능이 손상되는 증후군을 포괄하도록 광범위하게 사용된다.
- [0174] 용어 "증상"은 대상체가 인식하는 바와 같은 변경된 보행과 같은 질환의 주관적인 증거를 의미한다. "징후"는 의사가 관찰하는 바와 같은 질환의 객관적인 증거를 의미한다.
- [0175] 용어 "치료에 대한 양성 반응"은 치료를 받지 않는 대조군 집단에서의 평균 반응에 비해 개인 환자에서의 더 양호한 반응 또는 환자의 집단에서의 평균 반응을 의미한다.
- [0176] 아미노산 치환을 보존적 또는 비보존적으로 분류할 목적을 위해, 아미노산은 하기와 같이 그룹화된다: I군(소수성 측쇄): met, ala, val, leu, ile; II군(중성 친수성 측쇄): cys, ser, thr; III군(산성 측쇄): asp, glu; IV군(염기성 측쇄): asn, gln, his, lys, arg; V군(사슬 배향에 영향을 미치는 잔기): gly, pro; 및 VI군(방향족 측쇄): trp, tyr, phe. 보존적 치환은 동일한 종류에서의 아미노산 사이의 치환을 수반한다. 비보존적 치환은 이 종류 중 하나의 구성원을 또 다른 것의 구성원에 의해 교환하는 것을 구성한다.
- [0177] 백분율 서열 동일성은 카뎀 넘버링 관례에 의해 최대로 정렬된 항체 서열에 의해 결정된다. 정렬 후, 해당 항체 영역(예컨대, 중쇄 또는 경쇄의 전체 성숙 가변 영역)이 기준 항체의 동일한 영역과 비교되는 경우, 해당 항체 영역과 기준 항체 영역 사이의 백분율 서열 동일성은 2개의 영역의 정렬된 위치의 전체 수(갯은 계수되지 않음)로 나누고, 100을 곱해 백분율로 전환한, 해당 항체 영역 및 기준 항체 영역 둘 다에서의 동일한 아미노산이 점유한 위치의 수이다.
- [0178] 하나 초과인 언급된 부재를 "포함하는" 또는 "함유하는" 조성물 또는 방법은 구체적으로 언급되지 않은 다른 부재를 포함할 수 있다. 예를 들어, 항체를 "포함하는" 또는 "함유하는" 조성물은 항체를 단독으로 또는 다른 성분과 조합으로 함유할 수 있다.
- [0179] 값의 범위의 지칭은 범위 내의 또는 이를 한정하는 모든 정수 및 범위 내의 정수에 의해 한정된 모든 하위범위를 포함한다.
- [0180] 문맥으로부터 달리 명확하지 않는 한, 용어 "약"은 미량의 변동, 예컨대, 기재된 값의 측정의 표준 오차 범위(예컨대, SEM) 내의 값을 포함한다.
- [0181] 통계 유의성은 $p \leq 0.05$ 를 의미한다.
- [0182] 단수 형태는, 문맥이 명확히 달리 기재하지 않는 한, 복수 지시대상을 포함한다. 예를 들어, 용어 "화합물" 또는 "적어도 하나의 화합물"은 이의 혼합물을 포함하는 복수의 화합물을 포함할 수 있다.
- [0183] **상세한 설명**
- [0184] **I. 일반사항**
- [0185] 본 발명은 타우에 결합하는 항체를 제공한다. 몇몇 항체는 (Q/E)IVYK(S/P)(서열번호 56) 내에서 에피토프에 특이적으로 결합한다. 몇몇 항체는 아미노산 서열 QIVYKP(서열번호 57, 이는 서열번호 1의 타우 아이소폼의 잔기 307 내지 312에 대응함)를 포함하는 펩타이드에 특이적으로 결합한다. 몇몇 항체는 아미노산 서열 EIVYKSP(서열번호 58, 이는 서열번호 1의 타우 아이소폼의 잔기 391 내지 397에 대응함)를 포함하는 펩타이드에 특이적으로 결합한다. 이 항체는 3D6 및 타우의 C-말단 부근에 추가의 에피토프를 가진 인간 타우의 미세소관 결합 영역(MTBR)에 대한 결합을 특징으로 하는 기타 항체와는 상이하다. 에피토프의 추가의 C-말단 특이성은 병리와 연관

된 타우의 증가된 수의 입체형태와 결합하기 위한 항체에 대한 기초를 제공한다. 몇몇 항체는 아미노산 서열 EIVYKS(서열번호 277, 이는 서열번호 1의 타우 아이소폼의 잔기 391 내지 396에 대응함)를 포함하는 펩타이드에 특이적으로 결합한다. 본의 예시적인 항체는 9F5, 10C12, 2D11, 12C4, 17C12 및 14H3이다. 본 발명의 몇몇 항체는 타우 연관된 병리 및 연관된 증상성 악화를 저해하거나 지연시키도록 작용한다. 기전의 이해가 본 발명의 실행에 필요하지 않지만, 독성의 감소는 다른 기전 중에서 비독성 형태를 안정화시킴으로써, 병원성 타우 형태의 세포간 또는 세포내 전달을 저해함으로써, 타우 인산화의 봉쇄에 의해, 세포에 대한 타우의 결합을 방지함으로써 또는 타우의 단백질분해 절단을 유도함으로써 타우의 식세포작용을 유도하고, 분자간 또는 분자내 응집, 또는 다른 분자에 대한 결합으로부터 타우를 저해하는 항체의 결과로서 발생할 수 있다. 본 발명의 몇몇 항체는, 독성/세포 흡수를 감소시키고/시키거나 청소율을 증가시키기 위해 특정 응집된 타우 종의 분자량을 증가시킴으로써 타우의 응집을 증가시키는 데 유용하다. 타우 분자의 큰 집합체는 신경 세포로의 감소된 흡수를 나타낼 수 있다. 본 발명의 몇몇 항체는, 타우에 대한 2가 결합에 의해, 분리된 타우 분자를 더 근접하게 하여, 뉴런 세포로 흡수되기에는 너무 큰 타우 응집체로의 응집을 촉진시킨다. 또한, Fc-매개 식균 작용은 여러 개의 타우-결합 항체가 근접해 있을 것을 요구한다. 타우 분자의 큰 집합체는 많은 항-타우 항체가 결합되어 있을 수 있으며 대식세포에 의한 Fc-매개 식균작용에 필요한 클러스터를 제공할 수 있다. 본 발명의 항체 또는 이러한 항체를 유도하는 제제는 알츠하이머 및 타우와 연관된 다른 질환의 치료 또는 예방의 실행의 방법에서 사용될 수 있다.

II. 표적 분자

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

P10636-8(서열번호 1)

10	20	30	40	50	60
MAEPRQEFEV	MEDHAGTYGL	GDRKDQGGYT	MHQDQEGDTD	AGLKESPLQT	PTEDGSEEPG
70	80	90	100	110	120
SETSDAKSTP	TAEDVTAPLV	DEGAPGKQAA	AQPHTIPEEG	TTAEEAGIGD	TPSLEDEAAG
130	140	150	160	170	180
HVTQARMVSK	SKDGTGSDDK	KAKGADGKTK	IATPRGAAPP	GQKGQANATR	IPAKTPFPAPK
190	200	210	220	230	240
TPPSSGEPPK	SGDRSGYSSP	GSPGTPGSR	RTPSLTPPT	REFPKVAVVR	TPPKSPSSAK
250	260	270	280	290	300
SRLQTAPVPM	PDLKNVSKIK	GSTENLKHQP	GGGKVQIINK	KLDLSNVQSK	CGSKDNIKHV
310	320	330	340	350	360
PGGGSVQIVY	KPVDLSKVT	KCGSLGNIH	KPGGGQVEVK	SEKLDKDRV	QSKIGSLDNI
370	380	390	400	410	420
THVPGGGNKK	IETHKLTFRE	NAKAKTDHGA	EIVYKSPVVS	GDTSPRHLSN	VSSTGSIDMV
430	440				
DSPQLATLAD	EVSASLAKQG	L			

P10636-7(서열번호 2)

10	20	30	40	50	60
MAEPRQEFEV	MEDHAGTYGL	GDRKDQGGYT	MHQDQEGDTD	AGLKESPLQT	PTEDGSEEPG
70	80	90	100	110	120
SETSDAKSTP	TAEAEAGIG	DTPSLEDEAA	GHVTQARMVS	KSKDGTGSDD	KKAKGADGKT
130	140	150	160	170	180
KIATPRGAAP	PGQKGQANAT	RIPAKTPPAP	KTPSSSGEP	KSGDRSGYSS	PGSPGTPGSR
190	200	210	220	230	240
SRTPSLTPPT	TREPKKVAVV	RTPPKSPSSA	KSRLQTAPVP	MPDLKNVSKK	IGSTENLKHQ
250	260	270	280	290	300
PGGGKVQIIN	KKLDLSNVQS	KCGSKDNIKH	VPGGGSVQIV	YKPDLSKVT	SKCGSLGNIH
310	320	330	340	350	360
HKPGGGQVEV	KSEKLDKDR	VQSKIGSLDN	ITHVPGGGNK	KIETHKLTFR	ENAKAKTDHG
370	380	390	400	410	
AEIVYKSPVV	SGDTSPRHLS	NVSSTGSIDM	VDSPQLATLA	DEVSASLAKQ	GL

[0192] P10636-6 (4R0N 인간 타우)(서열번호 3)

10	20	30	40	50	60
MAEPRQEFEV	MEDHAGTYGL	GDRKDQGGYT	MHQDQEGDTD	AGLKAEAGI	GDTPSLEDEA
70	80	90	100	110	120
AGHVTQARMV	SKSKDGTGSD	DKKAKGADGK	TKIATPRGAA	PPGQKGQANA	TRIPAKTPPA
130	140	150	160	170	180
PKTPPSSGEP	PKSGDRSGYS	SPGSPGTPGS	RSRTPSLPTP	PTREPKKVAV	VRTPPKSPSS
190	200	210	220	230	240
AKSRLQTAPV	PMPDLKNVKS	KIGSTENLKH	QPGGGKVQII	NKKLDLSNVQ	SKCGSKDNIK
250	260	270	280	290	300
HVPGGGSVQI	VYKPVDSLKV	TSKCGSLGNI	HHKPGGGQVE	VKSEKLDKFD	RVQSKIGSLD
310	320	330	340	350	360
NITHVPGGGN	KKIETHKLT	RENAKAKTDH	GAEIVYKSPV	VSGDTSRHL	SNVSSTGSID
370	380				
MVDSPQLATL	ADEVASASLAK	QGL			

[0193]

[0194] P10636-5(서열번호 4)

10	20	30	40	50	60
MAEPRQEFEV	MEDHAGTYGL	GDRKDQGGYT	MHQDQEGDTD	AGLKESPLQT	PTEDGSEEPG
70	80	90	100	110	120
SETSDAKSTP	TAEDVTAPLV	DEGAPGKQAA	AQPHTIPEEG	TTAEAGIGD	TPSLEDEAAG
130	140	150	160	170	180
HVTQARMVSK	SKDGTGSDDK	KAKGADGKTK	IATPRGAAPP	GQKGQANATR	IPAKTPPAPK
190	200	210	220	230	240
TPPSSGEPK	SGDRSGYSSP	GSPGTPGSR	RTPSLPTPT	REPKKVAVVR	TPPKSPSSAK
250	260	270	280	290	300
SRLQTAPVPM	PDLKNVSKSI	GSTENLKHQP	GGGKVQIVYK	PVDLSKVTSK	CGSLGNIHHK
310	320	330	340	350	360
PGGGQVEVKS	EKLDKFDKRVQ	SKIGSLDNIT	HVPGGGNKKI	ETHKLTFRN	AKAKTDHGAE
370	380	390	400	410	
IVYKSPVVS	DTSPRHLNV	SSTGSIDMVD	SPQLATLADE	VSASLAKQGL	

[0195]

[0196] P10636-4(서열번호 5)

10	20	30	40	50	60
MAEPRQEFEV	MEDHAGTYGL	GDRKDQGGYT	MHQDQEGDTD	AGLKESPLQT	PTEDGSEEPG
70	80	90	100	110	120
SETSDAKSTP	TAAEAGIG	DTPSLEDEAA	GHVTQARMVS	KSKDGTGSD	KKAKGADGKT
130	140	150	160	170	180
KIATPRGAAP	PGQKGQANAT	RIPAKTPPAP	KTPPSSGEP	KSGDRSGYSS	PGSPGTPGSR
190	200	210	220	230	240
SRTPSLPTP	TREPKKVAVV	RTPPKSPSSA	KSRLQTAPVP	MPDLKNVSK	IGSTENLKHQ
250	260	270	280	290	300
PGGGKVQIVY	KPVDLSKVTS	KCGSLGNIHH	KPGGGQVEVK	SEKLDKFDKRV	QSKIGSLDNI
310	320	330	340	350	360
THVPGGGNKK	IETHKLTFR	NAKAKTDHGA	EIVYKSPVVS	GDTSPRHLN	VSSTGSIDMV
370	380				
DSPQLATLAD	EVSASLAKQG	L			

[0197]

[0198] P10636-2(서열번호 6)

10	20	30	40	50	60
MAEPRQEFEV	MEDHAGTYGL	GDRKDQGGYT	MHQDQEGDTD	AGLKAEAGI	GDTPSLEDEA
70	80	90	100	110	120
AGHVTQARMV	SKSKDGTGSD	DKKAKGADGK	TKIATPRGAA	PPGQKGQANA	TRIPAKTPPA
130	140	150	160	170	180
PKTPPSSGEP	PKSGDRSGYS	SPGSPGTPGS	RSRTPSLPTP	PTREPKKVAV	VRTPPKSPSS
190	200	210	220	230	240
AKSRLQTAPV	PMPDLKNVKS	KIGSTENLKH	QPGGGKVQIV	YKPVDSLKV	SKCGSLGNIH
250	260	270	280	290	300
HKPGGGQVEV	KSEKLDKFDK	VQSKIGSLDN	ITHVPGGGNK	KIETHKLTFR	ENAKAKTDHG
310	320	330	340	350	
AEIVYKSPVV	SGDTSRHLN	NVSSTGSIDM	VDSPQLATLA	DEVASASLAKQ	GL

[0199]

[0200] 타우에 대한 언급은 약 30개의 공지된 천연 변이(이들은 Swiss-Prot 데이터베이스 및 이의 순열에 기재됨), 및 타우 병리학, 예컨대, 치매, 픽병, 핵상 마비 등과 연관된 돌연변이를 포함한다(예컨대, 문헌[Swiss-Prot 데이

터베이스 및 Poorkaj, et al. Ann Neurol. 43:815-825(1998)] 참조). 441개의 아이소폼으로 번호 매긴 타우 돌연변이의 몇몇 예는 257번 아미노산 위치에서의 라이신의 트레오닌으로의 돌연변이(K257T), 260번 아미노산 위치에서의 아이소류신의 발린으로의 돌연변이(I260V); 272번 아미노산 위치에서의 발린의 글라이신으로의 돌연변이(G272V); 279번 아미노산 위치에서의 아스파라긴의 라이신으로의 돌연변이(N279K); 296번 아미노산 위치에서의 아스파라긴의 히스티딘으로의 돌연변이(N296H); 301번 아미노산 위치에서의 프롤린의 세린으로의 돌연변이(P301S); 301번 아미노산 위치에서의 프롤린의 류신으로의 돌연변이(P301L); 303번 아미노산 위치에서의 글라이신의 발린으로의 돌연변이(G303V); 305번 아미노산 위치에서의 세린의 아스파라긴으로의 돌연변이(S305N); 335번 아미노산 위치에서의 글라이신의 세린으로의 돌연변이(G335S); 337번 아미노산 위치에서의 발린의 메티오닌으로의 돌연변이(V337M); 342번 아미노산 위치에서의 글루탐산의 발린으로의 돌연변이(E342V); 369번 아미노산 위치에서의 라이신의 아이소류신으로의 돌연변이(K369I); 389번 아미노산 위치에서의 글라이신의 아르기닌으로의 돌연변이(G389R); 및 406번 아미노산 위치에서의 아르기닌의 트립토판으로의 돌연변이(R406W)이다.

[0201] 타우는 18번, 29번, 97번, 310번 및 394번 아미노산 위치에서의 타이로신; 184번, 185번, 198번, 199번, 202번, 208번, 214번, 235번, 237번, 238번, 262번, 293번, 324번, 356번, 396번, 400번, 404번, 409번, 412번, 413번 및 422번 아미노산 위치에서의 세린; 및 175번, 181번, 205번, 212번, 217번, 231번 및 403번 아미노산 위치에서의 트레오닌을 포함하는 하나 초과 아미노산 잔기에서 인산화될 수 있다.

[0202] 문맥으로부터 달리 명확하지 않는 한, 타우, 또는 이의 단편에 대한 언급은 이의 아이소폼, 돌연변이체 및 대립 유전자 변이체를 포함하는 천연 인간 아미노산 서열을 포함한다.

[0203] III. 항체

[0204] A. 결합 특이성 및 기능적 특성

[0205] 본 발명은 타우에 특이적으로 결합하는 항체를 제공한다. 몇몇 항체는 IVYK(서열 번호 276)의 공통 코어 모티프를 갖는 2개의 타우 영역 중 하나 또는 둘 다로부터의 아미노산에 의해 형성된 에피토프에서 타우에 특이적으로 결합한다. 이들 영역은 각각 서열번호 1의 잔기 307 내지 312 및 391 내지 397 또는 391 내지 396에 의해 정의된다. 따라서, scFv와 같은, 타우에 대한 하나의 결합 부위를 갖는 항체는 개별적으로 이들 영역 중 하나 내의 아미노산으로부터 형성된 에피토프에서 타우에 또는 이들 영역 둘 다로부터의 아미노산에 의해 형성된 하이브리드 에피토프에 특이적으로 결합할 수 있다. 타우에 대한 2개의 결합 부위를 갖는 항체는 또한 2개의 결합 부위로부터 동시에 307 내지 312 및 391 내지 397 내 또는 391 내지 396 내에서 에피토프에 결합할 수 있다. 에피토프는 타우의 동일 또는 상이한 분자 상에 있을 수 있다. 본 발명의 몇몇 항체는 타우의 잔기 307 내지 312, 즉, 잔기 QIVYKP(서열번호 57)로 이루어진 펩타이드에 특이적으로 결합한다. 본 발명의 몇몇 항체는 타우의 잔기 391 내지 397, 즉, EIVYKSP(서열번호 58)로 이루어진 펩타이드에 특이적으로 결합한다. 본 발명의 몇몇 항체는 타우의 잔기 391 내지 396, 즉, EIVYKS(서열번호 277)로 이루어진 펩타이드에 특이적으로 결합한다. 본 발명의 몇몇 항체는 공통 모티프 (Q/E)IVYK(S/P)(서열번호 56)로 이루어진 펩타이드에 특이적으로 결합한다. 이러한 항체는 천연 공급원으로부터 정제된 또는 재조합으로 발현된 타우 폴리펩타이드에 의해 면역화함으로써 얻어질 수 있다. 항체는 비인산화된 형태, 및 인산화에 민감한 하나 초과 잔기가 인산화된 형태의 타우에 대한 결합에 대해 스크리닝될 수 있다. 본 발명은 또한 전술한 임의의 항체와 동일한 에피토프, 예를 들어, 9F5, 10C12, 2D11, 12C4, 17C12 또는 14H3의 에피토프에 대한 항체 결합을 제공한다. 타우에 대한 결합에 대해 임의의 상기 항체와 경쟁하는, 예를 들어, 9F5, 10C12, 2D11, 12C4, 17C12 또는 14H3과 경쟁하는 항체가 또한 포함된다. 실시형태에서, 9F5와 같은 참조 항체와 동일한 에피토프에 결합하거나 또는 참조 항체와 경쟁하는 항체는 신경 세포로의 타우 내재화를 저해하는 능력과 같은 기능적 특성 중 하나 이상을 공유한다. 선택적으로, 이러한 특성은 실험 오차 내에서 동일한 정도로 또는 참조 항체의 특성보다 더 큰 정도로 보유된다.

[0206] 본 발명은 타우에 대한 결합에 대해 9F5와 경쟁하고 뉴런에서 타우-유도 독성을 감소시키는 항체를 제공한다. 본 발명은 타우에 대한 결합에 대해 9F5와 경쟁하고 교반 스트레스에 대한 내성이 증가된 항체를 제공한다. 타우에 대한 결합을 위하여 9F5와 경쟁하고 교반 스트레스에 대한 내성이 증가된 예시적인 9F5 인간화 항체는 L27cS/L37Q/M51G/L54R (DIM2)(hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM2으로도 공지됨, 서열번호 127/서열번호 133), L27cG/L37G/M51G/L54T(DIM14)(hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM14로도 공지됨, 서열번호 127/서열번호 145), 및 L27cG/L37G/M51G/L54R(DIM13)(hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM13로도 공지됨, 서열번호 127/서열번호 144)이다. 본 발명은 타우에 대한 결합에 대해 9F5와 경쟁하고 낮은 pH 스트레스에 대한 내성이 증가된 항체를 제공한다. 타우에 대한 결합에 대해 9F5와 경쟁하고 낮은 pH 스트레스에 대한 내성이 증가된 예시적인 9F5 인간화 항체는 L27cS/L37Q/M51G/L54R (DIM2)(hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM2로도 공지됨, 서열번호 127/서열번호 133),

L27cD/L37Q/M51G/L54R (DIM6)(hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM6으로도 공지됨, 서열번호 127/서열번호 137), 및 L27cG/L37G/M51G/L54R (DIM13)(hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM13으로도 공지됨, 서열번호 127/서열번호 144)이다. 타우에 대한 결합에 대해 9F5와 경쟁하고 교반 스트레스에 대한 내성이 증가되고 낮은 pH 스트레스에 대한 내성이 증가된 예시적인 9F5 인간화 항체는 DIM 2[hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM2 서열번호 127/서열번호 133], DIM6 [hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM6 서열번호 127/서열번호 137], DIM7 [hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM7 서열번호 127/서열번호 138], DIM8 [hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM8 서열번호 127/서열번호 139], DIM13 [hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM13 서열번호 127/서열번호 144], DIM18 [hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM18 서열번호 127 /서열번호 149], DIM28 [hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM28 서열번호 127/서열번호 159, 및 DIM30 [hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM30 서열번호 127/서열번호 161]이다.

[0207] 본 발명은 타우에 대한 결합에 대해 9F5와 경쟁하고 고농도 조건 하에서 응집에 대한 성향을 저감된 항체를 제공한다. 타우에 대한 결합에 대해 9F5와 경쟁하고 고농도 조건 하에서 응집에 대한 성향을 저감된 예시적인 항체는 L27c(DIM27) 위치에서 원래의 류신과 조합된 L37Q/M51G/L54R(hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM27 서열번호 127/서열번호 158로도 공지됨)이다.

[0208] 위에서 언급된 항체는 아미노산 서열 QIVYKP(서열번호 57)을 포함하거나 이로 이루어지거나, 아미노산 서열 EIVYKSP(서열번호 58)를 포함하거나, 아미노산 서열 EIVYKS(서열번호 277)를 포함하거나 또는 아미노산 서열 (Q/E)IVYK(S/P)(서열번호 56)을 포함하거나 이로 이루어진 타우 펩타이드로 면역화함으로써 또는 이러한 잔기를 포함하는 전장 타우 폴리펩타이드 또는 이의 단편으로 면역화하고, 이러한 잔기를 포함하는 펩타이드에 대한 특이적 결합을 스크리닝함으로써 새로이 생성될 수 있다. 이러한 타우 펩타이드는 바람직하게는 펩타이드에 대한 항체 반응을 유도하는 것을 돕는 이중성 접합체 분자에 부착된다. 부착은 직접 또는 스페이서 펩타이드 또는 아미노산을 통해서 이루어질 수 있다. 시스테인은 그의 유리 SH기가 운반체 분자의 부착을 용이하게 하기 때문에 스페이서 아미노산으로서 사용된다. 글리신과 펩타이드 사이에 시스테인 잔기를 갖거나 또는 갖지 않는 폴리글리신 링커(예컨대, 2 내지 6개의 글리신)이 또한 사용될 수 있다. 운반체 분자는 펩타이드에 대한 항체 반응을 유도하는 것을 돕는 T-세포 에피토프를 제공하는 역할을 한다. 몇 가지 운반체, 특히 키홀 림펫 헤모시아닌(keyhole limpet hemocyanin: KLH), 오브알부민 및 소 혈청 알부민(BSA)이 통상 사용된다. 펩타이드 스페이서는 고상 펩타이드 합성의 일부로서 펩타이드 면역원에 첨가될 수 있다. 운반체는 화학적 가교결합에 의해 첨가된다. 사용될 수 있는 화학적 가교결합체의 몇몇 예는 크로스-N-말레이미도-6-아미노카프로일 에스터 또는 m-말레이미도벤조일-N-하이드록시석신이미드 에스터(MBS)를 포함한다(예를 들어, 문헌[Harlow, E. et al., *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. 1988; Sinigaglia et al., *Nature*, 336:778-780 (1988); Chicz et al., *J. Exp. Med.*, 178:27-47 (1993); Hammer et al., *Cell* 74:197-203 (1993); Falk K. et al., *Immunogenetics*, 39:230-242 (1994); WO 98/23635; 및, Southwood et al. *J. Immunology*, 160:3363-3373 (1998)] 참조). 운반체 및 존재할 경우 스페이서는 면역원의 어느 한쪽의 말단에 부착될 수 있다.

[0209] 선택적 스페이서 및 운반체를 가진 펩타이드는 이하에 더욱 상세히 설명되는 바와 같이 실험실 동물 또는 B-세포를 면역화시키는데 사용될 수 있다. 하이브리도마 상정액은 아미노산 서열 QIVYKP(서열번호 57)를 포함하거나 또는 이로 이루어진 타우 펩타이드, 아미노산 서열 EIVYKSP(서열번호 58)를 포함하거나 또는 이로 이루어진 펩타이드, 아미노산 서열 EIVYKS(서열번호 277)를 포함하거나 또는 이로 이루어진 펩타이드 또는 아미노산 서열 (Q/E)IVYK(S/P)(서열번호 56)를 포함하거나 또는 이로 이루어진 펩타이드 및/또는 타우의 인산화된 형태 및 비-인산화된 형태, 예를 들어, 인산화된 형태에서 404번 위치를 갖는 타우의 전장 아이소폼에 결합하는 능력에 대해서 시험될 수 있다. 펩타이드는 스크리닝 검정을 용이하게 하기 위하여 운반체 또는 다른 태그에 부착될 수 있다. 이 경우에, 운반체 또는 태그는, 타우 펩타이드라기보다 오히려 스페이서 또는 운반체에 특이적인 항체를 제거하기 위하여 면역화에 사용되는 스페이서와 운반체 분자의 조합과 잠재적으로 상이하다. 임의의 타우 아이소폼이 사용될 수 있다.

[0210] 9F5로 지칭된 항체는 타우에 특이적으로 결합하는 예시적인 항체이다. 문맥으로부터 달리 명확하지 않는 한, 9F5에 대한 언급은 이 항체의 임의의 마우스, 키메라, 베니어 및 인간화 형태를 언급하는 것으로 이해되어야 한다. 항체는 [DEPOSIT NUMBER]로 기탁되었다. 이 항체는 아미노산 서열 QIVYKP(서열번호 57)를 포함하는 또는 이로 이루어진 펩타이드, 아미노산 서열 EIVYKSP(서열번호 58)를 포함하는 또는 이로 이루어진 펩타이드, 또는 아미노산 서열 (Q/E)IVYK(S/P)(서열번호 56)를 포함하는 또는 이로 이루어진 펩타이드에 특이적으로 결합한다. 9F5의 중쇄의 카뮈트/쥬티아 복합 CDR은 각각 서열번호 8, 9 및 10으로 지칭되고, 9F5의 경쇄의 카뮈트 CDR은 각각 서열번호 12, 13 및 14로 지칭된다.

- [0211] 타우에 대한 결합에 대해서 9F5와 경쟁하고/하거나 9F5와 동일한 또는 중첩하는 에피토프에 결합하는 추가의 항체는 단리되어 10C12, 2D11, 12C4, 17C12 및 14H3으로 지칭되고, 동일한 명칭의 하이브리도마에 의해 생산되었다. 10C12는 각각 서열번호 7 및 서열번호 11을 특징으로 하는 (신호 펩타이드의 절단 후) 성숙 가변 중쇄 및 경쇄 영역을 갖는다. 달리 문맥으로부터 명백하지 않는 한, 10C12에 대한 언급은 이 항체의 임의의 마우스, 키메라, 베니어 및 인간화 형태를 언급하는 것으로 이해되어야 한다. 10C12는 [DEPOSIT NUMBER]로 기탁되었다. 10C12는 비-병리적 형태 및 병리적 형태와 타우의 입체형태, 및 타우의 미스폴딩된/응집된 형태 둘 다에 결합하는 능력을 더욱 특징으로 한다. 10C12는 알츠하이머병으로부터 조직 내 타우 매듭 및 이영양성 신경돌기(dystrophic neurites)와 같은 구조적 특성부에 결합하고, 알츠하이머병 추출물로부터의 단량체성 타우 및 응집된 타우 둘 다를 침전시킨다.
- [0212] 2D11은 서열번호 7 및 서열번호 11 각각을 특징으로 하는 (신호 펩타이드의 절단 후) 성숙 가변 중쇄 및 경쇄 영역을 갖는다. 달리 문맥으로부터 명백하지 않는 한, 2D11에 대한 언급은 이 항체의 임의의 마우스, 키메라, 베니어 및 인간화 형태를 언급하는 것으로 이해되어야 한다. 2D11은 [DEPOSIT NUMBER]로 기탁되었다. 2D11은 비-병리적 형태 및 병리적 형태와 타우의 입체형태, 및 타우의 미스폴딩된/응집된 형태 둘 다에 결합하는 능력을 더욱 특징으로 한다. 2D11은 알츠하이머병으로부터 조직 내 타우 매듭 및 이영양성 신경돌기와 같은 구조적 특성부에 결합하고, 알츠하이머병 추출물로부터의 단량체성 타우 및 응집된 타우 둘 다를 침전시킨다.
- [0213] 12C4는 서열번호 219 및 서열번호 11 각각을 특징으로 하는 (신호 펩타이드의 절단 후) 성숙 가변 중쇄 및 경쇄 영역을 갖는다. 달리 문맥으로부터 명백하지 않는 한, 12C4에 대한 언급은 이 항체의 임의의 마우스, 키메라, 베니어 및 인간화 형태를 언급하는 것으로 이해되어야 한다. 12C4는 [DEPOSIT NUMBER]로 기탁되었다. 12C4는 비-병리적 형태 및 병리적 형태와 타우의 입체형태, 및 타우의 미스폴딩된/응집된 형태 둘 다에 결합하는 능력을 더욱 특징으로 한다. 12C4는 알츠하이머병으로부터 조직 내 타우 매듭 및 이영양성 신경돌기와 같은 구조적 특성부에 결합하고, 알츠하이머병 추출물로부터의 단량체성 타우 및 응집된 타우 둘 다를 침전시킨다.
- [0214] 17C12은, 서열번호 225 및 서열번호 228 각각을 특징으로 하는 (신호 펩타이드의 절단 후) 성숙 가변 중쇄 및 경쇄 영역을 갖는다. 달리 문맥으로부터 명백하지 않는 한, 17C12에 대한 언급은 이 항체의 임의의 마우스, 키메라, 베니어 및 인간화 형태를 언급하는 것으로 이해되어야 한다. 17C12는 [DEPOSIT NUMBER]로 기탁되었다. 17C12는 비-병리적 형태 및 병리적 형태와 타우의 입체형태, 및 타우의 미스폴딩된/응집된 형태 둘 다에 결합하는 능력을 더욱 특징으로 한다.
- [0215] 14H3은 서열번호 240 및 서열번호 244 각각을 특징으로 하는 (신호 펩타이드의 절단 후) 성숙 가변 중쇄 및 경쇄 영역을 갖는다. 달리 문맥으로부터 명백하지 않는 한, 14H3에 대한 언급은 이 항체의 임의의 마우스, 키메라, 베니어 및 인간화 형태를 언급하는 것으로 이해되어야 한다. 14H3은 [DEPOSIT NUMBER]로 기탁되었다. 14H3은 비-병리적 형태 및 병리적 형태와 타우의 입체형태, 및 타우의 미스폴딩된/응집된 형태 둘 다에 결합하는 능력을 더욱 특징으로 한다. 14H3은 알츠하이머병으로부터 조직 내 타우 매듭 및 이영양성 신경돌기와 같은 구조적 특성부에 결합한다.
- [0216] 마우스 9F5, 10C12, 2D11, 12C4, 14H3 및 17C12 항체의 성숙 중쇄 가변 영역의 정렬은 도 24에 묘사되어 있고, 마우스 9F5, 10C12, 2D11, 12C4, 14H3 및 17C12 항체의 성숙 경쇄 가변 영역은 도 25에 묘사되어 있다. 마우스 10C12 항체의 성숙 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 마우스 9F5 항체의 것과 100% 서열 동일성을 갖고, 마우스 10C12 항체성숙 경쇄 가변 영역은 마우스 9F5 항체의 것과 100% 서열 동일성을 갖는다. 마우스 2D11 항체의 성숙 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 마우스 9F5 항체의 것과 100% 서열 동일성을 갖고, 마우스 2D11 항체의 성숙 경쇄 가변 영역은 마우스 9F5 항체의 것과 100% 서열 동일성을 갖는다. 마우스 12C4 항체의 성숙 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 마우스 9F5 항체의 것과 96.6% 서열 동일성을 갖고, 마우스 12C4 항체의 성숙 경쇄 가변 영역은 마우스 9F5 항체의 것과 100% 서열 동일성을 갖는다. 마우스 17C12 항체의 성숙 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 마우스 9F5 항체의 것과 95.9% 서열 동일성을 갖고, 마우스 17C12 항체의 성숙 경쇄 가변 영역은 마우스 9F5 항체의 것과 70.5% 서열 동일성을 갖는다. 마우스 14H3 항체의 성숙 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열은 마우스 9F5 항체의 것과 35.0% 서열 동일성을 갖고, 마우스 14H3 항체의 성숙 경쇄 가변 영역은 마우스 9F5 항체의 것과 73.2% 서열 동일성을 갖는다.
- [0217] 선택적으로, 본 발명의 항체는 10C12 항체를 포함하지 않는다. 선택적으로, 본 발명의 항체는 2D11 항체를 포함하지 않는다. 선택적으로, 본 발명의 항체는 12C4 항체를 포함하지 않는다. 선택적으로, 본 발명의 항체는 17C12 항체를 포함하지 않는다. 선택적으로, 본 발명의 항체는 14H3 항체를 포함하지 않는다.
- [0218] 본 발명의 몇몇 항체는 9F5, 10C12, 2D11, 12C4, 17C12 또는 14H3이라 지칭되는 항체와 동일한 또는 중첩하는

에피토프에 결합한다. 이 9F5의 중쇄 및 경쇄 성숙 가변 영역의 서열은 각각 서열번호 7 및 11로 지칭된다. 10C12의 중쇄 및 경쇄 성숙 가변 영역의 서열은 각각 서열번호 7 및 11로 지칭된다. 2D11의 중쇄 및 경쇄 성숙 가변 영역의 서열은 각각 서열번호 7 및 11로 지칭된다. 12C4의 중쇄 및 경쇄 성숙 가변 영역의 서열은 각각 서열번호 219 및 11이라 지칭된다. 17C12의 중쇄 및 경쇄 성숙 가변 영역의 서열은 각각 서열번호 225 및 228이라 지칭된다. 14H3의 중쇄 및 경쇄 성숙 가변 영역의 서열은 각각 서열번호 240 및 244라 지칭된다. 이러한 결합 특이성을 가진 기타 항체는 목적하는 에피토프(예컨대, 아미노산 서열 QIVYKP(서열번호 57)를 포함하거나 또는 이로 이루어진 타우 펩타이드), 아미노산 서열 EIVYKSP(서열번호 58)를 포함하거나 또는 이로 이루어진 타우 펩타이드, 아미노산 서열 EIVYKS(서열번호 277)를 포함하거나 또는 이로 이루어진 타우 펩타이드, 또는 아미노산 서열 (Q/E)IVYK(S/P)(서열번호 56)를 포함하거나 또는 이로 이루어진 타우 펩타이드)를 포함하는 타우 또는 이의 부분으로 마우스를 면역화하고, 선택적으로 마우스 9F5(IgG1/카파), 10C12(IgG2a/카파), 2D11(IgG2a/카파), 12C4(IgG2a/카파), 17C12(IgG2a/카파), 또는 14H3(IgG2a/카파)의 가변 영역을 갖는 항체와 경쟁하여 타우에 대한 결합에 대해서 얻어진 항체를 스크리닝함으로써 생산될 수 있다. 목적하는 에피토프를 포함하는 타우의 단편은 단편에 대한 항체 반응을 유도하는 것을 돕는 운반체와 연결될 수 있고/있거나 이러한 반응을 유도하는 것을 돕는 애주번트와 조합될 수 있다. 이러한 항체는 특정 잔기의 돌연변이체와 비교하여 타우 또는 이의 단편에 대한 차등 결합에 대해 스크리닝될 수 있다. 이러한 돌연변이체에 대한 스크리닝은 결합 특이성을 보다 정확하게 정의하여 결합이 특정 잔기의 돌연변이 유발에 의해 저해되고 다른 예시된 항체의 기능적 특성을 공유할 가능성이 있는 항체를 식별할 수 있도록 한다. 돌연변이는 표적 전체 또는 에피토프가 존재하는 것으로 알려진 이의 섹션 전체에 걸쳐 한 번에 하나의 잔기 또는 보다 넓은 간격으로 알라닌(또는 알라닌이 이미 존재하는 경우 세린)으로의 체계적인 대체 치환일 수 있다. 동일한 돌연변이 세트가 두 항체의 결합을 유의하게 감소시키는 경우, 두 항체는 동일한 에피토프에 결합한다.

[0219] 선택된 쥐와 항체(예컨대, 9F5, 10C12, 2D11, 12C4, 17C12 또는 14H3)의 결합 특이성을 갖는 항체는 또한 파지 디스플레이 방법의 변이체를 이용해서 생산될 수 있다. 문헌[Winter, WO 92/20791] 참조. 이 방법은 인간 항체를 생산하는데 특히 적합하다. 이 방법에서, 선택된 쥐와 항체의 중쇄 또는 경쇄 가변 영역이 출발 재료로서 사용된다. 예를 들어, 경쇄 가변 영역이 출발 재료로서 선택되는 경우, 파지 라이브러리는, 구성원이 동일한 경쇄 가변 영역(즉, 쥐와 출발 재료) 및 상이한 중쇄 가변 영역을 표시하도록 작제된다. 중쇄 가변 영역은, 예를 들어, 재배열된 인간 중쇄 가변 영역의 라이브러리로부터 얻어질 수 있다. 타우 또는 이의 단편에 대한 강력한 특이적 결합(예컨대, 적어도 10^8 , 바람직하게는 적어도 10^9 M^{-1})을 보이는 파지가 선택된다. 이어서, 이 파지로부터의 중쇄 가변 영역은 추가의 파지 라이브러리를 작제하기 위한 출발 재료로서 역할한다. 이 라이브러리에서, 각 파지가 동일한 중쇄 가변 영역(즉, 제1 디스플레이 라이브러리로부터 식별된 영역) 및 상이한 경쇄 가변 영역을 표시한다. 경쇄 가변 영역은, 예를 들어, 재배열된 인간 가변 경쇄 영역의 라이브러리로부터 얻어질 수 있다. 제차, 타우 또는 이의 단편에 대한 강력한 특정 결합을 보이는 파지가 선택된다. 얻어지는 항체는 통상 쥐와 출발 재료와 동일한 또는 유사한 에피토프 특이성을 갖는다.

[0220] 9F5의 중쇄의 카밧/초티아 복합 CDR은 각각 서열번호 8 내지 10으로 지칭되고, 9F5의 경쇄의 카밧 CDR은 각각 서열번호 12 내지 14로 지칭된다.

[0221] 10C12의 중쇄의 카밧/초티아 복합 CDR은 각각 서열번호 8 내지 10으로 지칭되고, 10C12의 경쇄의 카밧 CDR은 각각 서열번호 12 내지 14로 지칭된다.

[0222] 2D11의 중쇄의 카밧/초티아 복합 CDR은 각각 서열번호 8 내지 10으로 지칭되고, 2D11의 경쇄의 카밧 CDR은 각각 서열번호 12 내지 14로 지칭된다.

[0223] 표 2는 카밧, 초티아, 초티아 및 카밧의 복합(본 명세서에서 "카밧/초티아 복합"으로도 지칭됨), AbM 및 접촉에 의해 정의된 바와 같은 9F5, 10C12 및 2D11 CDR을 나타낸다.

표 2

카밧, 죠티아, 죠티아와 카밧의 복합, AbM, 및 접촉에 의해 정의된 바와 같은 9F5, 10C12, 및 2D11 CDR

루프	카밧	죠티아	죠티아와 카밧의 복합	AbM	접촉
L1	L24--L34 서열번호 12	L24--L34 서열번호 12	L24--L34 서열번호 12	L24--L34 서열번호 12	L30--L36 서열번호 47
L2	L50--L56 서열번호 13	L50--L56 서열번호 13	L50--L56 서열번호 13	L50--L56 서열번호 13	L46--L55 서열번호 48
L3	L89--L97 서열번호 14	L89--L97 서열번호 14	L89--L97 서열번호 14	L89--L97 서열번호 14	L89--L96 서열번호 49
H1	H31--H35B 서열번호 40	H26--H32 서열번호 41	H26--H35B 서열번호 8	H26--H35B 서열번호 8	H30--H35B 서열번호 44
H2	H50--H65 서열번호 9	H52--H56 서열번호 42	H50--H65 서열번호 9	H50--H58 서열번호 43	H47--H58 서열번호 45
H3	H95--H102 서열번호 10	H95--H102 서열번호 10	H95--H102 서열번호 10	H95--H102 서열번호 10	H93--H101 서열번호 46

[0224]

[0225]

12C4의 중쇄의 카밧/죠티아 복합 CDR은 각각 서열번호 8, 220 및 10으로 지칭되고, 12C4의 경쇄의 카밧 CDR은 각각 서열번호 12 내지 14로 지칭된다.

[0226]

표 3은 카밧, 죠티아, 죠티아와 카밧의 복합(본 명세서에서 "카밧/죠티아 복합"으로도 지칭됨), AbM 및 접촉에 의해 정의된 바와 같은, 12C4 CDR을 나타낸다.

표 3

카밧, 죠티아, 죠티아와 카밧의 복합, AbM, 및 접촉에 의해 정의된 바와 같은 12C4 CDR

루프	카밧	죠티아	죠티아와 카밧의 복합	AbM	접촉
L1	L24--L34 서열번호 12	L24--L34 서열번호 12	L24--L34 서열번호 12	L24--L34 서열번호 12	L30--L36 서열번호 47
L2	L50--L56 서열번호 13	L50--L56 서열번호 13	L50--L56 서열번호 13	L50--L56 서열번호 13	L46--L55 서열번호 48
L3	L89--L97 서열번호 14	L89--L97 서열번호 14	L89--L97 서열번호 14	L89--L97 서열번호 14	L89--L96 서열번호 49
H1	H31--H35B 서열번호 40	H26--H32 서열번호 41	H26--H35B 서열번호 8	H26--H35B 서열번호 8	H30--H35B 서열번호 44
H2	H50--H65 서열번호 220	H52--H56 서열번호 42	H50--H65 서열번호 220	H50--H58 서열번호 257	H47--H58 서열번호 258
H3	H95--H102 서열번호 10	H95--H102 서열번호 10	H95--H102 서열번호 10	H95--H102 서열번호 10	H93--H101 서열번호 46

[0227]

[0228]

17C12의 중쇄의 카밧/죠티아 복합 CDR은 각각 서열번호 226, 227 및 10으로 지칭되고, 17C12의 경쇄의 카밧 CDR은 각각 서열번호 229 내지 231로 지칭된다.

[0229]

표 4는 카밧, 죠티아, 죠티아와 카밧의 복합(본 명세서에서 "카밧/죠티아 복합"으로도 지칭됨), AbM 및 접촉에

의해 정의된 바와 같은, 17C12 CDR을 나타낸다.

표 4

카밧, 초티아, 초티아와 카밧의 복합, AbM, 및 접촉에 의해 정의된 바와 같은 17C12 CDR

루프	카밧	초티아	초티아와 카밧의 복합	AbM	접촉
L1	L24--L34 서열번호 229	L24--L34 서열번호 229	L24--L34 서열번호 229	L24--L34 서열번호 229	L30--L36 서열번호 262
L2	L50--L56 서열번호 230	L50--L56 서열번호 230	L50--L56 서열번호 230	L50--L56 서열번호 230	L46--L55 서열번호 263
L3	L89--L97 서열번호 231	L89--L97 서열번호 231	L89--L97 서열번호 231	L89--L97 서열번호 231	L89--L96 서열번호 264
H1	H31--H35B 서열번호 40	H26--H32 서열번호 259	H26--H35B 서열번호 226	H26--H35B 서열번호 226	H30--H35B 서열번호 44
H2	H50--H65 서열번호 227	H52--H56 서열번호 42	H50--H65 서열번호 227	H50--H58 서열번호 260	H47--H58 서열번호 261
H3	H95--H102 서열번호 10	H95--H102 서열번호 10	H95--H102 서열번호 10	H95--H102 서열번호 10	H93--H101 서열번호 46

[0230]

[0231]

14H3의 중쇄의 카밧/초티아 복합 CDR은 각각 서열번호 241 내지 243으로 지칭되고, 14H3의 경쇄의 카밧 CDR은 각각 서열번호 245 내지 247로 지칭된다.

[0232]

표 5는 카밧, 초티아, 초티아와 카밧의 복합(본 명세서에서 "카밧/초티아 복합"으로도 지칭됨), AbM 및 접촉에 의해 정의된 바와 같은 14H3 CDR을 나타낸다.

표 5

카밧, 초티아, 초티아와 카밧의 복합, AbM, 및 접촉에 의해 정의된 바와 같은 14H3 CDR

루프	카밧	초티아	초티아와 카밧의 복합	AbM	접촉
L1	L24--L34 서열번호 245	L24--L34 서열번호 245	L24--L34 서열번호 245	L24--L34 서열번호 245	L30--L36 서열번호 272
L2	L50--L56 서열번호 246	L50--L56 서열번호 246	L50--L56 서열번호 246	L50--L56 서열번호 246	L46--L55 서열번호 273
L3	L89--L97 서열번호 247	L89--L97 서열번호 247	L89--L97 서열번호 247	L89--L97 서열번호 247	L89--L96 서열번호 274
H1	H31--H35B 서열번호 265	H26--H32 서열번호 266	H26--H35B 서열번호 241	H26--H35B 서열번호 241	H30--H35B 서열번호 269
H2	H50--H65 서열번호 242	H52--H56 서열번호 267	H50--H65 서열번호 242	H50--H58 서열번호 268	H47--H58 서열번호 270
H3	H95--H102 서열번호 243	H95--H102 서열번호 243	H95--H102 서열번호 243	H95--H102 서열번호 243	H93--H101 서열번호 271

[0233]

[0234]

다른 항체는 예시적인 항체, 예컨대, 9F5, 10C12, 2D11, 12C4, 17C12 또는 14H3의 중쇄 및 경쇄를 암호화하는 cDNA의 돌연변이유발에 의해 얻어질 수 있다. 성숙 중쇄 및/또는 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열에서 9F5,

10C12, 2D11, 12C4, 17C12 또는 14H3 또는 임의의 기타 예시된 항체 또는 항체 사슬과 적어도 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일하고, 이의 기능적 특성을 유지하고/하거나, 적은 수의 기능적으로 중요하지 않은 아미노산 치환(예컨대, 보존적 치환), 결실 또는 삽입으로 각각의 항체와 다른 단클론성 항체가 또한 본 발명에 포함된다. 9F5, 10C12, 2D11, 12C4, 17C12 또는 14H3의 대응하는 CDR과 90%, 95%, 99% 또는 100% 동일한, 임의의 종래의 정의, 그러나 바람직하게는 카밧에 의해 정의된 바와 같은, 적어도 하나 또는 모든 6개의 CDR(들)을 갖는 단클론성 항체는 또한 포함된다.

[0235] 본 발명은 또한 전부 또는 실질적으로 9F5, 10C12, 2D11, 12C4, 17C12 또는 14H3으로부터의 CDR의 일부 또는 전부(예컨대, 3개, 4개, 5개 및 6개)를 갖는 항체를 제공한다. 이러한 항체는 전부 또는 실질적으로 9F5, 10C12, 2D11, 12C4, 17C12 또는 14H3의 중쇄 가변 영역으로부터의 적어도 2개 및 보통 모든 3개의 CDR을 갖는 중쇄 가변 영역 및/또는 전부 또는 실질적으로 9F5, 10C12, 2D11, 12C4, 17C12 또는 14H3의 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 2개 및 보통 모든 3개의 CDR을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함할 수 있다. 항체는 중쇄 및 경쇄 둘 다를 포함할 수 있다. (카밧에 의해 정의될 때) CDR-H2가 6개 이하, 5개, 4개, 3개, 2개 또는 1개의 치환, 삽입 또는 결실을 가질 수 있다는 것을 제외하고, 이것이 4개 이하, 3개, 2개 또는 1개의 치환, 삽입 또는 결실을 함유할 때, CDR은 실질적으로 대응하는 9F5 CDR 유래이다. 이러한 항체는 성숙 중쇄 및/또는 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열에서 9F5, 10C12, 2D11, 12C4, 17C12 또는 14H3과 적어도 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%의 동일성을 가질 수 있고, 이의 기능적 특성을 유지하고/하거나, 적은 수의 기능적으로 중요하지 않은 아미노산 치환(예컨대, 보존적 치환), 결실 또는 삽입으로 9F5, 10C12, 2D11, 12C4, 17C12 또는 14H3과 다르다.

[0236] 이러한 검정에 의해 확인된 몇몇 항체는 타우의 단량체, 미스폴딩된, 응집된, 인산화된 또는 비인산화된 형태에 또는 달리 결합할 수 있다. 마찬가지로, 몇몇 항체는 비병리학적 및 병리학적 형태 및 타우의 입체형태에서 면역반응성이다.

[0237] 본 발명은 추가로 잔기 (Q/E)IVYK(S/P)(서열번호 56), 잔기 QIVYKP(서열번호 57) 잔기 EIVYKSP(서열번호 58), 또는 잔기 EIVYKS(서열번호 277)로 이루어진 펩타이드에 특이적으로 결합하는 수단을 제공한다. 예시적인 수단은 서열번호 8 내지 10의 중쇄 CDR 및 서열번호 12 내지 14의 경쇄 CDR을 포함하는 항체이다. 예시적인 수단은 서열번호 8, 220 및 10의 중쇄 CDR 및 서열번호 12 내지 14의 경쇄 CDR을 포함하는 항체이다. 예시적인 수단은 서열번호 226, 227 및 10의 중쇄 CDR 및 서열번호 229 내지 231의 경쇄 CDR을 포함하는 항체이다. 예시적인 수단은 서열번호 241 내지 243의 중쇄 CDR 및 서열번호 245 내지 247의 경쇄 CDR을 포함하는 항체이다.

[0238] B. 비-인간 항체

[0239] 타우 또는 이의 단편(예컨대, QIVYKP(서열번호 57), EIVYKSP(서열번호 58), EIVYKS(서열번호 277), 또는 (Q/E)IVYK(S/P)(서열번호 56)의 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드)에 대항한, 다른 비-인간 항체, 예컨대, 쥐과, 기니피그, 영장류, 토끼 또는 래트의 생산은, 예를 들어, 타우 또는 이의 단편으로 동물을 면역화함으로써 달성될 수 있다. 문헌[Harlow & Lane, *Antibodies, A Laboratory Manual* (CSHP NY, 1988)(모든 목적을 위하여 참조에 의해 인용됨)] 참조. 선택적으로, 면역원은 383 아미노산 인간 타우(4RON)일 수 있다. 선택적으로, 면역원은 P301S 돌연변이를 함유하는 인간 타우일 수 있다. 선택적으로, 면역원은 인간 타우가 재조합 N-말단 His-태그된 인간 타우일 수 있다. 선택적으로, 동물이 운반체에 연결된 (Q/E)IVYK(S/P)(서열번호 56)로 표시되는 펩타이드를 포함하는 타우 단편으로 면역화된다. 선택적으로, 펩타이드는 QIVYKP(서열번호 57), EIVYKSP(서열번호 58), 또는 EIVYKS(서열번호 277)이다. 이러한 면역원은 천연 공급원으로부터, 펩타이드 합성에 의해, 또는 재조합 발현에 의해 얻어질 수 있다. 선택적으로, 면역원은 투여되어 운반체 단백질과 융합되거나 또는 달리 복합체화될 수 있다. 선택적으로, 면역원은 애주번트와 함께 투여될 수 있다. 여러 유형의 애주번트가 이하에 기재된 바와 같이 사용될 수 있다. 완전 프로인트 애주번트에 이어서 불완전 애주번트가 실험실 동물의 면역화에 사용될 수 있다. 토끼 또는 기니피그는 전형적으로 다클론성 항체를 제조하는데 사용된다. 마우스는 전형적으로 단클론성 항체를 제조하는데 사용된다. 항체는 타우 또는 타우 내 에피토프(예컨대, QIVYKP(서열번호 57), EIVYKSP(서열번호 58), EIVYKS(서열번호 277), 또는 (Q/E)IVYK(S/P)(서열번호 56))에 대한 특이적 결합에 대해서 스크리닝된다. 선택적으로, 스크리닝은 QIVYKP(서열번호 57), EIVYKSP(서열번호 58), EIVYKS(서열번호 277)를 포함하는 15개의 아미노산 펩타이드, 또는 (Q/E)IVYK(S/P)(서열번호 56)로 표시되는 임의의 다른 공통 모티프에 대해서 수행될 수 있다. 선택적으로, 펩타이드는 QIVYKP(서열번호 57) EIVYKSP(서열번호 58), EIVYKS(서열번호 277)를 포함한다. 이러한 스크리닝은 타우 변이체, 예컨대, 서열번호 1의 아미노산 잔기 307 내지 312 또는 391 내지 397 또는 391 내지 396 또는 이들 잔기 내에 돌연변이를 포함하거나 또는 이로 이루어진 타우 변이체의 집합체에 대한 항체의 결합을 결정하고, 항체에 타우 변이체가 결합한 것을 결정함으로써 달성될 수 있

다. 결합은, 예를 들어, 웨스턴 블롯, FACS 또는 ELISA에 의해 평가될 수 있다.

[0240]

C. 인간화 항체

[0241]

인간화 항체는 비인간 "도너" 항체로부터의 CDR이 인간 "엑셉터" 항체 서열로 그래프팅된 유전자 조작된 항체이다(예컨대, 미국 특허 제5,530,101호 및 미국 특허 제5,585,089호(Queen); 미국 특허 제5,225,539호(Winter); 미국 특허 제6,407,213호(Carter); 미국 특허 제5,859,205호(Adair); 및 미국 특허 제6,881,557호(Foote) 참조). 엑셉터 항체 서열은 예를 들어, 성숙 인간 항체 서열, 이러한 서열의 복합, 인간 항체 서열의 공통 서열 또는 생식세포계열 영역 서열일 수 있다. 따라서, 인간화 항체는 전부 또는 실질적으로 도너 항체로부터의 적어도 3개, 4개, 5개 또는 모든 CDR 및 존재하는 경우 전부 또는 실질적으로 인간 항체 서열로부터의 가변 영역 프레임워크 서열 및 불변 영역을 갖는 항체이다. 유사하게, 인간화 중쇄는 전부 또는 실질적으로 도너 항체 중쇄로부터의 적어도 1개, 2개 및 보통 모든 3개의 CDR, 및 존재하는 경우 실질적으로 인간 중쇄 가변 영역 프레임워크 및 불변 영역 서열로부터의 중쇄 가변 영역 프레임워크 서열 및 중쇄 불변 영역을 갖는다. 유사하게, 인간화 경쇄는 전부 또는 실질적으로 도너 항체 경쇄로부터의 적어도 1개, 2개 및 보통 모든 3개의 CDR, 및 존재하는 경우 실질적으로 인간 경쇄 가변 영역 프레임워크 및 불변 영역 서열로부터의 경쇄 가변 영역 프레임워크 서열 및 경쇄 불변 영역을 갖는다. 나노바디 및 dAb 이외에, 인간화 항체는 인간화 중쇄 및 인간화 경쇄를 포함한다. 인간화 항체에서의 CDR은 (임의의 종래의 정의에 의해 정의된 바와 같이, 그러나 바람직하게는 카밧에 의해 정의된) 대응하는 잔기의 적어도 85%, 90%, 95% 또는 100%가 각각의 CDR 사이에 동일할 때 실질적으로 비인간 항체에서 대응하는 CDR 유래이다. 항체 사슬의 가변 영역 프레임워크 서열 또는 항체 사슬의 불변 영역은 카밧에 의해 정의된 대응하는 잔기의 적어도 85%, 90%, 95% 또는 100%가 동일할 때 실질적으로 각각 인간 가변 영역 프레임워크 서열 또는 인간 불변 영역 유래이다. 인간화 항체의 2014 세계보건기구(WHO) 국제 일반명(INN) 정의 하에 인간화로 분류되기 위해, 항체는 인간 생식세포계열 항체 서열과 적어도 85%의 동일성(즉, 체세포 초돌연변이 전에)을 가져야 한다. 혼합된 항체는 하나의 항체 사슬(예컨대, 중쇄)이 한계치를 만족시키지만, 다른 사슬(예컨대, 경쇄)이 한계치를 만족시키지 않는 항체이다. 사슬 둘 다에 대한 가변 프레임워크 영역이 몇몇 컷과 역돌연변이에 의해 실질적으로 인간이더라도, 사슬 중 어느 것도 한계치를 만족시키지 않는 경우, 항체는 키메라로 분류된다. 문헌[Jones et al. (2016) The INNs and outs of antibody nonproprietary names, mAbs 8:1, 1-9, DOI: 10.1080/19420862.2015.1114320]을 참조한다. 또한 "WHO-INN: International nonproprietary names (INN) for biological and biotechnological substances (a review) (Internet) 2014. <http://www.who.int/medicines/services/inn/BioRev2014.pdf>로부터 이용 가능)(본 명세서에 참조에 의해 인용됨)을 참조한다. 의심을 피하기 위해, 본 명세서에 사용된 바와 같은 용어 "인간화"는 인간화 항체의 2014 WHO INN 정의로 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 본 명세서에서 제공되는 인간화 항체 중 몇몇은 인간 생식세포계열 서열과 적어도 85%의 서열 동일성을 갖고, 본 명세서에서 제공되는 인간화 항체 중 몇몇은 인간 생식세포계열 서열과 85% 미만의 서열 동일성을 갖는다. 본 명세서에서 제공되는 인간화 항체의 중쇄 중 몇몇은 예를 들어, 약 60% 내지 69%, 70% 내지 79%, 80% 내지 84% 또는 85% 내지 89%의 범위로 인간 생식세포계열 서열과 약 60% 내지 100%의 서열 동일성을 갖는다. 몇몇 중쇄는 2014 WHO INN 정의 하에 대응하고, 인간 생식세포계열 서열과 예를 들어, 약 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81% 또는 82%, 83% 또는 84%의 서열 동일성을 갖는 한편, 다른 중쇄는 2014 WHO INN 정의를 충족하고, 인간 생식세포계열 서열과 약 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 이것 초과와 서열 동일성을 갖는다. 본 명세서에서 제공되는 인간화 항체의 경쇄 중 몇몇은 예를 들어, 약 80% 내지 84% 또는 85% 내지 89%의 범위로 인간 생식세포계열 서열과 약 60% 내지 100%의 서열 동일성을 갖는다. 몇몇 경쇄는 2014 WHO INN 정의 하에 대응하고, 인간 생식세포계열 서열과 예를 들어, 약 81%, 82%, 83% 또는 84%의 서열 동일성을 갖는 한편, 다른 경쇄는 2014 WHO INN 정의를 충족하고, 인간 생식세포계열 서열과 약 85%, 86%, 87%, 88%, 89% 또는 이것 초과와 서열 동일성을 갖는다. 2014 WHO INN 정의 하에 "키메라"인 본 명세서에서 제공되는 몇몇 인간화 항체는 인간 생식세포계열 서열과 85% 미만의 동일성을 갖는 경쇄와 쌍을 이룬 인간 생식세포계열 서열과 85% 미만의 동일성을 갖는 중쇄를 갖는다. 본 명세서에서 제공되는 몇몇 인간화 항체는, 예를 들어, 인간 생식세포계열 서열과 85% 미만의 서열 동일성을 갖는 경쇄와 쌍을 이룬 인간 생식세포계열 서열과 적어도 85%의 서열 동일성을 갖는 중쇄를 갖거나, 그 반대로 2014 WHO INN 정의 하에 "혼합"된다. 본 명세서에서 제공되는 몇몇 인간화 항체는 "인간화"의 2014 WHO INN 정의를 충족시키고, 인간 생식세포계열 서열과 적어도 85% 서열 동일성을 갖는 경쇄와 쌍을 이룬 인간 생식세포계열 서열과 적어도 85% 서열 동일성을 갖는 중쇄를 갖는다. "인간화"의 2014 WHO INN 정의를 충족시키는 예시적인 12C4 항체는 서열번호 223 또는 서열번호 224의 아미노산 서열을 가진 성숙 경쇄 서열과 쌍을 이룬 서열번호 221 또는 서열번호 222의 아미노산 서열을 가진 성숙 중쇄를 갖는 항체를 포함한다. "인간화"의 2014 WHO INN 정의를 충족시키는 예시적인 14H3 항체는 서열번호 251 또는 서열번호 252의 아미노산 서열을 가진 성숙 경쇄

서열과 쌍을 이룬 서열번호 248 또는 서열번호 249의 아미노산 서열을 가진 성숙 중쇄를 갖는 항체를 포함한다. 본 명세서에서 제공되는 몇몇 인간화 항체는 "혼합된"의 2014 WHO INN 정의를 충족시킨다. "혼합된"의 2014 WHO INN 정의를 충족시키는 예시적인 9F5 항체는 서열번호 26 내지 29 및 서열번호 130 내지 131 중 임의의 아미노산 서열을 가진 성숙 경쇄 서열과 쌍을 이룬 서열번호 15 내지 22 및 서열번호 127 내지 128 중 임의의 아미노산 서열을 가진 성숙 중쇄를 갖는 항체를 포함한다. "혼합된"의 2014 WHO INN 정의를 충족시키는 예시적인 10C12 항체는 서열번호 216 또는 서열번호 217의 아미노산 서열을 가진 성숙 경쇄 서열과 쌍을 이룬 서열번호 214 또는 서열번호 215의 아미노산 서열을 가진 성숙 중쇄를 갖는 항체를 포함한다. "혼합된"의 2014 WHO INN 정의를 충족시키는 예시적인 17C12 항체는 서열번호 235의 아미노산 서열을 가진 성숙 경쇄 서열과 쌍을 이룬 서열번호 232 또는 서열번호 233의 아미노산 서열을 가진 성숙 중쇄를 갖는 항체를 포함한다. 본 발명의 추가의 인간화 9F5 항체는 서열번호 23 내지 25 중 임의의 아미노산 서열을 가진 성숙 경쇄와 쌍을 이룬 서열번호 15 내지 22 및 서열번호 127 내지 128 중 임의의 아미노산 서열을 가진 성숙 중쇄를 갖는 항체를 포함한다. 본 발명의 추가의 인간화 17C12 항체는 서열번호 234의 아미노산 서열을 가진 성숙 경쇄와 쌍을 이룬 서열번호 232 또는 서열번호 233의 성숙 중쇄를 갖는 항체를 포함한다.

[0242] 인간화 항체가 대개 마우스 항체로부터 (임의의 종래의 정의에 의해 정의되지만, 바람직하게는 카밧에 의해 정의된 바와 같은) 모든 6개의 CDR을 도입하지만, 이들은 또한 마우스 항체로부터 전부가 아닌 CDR(예컨대, 적어도 3개, 4개 또는 5개의 CDR)에 의해 제조될 수 있다(예컨대, 문헌[Pascalis *et al.*, *J. Immunol.* 169:3076, 2002; Vajdos *et al.*, *J. of Mol. Biol.*, 320: 415-428, 2002; Iwahashi *et al.*, *Mol. Immunol.* 36:1079-1091, 1999; Tamura *et al.*, *J. Immunol.*, 164:1432-1441, 2000]) 참조.

[0243] 몇몇 항체에서, CDR의 오직 일부, 즉, SDR이라 불리는, 결합에 필요한 CDR 잔기의 부분집합은 인간화 항체에서의 결합을 보유하는 데 필요하다. SDR에 없고 항원과 접촉하지 않는 CDR 잔기는 분자 모델링에 의해 및/또는 경험적으로, 또는 문헌[Gonzales *et al.*, *Mol. Immunol.* 41: 863, 2004]에 기재된 바와 같이 쇼티아 초가변 루프 밖에 있는 카밧 CDR의 영역(Chothia, *J. Mol. Biol.* 196:901, 1987)으로부터 이전의 연구(예컨대, CDR H2에서의 잔기 H60-H65는 대개 필요하지 않음)에 기초하여 확인할 수 있다. 하나 초과와 도너 CDR 잔기가 부재하거나, 전체 도너 CDR이 생략된 위치에서의 이러한 인간화 항체에서, 위치를 점유하는 아미노산은 엑셉터 항체 서열에서 (카밧 넘버링에 의해) 대응하는 위치를 점유하는 아미노산일 수 있다. CDR에서의 도너 아미노산이 포함되기 위한 엑셉터의 이러한 치환의 수는 경쟁하는 고려사항의 균형을 반영한다. 이러한 치환은 인간화 항체에서 마우스 아미노산의 수를 감소시키고, 결과적으로 잠재적인 면역원성을 감소시키고/시키거나, "인간화"의 WHO INN 정의를 충족시키는 데 잠재적으로 유리하다. 그러나, 치환은 또한 친화도의 변형을 발생시킬 수 있고, 친화도의 유의미한 감소는 바람직하게는 회피된다. 치환하기 위한 CDR 및 아미노산 내의 치환에 대한 위치는 또한 경험적으로 선택될 수 있다.

[0244] 인간 엑셉터 항체 서열은 선택적으로 도너 항체 사슬의 인간 엑셉터 서열 가변 영역 프레임워크와 대응하는 가변 영역 프레임워크 사이에 높은 정도의 서열 동일성(예컨대, 65% 내지 85%의 동일성)을 제공하도록 많은 공지된 인간 항체 서열 중에서 선택될 수 있다.

[0245] 몇몇 인간화 및 키메라 항체는 동일한(실험 오차 내) 또는 개선된 기능적 특성, 예컨대, 예컨대, 인간 타우에 대한 결합 친화도, 이들이 유래되는 쥐와 항체로서 예에서 기재된 바와 같은 뉴런으로의 타우 내재화의 저해를 갖는다. 예를 들어, 몇몇 인간화 및 키메라 항체는 이들이 유래되는 쥐와 항체의 3, 2 또는 1배 이내의 결합 친화도 또는 실험 오차 내에서 구별하기 어려운 결합 친화도를 갖는다. 몇몇 인간화 및 키메라 항체는 이들이 유래되는 쥐와 항체의 3, 2 또는 1배 이내에서 실시예에서 기재된 바와 같은 뉴런 내로의 타우 내재화를 저해하거나 또는 이들이 유래되는 마우스 항체와 실험 오차 이내에서 동일하게 저해한다.

[0246] 9F5 중쇄에 대한 엑셉터 서열의 예는 PDB 수탁 코드 2RCS-VH_huFrwk를 갖는 인간화 48G7 Fab의 성숙 중쇄 가변 영역이다(서열번호 32). 9F5 중쇄에 대한 엑셉터 서열의 예는 인간 성숙 중쇄 GenBank AAN16432-VH_huFrwk(서열번호 31)이다. 9F5 및 48G7 Fab의 가변 도메인은 또한 CDR-H1, H2 루프에 대해서 동일한 길이를 공유한다. 9F5 중쇄에 대한 엑셉터 서열의 예는 인간 성숙 중쇄 가변 영역 IMGT# IGHV1-69-2*01(서열번호 33)이다. IMGT# IGHV1-69-2*01(서열번호 33)의 쇼티아 CDR-H1은 전형적 부류 1이고, 쇼티아 CDR-H2는 전형적 부류 2이다. IMGT# IGHV1-69-2*01(서열번호 33)은 인간 중쇄 하위그룹 1에 속한다. 9F5 경쇄에 대한 엑셉터 서열의 예는 인간 성숙 경쇄 가변 영역 1911357B-VL_huFrwk(서열번호 36)이다. 9F5 경쇄에 대한 엑셉터 서열의 예는 인간 성숙 경쇄 가변 영역 CAB51297-VL_huFrwk(서열번호 35)이다. 9F5 및 CAB51297 및 1911357B 항체의 가변 경쇄 도메인은 또한 CDR-L1, L2 및 L3 루프에 대해서 동일한 길이를 공유한다. 9F5 경쇄에 대한 엑셉터 서열의 예는 IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01(서열번호 37)을 가진 인간 성숙 경쇄 가변 영역이다. IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01(서열번호

37)의 초티아 CDR-L1은 전형적 부류 4이다. IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01(서열번호 37)의 초티아 CDR-L2는 전형적 부류 1이다. IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01(서열번호 37)의 초티아 CDR-L3은 전형적 부류 1이다. IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01(서열번호 37)은 인간 카파 하위그룹 2에 속한다.

[0247] 10C12 중쇄에 대한 엑셉터 서열의 예는 인간 성숙 CAC20421(서열번호 218)이다. 10C12 및 CAC20421 VH의 가변 도메인은 또한 CDR-H1, H2 루프에 대해서 동일한 길이를 공유한다. 10C12 중쇄에 대한 엑셉터 서열의 예는 인간 성숙 중쇄 가변 영역 IMGT# IGHV1-69-2*01(서열번호 33)이다. IMGT# IGHV1-69-2*01(서열번호 33)의 초티아 CDR-H1은 전형적 부류 1이고, 초티아 CDR-H2는 전형적 부류 2이다. IMGT# IGHV1-69-2*01(서열번호 33)은 인간 중쇄 하위그룹 1에 속한다. 10C12 경쇄에 대한 엑셉터 서열의 예는 CAB51297-VL_huFrwk(서열번호 35)의 인간 성숙 경쇄 가변 영역이다. 10C12 및 CAB51297 VL의 가변 경쇄 도메인은 또한 CDR-L1, L2 및 L3 루프에 대해서 동일한 길이를 공유한다. 10C12 경쇄에 대한 엑셉터 서열의 예는 IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01(서열번호 37)을 가진 인간 성숙 경쇄 가변 영역이다. IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01(서열번호 37)의 초티아 CDR-L1은 전형적 부류 4이다. IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01(서열번호 37)의 초티아 CDR-L2는 전형적 부류 1이다. IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01(서열번호 37)의 초티아 CDR-L3은 전형적 부류 1이다. IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01(서열번호 37)은 인간 카파 하위그룹 2에 속한다.

[0248] 12C4 중쇄에 대한 엑셉터 서열의 예는 CAC20421-VH_huFrwk(서열번호 218)의 성숙 중쇄 가변 영역이다. 12C4 및 CAC20421 VH의 가변 도메인은 또한 CDR-H1, H2 루프에 대해서 동일한 길이를 공유한다. 12C4 중쇄에 대한 엑셉터 서열의 예는 인간 성숙 중쇄 가변 영역 IMGT# IGHV1-69-2*01(서열번호 33)이다. IMGT# IGHV1-69-2*01(서열번호 33)의 초티아 CDR-H1은 전형적 부류 1이고, 초티아 CDR-H2는 전형적 부류 2이다. IMGT# IGHV1-69-2*01(서열번호 33)은 인간 중쇄 하위그룹 1에 속한다. 12C4 경쇄에 대한 엑셉터 서열의 예는 인간 성숙 경쇄 가변 영역 CAB51297-VL_huFrwk(서열번호 35)이다. 12C4 및 CAB51297 VL의 가변 경쇄 도메인은 또한 CDR-L1, L2 및 L3 루프에 대해서 동일한 길이를 공유한다. 12C4 경쇄에 대한 엑셉터 서열의 예는 IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01(서열번호 37)을 가진 인간 성숙 경쇄 가변 영역이다. IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01(서열번호 37)의 초티아 CDR-L1은 전형적 부류 4이다. IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01(서열번호 37)의 초티아 CDR-L2는 전형적 부류 1이다. IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01(서열번호 37)의 초티아 CDR-L3은 전형적 부류 1이다. IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01(서열번호 37)은 인간 카파 하위그룹 2에 속한다.

[0249] 17C12 중쇄에 대한 엑셉터 서열의 예는 CAC20421-VH_huFrwk(서열번호 218)의 성숙 중쇄 가변 영역이다. 17C12 및 CAC20421의 가변 중쇄 도메인은 또한 CDR-H1, H2 루프에 대해서 동일한 길이를 공유한다. 17C12 중쇄에 대한 엑셉터 서열의 예는 인간 성숙 중쇄 가변 영역 IMGT# IGHV1-69-2*01(서열번호 33)이다. IMGT# IGHV1-69-2*01(서열번호 33)의 초티아 CDR-H1은 전형적 부류 1이고, 초티아 CDR-H2는 전형적 부류 2이다. IMGT# IGHV1-69-2*01(서열번호 33)은 인간 중쇄 하위그룹 1에 속한다. 17C12 경쇄에 대한 엑셉터 서열의 예는 인간 성숙 경쇄 가변 영역 QD016713-VL_huFrwk(서열번호 238)이다. 17C12 및 QD016713 항체의 가변 경쇄 도메인은 또한 CDR-L1, L2 및 L3 루프에 대해서 동일한 길이를 공유한다. 17C12 경쇄에 대한 엑셉터 서열의 예는 IGKV2-29*02 및 IGKJ4*01(서열번호 239)을 가진 인간 성숙 경쇄 가변 영역이다.

[0250] 14H3 중쇄에 대한 엑셉터 서열의 예는 QDJ57937-VH_huFrwk(서열번호 253)의 인간 성숙 중쇄 가변 영역이다. 14H3 및 QDJ57937 VH의 가변 도메인은 또한 CDR-H1, H2 루프에 대해서 동일한 길이를 공유한다. 14H3 중쇄에 대한 엑셉터 서열의 예는 인간 성숙 중쇄 가변 영역 IGHV1-70*04 및 IGKJ4*01(서열번호 254)이다. 14H3 경쇄에 대한 엑셉터 서열의 예는 인간 성숙 경쇄 가변 영역 ABC66914-VL_huFrwk(서열번호 256)이다. 14H3 및 ABC66914 VL의 가변 경쇄 도메인은 또한 CDR-L1, L2 및 L3 루프에 대해서 동일한 길이를 공유한다. 14H3 경쇄에 대한 엑셉터 서열의 예는 IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01(서열번호 37)을 가진 인간 성숙 경쇄 가변 영역이다. IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01(서열번호 37)의 초티아 CDR-L1은 전형적 부류 4이다. IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01(서열번호 37)의 초티아 CDR-L2는 전형적 부류 1이다. IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01(서열번호 37)의 초티아 CDR-L3은 전형적 부류 1이다. IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01(서열번호 37)은 인간 카파 하위그룹 2에 속한다.

[0251] 하나 초과인 인간 엑셉터 항체 서열이 선택되면, 이들 엑셉터의 복합 또는 하이브리드가 사용될 수 있고, 인간화 경쇄 및 중쇄 가변 영역에서 상이한 위치에서 사용된 아미노산은 사용된 임의의 인간 엑셉터 항체 서열로부터 취해질 수 있다. 예를 들어, tAAN16432-VH_huFrwk(서열번호 31)의 성숙 중쇄 가변 영역과 PDB 수탁 코드 2RCS-VH_huFrwk(서열번호 32)를 가진 인간화 48G7 Fab는 9F5 성숙 중쇄 가변 영역의 인간화를 위한 하이브리드 엑셉트 서열로서 사용되었다. 이들 2개의 엑셉터가 상이한 위치의 예는 H1(E 또는 Q), H5(V 또는 Q), H11(V 또는 L), H12(K 또는 V), H20(V 또는 L), H23(K 또는 T), H28(T 또는 N), H38(R 또는 K), H40(A 또는 R), H42(G 또는 E), H43(K 또는 Q), H48(M 또는 I), H54(D 또는 N), H66(R 또는 K), H69(M 또는 I), H75(T 또는 S),

H76(D 또는 N), H80(M 또는 L), H81(E 또는 Q), H83(R 또는 T), H108(L 또는 T), 또는 H109(V 또는 L) 위치이다. 9F5 중쇄 가변 영역의 인간화 버전은 이들의 임의의 위치에서 어느 하나의 아미노산을 포함할 수 있다. 인간 생식세포계열 서열 IMGT# IGHV1-69-2*01(서열번호 25)은 또한 9F5 성숙 중쇄 가변 영역의 인간화에 대한 엑셉터 서열로서 사용되었다. 예를 들어, CAB51297-VL_huFrwk(서열번호 35) 및 1911357B-VL_huFrwk(서열번호 36)의 인간 성숙 경쇄 가변 영역은 9F5 성숙 경쇄 가변 영역의 인간화에 대한 하이브리드로서 사용되었다. 이들 2개의 엑셉터가 상이한 위치의 예는 L7(S 또는 A), L8(P 또는 A), L9(L 또는 F), L11(L 또는 N), L15(P 또는 L), L17(E 또는 T), L18(P 또는 S), L30(Y 또는 I), L31(N 또는 T), L54(R 또는 L), L60(D 또는 N), L66(G 또는 E), 또는 L74(K 또는 R) 위치이다. 9F5 경쇄 가변 영역의 인간화 버전은 이들 위치에서 어느 하나의 아미노산을 포함할 수 있다. 인간 생식세포계열 서열 IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01(서열번호 37)은 또한 9F5 성숙 경쇄 가변 영역의 인간화를 위한 엑셉터 서열로서 사용되었다.

- [0252] 인간 가변 영역 프레임워크 잔기로부터의 소정의 아미노산은 CDR 입체형태에 대한 이의 가능한 영향 및/또는 항원에 대한 결합에 기초하여 치환에 대해 선택될 수 있다. 이러한 가능한 영향의 조사는 모델링, 특정한 위치에서의 아미노산의 특징의 검사 또는 특정한 아미노산의 치환 또는 돌연변이유발의 효과의 경험적 관찰에 의한다.
- [0253] 예를 들어, 아미노산이 컷과 가변 영역 프레임워크 잔기와 선택된 인간 가변 영역 프레임워크 잔기 사이에 다른 경우, 아미노산이 하기를 제외하고는, 이것이 합리적으로 예상될 때, 인간 프레임워크 아미노산은 마우스 항체로부터 동등한 프레임워크 아미노산에 의해 치환될 수 있다:
- [0254] (1) 직접적으로 항원에 비공유로 결합하는 것;
- [0255] (2) 카바티아 아닌 효티아에 의해 정의된 바와 같이 CDR 영역에 인접하거나 CDR 내인 것;
- [0256] (3) (예컨대, 상동성의 공지된 면역글로불린 사슬의 해결된 구조에서 경쇄 또는 중쇄를 모델링함으로써 식별된) 달리 (예컨대, CDR 영역의 약 6Å 내인) CDR 영역과 상호작용하는 것; 또는
- [0257] (4) VL-VH 계면에서 참여하는 잔기라는 것.
- [0258] 실시형태에 있어서, 인간화 서열은 QuikChange 부위 지정 돌연변이유발을 이용하여 다수의 돌연변이, 결실 및 삽입의 도입을 허용하는 2단계 PCR 프로토콜을 이용하여 생성된다[Wang, W. and Malcolm, B.A. (1999) *BioTechniques* 26:680-682)].
- [0259] 미국 특허 제5,530,101호(Queen)에 의해 정의된 바와 같은 부류 (1) 내지 (3)으로부터의 프레임워크 잔기는 때때로 전형적 및 베니어 잔기라 대안적으로 칭해진다. CDR 루프의 입체형태를 한정하는 것을 돕는 프레임워크 잔기는 때때로 전형적 잔기라 칭해진다(Chothia & Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987); Thornton & Martin, *J. Mol. Biol.* 263:800-815 (1996)). 항원-결합 루프 입체형태를 지지하고, 항체 대 항원의 피트의 미세 조정에서 역할을 하는 프레임워크 잔기는 때때로 베니어 잔기라 칭해진다(Foote & Winter, *J. Mol. Biol.* 224:487-499 (1992)).
- [0260] 치환에 대한 후보인 다른 프레임워크 잔기는 잠재적인 글라이코실화 부위를 생성하는 잔기이다. 치환에 대한 또 다른 후보는 그 위치에서 인간 면역글로불린에 드문 엑셉터 인간 프레임워크 아미노산이다. 이 아미노산은 마우스 도너 항체의 동등한 위치 또는 더 통상적인 인간 면역글로불린의 동등한 위치로부터의 아미노산에 의해 치환될 수 있다.
- [0261] 치환에 대한 후보인 다른 프레임워크 잔기는 피로글루타메이트 전환에 대한 가능성을 최소화하기 위해 글루탐산(E)에 의해 대체될 수 있는 N 말단 글루타민 잔기(Q)이다[Y. Diana Liu, et al., 2011, *J. Biol. Chem.*, 286: 11211-11217]. 피로글루타메이트(pE)로의 글루탐산(E) 전환은 글루타민(Q)으로부터보다 더 서서히 발생한다. pE로의 글루타민 전환에서 1차 아민의 손실 때문에, 항체는 더 산성이 된다. 불완전환 전환은 전하-기반 분석 방법을 이용하여 다수의 피크로서 관찰될 수 있는 항체에서의 이중성을 생성한다. 이중성 차이는 공정 제어의 부족을 나타낼 수 있다. N-말단 글루타민에서 글루타메이트로의 치환을 가진 예시적인 9F5 인간화 중쇄 가변 영역은 서열번호 16(hu9F5VHv2), 서열번호 17(hu9F5VHv3), 서열번호 18(hu9F5VHv4), 서열번호 19(hu9F5VHv5), 서열번호 20(hu9F5VHv6), 서열번호 21(hu9F5VHv7), 서열번호 22(hu9F5VHv8), 서열번호 109(hu9F5VHv4_L80P), 서열번호 110(hu9F5VHv4_L80D), 서열번호 111(hu9F5VHv4_L82cG), 서열번호 112(hu9F5VHv4_L82cD), 서열번호 113(hu9F5VHv4_L82P), 서열번호 114(hu9F5VHv4_L80G), 서열번호 115(hu9F5VHv4_L82K), 서열번호 116(hu9F5VHv4_L82R), 서열번호 117(hu9F5VHv4_L82E), 서열번호 118(hu9F5VHv4_L82N), 서열번호 119(hu9F5VHv4_Y79D), 서열번호 120(hu9F5VHv4_Y79N), 서열번호 121(hu9F5VHv4_Y79G), 서열번호 122(hu9F5VHv5_M80E), 서열번호 123(hu9F5VHv5_M80G), 서열번호 124(hu9F5VHv4_L82cS), 서열번호

125(hu9F5VHv4_Y79Q), 서열번호 126(hu9F5VHv4_S82aG), 서열번호 127(hu9F5VHv9), 서열번호 128(hu9F5VHv10), 서열번호 129(hu9F5VHv10_L82cG)이다. N-말단 글루타민에서 글루타메이트로의 치환을 가진 예시적인 10C12 인간화 중쇄 가변 영역은 서열번호 215(hu10C12VHv2)이다. N-말단 글루타민에서 글루타메이트로의 치환을 가진 예시적인 12C4 인간화 중쇄 가변 영역은 서열번호 222(hu12C4VHv2)이다. N-말단 글루타민에서 글루타메이트로의 치환을 가진 예시적인 17C12 인간화 중쇄 가변 영역은 서열번호 233(hu17C12VHv2)이다.

[0262] 예시적인 인간화 항체는 Hu9F5로 지칭되는 마우스 9F5의 인간화 형태를 포함한다.

[0263] 마우스 항체 9F5는 각각 서열번호 7 및 서열번호 11을 포함하는 아미노산 서열을 갖는 성숙 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 본 발명은 29개의 예시된 인간화 성숙 중쇄 가변 영역을 제공한다: hu9F5VHv1(서열번호 15), hu9F5VHv2(서열번호 16), hu9F5VHv3(서열번호 17), hu9F5VHv4(서열번호 18), hu9F5VHv5(서열번호 19), hu9F5VHv6(서열번호 20), hu9F5VHv7(서열번호 21), hu9F5VHv8(서열번호 22), hu9F5VHv4_L80P(서열번호 109), hu9F5VHv4_L80D(서열번호 110), hu9F5VHv4_L82cG(서열번호 111), hu9F5VHv4_L82cD(서열번호 112), hu9F5VHv4_L82P(서열번호 113), hu9F5VHv4_L80G(서열번호 114), hu9F5VHv4_L82K (서열번호 115:), hu9F5VHv4_L82R(서열번호 116), hu9F5VHv4_L82E(서열번호 117), hu9F5VHv4_L82N(서열번호 118), hu9F5VHv4_Y79D(서열번호 119), hu9F5VHv4_Y79N(서열번호 120), hu9F5VHv4_Y79G(서열번호 121), hu9F5VHv5_M80E(서열번호 122), hu9F5VHv5_M80G(서열번호 123), hu9F5VHv4_L82cS(서열번호 124), hu9F5VHv4_Y79Q(서열번호 125), hu9F5VHv4_S82aG(서열번호 126), hu9F5VHv9(서열번호 127), hu9F5VHv10(서열번호 128), 및 hu9F5VHv10_L82cG(서열번호 129). 본 발명은 또한 95개의 예시된 성숙 경쇄 가변 영역 hu9F5VLv1(서열번호 23), hu9F5VLv2(서열번호 24), hu9F5VLv3(서열번호 25), hu9F5VLv4(서열번호 26), hu9F5VLv5(서열번호 27), hu9F5VLv6(서열번호 28), hu9F5VLv7(서열번호 29), hu9F5VLv8(서열번호 130), hu9F5VLv9(서열번호 131), hu9F5VLv2_M51E(서열번호 61), hu9F5VLv2_M51D(서열번호 62), hu9F5VLv2_L27cD(서열번호 63), hu9F5VLv2_L27cG(서열번호 64), hu9F5VLv2_L27cS(서열번호 65), hu9F5VLv2_L27cE(서열번호 66), hu9F5VLv2_I30E (서열번호 67:), hu9F5VLv2_I30K(서열번호 68), hu9F5VLv2_L27cT(서열번호 69), hu9F5VLv2_L27cN(서열번호 70), hu9F5VLv2_L27bD(서열번호 71), hu9F5VLv2_I30G(서열번호 72), hu9F5VLv2_L33N(서열번호 73), hu9F5VLv2_L27cA(서열번호 74), hu9F5VLv2_L33T(서열번호 75), hu9F5VLv2_L33S(서열번호 76), hu9F5VLv2_L33R(서열번호 77), hu9F5VLv2_I30Q(서열번호 78), hu9F5VLv2_L27bT(서열번호 79), hu9F5VLv2_T31G(서열번호 80), hu9F5VLv2_L27bQ(서열번호 81), hu9F5VLv2_L33G(서열번호 82), hu9F5VLv2_L27cP(서열번호 83), hu9F5VLv2_V78R(서열번호 84), hu9F5VLv2_I75D(서열번호 85), hu9F5VLv2_V78D(서열번호 86), hu9F5VLv2_V78E(서열번호 87), hu9F5VLv2_V78P(서열번호 88), hu9F5VLv2_V78K(서열번호 89), hu9F5VLv2_R77D(서열번호 90), hu9F5VLv2_V78G(서열번호 91), hu9F5VLv2_S76P(서열번호 92), hu9F5VLv2_I75P(서열번호 93), hu9F5VLv2_I75Q(서열번호 94), hu9F5VLv2_I75G(서열번호 95), hu9F5VLv2_L73P(서열번호 96), hu9F5VLv2_L73G(서열번호 97), hu9F5VLv2_V78Q(서열번호 98), hu9F5VLv2_S76G(서열번호 99), hu9F5VLv2_L92D(서열번호 100), hu9F5VLv2_Y86T(서열번호 101), hu9F5VLv2_L92E(서열번호 102), hu9F5VLv2_L92G(서열번호 103), hu9F5VLv2_L92Q(서열번호 104), hu9F5VLv2_L93G(서열번호 105), hu9F5VLv2_V85G(서열번호 106), hu9F5VLv2_L92T(서열번호 107), hu9F5VLv2_A89G(서열번호 108), hu9F5VLv8_DIM1(서열번호 132), hu9F5VLv8_DIM2(서열번호 133), hu9F5VLv8_DIM3(서열번호 134), hu9F5VLv8_DIM4(서열번호 135), hu9F5VLv8_DIM5(서열번호 136), hu9F5VLv8_DIM6(서열번호 137), hu9F5VLv8_DIM7(서열번호 138), hu9F5VLv8_DIM8(서열번호 139), hu9F5VLv8_DIM9(서열번호 140), hu9F5VLv8_DIM10(서열번호 141), hu9F5VLv8_DIM11(서열번호 142), hu9F5VLv8_DIM12(서열번호 143), hu9F5VLv8_DIM13(서열번호 144), hu9F5VLv8_DIM14(서열번호 145), hu9F5VLv8_DIM15(서열번호 146), hu9F5VLv8_DIM16(서열번호 147), hu9F5VLv8_DIM17(서열번호 148), hu9F5VLv8_DIM18(서열번호 149), hu9F5VLv8_DIM19(서열번호 150), hu9F5VLv8_DIM20(서열번호 151), hu9F5VLv8_DIM21(서열번호 152), hu9F5VLv8_DIM22(서열번호 153), hu9F5VLv8_DIM23(서열번호 154), hu9F5VLv8_DIM24(서열번호 155), hu9F5VLv8_DIM25(서열번호 156), hu9F5VLv8_DIM26(서열번호 157), hu9F5VLv8_DIM27(서열번호 158), hu9F5VLv8_DIM28(서열번호 159), hu9F5VLv8_DIM29(서열번호 160), hu9F5VLv8_DIM30(서열번호 161), hu9F5VLv9_DIM1(서열번호 162), hu9F5VLv9_DIM2(서열번호 163), hu9F5VLv9_DIM4(서열번호 164), hu9F5VLv9_DIM5(서열번호 165), hu9F5VLv9_DIM8(서열번호 166), hu9F5VLv9_DIM10(서열번호 167), hu9F5VLv9_DIM11(서열번호 168), (hu9F5VLv9_DIM13(서열번호 169), hu9F5VLv9_DIM19(서열번호 170), 및 hu9F5VLv9_DIM20(서열번호 171)을 제공한다. 도 1a 내지 도 1b 및 도 4a 내지 도 4b는 쥐과 9F5의 중쇄 가변 영역 및 다양한 인간화 항체의 정렬을 도시한다. 도 2a 내지 도 2b 및 도 5a 내지 도 5b는 쥐과 9F5의 경쇄 가변 영역 및 다양한 인간화 항체의 정렬을 도시한다. 도 6a 내지 도 6c는 인간화 변이체 hu9F5VLv8의 경쇄 가변 영역 및 다양한 인간화 항체의 정렬을 도시한다.

[0264] CDR 입체형태 및/또는 중쇄와 경쇄 사이의 상호작용을 매개하는 항원에 대한 결합에 대한 가능한 영향, 불변 영역과의 상호작용, 목적하는 또는 원치않는 번역 후 변형에 대한 자리인 것, 인간 가변 영역 서열에서 이의 위치에 대해 드문 잔기 인 것 및 따라서 잠재적으로 면역원성, 응집되는 가능성의 저감 같은 이유 및 다른 이유로, 하기 48개의 가변 영역 프레임워크 위치는, 하기 예에 더욱 명시된 바와 같이, 95개의 예시된 인간 성숙 경쇄 가변 영역 및 29개의 예시된 인간 성숙 중쇄 가변 영역에서 치환에 대한 후보로서 고려되었다: L3 (V3Q), L7 (A7S), L8 (A8P), L9 (F9L), L11 (N11L), L15 (L15P), L17 (T17E), L18 (S18P), L37 (L37Q, L37G, L37I), L39 (R39K), L60 (N60D), L64 (G64S), L66 (E66G), L73 (L73P, L73G), L74 (R74K), L75 (I75D, I75P, I75Q, I75G), L76 (S76P, S76G), L77 (R77D), L78 (V78R, V78D, V78E, V78P, V78K, V78G, V78Q), L85 (V85G), L86 (Y86T), L100 (G100Q), H1 (Q1E), H5 (Q5V), H11 (L11V), H12 (V12K), H17 (S17T), H20 (L20I), H23 (T23K), H38 (K38R, K38Q), H40 (R40A), H42 (E42G), H43 (Q43K), H48 (I48M), H66 (K66R), H69 (I69M), H75 (S75T), H76 (N76D), H79 (Y79Q, Y79D, Y79N, Y79G), H80 (L80M, L80P, L80D, L80G, L80E), H81 (Q81E), H82 (L82P, L82K, L82R, L82E, L82N), H82a (S82aG), H82c (L82cG, L82cD, L82cS), H83 (T83R), H93 (A93T), H94 (S94T), H108 (T108L), 및 H109 (L109V). 이하의 14개의 가변 영역 CDR 위치는 하기 예에서 더욱 특정된 바와 같은, 95개의 예시된 인간 성숙 경쇄 가변 영역 및 29개의 예시된 인간 성숙 중쇄 가변 영역에서의 치환에 대한 후보로서 간주되었다: L27b (L27bD, L27bT, L27bQ), L27c (L27cD, L27cG, L27cS, L27cE, L27cT, L27cN, L27cA, L27cP, L27cI), L30 (I30Y, I30E, I30K, I30G, I30Q), L31 (T31N, T31G), L33 (L33N, L33T, L33S, L33R, L33G), L51 (M51G, M51E, M51D, M51K, M51I), L54 (L54R, L54G, L54T), L89 (A89G), L92 (L92D, L92E, L92G, L92Q, L92T, L92I), L93 (E93G), H28 (N28T), H51 (I48M), H54 (N54D) 및 H56 (D56E). 몇몇 인간화 9F5 항체에서, 카밧-쥬티아 복합 CDR-H1은 서열번호 50을 포함하는 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, 카밧-쥬티아 복합 CDR-H1은 서열번호 50을 포함하는 아미노산 서열을 갖고, 카밧 CDR-H2는 서열번호 51을 포함하는 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, 카밧 CDR-H2는 서열번호 51을 포함하는 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, 카밧 CDR-H2는 서열번호 52를 포함하는 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, 카밧 CDR-L2는 서열번호 55를 포함하는 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, 카밧 CDR-L1은 서열번호 53을 포함하는 아미노산 서열을 갖고 카밧 CDR-L2는 서열번호 55를 포함하는 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, 카밧 CDR-L1은 서열번호 54을 포함하는 아미노산 서열을 갖고, 카밧 CDR-L2는 서열번호 55를 포함하는 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, 카밧 CDR-L1은 서열번호 172 내지 193로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하는 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, 카밧 CDR-L2는 서열번호 194 내지 205로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하는 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, 카밧 CDR-L3은 서열번호 206 내지 213으로 이루어진 군으로부터 선택된 서열을 포함하는 아미노산 서열을 갖는다.

[0265] 여기서, 다른 경우와 마찬가지로, 처음에 언급된 잔기는 CDR-H1의 경우에 카밧 CDR 또는 복합 쥬티아-카밧 CDR을 인간 엑셀터 프레임워크에 그래프팅함으로써 형성된 인간화 항체의 잔기이고, 두 번째로 언급된 잔기는 이러한 잔기를 대체하는 것으로 고려되는 잔기이다. 따라서, 가변 영역 프레임워크 내에서, 처음에 언급된 잔기는 인간이고, CDR 내에서, 처음에 언급된 잔기는 마우스이다.

[0266] 예시된 항체는 예시된 성숙 중쇄와 경쇄 가변 영역의 임의의 순열 또는 조합을 포함한다: hu9F5VHv1/hu9F5VLv1, hu9F5VHv1/hu9F5VLv2, hu9F5VHv1/hu9F5VLv3, hu9F5VHv1/hu9F5VLv4, hu9F5VLv1/hu9F5VLv5, hu9F5VHv1/hu9F5VLv6, hu9F5VHv1/hu9F5VLv7, hu9F5VHv2/hu9F5VLv1, hu9F5VHv2/hu9F5VLv2, hu9F5VHv2/hu9F5VLv3, hu9F5VHv2/hu9F5VLv4, hu9F5VLv2/hu9F5VLv5, hu9F5VHv2/hu9F5VLv6, hu9F5VHv2/hu9F5VLv7, hu9F5VHv3/hu9F5VLv1, hu9F5VHv3/hu9F5VLv2, hu9F5VHv3/hu9F5VLv3, hu9F5VHv3/hu9F5VLv4, hu9F5VLv3/hu9F5VLv5, hu9F5VHv3/hu9F5VLv6, hu9F5VHv3/hu9F5VLv7, hu9F5VHv4/hu9F5VLv1, hu9F5VHv4/hu9F5VLv2, hu9F5VHv4/hu9F5VLv3, hu9F5VHv4/hu9F5VLv4, hu9F5VLv4/hu9F5VLv5, hu9F5VHv4/hu9F5VLv6, hu9F5VHv4/hu9F5VLv7, hu9F5VHv5/hu9F5VLv1, hu9F5VLv5/hu9F5VLv5, hu9F5VHv5/hu9F5VLv2, hu9F5VHv5/hu9F5VLv3, hu9F5VHv5/hu9F5VLv4, hu9F5VLv5/hu9F5VLv5, hu9F5VHv5/hu9F5VLv6, hu9F5VHv5/hu9F5VLv7, hu9F5VHv6/hu9F5VLv1, hu9F5VHv6/hu9F5VLv2, hu9F5VHv6/hu9F5VLv3, hu9F5VHv6/hu9F5VLv4, hu9F5VHv6/hu9F5VLv5, hu9F5VHv6/hu9F5VLv6, hu9F5VHv6/hu9F5VLv7, hu9F5VHv7/hu9F5VLv1, hu9F5VHv7/hu9F5VLv2, hu9F5VHv7/hu9F5VLv3, hu9F5VHv7/hu9F5VLv4, hu9F5VLv7/hu9F5VLv5, hu9F5VHv7/hu9F5VLv6, hu9F5VHv7/hu9F5VLv7, hu9F5VHv8/hu9F5VLv1, hu9F5VHv8/hu9F5VLv2, hu9F5VHv8/hu9F5VLv3, hu9F5VHv8/hu9F5VLv4, hu9F5VLv8/hu9F5VLv5, hu9F5VHv8/hu9F5VLv6, hu9F5VHv8/hu9F5VLv7.

[0267] 예시된 항체는 예시된 성숙 중쇄 가변 영역 hu9F5VHv1(서열번호 15), hu9F5VHv2(서열번호 16), hu9F5VHv3(서열번호 17), hu9F5VHv4(서열번호 18), hu9F5VHv5(서열번호 19), hu9F5VHv6(서열번호 20), hu9F5VHv7(서열번호 21), hu9F5VHv8(서열번호 22), hu9F5VHv9(서열번호 127), hu9F5VHv10(서열번호 128), hu9F5VHv10_L82cG(서열번호 129), hu9F5VHv4_L80P(서열번호 109), hu9F5VHv4_L80D(서열번호 110), hu9F5VHv4_L82cG(서열번호 111), hu9F5VHv4_L82cD(서열번호 112), hu9F5VHv4_L82P(서열번호 113), hu9F5VHv4_L80G(서열번호 114), hu9F5VHv4_L82K(서열번호 115), hu9F5VHv4_L82R(서열번호 116), hu9F5VHv4_L82E(서열번호 117), hu9F5VHv4_L82N(서열번호 118), hu9F5VHv4_Y79D(서열번호 119), hu9F5VHv4_Y79N(서열번호 120), hu9F5VHv4_Y79G(서열번호 121), hu9F5VHv5_M80E(서열번호 122), hu9F5VHv5_M80G(서열번호 123), hu9F5VHv4_L82Cs(서열번호 124), hu9F5VHv4_Y79Q(서열번호 125), 및 hu9F5VHv4_S82aG(서열번호 126)와, 예시된 성숙 경쇄 가변 영역 hu9F5VLv1(서열번호 23), hu9F5VLv2(서열번호 24), hu9F5VLv3(서열번호 25), hu9F5VLv4(서열번호 26), hu9F5VLv5(서열번호 27), hu9F5VLv6(서열번호 28), hu9F5VLv7(서열번호 29), hu9F5VLv8(서열번호 130), hu9F5VLv9(서열번호 131), hu9F5VLv2_M51E(서열번호 61), hu9F5VLv2_M51D(서열번호 62), hu9F5VLv2_L27cD(서열번호 63), hu9F5VLv2_L27cG(서열번호 64), hu9F5VLv2_L27cS(서열번호 65), hu9F5VLv2_L27cE(서열번호 66), hu9F5VLv2_I30E(서열번호 67), hu9F5VLv2_I30K(서열번호 68), hu9F5VLv2_L27cT(서열번호 69), hu9F5VLv2_L27cN(서열번호 70), hu9F5VLv2_L27bD(서열번호 71), hu9F5VLv2_I30G(서열번호 72), hu9F5VLv2_L33N(서열번호 73), hu9F5VLv2_L27cA(서열번호 74), hu9F5VLv2_L33T(서열번호 75), hu9F5VLv2_L33S(서열번호 76), hu9F5VLv2_L33R(서열번호 77), hu9F5VLv2_I30Q(서열번호 78), hu9F5VLv2_L27bT(서열번호 79), hu9F5VLv2_T31G(서열번호 80), hu9F5VLv2_L27bQ(서열번호 81), hu9F5VLv2_L33G(서열번호 82), hu9F5VLv2_L27cP(서열번호 83), hu9F5VLv2_V78R(서열번호 84), hu9F5VLv2_I75D(서열번호 85), hu9F5VLv2_V78D(서열번호 86), hu9F5VLv2_V78E(서열번호 87), hu9F5VLv2_V78P(서열번호 88), hu9F5VLv2_V78K(서열번호 89), hu9F5VLv2_R77D(서열번호 90), hu9F5VLv2_V78G(서열번호 91), hu9F5VLv2_S76P(서열번호 92), hu9F5VLv2_I75P(서열번호 93), hu9F5VLv2_I75Q(서열번호 94), hu9F5VLv2_I75G(서열번호 95), hu9F5VLv2_L73P(서열번호 96), hu9F5VLv2_L73G(서열번호 97), hu9F5VLv2_V78Q(서열번호 98), hu9F5VLv2_S76G(서열번호 99), hu9F5VLv2_L92D(서열번호 100), hu9F5VLv2_Y86T(서열번호 101), hu9F5VLv2_L92E(서열번호 102), hu9F5VLv2_L92G(서열번호 103), hu9F5VLv2_L92Q(서열번호 104), hu9F5VLv2_L93G(서열번호 105), hu9F5VLv2_V85G(서열번호 106), hu9F5VLv2_L92T(서열번호 107), hu9F5VLv2_A89G(서열번호 108), hu9F5VLv8_DIM1(서열번호 132), hu9F5VLv8_DIM2(서열번호 133), hu9F5VLv8_DIM3(서열번호 134), hu9F5VLv8_DIM4(서열번호 135), hu9F5VLv8_DIM5(서열번호 136), hu9F5VLv8_DIM6(서열번호 137), hu9F5VLv8_DIM7(서열번호 138), hu9F5VLv8_DIM8(서열번호 139), hu9F5VLv8_DIM9(서열번호 140), hu9F5VLv8_DIM10(서열번호 141), hu9F5VLv8_DIM11(서열번호 142), hu9F5VLv8_DIM12(서열번호 143), hu9F5VLv8_DIM13(서열번호 144), hu9F5VLv8_DIM14(서열번호 145), hu9F5VLv8_DIM15(서열번호 146), hu9F5VLv8_DIM16(서열번호 147), hu9F5VLv8_DIM17(서열번호 148), hu9F5VLv8_DIM18(서열번호 149), hu9F5VLv8_DIM19(서열번호 150), hu9F5VLv8_DIM20(서열번호 151), hu9F5VLv8_DIM21(서열번호 152), hu9F5VLv8_DIM22(서열번호 153), hu9F5VLv8_DIM23(서열번호 154), hu9F5VLv8_DIM24(서열번호 155), hu9F5VLv8_DIM25(서열번호 156), hu9F5VLv8_DIM26(서열번호 157), hu9F5VLv8_DIM27(서열번호 158), hu9F5VLv8_DIM28(서열번호 159), hu9F5VLv8_DIM29(서열번호 160), hu9F5VLv8_DIM30(서열번호 161), hu9F5VLv9_DIM1(서열번호 162), hu9F5VLv9_DIM2(서열번호 163), hu9F5VLv9_DIM4(서열번호 164), hu9F5VLv9_DIM5(서열번호 165), hu9F5VLv9_DIM8(서열번호 166), hu9F5VLv9_DIM10(서열번호 167), hu9F5VLv9_DIM11(서열번호 168), hu9F5VLv9_DIM13(서열번호 169), hu9F5VLv9_DIM19(서열번호 170) 및 hu9F5VLv9_DIM20(서열번호 171) 중 임의의 것과의 임의의 순열 또는 조합을 포함한다.

[0268] 본 발명은 인간화 중쇄 가변 영역 hu9F5VHv9(서열번호 127)가 인간화 경쇄 가변 영역 hu9F5VLv8_DIM18(hu9F5VLv8_V3Q, L27cD, L37G, M51G, L54R, L92I, 서열번호 149로도 공지됨)과 조합된 항체를 제공한다. 본 발명은 인간화 중쇄 가변 영역 hu9F5VHv9(서열번호 127)가 인간화 경쇄 가변 영역 hu9F5VLv8_DIM11(hu9F5VLv8_V3Q, L27cG, L37G, M51G, L54R, L92I로도 공지됨, 서열번호 142)과 조합된 항체를 제공한다. 본 발명은 인간화 중쇄 가변 영역 hu9F5VHv9(서열번호 127)가 인간화 경쇄 가변 영역 hu9F5VLv8_DIM28(hu9F5VLv8_V3Q, L27cS, M51G, L54R, L92I, 서열번호 159로도 공지됨)과 조합된 항체를 제공한다. 본 발명은 인간화 중쇄 가변 영역 hu9F5VHv9(서열번호 127)가 인간화 경쇄 가변 영역 hu9F5VLv8_DIM17(hu9F5VLv8_V3Q, L27cS, L37G, M51G, L54T, L92I, 서열번호 148로도 공지됨)과 조합된 항체를 제공한다.

[0269] 본 발명은 인간화 중쇄 가변 영역 hu9F5VHv9(서열번호 127)가 인간화 경쇄 가변 영역

/hu9F5VLv8_DIM6(hu9F5VLv8_V3Q, L27cD, L37Q, M51G, L54R, L92I로도 공지됨, 서열번호 137)과 조합된 항체를 제공한다. 본 발명은 인간화 중쇄 가변 영역 hu9F5VHv9(서열번호 127)가 인간화 경쇄 가변 영역 hu9F5VLv8_DIM14(hu9F5VLv8_V3Q, L27cG, L37G, M51G, L54T, L92I로도 공지됨, 서열번호 145)와 조합된 항체를 제공한다. 본 발명은 인간화 중쇄 가변 영역 hu9F5VHv9(서열번호 127)가 인간화 경쇄 가변 영역 hu9F5VLv8_DIM5(hu9F5VLv8_V3Q, L27cG, L37Q, M51G, L54R, L92I로도 공지됨, 서열번호 136)와 조합된 항체를 제공한다. 본 발명은 인간화 중쇄 가변 영역 hu9F5VHv9(서열번호 127)가 인간화 경쇄 가변 영역 hu9F5VLv8_DIM7(hu9F5VLv8_V3Q, L27cD, L37Q, M51K, L54R, L92I로도 공지됨, 서열번호 138)과 조합된 항체를 제공한다.

[0270] 본 발명은 인간화 중쇄 가변 영역 hu9F5VHv9(서열번호 127)가 인간화 경쇄 가변 영역 hu9F5VLv8_DIM27(hu9F5VLv8_V3Q, L37Q, M51G, L54R, L92I로도 공지됨, 서열번호 158)와 조합된 항체를 제공한다. 본 발명은 인간화 중쇄 가변 영역 hu9F5VHv9(서열번호 127)가 인간화 경쇄 가변 영역 hu9F5VLv8_DIM12(hu9F5VLv8_V3Q, L27cG, L37G, M51G, L54R, L92G로도 공지됨, 서열번호 143)와 조합된 항체를 제공한다. 본 발명은 인간화 중쇄 가변 영역 hu9F5VHv9(서열번호 127)가 인간화 경쇄 가변 영역 hu9F5VLv8_DIM13(hu9F5VLv8_V3Q, L27cG, L37G, M51G, L54R로도 공지됨, 서열번호 144)과 조합된 항체를 제공한다. 본 발명은 인간화 중쇄 가변 영역 hu9F5VHv9(서열번호 127)가 인간화 경쇄 가변 영역 hu9F5VLv8_DIM2(hu9F5VLv8_V3Q, L27cS, L37Q, M51G, L54R, L92I로도 공지됨, 서열번호 133)와 조합된 항체를 제공한다.

[0271] 본 발명은 인간화 중쇄 가변 영역 hu9F5VHv9(서열번호 127)가 인간화 경쇄 가변 영역 hu9F5VLv8_DIM29(hu9F5VLv8_V3Q, L27cS, L37Q, L54R, L92I로도 공지됨, 서열번호 160)와 조합된 항체를 제공한다. 본 발명은 인간화 중쇄 가변 영역 hu9F5VHv9(서열번호 127)가 인간화 경쇄 가변 영역 /hu9F5VLv8_DIM30(hu9F5VLv8_V3Q, L27cS, L37Q, M51G, L92I로도 공지됨, 서열번호 161)과 조합된 항체를 제공한다. 본 발명은 인간화 중쇄 가변 영역 hu9F5VHv9(서열번호 127)가 인간화 경쇄 가변 영역 hu9F5VLv8_DIM8(hu9F5VLv8_V3Q, L27cG, L37Q, M51K, L54R, L92I로도 공지됨, 서열번호 139)과 조합된 항체를 제공한다.

[0272] 본 발명은 인간화 중쇄 가변 영역 hu9F5VHv10(서열번호 128)가 인간화 경쇄 가변 영역 hu9F5VLv9_DIM11(hu9F5VLv9_V3Q, L27cG, L37G, M51G, L54R, L92I로도 공지됨, 서열번호 168)과 조합된 항체를 제공한다.

[0273] 본 발명은, 인간화 성숙 중쇄 가변 영역이 hu9F5VHv1(서열번호 15), hu9F5VHv2(서열번호 16), hu9F5VHv3(서열번호 17), hu9F5VHv4(서열번호 18), hu9F5VHv5(서열번호 19), hu9F5VHv6(서열번호 20), hu9F5VHv7(서열번호 21), hu9F5VHv8(서열번호 22), hu9F5VHv9(서열번호 127), hu9F5VHv10(서열번호 128), hu9F5VHv10_L82cG(서열번호 129), hu9F5VHv4_L80P(서열번호 109), hu9F5VHv4_L80D(서열번호 110), hu9F5VHv4_L82cG(서열번호 111), hu9F5VHv4_L82cD(서열번호 112), hu9F5VHv4_L82P(서열번호 113), hu9F5VHv4_L80G(서열번호 114), hu9F5VHv4_L82K(서열번호 115), hu9F5VHv4_L82R(서열번호 116), hu9F5VHv4_L82E(서열번호 117), hu9F5VHv4_L82N(서열번호 118), hu9F5VHv4_Y79D(서열번호 119), hu9F5VHv4_Y79N(서열번호 120), hu9F5VHv4_Y79G(서열번호 121), hu9F5VHv5_M80E(서열번호 122), hu9F5VHv5_M80G(서열번호 123), hu9F5VHv4_L82Cs(서열번호 124), hu9F5VHv4_Y79Q(서열번호 125), 또는 hu9F5VHv4_S82aG(서열번호 126)와 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일성을 나타내고, 인간화 성숙 경쇄 가변영역이 hu9F5VLv1(서열번호 23), hu9F5VLv2(서열번호 24), hu9F5VLv3(서열번호 25), hu9F5VLv4(서열번호 26), hu9F5VLv5(서열번호 27), hu9F5VLv6(서열번호 28), hu9F5VLv7(서열번호 29), hu9F5VLv8(서열번호 130), hu9F5VLv9(서열번호 131), hu9F5VLv2_M51E(서열번호 61), hu9F5VLv2_M51D(서열번호 62), hu9F5VLv2_L27cD(서열번호 63), hu9F5VLv2_L27cG(서열번호 64), hu9F5VLv2_L27cS(서열번호 65), hu9F5VLv2_L27cE(서열번호 66), hu9F5VLv2_I30E(서열번호 67), hu9F5VLv2_I30K(서열번호 68), hu9F5VLv2_L27cT(서열번호 69), hu9F5VLv2_L27cN(서열번호 70), hu9F5VLv2_L27bD(서열번호 71), hu9F5VLv2_I30G, (서열번호 72), hu9F5VLv2_L33N(서열번호 73), hu9F5VLv2_L27cA(서열번호 74), hu9F5VLv2_L33T(서열번호 75), hu9F5VLv2_L33S(서열번호 76), hu9F5VLv2_L33R(서열번호 77), hu9F5VLv2_I30Q(서열번호 78), hu9F5VLv2_L27bT(서열번호 79), hu9F5VLv2_T31G(서열번호 80), hu9F5VLv2_L27bQ(서열번호 81), hu9F5VLv2_L33G(서열번호 82), hu9F5VLv2_L27cP(서열번호 83), hu9F5VLv2_V78R(서열번호 84), hu9F5VLv2_I75D(서열번호 85), hu9F5VLv2_V78D(서열번호 86), hu9F5VLv2_V78E(서열번호 87), hu9F5VLv2_V78P(서열번호 88), hu9F5VLv2_V78K(서열번호 89), hu9F5VLv2_R77D(서열번호 90), hu9F5VLv2_V78G(서열번호 91), hu9F5VLv2_S76P(서열번호 92), hu9F5VLv2_I75P

(서열번호 93), hu9F5VLv2_I75Q(서열번호 94), hu9F5VLv2_I75G(서열번호 95), hu9F5VLv2_L73P(서열번호 96), hu9F5VLv2_L73G(서열번호 97), hu9F5VLv2_V78Q(서열번호 98), hu9F5VLv2_S76G(서열번호 99), hu9F5VLv2_L92D(서열번호 100), hu9F5VLv2_Y86T(서열번호 101), hu9F5VLv2_L92E(서열번호 102), hu9F5VLv2_L92G(서열번호 103), hu9F5VLv2_L92Q(서열번호 104), hu9F5VLv2_L93G(서열번호 105), hu9F5VLv2_V85G(서열번호 106), hu9F5VLv2_L92T(서열번호 107), hu9F5VLv2_A89G(서열번호 108), hu9F5VLv8_DIM1(서열번호 132), hu9F5VLv8_DIM2(서열번호 133), hu9F5VLv8_DIM3(서열번호 134), hu9F5VLv8_DIM4(서열번호 135), hu9F5VLv8_DIM5(서열번호 136), hu9F5VLv8_DIM6(서열번호 137), hu9F5VLv8_DIM7(서열번호 138), hu9F5VLv8_DIM8(서열번호 139), hu9F5VLv8_DIM9(서열번호 140), hu9F5VLv8_DIM10(서열번호 141), hu9F5VLv8_DIM11(서열번호 142), hu9F5VLv8_DIM12(서열번호 143), hu9F5VLv8_DIM13(서열번호 144), hu9F5VLv8_DIM14(서열번호 145), hu9F5VLv8_DIM15(서열번호 146), hu9F5VLv8_DIM16(서열번호 147), hu9F5VLv8_DIM17(서열번호 148), hu9F5VLv8_DIM18(서열번호 149), hu9F5VLv8_DIM19(서열번호 150), hu9F5VLv8_DIM20(서열번호 151), hu9F5VLv8_DIM21(서열번호 152), hu9F5VLv8_DIM22(서열번호 153), hu9F5VLv8_DIM23(서열번호 154), hu9F5VLv8_DIM24(서열번호 155), hu9F5VLv8_DIM25(서열번호 156), hu9F5VLv8_DIM26(서열번호 157), hu9F5VLv8_DIM27(서열번호 158), hu9F5VLv8_DIM28(서열번호 159), hu9F5VLv8_DIM29(서열번호 160), hu9F5VLv8_DIM30(서열번호 161), hu9F5VLv9_DIM1(서열번호 162), hu9F5VLv9_DIM2(서열번호 163), hu9F5VLv9_DIM4(서열번호 164), hu9F5VLv9_DIM5(서열번호 165), hu9F5VLv9_DIM8(서열번호 166), hu9F5VLv9_DIM10(서열번호 167), hu9F5VLv9_DIM11(서열번호 168), hu9F5VLv9_DIM13(서열번호 169), hu9F5VLv9_DIM19(서열번호 170), 또는 hu9F5VLv9_DIM20(서열번호 171)와 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일성을 나타내는, 9F5 인간화 항체의 변이체를 제공한다. 이러한 몇몇 항체에서, 서열번호 15 내지 22, 109 내지 129, 서열번호 23 내지 29, 서열번호 61 내지 108, 및 서열번호 130 내지 171에서 역돌연변이 또는 다른 돌연변이가 적용된 위치 중 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61 또는 모두 62개는 마찬가지로 역돌연변이되거나 또는 다르게는 돌연변이된다.

[0274] 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VH 영역 내 이하의 위치 중 적어도 하나는 명시된 바와 같은 아미노산에 의해 점유된다: H1은 E에 의해 점유되고, H17은 T에 의해 점유되고, H20은 I에 의해 점유되고, H69는 M에 의해 점유되고, H75는 T에 의해 점유되고, H93은 T에 의해 점유되고, H94는 T에 의해 점유되고, H109는 V에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, H1, H17, H20, H69, H75, H94 및 H109 위치는 각각 E, T, I, M, T, T, T 및 V에 의해 점유된다.

[0275] 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VH 영역 내 이하의 위치 중 적어도 하나는 명시된 바와 같은 아미노산에 의해 점유된다: H66은 R에 의해 점유되고 H81은 E에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, H66 및 H81 위치는 각각 R 및 E에 의해 점유된다.

[0276] 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VH 영역 내 이하의 위치 중 적어도 하나는 명시된 바와 같은 아미노산에 의해 점유된다: H23은 I에 의해 점유되고, H83은 R에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, H23 및 H83 위치는 각각 K 및 R에 의해 점유된다.

[0277] 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VH 영역 내 이하의 위치 중 적어도 하나는 명시된 바와 같은 아미노산에 의해 점유된다: H43은 K에 의해 점유되고, H51은 V에 의해 점유되고, H76은 D에 의해 점유되고, M80은 M에 의해 점유되고, H108은 L에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, H43, H51, H76, H80 및 H108 위치는 각각 K, V, D, M 및 L에 의해 점유된다.

[0278] 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VH 영역에서의 H28 위치는 T에 의해 점유된다.

[0279] 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VH 영역 내 이하의 위치 중 적어도 하나는 명시된 바와 같은 아미노산에 의해 점유된다: H54는 D에 의해 점유되고, H56은 E에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, H54 및 H56 위치는 각각 D 및 E에 의해 점유된다.

[0280] 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VH 영역에서의 H40 위치는 A에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VH 영역 내 이하의 위치 중 적어도 하나는 명시된 바와 같은 아미노산에 의해 점유된다: H5는 V에 의해 점유되고, H11은 V에 의해 점유되고, H12는 K에 의해 점유되고, H38은 R에 의해 점유되고, H42는 G에 의해 점유된다.

[0281] 몇몇 인간화 9F5 항체에서, H5, H11, H12, H38 및 H42 위치는 각각 V, V, K, R 및 G에 의해 점유된다.

- [0282] 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VH 영역 내 이하의 위치 중 적어도 하나는 명시된 바와 같은 아미노산에 의해 점유된다: H1은 Q 또는 E에 의해 점유되고, H5는 Q 또는 V에 의해 점유되고, H11은 L 또는 V에 의해 점유되고, H12는 V 또는 K에 의해 점유되고, H17은 S 또는 T에 의해 점유되고, H20은 L 또는 I에 의해 점유되고, H23은 T 또는 K에 의해 점유되고, H28은 N 또는 T에 의해 점유되고, H38은 K, R 또는 Q, H40은 R 또는 A에 의해 점유되고, H42는 E 또는 G에 의해 점유되고, H43은 Q 또는 K에 의해 점유되고, H48은 I 또는 M에 의해 점유되고, H51은 I 또는 V에 의해 점유되고, H54는 N 또는 D에 의해 점유되고, H56은 D 또는 E에 의해 점유되고, H66은 K 또는 R에 의해 점유되고, H69는 I 또는 M에 의해 점유되고, H75는 S 또는 T에 의해 점유되고, H76은 N 또는 D에 의해 점유되고, H79는 Y, Q, D, N 또는 G에 의해 점유되고, H80은 L, M, P, D, G, 또는 E에 의해 점유되고, H81은 Q 또는 E에 의해 점유되고, H82는 L, P, K, R, E 또는 N에 의해 점유되고, H82a는 S 또는 G에 의해 점유되고, H82c는 L, G, D 또는 S에 의해 점유되고, H83은 T 또는 R에 의해 점유되고, H93은 A 또는 T에 의해 점유되고, H94는 S 또는 T에 의해 점유되고, H108은 T 또는 L에 의해 점유되고, H109는 L 또는 V에 의해 점유된다.
- [0283] 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VH 영역 내 H1, H17, H20, H69, H75, H93, H94 및 H109 위치는, 각각 hu9F5VHv2의 경우에서와 같이, E, T, I, M, T, T, T 및 V에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VH 영역 내 H1, H17, H20, H66, H69, H75, H81, H93, H94 및 H109 위치는, 각각 hu9F5VHv3의 경우에서와 같이, E, T, I, R, M, T, E, T, T 및 V에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VH 영역 내 H1, H17, H20, H23, H28, H66, H69, H75, H81, H83, H93, H94 및 H109 위치는, 각각 hu9F5VHv4의 경우에서와 같이, E, T, I, K, T, R, M, T, E, R, T, T 및 V에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VH 영역 내 H1, H17, H20, H23, H28, H43, H51, H54, H56, H66, H69, H75, H76, H80, H81, H83, H93, H94, H108 및 H109 위치는, 각각 hu9F5VHv5의 경우에서와 같이, E, T, I, K, T, K, V, D, E, R, M, T, D, M, E, R, T, T, L 및 V에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VH 영역 내 H1, H17, H20, H23, H28, H40, H43, H48, H51, H54, H56, H66, H69, H75, H76, H80, H81, H83, H93, H94, H108 및 H109 위치는, 각각 hu9F5VHv6의 경우에서와 같이, E, T, I, K, T, A, K, M, V, D, E, R, M, T, D, M, E, R, T, T, L 및 V에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VH 영역 내 H1, H5, H11, H12, H17, H20, H23, H38, H40, H42, H43, H51, H54, H56, H66, H69, H75, H76, H80, H81, H83, H93, H94, H108 및 H109 위치는, 각각 hu9F5VHv7의 경우에서와 같이, E, V, V, K, T, I, K, R, A, G, K, V, D, E, R, M, T, D, M, E, R, T, T, L 및 V에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VH 영역 내 H1, H5, H11, H12, H17, H20, H23, H38, H42, H43, H66, H69, H75, H80, H81, H83, H93, H94, H108 및 H109 위치는, 각각 hu9F5VHv8의 경우에서와 같이 E, V, V, K, T, I, K, R, A, G, K, V, R, M, T, D, M, E, R, T, T, L 및 V에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VH 영역 내 H1, H5, H11, H12, H17, H20, H23, H38, H42, H43, H66, H69, H75, H80, H81, H83, H93, H94, H108 및 H109 위치는, 각각 hu9F5VHv9의 경우에서와 같이, E, V, V, K, T, I, K, Q, G, K, R, M, T, M, E, R, T, T, L 및 V에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호 127의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0284] 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VH 영역 내 H1, H5, H11, H12, H17, H20, H23, H38, H42, H43, H66, H69, H75, H80, H81, H83, H93, H94, H108 및 H109 위치는, 각각 hu9F5VHv10의 경우에서와 같이, E, V, V, K, T, I, K, K, E, K, R, M, T, M, E, R, T, T, L 및 V에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호 128의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0285] 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VH 영역 내 H1, H5, H11, H12, H17, H20, H23, H38, H42, H43, H66, H69, H75, H80, H81, H82c, H83, H93, H94, H108 및 H109 위치는, 각각 hu9F5VHv10_L82cG의 경우에서와 같이, E, V, V, K, T, I, K, K, E, K, R, M, T, M, E, G, R, T, T, L 및 V에 의해 점유된다.
- [0286] 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 이하의 위치 중 적어도 하나는 명시된 바와 같은 아미노산에 의해 점유된다: L7은 S에 의해 점유되고, L8은 P에 의해 점유되고, L15는 P에 의해 점유되고, L100은 Q에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, L7, L8, L15 및 L100 위치는 각각 S, P, P 및 Q에 의해 점유된다.
- [0287] 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L66 위치는 G에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L64 위치는 S에 의해 점유된다.
- [0288] 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L17 위치는 E에 의해 점유된다.
- [0289] 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 이하의 위치 중 적어도 하나는 명시된 바와 같은 아미노산에 의해 점유된다: L11은 L에 의해 점유되고, L51은 G에 의해 점유되고, L54는 R에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, L11, L51 및 L54 위치는 각각 L, G 및 R에 의해 점유된다.

- [0290] 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 치 L30 위치는 Y에 의해 점유된다.
- [0291] 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 이하의 위치 중 적어도 하나는 명시된 바와 같은 아미노산에 의해 점유된다: L3은 V 또는 Q이고, L7은 A 또는 S이고, L8은 A 또는 P이고, L9는 F 또는 L이고, L11은 N 또는 L이고, L15는 L 또는 P이고, L17은 T 또는 E이고, L18은 S 또는 P이고, L27b는 L, D, T 또는 Q이고, L27c는 L, D, G, S, E, T, N, A, P 또는 I이고, L30은 I, Y, E, K, G 또는 Q이고, L31은 T, N 또는 G이고, L33은 L, N, T, S, R 또는 G이고, L37은 L, Q, G 또는 I이고, L39는 R 또는 K이고, L51은 M, G, E, D, K 또는 I이고, L54는 L, R, G 또는 T이고, L60은 N 또는 D이고, L64는 G 또는 S이고, L66은 E 또는 G이고, L73은 L, P, 또는 G이고, L74는 R 또는 K이고, L75는 I, D, P, Q, 또는 G이고, L76은 S, P 또는 G이고, L77은 서열번호 146 또는 D이고, L78은 V, R, D, E, P, K, G 또는 Q이고, L85는 V 또는 G이고, L86은 Y 또는 T이고, L89는 A 또는 G이고, L92는 L, D, E, G, Q, T 또는 I이고, L93은 E 또는 G이고, L100은 G 또는 Q이다.
- [0292] 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L64 및 L66 위치는 각각, hu9F5VLv1의 경우에서와 같이 S 및 G에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L7, L8, L15, L64, L66 및 L100 위치는 각각, hu9F5VLv2의 경우에서와 같이 S, P, P, S, G 및 Q에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L7, L8, L15, L17, L66 및 L100 위치는 각각, hu9F5VLv3의 경우에서와 같이 S, P, P, E, G 및 Q에 의해 점유된다.
- [0293] 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L7, L8, L11, L15, L17, L51, L54, L66 및 L100 위치는 각각, hu9F5VLv4의 경우에서와 같이 S, P, L, P, E, G, R, G 및 Q에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, 경쇄 가변 영역은 서열번호 133, 135 내지 137, 142 내지 144, 149, 158, 159 및 168 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, 경쇄 가변 영역은 서열번호 133의 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, 경쇄 가변 영역은 서열번호 137의 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, 경쇄 가변 영역은 서열번호 149의 아미노산 서열을 포함한다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, 경쇄 가변 영역은 서열번호 159의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0294] 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L7, L8, L11, L15, L17, L30, L51, L54, L66 및 L100 위치는 각각 hu9F5VLv5의 경우에서와 같이 S, P, L, P, E, Y, G, R, G 및 Q에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L7, L8, L11, L15, L17, L30, L51, L54 및 L100 위치는 각각 hu9F5VLv6의 경우에서와 같이 S, P, L, P, E, Y, G, R 및 Q에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L7, L8, L9, L11, L15, L17, L18, L31, L39, L51, L54, L60, L66, L74 및 L100 위치는 각각, hu9F5VLv7의 경우에서와 같이 S, P, L, L, P, E, P, N, K, G, R, D, G, K 및 Q에 의해 점유된다.
- [0295] 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L7, L8, L11, L15, L17, L39, L64, L66, L74 및 L100 위치는 각각 hu9F5VLv8의 경우에서와 같이 S, P, L, P, E, K, S, G, K 및 Q에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L3 위치는 Q에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L27c 위치는 D, G, I, L 또는 S에 의해 점유되고, VL 영역 내 L37 위치는 G, I, L 또는 Q에 의해 점유되고, VL 영역 내 L51 위치는 E, G, I, K 또는 M에 의해 점유되고, VL 영역 내 L54 위치는 G, L, R 또는 T에 의해 점유되고, VL 영역 내 L92 위치는 G, I 또는 L에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L27c 위치는 D 또는 S에 의해 점유되고, VL 영역 내 L37 위치는 G, L 또는 Q에 의해 점유되고, VL 영역 내 L51 위치는 G 또는 K에 의해 점유되고, VL 영역 내 L54 위치는 R에 의해 점유되고, VL 영역 내 L92 위치는 I에 의해 점유된다.
- [0296] 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L27c 위치는 D에 의해 점유되고, VL 영역 내 L37 위치는 G에 의해 점유되고, VL 영역 내 L51 위치는 G에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호 127을 포함하는 아미노산 서열을 갖고, 경쇄 가변 영역은 서열번호 149를 포함하는 아미노산 서열을 갖는다.
- [0297] 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L27c 위치는 D에 의해 점유되고, VL 영역 내 L37 위치는 Q에 의해 점유되고, VL 영역 내 L51 위치는 G에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호 127을 포함하는 아미노산 서열을 갖고, 경쇄 가변 영역은 서열번호 137을 포함하는 아미노산 서열을 갖는다.
- [0298] 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L27c 위치는 S에 의해 점유되고, VL 영역 내 L37 위치는 L에 의해 점유되고, VL 영역 내 L51 위치는 G에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호 127을 포함하는 아미노산 서열을 갖고, 경쇄 가변 영역은 서열번호 159를 포함하는 아미노산 서열을 갖는다.
- [0299] 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L27c 위치는 D에 의해 점유되고, VL 영역 내 L37 위치는 Q에 의해 점유되고, VL 영역 내 L51 위치는 K에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호 127을 포함하는 아미노산 서열을 갖고, 경쇄 가변 영역은 서열번호 138을 포함하는 아미노산 서열을 갖는다.

- [0300] 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L27c 위치는 S에 의해 점유되고, VL 영역 내 L37 위치는 Q에 의해 점유되고, VL 영역 내 L51 위치는 G에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호 127을 포함하는 아미노산 서열을 갖고, 경쇄 가변 영역은 서열번호 133을 포함하는 아미노산 서열을 갖는다.
- [0301] 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L7, L8, L11, L15, L17, L39, L60, L64, L66, L74 및 L100 위치는 각각 hu9F5VLv9의 경우에서와 같이 S, P, L, P, E, K, D, S, G, K 및 Q에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L3 위치는 Q에 의해 점유된다.
- [0302] 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L27c 위치는 G 또는 S에 의해 점유되고, VL 영역 내 L37 위치는 G, I 또는 Q에 의해 점유되고, VL 영역 내 L51 위치는 G, I 또는 K에 의해 점유되고, VL 영역 내 L54 위치는 G 또는 R에 의해 점유되고, VL 영역 내 L92 위치는 G, I 또는 L에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L27c 위치는 G에 의해 점유되고, VL 영역 내 L37 위치는 G에 의해 점유되고, VL 영역 내 L51 위치는 G에 의해 점유되고, VL 영역 내 L54 위치는 R에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L92 위치는 I에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, 중쇄 가변 영역은 서열번호 129를 포함하는 아미노산 서열을 갖고, 경쇄 가변 영역은 서열번호 168을 포함하는 아미노산 서열을 갖는다.
- [0303] 위에서 언급된 임의의 항체의 경쇄 가변 영역은 면역원성을 더욱 저감시키도록 변형될 수 있다. 예를 들어, 인간화 항체 중 몇몇에서, VL 영역 내 L27b 위치는 D, T 또는 Q에 의해 점유되고; VL 영역 내 L27c 위치는 D, G, S, E, T, N, A, I 또는 P에 의해 점유되고; VL 영역 내 L30 위치는 E, K, G 또는 Q에 의해 점유되고; VL 영역 내 L31 위치는 G에 의해 점유되고; VL 영역 내 L33 위치는 N, T, S, R 또는 G에 의해 점유되고; VL 영역 내 L37 위치는 Q, G 또는 I에 의해 점유되고, VL 영역 내 L51 위치는 E, D, G, K 또는 I에 의해 점유되고; VL 영역 내 L54 위치는 G, R 또는 T에 의해 점유되고, VL 영역 내 L60 위치는 D에 의해 점유되고, VL 영역 내 L73 위치는 P 또는 G에 의해 점유되고; VL 영역 내 L75 위치는 D, P, Q 또는 G에 의해 점유되고; VL 영역 내 L76 위치는 P 또는 G에 의해 점유되고; VL 영역 내 L77 위치는 D에 의해 점유되고; VL 영역 내 L78 위치는 R, D, E, P, K, G 또는 Q에 의해 점유되고; VL 영역 내 L85 위치는 G에 의해 점유되고; VL 영역 내 L86 위치는 T에 의해 점유되고; VL 영역 내 L89 위치는 G에 의해 점유되고; VL 영역 내 L92 위치는 D, E, G, Q, I 또는 T에 의해 점유되고; 그리고/또는 VL 영역 내 L93 위치는 G에 의해 점유된다(카뱃 넘버링).
- [0304] 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L51 위치는, hu9F5VLv2_M51E의 경우에서와 같이, E에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L51 위치는, hu9F5VLv2_M51D의 경우에서와 같이, D에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L27c 위치는, hu9F5VLv2_L27cD의 경우에서와 같이, D에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L27c 위치는, hu9F5VLv2_L27cG의 경우에서와 같이, G에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L27c 위치는, hu9F5VLv2_L27cS의 경우에서와 같이, S에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L27c 위치는, hu9F5VLv2_L27cE의 경우에서와 같이, E에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L30 위치는, hu9F5VLv2_I30E의 경우에서와 같이, E에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L30 위치는, hu9F5VLv2_I30K의 경우에서와 같이, K에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L27c 위치는, hu9F5VLv2_L27cT의 경우에서와 같이, T에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L27c 위치는, hu9F5VLv2_L27cN의 경우에서와 같이, N에 의해 점유된다.
- [0305] 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L27b 위치는, hu9F5VLv2_L27bD의 경우에서와 같이, D에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L30 위치는, hu9F5VLv2_I30G의 경우에서와 같이, G에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L33 위치는, hu9F5VLv2_L33N의 경우에서와 같이, N에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L27c 위치는, hu9F5VLv2_L27cA의 경우에서와 같이, A에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L33 위치는, hu9F5VLv2_L33T의 경우에서와 같이, T에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L33 위치는, hu9F5VLv2_L33S의 경우에서와 같이, S에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L33 위치는, hu9F5VLv2_L33R의 경우에서와 같이, R에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L30 위치는, hu9F5VLv2_I30Q의 경우에서와 같이, Q에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L27b 위치는, hu9F5VLv2_L27bT의 경우에서와 같이, T에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L31 위치는, hu9F5VLv2_T31G의 경우에서와 같이, G에 의해 점유된다.
- [0306] 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L27b 위치는, hu9F5VLv2_L27bQ의 경우에서와 같이, Q에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L33 위치는, hu9F5VLv2_L33G의 경우에서와 같이, G에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L27c 위치는, hu9F5VLv2_L27cP의 경우에서와 같이, P에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L78 위치는, hu9F5VLv2_V78R의 경우에서와 같이, R에 의해 점유된다. 몇몇

L27cG, L37G, M51G, L54R, L92G(hu9F5VLv8_DIM12로도 공지됨)의 경우에서와 같이, Q, G, G, G, R 및 G에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51 및 L54 위치는, 각각, hu9F5VLv8_V3Q, L27cG, L37G, M51G, L54R(hu9F5VLv8_DIM13으로도 공지됨)의 경우에서와 같이, Q, G, G, G 및 R에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는, 각각, hu9F5VLv8_V3Q, L27cG, L37G, M51G, L54T, L92I(hu9F5VLv8_DIM14로도 공지됨)의 경우에서와 같이, Q, G, G, G, T 및 I에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는, 각각, hu9F5VLv8_V3Q, L27cG, L37G, M51G, L54T, L92G(hu9F5VLv8_DIM15로도 공지됨)의 경우에서와 같이, Q, G, G, G, T 및 G에 의해 점유된다.

[0312] 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51 및 L54 위치는, 각각, hu9F5VLv8_V3Q, L27cG, L37G, M51G, L54T(hu9F5VLv8_DIM16로도 공지됨)의 경우에서와 같이, Q, G, G, G 및 T에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는, 각각, hu9F5VLv8_V3Q, L27cS, L37G, M51G, L54T, L92I(hu9F5VLv8_DIM17로도 공지됨)의 경우에서와 같이, Q, S, G, G, T 및 I에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는, 각각, hu9F5VLv8_V3Q, L27cD, L37G, M51G, L54R, L92I(hu9F5VLv8_DIM18로도 공지됨)의 경우에서와 같이, Q, D, G, G, R 및 I에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는, 각각, hu9F5VLv8_V3Q, L27cS, L37I, M51I, L54R, L92I(hu9F5VLv8_DIM19로도 공지됨)의 경우에서와 같이, Q, S, I, I, R 및 I에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는, 각각, hu9F5VLv8_V3Q, L27cS, L37Q, M51I, L54G, L92I(hu9F5VLv8_DIM20로도 공지됨)의 경우에서와 같이, Q, S, Q, I, G 및 I에 의해 점유된다.

[0313] 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51 및 L54 위치는, 각각, hu9F5VLv8_V3Q, L27cS, L37Q, M51I, L54G(hu9F5VLv8_DIM21로도 공지됨)의 경우에서와 같이, Q, S, Q, I 및 G에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는, 각각, hu9F5VLv8_V3Q, L27cS, L37Q, M51E, L54R, L92I(hu9F5VLv8_DIM22로도 공지됨)의 경우에서와 같이, Q, S, Q, E, R 및 I에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는, 각각, hu9F5VLv8_V3Q, L27cG, L37Q, M51E, L54G, L92I(hu9F5VLv8_DIM23로도 공지됨)의 경우에서와 같이, Q, G, Q, E, G 및 I에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92L 위치는, 각각, hu9F5VLv8_V3Q, L27cG, L37I, M51E, L54R, L92I(hu9F5VLv8_DIM24로도 공지됨)의 경우에서와 같이, Q, G, I, E, R 및 I에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는, 각각, hu9F5VLv8_V3Q, L27cG, L37I, M51E, L54R, L92G(hu9F5VLv8_DIM25로도 공지됨)의 경우에서와 같이, Q, G, I, E, R 및 G에 의해 점유된다.

[0314] 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51 및 L54 위치는, 각각, hu9F5VLv8_V3Q, L27cI, L37I, M51E, L54R(hu9F5VLv8_DIM26로도 공지됨)의 경우에서와 같이, Q, I, I, E 및 R에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L3, L37, L51, L54 및 L92 위치는, 각각, hu9F5VLv8_V3Q, L37Q, M51G, L54R, L92I(hu9F5VLv8_DIM27로도 공지됨)의 경우에서와 같이, Q, Q, G, R 및 I에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L51, L54 및 L92 위치는, 각각, hu9F5VLv8_V3Q, L27cS, M51G, L54R, L92I(hu9F5VLv8_DIM28로도 공지됨)의 경우에서와 같이, Q, S, G, R 및 I에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L54 및 L92 위치는, 각각, hu9F5VLv8_V3Q, L27cS, L37Q, L54R, L92I(hu9F5VLv8_DIM29로도 공지됨)의 경우에서와 같이, Q, S, Q, R 및 I에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51 및 L92 위치는, 각각, hu9F5VLv8_V3Q, L27cS, L37Q, M51G, L92I(hu9F5VLv8_DIM30로도 공지됨)의 경우에서와 같이, Q, S, Q, G 및 I에 의해 점유된다.

[0315] 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는, 각각, hu9F5VLv9_V3Q, L27cS, L37Q, M51G, L54G, L92I(hu9F5VLv9_DIM1로도 공지됨)의 경우에서와 같이, Q, S, Q, G, G 및 I에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는, 각각, hu9F5VLv9_V3Q, L27cS, L37Q, M51G, L54R, L92I(hu9F5VLv9_DIM2로도 공지됨)의 경우에서와 같이, Q, S, Q, G, R 및 I에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는, 각각, hu9F5VLv9_V3Q, L27cS, L37Q, M51G, L54R, L92G(hu9F5VLv9_DIM4로도 공지됨)의 경우에서와 같이, Q, S, Q, G, R 및 G에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는, 각각, hu9F5VLv9_V3Q, L27cG, L37Q, M51G, L54R, L92I(hu9F5VLv9_DIM5로도 공지됨)의 경우에서와 같이, Q, G, Q, G, R 및 I에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치

는, 각각, hu9F5VLv9_V3Q, L27cG, L37Q, M51K, L54R, L92I(hu9F5VLv9_DIM8로도 공지됨)의 경우에서와 같이, Q, G, Q, K, R 및 I에 의해 점유된다.

[0316] 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는, 각각, hu9F5VLv9_V3Q, L27cS, L37Q, M51K, L54G, L92I(hu9F5VLv9_DIM10으로도 공지됨)의 경우에서와 같이, Q, S, Q, K, G 및 I에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는, 각각, hu9F5VLv9_V3Q, L27cG, L37G, M51G, L54R, L92I(hu9F5VLv9_DIM11로도 공지됨)의 경우에서와 같이, Q, G, G, G, R 및 I에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51 및 L54 위치는, 각각, hu9F5VLv9_V3Q, L27cG, L37G, M51G, L54R(hu9F5VLv9_DIM13으로도 공지됨)의 경우에서와 같이, Q, G, G, G 및 R에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는, 각각, hu9F5VLv9_V3Q, L27cS, L37I, M51I, L54R, L92I(hu9F5VLv9_DIM19로도 공지됨)의 경우에서와 같이, Q, S, I, I, R 및 I에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, VL 영역 내 L3, L27c, L37, L51, L54 및 L92 위치는, 각각, hu9F5VLv9_V3Q, L27cS, L37Q, M51I, L54G, L92I(hu9F5VLv9_DIM20으로도 공지됨)의 경우에서와 같이, Q, S, Q, I, G 및 I에 의해 점유된다.

[0317] 위에서 언급된 임의의 항체의 중쇄 가변 영역은 또한 면역원성을 더욱 저감시키도록 변형될 수 있다. 예를 들어, 인간화 항체의 몇몇에서, H79 위치는 D, N, G 또는 Q에 의해 점유되고; H80 위치는 P, D, E 또는 G에 의해 점유되고; H82 위치는 P, K, R, E 또는 N에 의해 점유되고; H82a 위치는 G에 의해 점유되고; 그리고/또는 H82c 위치는 G, D 또는 S에 의해 점유된다.

[0318] 몇몇 인간화 9F5 항체에서, H80 위치는, hu9F5VHv4_L80P의 경우에서와 같이, P에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, H80 위치는, hu9F5VHv4_L80D의 경우에서와 같이, D에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, H82c 위치는 hu9F5VHv4_L82cG 및 hu9F5VHv10_L82cG의 경우에서와 같이, G에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, H82c 위치는, hu9F5VHv4_L82cD의 경우에서와 같이, D에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, H82 위치는, hu9F5VHv4_L82P의 경우에서와 같이, P에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, H80 위치는, hu9F5VHv4_L80G의 경우에서와 같이, G에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, H82 위치는, hu9F5VHv4_L82K의 경우에서와 같이, K에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, H82 위치는, hu9F5VHv4_L82R의 경우에서와 같이, R에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, H82 위치는, hu9F5VHv4_L82E의 경우에서와 같이, E에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, H82 위치는, hu9F5VHv4_L82N의 경우에서와 같이, N에 의해 점유된다.

[0319] 몇몇 인간화 9F5 항체에서, H79 위치는, hu9F5VHv4_Y79D의 경우에서와 같이, D에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, H79 위치는, hu9F5VHv4_Y79N의 경우에서와 같이, N에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, H79 위치는, hu9F5VHv4_Y79G의 경우에서와 같이, G에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, H80 위치는, hu9F5VHv5_M80E의 경우에서와 같이, E에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, H80 위치는, hu9F5VHv5_M80G의 경우에서와 같이, G에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, H82c 위치는, hu9F5VHv4_L82cS의 경우에서와 같이, S에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, H79 위치는, hu9F5VHv4_Y79Q의 경우에서와 같이, Q에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, H82a 위치는, hu9F5VHv4_S82aG의 경우에서와 같이, G에 의해 점유된다.

[0320] 몇몇 인간화 9F5 항체에서, 가변 중쇄는 인간 서열과 85% 동일성 이상을 갖는다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, 가변 경쇄는 인간 서열과 85% 동일성 이상을 갖는다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, 가변 중쇄 및 가변 경쇄의 각각은 인간 생식세포계열 서열과 85% 동일성 이상을 갖는다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, 3개의 중쇄 CDR은 카뱃/쵸티아 복합에 의해 정의되고(서열번호 8, 9 및 10), 3개의 경쇄 CDR은 카뱃/쵸티아 복합에 의해 정의되고(서열번호 12, 13 및 14); 단, H28 위치는 N 또는 T에 의해 점유되고, H51 위치는 I 또는 V에 의해 점유되고, H54 위치는 N 또는 D에 의해 점유되고, H56 위치는 D 또는 E에 의해 점유되고, L27b 위치는 L, D, T 또는 Q에 의해 점유되고, L27c 위치는 L, D, G, S, E, T, N, A, P 또는 I에 의해 점유되고, L30 위치는 I, Y, E, K, G 또는 Q에 의해 점유되고, L31 위치는 T, N 또는 G에 의해 점유되고, L33 위치는 L, N, T, S, R 또는 G에 의해 점유되고, L51 위치는 M, G, E, D, K 또는 I에 의해 점유되고, L54 위치는 L, R, G 또는 T에 의해 점유되고, L89 위치는 A 또는 G에 의해 점유되고, L92 위치는 L, D, E, G, Q, T 또는 I에 의해 점유되고, L93 위치는 E 또는 G에 의해 점유된다.

[0321] 몇몇 인간화 9F5 항체에서, 카뱃-쵸티아 복합 CDR-H1은 서열번호 50을 포함하는 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, 카뱃 CDR-H2는 서열번호 51 또는 서열번호 52를 포함하는 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇

인간화 9F5 항체에서, 카뎀 CDR-L1은 서열번호 53 또는 서열번호 54를 포함하는 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, 카뎀 CDR-L2는 서열번호 55를 포함하는 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, 카뎀 CDR-L1은 서열번호 172 내지 193으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, 카뎀 CDR-L2는 서열번호 194 내지 205로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, 카뎀 CDR-L3은 서열번호 206 내지 213으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는다.

[0322] 예시적인 인간화 항체 Hu10C12라 지칭되는, 마우스 10C12의 인간화 형태를 포함한다.

[0323] 마우스 항체 10C12는 각각 서열번호 7 및 서열번호 11을 포함하는 아미노산 서열을 갖는 성숙 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 본 발명은 2개의 예시된 인간화 성숙 중쇄 가변 영역: hu10C12VHv1 및 hu10C12VHv2를 제공한다. 본 발명은 further provides 2 예시된 성숙 경쇄 가변 영역 hu10C12VLv1 및 hu10C12VLv2. 도 7 및 도 8은, 각각 컷과 10C12 및 다양한 인간화 항체의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역의 정렬을 도시한다.

[0324] CDR 입체형태 및/또는 중쇄와 경쇄 사이의 상호작용을 매개하는 항원에 대한 결합에 대한 가능한 영향, 불변 영역과의 상호작용, 목적하는 또는 원치않는 번역 후 변형에 대한 자리인 것, 인간 가변 영역 서열에서 이의 위치에 대해 드문 잔기 인 것 및 따라서 잠재적으로 면역원성, 응집되는 가능성과 같은 이유 및 다른 이유로, 하기 9개의 가변 영역 프레임워크 위치는, 하기 예에 추가로 특정된 바와 같이, 2개의 예시된 인간 성숙 경쇄 가변 영역 및 2개의 예시된 인간 성숙 중쇄 가변 영역에서의 치환에 대한 후보로서 고려되었다: L64 (G64S), L104 (V104L), H1 (Q1E), H24 (V24A), H48 (M48I), H67 (V67A), H69 (I69M), H93 (A93T) 및 H94 (R94T).

[0325] 여기서, 다른 경우와 마찬가지로, 처음에 언급된 잔기는 CDR-H1의 경우에 카뎀 CDR 또는 복합 초티아-카뎀 CDR을 인간 엑셀터 프레임워크에 그래프팅함으로써 형성된 인간화 항체의 잔기이고, 두 번째로 언급된 잔기는 이러한 잔기를 대체하는 것으로 고려되는 잔기이다. 따라서, 가변 영역 프레임워크 내에, 처음에 언급된 잔기는 인간이고, CDR 내에서, 처음에 언급된 잔기는 마우스이다.

[0326] 예시된 항체는 예시된 성숙 중쇄 및 경쇄 가변 영역의 임의의 순열 또는 조합을 포함한다: hu10C12VHv1/hu10C12VLv1, hu10C12VHv1/hu10C12VLv2, hu10C12VHv2/hu10C12VLv1, hu10C12VHv2/hu10C12VLv2.

[0327] 예시된 항체는 예시된 성숙 중쇄 가변 영역 hu10C12VHv1(서열번호 214) 및 hu10C12VHv2(서열번호 215)와, 예시된 성숙 경쇄 가변 영역 hu10C12VLv1(서열번호 216) 및 hu10C12VLv2(서열번호 217) 중 어느 하나와의 임의의 순열 또는 조합을 포함한다.

[0328] 본 발명은 인간화 성숙 중쇄 가변 영역이 hu10C12VHv1(서열번호 214) 또는 hu10C12VHv2(서열번호 215)와 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일성을 나타내고, 인간화 성숙 경쇄 가변 영역이 hu10C12VLv1(서열번호 216) 또는 hu10C12VLv2(서열번호 217)와 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일성을 나타내는 10C12 인간화 항체의 변이체를 제공한다. 이러한 몇몇 항체에서, 서열번호 214 내지 215, 및 서열번호 216 내지 217에서의 역돌연변이 또는 기타 돌연변이 중 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8개, 또는 모두 9개가 보유된다.

[0329] 몇몇 인간화 10C12 항체에서, VH 영역 내 이하의 위치 중 적어도 하나는 명시된 바와 같은 아미노산에 의해 점유된다: H24는 A에 의해 점유되고, H48은 I에 의해 점유되고, H67은 A에 의해 점유되고, H69는 M에 의해 점유되고, H93은 T에 의해 점유되고, H94는 T에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 10C12 항체에서, H24, H48, H67, H69, H93 및 H94 위치는 각각 A, I, A, M, T 및 T에 의해 점유된다.

[0330] 몇몇 인간화 10C12 항체에서, VH 영역 내 이하의 위치 중 적어도 하나는 명시된 바와 같은 아미노산에 의해 점유된다: H1은 Q 또는 E에 의해 점유되고, H24는 A에 의해 점유되고, H48은 I에 의해 점유되고, H67은 A에 의해 점유되고, H69는 M에 의해 점유되고, H93은 T에 의해 점유되고, H94는 T에 의해 점유된다.

[0331] 몇몇 인간화 10C12 항체에서, H24, H48, H67, H69, H93 및 H94 위치는, 각각, hu10C12VHv1의 경우에서와 같이, A, I, A, M, T 및 T에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 10C12 항체에서, H1, H24, H48, H67, H69, H93 및 H94 위치는, 각각, hu10C12VHv2의 경우에서와 같이, E, A, I, A, M, T 및 T에 의해 점유된다.

[0332] 몇몇 인간화 10C12 항체에서, VL 영역 내 L64 위치는 S에 의해 점유된다.

[0333] 몇몇 인간화 10C12 항체에서, VL 영역 내 이하의 위치 중 적어도 하나는 명시된 바와 같은 아미노산에 의해 점유된다: L64는 S이고, L104는 V 또는 L이다.

[0334] 몇몇 인간화 10C12 항체에서, VL 영역 내 L64 및 L104위치는, hu10C12VLv1의 경우에서와 같이, S에 의해 점유된다.

다. 몇몇 인간화 10C12 항체에서, VL 영역 내 L64 및 L104 위치는, 각각, hu10C12VLv2의 경우에서와 같이, S 및 L에 의해 점유된다.

- [0335] 몇몇 인간화 10C12 항체에서, 가변 중쇄는 인간 서열과 85% 동일성 이상을 갖는다. 몇몇 인간화 10C12 항체에서, 가변 경쇄는 인간 서열과 85% 동일성 이상을 갖는다. 몇몇 인간화 10C12 항체에서, 가변 중쇄 및 가변 경쇄의 각각은 인간 생식세포계열 서열과 85% 동일성 이상을 갖는다. 몇몇 인간화 10C12 항체에서, 3개의 중쇄 CDR은 카바트/쵸티아 복합에 의해 정의되고(서열번호 8, 9 및 10) 3개의 경쇄 CDR은 카바트/쵸티아 복합에 의해 정의된다(서열번호 12, 13 및 14).
- [0336] 예시적인 인간화 항체는, Hu12C4라 지칭되는, 마우스 12C4의 인간화 형태를 포함한다.
- [0337] 마우스 항체 12C4는 각각 서열번호 219 및 서열번호 11을 포함하는 아미노산 서열을 갖는 성숙 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 본 발명은 2개의 예시된 인간화 성숙 중쇄 가변 영역: hu12C4VHv1 및 hu12C4VHv2를 제공한다. 본 발명은 또한 2개의 예시된 성숙 경쇄 가변 영역 hu12C4VLv1 및 hu12C4VLv2를 제공한다. 도 9 및 도 10은 각각 첫과 12C4 및 다양한 인간화 항체의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역의 정렬을 도시한다.
- [0338] CDR 입체형태 및/또는 중쇄와 경쇄 사이의 상호작용을 매개하는 항원에 대한 결합에 대한 가능한 영향, 불변 영역과의 상호작용, 목적하는 또는 원치않는 번역 후 변형에 대한 자리인 것, 인간 가변 영역 서열에서 이의 위치에 대해 드문 잔기 인 것 및 따라서 잠재적으로 면역원성, 응집되는 가능성과 같은 이유 및 다른 이유로, 하기 6개의 가변 영역 프레임워크 위치는, 하기 예에 추가로 특정된 바와 같이, 2개의 예시된 인간 성숙 경쇄 가변 영역 및 2개의 예시된 인간 성숙 중쇄 가변 영역에서의 치환에 대한 후보로서 고려되었다: L64 (G64S), L104 (V104L), H1 (Q1E), H48 (M48I), H93 (A93T) 및 H94 (R94T).
- [0339] 여기서, 다른 경우와 마찬가지로, 처음에 언급된 잔기는 CDR-H1의 경우에 카바트 CDR 또는 복합 쵸티아-카바트 CDR을 인간 역선택 프레임워크에 그래프팅함으로써 형성된 인간화 항체의 잔기이고, 두 번째로 언급된 잔기는 이러한 잔기를 대체하는 것으로 고려되는 잔기이다. 따라서, 가변 영역 프레임워크 내에, 처음에 언급된 잔기는 인간이고, CDR 내에서, 처음에 언급된 잔기는 마우스이다.
- [0340] 예시된 항체는 예시된 성숙 중쇄 및 경쇄 가변 영역의 임의의 순열 또는 조합을 포함한다: hu12C4VHv1/hu12C4VLv1, hu12C4VHv1/hu12C4VLv2, hu12C4VHv2/hu12C4VLv1, hu12C4VHv2/hu12C4VLv2.
- [0341] 예시된 항체는 예시된 성숙 중쇄 가변 영역 hu12C4VHv1(서열번호 221) 및 hu12C4VHv2(서열번호 222)와, 예시된 성숙 경쇄 가변 영역 hu12C4VLv1(서열번호 223) 및 hu12C4VLv2(서열번호 224) 중 어느 하나와의 임의의 순열 또는 조합을 포함한다.
- [0342] 본 발명은, 인간화 성숙 중쇄 가변 영역이 hu12C4VHv1(서열번호 221) 또는 hu12C4VHv2(서열번호 222)와 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일성을 나타내고, 인간화 성숙 경쇄 가변 영역이 hu12C4VLv1(서열번호 223) 또는 hu12C4VLv2(서열번호 224)와 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일성을 나타내는 12C4 인간화 항체의 변이체를 제공한다. 이러한 몇몇 항체에서, 서열번호 221 내지 222, 및 서열번호 223 내지 224에서 역돌연변이 또는 기타 돌연변이 중 적어도 1, 2, 3, 4, 5개 또는 모두 6개가 보유된다.
- [0343] 몇몇 인간화 12C4 항체에서, VH 영역 내 이하의 위치 중 적어도 하나는 명시된 바와 같은 아미노산에 의해 점유된다: H1은 Q 또는 E에 의해 점유되고, H48은 M 또는 I에 의해 점유되고, H93은 A 또는 T에 의해 점유되고, H94는 R 또는 T에 의해 점유된다.
- [0344] 몇몇 인간화 12C4 항체에서, VH 영역 내 H1, H48, H93 및 H94 위치는, 각각, hu12C4VHv2의 경우에서와 같이, E, I, T 및 T에 의해 점유된다.
- [0345] 몇몇 인간화 12C4 항체에서, VL 영역 내 이하의 위치 중 적어도 하나는 명시된 바와 같은 아미노산에 의해 점유된다: L64는 G 또는 S이고, L104는 V 또는 L이다.
- [0346] 몇몇 인간화 12C4 항체에서, VL 영역 내 L64 및 L104 위치는, 각각, hu12C4VLv2의 경우에서와 같이, S 및 L에 의해 점유된다.
- [0347] 몇몇 인간화 12C4 항체에서, 가변 중쇄는 인간 서열과 85% 동일성 이상을 갖는다. 몇몇 인간화 12C4 항체에서, 가변 경쇄는 인간 서열과 85% 동일성 이상을 갖는다. 몇몇 인간화 12C4 항체에서, 가변 중쇄 및 가변 경쇄의 각각은 인간 생식세포계열 서열과 85% 동일성 이상을 갖는다. 몇몇 인간화 12C4 항체에서, 3개의 중쇄 CDR은 카바트/쵸티아 복합에 의해 정의된 바와 같고(서열번호 8, 220 및 10), 3개의 경쇄 CDR은 카바트/쵸티아 복합에 의해 정

의된 바와 같다(서열번호 12, 13 및 14).

- [0348] 예시적인 인간화 항체는, Hu17C12로 지정된, 마우스 17C12의 인간화 형태이다.
- [0349] 마우스 항체 17C12는 각각 서열번호 225 및 서열번호 228을 포함하는 아미노산 서열을 갖는 성숙 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 본 발명은 2개의 예시된 인간화 성숙 중쇄 가변 영역: hu17C12VHv1 및 hu17C12VHv2를 제공한다. 본 발명은 또한 2개의 예시된 성숙 경쇄 가변 영역 hu17C12VLv1 및 hu17C12VLv2를 제공한다. 도 11 및 12는, 각각, 쥐와 17C12 및 다양한 인간화 항체의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역의 정렬을 도시한다.
- [0350] CDR 입체형태 및/또는 중쇄와 경쇄 사이의 상호작용을 매개하는 항원에 대한 결합에 대한 가능한 영향, 불변 영역과의 상호작용, 목적하는 또는 원치않는 번역 후 변형에 대한 자리인 것, 인간 가변 영역 서열에서 이의 위치에 대해 드문 잔기 인 것 및 따라서 잠재적으로 면역원성, 응집되는 가능성과 같은 이유 및 다른 이유로, 하기 13개의 가변 영역 프레임워크 위치는 하기 예에 추가로 특정된 바와 같이, 2개의 예시된 인간 성숙 경쇄 가변 영역 및 2개의 예시된 인간 성숙 중쇄 가변 영역에서의 치환에 대한 후보로서 고려되었다: L2 (I2V), L36 (Y36L), L43 (P43S), H1 (Q1E), H2 (V2I), H24 (V24A), H48 (M48I), H67 (V67A), H69 (I69M), H93 (A93T), H94 (R94T), H108 (T108L), 및 H113 (R113S).
- [0351] 여기서, 다른 경우와 마찬가지로, 처음에 언급된 잔기는 CDR-H1의 경우에 카바트 CDR 또는 복합 초티아-카바트 CDR을 인간 엑셉터 프레임워크에 그래프팅함으로써 형성된 인간화 항체의 잔기이고, 두 번째로 언급된 잔기는 이러한 잔기를 대체하는 것으로 고려되는 잔기이다. 따라서, 가변 영역 프레임워크 내에, 처음에 언급된 잔기는 인간이고, CDR 내에서, 처음에 언급된 잔기는 마우스이다.
- [0352] 예시된 항체는 예시된 성숙 중쇄 및 경쇄 가변 영역의 임의의 순열 또는 조합을 포함한다: hu17C12VHv1/hu17C12VLv1, hu17C12VHv1/hu17C12VLv2, hu17C12VHv2/hu17C12VLv1, hu17C12VHv2/hu17C12VLv2.
- [0353] 예시된 항체는 예시된 성숙 중쇄 가변 영역 hu17C12VHv1(서열번호 232) 및 hu17C12VHv2(서열번호 233)와, 예시된 성숙 경쇄 가변 영역 hu17C12VLv1(서열번호 234) 및 hu17C12VLv2(서열번호 235) 중 임의의 것과의 임의의 순열 또는 조합을 포함한다.
- [0354] 본 발명은 인간화 성숙 중쇄 가변 영역이 hu17C12VHv1(서열번호 232) 또는 hu17C12VHv2(서열번호 233)와 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일성을 나타내고, 인간화 성숙 경쇄 가변 영역이 hu17C12VLv1(서열번호 234) 또는 hu17C12VLv2(서열번호 235)와 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일성을 나타내는 17C12 인간화 항체의 변이체를 제공한다. 이러한 몇몇 항체에서, 서열번호 232 내지 233, 및 서열번호 234 내지 235에서의 역돌연변이 또는 기타 돌연변이 중 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12개, 또는 모두 13개가 보유된다.
- [0355] 몇몇 인간화 17C12 항체에서, VH 영역 내 이하의 위치 중 적어도 하나는 명시된 바와 같은 아미노산에 의해 점유된다: H2는 I에 의해 점유되고, H24는 A에 의해 점유되고, H48은 I에 의해 점유되고, H67은 A에 의해 점유되고, H69는 M에 의해 점유되고, H93은 T에 의해 점유되고, H94는 T에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 17C12 항체에서, H2, H24, H48, H67, H69, H93 및 H94 위치는 각각 E, A, I, A, M, T 및 T에 의해 점유된다.
- [0356] 몇몇 인간화 17C12 항체에서, VH 영역 내 이하의 위치 중 적어도 하나는 명시된 바와 같은 아미노산에 의해 점유된다: H1은 Q 또는 E에 의해 점유되고, H2는 I에 의해 점유되고, H24는 A에 의해 점유되고, H48은 I에 의해 점유되고, H67은 A에 의해 점유되고, H69는 M에 의해 점유되고, H93은 T에 의해 점유되고, H94는 T에 의해 점유되고, H108은 T 또는 L에 의해 점유되고, H113은 R 또는 S에 의해 점유된다.
- [0357] 몇몇 인간화 17C12 항체에서, VH 영역 내 H2, H24, H48, H67, H69, H93 및 H94 위치는, 각각, hu17C12VHv1의 경우에서와 같이, E, A, I, A, M, T 및 T에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 17C12 항체에서, VH 영역 내 H1, H2, H24, H48, H67, H69, H93, H94, H108 및 H113 위치는, 각각, hu17C12VHv2의 경우에서와 같이, E, I, A, I, A, M, T, T, L 및 S에 의해 점유된다.
- [0358] 몇몇 인간화 17C12 항체에서, VL 영역 내 이하의 위치 중 적어도 하나는 명시된 바와 같은 아미노산에 의해 점유된다: L2는 V에 의해 점유되고, L36은 L에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 17C12 항체에서, L2 및 L36 위치는 각각 V 및 L에 의해 점유된다.
- [0359] 몇몇 인간화 17C12 항체에서, VL 영역 내 이하의 위치 중 적어도 하나는 명시된 바와 같은 아미노산에 의해 점유된다: L2는 V이고, L36은 L이고, L43은 P 또는 S이다.

- [0360] 몇몇 인간화 17C12 항체에서, VL 영역 내 L2 및 L36 위치는, 각각, hu17C12VLv1의 경우에서와 같이, V 및 L에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 17C12 항체에서, VL 영역 내 L2, L36 및 L43 위치는, 각각, hu17C12VLv2의 경우에서와 같이, V, L 및 S에 의해 점유된다.
- [0361] 몇몇 인간화 17C12 항체에서, 가변 중쇄는 인간 서열과 85% 동일성 이상을 갖는다. 몇몇 인간화 17C12 항체에서, 가변 경쇄는 인간 서열과 85% 동일성 이상을 갖는다. 몇몇 인간화 17C12 항체에서, 가변 중쇄 및 가변 경쇄의 각각은 인간 생식세포계열 서열과 85% 동일성 이상을 갖는다. 몇몇 인간화 9F5 항체에서, 3개의 중쇄 CDR은 카뮈/초티아 복합에 의해 정의된 바와 같고(서열번호 226, 227 및 10), 3개의 경쇄 CDR은 카뮈/초티아 복합에 의해 정의된 바와 같다(서열번호 229 내지 231).
- [0362] 예시적인 인간화 항체는, Hu14H3로 지정된, 마우스 14H3의 인간화 형태이다.
- [0363] 마우스 항체 14H3은 각각 서열번호 240 및 서열번호 244를 포함하는 아미노산 서열을 갖는 성숙 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 본 발명은 2개의 예시된 인간화 성숙 중쇄 가변 영역: hu14H3VHv1 및 hu14H3VHv2를 제공한다. 본 발명은 또한 2 예시된 성숙 경쇄 가변 영역 hu14H3VLv1 및 hu14H3VLv2를 제공한다. 도 13 및 14는, 각각, 쥐와 14H3 및 다양한 인간화 항체의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역의 정렬을 도시한다.
- [0364] CDR 입체형태 및/또는 중쇄와 경쇄 사이의 상호작용을 매개하는 항원에 대한 결합에 대한 가능한 영향, 불변 영역과의 상호작용, 목적하는 또는 원치않는 번역 후 변형에 대한 자리인 것, 인간 가변 영역 서열에서 이의 위치에 대해 드문 잔기 인 것 및 따라서 잠재적으로 면역원성, 응집되는 가능성과 같은 이유 및 다른 이유로, 하기 8개의 가변 영역 프레임워크 위치는, 하기 예에 추가로 특정된 바와 같이, 2개의 예시된 인간 성숙 경쇄 가변 영역 및 2개의 예시된 인간 성숙 중쇄 가변 영역에서의 치환에 대한 후보로서 고려되었다: L2 (I2V), L7 (T7S), L37 (L37Q), L87 (Y87F), L100 (G100Q), L104 (V104L), H108 (M108L), 및 H113 (L113S). 하기 가변 영역 CDR 위치는, 실시예에서 더욱 특정된 바와 같이, 2개의 예시된 인간 성숙 중쇄 가변 영역에서의 치환에 대한 후보로서 고려되었다: H35B (G35BS). 몇몇 인간화 14H3 항체에서, 카뮈-초티아 복합 CDR-H1은 서열번호 275를 포함하는 아미노산 서열을 갖는다.
- [0365] 여기서, 다른 경우와 마찬가지로, 처음에 언급된 잔기는 CDR-H1의 경우에 카뮈 CDR 또는 복합 초티아-카뮈 CDR을 인간 역선택 프레임워크에 그래프팅함으로써 형성된 인간화 항체의 잔기이고, 두 번째로 언급된 잔기는 이러한 잔기를 대체하는 것으로 고려되는 잔기이다. 따라서, 가변 영역 프레임워크 내에, 처음에 언급된 잔기는 인간이고, CDR 내에서, 처음에 언급된 잔기는 마우스이다.
- [0366] 예시된 항체는 예시된 성숙 중쇄 및 경쇄 가변 영역의 임의의 순열 또는 조합을 포함한다: hu14H3VHv1/hu14H3VLv1, hu14H3VHv1/hu14H3VLv2, hu14H3VHv2/hu14H3VLv1, hu14H3VHv2/hu14H3VLv2.
- [0367] 예시된 항체는 예시된 성숙 중쇄 가변 영역 hu14H3VHv1(서열번호 248) 및 hu14H3VHv2(서열번호 249)와 예시된 성숙 경쇄 가변 영역 hu14H3VLv1(서열번호 250) 및 hu14H3VLv2(서열번호 251) 중 임의의 것과의 임의의 순열 또는 조합을 포함한다.
- [0368] 본 발명은 인간화 성숙 중쇄 가변 영역이 hu14H3VHv1(서열번호 249) 또는 hu14H3VHv2(서열번호 250)와 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일성을 나타내고 인간화 성숙 경쇄 가변 영역이 hu14H3VLv1(서열번호 251) 또는 hu14H3VLv2(서열번호 252)와 적어도 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일성을 나타내는 14H3 인간화 항체의 변이체를 제공한다. 이러한 몇몇 항체에서, 서열번호 249 내지 250, 및 서열번호 251 내지 252에서 역돌연변이 또는 기타 돌연변이 중 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8개 또는 모두 9개가 보유된다.
- [0369] 몇몇 인간화 14H3 항체에서, VH 영역 내 H35B 위치는 S에 의해 점유된다.
- [0370] 몇몇 인간화 14H3 항체에서, VH 영역 내 이하의 위치 중 적어도 하나는 명시된 바와 같은 아미노산에 의해 점유된다: H35B는 S에 의해 점유되고, H108은 M 또는 L에 의해 점유되고, H113은 L 또는 S에 의해 점유된다.
- [0371] 몇몇 인간화 14H3 항체에서, VH 영역 내 H35B 위치는, hu14H3VHv1의 경우에서와 같이, S에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 14H3 항체에서, VH 영역 내 H35B, H108 및 H113 위치는, 각각, hu14H3VHv2의 경우에서와 같이, S, L 및 S에 의해 점유된다.
- [0372] 몇몇 인간화 14H3 항체에서, VL 영역 내 이하의 위치 중 적어도 하나는 명시된 바와 같은 아미노산에 의해 점유된다: L2는 V에 의해 점유되고, L87은 F에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 14H3 항체에서, L2 및 L87 위치는 각각 V 및 F에 의해 점유된다.

- [0373] 몇몇 인간화 14H3 항체에서, VL 영역 내 이하의 위치 중 적어도 하나는 명시된 바와 같은 아미노산에 의해 점유된다: L2는 V이고, L7은 T 또는 S이고, L37은 L 또는 Q이고, L87은 F이고, L100은 G 또는 Q이고, L104는 V 또는 L이다.
- [0374] 몇몇 인간화 14H3 항체에서, VL 영역 내 L2 및 L87 위치는, 각각, hu14H3VLv1의 경우에서와 같이, V 및 F에 의해 점유된다. 몇몇 인간화 14H3 항체에서, VL 영역 내 L2, L7, L37, L87, L100 및 L104 위치는, 각각, hu14H3VLv2의 경우에서와 같이, V, S, Q, F, Q 및 L에 의해 점유된다.
- [0375] 몇몇 인간화 14H3 항체에서, 가변 중쇄는 인간 서열과 85% 동일성 이상을 갖는다. 몇몇 인간화 14H3 항체에서, 가변 경쇄는 인간 서열과 85% 동일성 이상을 갖는다. 몇몇 인간화 14H3 항체에서, 가변 중쇄 및 가변 경쇄의 각각은 인간 생식세포계열 서열과 85% 동일성 이상을 갖는다. 몇몇 인간화 14H3 항체에서, 3개의 중쇄 CDR은 카바트/쵸티아 복합에 의해 정의된 바와 같고(서열번호 241 내지 243); 단 H35B 위치는 G 또는 S에 의해 점유되고, 3개의 경쇄 CDR은 카바트/쵸티아 복합에 의해 정의된 바와 같다(서열번호 245 내지 247).
- [0376] 몇몇 인간화 14H3 항체에서, 카바트-쵸티아 복합 CDR-H1은 서열번호 275를 포함하는 아미노산 서열을 갖는다.
- [0377] 이러한 인간화 9F5, 10C12, 2D11, 12C4, 17C12 및 14H3 항체의 CDR 영역은 9F5, 10C12, 2D11, 12C4, 17C12 또는 14H3의 CDR 영역과 동일할 수 있거나 또는 실질적으로 동일할 수 있다. CDR 영역은 임의의 종래의 정의(예컨대, 쵸티아, 또는 쵸티아와 카바트의 복합)에 의해 정의될 수 있지만, 바람직하게는 카바트에 의해 정의된 바와 같다.
- [0378] 가변 영역 프레임워크 위치는, 달리 기재되지 않는 한, 카바트 넘버링에 따른다. 다른 이러한 변이체는 전형적으로 작은 수(예컨대, 전형적으로 1, 2, 3, 5, 10 또는 15개 이하)의 대체, 결실 또는 삽입만큼 예시된 Hu9F5, Hu10C12, Hu12C4, Hu17C12 또는 Hu14H3 중쇄 및 경쇄의 서열과 상이하다. 이러한 차이는 통상 프레임워크에 있지만, 또한 CDR에 존재할 수 있다.
- [0379] 인간화 9F5, 10C12, 2D11, 12C4, 17C12 및 14H3 변이체에서의 추가적인 변이에 대한 가능성은 가변 영역 프레임워크에서의 추가적인 역돌연변이이다. 인간화 mAb에서 CDR과 접촉하지 않는 많은 프레임워크 잔기는 도너 마우스 mAb 또는 다른 마우스 또는 인간 항체의 대응하는 위치로부터 아미노산의 치환을 수용할 수 있고, 심지어 많은 가능한 CDR-접촉 잔기는 또한 치환을 받기 쉽다. 심지어 CDR 내의 아미노산은 예를 들어 가변 영역 프레임워크를 공급하기 위해 사용된 인간 엑셉터 서열의 대응하는 위치에서 발견된 잔기에 의해 변경될 수 있다. 또한, 교번하는 인간 엑셉터 서열이, 예를 들어, 중쇄 및/또는 경쇄에 사용될 수 있다. 상이한 엑셉터 서열이 사용되는 경우, 대응하는 도너 및 엑셉터 잔기가 이미 역돌연변이가 없는 것이므로, 상기 권장되는 하나 초과 역돌연변이가 수행될 수 없다.
- [0380] 바람직하게는, 인간화 9F5, 10C12, 2D11, 12C4, 17C12 및 14H3 변이체에서의 대체 또는 역돌연변이는 (보존되든 또는 아니든간에) 인간화 mAb의 결합 친화도 또는 효능, 즉, 타우에 결합하는 이의 능력에 실질적인 효과를 갖지 않는다.
- [0381] 인간화 9F5 항체는 인산화된 및 비인산화된 타우 및 타우의 미스폴딩된/응집된 형태 둘 다에 결합하는 이의 능력을 추가로 특징으로 한다.
- [0382] **D. 키메라 및 베니어 항체**
- [0383] 본 발명은 비-인간 항체, 특히 실시예의 9F5, 10C12, 2D11, 12C4, 17C12 또는 14H3 항체의 키메라 및 베니어 형태를 더 제공한다.
- [0384] 키메라 항체는 비-인간 항체(예컨대, 마우스)의 경쇄 및 중쇄의 성숙 가변 영역이 인간 경쇄 및 중쇄 불변 영역과 조합된 항체이다. 이러한 항체는 마우스 항체의 결합 특이성을 실질적으로 또는 전체적으로 보유하고 약 2/3의 인간 서열이다.
- [0385] 베니어 항체는 비-인간 항체의 CDR의 일부 및 통상 전부 및 비-인간 가변 영역 프레임워크 잔기의 일부를 보유하고 B- 또는 T-세포 에피토프, 예를 들어, 노출된 잔기에 기여할 수 있는 다른 가변 영역 프레임워크 잔기(Padlan, *Mol. Immunol.* 28:489, 1991)를 인간 항체 서열의 대응하는 위치로부터의 잔기로 대체하는 인간화 항체의 유형이다. 그 결과는 CDR이 전체적으로 또는 실질적으로 비-인간 항체로부터 유래되고 비-인간 항체의 가변 영역 프레임워크가 치환에 의해 더욱 인간 유사하게 만들어진 항체이다. 9F5, 10C12, 2D11, 12C4, 17C12 및 14H3 항체의 베니어 형태가 본 발명에 포함된다.

[0386] **E. 인간 항체**

[0387] 타우 또는 이의 단편(예컨대, QIVYKP(서열번호 57), EIVYKSP(서열번호 58), EIVYKS(서열번호 277), 또는 (Q/E)IVYK(S/P)(서열번호 56)의 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어진 펩타이드)에 특이적으로 결합하는 인간 항체는 하기에 기재된 다양한 기술에 의해 제공된다. 몇몇 인간 항체는, 실시예에 기재된 마우스 단클론성 항체 중 하나와 같은 특정 마우스 항체와 동일한 에피토프 특이성을 갖도록, 경쟁적 결합 실험에 의해, Winter의 파지 디스플레이 방법에 의해, 상기 또는 기타 방법으로서 선택된다. 인간 항체는 또한 표적 항원으로서 QIVYKP(서열번호 57), EIVYKSP(서열번호 58), EIVYKS(서열번호 277), 또는 (Q/E)IVYK(S/P)(서열번호 56)의 아미노산 서열을 포함하거나 또는 이로 이루어진 타우 단편과 같은 타우의 단편만을 이용해서, 그리고/또는 서열번호 1의 아미노산 잔기 307 내지 312 또는 391 내지 397 또는 391 내지 396 내에 각종 돌연변이를 함유하는 타우 변이체와 같은 타우 변이체의 집합체에 대해서 항체를 스크리닝함으로써 특정 에피토프 특이성에 대해서 스크리닝될 수 있다.

[0388] 인간 항체를 생산하는 방법은, 문헌[Oestberg *et al.*, *Hybridoma* 2:361-367 (1983)]; Oestberg, 미국 특허 번호 4,634,664; 및 Engleman *et al.*, 미국 특허 4,634,666의 트라이오마 방법, 인간 면역글로불린 유전자를 포함하는 형질전환 마우스의 사용(예컨대, Lonberg *et al.*, WO93/12227 (1993); US 5,877,397; US 5,874,299; US 5,814,318; US 5,789,650; US 5,770,429; US 5,661,016; US 5,633,425; US 5,625,126; US 5,569,825; US 5,545,806; 문헌[Neuberger, *Nat. Biotechnol.* 14:826 (1996)]; 및 Kucherlapati, WO 91/10741 (1991)] 참조), 파지 디스플레이 방법(예컨대, 문헌[Dower *et al.*, WO 91/17271; McCafferty *et al.*, WO 92/01047; US 5,877,218; US 5,871,907; US 5,858,657; US 5,837,242; US 5,733,743; 및 US 5,565,332 참조); 및 WO 2008/081008에 기재된 방법(예컨대, 인간으로부터 단리된 메모리 B 세포의 예컨대 EBV로의 불멸화, 목적하는 특성에 대한 스크리닝, 및 재조합 형태의 클로닝 및 발현)을 포함한다.

[0389] **F. 불변 영역의 선택**

[0390] 키메라, 베니어 또는 인간화 항체의 중쇄 및 경쇄 가변 영역은 인간 불변 영역의 적어도 일부에 연결될 수 있다. 불변 영역의 선택은 부분적으로 항체 의존적 세포 매개된 세포독성, 항체 의존적 세포 식세포작용 및/또는 보체 의존적 세포독성이 원해지는지에 따라 달라진다. 예를 들어, 인간 아이소타입 IgG1 및 IgG3은 보체 의존적 세포독성을 갖지만, 인간 아이소타입 IgG2 및 IgG4는 갖지 않는다. 인간 IgG1 및 IgG3은 또한 인간 IgG2 및 IgG4보다 더 강한 세포 매개된 효과기 기능을 유도한다. 경쇄 불변 영역은 람다 또는 카파일 수 있다. 불변 영역에 대한 넘버링 관례는 EU 넘버링(Edelman, G.M. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. USA*, 63, 78-85 (1969)), 카바트 넘버링(Kabat, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*(National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991), IMGT 고유 넘버링(Lefranc M.-P. *et al.*, IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor constant domains and Ig superfamily C-like domains, *Dev. Comp. Immunol.*, 29, 185-203 (2005)) 및 IMGT 엑손 넘버링(상기 Lefranc)을 포함한다.

[0391] 경쇄 및/또는 중쇄의 아미노 또는 카복시-말단에서의 하나의 또는 몇몇 아미노산, 예컨대, 중쇄의 C 말단 라이신은 분자의 일부 또는 전부에서 소실되거나 유도체화될 수 있다. 치환은 효과기 기능, 예컨대, 보체 매개된 세포독성 또는 ADCC를 감소시키거나 증가시키기 위해(예컨대, 미국 특허 제5,624,821호(Winter 등); 미국 특허 제5,834,597호(Tso 등); 및 Lazar *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103:4005, 2006 참조), 또는 인간에서 반감기를 연장시키기 위해(예컨대, 문헌[Hinton *et al.*, *J. Biol. Chem.* 279:6213, 2004] 참조) 불변 영역에서 이루어질 수 있다. 예시적인 치환은 항체의 반감기를 증가시키기 위해 250번 위치에서의 Gln 및/또는 428번 위치에서의 Leu(EU 넘버링은 불변 영역에 대해 이 문단에 사용됨)를 포함한다. 임의의 또는 모든 234번, 235번, 236번 및/또는 237번 위치에서의 치환은 Fc γ 수용체, 특히 Fc γ RI 수용체에 대한 친화도를 감소시킨다(예컨대, 미국 특허 제5,624,821호 참조). 인간 IgG1의 234번, 235번 및 237번 위치에서의 알라닌 치환은 효과기 기능을 감소시키기 위해 사용될 수 있다. 몇몇 항체는 효과기 기능을 감소시키기 위해 인간 IgG1의 234번, 235번 및 237번 위치에서의 알라닌 치환을 갖는다. 선택적으로, 인간 IgG2에서의 234번, 236번 및/또는 237번 위치는 알라닌에 의해 치환되고, 235번 위치는 글루타민에 의해 치환된다(예컨대, 미국 특허 제5,624,821호 참조). 몇몇 항체에서, 인간 IgG1의 EU 넘버링에 의한 241번, 264번, 265번, 270번, 296번, 297번, 322번, 329번 및 331번 위치 중 하나 초과에서의 돌연변이를 사용한다. 몇몇 항체에서, 인간 IgG1의 EU 넘버링에 의한 318번, 320번 및 322번 위치 중 하나 초과에서의 돌연변이를 사용한다. 몇몇 항체에서, 234번 및/또는 235번 위치는 알라닌에 의해 치환되고/되거나, 329번 위치는 글라이신에 의해 치환된다. 몇몇 항체에서, 234번 및 235번 위치는 알라닌에 의해 치환된다. 몇몇 항체에서, 아이소타입은 인간 IgG2 또는 IgG4이다.

- [0392] 항체는 2개의 경쇄 및 2개의 중쇄를 함유하는 사량체로서, 개별적인 중쇄, 경쇄로서, Fab, Fab', F(ab')₂, 및 Fv로서, 또는 중쇄 및 경쇄 성숙 가변 도메인이 스페이서를 통해서 연결되는 단쇄 항체로서 표현될 수 있다.
- [0393] 인간 불변 영역은 상이한 개체 사이에 알로타입 변동 및 아이소알로타입 변동을 보여주고, 즉, 불변 영역은 하나 초과와 다형 위치에서 상이한 개체에서 다를 수 있다. 아이소알로타입은 아이소알로타입을 인식하는 혈청이 하나 초과와 다른 아이소타입의 비다형 영역(non-polymorphic region)에 결합한다는 점에서 알로타입과 다르다. 따라서, 예를 들어, 또 다른 중쇄 불변 영역은 C 말단 라이신을 갖거나 갖지 않는 IgG1 G1m3이다. 인간 불변 영역에 대한 언급은 임의의 천연 알로타입을 갖는 불변 영역 또는 천연 알로타입에서 위치를 점유하는 잔기의 임의의 순열을 포함한다.
- [0394] **G. 재조합 항체의 발현**
- [0395] 항체 발현 세포주(예컨대, 하이브리도마)를 사용하여 키메라 및 인간화 항체를 생산하기 위한 다수의 방법이 공지되어 있다. 예를 들어, 항체의 면역글로불린 가변 영역은 널리 공지된 방법을 이용하여 클로닝되고 서열분석될 수 있다. 일 방법에서, 중쇄 가변 VH 영역은 하이브리도마 세포로부터 제조된 mRNA를 사용하여 RT-PCR에 의해 클로닝된다. 공통 프라이머는 5' 프라이머 및 g2b 불변 영역 특이적 3' 프라이머로서 번역 개시 코돈을 포함하는 VH 영역 리더 펩타이드에 사용된다. 예시적인 프라이머는 미국 특허 공보 US 2005/0009150(Schenk 등)(이하, "Schenk")에 기재되어 있다. 다수의 독립적으로 유래된 클론으로부터의 서열은 증폭 동안 변형이 도입되지 않도록 보장하도록 비교될 수 있다. VH 영역의 서열은 5' RACE RT-PCR 방법론 및 3' g2b 특이적 프라이머에 의해 얻은 VH 단편을 서열분석함으로써 또한 결정되거나 확인될 수 있다.
- [0396] 경쇄 가변 VL 영역은 유사한 방식으로 클로닝될 수 있다. 일 접근법에서, 공통 프라이머 세트는 번역 개시 코돈을 포함하는 VL 영역을 혼성화하도록 설계된 5' 프라이머 및 V-J 연결 영역의 하류의 Ck 영역에 특이적인 3' 프라이머를 사용하여 VL 영역의 증폭에 설계된다. 제2 접근법에서, 5' RACE RT-PCR 방법론은 cDNA를 암호화하는 VL을 클로닝하도록 이용된다. 예시적인 프라이머는 상기 Schenk 문헌에 기재되어 있다. 이어서, 클로닝된 서열은 인간(또는 다른 비-인간 중) 불변 영역을 암호화하는 서열과 조합된다.
- [0397] 하나의 접근법에서, 중쇄 및 경쇄 가변 영역은 각각의 VDJ 또는 VJ 연결부의 하류에 스플라이스 도너 서열을 암호화하도록 재조합되고, 포유류 발현 벡터, 예컨대, 중쇄에 대해 pCMV-h γ 1 및 경쇄에 대해 pCMV-Mc1로 클로닝된다. 이 벡터는 삽입된 가변 영역 카세트의 하류에 엑손 단편으로서 인간 γ 1 및 Ck 불변 영역을 암호화한다. 서열 검증 이어서, 중쇄 및 경쇄 발현 벡터는 키메라 항체를 생산하기 위해 CHO 세포로 동시형질주입될 수 있다. 컨디셔닝된 배지를 형질주입 후 48시간에 수집하고, 항체 제조를 위해 웨스턴 블롯 분석에 의해 또는 항원 결합을 위해 ELISA에 의해 평가한다. 키메라 항체는 위에서 기재된 바와 같이 인간화된다.
- [0398] 키메라, 베니어, 인간화 및 인간 항체는 전형적으로 재조합 발현에 의해 제조된다. 재조합 폴리뉴클레오타이드 작제물은 전형적으로 천연으로 연관된 또는 비상동성인 발현 제어 유전요소, 예컨대, 프로모터를 포함하는 항체 사슬의 암호화 서열에 작동 가능하게 연결된 발현 제어 서열을 포함한다. 발현 제어 서열은 진핵 또는 원핵 숙주 세포를 형질전환 또는 형질주입시킬 수 있는 벡터에서 프로모터 시스템일 수 있다. 벡터가 적절한 숙주로 도입되면, 숙주는 뉴클레오타이드 서열의 높은 수준 발현 및 교차반응하는 항체의 수집 및 정제에 적합한 조건 하에 유지된다.
- [0399] 이 발현 벡터는 전형적으로 에피솜으로서 또는 숙주 염색체 DNA의 통합 부분으로서 숙주 유기체에서 복제 가능하다. 흔히, 발현 벡터는 목적하는 DNA 서열에 의해 형질전환된 이 세포의 검출을 허용하도록 선택 마커, 예를 들어, 암피실린 내성 또는 하이그로마이신 내성을 함유한다.
- [0400] 이. 콜라이(*E. coli*)는 항체, 특히 항체 단편을 발현하기에 유용한 하나의 원핵 숙주이다. 미생물, 예컨대, 효모는 발현에 또한 유용하다. 사카로마이세스(*Saccharomyces*)는 목적하는 바와 같이 발현 제어 서열, 복제 기원, 종결 서열 등을 갖는 적합한 벡터를 갖는 효모 숙주이다. 통상적인 프로모터는 3-포스포글라이세레이트 키나제 및 다른 해당 효소(glycolytic enzyme)를 포함한다. 유도성 효모 프로모터는 무엇보다도 알코올 탈수효소로부터의 프로모터, 아이소사이토크롬 C, 및 말토스 및 갈락토스 이용을 담당하는 효소를 포함한다.
- [0401] 포유류 세포는 면역글로불린 또는 이의 단편을 암호화하는 뉴클레오타이드 분절을 발현시키기 위해 사용될 수 있다. 문헌[Winnacker, From Genes to Clones, (VCH Publishers, NY, 1987)]을 참조한다. 무손상 비상동성 단 백질을 분비할 수 다수의 적합한 숙주 세포주가 있는 개발되었고, CHO 세포주, 다양한 COS 세포주, HeLa 세포, HEK293 세포, L 세포 및 비항체 생성 골수종, 예를 들어, Sp2/0 및 NS0을 포함한다. 세포는 비인간일 수 있다. 이 세포를 위한 발현 벡터는 발현 제어 서열, 예컨대, 복제 기원, 프로모터, 인핸서(Queen *et al.*, *Immunol.*

Rev. 89:49 (1986)), 및 필요한 처리 정보 부위, 예컨대, 리보솜 결합 부위, RNA 스플라이스 부위, 폴리아데닐화 부위 및 전사 종결자 서열을 포함할 수 있다. 발현 제어 서열은 내인성 유전자로부터 유래된 프로모터, 사이토메갈로바이러스, SV40, 아데노바이러스, 소 파필로마바이러스 등을 포함할 수 있다. 문헌[Co et al., *J. Immunol.* 148:1149 (1992)]을 참조한다.

[0402] 대안적으로, 항체 암호화 서열은 형질전환 동물의 게놈으로의 도입 및 형질전환 동물의 젖에서 후속하는 발현을 위해 전이유전자로 도입될 수 있다(예컨대, 미국 특허 제5,741,957호; 미국 특허 제5,304,489호; 및 미국 특허 제5,849,992호 참조). 적합한 전이유전자는 카제인 또는 베타 락토글로불린과 같은 유전 특이적 유전자로부터의 프로모터 및 인핸서에 의해 작동 가능하게 연결된 경쇄 및/또는 중쇄를 위한 암호화 서열을 포함한다.

[0403] 관심 DNA 분절을 함유하는 벡터는 세포 숙주의 유형에 따라 방법에 의해 숙주 세포로 전달될 수 있다. 예를 들어, 염화칼슘 형질주입 원핵 세포에서 흔히 사용되는 한편, 인산칼슘 처리, 전기영동, 리포펙션, 유전자총법 또는 바이러스 기반 형질주입은 다른 세포 숙주에 사용될 수 있다. 포유류 세포를 형질전환하기 위해 사용된 다른 방법은 폴리브렌의 사용, 원형질체 융합, 리포솜, 전기영동 및 미량주사를 포함한다. 형질전환 동물의 제조를 위해, 전이유전자는 수정된 난모세포로 미량주사될 수 있거나, 배아 줄기 세포의 게놈, 또는 유도된 다능성 줄기세포(iPSCs) 및 유핵 난모세포로 전달된 이러한 세포의 핵으로 도입될 수 있다.

[0404] 세포 배양물로 항체 중쇄 및 경쇄를 암호화하는 벡터(들)가 도입되면, 세포 풀은 혈청 비함유 배지에서 성장 생산성 및 생성물 품질에 대해 스크리닝될 수 있다. 이어서, 상부-생산 세포 풀은 단클론성 라인을 생성하도록 FACS 기반 단일 세포 클로닝으로 처리될 수 있다. 특이적 생산성은 매일 세포마다 50pg 또는 100pg 초과이고, 이는 배양물 ℓ 당 7.5g 초과의 생성물 역가에 상응하고, 사용될 수 있다. 단일 세포 클론에 의해 제조된 항체는 혼탁도, 여과 특성, PAGE, IEF, UV 스캔, HP-SEC, 탄수화물-올리고당 매핑, 질량 분광법 및 결합 검정, 예컨대, ELISA 또는 Biacore에 대해 또한 시험될 수 있다. 이어서, 선택된 클론은 다수의 바이알에서 बैं킹되고, 후속하는 사용을 위해 냉동 저장될 수 있다.

[0405] 발현되면, 항체는 단백질 A 포획, HPLC 정제, 칼럼 크로마토그래피, 겔 전기영동 등을 포함하는 당해 분야의 표준 절차에 따라 정제될 수 있다(일반적으로 문헌[Scopes, *Protein Purification* (Springer-Verlag, NY, 1982)] 참조).

[0406] 항체의 상업적 제조를 위한 방법론은 코돈 최적화, 프로모터의 선택, 전사 유전요소의 선택, 종결자의 선택, 혈청 비함유 단일 세포 클로닝, 세포 बैं킹, 카피수의 증폭을 위한 선택 마커의 사용, CHO 종결자 또는 단백질 역가의 개선을 포함하여 이용될 수 있다(예컨대, 미국 특허 제5,786,464호; 미국 특허 제6,114,148호; 미국 특허 제6,063,598호; 미국 특허 제7,569,339호; W02004/050884; W02008/012142; W02008/012142; W02005/019442; W02008/107388; W02009/027471; 및 미국 특허 제5,888,809호 참조).

[0407] IV. 능동 면역원

[0408] 능동 면역화에 사용되는 제제는 상기 수동 면역화와 관련하여 기재된 동일한 유형의 항체를 환자에서 유도하는 역할을 한다. 능동 면역화에 사용되는 제제는 실험 동물에서 단클론성 항체를 생성하는 데 사용되는 동일한 유형의 면역원, 예컨대, 서열번호 1의 잔기 307 내지 312 또는 391 내지 397 또는 391 내지 396에 대응하는 타우 영역으로부터 3 내지 15 또는 3 내지 12 또는 5 내지 12, 또는 5 내지 8개의 인접한 아미노산의 펩타이드(예를 들어, 서열번호 1의 잔기 307 내지 312 또는 391 내지 397 또는 391 내지 396) 또는 아미노산 서열 QIVYKP(서열번호 57)를 포함하거나 또는 이로 이루어진 타우 펩타이드, 아미노산 서열 EIVYKSP(서열번호 58)를 포함하거나 또는 이로 이루어진 타우 펩타이드, 아미노산 서열 EIVYKS(서열번호 277)를 포함하거나 또는 이로 이루어진 타우 펩타이드, 또는 아미노산 서열 (Q/E)IVYK(S/P)(서열번호 56)를 포함하거나 또는 이로 이루어진 타우 펩타이드일 수 있다. 9F5, 10C12, 2D11, 12C4, 17C12 또는 14H3와 동일한 또는 중첩하는 에피토프에 결합하는 항체를 유도하기 위하여, 이들 항체의 에피토프 특이성이 (예컨대, 타우에 걸쳐 있는 일련의 중첩하는 펩타이드에 대한 결합을 시험함으로써) 매핑될 수 있다. 이어서, 에피토프로 이루어지거나 또는 이를 포함하거나 또는 이를 중첩하는 타우의 단편은 면역원으로서 사용될 수 있다. 이러한 단편은 전형적으로 비인산화된 형태로 사용된다.

[0409] 이중성 운반체 및 애주번트는, 사용될 경우, 단클론성 항체 생성에 사용되는 것과 동일할 수 있지만, 인간에서 사용하기 위한 더 양호한 약제학적 적합성을 위해 선택될 수도 있다. 적합한 운반체는 혈청 알부민, 키홀 림프 헤모시아닌, 면역글로불린 분자, 티로글로불린, 오브알부민, 파상풍 독소이드, 또는 디프테리아(예컨대, CRM197), 이.콜라이(*E. coli*), 콜레라 또는 에이치. 파일로리(*H. pylori*)와 같은 다른 병원성 박테리아의 독소이드, 또는 약독화 독소 유도체를 포함한다. T 세포 에피토프가 또한 적합한 운반체 분자이다. 몇몇 접합체가

본 발명의 작용제를 면역자극성 중합체 분자(예컨대, 트라이팔미토일-S-글리세린 시스테인(Pam₃Cys), 만난(만노스 중합체) 또는 글루칸(β 1→2 중합체)), 사이토카인(예컨대, IL-1, IL-1 알파 및 β 펩타이드, IL-2, γ -INF, IL-10, GM-CSF), 및 케모카인(예를 들어, MIP1- α 및 β , 및 RANTES)에 연결함으로써 형성될 수 있다. 면역원이 스페이서 아미노산(예컨대, gly-gly)이 있거나 없는 운반체에 연결될 수 있다. 추가의 운반체는 바이러스 유사 입자를 포함한다. 유사비리온 또는 바이러스-유래 입자라고도 불리는 바이러스-유사 입자(VLP)는 생체 내에서 정의된 구형 대칭의 VLP로 자가 조립될 수 있는 바이러스 캡시드 및/또는 외피 단백질의 다수 카피로 구성된 소단위 구조를 나타낸다(Powilleit, et al., (2007) PLoS ONE 2(5):e415). 대안적으로, 펩타이드 면역원은 MHC 클래스 II 분자의 많은 부분에 결합할 수 있는 적어도 하나의 인공 T-세포 에피토프, 예컨대, 팬 DR 에피토프(pan DR epitope)("PADRE")에 연결될 수 있다. PADRE는 US 5,736,142, WO 95/07707, 및 문헌[Alexander J et al, Immunity, 1:751-761 (1994)]에 기재되어 있다. 능동 면역원은 면역원 및/또는 이의 운반체의 다수 카피가 단일 공유 분자로서 제공되는 다량체 형태로 제공될 수 있다.

[0410] 단편은 흔히 약제학적으로 허용 가능한 애주번트로 투여된다. 애주번트는 펩타이드가 단독으로 사용된 경우 상황에 비해서 유도된 항체의 역가 및/또는 유도된 항체의 결합 친화도를 증가시킨다. 면역 반응을 유도하기 위해 다양한 애주번트를 타우의 면역원성 단편과 조합하여 사용할 수 있다. 몇몇 애주번트는 반응의 정성적 형태에 영향을 미치는 면역원의 입체형태 변화를 일으키지 않으면서 면역원에 대한 내재적 반응을 증가시킨다. 몇몇 애주번트는 알루미늄 염, 예컨대, 수산화알루미늄 및 인산알루미늄, 3 De-O-아실화 모노포스포릴 지질 A(MPLTM)(GB 2220211(RIBI ImmunoChem Research Inc., 몬테나주 해밀턴 소재, 현재는 Corixa의 부속임)를 포함한다. StimulonTM QS-21은 남미에서 발견되는 켈라야 사포나리아 몰리나(Quillaja Saponaria Molina) 나무의 껍질에서 단리된 트라이테펜 글리코사이드 또는 사포닌이다(문헌[Kensil et al., in Vaccine Design: The Subunit and Adjuvant Approach (eds. Powell & Newman, Plenum Press, NY, 1995)]; US 5,057,540 참조)(Aquila BioPharmaceuticals, 매사추세츠주 프레이밍햄 소재; 현재는 뉴욕주 뉴욕에 소재한 Antigenics, Inc.). 기타 애주번트는 모노포스포릴 지질 A(문헌[Stoute et al., N. Engl. J. Med. 336, 86-91 (1997)] 참조), 플루로닉 중합체 및 사멸된 마이코박테리아와 같은 면역 자극제와 선택적으로 조합된 수중유 에멀션(예컨대, 스쿠알렌 또는 땅콩 오일)이다. Ribi 애주번트는 수중유 에멀션이다. Ribi는 Tween 80을 함유하는 식염수로 유화된 대사성 오일(스쿠알렌)을 함유한다. Ribi는 또한 면역자극제 및 세균성 모노포스포릴 지질 A로서 작용하는 정제된 마이코박테리아 제품을 함유한다. 또 다른 애주번트는 CpG(WO 98/40100)이다. 애주번트는 활성제와 함께 치료학적 조성물의 성분으로서 투여될 수 있거나, 또는 치료제의 투여 전에, 동시에 또는 후에 별도로 투여될 수 있다.

[0411] 타우에 대한 항체를 유도하는 타우의 천연 단편 유사체가 또한 사용될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상 또는 모든 L-아미노산은 이러한 펩티드에서 D 아미노산으로 치환될 수 있다. 또한 아미노산의 순서는 역전될 수 있다(레트로 펩타이드). 선택적으로 펩타이드는 역순으로 모든 D-아미노산을 포함한다(레트로-인버소 펩타이드). 펩타이드 및 기타 화합물은 타우 펩타이드와 아미노산 서열 유사성이 반드시 중요한 것은 아니지만 그럼에도 불구하고 타우 펩타이드의 모방체로 작용하여 유사한 면역 반응을 유도한다. 위에서 기재된 바와 같이 타우에 대한 단클론성 항체에 대한 항-이디오타입 항체가 또한 사용될 수 있다. 이러한 항-Id 항체는 항원을 모방하고 이에 대한 면역 반응을 생성한다(문헌[Essential Immunology, Roit ed., Blackwell Scientific Publications, Palo Alto, CA 6th ed., p. 181] 참조).

[0412] 펩타이드(및 선택적으로 펩타이드에 융합된 운반체)는 또한 펩타이드를 암호화하는 핵산의 형태로 투여될 수 있고 환자 내 동소에서 발현될 수 있다. 면역원을 암호화하는 핵산 세그먼트는 전형적으로 조절 요소, 예컨대, 프로모터 및 인핸서에 연결되어, 환자의 의도된 표적 세포에서 DNA 세그먼트의 발현을 허용한다. 혈구에서의 발현을 위하여, 면역 반응의 유도를 위하여 바람직한 바와 같이, 경쇄 또는 중쇄 면역글로불린 유전자로부터의 프로모터 및 인핸서 요소 또는 CMV 주요 중간 초기 프로모터 및 인핸서는 발현을 유도하는데 적합하다. 연결된 조절 요소 및 암호화 서열은 종종 벡터에 클로닝된다. 항체는 또한 항체 중쇄 및/또는 경쇄를 암호화하는 핵산의 형태로 투여될 수 있다. 중쇄 및 경쇄 둘 다 존재하는 경우, 사슬은 바람직하게는 단쇄 항체로서 연결된다. 수동 투여를 위한 항체는, 예를 들어, 펩타이드 면역원에 의해 치료된 환자의 혈청으로부터의 친화도 크로마토그래피에 의해 또한 제조될 수 있다.

[0413] DNA는 네이키드 형태로(즉, 콜로이드 또는 캡슐화 재료 없이) 전달될 수 있다. 대안적으로, MMLV, HIV-1 및 ALV와 같은 레트로바이러스 유래 벡터를 비롯한 레트로바이러스 시스템(예컨대, 문헌[Lawrie and Tumin, Cur. Opin. Genet. Develop. 3, 102-109 (1993)] 참조); 아데노바이러스 벡터(예컨대, 문헌[Bett et al, J. Virol. 67, 591-1 (1993)] 참조); 아데노-연관 바이러스 벡터(예컨대, 문헌[Zhou et al., J. Exp. Med. 179, 1867(1994)] 참조), HIV 또는 FIV 개그 서열에 기초한 것들과 같은 렌티바이러스 벡터, 백시니아 바이러스 및

조류 수두 바이러스를 포함하는 수두 패밀리로부터의 바이러스 벡터, 알파 바이러스 속으로부터의 바이러스 벡터, 예컨대, 신드비스(Sindbis) 및 셈리키 포레스트(Semliki Forest) 바이러스로부터 유래된 것(예컨대, 문헌 [Dubensky et al., J. Virol. 70, 508-519 (1996)] 참조), 베네수엘라 말 뇌염 바이러스(미국 특허 제 5,643,576호 참조) 및 랩도바이러스, 예컨대, 수포성 구내염 바이러스(WO 96/34625 참조) 및 파필로마바이러스(Ohe et al., Human Gene Therapy 6, 325-333 (1995); Woo et al., WO 94/12629 및 Xiao & Brandsma, Nucleic Acids. Res. 24, 2630-2622 (1996))를 포함하는 다수의 바이러스 벡터 시스템을 사용할 수 있다.

[0414] 면역원을 암호화하거나 또는 항체 중쇄 및/또는 경쇄를 암호화하는 DNA, 또는 이를 함유하는 벡터는 리포솜으로 패키징될 수 있다. 적합한 지질 및 관련된 유사체는 미국 특허 제5,208,036호, 미국 특허 제5,264,618호, 미국 특허 제5,279,833 및 미국 특허 제5,283,185호에 의해 기재되어 있다. 벡터 및 면역원을 암호화하는 DNA는 또한 미립자 운반체에 흡착되거나 이와 연관될 수 있고, 이의 예는 폴리메틸 메타크릴레이트 중합체 및 폴리락타이드 및 폴리(락타이드-코-글라이콜라이드)를 포함한다(예컨대, 문헌[McGee et al., J. Micro Encap. 1996] 참조).

[0415] 항체 중쇄 및/또는 경쇄를 암호화하는 벡터 또는 이로부터의 분절은, 통상 전이유전자를 혼입한 세포의 선택 후, 예를 들어, 개별 환자로부터 외식된 세포(예컨대, 림프구, 골수 흡입액, 조직 생검) 또는 보편 도너 조혈 줄기세포에 세포를 세포의 혼입시키고 나서, 이 세포를 환자에게 재이식할 수 있다(예컨대, WO 2017/091512 참조). 예시적인 환자-유래 세포는 환자 유래 유도 다능성 줄기세포(iPSC) 또는 다른 유형의 줄기세포(배아, 조혈, 신경 또는 중간엽)를 포함한다.

[0416] 항체 중쇄 및/또는 경쇄를 암호화하는 벡터 또는 이로부터의 분절은 알부민 유전자 또는 다른 피난처 유전자(safe harbor gene)와 같은 생체의 세포에서의 임의의 관심 영역에 도입될 수 있다. 벡터를 혼입하는 세포는 사전 분화와 함께 또는 이것 없이 이식될 수 있다. 세포는 특정 조직, 예컨대, 분비 조직 또는 병리 위치에 또는 전신으로, 예컨대, 혈액 내 주입에 의해 이식될 수 있다. 예를 들어, 세포는 환자의 분비 조직, 예컨대, 선택적으로 그 조직에 존재하는 세포로 사전 분화된 간, 예컨대, 간의 경우에 간세포에 이식될 수 있다. 간에서의 항체의 발현은 혈액에 항체의 분비를 초래한다.

[0417] H. 항체 스크리닝 검정

[0418] 항체는 초기에 위에서 기재된 바와 같은 의도된 결합 특이성에 대해 스크리닝될 수 있다. 능동 면역원은 이러한 결합 특이성을 갖는 항체를 유도하는 역량에 대해 마찬가지로 스크리닝될 수 있다. 이러한 경우에, 능동 면역원은 실험실 동물을 면역화하기 위해 사용되고, 생성된 혈청은 적절한 결합 특이성에 대해 시험된다.

[0419] 이어서, 목적하는 결합 특이성을 갖는 항체는 세포 및 동물 모델에서 시험될 수 있다. 이러한 스크리닝에 사용된 세포는 우선적으로 뉴런 세포이다. 신경아세포종 세포가 타우의 4-반복 도메인에 의해 선택적으로 타우 병리학 및 연관된 돌연변이에 의해 형질주입된, 타우 병리학의 세포 모델이 보고되어 있다(예컨대, delta K280, 문헌 [Khlistunova, Current Alzheimer Research 4, 544-546 (2007)] 참조). 또 다른 모델에서, 타우는 테옥시사이클린의 첨가에 의해 신경아세포종 N2a 세포주에서 유도된다. 세포 모델은 가용성 또는 응집된 상태에서 세포에 대한 타우의 독성, 타우 유전자 발현에 대한 스위칭 후에 타우 응집체의 외관, 다시 유전자 발현 오프를 스위칭한 후에 타우 응집체의 분해 및 타우 응집체의 형성의 저해 또는 이의 분해에서 항체의 효율을 연구할 수 있게 한다.

[0420] 항체 또는 능동 면역원은 타우와 연관된 질환의 형질전환 동물 모델에서 또한 스크리닝될 수 있다. 이러한 형질전환 동물은 무엇보다도 타우 전이유전자(예컨대, 임의의 인간 아이소폼) 및 선택적으로 인간 APP 전이유전자, 예컨대, 타우를 인산화하는 키나제, ApoE, 프레세닐린 또는 알파 시누클레인을 포함할 수 있다. 이러한 형질전환 동물은 타우와 연관된 질환의 적어도 하나의 징후 또는 증상을 발생시키도록 배치된다.

[0421] 예시적인 형질전환 동물은 마우스의 K3 라인이다(Itner et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 105(41):15997-6002 (2008)). 이 마우스는 K 369 I 돌연변이(돌연변이는 픽병과 연관됨) 및 Thy 1.2 프로모터를 갖는 인간 타우 전이유전자를 갖는다. 이 모델은 신경퇴행, 운동 결핍 및 구심성 섬유의 퇴행 및 소뇌 파립 세포의 빠른 과정을 보여준다. 또 다른 예시적인 동물은 마우스의 JNPL3 라인이다. 이 마우스는 P301L 돌연변이(돌연변이는 전 두측두엽 치매와 연관됨) 및 Thy 1.2 프로모터를 갖는 인간 타우 전이유전자를 갖는다(Taconic, Germantown, N.Y., Lewis, et al., Nat Genet. 25:402-405 (2000)). 이 마우스는 신경퇴행의 더 점진적인 과정을 갖는다. 마우스는 몇몇 뇌 영역 및 척수에서 신경섬유 매듭을 발생시킨다(본 명세서에 의해 그 전문이 참조에 의해 인용됨). 이것은 매듭 발생의 결과를 연구하기 위한 및 이 응집체의 생성을 저해할 수 있는 스크리닝 치료에 대한 훌륭한 모델이다. 이 동물의 또 다른 이점은 병리학의 비교적 이른 발병이다. 동형접합성 라인에서, 타우 병리

학과 연관된 행동 비정상은 적어도 3개월만큼 빨리 관찰될 수 있지만, 동물은 적어도 8개월령까지 비교적 건강하게 있다. 즉, 8개월에, 동물은 보행하고, 자체 섭식하고, 치료 효과가 모니터링되게 허용하도록 충분히 잘 행동 업무를 수행할 수 있다. -AI wI KLH-PHF-1에 의한 6개월 내지 13개월 동안 이러한 마우스의 능동 면역화는 약 1,000의 역가를 생성시키고, 비처리된 대조군 마우스에 비해 더 적은 신경섬유 매듭, 덜한 pSer422 및 감소된 체중 감소를 보여주었다.

[0422] 항체 또는 활성제의 활성은 전체 타우 또는 인산화된 타우의 양의 감소, 다른 병리학적 특징, 예컨대, A β 의 아밀로이드 침착물의 감소, 및 저해 또는 지연 또는 행동 결핍을 포함하는 다양한 기준에 의해 평가될 수 있다. 능동 면역원은 또한 혈청에서의 항체의 유도를 위하여 시험될 수 있다. 수동 면역원과 능동 면역원은 둘 다 형질전환 동물의 뇌로 혈액 뇌 장벽을 가로지른 항체의 통과를 위하여 시험될 수 있다. 항체 또는 항체를 유도하는 단편은 천연으로 또는 유도를 통해 타우를 특징으로 하는 질환의 증상을 발생시키는 비인간 영장류에서 또한 시험될 수 있다. 항체에 대한 시험은 보통, 항체 또는 활성제가 존재하지 않는다는 것을 제외하고(예컨대, 비히클에 의해 대체됨), 병행 실험이 수행되는 대조군과 관련하여 수행된다. 이어서, 시험 중인 항체 또는 활성제가 원인일 수 있는 징후 또는 증상 질환의 감소, 지연 또는 저해는 대조군에 비해 평가될 수 있다.

[0423] V. 치료를 받을 수 있는 환자

[0424] 신경섬유 매듭의 존재는 알츠하이머병, 다운 증후군, 경증 인지 장애, 원발성 연령-관련 타우병증, 뇌염후 파킨슨증, 외상후 치매 또는 권투선수 치매, 픽병, C형 니만-픽병, 핵상 마비, 전두측두엽 치매, 전측두엽 변성, 은진화성 입자병, 구상 신경교 타우병증, 근위축성 측삭경화증/광의 파킨슨성 치매 복합증, 피질기저핵 변성(CBD), 루이소체 치매, 알츠하이머병의 루이소체 변이체(LBVAD), 만성 외상성 뇌병증(CTE), 구상 신경교 타우병증(GGT), 파킨슨병 및 진행성 핵상 마비(PSP)를 포함하는 몇몇 질환에서 발견되었다. 본 요법은 임의의 이들 질환의 치료 또는 예방에서 또한 사용될 수 있다. 신경학적 질환 및 병태와 타우 사이의 널리 퍼진 연관 때문에, 본 요법은 신경학적 질환이 없는 개체에서 평균 값과 비교하여 (예컨대, CSF 중의) 타우 또는 인산화된 타우의 증가된 수준을 보여주는 임의의 대상체의 치료 또는 예방에서 사용될 수 있다. 본 요법은 신경학적 질환과 연관된 타우에서 돌연변이를 갖는 개체에서 신경학적 질환의 치료 또는 예방에서 또한 사용될 수 있다. 본 방법은 특히 환자에서 알츠하이머병의 치료 또는 예방에 특히 적합하다.

[0425] 치료를 받을 수 있는 환자는 질환의 위험이 있지만 증상을 나타내지 않는 개체, 및 증상을 현재 나타내는 환자를 포함한다. 질환의 위험이 있는 환자는 질환의 공지된 유전적 위험을 갖는 사람을 포함한다. 이러한 개체는 이 질환을 경험하는 친척을 갖는 사람, 및 위험이 유전적 또는 생화학적 마커의 분석에 의해 결정되는 사람을 포함한다. 위험의 유전적 마커는 타우에서의 돌연변이, 예컨대, 위에서 기재된 것, 및 신경학적 질환과 연관된 다른 유전자에서의 돌연변이를 포함한다. 예를 들어, 이형접합체 및 훨씬 더 동형접합성 형태에서의 ApoE4 대립유전자는 알츠하이머병의 위험과 연관된다. 알츠하이머병의 위험의 다른 마커는 APP 유전자에서의 돌연변이, 특히 각각 Hardy 및 Swedish 돌연변이라 칭해지는 717번 위치 및 670번 및 671번 위치에서의 돌연변이, 프레세닐린 유전자에서의 돌연변이, PS1 및 PS2, AD의 가족 병력, 고콜레스테롤혈증 또는 죽상동맥경화증이다. 알츠하이머병을 현재 겪는 개체는 특징적인 치매, 및 위에서 기재된 위험 인자의 존재로부터 PET 영상화에 의해 인식될 것이다. 또한, 다수의 진단학적 시험은 AD를 갖는 개체, 즉, 개인을 확인하기 위해 이용 가능하다. 이것은 CSF 타우 또는 포스포-타우 및 A β 42 수준의 측정을 포함한다. 증가된 타우 또는 포스포-타우 및 감소된 A β 42 수준은 AD의 존재를 나타낸다. 파킨슨병과 연관된 몇몇 돌연변이, Ala30Pro 또는 Ala53, 또는 파킨슨병과 연관된 다른 유전자에서의 돌연변이, 예컨대, 류신-농후 반복부 키나제, PARK8. 개체는 또한 DSM IV TR의 기준에 의해 상기 언급된 임의의 신경학적 질환에 의해 또한 진단될 수 있다.

[0426] 무증상성 환자에서, 치료는 임의의 연령(예컨대, 10세, 20세, 30세)에 시작할 수 있다. 그러나, 보통, 환자가 40세, 50세, 60세 또는 70세에 치료를 시작하는 것이 필요하지 않다. 치료는 전형적으로 시간의 기간에 걸쳐 다수의 투약량을 수반한다. 치료는 시간에 걸쳐 항체 수준을 평가함으로써 모니터링될 수 있다. 반응이 줄어들면, 부스터 투약량이 표시된다. 가능한 다운 증후군 환자의 경우에, 치료는 출생 직후 모체에 치료제를 투여함으로써 출산 전에 시작할 수 있다.

[0427] I. 핵산

[0428] 본 발명은 추가로 위에서 기재된 임의의 중쇄 및 경쇄를 암호화하는 핵산(예컨대, 서열번호 7, 서열번호 11, 서열번호 15 내지 22, 서열번호 23 내지 29, 61 내지 108, 109 내지 129, 130 내지 171, 214-217, 219, 221-224, 225, 228, 232-235, 240, 244 및 248-251)을 제공한다. 선택적으로, 이러한 핵산은 추가로 신호 펩타이드를 암호화하고, 가변 영역에 연결된 신호 펩타이드로 발현될 수 있다. 핵산의 암호화 서열은 암호화 서열, 예컨대,

프로모터, 인핸서, 리보솜 결합 부위, 전사 종결 신호 등의 발현을 보장하도록 조절 서열에 의해 작동 가능하게 연결될 수 있다. 조절 서열은 프로모터, 예를 들어, 원핵 프로모터 또는 진핵 프로모터를 포함할 수 있다. 중쇄 또는 경쇄를 암호화하는 핵산은 숙주 세포에서 발현을 위하여 코돈-최적화될 수 있다. 중쇄 및 경쇄를 암호화하는 핵산은 선택 가능한 유전자를 암호화할 수 있다. 중쇄 및 경쇄를 암호화하는 핵산은 단리된 형태로 발생할 수 있거나, 하나 초과인 벡터로 클로닝될 수 있다. 핵산은 예를 들어, 중첩하는 올리고뉴클레오타이드의 PCR 또는 솔리드 스테이트 합성에 의해 합성될 수 있다. 중쇄 및 경쇄를 암호화하는 핵산은 예를 들어, 발현 벡터 내에 하나의 인접 핵산으로서 연결될 수 있거나, 별개일 수 있고, 예를 들어, 각각은 이의 자체의 발현 벡터로 클로닝될 수 있다.

[0429] J. 접합된 항체

[0430] 타우와 같은 항원에 특이적으로 결합하는 접합된 항체는 타우의 존재의 검출; 알츠하이머병, 다운 증후군, 경증 인지 장애, 원발성 연령-관련 타우병증, 뇌염후 파킨슨증, 외상후 치매 또는 권투선수 치매, 픽병, C형 니만-픽병, 핵상 마비, 전두측두엽 치매, 전측두엽 변성, 은친화성 입자병, 구상 신경교 타우병증, 근위축성 축삭경화증/광의 파킨슨성 치매 복합증, 피질기저핵 변성(CBD), 루이소체 치매, 알츠하이머병의 루이소체 변이체(LBVAD), 만성 외상성 뇌병증(CTE), 구상 신경교 타우병증(GGT), 파킨슨병, 또는 진행성 핵상 마비(PSP)로 진단된 환자를 치료하기 위해 사용된 치료제의 효율의 모니터링 및 평가; 타우의 응집의 저해 또는 감소; 타우 피브릴 형성의 저해 또는 감소; 타우 침착물의 감소 또는 청소; 타우의 비독성 형태의 안정화; 또는 환자에서의 알츠하이머병, 다운 증후군, 경증 인지 장애, 원발성 연령-관련 타우병증, 뇌염후 파킨슨증, 외상후 치매 또는 권투선수 치매, 픽병, C형 니만-픽병, 핵상 마비, 전두측두엽 치매, 전측두엽 변성, 은친화성 입자병, 구상 신경교 타우병증, 근위축성 축삭경화증/광의 파킨슨성 치매 복합증, 피질기저핵 변성(CBD), 루이소체 치매, 알츠하이머병의 루이소체 변이체(LBVAD), 만성 외상성 뇌병증(CTE), 구상 신경교 타우병증(GGT), 파킨슨병, 또는 진행성 핵상 마비(PSP)의 치료 또는 이의 예방의 실행에서 유용하다. 예를 들어, 이러한 항체는 다른 치료학적 모이어티, 다른 단백질, 다른 항체, 및/또는 검출 가능한 표지에 의해 접합될 수 있다. WO 03/057838; 미국 특허 제 8,455,622호를 참조한다. 이러한 치료학적 모이어티는 환자에서 원치 않는 병태 또는 질환, 예컨대, 알츠하이머병, 다운 증후군, 경증 인지 장애, 원발성 연령-관련 타우병증, 뇌염후 파킨슨증, 외상후 치매 또는 권투선수 치매, 픽병, C형 니만-픽병, 핵상 마비, 전두측두엽 치매, 전측두엽 변성, 은친화성 입자병, 구상 신경교 타우병증, 근위축성 축삭경화증/광의 파킨슨성 치매 복합증, 피질기저핵 변성(CBD), 루이소체 치매, 알츠하이머병의 루이소체 변이체(LBVAD), 만성 외상성 뇌병증(CTE), 구상 신경교 타우병증(GGT), 파킨슨병, 또는 진행성 핵상 마비(PSP)를 치료하거나, 싸우거나, 경감시키거나, 예방하거나, 개선하기 위해 사용될 수 있는 임의의 물질일 수 있다.

[0431] 접합된 치료학적 모이어티는 세포독성제, 세포정지제, 신경영양제, 신경보호제, 방사선치료제, 방사성 제제(방사성의약품), 형광물질, 상자성 추적자(paramagnetic tracer), 조음과 조영제, 면역조정제, 또는 항체의 활성을 촉진 또는 증대시키거나 또는 신체 내 또는 기관 내에서 생체이용률 및 분포를 조절하는 임의의 생물학적으로 활성인 물질을 포함할 수 있다. 세포독성제는 세포에 독성인 임의의 물질일 수 있다. 세포정지제는 세포 증식을 저해하는 임의의 물질일 수 있다. 신경영양 물질은 뉴런 유지, 성장 또는 분화를 촉진하는 화학 또는 단백질성 물질을 포함하는 임의의 물질일 수 있다. 신경보호제는 급성 공격 또는 퇴행성 과정으로부터 신경을 보호하는 화학 또는 단백질성 물질을 포함하는 물질일 수 있다. 면역조정제는 면역학적 반응을 자극하거나 이의 발생 또는 유지를 저해하는 임의의 물질일 수 있다. 방사선치료제는 방사선을 방출하는 임의의 분자 또는 화합물일 수 있다. 이러한 치료학적 모이어티가 타우-특이적 항체, 예컨대, 본 명세서에 기재된 항체에 커플링되는 경우, 커플링된 치료학적 모이어티는 정상 세포에 비해 타우-관련 질환 이환된 세포에 대해 특이적 친화도를 가질 것이다. 결과적으로, 접합된 항체의 투여는 둘러싼 정상 조직에 최소 손상으로 암 세포를 직접적으로 표적화한다. 이것은 단독으로 투여되기에 너무 독성인 치료학적 모이어티에 특히 유용할 수 있다. 또한, 더 적은 분량의 치료학적 모이어티를 사용할 수 있다.

[0432] 몇몇 이러한 항체는 면역독소로서 작용하도록 변형될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제 5,194,594호를 참조한다. 예를 들어, 식물로부터 유래된 세포 독소인 리신은 항체에 대한 이작용성 시약 S-아세틸머캅토석신산 무수물 및 리신에 대한 석신이미딜 3-(2-피리리다이트오)프로피오네이트를 사용함으로써 항체에 커플링될 수 있다. 문헌[Pietersz *et al.*, *Cancer Res.* 48(16):4469-4476 (1998)]을 참조한다. 커플링은, 리신의 A-사슬의 독성 가능성도 항체의 활성도 손상시키지 않으면서, 리신의 B-사슬 결합 활성의 소실을 발생시킨다. 유사하게, 리보솜 어셈블리의 저해제인 사포린은 화학적으로 반전된 설프하이드릴기 사이에 이황화 결합을 통해 항체에 커플링될 수 있다. 문헌[Polito *et al.*, *Leukemia* 18:1215-1222 (2004)]을 참조한다.

- [0433] 몇몇 이러한 항체는 방사성 동위원소에 연결될 수 있다. 방사성 동위원소의 예는, 예를 들어, 이트륨⁹⁰ (90Y), 인듐¹¹¹ (111In), ¹³¹I, ^{99m}Tc, 방사성 은-111, 방사성 은-199 및 비스무트²¹³을 포함한다. 항체에 대한 방사성 동위원소의 연결은 종래의 이작용성 킬레이트에 의해 수행될 수 있다. 방사성 은-111 및 방사성 은-199 연결을 위해, 황계 링커를 사용할 수 있다. 예를 들어, 문헌[Hazra *et al.*, *Cell Biophys.* 24:25:1-7 (1994)]을 참조한다. 은 방사성 동위원소의 연결은 아스코르브산에 의한 면역글로불린의 환원을 수반할 수 있다. 방사성 동위원소, 예컨대, 111In 및 90Y에 대해, 이브리투모맵 티옥세탄은 사용될 수 있고, 각각 111In-이브리투모맵 티옥세탄 및 90Y-이브리투모맵 티옥세탄을 형성하도록 이러한 동위원소와 반응할 것이다. 문헌[Witzig, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 48 Suppl 1:S91-S95 (2001)]을 참조한다.
- [0434] 몇몇 이러한 항체는 다른 치료학적 모이어티에 연결될 수 있다. 이러한 치료학적 모이어티는, 예를 들어, 세포 독성, 세포표지, 신경영양 또는 신경보호일 수 있다. 예를 들어, 항체는 독성 화학치료 약물, 예컨대, 메이탄신, 겔다나마이신, 투블린 저해제, 예컨대, 투블린 결합제(예컨대, 아우리스타틴) 또는 소흠 결합제, 예컨대, 칼리키아미신에 의해 접합될 수 있다. 다른 각각의 치료학적 모이어티는 알츠하이머병, 다운 증후군, 경증 인지 장애, 원발성 연령-관련 타우병증, 뇌염후 파킨슨증, 외상후 치매 또는 권투선수 치매, 픽병, C형 니만-픽병, 핵상 마비, 전두측두엽 치매, 전측두엽 변성, 은친화성 입자병, 구상 신경교 타우병증, 근위축성 측삭경화증/광의 파킨슨성 치매 복합증, 피질기저핵 변성(CBD), 루이소체 치매, 알츠하이머병의 루이소체 변이체(LBVAD), 만성 외상성 뇌병증(CTE), 구상 신경교 타우병증(GGT), 파킨슨병, 또는 진행성 핵상 마비(PSP)의 치료, 관리 또는 완화에 유용한 것으로 공지된 물질을 포함한다.
- [0435] 항체는 다른 단백질에 의해 또한 커플링될 수 있다. 예를 들어, 항체는 파이노머(Fynomer)에 의해 커플링될 수 있다. 파이노머는 인간 Fyn SH3 도메인으로부터 유래된 작은 결합 단백질(예컨대, 7kDa)이다. 이것은 안정하고 가용성일 수 있고, 이것은 시스테인 잔기 및 이황화 결합이 결여될 수 있다. 파이노머는 항체와 동일한 친화도 및 특이성으로 표적 분자에 결합하도록 조작될 수 있다. 이것은 항체에 기초하여 다중특이적 융합 단백질을 생성하기에 적합하다. 예를 들어, 파이노머는 상이한 구성으로 이중특이적 및 삼중특이적 FynomAb를 생성하기 위해 항체의 N 말단 및/또는 C 말단에 융합될 수 있다. 파이노머는 FACS, Biacore, 및 최적 특성을 갖는 파이노머의 효율적인 선택을 가능하게 하는 세포 기반 검정을 이용하여 스크리닝 기술을 통해 파이노머 라이브러리를 사용하여 선택될 수 있다. 파이노머의 예는 문헌[Grabulovski *et al.*, *J. Biol. Chem.* 282:3196-3204 (2007); Bertschinger *et al.*, *Protein Eng. Des. Sel.* 20:57-68 (2007); Schlatter *et al.*, *MAbs.* 4:497-508 (2011); Banner *et al.*, *Acta. Crystallogr. D. Biol. Crystallogr.* 69(Pt6):1124-1137 (2013); 및 Brack *et al.*, *Mol. Cancer Ther.* 13:2030-2039 (2014)]에 기재되어 있다.
- [0436] 본 명세서에 개시된 항체는 (예컨대, 항체 이중접합체를 형성하기 위해) 하나 초과와 다른 항체에 또한 커플링되거나 접합될 수 있다. 이러한 다른 항체는 타우 내의 상이한 에피토프에 결합할 수 있거나, 상이한 표적 항원에 결합할 수 있다.
- [0437] 항체는 검출 가능한 표지에 의해 또한 커플링될 수 있다. 이러한 항체는, 예를 들어, 알츠하이머병, 다운 증후군, 경증 인지 장애, 원발성 연령-관련 타우병증, 뇌염후 파킨슨증, 외상후 치매 또는 권투선수 치매, 픽병, C형 니만-픽병, 핵상 마비, 전두측두엽 치매, 전측두엽 변성, 은친화성 입자병, 구상 신경교 타우병증, 근위축성 측삭경화증/광의 파킨슨성 치매 복합증, 피질기저핵 변성(CBD), 루이소체 치매, 알츠하이머병의 루이소체 변이체(LBVAD), 만성 외상성 뇌병증(CTE), 구상 신경교 타우병증(GGT), 파킨슨병, 또는 진행성 핵상 마비(PSP)를 진단하기 위해, 및/또는 치료의 효율을 평가하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 항체는 알츠하이머병, 다운 증후군, 경증 인지 장애, 원발성 연령-관련 타우병증, 뇌염후 파킨슨증, 외상후 치매 또는 권투선수 치매, 픽병, C형 니만-픽병, 핵상 마비, 전두측두엽 치매, 전측두엽 변성, 은친화성 입자병, 구상 신경교 타우병증, 근위축성 측삭경화증/광의 파킨슨성 치매 복합증, 피질기저핵 변성(CBD), 루이소체 치매, 알츠하이머병의 루이소체 변이체(LBVAD), 만성 외상성 뇌병증(CTE), 구상 신경교 타우병증(GGT), 파킨슨병, 또는 진행성 핵상 마비(PSP)를 갖거나 이에 감수성인 대상체에서, 또는 이러한 대상체로부터 얻은 적절한 생물학적 샘플에서 이러한 결정을 수행하기에 특히 유용하다. 항체에 커플링되거나 연결될 수 있는 대표적인 검출 가능한 표지는 다양한 효소, 예컨대, 겨자무과산화효소, 알칼리 포스포타제, 베타-갈락토시다제 또는 아세틸콜린에스테라제; 보철 기, 예컨대, 스트렙타비딘/바이오틴 및 아비딘/바이오틴; 형광성 재료, 예컨대, 옴벨리페론, 플루오레세인, 플루오레세인 아이소티오시아나이드, 로다민, 다이클로로트라이아지닐아민 플루오레세인, 단실 클로라이드 또는 피코에리트린; 발광성 재료, 예컨대, 루미놀; 생물발광성 재료, 예컨대, 루시페라제, 루시페린 및 에쿠오린; 방사성 재료, 예컨대, 방사성 은-111, 방사성 은-199, 비스무트²¹³, 요오드(¹³¹I, ¹²⁵I, ¹²³I, ¹²¹I), 탄소(¹⁴C), 황

(⁵S), 트리튬(³H), 인듐(¹¹⁵In, ¹¹³In, ¹¹²In, ¹¹¹In), 테크네튬(⁹⁹Tc), 티튬(²⁰¹Ti), 갈륨(⁶⁸Ga, ⁶⁷Ga), 팔라듐(¹⁰³Pd), 몰리브덴(⁹⁹Mo), 제논(¹³³Xe), 플루오린(¹⁸F), ¹⁵³Sm, ¹⁷⁷Lu, ¹⁵⁹Gd, ¹⁴⁹Pm, ¹⁴⁰La, ¹⁷⁵Yb, ¹⁶⁶Ho, ⁹⁰Y, ⁴⁷Sc, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ¹⁴²Pr, ¹⁰⁵Rh, ⁹⁷Ru, ⁶⁸Ge, ⁵⁷Co, ⁶⁵Zn, ⁸⁵Sr, ³²P, ¹⁵³Gd, ¹⁶⁹Yb, ⁵¹Cr, ⁵⁴Mn, ⁷⁵Se, ¹¹³Sn, 및 ¹¹⁷Tin; 다양한 양성자 방출 단층촬영을 이용하는 양성자 방출 금속; 비방사성 상자성 금속 이온; 및 방사선 표지되거나 특이적 방사성 동위원소에 접합된 분자를 포함한다.

[0438] 항체에 대한 방사성 동위원소의 연결은 종래의 이작용성 킬레이트에 의해 수행될 수 있다. 방사성 은-111 및 방사성 은-199 연결을 위해, 황계 링커를 사용할 수 있다. 문헌[Hazra *et al.*, *Cell Biophys.* 24-25:1-7 (1994)]을 참조한다. 은 방사성 동위원소의 연결은 아스코르브산에 의한 면역글로불린의 환원을 수반할 수 있다. 방사성 동위원소, 예컨대, 111In 및 90Y에 대해, 이브리투모맵 티옥세탄은 사용될 수 있고, 각각 111In-이브리투모맵 티옥세탄 및 90Y-이브리투모맵 티옥세탄을 형성하도록 이러한 동위원소와 반응할 것이다. 문헌[Witzig, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 48 Suppl 1:S91-S95 (2001)]을 참조한다.

[0439] 치료학적 모이어티, 다른 단백질, 다른 항체, 및/또는 검출 가능한 표지는, 직접적으로 또는 간접적으로 중간체(예컨대, 링커)를 통해, 본 발명의 항체에 커플링되거나 접합될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Arnon *et al.*, "Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy," in *Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy*, Reisfeld *et al.* (eds.), pp. 243-56 (Alan R. Liss, Inc. 1985); Hellstrom *et al.*, "Antibodies For Drug Delivery," in *Controlled Drug Delivery* (2nd Ed.), Robinson *et al.* (eds.), pp. 623-53 (Marcel Dekker, Inc. 1987); Thorpe, "Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review," in *Monoclonal Antibodies 84: Biological And Clinical Applications*, Pinchera *et al.* (eds.), pp. 475-506 (1985); "Analysis, Results, And Future Prospective Of The Therapeutic Use Of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy," in *Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy*, Baldwin *et al.* (eds.), pp. 303-16 (Academic Press 1985); 및 Thorpe *et al.*, *Immunol. Rev.*, 62:119-58 (1982)]을 참조한다. 적합한 링커는, 예를 들어, 절단 가능한 및 절단 불가능한 링커를 포함한다. 특이적 프로테아제에 대한 노출 시 산성 또는 환원 조건 하에, 또는 다른 한정된 조건 하에 커플링된 치료학적 모이어티, 단백질, 항체, 및/또는 검출 가능한 표지를 방출하는 상이한 링커를 사용할 수 있다.

[0440] VI. 약제학적 조성물 및 사용 방법

[0441] 예방학적 분야에서, 항체 또는 항체를 유도하는 제제 또는 이를 포함하는 약제학적 조성물은 질환의 적어도 하나의 징후 또는 증상의 위험을 저감시키거나, 이의 중증도를 줄이거나, 이의 발병을 지연시키기에 유효한 요법(투여의 용량, 빈도 및 경로)으로 질환(예컨대, 알츠하이머병)에 감수성이거나, 달리 이의 위험이 있는 환자에게 투여된다. 특히, 이러한 요법은 바람직하게는 타우 또는 포스포-타우 및 뇌에서 이로부터 형성된 쌍 지은 필라멘트를 저해하거나 지연시키고/시키거나, 이의 독성 효과를 저해하거나 지연시키고/시키거나, 행동 결핍의 발생을 저해하거나 지연시키기에 효과적이다. 치료학적 분야에서, 항체 또는 항체를 유도하는 제제는 질환의 적어도 하나의 징후 또는 증상의 추가의 악화를 경감시키거나 적어도 저해하기에 유효한 요법(투여의 용량, 빈도 및 경로)으로 질환(예컨대, 알츠하이머병)에 감수성이거나, 이미 이를 겪는 환자에게 투여된다. 특히, 요법은 바람직하게는 타우, 포스포-타우, 또는 이로부터 형성된 쌍을 이룬 필라멘트의 수준, 연관된 독성 및/또는 행동 결핍의 추가의 증가를 감소시키거나 적어도 저해하기에 효과적이다.

[0442] 요법은 개별 치료된 환자가 본 발명의 방법에 의해 치료되지 않은 필적하는 환자의 대조군 집단에서의 평균 결과보다 더 양호한 결과를 달성하는 경우, 또는 $p < 0.05$ 또는 0.01 또는 심지어 0.001 수준에서 제어된 임상 실험(예컨대, II상, II/III상 또는 III상 실험)에서 대조군 환자에 대해 치료된 환자에서 더 양호한 결과가 입증되는 경우 치료학적으로 또는 예방학적으로 효과적이라고 생각된다.

[0443] 유효 용량은 많은 상이한 인자, 예컨대, 투여의 수단, 표적 부위, 환자의 생리학적 상태, 환자가 ApoE 보유자인지, 환자가 인간 또는 동물인지, 투여되는 다른 약제, 및 치료가 예방학적 또는 치료학적인지에 따라 변한다.

[0444] 항체에 대한 예시적인 투약량 범위는 환자 체중의 약 0.01 내지 60mg/kg, 또는 약 0.1 내지 3mg/kg 또는 0.15 내지 2mg/kg 또는 0.15 내지 1.5mg/kg이다. 항체는 매일, 다른 날짜에, 주마다, 격주로, 달마다, 분기별로 또는 경험 분석에 의해 결정된 임의의 다른 스케줄에 따라 이러한 용량이 투여될 수 있다. 예시적인 치료는, 예를 들어, 적어도 6개월의 연장된 기간에 걸친 다수의 투약량의 투여를 수반한다. 추가적인 예시적인 치료 요법은 2주마다 1회 또는 1개월마다 1회 또는 3개월 내지 6개월마다 1회의 투여를 수반한다.

- [0445] 능동 투여를 위한 제제의 양은 환자당 0.1 내지 500 μ g, 더욱 통상적으로 인간 투여를 위하여 주사당 1 내지 100 또는 1 내지 10 μ g로 달라진다. 주사 타이밍은 하루 1회에서, 년 1회, 10년에 1회까지 상당히 다양할 수 있다. 전형적인 요법은 면역화에 이어서, 시간 간격, 예컨대, 6주 간격 또는 2개월에 부스터 주사로 이루어진다. 또 다른 요법은 면역화에 이어서 1, 2 및 12개월 후 부스터 주사로 이루어진다. 또 다른 요법은 평생 매 2개월마다의 주사를 수반한다. 대안적으로, 부스터 주사는 면역 반응의 모니터링에 의해 나타난 바와 같이 불규칙적인 기준에 의할 수 있다.
- [0446] 항체 또는 항체를 유도하는 제제는 바람직하게는 말초 경로(즉, 투여된 또는 유도된 항체가 뇌에서의 의도된 부위에 도달하도록 혈액 뇌 장벽을 횡단하는 것)를 통해 투여된다. 투여 경로는 국소, 정맥내, 경구, 피하, 동맥내, 두개내, 척추강내, 복강내, 비강내, 눈내, 피부내 또는 근육내를 포함한다. 항체의 투여를 위한 몇몇 경로는 정맥내 및 피하이다. 능동 면역화를 위한 몇몇 경로는 피하 및 근육내이다. 주사의 이 유형은 팔 또는 다리 근육에서 가장 전형적으로 수행된다. 몇몇 방법에서, 물질은 침착물이 축적되는 특정한 조직에 직접적으로, 예를 들어, 두개내 주사에 의해 주사된다.
- [0447] 비경구 투여를 위한 약제학적 조성물은 바람직하게는 무균이고, 실질적으로 등장성이고, GMP 조건 하에 제조된다. 약제학적 조성물은 단위 제형(즉, 단일 투여를 위한 투약량)으로 제공될 수 있다. 약제학적 조성물은 하나 초과의 생리학적으로 허용 가능한 담체, 희석제, 부형제 또는 보조제를 사용하여 제제화될 수 있다. 제제는 선택된 투여의 경로에 따라 달라진다. 주사를 위해, 항체는 수성 용액 중에, 바람직하게는 생리학적으로 상용성인 완충제, 예컨대, 행크 용액, 링거액 또는 생리학적 식염수 또는 (주사의 부위에서 불편함을 감소시키기 위한) 아세트이트 완충제 중에 제제화될 수 있다. 용액은 제제화제, 예컨대, 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제를 함유할 수 있다. 대안적으로, 항체는 사용 전에 적합한 비히클, 예를 들어, 무균 발열원 비함유 물과의 구성을 위한 동결건조 형태일 수 있다.
- [0448] 본 요법은 치료되는 질환의 치료 또는 예방에서 효과적인 또 다른 물질과 조합되어 투여될 수 있다. 예를 들어, 알츠하이머병의 경우에, 본 요법은 A β 에 대한 면역치료제(WO/2000/072880), 콜린에스터라제 저해제 또는 메만틴 또는 파킨슨병의 경우에 알파 시누클레인에 대한 면역치료제(WO/2008/103472), 레보도파, 도파민 작용제, COMT 저해제, MAO-B 저해제, 아만타딘 또는 항콜린제와 조합될 수 있다.
- [0449] 항체는 추가의 악화의 발병을 지연시키거나 이의 중증도를 감소시키거나 이를 저해하고/하거나, 치료되는 장애의 적어도 하나의 징후 또는 증상을 경감시키는 투약량, 투여의 경로 및 투여의 빈도를 의미하는 유효한 요법으로 투여된다. 환자가 이미 장애를 겪는 경우, 요법은 치료학적으로 유효한 요법이라 칭해질 수 있다. 환자가 일반 집단에 비해 장애의 상승된 위험이 있지만, 아직 증상을 겪지 않는 경우, 요법은 예방학적으로 유효한 요법이라 칭해질 수 있다. 몇몇 경우에, 치료학적 또는 예방학적 효율은 역사적 대조군에 대한 개별 환자에서 관찰되거나, 동일한 환자에서 과거 경험될 수 있다. 다른 경우에, 치료학적 또는 예방학적 효율은 비치료된 환자의 대조군 집단에 비해 치료된 환자의 집단에서 전임상 또는 임상 실험에서 입증될 수 있다.
- [0450] 항체에 대한 예시적인 투약량은 0.1 내지 60mg/kg(예컨대, 0.5, 3, 10, 30 또는 60mg/kg), 또는 0.5 내지 5mg/kg(체중)(예컨대, 0.5, 1, 2, 3, 4 또는 5mg/kg) 또는 고정된 투약량으로서 10 내지 4000mg 또는 10 내지 1500mg이다. 투약량은 다른 인자 중에서 환자의 컨디션 및 있다면 이전의 치료에 대한 반응, 치료가 예방학적 또는 치료학적인지 및 장애가 급성 또는 만성인지에 따라 달라진다.
- [0451] 투여는 비경구, 정맥내, 경구, 피하, 동맥내, 두개내, 척추강내, 복강내, 국소, 비강내 또는 근육내일 수 있다. 몇몇 항체는 정맥내 또는 피하 투여에 의해 전신 순환으로 투여될 수 있다. 정맥내 투여는, 예를 들어, 30분 내지 90분과 같은 기간에 걸쳐 점적주사에 의할 수 있다.
- [0452] 투여의 빈도는 다른 인자 중에서 순환 중인 항체의 반감기, 환자의 컨디션 및 투여의 경로에 따라 달라진다. 빈도는 환자의 컨디션 또는 치료되는 장애의 진행의 변화에 반응하여 매일, 주마다, 달마다, 분기별로 또는 불규칙적인 간격일 수 있다. 정맥내 투여를 위한 예시적인 빈도는 치료의 연속 과정에 걸쳐 주마다와 분기마다 사이이지만, 더한 또는 덜한 빈도 투약이 또한 가능하다. 피하 투여를 위해, 예시적인 투약 빈도는 매일 내지 개월마다이지만, 더한 또는 덜한 빈도 투약이 또한 가능하다.
- [0453] 투여되는 투약량의 수는 장애가 급성 또는 만성인지 및 치료에 대한 장애의 반응에 따라 달라진다. 급성 장애 또는 만성 장애의 급성 악화를 위해, 1 용량 내지 10 용량이 대개 충분하다. 때때로, 선택적으로 분할된 형태의 단일 볼루스 용량은 급성 장애 또는 만성 장애의 급성 악화에 충분하다. 치료는 급성 장애 또는 급성 악화의 재발에 대해 반복될 수 있다. 만성 장애의 경우, 항체는 적어도 1년, 5년 또는 10년, 또는 환자의 삶 동안 규칙적

인 간격으로, 예를 들어, 주마다, 격주로, 달마다, 분기별로, 6개월마다 투여될 수 있다.

[0454] **A. 진단학 및 모니터링 방법**

[0455] 생체내 영상화, 진단학적 방법 및 면역치료의 최적화

[0456] 본 발명은 환자에서 타우 단백질 침착물(예컨대, 신경섬유 매듭 및 타우 포함)을 생체내 영상화하는 방법을 제공한다. 해당 방법은 시약, 예컨대, 타우(예컨대, 마우스, 인간화, 키메라 또는 베니어 9F5, 10C12, 2D11, 12C4, 17C12 또는 14H3 항체)에 결합하는 항체를 환자에게 투여하고, 이어서 결합된 후에 제제를 검출함으로써 작용한다. 아미노산 잔기 QIVYK(서열번호 57), EIVYKSP(서열번호 58), EIVYKS(서열번호 277), 또는 (Q/E)IVYK(S/P)(서열번호 56) 내에서 에피토프에서 타우에 특이적으로 결합하는 항체가 사용될 수 있다. 몇몇 방법에서, 항체는 아미노산 잔기 QIVYK(서열번호 57), EIVYKSP(서열번호 58), EIVYKS(서열번호 277), 또는 (Q/E)IVYK(S/P)(서열번호 56) 내에 에피토프로 이루어진 펩타이드에 결합한다. 투여된 항체에 대한 청소 반응(clearing response)은 전장 불변 영역, 예컨대, Fab를 결합하는 항체 단편을 사용함으로써 회피되거나 저감될 수 있다. 몇몇 방법에서, 동일한 항체는 치료 시약 및 진단 시약 둘 다로서 역할할 수 있다.

[0457] 진단 시약은 환자의 신체에 정맥내 주사에 의해, 또는 두개내 주사에 의해 또는 두개골을 통해 구멍을 뚫음으로써 뇌에 직접적으로 투여될 수 있다. 시약의 투약량은 치료 방법에 대해서 동일한 범위 내이어야 한다. 전형적으로, 시약은 표지되지만, 몇몇 방법에서, 타우에 대한 친화도를 갖는 1차 시약은 비표지되고, 2차 표지 물질은 1차 시약에 결합하도록 사용된다. 표지의 선택은 검출의 수단에 따라 달라진다. 예를 들어, 형광성 표지는 광학 검출에 적합하다. 방사성 표지의 사용은 수술 중재 없이 단층촬영 검출에 적합하다. 방사성 표지는 양성자 방출 단층촬영(PET) 또는 단일 광자 방출 컴퓨터 단층촬영(SPECT)을 이용하여 또한 검출될 수 있다.

[0458] 타우 단백질 침착물의 생체내 영상화의 방법은 타우병증, 예컨대, 알츠하이머병, 전측두엽 변성, 진행성 핵상 마비 및 픽병, 또는 이러한 질환에 대한 감수성을 진단하거나, 이들의 진단을 확인하기 위해 유용하다. 예를 들어, 상기 방법은 치매의 증상을 제시하는 환자에서 사용될 수 있다. 환자가 비정상 신경섬유 매듭을 갖는 경우, 환자는 아마도 알츠하이머병을 겪는다. 대안적으로, 환자가 비정상 타우 포함을 갖는 경우, 포함의 위치에 따라, 환자는 전측두엽 변성을 겪을 수 있다. 상기 방법은 무증상성 환자에서 또한 이용될 수 있다. 비정상 타우 단백질 침착물의 존재는 미래의 증상성 질환의 감수성을 나타낸다. 상기 방법은 타우-관련 질환으로 이전에 진단된 환자에서 질환 진행 및/또는 치료에 대한 반응을 모니터링하기에 또한 유용하다.

[0459] 진단은 대응하는 기준치 값에 표지된 유전좌위의 수, 크기 및/또는 강도를 비교함으로써 수행될 수 있다. 기준치 값은 이환된 개체의 집단에서 평균 수준을 나타낼 수 있다. 기준치 값은 동일한 환자에서 결정된 이전의 수준을 또한 나타낼 수 있다. 예를 들어, 기준치 값은 타우 면역치료 치료를 시작하기 전에 환자에서 결정될 수 있고, 측정된 값은 이후 기준치 값과 비교될 수 있다. 기준치에 대한 값의 감소는 치료에 대한 양성 반응을 신호화한다.

[0460] 몇몇 환자에서, 타우병증의 진단은 PET 스캔을 수행함으로써 도와질 수 있다. PET 스캔은 예를 들어, 종래의 PET 영상화기 및 보조제 장비를 사용하여 수행될 수 있다. 스캔은 전형적으로 일반적으로 타우 단백질 침착물과 연관된 것으로 공지된 뇌의 하나 초과 영역 및 있다면 아주 적은 침착물이 대조군으로서 작용하도록 일반적으로 존재하는 하나 초과 영역을 포함한다.

[0461] PET 스캔에서 검출된 신호는 다차원 영상으로 표시될 수 있다. 다차원 영상은 뇌에 걸친 단면을 나타내는 2차원, 3차원 뇌를 나타내는 3차원 또는 시간에 걸쳐 3차원 뇌의 변화를 나타내는 4차원일 수 있다. 색상 스케일은 상이한 양의 표지 및 추론에 의해, 검출된 타우 단백질 침착물을 나타내는 상이한 색상과 사용된다. 스캔의 결과는 또한 숫자로 제시될 수 있고, 숫자는 검출된 표지의 양 및 결과적으로 타우 단백질 침착물의 양에 관한 것이다. 특정한 타우병증(예컨대, 알츠하이머병)에 대한 침착물과 연관된 것으로 공지된 뇌의 영역에 존재하는 표지는, 이전의 영역 내의 침착물의 정도를 나타내는 비율을 제공하기 위해, 침착물과 연관되지 않은 것으로 공지된 영역에 존재하는 표지와 비교될 수 있다. 동일한 방사선 표지된 리간드의 경우, 이러한 비율은 상이한 환자 사이의 타우 단백질 침착물의 필적하는 측정치 및 이의 변화를 제공한다.

[0462] 몇몇 방법에서, PET 스캔은 MRI 또는 CAT 스캔과 동일한 환자 방문에서 또는 이와 동시에 수행된다. MRI 또는 CAT 스캔은 PET 스캔보다 뇌의 더 해부학적 상세내용을 제공한다. 그러나, PET 스캔으로부터의 영상은 MRI 또는 CAT 스캔 영상에서 더 정확히 중첩될 수 있어서, 뇌에서의 해부학적 구조에 대해 PET 리간드 및 추론에 의해 타우 침착물의 위치를 나타낸다. 몇몇 기계는 영상의 중첩을 수월하게 하는 스캔 사이에 환자 변경 위치 없이 PET 스캐닝 및 MRI 또는 CAT 스캐닝 둘 다를 수행할 수 있다.

- [0463] 적합한 PET 리간드는 본 발명의 방사선 표지된 항체(예컨대, 마우스, 인간화, 키메라 또는 베니어 9F5, 10C12, 2D11, 12C4, 17C12 또는 14H3 항체)를 포함한다. 사용된 방사성 동위원소는, 예를 들어, C^{11} , N^{13} , O^{15} , F^{18} 또는 I^{123} 일 수 있다. PET 리간드를 투여하는 것과 스캔을 수행하는 것 사이의 간격은 PET 리간드 및 특히 뇌의 흡수 및 청소의 이의 속도, 및 이의 방사선 표지의 반감기에 따라 달라질 수 있다.
- [0464] PET 스캔은 무증상성 환자에서 또는 경증 인지 장애의 증상을 갖지만, 타우병증으로 아직 진단되지 않지만, 타우병증을 발생시킬 상승된 위험이 있는 환자에서 예방학적 측정치로서 또한 수행될 수 있다. 무증상성 환자의 경우, 스캔은 가족 병력, 유전적 또는 생화학적 위험 인자, 또는 성숙 나이 때문에 타우병증의 상승된 위험이 있는 것으로 생각되는 개체에 대해 특히 유용하다. 예방학적 스캔은 예를 들어, 45세 내지 75세의 환자에서 시작할 수 있다. 몇몇 환자에서, 제1 스캔은 50세에 수행된다.
- [0465] 예방학적 스캔은 예를 들어, 6개월 내지 10년, 바람직하게는 1년 내지 5년의 간격으로 수행될 수 있다. 몇몇 환자에서, 예방학적 스캔은 매년 수행된다. 예방학적 조치로서 수행된 PET 스캔이 타우 단백질 침착물의 비정상적으로 높은 수준을 나타내는 경우, 면역치료를 시작될 수 있고, 후속하는 PET 스캔은 타우병증으로 진단된 환자에서처럼 수행될 수 있다. 예방학적 조치로서 수행된 PET 스캔이 정상 수준 내의 타우 단백질 침착물의 수준을 나타내는 경우, 추가의 PET 스캔은 전에처럼 또는 타우병증 또는 경증 인지 장애의 징후 및 증상의 출현에 반응하여 6개월 내지 10년, 바람직하게는 1년 내지 5년의 간격으로 수행될 수 있다. 타우 단백질 침착물의 상기 정상 수준이 검출되는 경우 또는 검출될 때 예방학적 스캔을 타우 지시된 면역치료의 투여와 조합함으로써, 타우 단백질 침착물의 수준은 정상 수준으로 감소하거나 이에 가까워지거나, 더 증가하는 것이 저해될 수 있고, 환자는 예방학적 스캔 및 타우 지시된 면역치료를 받지 않는 경우보다 더 긴 기간(예컨대, 적어도 5년, 10년, 15년 또는 20년, 또는 환자의 삶의 나머지 동안) 동안 타우병증 없이 남을 수 있다.
- [0466] 타우 단백질 침착물의 정상 수준은 특정한 타우병증(예컨대, 알츠하이머병)으로 진단되지 않고, 이러한 질환을 발생시킬 상승된 위험이 있는 것으로 생각되지 않는 일반 집단에서의 개체의 대표적인 샘플(예컨대, 50세 미만의 무질환 개체의 대표적인 샘플)의 뇌에서 신경섬유 매듭의 양 또는 타우 포함에 의해 결정될 수 있다. 대안적으로, 타우 단백질 침착물이 발생하는 것으로 공지된 뇌의 영역에서의 본 방법에 따른 PET 신호가 이러한 침착물이 보통 발생하지 않는 것으로 공지된 뇌의 영역으로부터의 신호로부터 (측정의 정확성 내에) 상이하지 않는 경우, 정상 수준은 개인 환자에서 인식될 수 있다. 개체에서의 상승된 수준은 (예컨대, 표준 편차의 평균 및 변동 밖의) 정상 수준에 대한 비교에 의해 또는 단순히 침착물과 연관된 것으로 공지되지 않은 영역과 비교하여 타우 단백질 침착물과 연관된 뇌의 영역에서의 실험 오차를 넘은 상승된 신호로부터 인식될 수 있다. 개체 및 집단에서의 타우 단백질 침착물의 수준을 비교할 목적으로, 타우 단백질 침착물은 바람직하게는 뇌의 동일한 영역(들)에서 결정되어야 하고, 이 영역은 특정한 타우병증(예컨대, 알츠하이머병)과 연관된 타우 단백질 침착물이 형성하는 것으로 공지된 적어도 하나의 영역을 포함한다. 타우 단백질 침착물의 상승한 수준을 갖는 환자는 면역치료를 시작하는 것에 대한 후보이다.
- [0467] 면역치료를 시작한 후, 타우 단백질 침착물의 수준의 감소는 치료가 목적하는 효과를 갖는다는 표시로서 처음에 보일 수 있다. 관찰된 감소는, 예를 들어, 기준치 값의 1% 내지 100%, 1% 내지 50% 또는 1% 내지 25%의 범위일 수 있다. 이러한 효과는 침착물이 형성하는 것으로 공지된 뇌의 하나 초과 영역에서 측정될 수 있거나, 이러한 영역의 평균으로부터 측정될 수 있다. 치료의 전체 효과는, 달리 평균 비치료된 환자에서 발생하는, 타우 단백질 침착물에서의 증가로 기준치에 대한 백분율 감소를 추가함으로써 근사치화될 수 있다.
- [0468] 타우 단백질 침착물에서의 대략 일정한 수준 또는 심지어 작은 증가에서의 타우 단백질 침착물의 유지는 또한 준최적 반응에도 불구하고 치료에 대한 반응의 표시일 수 있다. 이러한 반응은, 면역치료가 타우 단백질 침착물의 추가의 증가를 저해하는 데 있어서 효과를 갖는지를 결정하기 위해, 치료를 받지 않는 특정한 타우병증(예컨대, 알츠하이머병)을 갖는 환자에서 타우 단백질 침착물의 수준의 시간 경과와 비교될 수 있다.
- [0469] 타우 단백질 침착물에서의 변경의 모니터링은 치료에 반응하여 면역치료 또는 다른 치료 요법의 조정을 허용한다. PET 모니터링은 치료에 대한 반응의 성질 및 정도의 표시를 제공한다. 이어서, 치료를 조정할지에 결정이 이루어질 수 있고, 목적하는 경우 치료는 PET 모니터링에 반응하여 조정될 수 있다. 따라서, PET 모니터링은 다른 바이오마커, MRI 또는 인지 측정치가 검출 가능하게 반응하기 전에 타우 지시된 면역치료 또는 다른 치료 요법이 조정되게 한다. 상당한 변경은 기준에 대한 치료 후 매개변수의 값의 비교가 치료가 유리한 효과를 발생시키거나 발생시키지 않는다는 약간의 증거를 제공한다는 것을 의미한다. 몇몇 경우에, 환자에서의 매개변수의 값의 변경은 자체가 치료가 유리한 효과를 발생시키거나 발생시키지 않는다는 증거를 제공한다. 다른 경우에, 환

자에서의, 있다면 값의 변경은 면역치료를 받지 않은 환자의 대표적인 대조군 집단에서의, 있다면, 값의 변경과 비교된다. 대조군 환자에서의 정상 반응으로부터 특정한 환자에서의 반응의 차이(예컨대, 표준 편차의 평균과 변동)는 또한 면역치료 요법이 환자에서의 유리한 효과를 달성하거나 달성하지 않는다는 증거를 제공할 수 있다.

[0470] 몇몇 환자에서, 모니터링은 타우 단백질 침착물에서의 검출 가능한 감소를 나타내지만, 타우 단백질 침착물의 그 수준은 정상보다 높게 있다. 이러한 환자에서, 허용 가능한 부작용이 있는 경우, 치료 요법은, 이미 최대 추천된 용량에 있지 않더라도, 투여의 빈도 및/또는 용량이거나 심지어 증가되면서 계속될 수 있다.

[0471] 모니터링이 환자에서의 타우 단백질 침착물의 수준이 타우 단백질 침착물의 정상 또는 거의 정상인 수준으로 이미 감소한다는 것을 나타내는 경우, 면역치료 요법은 유도의 것(즉, 타우 단백질 침착물의 수준을 감소시키는)으로부터 유지의 것(즉, 대략 일정한 수준에서 타우 단백질 침착물을 유지시키는)으로 조정될 수 있다. 이러한 요법은 면역치료를 투여하는 것의 용량 및 또는 빈도를 감소시킴으로써 영향을 받을 수 있다.

[0472] 다른 환자에서, 모니터링은 면역치료가 약간의 유리한 효과, 그러나 준최적 효과를 갖는다는 것을 나타낼 수 있다. 최적 효과는 치료를 시작한 후 소정의 시점에 면역치료를 겪은 타우병증 환자의 대표적인 샘플이 경험하는 (타우 단백질 침착물이 형성한다고 공지된 전체 뇌 또는 이의 대표적인 영역(들)에 걸쳐 측정되거나 계산된) 타우 단백질 침착물에서의 변화의 상부 절반 또는 사분위수 내의 타우 단백질 침착물의 수준에서의 백분율 감소로 정의될 수 있다. 더 작은 감소를 경험하는 환자 또는 타우 단백질 침착물이 일정하게 있거나, (예컨대, 면역치료가 투여되지 않은 환자의 대조군 그룹으로부터 추론된 바와 같은) 면역치료의 부재 하에 예상된 것보다 더 적은 정도이지만 심지어 증가하는 환자는 양성이지만 준최적 반응을 경험하는 것으로 분류될 수 있다. 이러한 환자는 선택적으로 물질의 투여의 용량 및 또는 빈도가 증가하는 요법의 조정으로 처리될 수 있다.

[0473] 몇몇 환자에서, 타우 단백질 침착물은 면역치료를 받지 않는 환자에서 타우 침착물에서 유사하거나 더 높은 방식으로 증가할 수 있다. 이러한 증가가 18개월 또는 2년과 같은 시간의 기간에 걸쳐 지속하는 경우, 물질의 빈도 또는 용량에서의 임의의 증가 후에도, 면역치료는 원해지는 경우 다른 치료를 위하여 중단될 수 있다.

[0474] 타우병증에 대한 치료를 진단하고, 모니터링하고, 조정하기 위한 이전 설명은 PET 스캔을 이용하는 것에 주로 초점을 둔다. 그러나, 본 발명의 타우 항체(예컨대, 마우스, 인간화, 키메라 또는 베니어 9F5, 10C12, 2D11, 12C4, 17C12 또는 14H3 항체)의 사용에 순응하는 타우 단백질 침착물을 가시화하고/하거나 측정하기 위한 임의의 다른 기법은 이러한 방법을 수행하기 위해 PET 스캔 대신에 사용될 수 있다.

[0475] 타우와 연관된 질환을 겪거나 이에 감수성인 환자에서 타우에 대한 면역 반응을 검출하는 방법이 또한 제공된다. 상기 방법은 본 명세서에서 제공되는 물질에 의한 치료학적 및 예방학적 치료의 과정을 모니터링하기 위해 사용된다. 수동 면역화 후 항체 프로파일은 전형적으로 항체 농도에서의 즉각적인 피크, 이어서 지수 감퇴를 보여준다. 추가의 용량 없이, 감퇴는 투여된 항체의 반감기에 따라 수일 내지 수개월의 기간 내에 전치료 수준에 접근한다. 예를 들어, 몇몇 인간 항체의 반감기는 20일의 차수이다.

[0476] 몇몇 방법에서, 대상체에서의 타우에 대한 항체의 기준치 측정은 투여 전에 이루어지고, 제2 측정은 피크 항체 수준을 결정하도록 이후 곧 이루어지고, 하나 초과와 추가의 측정은 항체 수준의 감퇴를 모니터링하도록 간격으로 이루어진다. 항체의 수준이 기준치 또는 기준치보다 낮은 피크의 미리 결정된 백분율(예컨대, 50%, 25% 또는 10%)로 감소할 때, 항체의 추가의 용량의 투여가 투여된다. 몇몇 방법에서, 피크 또는 배경보다 낮은 후속하는 측정된 수준은 다른 대상체에서의 유리한 예방학적 또는 치료학적 치료 요법을 구성하도록 이전에 결정된 기준 수준과 비교된다. 측정된 항체 수준이 기준 수준보다 상당히 적은(예컨대, 치료로부터 이익을 얻는 대상체의 집단에서의 기준 값의 1 또는 바람직하게는 2의 표준 편차를 뺀 평균보다 적은) 경우, 항체의 추가적인 용량의 투여는 표시된다.

[0477] 예를 들어, 대상체로부터의 샘플에서 타우를 측정함으로써 또는 대상체에서의 타우의 생체내 영상화에 의해 대상체에서 타우를 검출하는 방법이 또한 제공된다. 이러한 방법은 타우와 연관된 질환의 진단, 또는 이에 대한 감수성을 진단하거나 확인하는 데 유용하다. 상기 방법은 또한 무증상성 대상체에서 사용될 수 있다. 타우의 존재는 미래의 증상성 질환에 대한 감수성을 나타낸다. 상기 방법은 또한 알츠하이머병, 다운 증후군, 경증 인지 장애, 원발성 연령-관련 타우병증, 뇌염 후 파킨슨증, 외상 후 치매 또는 권투선수 치매, 픽병, C형 니만-픽병, 핵상 마비, 전두측두엽 치매, 전측두엽 변성, 은친화성 입자병, 구상 신경교 타우병증, 근위축성 축삭경화증/광의 파킨슨성 치매 복합증, 피질기저핵 변성(CBD), 루이소체 치매, 알츠하이머병의 루이소체 변이체(LBVAD), 만성 외상성 뇌병증(CTE), 구상 신경교 타우병증(GGT), 파킨슨병, 또는 진행성 핵상 마비(PSP)에 의해 이전에 진

단된 대상체에서의 질환 진행 및/또는 치료에 대한 반응을 모니터링하기에 유용하다.

[0478] 알츠하이머병, 다운 증후군, 경증 인지 장애, 원발성 연령-관련 타우병증, 뇌염후 파킨슨증, 외상후 치매 또는 권투선수 치매, 픽병, C형 니만-픽병, 핵상 마비, 전두측두엽 치매, 전측두엽 변성, 은친화성 입자병, 구상 신경교 타우병증, 근위축성 측삭경화증/광의 파킨슨성 치매 복합증, 피질기저핵 변성(CBD), 루이소체 치매, 알츠하이머병의 루이소체 변이체(LBVAD), 만성 외상성 뇌병증(CTE), 구상 신경교 타우병증(GGT), 파킨슨병, 또는 진행성 핵상 마비(PSP)를 갖거나, 이를 갖는 것으로 의심되거나 이를 가질 위험이 있는 대상체로부터 얻은 생물학적 샘플은 타우의 존재를 평가하기 위해 본 명세서에 개시된 항체와 접촉될 수 있다. 예를 들어, 이러한 대상체에서의 타우의 수준은 건강한 대상체에 존재하는 것과 비교될 수 있다. 대안적으로, 질환에 대한 치료를 받는 이러한 대상체에서의 타우의 수준은 알츠하이머병, 다운 증후군, 경증 인지 장애, 원발성 연령-관련 타우병증, 뇌염후 파킨슨증, 외상후 치매 또는 권투선수 치매, 픽병, C형 니만-픽병, 핵상 마비, 전두측두엽 치매, 전측두엽 변성, 은친화성 입자병, 구상 신경교 타우병증, 근위축성 측삭경화증/광의 파킨슨성 치매 복합증, 피질기저핵 변성(CBD), 루이소체 치매, 알츠하이머병의 루이소체 변이체(LBVAD), 만성 외상성 뇌병증(CTE), 구상 신경교 타우병증(GGT), 파킨슨병, 또는 진행성 핵상 마비(PSP)에 의해 치료되지 않는 대상체의 것과 비교될 수 있다. 몇몇 이러한 시험은 이러한 대상체로부터 얻은 조직의 생검을 수반한다. ELISA 검정은 또한 예를 들어, 유체 샘플에서 타우를 측정하기 위한 유용한 방법일 수 있다.

[0479] VII. 키트

[0480] 본 발명은 본 명세서에 개시된 항체 및 관련 자료, 예컨대, 사용에 대한 지시(예컨대, 패키지 인서트)를 포함하는 키트(예컨대, 용기)를 추가로 제공한다. 사용에 대한 지시는, 예를 들어, 항체의 투여에 대한 지시 및 선택적으로 하나 초과의 추가적인 물질을 함유할 수 있다. 항체의 용기는 단위 용량, 벌크 패키지(예컨대, 다중 용량 패키지), 또는 아단위 용량일 수 있다.

[0481] 패키지 인서트는 적응증, 사용, 투약량, 투여, 이러한 치료학적 생성물의 사용에 관한 금기 및/또는 경고에 대한 정보를 함유하는 치료학적 제품의 상업용 패키지에 습관적으로 포함된 지시를 의미한다.

[0482] 키트는 약제학적으로 허용 가능한 완충제, 예컨대, 정균성 주사용수(BWFI), 포스페이트 완충 식염수, 링거액 및 텍스트로스 용액을 포함하는 제2 용기를 또한 포함할 수 있다. 이것은 다른 완충제, 희석제, 필터, 침 및 주사기를 포함하는 상업적 및 사용자 관점으로부터 바람직한 다른 재료를 또한 포함할 수 있다.

[0483] VIII. 기타 용도

[0484] 항체는 임상 진단 또는 치료의 맥락에서 또는 조사에서 타우 또는 이의 단편을 검출하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 항체는 생물학적 샘플이 타우 침착물을 포함한다는 표시로서 생물학적 샘플에서 타우의 존재를 검출하도록 사용될 수 있다. 생물학적 샘플에 대한 항체의 결합은 대조군 샘플에 대한 항체의 결합과 비교될 수 있다. 대조군 샘플 및 생물학적 샘플은 동일한 조직 기원의 세포를 포함할 수 있다. 대조군 샘플 및 생물학적 샘플은 동일한 개체 또는 상이한 개체로부터 동일한 경우에 또는 상이한 경우에 얻어질 수 있다. 목적하는 경우, 다수의 생물학적 샘플 및 다수의 대조군 샘플은 샘플 사이의 차이와 독립적으로 랜덤 변동에 대해 보호하도록 다수의 경우에 평가된다. 생물학적 샘플(들)에 대한 항체 결합(즉, 타우의 존재)이 대조군 샘플(들)에 대한 항체 결합에 비해 증가하거나 감소하거나 동일한지를 결정하기 위해 생물학적 샘플(들)과 대조군 샘플(들) 사이에 직접적인 비교가 이후 이루어질 수 있다. 대조군 샘플(들)에 비해 생물학적 샘플(들)에 대한 항체의 증가된 결합은 생물학적 샘플(들)에서의 타우의 존재를 나타낸다. 몇몇 경우에, 증가된 항체 결합은 통계학적으로 유의미하다. 선택적으로, 생물학적 샘플에 대한 항체 결합은 대조군 샘플에 대한 항체 결합보다 적어도 1.5배, 2배, 3배, 4배, 5배, 10배, 20배 또는 100배 더 높다.

[0485] 또한, 항체는 알츠하이머병, 다운 증후군, 경증 인지 장애, 원발성 연령-관련 타우병증, 뇌염후 파킨슨증, 외상후 치매 또는 권투선수 치매, 픽병, C형 니만-픽병, 핵상 마비, 전두측두엽 치매, 전측두엽 변성, 은친화성 입자병, 구상 신경교 타우병증, 근위축성 측삭경화증/광의 파킨슨성 치매 복합증, 피질기저핵 변성(CBD), 루이소체 치매, 알츠하이머병의 루이소체 변이체(LBVAD), 만성 외상성 뇌병증(CTE), 구상 신경교 타우병증(GGT), 파킨슨병, 또는 진행성 핵상 마비(PSP)로 진단된 환자를 치료하기 위해 사용되는 치료제의 효율을 모니터링하고 평가하도록 생물학적 샘플에서 타우의 존재를 검출하도록 사용될 수 있다. 알츠하이머병, 다운 증후군, 경증 인지 장애, 원발성 연령-관련 타우병증, 뇌염후 파킨슨증, 외상후 치매 또는 권투선수 치매, 픽병, C형 니만-픽병, 핵상 마비, 전두측두엽 치매, 전측두엽 변성, 은친화성 입자병, 구상 신경교 타우병증, 근위축성 측삭경화증/광의 파킨슨성 치매 복합증, 피질기저핵 변성(CBD), 루이소체 치매, 알츠하이머병의 루이소체 변이체(LBVAD), 만

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

[0486] 항체는 타우 또는 이의 단편의 검출에서 실험실 조사를 위해 조사 시약으로서 또한 사용될 수 있다. 이러한 용도에서, 항체는 형광성 분자, 스핀 표지된 분자, 효소 또는 방사성 동위원소에 의해 표지될 수 있고, 검출 검정을 수행하기 위해 모든 필요한 시약과 함께 키트의 형태로 제공될 수 있다. 항체는, 예를 들어, 친화도 크로마토그래피에 의해 타우 또는 타우의 결합 파트너를 정제하도록 또한 사용될 수 있다.

[0487] 상기 및 하기 인용된 모든 특허 출원, 웹사이트, 다른 공보, 수탁번호 등은, 각각의 개별 항목이 구체적으로 및 개별적으로 참고로 이렇게 포함된 것으로 표시된 것과 동일한 정도로, 모든 목적을 위해 그 전문이 참조에 의해 인용된다. 서열의 상이한 버전이 상이한 때에 수탁번호와 연관되는 경우, 본 출원의 유효 출원일에 수탁번호와 연관된 버전이 의도된다. 유효 출원일은 적용 가능한 경우 실제 출원일 또는 수탁번호를 칭하는 우선권 출원의 출원일 중 이른 것을 의미한다. 마찬가지로, 상이한 때에 공보, 웹사이트 등의 상이한 버전이 공개되는 경우, 출원의 유효 출원일에 가장 최근에 공개된 버전이 달리 표시되지 않는 한 의도된다. 본 발명의 임의의 특징, 단계, 부재, 실시형태 또는 양상은 구체적으로 달리 표시되지 않는 한 임의의 다른 것과 조합되어 사용될 수 있다. 본 발명이 명확성 및 이해의 목적을 위해 예시 및 예로 약간 자세히 기재되어 있지만, 소정의 변경 및 변형이 첨부된 청구항의 범위 내에 실행될 수 있다는 것이 명확할 것이다.

[0488] **실시예**

[0489] **실시예 1.** 타우 단클론성 항체의 식별 및 스크리닝

[0490] 면역화는 P301S 돌연변이를 함유하는 재조합 N 말단으로 His 태그화된 383 a.a. 인간 타우(4R0N)[면역원 A] 또는 N 말단 His-태그가 결여된 P301S 돌연변이를 함유하는 재조합 383 a.a. 인간 타우(4R0N)[면역원 B]에 의해 수행되었다. 면역원을 RIBI 애주버트 중에 유화시켰다.

[0491] 5주령의 암컷 A/J 마우스를 0일에 25 μ g의 면역원 A, 및 각각 7일, 14일, 21일, 27일, 34일, 48일 및 55일에 10 μ g의 면역원 A에 의해 복강내로 면역화하였다. 항체 10C12의 경우에, 43일에, 마우스를 채혈하고 면역원 A에 대해 역가측정하였다. 가장 높은 역가를 가진 동물을 54일에 복강내로 1/2 및 정맥내로 1/2 전달된 50 μ g의 면역원 A의 말단 면역화에 의해 부스팅하였다.

[0492] 항체 9F5, 17C12, 2D11, 14H3 및 12C4의 경우에, 동물을 62일에 추가의 10 μ g의 면역원 A 및 76일 및 90일에 10 μ g의 면역원 B로 면역화시켰다. 43일 및 98일에, 마우스를 채혈하고 면역원 A에 대해서 역가측정하였다. 가장 높은 역가를 가진 동물을 101일에 복강내로 1/2 및 정맥내로 1/2 전달된 50 μ g의 면역원 B의 말단 면역화에 의해

부스팅하였다. 모든 항체에 대해서, 융합된 하이브리도마를 두 면역원에 대해서 ELISA를 통해서 스크리닝하였다.

[0493] 형광 활성화 세포 분류(FACS)를 이용하는 내재화 검정은 타우의 뉴런 내재화를 차단하는 각종 항체의 능력을 평가하기 위하여 수행하였다. 내재화를 차단하는 항체는 마찬가지로 타우의 전달을 차단할 것이다. pHrodo-표지된 타우 P301L 가용성 올리고머($1.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 최종 농도)를 세포 배양 배지에서 항-타우 항체(용량 적정: $80 \mu\text{g}/\text{ml}$ 출발 농도에 이어서 4배 연속 희석)로 실온에서 30분 동안 예비 인큐베이션하였다. 이어서, 타우/항체 혼합물을 $500,000$ 세포/ ml 최종 농도에서 B103 신경아세포종 세포주에 첨가하고, 조직 배양 인큐베이터($5\% \text{CO}_2$)에서 37°C 에서 3 내지 4시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 세포를 배양 배지로 3회 세척하고 나서, 10분 배양 배지 인큐베이션을 행하고, FACS 완충제(PBS 중 $1\% \text{FBS}$)로 2회 세척하였다. 세포를 $100 \mu\text{l}$ FACS 완충제에 재현탁시키고, 텍사스 레드(Texas red) 평균 형광 강도를 FACS LSR II에 의해 측정하였다. pHrodo로부터의 텍사스 레드 형광은 내재화시 엔도라이소좀 격막과 연관된 낮은 pH에 의해 활성화된다. FACS가 세포를 검출하고 pHrodo가 내재화 시 형광만을 검출하기 때문에, 세포에 의해 내재화된 타우만이 검출될 것이다. 평균 형광 강도가 낮을수록, 내재화된 타우의 양이 낮아지는데, 이는 시험된 항체의 차단 활성이 더 높아지는 것을 시사한다. 표 55 및 도 3에 나타난 바와 같이, 마우스 3D6(WO 2017/191560) 및 마우스 9F5 항체는 시험된 다른 항체보다 더 유의하게 뉴런 내재화를 차단한다. 마우스 9F5는 신규한 에피토프 및 pHrodo 검정에서의 결과에 기초하여 선택되었다.

표 55

마우스 항체 9F5, 3D6, 5G8, 16G7 및 16B5 를 이용한 내재화 검정 결과

모든 값은 비처리 세포와 비교된 최대 신호의 %이다						
	대조군	3D6	9F5	5G8	16G7	16B5
항체 농도 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)						
62.5	87.7 $\pm$ 4.8	14.2 $\pm$ 1.7	18.1 $\pm$ 5	77.7 $\pm$ 3.2	33.9 $\pm$ 1.3	61.9 $\pm$ 5.7
15.625	86.2 $\pm$ 2.6	31 $\pm$ 1.6	24.2 $\pm$ 3.9	88.1 $\pm$ 7.6	51.4 $\pm$ 0.8	72.8 $\pm$ 6.2
3.9	81.2 $\pm$ 5.3	41.2 $\pm$ 2.2	35.9 $\pm$ 4.2	94.3 $\pm$ 5.3	62.2 $\pm$ 6.5	80.1 $\pm$ 3.1
0.98	75.4 $\pm$ 4.8	64.3 $\pm$ 0.6	71 $\pm$ 6.0	78.8 $\pm$ 3.7	56 $\pm$ 4.3	88.1 $\pm$ 9.1
0.244	82.9 $\pm$ 1.5	82.2 $\pm$ 9.2	71.7 $\pm$ 6.5	86 $\pm$ 4.6	74.6 $\pm$ 7.6	85.9 $\pm$ 1.6
0.061	84.5 $\pm$ 4.9	78.4 $\pm$ 9.2	78.1 $\pm$ 8.6	86.3 $\pm$ 4.1	85.3 $\pm$ 6.7	88.2 $\pm$ 1.3
0	93.3 $\pm$ 0.2	93.3 $\pm$ 0.2	93.3 $\pm$ 0.2	93.3 $\pm$ 0.2	93.3 $\pm$ 0.2	93.3 $\pm$ 0.2

[0494]

[0495] 표 56 및 도 15에 나타난 바와 같이, 마우스 10C12, 마우스 12C4, 마우스 2D11, 마우스 17C12, 및 마우스 14H3은 9F5 항체와 유사한 정도로 뉴런 내재화를 차단한다. 뉴런으로의 타우의 내재화는 타우 확산 및 발병의 중요한 초기 단계이고, 이 과정을 차단하는 항체는 공통의 특징을 공유할 수 있다. 마우스 10C12, 마우스 12C4, 마우스 2D11, 마우스 17C12, 및 마우스 14H3은 검정에서의 결과에 기초하여 선택되었다.

표 56

마우스 항체 9F5, 10C12, 17C12, 2D11, 14H3 및 12C4 를 이용한 내재화 검정 결과

모든 값은 비처리 세포와 비교된 최대 신호의 %이다							
	대조군	9F5	10C12	17C12	2D11	14H3	12C4
항체 농도 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)							
62.5	87.7 $\pm$ 4.8	18.1 $\pm$ 5	34.5 $\pm$ 3.7	30.6 $\pm$ 1.8	28.4 $\pm$ 3.6	48.4 $\pm$ 3.5	37.3 $\pm$ 3.5
15.625	86.2 $\pm$ 2.6	24.2 $\pm$ 3.9	38.9 $\pm$ 1.5	32.4 $\pm$ 4.8	28.6 $\pm$ 2.9	53.2 $\pm$ 3.2	36.6 $\pm$ 1.9
3.9	81.2 $\pm$ 5.3	35.9 $\pm$ 4.2	55.2 $\pm$ 1.7	36.8 $\pm$ 2.5	43 $\pm$ 3.3	63.1 $\pm$ 9.9	42.6 $\pm$ 3.2
0.98	75.4 $\pm$ 4.8	71 $\pm$ 6.0	90.5 $\pm$ 3.6	63.9 $\pm$ 4.2	62.7 $\pm$ 4.8	67.8 $\pm$ 9.7	69.7 $\pm$ 7.0
0.244	82.9 $\pm$ 1.5	71.7 $\pm$ 6.5	9.09 $\pm$ 4.9	78.6 $\pm$ 0.8	79.5 $\pm$ 8.2	66 $\pm$ 5.6	78.6 $\pm$ 5.1
0.061	84.5 $\pm$ 4.9	78.1 $\pm$ 8.6	86.7 $\pm$ 4.0	79.8 $\pm$ 4.7	71.5 $\pm$ 6.4	79.7 $\pm$ 6.8	78.2 $\pm$ 7.1
0	93.3 $\pm$ 0.2	93.3 $\pm$ 0.2	93.3 $\pm$ 0.19	93.7 $\pm$ 0.7	93.3 $\pm$ 0.2	93.3 $\pm$ 0.2	93.7 $\pm$ 0.7

[0496]

- [0497] **실시예 2.**ELISA 분석에 의한 마우스 항체 9F5, 2D11, 10C12, 17C12, 12C4 및 14H3의 에피토프 매핑
- [0498] ELISA 매핑의 경우에, 타우 단백질의 전체 길이에 걸친 펩타이드가 사용되었다. 펩타이드는 5개의 아미노산이 중첩된 15개의 아미노산을 함유하였다. 스트렙타비딘 표면에 결합 가능하게 하기 위하여, 펩타이드는 또한 N-말단 바이오틴을 함유하였다. 펩타이드를 스트렙타비딘-코팅된 플레이트 상에서 인큐베이팅하고, 플레이트를 1×PBS에서 1% BSA로 차단하였다. 세척 후에, 항체를 플레이트 상에서 실온에서 1시간 동안 인큐베이팅하고, 세척하였다. 이어서, 플레이트를 염소 항-마우스 겨자무과산화효소(HRP)로 피복하고, 세척하였다. 플레이트를 OPD로 현상하고, 490nm에서 흡광도를 관독하였다.
- [0499] ELISA 데이터는, 마우스 9F5, 마우스 10C12, 마우스 2D11, 마우스 17C12, 마우스 12C4 및 마우스 14H3가 각각 타우(441aa, Uniprot ID P10636-8; 서열번호 1)의 가장 긴 CNS 아이소폼의 잔기 383 내지 397뿐만 아니라 잔기 302 내지 316을 함유하는 펩타이드에 강력하게 결합하는 것을 나타낸다. 펩타이드 302 내지 316과 383 내지 397은 둘 다 "IVYK"(서열번호 276) 반복부를 함유하는데, 이는 타우 응집 및 자체-회합에 중요한 것으로 제시되었으며, 타우 응집체의 β-시트 코어를 형성하고; 또한 타우 파종을 위한 중요한 부위로서 입증되었다. 이것은 마우스 9F5, 마우스 10C12, 마우스 2D11, 마우스 17C12, 마우스 12C4 및 마우스 14H3로 하여금 MTBR에서의 영역에 결합하는 다른 항체와 비교해서 넓은 응집된 형태이성질체에 결합하게 허용할 수 있다. 또한 "IVYK"(서열번호 276) 반복부는 타우 파종을 위한 중요한 부위로서 입증되었으며, 이는 이 영역에 항체와 결합하는 것이 타우 병상의 진행을 중단시킬 수 있거나, 또는 종자-적합 종을 검출하는 진단 능력에 이용될 수 있는 것을 시사한다.
- [0500] **실시예 3.**펩타이드 마이크로어레이 분석에 의한 마우스 항체 9F5, 2D11, 10C12 및 17C12의 에피토프 매핑
- [0501] 방법
- [0502] 9F5, 2D11, 10C12 및 17C12의 에피토프 분석은 펩타이드 마이크로어레이 분석에 의해 수행되었다. 전장 인간 타우의 서열(441개 아미노산)을 연결하고, 절단된 펩타이드를 회피하기 위하여 C- 및 N-말단에서 중성 GSGSGSG(서열번호 59) 링커와 연신하였다. 연결되고 연신된 항원 서열은 14개의 아미노산의 펩타이드-펩타이드 중첩부를 가진 15개의 아미노산 펩타이드로 번역되었다. 얻어진 펩타이드 마이크로어레이는 두 벌로 인쇄된 441개의 상이한 펩타이드(882개 펩타이드 스팟)를 함유하였고, 추가의 HA(YPYDVPDYAG, 서열번호 60, 82개 스팟) 대조 펩타이드에 의해 형성되었다.
- [0503] 합성 후, 마이크로어레이는 비특이적 결합을 방지하기 위하여 차단되었다(Rockland 카탈로그 #MB-070). 이어서, 컷과 9F5를 140 rpm에서 진탕하면서 4℃에서 16시간 동안 양성 대조군 마우스 단클론성 항-HA(12CA5) DyLight800(0.5 μg/ml)과 함께 1 μg/ml의 농도로 마이크로어레이에 적용하였다. 마이크로어레이를 세척하고, 2차 항체(염소 항-마우스 IgG(H+L) DyLight680(0.2 μg/ml)를 실온에서 45분 동안 적용하였다. 추가의 세척 후에, Licor Odyssey Imaging System을 이용해서 마이크로어레이를 촬영하였다.
- [0504] 스팟 강도 및 펩타이드 주석의 정량화는 24-비트 컬러 tiff 파일보다 더 높은 동적 범위를 나타내는 7/7의 스케닝 강도에서 16-비트 그레이 스케일에 기초하였고; 마이크로어레이 이미지 분석은 PepSlide® Analyzer로 수행되었다. 소프트웨어 알고리즘은 각 스팟의 형광 강도를 원시, 전경 및 배경 신호로 분리하고, 평균 전경 강도 및 스팟 복제의 스팟 간 편차를 계산한다("원시 데이터" 탭 참조). 평균 중앙 전경 강도를 기초로 해서, 강도 맵이 생성되었고 펩타이드 맵에서의 상호 작용은 강도 컬러 코드로 강조 표시되었으며 빨간색은 높은 스팟 강도를, 흰색은 낮은 스팟 강도를 나타낸다. 40%의 최대 스팟 간 편차가 허용되었고, 다르게는 대응하는 강도 값이 0이 되었다.
- [0505] 결과
- [0506] 마우스 9F5, 마우스 10C12, 및 마우스 17C12의 경우에, 매우 강력한 단클론성 항체 반응은, 타우의 가장 긴 CNS 아이소폼(441aa, Uniprot ID P10636-8; 서열번호 1)의 아미노산 서열 307 내지 312 및 391 내지 397의 각각에 대응하는, 매우 유사한 공통 모티프 QIVYKP(서열번호 57) 및 EIVYKSP(서열번호 58)를 갖는 인접한 펩타이드에 의해 형성된 2개의 에피토프-유사 스팟 패턴에 대해서 관찰되었다. 이것은 마우스 9F5, 마우스 10C12 및 마우스 17C12에 대한 (Q/E)IVYK(S/P)(서열번호 56)의 에피토프를 나타낸다.
- [0507] 마우스 2D11의 경우에, 매우 강력한 단클론성 항체 반응은, 타우의 가장 긴 CNS 아이소폼(441aa, Uniprot ID P10636-8; 서열번호 1)의 아미노산 서열 307 내지 312 및 391 내지 396의 각각에 대응하는, 매우 유사한 공통 모티프 QIVYKP(서열번호 57) 및 EIVYKS(서열번호 277)를 갖는 인접한 펩타이드에 의해 형성된 2개의 에피토프-

유사 스팟 패턴에 대해서 관찰되었다. 이것은 마우스 2D11에 대한 (Q/E)IVYK(S/P)(서열번호 56)의 에피토프를 나타낸다.

[0508] **실시예 4. 인간화 9F5 항체의 설계**

[0509] 인간화를 위한 출발점 또는 도너 항체는 마우스 항체 9F5였다. 성숙 m9F5의 중쇄 가변 아미노산 서열은 서열번호 7로서 제공된다. 성숙 m9F5의 경쇄 가변 아미노산 서열은 서열번호 11로서 제공된다. 중쇄 카바트/초티아 복합 CDR1, CDR2 및 CDR3 아미노산 서열은 각각 서열번호 8 내지 10로서 제공된다. 경쇄 카바트 CDR1, CDR2 및 CDR3 아미노산 서열은 각각 서열번호 12 내지 14로서 제공된다. 카바트 넘버링이 전체를 통해서 사용된다.

[0510] 9F5의 가변 카파(Vk)는 인간 카바트 하위그룹 2에 대응하는 마우스 카바트 하위그룹 2에 속하고 가변 중쇄(Vh)는 인간 카바트 하위그룹 1에 대응하는 마우스 카바트 하위그룹 2c에 속한다[Kabat E.A., et al., (1991), Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, NIH Publication No. 91-3242]. 16 잔기 초티아 CDR-L1은 초티아 전형적 부류 4와 유사하고, 7 잔기 초티아 CDR-L2는 초티아 전형적 부류 1의 것이고, 9 잔기 초티아 CDR-L3은 초티아 전형적 부류 1과 유사하다[Martin ACR. (2010) Protein sequence and structure analysis of antibody variable domains. In: Kontermann R and **Dübel** S (eds). *Antibody Engineering*. Heidelberg, Germany: Springer International Publishing AG.. [Martin, 2010]. 10 잔기 초티아 CDR-H1은 초티아 전형적 부류 1과 유사하고, 17 잔기 초티아 CDR-H2는 초티아 전형적 부류 2와 유사하다[Martin, 2010]]. 3 잔기 CDR-H3은 전형적 부류를 갖지 않는다. 9F5의 대략의 구조 모델을 제공할 구조를 발견하기 위하여 PDB 데이터베이스에서 단백질 서열에 대해서 검색이 수행되었다[Deshpande N, et al., (2005) Nucleic Acids Res. 33: D233-7]. 항체 fab pdb 코드 50BF의 결정 구조[Vicentini, et al., 2017, 미공개]는, 양호한 해상도(1.92Å)를 가졌고 9F5 Vh 및 Vk와 전체적인 서열 유사성을 가져서, 루프용의 동일한 전형적 구조를 보유하기 때문에, Vh 및 Vk 구조 둘 다에 대해서 사용되었다.

[0511] 9F5 VH의 프레임워크는 Wedemayer, G.J. 등(1997, Science 276: 1665-1669)에 의해 설계된 인간화 48G7 Fab PDB: 2RCS 및 McElhiney, J. 등(2002, Appl. Environ. Microbiol. 68 (11), 5288-5295)에 의해 클로닝된 중쇄 AAN16432의 대응하는 영역과 높은 정도의 서열 유사도를 공유한다. 9F5 및 AAN16432 및 48G7 fab의 가변 도메인은 또한 CDR-H1, H2 루프에 대해서 동일한 길이를 공유한다. 유사하게, 9F5 VL의 프레임워크는 Capello 등 (GenBank 참조 번호 CAB51297, 1999년 7월 20일자로 제출, 미공개) 및 Cooper L.J 등(1993, J. Immunol. 150 (6), 2231-2242)에 의해 각각 클로닝된 인간 항체 CAB51297 VL 및 1911357B VL의 대응하는 영역과 높은 정도의 서열 유사도를 공유한다. 9F5 및 CAB51297 및 1911357B 항체의 가변 경쇄 도메인은 또한 CDR-L1, L2 및 L3 루프에 대해서 동일한 길이를 공유한다. 따라서, AAN16432 VH 및 48G7 VH(2RCS-VH) 및 CAB51297 VL 및 1911357B VL의 프레임워크 영역이 9F5의 CDR에 대해서 하이브리드 역선택 서열로서 선택되었다. VH 및 VL에 대한 인간 프레임워크 상에 그래프트된 9F5 CDR의 모델이 구축되어, 추가의 역돌연변이를 위한 지침으로서 사용되었다.

[0512] 항체 인간화 과정에 기인되는 중쇄 및 경쇄 변이체 서열은 WHO INN 위원회 가이드라인에 의해 개요된 바와 같이 중쇄 및 경쇄의 인간성을 평가하는 IMGT 도메인 GapAlign 툴을 이용해서 인간 생식세포계열 서열에 더욱 정렬시켰다(WHO-INN: International nonproprietary names (INN) for biological and biotechnological substances (a review) (Internet) 2014. <http://www.who.int/medicines/services/inn/BioRev2014.pdf>로부터 이용 가능). 잔기는, 가능한 경우, 대응하는 인간 생식세포계열 서열과 정렬되고, 인간성을 증대시키고 그리고 잠재적 면역원성을 저감시키도록 변경되었다. 인간화 VLv2, VLv3, VLv4, VLv5, VLv6, VLv7, VLv8 및 VLv9 변이체의 경우, 돌연변이는 인간 생식세포계열 유전자 IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01(서열번호 37)과 더욱 유사한 서열을 부여하기 위하여 도입되었다. 인간화 VHv2, VHv3, VHv4, VHv5, VHv6, VHv7, VHv8, VHv9 및 VHv10 변이체의 경우에, 돌연변이는 인간 생식세포계열 유전자 IGHV1-69-2*01(서열번호 33)과 더욱 유사한 서열을 부여하기 위하여 도입되었다.

[0513] hu9F5-VH 및 hu9F5-VL의 추가의 버전은 항원 결합, 열안정성 및 면역원성에 대한 이들의 기여에 대해서, 그리고 탈아민화, 산화, N-글리코실화, 단백질분해 및 응집의 최적화에 대해서 각종 프레임워크 잔기의 평가를 가능하도록 설계되었다. 돌연변이를 위하여 고려되는 위치는 하기의 것들을 포함한다:

[0514] - 전형적 CDR 입체형태를 정의하는 것(문헌[Martin, A.C.R. (2010) Protein sequence and structure analysis of antibody variable domains. In: Kontermann R and **Dübel** S (eds). *Antibody Engineering*. Heidelberg, Germany: Springer International Publishing AG.]에 요약됨),

[0515] - 베니어 존 내에 있는 것(Foote J and Winter G. (1992) Antibody framework residues affecting the

conformation of the hypervariable loops. *J Mol Biol.* 224(2):487-99.),

- [0516] - VH/VL 도메인 인터페이스에 국재화되는 것(문헌[Léger OJP and Saldanha J. (2000) Preparation of recombinant antibodies from immune rodent spleens and the design of their humanisation by CDR grafting. In: Shepherd P and Dean C (eds). *Monoclonal Antibodies: a Practical Approach*. Oxford, UK: Oxford University Press.]에 요약됨),
- [0517] - 글라이코실화 또는 피로글루타민화와 같은 번역후 변형을 받기 쉬운 것,
- [0518] - VH 및 VL 프레임워크에 그래프트된 9F5 CDR의 모델에 따라서, CDR과 충돌될 것으로 예상되는 잔기에 의해 점유되는 것, 또는
- [0519] - 친계 마우스 9F5 잔기 또는 몇몇 다른 잔기 중 한쪽이 인간 항체 레퍼토리 내에서 더욱더 만연되어 있는 서열 결정된 인간 항체 중에서 희귀한 잔기에 의해 점유되는 것.
- [0520] 첫과 9F5 및 각종 인간화 항체의 정렬은 경쇄 가변 영역(표 7 및 도 2a 내지 도 2b, 도 5a 내지 도 5b, 도 6a 내지 도 6c) 및 중쇄 가변 영역(표 6 및 도 1a 내지 도 1b, 도 4a 내지 도 4b)에 대해 표시되어 있다.
- [0521] 10개 인간화 중쇄 가변 영역 변이체 및 9개 인간화 경쇄 가변 영역 변이체가 하기의 상이한 치환 순열을 함유하여 작제되었다: hu9F5VHv1, hu9F5VHv2, hu9F5VHv3, hu9F5VHv4, hu9F5VHv5, hu9F5VHv6, hu9F5VHv7, hu9F5VHv8, hu9F5VHv9, 또는 9F5VHv10(각각 서열번호 15 내지 22, 서열번호 127 내지 128); 및 hu9F5VLv1, hu9F5VLv2, hu9F5VLv3, hu9F5VLv4, hu9F5VLv5, hu9F5VLv6, hu9F5VLv7, hu9F5VLv8, 또는 hu9F5VLv9(각각 서열번호 23 내지 29, 서열번호 130 내지 131)(표 6 및 표 7). 선택된 인간 프레임워크에 기초한 역돌연변이 및 다른 돌연변이를 갖는, 예시적인 인간화 Vk 및 Vh 설계가 각각 표 6 및 표 7에 표시되어 있다. 표 6 및 표 7에서의 볼드체 영역은 카바트/췌티아 복합에 의해 정의된 바와 같은 CDR을 나타낸다. 표 6 및 표 7에서의 칼럼에서의 "-"는 표시된 위치에서 잔기 없음을 나타낸다. 서열번호 15 내지 22 및 서열번호 127 내지 128, 및 서열번호 23 내지 29 및 서열번호 130 내지 131은 표 8에 나타난 바와 같은 역돌연변이 및 다른 돌연변이를 함유한다. hu9F5VHv1, hu9F5VHv2, hu9F5VHv3, hu9F5VHv4, hu9F5VHv5, hu9F5VHv6, hu9F5VHv7, hu9F5VHv8, hu9F5VHv9 및 hu9F5VHv10의 위치에서의 아미노산은 표 9에 열거되어 있다. hu9F5VLv1, hu9F5VLv2, hu9F5VLv3, hu9F5VLv4, hu9F5VLv5, hu9F5VLv6, hu9F5VLv7, hu9F5VLv8 및 hu9F5VLv9의 위치에서의 아미노산은 표 10에 열거되어 있다. 치환 N60D를 가진 Hu9F5VLv8은 hu9F5VLv9로도 공지되어 있다.
- [0522] 가장 유사한 인간 생식세포계열 유전자 IGHV1-69-2*01(서열번호 33)에 관하여 인간화 VH 사슬 hu9F5VHv1, hu9F5VHv2, hu9F5VHv3, hu9F5VHv4, hu9F5VHv5, hu9F5VHv6, hu9F5VHv7, hu9F5VLv8, hu9F5VHv9 및 hu9F5VHv10(각각 서열번호 15 내지 22 및 서열번호 127 내지 128)에 대한 그리고 가장 유사한 인간 생식세포계열 유전자 IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01(서열번호 37)에 관하여 인간화 VL 사슬 hu9F5VLv1, hu9F5VLv2, hu9F5VLv3, hu9F5VLv4, hu9F5VLv5, hu9F5VLv6, hu9F5VLv7, hu9F5VLv8 및 hu9F5VLv9(각각 서열번호 23 내지 29 및 서열번호 130 내지 131)에 대한 백분율 인간성은, 표 11에 표시되어 있다.

표 6

카뎃 잔기 #	신형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 9F5 VH (서열번호 7)	IMGT#IGHV1-69-2*01 (서열번호 33)	AAN16432-VH_huFrwk (서열번호 31)	2RCS-VH_huFrwk (서열번호 32)	Hu9F5VHv1 (서열번호 15)	Hu9F5VHv2 (서열번호 16)	Hu9F5VHv3 (서열번호 17)	Hu9F5VHv4 (서열번호 18)	Hu9F5VHv5 (서열번호 19)	Hu9F5VHv6 (서열번호 20)	Hu9F5VHv7 (서열번호 21)	Hu9F5VHv8 (서열번호 22)	Hu9F5VHv9 (서열번호 127)	Hu9F5VHv10 (서열번호 128)
1	1	Fr1	E	E	E	Q	Q	E	E	E	E	E	E	E	E	E
2	2	Fr1	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V
3	3	Fr1	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q
4	4	Fr1	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
5	5	Fr1	Q	V	V	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	V	V	V	V
6	6	Fr1	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q
7	7	Fr1	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
8	8	Fr1	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G
9	9	Fr1	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
10	10	Fr1	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
11	11	Fr1	L	V	V	L	L	L	L	L	L	L	V	V	V	V
12	12	Fr1	V	K	K	V	V	V	V	V	V	V	K	K	K	K
13	13	Fr1	R	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K
14	14	Fr1	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
15	15	Fr1	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G
16	16	Fr1	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
17	17	Fr1	S	T	S	S	S	T	T	T	T	T	T	T	T	T
18	18	Fr1	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V
19	19	Fr1	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K
20	20	Fr1	L	I	V	L	L	I	I	I	I	I	I	I	I	I

[0523]

카뱃 잔기 #	선형 잔기 #	FR 또는 CDR														
			마우스 9FS VH (서열번호 7)													
			IMGT# IGHV1-69-2*01 (서열번호 33)													
			AAN16432-VH_huFwk (서열번호 31)													
			2RCS-VH_huFwk (서열번호 32)													
			Hu9FSVHv1 (서열번호 15)													
			Hu9FSVHv2 (서열번호 16)													
			Hu9FSVHv3 (서열번호 17)													
			Hu9FSVHv4 (서열번호 18)													
			Hu9FSVHv5 (서열번호 19)													
			Hu9FSVHv6 (서열번호 20)													
			Hu9FSVHv7 (서열번호 21)													
			Hu9FSVHv8 (서열번호 22)													
			Hu9FSVHv9 (서열번호 127)													
			Hu9FSVHv10 (서열번호 128)													
21	21	Fr1	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
22	22	Fr1	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
23	23	Fr1	T	K	K	T	T	T	T	K	K	K	K	K	K	K
24	24	Fr1	A	V	V	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
25	25	Fr1	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
26	26	CDR-H1	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G
27	27	CDR-H1	F	Y	Y	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
28	28	CDR-H1	N	T	T	N	N	N	N	T	T	T	N	N	N	N
29	29	CDR-H1	I	F	L	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
30	30	CDR-H1	K	T	T	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K
31	31	CDR-H1	D	D	E	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
32	32	CDR-H1	D	Y	L	T	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
33	33	CDR-H1	Y	Y	S	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
34	34	CDR-H1	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
35	35	CDR-H1	N	H	H	H	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
35A		CDR-H1	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
35B		CDR-H1	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

[0524]

카뎀 잔기 #	선형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 9F5 VH (서열번호 7)													
			IMGT#IGHV1-69-2*01 (서열번호 33)													
			AAN16432-VH_huFrwk (서열번호 31)													
			2RCS-VH_huFrwk (서열번호 32)													
			Hu9F5VHv1 (서열번호 15)													
			Hu9F5VHv2 (서열번호 16)													
			Hu9F5VHv3 (서열번호 17)													
			Hu9F5VHv4 (서열번호 18)													
			Hu9F5VHv5 (서열번호 19)													
			Hu9F5VHv6 (서열번호 20)													
			Hu9F5VHv7 (서열번호 21)													
			Hu9F5VHv8 (서열번호 22)													
			Hu9F5VHv9 (서열번호 127)													
			Hu9F5VHv10 (서열번호 128)													
36	36	Fr2	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
37	37	Fr2	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V
38	38	Fr2	K	Q	R	K	K	K	K	K	K	K	R	R	Q	K
39	39	Fr2	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q
40	40	Fr2	R	A	A	R	R	R	R	R	R	R	A	A	A	R
41	41	Fr2	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
42	42	Fr2	E	G	G	E	E	E	E	E	E	E	G	G	G	E
43	43	Fr2	R	K	K	Q	Q	Q	Q	Q	K	K	K	K	K	K
44	44	Fr2	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G
45	45	Fr2	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
46	46	Fr2	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
47	47	Fr2	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
48	48	Fr2	I	M	M	I	I	I	I	I	I	M	I	I	I	I
49	49	Fr2	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G
50	50	CDR-H2	W	L	G	R	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
51	51	CDR-H2	I	V	F	I	I	I	I	I	V	V	V	V	I	I
52	52	CDR-H2	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
52A	53	CDR-H2	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
52B		CDR-H2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

[0525]

카펫 잔기 #	선형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 9F5 VH (서열번호 7)												
52C		CDR-H2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
53	54	CDR-H2	E	E	E	A	E	E	E	E	E	E	E	E	E
54	55	CDR-H2	N	D	D	N	N	N	N	N	D	D	D	N	N
55	56	CDR-H2	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G
56	57	CDR-H2	D	E	E	N	D	D	D	D	E	E	E	D	D
57	58	CDR-H2	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
58	59	CDR-H2	E	I	I	K	E	E	E	E	E	E	E	E	E
59	60	CDR-H2	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
60	61	CDR-H2	A	A	A	D	A	A	A	A	A	A	A	A	A
61	62	CDR-H2	S	E	Q	P	S	S	S	S	S	S	S	S	S
62	63	CDR-H2	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K
63	64	CDR-H2	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
64	65	CDR-H2	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q
65	66	CDR-H2	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G
66	67	Fr3	K	R	R	K	K	K	R	R	R	R	R	R	R
67	68	Fr3	A	V	V	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
68	69	Fr3	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T

[0526]

카뎃 잔기 #	선형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 9F5 VH (서열번호 7)	IMGT# IGHV1-69-2*01 (서열번호 33)	AAN16432-VH_huFrwk (서열번호 31)	2RCS-VH_huFrwk (서열번호 32)	Hu9F5VHV1 (서열번호 15)	Hu9F5VHV2 (서열번호 16)	Hu9F5VHV3 (서열번호 17)	Hu9F5VHV4 (서열번호 18)	Hu9F5VHV5 (서열번호 19)	Hu9F5VHV6 (서열번호 20)	Hu9F5VHV7 (서열번호 21)	Hu9F5VHV8 (서열번호 22)	Hu9F5VHV9 (서열번호 127)	Hu9F5VHV10 (서열번호 128)
69	70	Fr3	M	I	M	I	I	M	M	M	M	M	M	M	M	M
70	71	Fr3	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
71	72	Fr3	A	A	E	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
72	73	Fr3	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
73	74	Fr3	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
74	75	Fr3	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
75	76	Fr3	S	T	T	S	S	T	T	T	T	T	T	T	T	T
76	77	Fr3	N	D	D	N	N	N	N	N	D	D	D	D	N	N
77	78	Fr3	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
78	79	Fr3	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
79	80	Fr3	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
80	81	Fr3	L	M	M	L	L	L	L	L	M	M	M	M	M	M
81	82	Fr3	Q	E	E	Q	Q	Q	E	E	E	E	E	E	E	E
82	83	Fr3	F	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
82A	84	Fr3	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
82B	85	Fr3	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
82C	86	Fr3	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
83	87	Fr3	T	R	R	T	T	T	T	R	R	R	R	R	R	R
84	88	Fr3	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
85	89	Fr3	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
86	90	Fr3	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D

[0527]

카펫 잔기 #	선형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 9F5 VH (서열번호 7)	IMGT# IGHV1-69-2*01 (서열번호 33)	AAN16432-VH_huFrwk (서열번호 31)	2RCS-VH_huFrwk (서열번호 32)	Hu9F5VHV1 (서열번호 15)	Hu9F5VHV2 (서열번호 16)	Hu9F5VHV3 (서열번호 17)	Hu9F5VHV4 (서열번호 18)	Hu9F5VHV5 (서열번호 19)	Hu9F5VHV6 (서열번호 20)	Hu9F5VHV7 (서열번호 21)	Hu9F5VHV8 (서열번호 22)	Hu9F5VHV9 (서열번호 127)	Hu9F5VHV10 (서열번호 128)
87	91	Fr3	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
88	92	Fr3	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
89	93	Fr3	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V
90	94	Fr3	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
91	95	Fr3	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
92	96	Fr3	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
93	97	Fr3	T	A	A	A	A	T	T	T	T	T	T	T	T	T
94	98	Fr3	T	T	G	S	S	T	T	T	T	T	T	T	T	T
95	99	CDR-H3	S	-	Y	Y	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
96		CDR-H3	-	-	R	Y	-	-	-	-	-	-	-	-		
97		CDR-H3	-	-	S	G	-	-	-	-	-	-	-	-		
98		CDR-H3	-	-	P	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
99		CDR-H3	-	-	M	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
100		CDR-H3	-	-	P	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
100A		CDR-H3	-	-	T	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
100B		CDR-H3	-	-	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
100C		CDR-H3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
100D		CDR-H3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

[0528]

카뱃 잔기 #	카뱃 잔기 #	선형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 9F5 VH (서열번호 7)	IMGT# IGHV1-69-2*01 (서열번호 33)	AAN16432-VH_huFwk (서열번호 31)	2RCS-VH_huFwk (서열번호 32)	Hu9F5VHv1 (서열번호 15)	Hu9F5VHv2 (서열번호 16)	Hu9F5VHv3 (서열번호 17)	Hu9F5VHv4 (서열번호 18)	Hu9F5VHv5 (서열번호 19)	Hu9F5VHv6 (서열번호 20)	Hu9F5VHv7 (서열번호 21)	Hu9F5VHv8 (서열번호 22)	Hu9F5VHv9 (서열번호 127)	Hu9F5VHv10 (서열번호 128)
100E			CDR-H3														
100F			CDR-H3														
100G			CDR-H3														
100H			CDR-H3														
100I			CDR-H3														
100J			CDR-H3														
100K			CDR-H3														
101	100		CDR-H3	N	Q	N	I	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
102	101		CDR-H3	G	H	K	Y	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G
103	102		Fr4	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
104	103		Fr4	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G
105	104		Fr4	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q
106	105		Fr4	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G
107	106		Fr4	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
108	107		Fr4	L	L	L	T	T	T	T	T	L	L	L	L	L	L
109	108		Fr4	V	V	V	L	L	V	V	V	V	V	V	V	V	V
110	109		Fr4	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
111	110		Fr4	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V

카뱃 잔기 #	카뱃 잔기 #	선형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 9F5 VH (서열번호 7)	IMGT# IGHV1-69-2*01 (서열번호 33)	AAN16432-VH_huFwk (서열번호 31)	2RCS-VH_huFwk (서열번호 32)	Hu9F5VHv1 (서열번호 15)	Hu9F5VHv2 (서열번호 16)	Hu9F5VHv3 (서열번호 17)	Hu9F5VHv4 (서열번호 18)	Hu9F5VHv5 (서열번호 19)	Hu9F5VHv6 (서열번호 20)	Hu9F5VHv7 (서열번호 21)	Hu9F5VHv8 (서열번호 22)	Hu9F5VHv9 (서열번호 127)	Hu9F5VHv10 (서열번호 128)
112	111		Fr4	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
113	112		Fr4	T	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S

[0529]

[0530]

표 7

카탈 잔기 #	선행 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 9F5 VL (서열번호 11)	IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01 (서열번호 37)	CAB51297-VL_huFwK (서열번호 35)	1911357B-VL_huFwK (서열번호 36)	Hu9F5VL1 (서열번호 23)	Hu9F5VL2 (서열번호 24)	Hu9F5VL3 (서열번호 25)	Hu9F5VL4 (서열번호 26)	Hu9F5VL5 (서열번호 27)	Hu9F5VL6 (서열번호 28)	Hu9F5VL7 (서열번호 29)	Hu9F5VL8 (서열번호 130)	Hu9F5VL9 (서열번호 131)
1	1	Fr1	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
2	2	Fr1	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
3	3	Fr1	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V
4	4	Fr1	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M
5	5	Fr1	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
6	6	Fr1	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q
7	7	Fr1	A	S	S	A	A	S	S	S	S	S	S	S	S
8	8	Fr1	A	P	P	A	A	P	P	P	P	P	P	P	P
9	9	Fr1	F	L	L	F	F	F	F	F	F	F	L	F	F
10	10	Fr1	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
11	11	Fr1	N	L	L	N	N	N	N	L	L	L	L	L	L
12	12	Fr1	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
13	13	Fr1	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V
14	14	Fr1	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
15	15	Fr1	L	P	P	L	L	P	P	P	P	P	P	P	P
16	16	Fr1	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G
17	17	Fr1	T	E	E	T	T	T	E	E	E	E	E	E	E
18	18	Fr1	S	P	P	S	S	S	S	S	S	S	P	S	S
19	19	Fr1	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
20	20	Fr1	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S

[0531]

카뎃 잔기#	신경 잔기 #	FR 또는 CDR													
			마우스 9F5 VL (서열번호 11)												
			IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01 (서열번호 37)												
			CAB51297-VL_huFwk (서열번호 35)												
			1911357B-VL_huFwk (서열번호 36)												
			Hu9F5VLv1 (서열번호 23)												
			Hu9F5VLv2 (서열번호 24)												
			Hu9F5VLv3 (서열번호 25)												
			Hu9F5VLv4 (서열번호 26)												
			Hu9F5VLv5 (서열번호 27)												
			Hu9F5VLv6 (서열번호 28)												
			Hu9F5VLv7 (서열번호 29)												
			Hu9F5VLv8 (서열번호 130)												
			Hu9F5VLv9 (서열번호 131)												
21	21	Fr1	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
22	22	Fr1	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
23	23	Fr1	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
24	24	CDR-L1	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
25	25	CDR-L1	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
26	26	CDR-L1	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
27	27	CDR-L1	K	Q	Q	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K
27A	28	CDR-L1	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S
27B	29	CDR-L1	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
27C	30	CDR-L1	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
27D	31	CDR-L1	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
27E	32	CDR-L1	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
27F		CDR-L1	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-		
28	33	CDR-L1	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
29	34	CDR-L1	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G
30	35	CDR-L1	I	Y	Y	I	I	I	I	I	Y	Y	I	I	I
31	36	CDR-L1	T	N	N	T	T	T	T	T	T	T	N	T	T

[0532]

카뎃 잔기 #	선형 잔기 #	FR 또는 CDR										
			마우스 9F5VL (서열번호 11)									
			IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01 (서열번호 37)									
			CAB51297-VL_huFwk (서열번호 35)									
			19113578-VL_huFwk (서열번호 36)									
			Hu9F5VLv1 (서열번호 23)									
			Hu9F5VLv2 (서열번호 24)									
			Hu9F5VLv3 (서열번호 25)									
			Hu9F5VLv4 (서열번호 26)									
			Hu9F5VLv5 (서열번호 27)									
			Hu9F5VLv6 (서열번호 28)									
			Hu9F5VLv7 (서열번호 29)									
			Hu9F5VLv8 (서열번호 130)									
			Hu9F5VLv9 (서열번호 131)									
32	37	CDR-L1	Y	Y	Y	F	Y	Y	Y	Y	Y	Y
33	38	CDR-L1	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
34	39	CDR-L1	Y	D	D	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
35	40	Fr2	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
36	41	Fr2	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
37	42	Fr2	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
38	43	Fr2	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q
39	44	Fr2	K	K	K	R	R	R	R	R	K	K
40	45	Fr2	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
41	46	Fr2	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G
42	47	Fr2	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q
43	48	Fr2	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
44	49	Fr2	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
45	50	Fr2	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q
46	51	Fr2	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
47	52	Fr2	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
48	53	Fr2	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
49	54	Fr2	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
50	55	CDR-L2	Q	L	L	R	Q	Q	Q	Q	Q	Q
51	56	CDR	M	G	G	V	M	M	M	G	G	M

[0533]

카트 잔기#	선형 잔기 #	FR 또는 CDR																
		-L2																
52	57	CDR -L2	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
53	58	CDR -L2	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
54	59	CDR -L2	L	R	R	L	L	L	L	R	R	R	R	R	L	L	L	L
55	60	CDR -L2	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
56	61	CDR -L2	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
57	62	Fr3	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G
58	63	Fr3	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V
59	64	Fr3	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
60	65	Fr3	D	D	D	N	N	N	N	N	N	N	N	D	N	D	D	D
61	66	Fr3	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
62	67	Fr3	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
63	68	Fr3	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
64	69	Fr3	S	G	G	G	S	S	G	G	G	G	G	G	S	S	S	S
65	70	Fr3	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
66	71	Fr3	G	G	G	E	G	G	G	G	G	G	E	G	G	G	G	G
67	72	Fr3	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
68	73	Fr3	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G
69	74	Fr3	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T

[0534]

카뎃 잔기#	선형 잔기 #	FR 또는 CDR													
			마우스 9F5 VL (서열번호 11)	IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01 (서열번호 37)	CAB51297-VL_huFwK (서열번호 35)	19113578-VL_huFwK (서열번호 36)	Hu9F5VLv1 (서열번호 23)	Hu9F5VLv2 (서열번호 24)	Hu9F5VLv3 (서열번호 25)	Hu9F5VLv4 (서열번호 26)	Hu9F5VLv5 (서열번호 27)	Hu9F5VLv6 (서열번호 28)	Hu9F5VLv7 (서열번호 29)	Hu9F5VLv8 (서열번호 130)	Hu9F5VLv9 (서열번호 131)
70	75	Fr3	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
71	76	Fr3	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
72	77	Fr3	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
73	78	Fr3	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
74	79	Fr3	R	K	K	R	R	R	R	R	R	R	K	K	K
75	80	Fr3	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
76	81	Fr3	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
77	82	Fr3	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
78	83	Fr3	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V
79	84	Fr3	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
80	85	Fr3	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
81	86	Fr3	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
82	87	Fr3	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
83	88	Fr3	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V
84	89	Fr3	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G
85	90	Fr3	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V
86	91	Fr3	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
87	92	Fr3	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
88	93	Fr3	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
89	94	CDR-L3	A	M	M	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A

[0535]

카뎃 잔기 #	선형 잔기 #	FR 또는 CDR												
			마우스 9F5 VL (서열번호 11)	IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01 (서열번호 37)	CAB51297-VL_huFrwk (서열번호 35)	19113578-VL_huFrwk (서열번호 36)	Hu9F5VLv1 (서열번호 23)	Hu9F5VLv2 (서열번호 24)	Hu9F5VLv3 (서열번호 25)	Hu9F5VLv4 (서열번호 26)	Hu9F5VLv5 (서열번호 27)	Hu9F5VLv6 (서열번호 28)	Hu9F5VLv7 (서열번호 29)	Hu9F5VLv8 (서열번호 130)
90	95	CDR-L3	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q
91	96	CDR-L3	N	A	A	L	N	N	N	N	N	N	N	N
92	97	CDR-L3	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
93	98	CDR-L3	E	Q	Q	E	E	E	E	E	E	E	E	E
94	99	CDR-L3	L	T	T	L	L	L	L	L	L	L	L	L
95	100	CDR-L3	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
95A		CDR-L3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
95B		CDR-L3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
95C		CDR-L3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
95D		CDR-L3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
95E		CDR-L3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
95F		CDR-L3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
96	101	CDR-L3	L	Y	L	Y	L	L	L	L	L	L	L	L
97	102	CDR-L3	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
98	103	Fr4	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
99	104	Fr4	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G
100	105	Fr4	A	Q	G	G	G	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q

[0536]

카트 잔기 #	선형 잔기 #	FR 또는 CDR													
			마우스 9F5 VL (서열번호 11)												
			IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01 (서열번호 37)												
			CAB51297-VL_huFwk (서열번호 35)												
			1911357B-VL_huFwk (서열번호 36)												
			Hu9F5VLv1 (서열번호 23)												
			Hu9F5VLv2 (서열번호 24)												
			Hu9F5VLv3 (서열번호 25)												
			Hu9F5VLv4 (서열번호 26)												
			Hu9F5VLv5 (서열번호 27)												
			Hu9F5VLv6 (서열번호 28)												
			Hu9F5VLv7 (서열번호 29)												
			Hu9F5VLv8 (서열번호 130)												
			Hu9F5VLv9 (서열번호 131)												
101	106	Fr4	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G	G
102	107	Fr4	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
103	108	Fr4	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K
104	109	Fr4	L	L	V	L	L	L	L	L	L	L	L	L	L
105	110	Fr4	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
106	111	Fr4	L	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
106 A		Fr4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
107	112	Fr4	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K	K

[0537]

표 8

인간화 9F5 에 대한 V _H , V _L 역돌연변이 및 다른 돌연변이		
V _H 또는 V _L 변이체	V _H 또는 V _L 엑손 엑셉터 서열	(카뎃/초티아 복합 CDR 에 기초한) 엑셉터 프레임워크 (또는 CDR) 잔기로부터의 변경
Hu9F5VHv1 (서열번호 15)	GenBank 수탁 번호 AAN16432- VH_huFrwk (서열번호 31) PDB ID 2RCS-VH_huFrwk (서열번호 32)	없음
Hu9F5VHv2 (서열번호 16)	GenBank 수탁 번호 AAN16432- VH_huFrwk (서열번호 31) PDB ID 2RCS-VH_huFrwk (서열번호 32) IMGT # IGHV1-69-2*01 (서열번호 33)	H1, H17, H20, H69, H75, H93, H94, H109
Hu9F5VHv3 (서열번호 17)	GenBank 수탁 번호 AAN16432- VH_huFrwk (서열번호 31) PDB ID 2RCS-VH_huFrwk (서열번호 32) IMGT # IGHV1-69-2*01 (서열번호 33)	H1, H17, H20, H66, H69, H75, H81, H93, H94, H109
Hu9F5VHv4 (서열번호 18)	GenBank 수탁 번호 AAN16432- VH_huFrwk (서열번호 31) PDB ID 2RCS-VH_huFrwk (서열번호 32) IMGT # IGHV1-69-2*01 (서열번호 33)	H1, H17, H20, H23, H28, H66, H69, H75, H81, H83, H93, H94, H109
Hu9F5VHv5 (서열번호 19)	GenBank 수탁 번호 AAN16432- VH_huFrwk (서열번호 31) PDB ID 2RCS-VH_huFrwk (서열번호 32) IMGT # IGHV1-69-2*01 (서열번호 33)	H1, H17, H20, H23, H28, H43, H51, H54, H56, H66, H69, H75, H76, H80, H81, H83, H93, H94, H109, H109
Hu9F5VHv6 (서열번호 20)	GenBank 수탁 번호 AAN16432- VH_huFrwk (서열번호 31) PDB ID 2RCS-VH_huFrwk (서열번호 32) IMGT # IGHV1-69-2*01 (서열번호 33)	H1, H17, H20, H23, H28, H40, H43, H48, H51, H54, H56, H66, H69, H75, H76, H80, H81, H83, H93, H94, H108, H109
Hu9F5VHv7 (서열번호 21)	GenBank 수탁 번호 AAN16432- VH_huFrwk (서열번호 31) PDB ID 2RCS-VH_huFrwk (서열번호 32) IMGT # IGHV1-69-2*01 (서열번호 33)	H1, H5, H11, H12, H17, H20, H23, H38, H40, H42, H43, H51, H54, H56, H66, H69, H75, H76, H80, H81, H83, H93, H94, H108, H109
Hu9F5VHv8 (서열번호 22)	GenBank 수탁 번호 AAN16432- VH_huFrwk (서열번호 31) PDB ID 2RCS-VH_huFrwk (서열번호 32) IMGT # IGHV1-69-2*01 (서열번호 33)	H1, H5, H11, H12, H17, H20, H23, H38, H40, H42, H43, H51, H66, H69, H75, H76, H80, H81, H83, H93, H94, H108, H109
Hu9F5VHv9 (서열번호 127)	GenBank 수탁 번호 AAN16432- VH_huFrwk (서열번호 31) PDB ID 2RCS-VH_huFrwk (서열번호 32) IMGT # IGHV1-69-2*01 (서열번호 33)	H1, H5, H11, H12, H17, H20, H23, H38, H42, H43, H66, H69, H75, H80, H81, H83, H93, H94, H108, H109
Hu9F5VHv10 (서열번호 128)	GenBank 수탁 번호 AAN16432- VH_huFrwk (서열번호 31) PDB ID 2RCS-VH_huFrwk (서열번호 32) IMGT # IGHV1-69-2*01 (서열번호 33)	H1, H5, H11, H12, H17, H20, H23, H43, H66, H69, H75, H80, H81, H83, H93, H94, H108, H109;

[0538]

인간화 9F5 에 대한 V _H , V _L 역돌연변이 및 다른 돌연변이		
V _H 또는 V _L 변이체	V _H 또는 V _L 엑손 역선택서열	(카밧/초티아 복합 CDR 에 기초한) 역선택서 프레임워크 (또는 CDR) 잔기로부터의 변경
Hu9F5VLv1 (서열번호 23)	GenBank 수탁 번호 CAB51297- VL_huFrwk (서열번호 35) GenBank 수탁 번호 1911357B-VL_huFrwk (서열번호 36) IMGT # IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01 (서열번호 37)	L64, L66
Hu9F5VLv2 (서열번호 24)	GenBank 수탁 번호 CAB51297- VL_huFrwk (서열번호 35) GenBank 수탁 번호 1911357B-VL_huFrwk (서열번호 36) IMGT # IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01 (서열번호 37)	L7, L8, L15, L64, L66, L100
Hu9F5VLv3 (서열번호 25)	GenBank 수탁 번호 CAB51297- VL_huFrwk (서열번호 35) GenBank 수탁 번호 1911357B-VL_huFrwk (서열번호 36) IMGT # IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01 (서열번호 37)	L7, L8, L15, L17, L66, L100
Hu9F5VLv4 (서열번호 26)	GenBank 수탁 번호 CAB51297- VL_huFrwk (서열번호 35) GenBank 수탁 번호 1911357B-VL_huFrwk (서열번호 36) IMGT # IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01 (서열번호 37)	L7, L8, L11, L15, L17, L51, L54, L66, L100
Hu9F5VLv5 (서열번호 27)	GenBank 수탁 번호 CAB51297- VL_huFrwk (서열번호 35) GenBank 수탁 번호 1911357B-VL_huFrwk (서열번호 36) IMGT # IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01 (서열번호 37)	L7, L8, L11, L15, L17, L30, L51, L54, L66, L100
Hu9F5VLv6 (서열번호 28)	GenBank 수탁 번호 CAB51297- VL_huFrwk (서열번호 35) GenBank 수탁 번호 1911357B-VL_huFrwk (서열번호 36) IMGT # IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01 (서열번호 37)	L7, L8, L11, L15, L17, L30, L51, L54, L100
Hu9F5VLv7 (서열번호 29)	GenBank 수탁 번호 CAB51297- VL_huFrwk (서열번호 35) GenBank 수탁 번호 1911357B-VL_huFrwk (서열번호 36) IMGT # IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01 (서열번호 37)	L7, L8, L9, L11, L15, L17, L18, L31, L39, L51, L54, L60, L66, L74, L100

[0539]

인간화 9F5 에 대한 V _H , V _L 역돌연변이 및 다른 돌연변이		
V _H 또는 V _L 변이체	V _H 또는 V _L 엑손 역선택서열	(카밧/초티아 복합 CDR 에 기초한) 역선택서 프레임워크 (또는 CDR) 잔기로부터의 변경
Hu9F5VLv8 (서열번호 130)	GenBank 수탁 번호 CAB51297- VL_huFrwk (서열번호 35) GenBank 수탁 번호 1911357B-VL_huFrwk (서열번호 36) IMGT # IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01 (서열번호 37)	L7, L8, L11, L15, L17, L39, L64, L66, L74, L100
Hu9F5VLv9 (서열번호 131)	GenBank 수탁 번호 CAB51297- VL_huFrwk (서열번호 35) GenBank 수탁 번호 1911357B-VL_huFrwk (서열번호 36) IMGT # IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01 (서열번호 37)	L7, L8, L11, L15, L17, L39, L60, L64, L66, L74, L100

[0540]

표 9

인간화 9F5 항체의 중쇄에서의 역돌연변이 및 다른 돌연변이에 대한 (카밧/쥬티아 복합 CDR 에 기초한) 프레임워크 (또는 CDR) 잔기의 카밧 넘버링

잔기	AAN16432-VH_huFrwk (서열번호 31)	2RCS-VH_huFrwk (서열번호 32)	IMGT# IGHV1-69-2*01 (서열번호 33)	마우스 9F5 VH (서열번호 7)	Hu9F5V/Hv1 (서열번호 15)	Hu9F5V/Hv2 (서열번호 16)	Hu9F5V/Hv3 (서열번호 17)	Hu9F5V/Hv4 (서열번호 18)	Hu9F5V/Hv5 (서열번호 19)	Hu9F5V/Hv6 (서열번호 20)	Hu9F5V/Hv7 (서열번호 21)	Hu9F5V/Hv8 (서열번호 22)	Hu9F5V/Hv9 (서열번호 127)	Hu9F5V/Hv10 (서열번호 128)
H1	E	Q	E	E	Q	E	E	E	E	E	E	E	E	E
H5	V	Q	V	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	V	V	V	V
H11	V	L	V	L	L	L	L	L	L	L	V	V	V	V
H12	K	V	K	V	V	V	V	V	V	V	K	K	K	K
H17	S	S	T	S	S	T	T	T	T	T	T	T	T	T
H20	V	L	I	L	L	I	I	I	I	I	I	I	I	I
H23	K	T	K	T	T	T	T	K	K	K	K	K	K	K
H28	T	N	T	N	N	N	N	T	T	T	N	N	N	N
H38	R	K	Q	K	K	K	K	K	K	K	R	R	Q	K
H40	A	R	A	R	R	R	R	R	R	A	A	A	R	R
H42	G	E	G	E	E	E	E	E	E	E	G	G	G	E
H43	K	Q	K	R	Q	Q	Q	Q	K	K	K	K	K	K
H48	M	I	M	I	I	I	I	I	I	M	I	I	I	I
H51	F	I	V	I	I	I	I	I	V	V	V	V	I	I

[0541]

간기														
	AAN16432-VH_huFrwk (서열번호 31)	2RCS-VH_huFrwk (서열번호 32)	IMGT# IGHV1-69-2*01 (서열번호 33)	마우스 9F5 VH (서열번호 7)	Hu9F5VHv1 (서열번호 15)	Hu9F5VHv2 (서열번호 16)	Hu9F5VHv3 (서열번호 17)	Hu9F5VHv4 (서열번호 18)	Hu9F5VHv5 (서열번호 19)	Hu9F5VHv6 (서열번호 20)	Hu9F5VHv7 (서열번호 21)	Hu9F5VHv8 (서열번호 22)	Hu9F5VHv9 (서열번호 127)	Hu9F5VHv10 (서열번호 128)
H54	D	N	D	N	N	N	N	N	D	D	D	N	N	N
H56	E	N	E	D	D	D	D	D	E	E	E	D	D	D
H66	R	K	R	K	K	K	R	R	R	R	R	R	R	R
H69	M	I	I	M	I	M	M	M	M	M	M	M	M	M
H75	T	S	T	S	S	T	T	T	T	T	T	T	T	T
H76	D	N	D	N	N	N	N	N	D	D	D	D	N	N
H80	M	L	M	L	L	L	L	L	M	M	M	M	M	M
H81	E	Q	E	Q	Q	Q	E	E	E	E	E	E	E	E
H83	R	T	R	T	T	T	T	R	R	R	R	R	R	R
H93	A	A	A	T	A	T	T	T	T	T	T	T	T	T
H94	G	S	T	T	S	T	T	T	T	T	T	T	T	T
H108	L	T	L	L	T	T	T	T	L	L	L	L	L	L
H109	V	L	V	V	L	V	V	V	V	V	V	V	V	V

[0542]

표 10

인간화 9F5 항체의 정쇄에서의 역돌연변이 및 다른 돌연변이에 대한 (카밧/효티아 복합 CDR 에 기초한) 프레임워크 (또는 CDR) 잔기의 카밧 넘버링

잔기	CAB51297-VL_huFrwk (서열번호 35)	1911357B-VL_huFrwk (서열번호 36)	IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01 (서열번호 37)	마우스 9F5 VL (서열번호 11)	Hu9F5VLv1 (서열번호 23)	Hu9F5VLv2 (서열번호 24)	Hu9F5VLv3 (서열번호 25)	Hu9F5VLv4 (서열번호 26)	Hu9F5VLv5 (서열번호 27)	Hu9F5VLv6 (서열번호 28)	Hu9F5VLv7 (서열번호 29)	Hu9F5VLv8 (서열번호 130)	Hu9F5VLv9 (서열번호 131)
L7	S	A	S	A	A	S	S	S	S	S	S	S	S
L8	P	A	P	A	A	P	P	P	P	P	P	P	P
L9	L	F	L	F	F	F	F	F	F	F	L	F	F
L11	L	N	L	N	N	N	N	L	L	L	L	L	L
L15	P	L	P	L	L	P	P	P	P	P	P	P	P
L17	E	T	E	T	T	T	E	E	E	E	E	E	E
L18	P	S	P	S	S	S	S	S	S	S	P	S	S
L30	Y	I	Y	I	I	I	I	I	Y	Y	I	I	I
L31	N	T	N	T	T	T	T	T	T	T	N	T	T
L39	K	R	K	K	R	R	R	R	R	R	K	K	K
L51	G	V	G	M	M	M	M	G	G	G	G	M	M
L54	R	L	R	L	L	L	L	R	R	R	R	L	L
L60	D	N	D	D	N	N	N	N	N	N	D	N	D
L64	G	G	G	S	S	S	G	G	G	G	G	S	S

[0543]

잔기	CAB51297-VL_huFrwk (서열번호 35)	I911357B-VL_huFrwk (서열번호 36)	IGKV2-28*01 및 ICKJ2*01 (서열번호 37)	마우스 9F5 VL (서열번호 11)	Hu9F5VLv1 (서열번호 23)	Hu9F5VLv2 (서열번호 24)	Hu9F5VLv3 (서열번호 25)	Hu9F5VLv4 (서열번호 26)	Hu9F5VLv5 (서열번호 27)	Hu9F5VLv6 (서열번호 28)	Hu9F5VLv7 (서열번호 29)	Hu9F5VLv8 (서열번호 130)	Hu9F5VLv9 (서열번호 131)
L66	G	E	G	G	G	G	G	G	G	E	G	G	G
L74	K	R	K	R	R	R	R	R	R	R	K	K	K
L100	G	G	Q	A	G	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q	Q

[0544]

표 11

인간화 9F5 항체의 중쇄 및 경쇄의 인간성 백분율

V _H 또는 V _L 변이체	인간성 %
Hu9F5VHv1 (서열번호 15)	66.3%
Hu9F5VHv2 (서열번호 16)	69.4%
Hu9F5VHv3 (서열번호 17)	71.4%
Hu9F5VHv4 (서열번호 18)	74.5%
Hu9F5VHv5 (서열번호 19)	80.6%
Hu9F5VHv6 (서열번호 20)	82.7%
Hu9F5VHv7 (서열번호 21)	84.7%
Hu9F5VHv8 (서열번호 22)	82.7%
Hu9F5VHv9 (서열번호 127)	80.6%
Hu9F5VHv10 (서열번호 128)	78.6%
Hu9F5VLv1 (서열번호 23)	78.0%
Hu9F5VLv2 (서열번호 24)	81.0%
Hu9F5VLv3 (서열번호 25)	83.0%
Hu9F5VLv4 (서열번호 26)	86.0%
Hu9F5VLv5 (서열번호 27)	87.0%
Hu9F5VLv6 (서열번호 28)	86.0%
Hu9F5VLv7 (서열번호 29)	92.0%
Hu9F5VLv8 (서열번호 130)	85%
Hu9F5VLv9 (서열번호 131)	86%

[0545]

[0546]

전형적, 베니어 또는 인터페이스 잔기가 마우스 엑셉터 서열과 인간 엑셉터 서열 간에 상이한 위치가 치환에 대

한 후보이다. 전형적/CDR 상호작용 잔기의 예는 표 6에서의 카밧 잔기 H54 및 H94를 포함한다. 베니어 잔기의 예는 표 6에서의 카밧 잔기 H28, H48, H69, H93 및 H94 및 표 7에서의 L64 및 L66을 포함한다. 인터페이스/패킹(VH+VL) 잔기의 예는 표 6에서의 카밧 잔기 H93을 포함한다.

- [0547] 치환에 대한 후보로서 중쇄 가변 영역에서 표 6에 나타난 위치의 선택을 위한 근거는 다음과 같다.
- [0548] 중쇄 가변 영역
- [0549] hu9F5VHv1
- [0550] - AAN16432_VH 및 RCS-VH의 프레임워크에 그래프트된 9F5-VH의 CDR-H1, H2 및 H3 루프로 이루어진다.
- [0551] hu9F5VHv2
- [0552] - 초티아 전형적 부류를 정의하기 위한 키이거나, 베니어 존의 일부이거나, 또는 VH/VL 도메인 인터페이스에 국재화되거나 또는 구조적 안정성에 기여하는 위치에서 모든 프레임워크 치환을 복귀시킨다. hu9F5VHv2는 항원-결합 친화도 및 면역원성에 대한 이들 위치의 기여도의 평가를 가능하게 하기 위하여 이하에 열거된 바와 같은 다양한 위치에서의 역돌연변이 또는 치환을 혼입한다.
- [0553] hu9F5VHv3, hu9F5VHv4, hu9F5VHv5, hu9F5VHv6, hu9F5VHv7, hu9F5VHv8, hu9F5VHv9 및 hu9F5VHv10,
- [0554] - Ab에 안정성 및/또는 탈아민화, 산화, N-글리코실화, 단백질분해 및 응집의 최적화를 추가하기 위하여 추가의 치환으로 이루어진다.
- [0555] Q1E: N-말단 이종성을 저감시키기 위하여 파이로글루타메이트 형성 가능성을 완화시키는 안정성 증대 돌연변이이다(Liu, 상기 참조)
- [0556] Q5V: 생식세포계열 정렬 돌연변이이다. Val은 이 위치에서 인간 생식세포계열 유전자 IGHV1-69-2*01(서열번호 33)에 있다.
- [0557] L11V: 생식세포계열 정렬 돌연변이이다. Val은 이 위치에서 인간 생식세포계열 유전자 IGHV1-69-2*01(서열번호 33)에 있다.
- [0558] V12K: 생식세포계열 정렬 돌연변이이다. Lys는 이 위치에서 인간 생식세포계열 유전자 IGHV1-69-2*01(서열번호 33)에 있다.
- [0559] S17T: 생식세포계열 정렬 돌연변이이다. Thr은 이 위치에서 인간 생식세포계열 유전자 IGHV1-69-2*01(서열번호 33)에 있다. Thr 치환은 이 위치에서 Ser에 비해서 안정성을 증대시킬 수 있다.
- [0560] L20I: 생식세포계열 정렬 돌연변이이다. Ile은 이 위치에서 인간 생식세포계열 유전자 IGHV1-69-2*01(서열번호 33)에 있다.
- [0561] T23K: 빈도-기반이고 생식세포계열-정렬 돌연변이이다. Lys은 이 위치에서 인간 생식세포계열 유전자 IGHV1-69-2*01(서열번호 33)에 있다.
- [0562] N28T: 이것은 Thr에 대한 CDR-H1 잔기 치환이고, 생식세포계열-정렬 돌연변이이다. Thr은 이 위치에서 인간 생식세포계열 유전자 IGHV1-69-2*01(서열번호 33)에 있다.
- [0563] K38R: Arg은 이 위치에서 AAN16432-VH_huFrwk(서열번호 31)에 있고, 이 위치에서 Lys에 비해서 안정성을 증대시킬 수 있다.
- [0564] K38Q: K38Q 생식세포계열 정렬 돌연변이이다. Gln은 이 위치에서 인간 생식세포계열 유전자 IGHV1-69-2*01(서열번호 33)에 있다. 이 치환은 항체를 더욱 인간 유사 서열로 만들고 동시에 항체 기능을 보존시킨다.
- [0565] R40A: 빈도-기반이고 생식세포계열-정렬 돌연변이이다. Ala은 이 위치에서 인간 생식세포계열 유전자 IGHV1-69-2*01(서열번호 33)에 있다.
- [0566] E42G: 생식세포계열 정렬 돌연변이이다. Gly은 이 위치에서 인간 생식세포계열 유전자 IGHV1-69-2*01(서열번호 33)에 있다.
- [0567] Q43K: 빈도-기반이고 생식세포계열-정렬 돌연변이이다. Lys은 이 위치에서 인간 생식세포계열 유전자 IGHV1-69-2*01(서열번호 33)에 있다. Lys은 이 위치에서 안정성을 증대시킬 수 있다.
- [0568] I48M: 빈도-기반이고, 베니어 존 잔기의 생식세포계열-정렬 돌연변이이다. Met은 이 위치에서인간 생식세포계열

유전자 IGHV1-69-2*01(서열번호 33)에 있다.

- [0569] I51V: 이것은 Val에 대한 CDR-H2 잔기 치환이다. 이 위치는 상동성 모델에 따라 비-항원 접촉 위치인 것으로 예측된다. 이것은 생식세포계열-정렬 돌연변이이다. Val은 이 위치에서 인간 생식세포계열 유전자 IGHV1-69-2*01(서열번호 33)에 있다.
- [0570] N54D 및 D56E: 이들은 CDR-H2 잔기 치환이고 상동성 모델에 따라 비-항원 접촉 위치인 것으로 예측된다. N54D 및 D56E 치환은 항체 구조를 안정화시킬 것으로 예측된다.
- [0571] K66R: Arg은 이 위치에서 Asp 86과 H-결합 및 염-가교를 만드는 것에 부가해서 Ser 82a 및 Thr 83과 H-결합을 만들 것으로 예측된다.
- [0572] I69M은 베니어 존 잔기의 역돌연변이이다.
- [0573] S75T: 이 위치에서의 Ser은 Asp 72 및 Tyr 76과 H-결합을 만들 것으로 예측된다. Thr 이 위치에서 또한 이들 접촉을 만들지만 표면 노출되어서 잔기 Thr이 항체 안정성을 증대시킬 수 있을 것으로 예측된다. S75T는 생식세포계열 정렬 돌연변이이다. Thr은 이 위치에서 인간 생식세포계열 유전자 IGHV1-69-2*01(서열번호 33)에 있다. Thr은 이 위치에서 엑셉터 서열 AAN16432-VH_huFrwk에 있다.
- [0574] N76D: 생식세포계열 정렬 돌연변이이다. Asp은 이 위치에서 인간 생식세포계열 유전자 IGHV1-69-2*01(서열번호 33)에 있다. Asp은 이 위치에서 N-글라이코실화 잠재성을 저감시킬 수 있다.
- [0575] L80M: 생식세포계열 정렬 돌연변이이다. Met은 이 위치에서 인간 생식세포계열 유전자 IGHV1-69-2*01(서열번호 33)에 있다.
- [0576] Q81E: Glu는 Lys19와 H-결합과 염-가교를 만들고 따라서 Glu가 이 위치에서 항체 안정성을 증대시킬 것으로 예측된다.
- [0577] T83R: 빈도-기반이고 생식세포계열-정렬 돌연변이이다. Arg은 이 위치에서 인간 생식세포계열 유전자 IGHV1-69-2*01(서열번호 33)에 있다.
- [0578] A93T: H93 위치는 중쇄/경쇄 인터페이스 잔기이다. 컷과 잔기 Thr에 대한 역돌연변이는 이 위치에서 이 인터페이스를 보존한다. A93T는 또한 생식세포계열-정렬 돌연변이이다. Thr은 이 위치에서 인간 생식세포계열 유전자 IGHV1-69-2*01(서열번호 33)에 있다. A93T는 이 위치에서 항체를 더욱 인간-유사하게 만든다.
- [0579] S94T: 쇼티아 정의된 전형적 구조적 잔기 및 베니어 잔기의 역돌연변이이다. S94T는 또한 생식세포계열-정렬 돌연변이이다. Thr은 이 위치에서 인간 생식세포계열 유전자 IGHV1-69-2*01(서열번호 33)에 있다.
- [0580] T108L: 생식세포계열 정렬 돌연변이이다. Leu은 이 위치에서 인간 생식세포계열 유전자 IGHV1-69-2*01(서열번호 33)에 있다.
- [0581] L109V: 빈도-기반이고 생식세포계열-정렬 돌연변이이다. Val은 이 위치에서 가장 빈번하다. Val은 이 위치에서 인간 생식세포계열 유전자 IGHV1-69-2*01(서열번호 33)에 있다.
- [0582] 치환에 대한 후보로서 경쇄 가변 영역에서 표 7에 나타난 위치의 선택을 위한 근거는 다음과 같다.
- [0583] 카파 경쇄 가변 영역
- [0584] hu9F5VLv1
- [0585] - 쇼티아 전형적 부류를 정의하기 위한 키이거나, 베니어 존의 일부이거나, 또는 VH/VL 도메인 인터페이스에 국재화되는 위치에서 모든 프레임워크 치환을 복귀시킴과 함께 CAB51297 VL 및 1911357B VL의 프레임워크에 그래프트된 9F5-VL의 CDR-L1, L2 및 L3 루프를 이루어진다.
- [0586] hu9F5VLv2, hu9F5VLv3, hu9F5VLv4, hu9F5VLv5, hu9F5VLv6, hu9F5VLv7, hu9F5VLv8 및 hu9F5VLv9는 또한 구조 안정성, 항원-결합 친화도 및 면역원성에 기여하는 치환을 포함한다. 이들 버전에 대해서 행해진 치환이 하기에 열거되어 있다.
- [0587] A7S: 생식세포계열 정렬 돌연변이이다. Ser은 이 위치에서 인간 생식세포계열 유전자 IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01(서열번호 37)에 있다. Ser 측쇄가 Phe9의 주쇄와 함께 H-결합을 만들어서 루프를 더 안정하게 하므로 Ser 치환은 안정성을 증대시킬 수 있다.

- [0588] A8P: 빈도-기반이고 생식세포계열-정렬 돌연변이이다. Pro은 이 위치에서 인간 생식세포계열 유전자 IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01(서열번호 37)에 있다.
- [0589] F9L: 생식세포계열 정렬 돌연변이이다. Leu은 이 위치에서 인간 생식세포계열 유전자 IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01(서열번호 37)에 있다.
- [0590] N11L: 빈도-기반이고 생식세포계열-정렬 돌연변이이다. Leu은 이 위치에서 인간 생식세포계열 유전자 IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01(서열번호 37)에 있다.
- [0591] L15P: 빈도-기반이고 생식세포계열-정렬 돌연변이이다. Pro은 이 위치에서 인간 생식세포계열 유전자 IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01(서열번호 37)에 있다. Pro는 이 위치에서 단백질 가닥 턴을 지지하기 위하여 이 위치에서 더욱 양호하게 끼워맞춤될 수 있다.
- [0592] T17E: 빈도-기반 돌연변이이다. Glu은 이 위치에서 빈번하고, Glu는 이 위치에서 T14와 H-결합을 그리고 Lys 107, 두 경쇄 잔기와 염-가교를 만들어, 항체 안정성을 증대시킬 것으로 예측된다.
- [0593] S18P: 생식세포계열 정렬 돌연변이이다. Pro은 이 위치에서 인간 생식세포계열 유전자 IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01(서열번호 37)에 있다.
- [0594] I30Y: 이것은 항원 접촉 존에 있는 것으로 예측되는 CDR-L1 잔기의 치환이다. Tyr은 이 위치에서 Tyr32 및 His27D와 파이 적층부를 만들어서 안정성을 증대시킨다. Ile와 Tyr은 둘 다 소수성이므로, Tyr 치환이 잘 견딜 수 있다.
- [0595] T31N: 이것은 CDR-L1 잔기의 치환이다. Asn은 이 위치에서 인간 생식세포계열 유전자 IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01(서열번호 37)에 있다.
- [0596] R39K: 생식세포계열 정렬 돌연변이이다. Lys은 이 위치에서 인간 생식세포계열 유전자 IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01(서열번호 37)에 있다. Lys은 Arg과 동등한 구조 지지체를 제공할 수 있다.
- [0597] M51G: 이것은 CDR-L2 잔기의 치환이고, 항원 인터페이스로부터 멀리 대면할 것으로 예측된다. Gly은 또한 생식세포계열-정렬 돌연변이이다. Gly은 이 위치에서 인간 생식세포계열 유전자 IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01(서열번호 37)에 있다. 이 위치는 표면-노출될 것으로 예측된다. Gly는 이 위치에서, 중성이고, Met 산화 가능성을 저감시킨다.
- [0598] L54R: 이것은 CDR-L2 잔기의 치환이고, 항원 인터페이스로부터 멀리 대면할 것으로 예측된다. Arg은 또한 생식세포계열-정렬 돌연변이이다. Arg은 이 위치에서 인간 생식세포계열 유전자 IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01(서열번호 37)에 있다. Arg은 Asn60 및 Phe62 사슬과 각각 H-결합을 만들어; 사슬간-루프의 안정성을 증대시킬 것으로 예측된다.
- [0599] N60D: 생식세포계열 정렬 돌연변이이다. Asp은 이 위치에서 인간 생식세포계열 유전자 IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01(서열번호 37)에 있다.
- [0600] G64S: 베니어 존 잔기의 역돌연변이이다. G64S 역돌연변이는 CDR 입체형태를 보존한다.
- [0601] E66G: 베니어 존 잔기의 역돌연변이이다. E66G 역돌연변이는 CDR 입체형태를 보존한다. E66G는 생식세포계열-정렬 돌연변이이다. Gly은 이 위치에서 인간 생식세포계열 유전자 IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01(서열번호 37)에 있다.
- [0602] R74K: 생식세포계열 정렬 돌연변이이다. Lys은 이 위치에서 인간 생식세포계열 유전자 IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01(서열번호 37)에 있다.
- [0603] G100Q: 빈도-기반이고 생식세포계열-정렬 돌연변이이다. Gln은 이 위치에서 인간 생식세포계열 유전자 IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01(서열번호 37)에 있다. 이 잔기는 표면-노출될 것으로 예측되고, 따라서, Gln은 친수성 중성이므로 이 위치에서 항체 용해도에 더 양호할 수 있다. Gln은 이 위치에서 안정성을 증대시킬 수 있다.
- [0604] 이들 인간 프레임워크에 기초한 설계는 다음과 같았다:
- [0605] 중쇄 가변 영역
- [0606] > hu9F5VHv1(서열번호 15)
- [0607] QVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTASGFNIKDDYMNWVKRPEQGLEWIGWIDPENGDEYASKFQGKATITADTSNTAYLQLSSLTSEDYAVYYCASSNGW

GQGTTLTVSS

[0608] > hu9F5VHv2(서열번호 16)

[0609] EVQLQQSGAELVKPGATVKISCTASGFNIKDDYMNWVKQRPEQGLEWIGWIDPENGDEYASKFQGRATMTADTSTNTAYLQLSSLTSEDVAVYYCTTSNGW
GQGTTVTVSS

[0610] > hu9F5VHv3(서열번호 17)

[0611] EVQLQQSGAELVKPGATVKISCTASGFNIKDDYMNWVKQRPEQGLEWIGWIDPENGDEYASKFQGRATMTADTSTNTAYLELSSLTSEDVAVYYCTTSNGW
GQGTTVTVSS

[0612] > hu9F5VHv4(서열번호 18)

[0613] EVQLQQSGAELVKPGATVKISCKASGFTIKDDYMNWVKQRPEQGLEWIGWIDPENGDEYASKFQGRATMTADTSTNTAYLELSSLRSEDVAVYYCTTSNGW
GQGTTVTVSS

[0614] > hu9F5VHv5(서열번호 19)

[0615] EVQLQQSGAELVKPGATVKISCKASGFTIKDDYMNWVKQRPEQGLEWIGWIDPENGDEYASKFQGRATMTADTSTDYAMELSSLRSEDVAVYYCTTSNGW
GQGTTLTVSS

[0616] > hu9F5VHv6(서열번호 20)

[0617] EVQLQQSGAELVKPGATVKISCKASGFTIKDDYMNWVKQAPKQGLEWIGWIDPENGDEYASKFQGRATMTADTSTDYAMELSSLRSEDVAVYYCTTSNGW
GQGTTLTVSS

[0618] > hu9F5VHv7(서열번호 21)

[0619] EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKASGFNIKDDYMNWVRQAPGKQGLEWIGWIDPENGDEYASKFQGRATMTADTSTDYAMELSSLRSEDVAVYYCTTSNGW
GQGTTLTVSS

[0620] > hu9F5VHv8(서열번호 22)

[0621] EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKASGFNIKDDYMNWVRQAPGKQGLEWIGWIDPENGDEYASKFQGRATMTADTSTDYAMELSSLRSEDVAVYYCTTSNGW
GQGTTLTVSS

[0622] > hu9F5VHv9(서열번호 127)

[0623] EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKASGFNIKDDYMNWVRQAPGKQGLEWIGWIDPENGDEYASKFQGRATMTADTSTNTAYMESSLRSEDVAVYYCTTSNGW
GQGTTLTVSS

[0624] > hu9F5VHv10(서열번호 128), (hu9F5VHv9_ Q38K_G42E로도 공지됨)

[0625] EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKASGFNIKDDYMNWVKQRPEQGLEWIGWIDPENGDEYASKFQGRATMTADTSTNTAYMESSLRSEDVAVYYCTTSNGW
GQGTTLTVSS

[0626] 카파 경쇄 가변 영역

[0627] > hu9F5VLv1(서열번호 23)

[0628] DIVMTQAASNPVTLGTSASISCRSSKSLHSNGITYLYWYLQRPQSPQLLIYQMSNLASGVPNRFSSSGSGTDFTLRISRVEAEDVGVIYCAQNLELPLT
FGGGTKLEIK

[0629] > hu9F5VLv2(서열번호 24)

[0630] DIVMTQSPFNPVTPGTSASISCRSSKSLHSNGITYLYWYLQRPQSPQLLIYQMSNLASGVPNRFSSSGSGTDFTLRISRVEAEDVGVIYCAQNLELPLT
FGGGTKLEIK

[0631] > hu9F5VLv3(서열번호 25)

[0632] DIVMTQSPFNPVTPGESASISCRSSKSLHSNGITYLYWYLQRPQSPQLLIYQMSNLASGVPNRFSSSGSGTDFTLRISRVEAEDVGVIYCAQNLELPLT
FGGGTKLEIK

[0633] > hu9F5VLv4(서열번호 26)

- [0634] DIVMTQSPFSLPVTTPGESASISCRSSKSLLSNGITYLYWYLQRPQGSPQLLIYQGSNRASGVNRFSGSGSGTDFTLRISRVEAEDVGVYYCAQNLELPLT
FGQGTKLEIK
- [0635] > hu9F5VLv5(서열번호 27)
- [0636] DIVMTQSPFSLPVTTPGESASISCRSSKSLLSNGITYLYWYLQRPQGSPQLLIYQGSNRASGVNRFSGSGSGTDFTLRISRVEAEDVGVYYCAQNLELPLT
FGQGTKLEIK
- [0637] > hu9F5VLv6(서열번호 28)
- [0638] DIVMTQSPFSLPVTTPGESASISCRSSKSLLSNGITYLYWYLQRPQGSPQLLIYQGSNRASGVNRFSGSGSGTDFTLRISRVEAEDVGVYYCAQNLELPLT
FGQGTKLEIK
- [0639] > hu9F5VLv7(서열번호 29)
- [0640] DIVMTQSPLSLPVTTPGESASISCRSSKSLLSNGINYLYWYLQKPGQSPQLLIYQGSNRASGVNRFSGSGSGTDFTLKRISRVEAEDVGVYYCAQNLELPLT
FGQGTKLEIK
- [0641] > hu9F5VLv8(서열번호 130)
- [0642] DIVMTQSPFSLPVTTPGESASISCRSSKSLLSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVNRFSSSGSGTDFTLKRISRVEAEDVGVYYCAQNLELPLT
FGQGTKLEIK
- [0643] > hu9F5VLv9(서열번호 131)(hu9F5VLv8_N60D로도 공지됨)
- [0644] DIVMTQSPFSLPVTTPGESASISCRSSKSLLSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVNRFSSSGSGTDFTLKRISRVEAEDVGVYYCAQNLELPLT
FGQGTKLEIK
- [0645] 인간화 서열은 QuikChange 부위-지정 돌연변이유발[Wang, W. and Malcolm, B.A. (1999) BioTechniques 26:680-682]을 이용해서 다수의 돌연변이, 결실 및 삽입의 도입을 허용하는 2-단계 PCR 프로토콜을 이용해서 생성한다.
- [0646] **실시예 5.** hu9F5VHv4/hu9F5VLv2의 면역원성
- [0647] hu9F5VHv4/hu9F5VLv2의 중쇄 가변 영역(서열번호 18) 및 경쇄 가변 영역(서열번호 24)의 아미노산 서열은 iedb.org Deimmunization Tool(Dhanda et al, Immunology. 2018 Jan;153(1):118-132)을 이용해서 분석하였다. 표 12는 hu9F5VLv2의 탈면역화를 위하여 선택될 수 있는 펩타이드를 도시하며, 즉, 이것은 추가의 치환이 잠재적 면역원성을 저감시키게 할 수 있는 영역을 시사한다.

표 12

탈면역화를 위하여 hu9F5VLv2 내에서 잠재적인 펩타이드를 식별하는 면역원성 분석 결과

시작 위치 (선형)	정지 위치 (선형)	중앙 백분위(Median percentile rank)	펩타이드
51	65	9.895	LLIYQMSNLASGVPN
46	60	15.18	GQSPQLLIYQMSNLA
26	40	16.055	SKSLLHSNGITYLYW
76	90	18.23	FTLRISRVEAEDVGV
36	50	19.455	TYLYWYLQRPQGSPQ
86	100	19.535	EDVGVYYCAQNLELP

[0648]

- [0649] 표 12에 나타난 분석 결과에 기초하여, hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체는, 표 13에서 볼드체로 표기된 아미노산 잔기를 표적화하도록 설계되었다. 각 변이체는, 표 14에 나타난 바와 같은, 이하의 아미노산 치환 중 하나를 혼입한다.

표 13

치환을 위하여 표적화된 아미노산 잔기.

hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 표적화된 잔기	원래의 서열번호
DIVMTQSPFSPNPVTPGTSASISCRSSKSL HSNGITYLYWYLQRPGQSPQLLIYQMSNLA SGVPNRFSSSSGSGTDFTLRISRVEAEDVGV YYCAQNLELPLTFGQGTKLEIK	24

[0650]

표 14

면역원성을 저감시키기 위하여 hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역에서 이루어진 아미노산 치환

선형 번호	카바트 번호	결과적인 경쇄 가변 영역의 서열번호
M56E	M51E	서열번호 61
M56D	M51D	서열번호 62
L30D	L27cD	서열번호 63
L30G	L27cG	서열번호 64
L30S	L27cS	서열번호 65
L30E	L27cE	서열번호 66
I35E	I30E	서열번호 67
I35K	I30K	서열번호 68
L30T	L27cT	서열번호 69
L30N	L27cN	서열번호 70
L29D	L27bD	서열번호 71
I35G	I30G	서열번호 72
L38N	L33N	서열번호 73
L30A	L27cA	서열번호 74
L38T	L33T	서열번호 75
L38S	L33S	서열번호 76
L38R	L33R	서열번호 77
I35Q	I30Q	서열번호 78
L29T	L27bT	서열번호 79
T36G	T31G	서열번호 80
L29Q	L27bQ	서열번호 81
L38G	L33G	서열번호 82
L30P	L27cP	서열번호 83

[0651]

선형 번호	카뎀 번호	결과적인 경계 가변 영역의 서열번호
V83R	V78R	서열번호 84
I80D	I75D	서열번호 85
V83D	V78D	서열번호 86
V83E	V78E	서열번호 87
V83P	V78P	서열번호 88
V83K	V78K	서열번호 89
R82D	R77D	서열번호 90
V83G	V78G	서열번호 91
S81P	S76P	서열번호 92
I80P	I75P	서열번호 93
I80Q	I75Q	서열번호 94
I80G	I75G	서열번호 95
L78P	L73P	서열번호 96
L78G	L73G	서열번호 97
V83Q	V78Q	서열번호 98
S81G	S76G	서열번호 99
L97D	L92D	서열번호 100
Y91T	Y86T	서열번호 101
L97E	L92E	서열번호 102
L97G	L92G	서열번호 103
L97Q	L92Q	서열번호 104
L99G	L93G	서열번호 105
V90G	V85G	서열번호 106
L97T	L92T	서열번호 107
A94G	A89G	서열번호 108

[0652]

[0653] 유사하게, hu9F5VHv4는 잠재적 면역원성에 대해서 분석되었고, 표 15는 잠재적 탈면역화에 대해서 식별된 펩타이드를 나타낸다.

표 15

탈면역화를 위하여 hu9F5VHv4 내에서 잠재적인 펩타이드를 식별하는 면역원성 분석
결과

시작 위치 (선형)	정지 위치 (선형)	중앙 백분위	펩타이드
76	90	11.925	TNTAYLELSSLRSED

[0654]

[0655] 이들 결과에 기초하여, hu9F5VHv4 중쇄 가변 영역 및 hu9F5VHv5 중쇄 가변 영역의 변이체는, 표 16에서 볼드체로 표기된 아미노산 잔기를 표적화하도록 설계되었다. 각 변이체는, 표 17에 나타난 바와 같은, 이하의 아미노산 치환 중 하나를 혼입한다.

표 16

치환을 위하여 표적화된 아미노산 잔기.

중쇄 가변 영역의 표적화된 잔기	원래의 서열번호
hu9F5VHv4 EVQLQQSGAELVKPGATVKISCKASGFTIK DDYMNWVKQRPEQGLEWIGWIDPENGDEY ASKFQGRATMTADTSTNTAY LELS LRSED TAVYYCTTSNGWGQGTITVTVSS	18
hu9F5VHv5 EVQLQQSGAELVKPGATVKISCKASGFTIK DDYMNWVKQRPEKGLEWIGWVDPEDGETEY ASKFQGRATMTADTSTD TAYMEL SSLRSED TAVYYCTTSNGWGQGTITVTVSS	19

[0656]

표 17

면역원성을 저감시키기 위하여 표시된 중쇄 가변 영역으로서의 hu9F5VHv4 또는 v5에서 이루어진 아미노산 치환

선형 번호	카바트 번호	치환이 이루어진 9F5 변이체	결과적인 중쇄 가변 영역의 서열번호
L81P	L80P	hu9F5VHv4	서열번호 109
L81D	L80D	hu9F5VHv4	서열번호 110
L86G	L82cG	hu9F5VHv4	서열번호 111
L86D	L82cD	hu9F5VHv4	서열번호 112
L83P	L82P	hu9F5VHv4	서열번호 113
L81G	L80G	hu9F5VHv4	서열번호 114
L83K	L82K	hu9F5VHv4	서열번호 115
L83R	L82R	hu9F5VHv4	서열번호 116
L83E	L82E	hu9F5VHv4	서열번호 117
L83N	L82N	hu9F5VHv4	서열번호 118
Y80D	Y79D	hu9F5VHv4	서열번호 119
Y80N	Y79N	hu9F5VHv4	서열번호 120
Y80G	Y79G	hu9F5VHv4	서열번호 121
M81E	M80E	hu9F5VHv5	서열번호 122
M81G	M80G	hu9F5VHv5	서열번호 123
L86S	L82cS	hu9F5VHv4	서열번호 124
Y80Q	Y79Q	hu9F5VHv4	서열번호 125
S84G	S82aG	hu9F5VHv4	서열번호 126

[0657]

[0658] 실시예 6 hu9F5VLv8 및 hu9F5VHv10의 면역원성

[0659] hu9F5VHv10/hu9F5VLv8의 중쇄 가변 영역(서열번호 128) 및 경쇄 가변 영역(서열번호 130)의 아미노산 서열은 iedb.org Deimmunization Tool(Dhanda et al, Immunology. 2018 Jan;153(1):118-132)을 이용해서 분석하였다.

표 18은 hu9F5VLv8의 탈면역화를 위하여 선택될 수 있는 펩타이드를 도시하며, 즉, 이것은 추가의 치환이 잠재적 면역원성을 저감시키게 할 수 있는 영역을 시사한다.

표 18

탈면역화를 위하여 hu9F5VLv8 내에서 잠재적인 펩타이드를 식별하는 면역원성 분석 결과

시작 위치 (선형)	정지 위치 (선형)	중앙 백분위	펩타이드
51	65	9.895	LLIYQMSNLAGSVPN
46	60	15.18	GQSPQLLIYQMSNLA
26	40	16.055	SKSLLHSNGITYLYW
1	15	17.995	DIVMTQSPFSLPVTP
86	100	19.535	EDVGVVYCAQNLELP
36	50	19.84	TYLYWYLQKPGQSPQ

[0660]

[0661]

표 19에 나타난 분석 결과에 기초하여, hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체는, 표 19에서 볼드체로 표기된 아미노산 잔기를 표적화하도록 설계되었다. 각 변이체는, 표 20 내지 표 21에 나타난 바와 같이 표 19의 볼드체의 잔기에서 하나 이상의 아미노산 치환을 혼입한다. 치환 N60D를 가진 Hu9F5VLv8은 hu9F5VLv9로도 공지되어 있다.

표 19

치환을 위하여 표적화된 아미노산 잔기.

hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 표적화된 잔기	hu9F5VLv8의 서열번호
DIVMTQSPFSLPVTPGESASISCRSSKSL L HSNGITYLYWY L QKPGQSPQLLIYQ MS N L A SGVP N RFSSSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCAQ N L ELPLTFGGGTKLEIK	130

[0662]

표 20

면역원성을 저감시키기 위하여 hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역에서 이루어진 아미노산 치환

변이체명	면역원성을 저감시키기 위하여 설계된 hu9F5VLv8 에서의 추가의 변이체의 치환 (표시된 돌연변이(들)의 카뎃 번호)	결과적인 경쇄 가변 영역의 서열번호
hu9F5VLv8_DIM1	V3Q, L27cS, L37Q, M51G, L54G, L92I	서열번호 132
hu9F5VLv8_DIM2	V3Q, L27cS, L37Q, M51G, L54R, L92I	서열번호 133
hu9F5VLv8_DIM3	V3Q, L27cS, L37Q, M51G, L54T, L92I	서열번호 134
hu9F5VLv8_DIM4	V3Q, L27cS, L37Q, M51G, L54R, L92G	서열번호 135
hu9F5VLv8_DIM5	V3Q, L27cG, L37Q, M51G, L54R, L92I	서열번호 136
hu9F5VLv8_DIM6	V3Q, L27cD, L37Q, M51G, L54R, L92I	서열번호 137
hu9F5VLv8_DIM7	V3Q, L27cD, L37Q, M51K, L54R, L92I	서열번호 138
hu9F5VLv8_DIM8	V3Q, L27cG, L37Q, M51K, L54R, L92I	서열번호 139
hu9F5VLv8_DIM9	V3Q, L27cG, L37Q, M51K, L54G, L92I	서열번호 140
hu9F5VLv8_DIM10	V3Q, L27cS, L37Q, M51K, L54G, L92I	서열번호 141
hu9F5VLv8_DIM11	V3Q, L27cG, L37G, M51G, L54R, L92I	서열번호 142
hu9F5VLv8_DIM12	V3Q, L27cG, L37G, M51G, L54R, L92G	서열번호 143
hu9F5VLv8_DIM13	V3Q, L27cG, L37G, M51G, L54R	서열번호 144
hu9F5VLv8_DIM14	V3Q, L27cG, L37G, M51G, L54T, L92I	서열번호 145
hu9F5VLv8_DIM15	V3Q, L27cG, L37G, M51G, L54T, L92G	서열번호 146
hu9F5VLv8_DIM16	V3Q, L27cG, L37G, M51G, L54T	서열번호 147
hu9F5VLv8_DIM17	V3Q, L27cS, L37G, M51G, L54T, L92I	서열번호 148
hu9F5VLv8_DIM18	V3Q, L27cD, L37G, M51G, L54R, L92I	서열번호 149
hu9F5VLv8_DIM19	V3Q, L27cS, L37I, M51I, L54R, L92I	서열번호 150
hu9F5VLv8_DIM20	V3Q, L27cS, L37Q, M51I, L54G, L92I	서열번호 151
hu9F5VLv8_DIM21	V3Q, L27cS, L37Q, M51I, L54G	서열번호 152
hu9F5VLv8_DIM22	V3Q, L27cS, L37Q, M51E, L54R, L92I	서열번호 153
hu9F5VLv8_DIM23	V3Q, L27cG, L37Q, M51E, L54G, L92I	서열번호 154
hu9F5VLv8_DIM24	V3Q, L27cG, L37I, M51E, L54R, L92I	서열번호 155
hu9F5VLv8_DIM25	V3Q, L27cG, L37I, M51E, L54R, L92G	서열번호 156
hu9F5VLv8_DIM26	V3Q, L27cI, L37I, M51E, L54R	서열번호 157
hu9F5VLv8_DIM27	V3Q, L37Q, M51G, L54R, L92I	서열번호 158
hu9F5VLv8_DIM28	V3Q, L27cS, M51G, L54R, L92I	서열번호 159
hu9F5VLv8_DIM29	V3Q, L27cS, L37Q, L54R, L92I	서열번호 160
hu9F5VLv8_DIM30	V3Q, L27cS, L37Q, M51G, L92I	서열번호 161

[0663]

표 21

면역원성을 저감시키기 위하여 hu9F5VLv9 경쇄 가변 영역 에서 이루어진 아미노산 치환

변이체명	면역원성을 저감시키기 위하여 설계된 hu9F5VLv9 에서의 추가의 변이체의 치환(표시된 돌연변이(들)의 카뎃 번호)	결과적인 경쇄 가변 영역의 서열번호
hu9F5VLv9_DIM1	V3Q, L27cS, L37Q, M51G, L54G, L92I	서열번호 162
hu9F5VLv9_DIM2	V3Q, L27cS, L37Q, M51G, L54R, L92I	서열번호 163
hu9F5VLv9_DIM4	V3Q, L27cS, L37Q, M51G, L54R, L92G	서열번호 164
hu9F5VLv9_DIM5	V3Q, L27cG, L37Q, M51G, L54R, L92I	서열번호 165
hu9F5VLv9_DIM8	V3Q, L27cG, L37Q, M51K, L54R, L92I	서열번호 166
hu9F5VLv9_DIM10	V3Q, L27cS, L37Q, M51K, L54G, L92I	서열번호 167
hu9F5VLv9_DIM11	V3Q, L27cG, L37G, M51G, L54R, L92I	서열번호 168
hu9F5VLv9_DIM13	V3Q, L27cG, L37G, M51G, L54R	서열번호 169
hu9F5VLv9_DIM19	V3Q, L27cS, L37I, M51I, L54R, L92I	서열번호 170
hu9F5VLv9_DIM20	V3Q, L27cS, L37Q, M51I, L54G, L92I	서열번호 171

[0664]

[0665] 치환에 대한 후보로서 경쇄 가변 영역에서 표 20 및 표 21에 나타난 위치의 선택을 위한 근거는 다음과 같다.

[0666] V3Q에서의 돌연변이는 탈면역화 분석으로부터의 지침에 기초하여 설계되었다. 3번 위치에서의 Gln은 인간 서열에서 이 위치에서 두 번째로 가장 빈번하므로, V3Q 치환은 면역원성을 저감시키고 서열을 더욱 인간 유사 서열로 유지하도록 설계된다. hu9F5VLv8_V3Q 치환을 위한 면역원성 예측은 N-말단 1-15 펩타이드의 제거를 나타낸다.

[0667] 이하의 돌연변이는 탈면역화 분석으로부터의 지침에 기초하여 그리고 또한 상동성 모델에서의 주어진 잔기의 위치를 고려하여 설계되었다. 이 돌연변이는 또한 치환된 잔기의 크기 및 하전/극성을 보존함으로써 항체 기능을 보존하도록 설계되었다. 극성은 인간 생식세포계열에서 동일한 잔기에서 일어날 경우 잔기에 부여되었다.

[0668] L27cI, L27cS, L27cD, L27cG: 면역원성을 저감시키기 위함

[0669] L37Q, L37G, L37I: 면역원성을 저감시키기 위함

[0670] M51G, M51K, M51I, M51E: 면역원성을 저감시키기 위함

[0671] M51G: 이것은 CDR-L2 잔기의 치환이고, 항원 인터페이스로부터 멀리 대면할 것으로 예측된다. Gly은 또한 생식세포계열-정렬 돌연변이이다. Gly은 이 위치에서 인간 생식세포계열 유전자 IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01(서열번호 37)에 있다. 이 위치는 표면-노출될 것으로 예측된다. Gly는 이 위치에서 중성이고, Met 산화 가능성을 저감시킨다.

[0672] L54G, L54R, L54T: 면역원성을 저감시키기 위함

[0673] L54R: 이것은 CDR-L2 잔기의 치환이고, 항원 인터페이스로부터 멀리 대면할 것으로 예측된다. Arg은 또한 생식세포계열-정렬 돌연변이이다. Arg은 이 위치에서 인간 생식세포계열 유전자 IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01(서열번호 37)에 있다. Arg은 Asn60 및 Phe62 사슬과 각각 H-결합을 만들어 사슬간-루프의 안정성을 증가시킬 것으로 예측된다.

[0674] N60D: 면역원성을 저감시키기 위함. N60D: 또한 생식세포계열 정렬 돌연변이이다. Asp은 이 위치에서 인간 생식세포계열 유전자 IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01(서열번호 37)에 있다.

[0675] L92I, L92G: 면역원성을 저감시키기 위함.

표 22

탈면역화를 위하여 hu9F5VHv10 내에서 잠재적인 펩타이드를 식별하는 면역원성 분석 결과

시작 위치 (선형)	정지 위치 (선형)	중앙 백분위	펩타이드
76	90	12.72	TNTAYMELSSLRSED

[0676]

[0677]

표 22는 hu9F5VHv10의 탈면역화를 위하여 선택될 수 있는 펩타이드를 도시하며, 즉, 이것은 추가의 치환이 잠재적 면역원성을 저감시키게 할 수 있는 영역을 시사한다.

[0678]

이들 결과에 기초하여, hu9F5VHv10 중쇄 가변 영역의 변이체는, 표 23에서 볼드체로 표기된 아미노산 잔기 H82c를 표적화하도록 설계되었다. 변이체 hu9F5VHv10_L82cG는 표 24에 나타난 바와 같이 치환 L82cG를 혼입한다.

표 23

치환을 위하여 표적화된 아미노산 잔기.

중쇄 가변 영역의 표적화된 잔기	원래의 서열번호
>hu9F5VHv10 EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKASGFNIKDDYMNWVKQRPEKGLEW IGWIDPENGDTFYASKFQGRATMTADTSTNTAYMELSSLRSED YCTTSNGWGQGTLLVTVSS	128

[0679]

표 24

면역원성을 저감시키기 위하여 hu9F5VHv10 중쇄 가변 영역에서 이루어진 아미노산 치환

변이체명	면역원성을 저감시키기 위하여 설계된 hu9F5VHv10 에서의 추가의 변이체의 치환 (표시된 돌연변이(들)의 카뎃 번호)	결과적인 중쇄 가변 영역의 서열번호
hu9F5VHv10_L82cG	L82cG	서열번호 129

[0680]

[0681]

실시예 7인간화 9F5 변이체의 분석

[0682]

예측된 탈면역화 치환을 갖는 인간화 9F5 변이체는 표적 결합 친화도, 세포 기반 검정에서의 활성, 열안정성, 발현 특성 및 치환 수를 비롯한 여러 특성에 대해 분석하였다. 모든 경우에, 결과는 친계 서열, hu9F5VHv9/hu9F5VLv8과 비교하여, 임의의 활성 또는 안정성 손실이 관찰되었는지를 결정하였다.

[0683]

표적 결합 분석은 재조합 인간 4R0N 타우에 대해서 인간화 9F5 변이체의 결합 친화도를 비교하기 위하여 Biacore T200을 이용해서 수행하였다. 항-인간 Fc 항체를 아민 커플링을 통해서 센서 칩 CM3 상에서 고정화시키고, 인간화 9F5 변이체를 동등한 수준으로 포획하였다. 각종 농도의 재조합 4R0N 인간 타우(0.02nM에서 12.5nM 범위)는 단일 사이클로서 180초 회합/420초 해리에 대해 실행 완충제(HBS + 0.05% P-20, 1mg/ml BSA) 중에 50 μ l/분으로 포획한 리간드 위로 통과시켰다. 데이터는 항체를 함유하지 않은 무관한 센서와 0nM 분석물 농도 둘다로 차감된 블랭크였다. 분석은 Biacore Evaluation 소프트웨어로 글로벌 1:1 피팅(global 1:1 fit)을 이용해서 수행되었다.

[0684]

친화도 결정은 친계의 친화도를 보유하는 많은 탈면역화된 변이체를 나타내었는데, 이것은 각 항체의 K_D 의 비교에 의해 결정되었다. 이 경우에, 항체의 K_D 는, hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM2, hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM5, hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM6, hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM7, hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM8, hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM11, hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM12, hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM13, hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM14, hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM17, hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM18,

hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM27, hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM28, hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM29, hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM30 및 hu9F5VHv10/hu9F5VLv9_DIM11을 포함하는 hu9F5VHv9/hu9F5VLv8(표 25)의 3배 이내에서 비교 가능한 것으로 결정되었다.

표 25

9F5 인간화 변이체의 친화도

9F5 인간화 변이체 및 서열번호	hu9F5VHv9에 대한 VH에서의 치환 (불연변이(들)의 카뎃 번호)	hu9F5VLv8에 대한 VL에서의 치환 (불연변이(들)의 카뎃 번호)	K _a (1/M s)	K _d (1/s)	K _D (M)
hu9F5VHv9/hu9F5VLv8 서열번호 127/서열번호 130			1716666.667	0.000429333	2.69333E-10
hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM1 서열번호 127/서열번호 132		V3Q, L27cS, L37Q, M51G, L54G, L92I	6620000	0.00559	8.44E-10
hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM2 서열번호 127/서열번호 133		V3Q, L27cS, L37Q, M51G, L54R, L92I	1960000	0.000586	2.99E-10
hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM3 서열번호 127/서열번호 134		V3Q, L27cS, L37Q, M51G, L54T, L92I	1130000	0.00068	6E-10
hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM4 서열번호 127/서열번호 135		V3Q, L27cS, L37Q, M51G, L54R, L92G	542000	0.00143	2.63E-09
hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM5 서열번호 127/서열번호 136		V3Q, L27cG, L37Q, M51G, L54R, L92I	1750000	0.000295	1.69E-10
hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM6 서열번호 127/서열번호 137		V3Q, L27cD, L37Q, M51G, L54R, L92I	1530000	0.000272	1.78E-10
hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM7 서열번호 127/서열번호 138		V3Q, L27cD, L37Q, M51K, L54R, L92I	2360000	0.000424	1.8E-10
hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM8 서열번호 127/서열번호 139		V3Q, L27cG, L37Q, M51K, L54R, L92I	1320000	0.000576	4.35E-10

[0685]

9F5 인간화 변이체 및 서열번호	hu9F5VHv9 에 대한 VH에서의 치환 (돌연변이(들) 의 카뎃 번호)	hu9F5VLv8 에 대한 VL에서의 치환 (돌연변이(들)의 카뎃 번호)	K_a (1/M s)	K_d (1/s)	K_D (M)
hu9F5VHv9/hu9F5VLv 8_DIM9 서열번호 127/서열번호 140		V3Q, L27cG, L37Q, M51K, L54G, L92I	2290000	0.0116	5.07E-09
hu9F5VHv9/hu9F5VLv 8_DIM10 서열번호 127/서열번호 141		V3Q, L27cS, L37Q, M51K, L54G, L92I	18900000	0.0741	3.92E-09
hu9F5VHv9/hu9F5VLv 8_DIM11 서열번호 127/서열번호 142		V3Q, L27cG, L37G, M51G, L54R, L92I	1420000	0.00011	7.72E-11
hu9F5VHv9/hu9F5VLv 8_DIM12 서열번호 127/서열번호 143		V3Q, L27cG, L37G, M51G, L54R, L92G	1940000	0.000429	2.21E-10
hu9F5VHv9/hu9F5VLv 8_DIM13 서열번호 127/서열번호 144		V3Q, L27cG, L37G, M51G, L54R	1650000	0.000439	2.66E-10
hu9F5VHv9/hu9F5VLv 8_DIM14 서열번호 127/서열번호 145		V3Q, L27cG, L37G, M51G, L54T, L92I	1330000	0.000188	1.42E-10
hu9F5VHv9/hu9F5VLv 8_DIM15 서열번호 127/서열번호 146		V3Q, L27cG, L37G, M51G, L54T, L92G	839000	0.000732	8.73E-10
hu9F5VHv9/hu9F5VLv 8_DIM16 서열번호 127/서열번호 147		V3Q, L27cG, L37G, M51G, L54T	2270000	0.000808	3.55E-10
hu9F5VHv9/hu9F5VLv 8_DIM17 서열번호 127/서열번호 148		V3Q, L27cS, L37G, M51G, L54T, L92I	2540000	0.000326	1.28E-10
hu9F5VHv9/hu9F5VLv 8_DIM18 서열번호 127/서열번호 149		V3Q, L27cD, L37G, M51G, L54R, L92I	2100000	0.0000939	4.47E-11

[0686]

9F5 인간화 변이체 및 서열번호	hu9F5VHv9 에 대한 VH에서의 치환 (불연변이(들) 의 카뱃 번호)	hu9F5VLv8 에 대한 VL에서의 치환 (불연변이(들) 의 카뱃 번호)	K_a (1/M s)	K_d (1/s)	K_D (M)
hu9F5VHv9/hu9F5VLv 8_DIM19 서열번호 127/서열번호 150		V3Q, L27cS, L37I, M51I, L54R, L92I	3610000	0.00215	5.97E-10
hu9F5VHv9/hu9F5VLv 8_DIM20 서열번호 127/서열번호 151		V3Q, L27cS, L37Q, M51I, L54G, L92I	5640000	0.0694	1.23E-08
hu9F5VHv9/hu9F5VLv 8_DIM21 서열번호 127/서열번호 152		V3Q, L27cS, L37Q, M51I, L54G	1310000	1.12	0.000000858
hu9F5VHv9/hu9F5VLv 8_DIM22 서열번호 127/서열번호 153		V3Q, L27cS, L37Q, M51E, L54R, L92I	2250000	0.000878	3.9E-10
hu9F5VHv9/hu9F5VLv 8_DIM23 서열번호 127/서열번호 154		V3Q, L27cG, L37Q, M51E, L54G, L92I	66900000	0.0832	1.24E-09
hu9F5VHv9/hu9F5VLv 8_DIM24 서열번호 127/서열번호 155		V3Q, L27cG, L37I, M51E, L54R, L92I	2190000	0.000993	4.54E-10
hu9F5VHv9/hu9F5VLv 8_DIM25 서열번호 127/서열번호 156		V3Q, L27cG, L37I, M51E, L54R, L92G	13000000	0.0409	3.15E-09
hu9F5VHv9/hu9F5VLv 8_DIM26 서열번호 127/서열번호 157		V3Q, L27cI, L37I, M51E, L54R	3840000	0.004	1.04E-09
hu9F5VHv9/hu9F5VLv 8_DIM27 서열번호 127 서열번호 158		V3Q, L37Q, M51G, L54R, L92I	2410000	0.000385	1.6E-10
hu9F5VHv9/hu9F5VLv 8_DIM28 서열번호 127/서열번호 159		V3Q, L27cS, M51G, L54R, L92I	3130000	0.000217	6.92E-11

[0687]

9F5 인간화 변이체 및 서열번호	hu9F5VHv9에 대한 VH에서의 치환 (불연변이(들)의 카뎃 번호)	hu9F5VLv8에 대한 VL에서의 치환 (불연변이(들)의 카뎃 번호)	K_a (1/M s)	K_d (1/s)	K_D (M)
hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM29 서열번호 127/서열번호 160		V3Q, L27cS, L37Q, L54R, L92I	1980000	0.000534	2.7E-10
hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM30 서열번호 127/서열번호 161		V3Q, L27cS, L37Q, M51G, L92I	1020000	0.000447	4.38E-10
hu9F5VHv10/hu9F5VLv9_DIM1 서열번호 128/서열번호 162	Q38K, G42E	V3Q, L27cS, L37Q, M51G, L54G, N60D, L92I	2690000	0.00395	1.47E-09
hu9F5VHv10/hu9F5VLv9_DIM2 서열번호 128/서열번호 163	Q38K, G42E	V3Q, L27cS, L37Q, M51G, L54R, N60D, L92I	2720000	0.00184	6.79E-10
hu9F5VHv10/hu9F5VLv9_DIM4 서열번호 128/서열번호 164	Q38K, G42E	V3Q, L27cS, L37Q, M51G, L54R, N60D, L92G	2530000	0.00439	1.74E-09
hu9F5VHv10/hu9F5VLv9_DIM5 서열번호 128/서열번호 165	Q38K, G42E	V3Q, L27cG, L37Q, M51G, L54R, N60D, L92I	1700000	0.000919	5.42E-10
hu9F5VHv10/hu9F5VLv9_DIM8 서열번호 128/서열번호 166	Q38K, G42E	V3Q, L27cG, L37Q, M51K, L54R, N60D, L92I	2710000	0.00232	8.59E-10
hu9F5VHv10/hu9F5VLv9_DIM10 서열번호 /서열번호 167	Q38K, G42E	V3Q, L27cS, L37Q, M51K, L54G, N60D, L92I	6890000	0.026	3.77E-09
hu9F5VHv10/hu9F5VLv9_DIM11 서열번호 128/서열번호 168	Q38K, G42E	V3Q, L27cG, L37G, M51G, L54R, N60D, L92I	1760000	0.000287	1.63E-10
hu9F5VHv10/hu9F5VLv9_DIM13 서열번호 128/서열번호 169	Q38K, G42E	V3Q, L27cG, L37G, M51G, L54R, N60D,	2280000	0.00116	5.08E-10

[0688]

9F5 인간화 변이체 및 서열번호	hu9F5VHv9에 대한 VH에서의 치환 (불연변이(들)의 카뎃 번호)	hu9F5VLv8에 대한 VL에서의 치환 (불연변이(들)의 카뎃 번호)	K_a (1/M s)	K_d (1/s)	K_D (M)
hu9F5VHv10/hu9F5VLv9_DIM19 서열번호 128/서열번호 170	Q38K, G42E	V3Q, L27cS, L37I, M51I, L54R, N60D, L92I	3490000	0.00688	1.97E-09
hu9F5VHv10/hu9F5VLv9_DIM20 서열번호 128/서열번호 171	Q38K, G42E	V3Q, L27cS, L37Q, M51I, L54G, N60D, L92I	3470000	0.0334	9.62E-09

[0689]

[0690] 또한, 2차 특징으로서, 열안정성 및 역가가 모든 탈면역화된 변이체에 대해서 분석되었다. 열안정성 및 역가 수준은 친화도 측정치에 기초하여 Hu9F5VHv9/Hu9F5VLv8와 견줄 만하고, 표 26에서의 항체는 Hu9F5VHv9/Hu9F5VLv8의 T_m 으로부터의 변동량에 기초한 순서로 열거되어 있다.

[0691] 열안정성 값은 시차 주사 열량측정법(DSC)을 이용해서 결정하였다. 모든 DSC 스캔은 VP-Capillary DSC 시스템

(Malvern)을 이용해서 수행되었다. 모든 샘플은 1×PBS에서 0.5 mg/ml로 제조되었고 1×PBS를 참조로 하였다. 대략 0.5ml의 단백질 용액과 완충액을 샘플 및 참조 세포에 도입하였다. 열량측정 스캔 속도는 일정한 압력 하에 25℃에서부터 110℃까지 60℃/시간의 스캔 속도로 수행하였다. 원본 소프트웨어를 사용하여 분석을 수행하였다. 보고된 값은 Fab 피크의 최대 열용량이 기록되는 온도이다.

역가는 다음과 같이 결정하였다. 293개의 현탁 세포에서 발현시킨 후, 표준 방법을 사용하는 단백질 A 크로마토그래피를 사용하여 항체를 정제하였다. 정제 후, 항체를 1×PBS로 교환하고 단백질 농도를 280nm에서의 흡광도에 의해 결정하였다. 정제된 단백질의 최종 수율을 발현 배양물의 시작 부피로 나누어 역가를 계산하고 리터당 밀리그램으로 보고하였다.

표 26

9F5 인간화 변이체의 열안정성 및 역가

9F5 인간화 변이체	hu9F5VHv9 에 대한 VH에서의 치환 (돌연변이(들) 의 카탈 번호)	hu9F5VLv8에 대한 VL에서의 치환 (돌연변이(들) 의 카탈 번호)	T _m (°C)— hu9F5VHv9/hu 9F5VLv8로부터의 Fab 피크의 변동량	역가 (mg/l)
hu9F5VHv9/hu9F5VLv8 서열번호 127/서열번호 130			0	491.6
hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM 18 서열번호 127/서열번호 149		V3Q, L27cD, L37G, M51G, L54R, L92I	-1.55	579.60
hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM 11 서열번호 127/서열번호 142		V3Q, L27cG, L37G, M51G, L54R, L92I	-3.06	446.40
hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM 28 서열번호 127/서열번호 159		V3Q, L27cS, M51G, L54R, L92I	-0.27	348.70
hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM 17 서열번호 127/서열번호 148		V3Q, L27cS, L37G, M51G, L54T, L92I	-3.83	423.80
hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM 6 서열번호 127/서열번호 137		V3Q, L27cD, L37Q, M51G, L54R, L92I	-0.77	569.80
hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM 14 서열번호 127/서열번호 145		V3Q, L27cG, L37G, M51G, L54T, L92I	-5.65	282.40
hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM 5 서열번호 127/서열번호 136		V3Q, L27cG, L37Q, M51G, L54R, L92I	-1.83	287.30
hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM 7 서열번호 127/서열번호 138		V3Q, L27cD, L37Q, M51K, L54R, L92I	-2.05	636.60
hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM 27 서열번호 127/서열번호 158		V3Q, L37Q, M51G, L54R, L92I	-0.16	351.20
hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM 12 서열번호 127/서열번호 143		V3Q, L27cG, L37G, M51G, L54R, L92G	-6.38	369.40
hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM 13 서열번호 127/서열번호 144		V3Q, L27cG, L37G, M51G, L54R	-1.7	595.80
hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM 2 서열번호 127/서열번호 133		V3Q, L27cS, L37Q, M51G, L54R, L92I	-0.3	474.30

9F5 인간화 변이체	hu9F5VHv9 에 대한 VH에서의 치환 (돌연변이(들) 의 카뎀 번호)	hu9F5VLv8에 대한 VL에서의 치환 (돌연변이(들) 의 카뎀 번호)	T _m (°C)— hu9F5VHv9/hu 9F5VLv8로부터의 Fab 피크의 변동량	역가 (mg/l)
hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM 29 서열번호 127/서열번호 160		V3Q, L27cS, L37Q, L54R, L92I	-1.83	327.50
hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM 30 서열번호 127/서열번호 161		V3Q, L27cS, L37Q, M51G, L92I	-0.92	372.50
hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM 8 서열번호 127/서열번호 139		V3Q, L27cG, L37Q, M51K, L54R, L92I	-4.89	451.50
hu9F5VHv10/hu9F5VLv9_DI M11 서열번호 128/서열번호 168	Q38K, G42E	V3Q, L27cG, L37G, M51G, L54R, N60D, L92I	-11.94	244.60

[0694] 실시예 8인간화 9F5 변이체의 중화 활성

[0695] 인간화 9F5 변이체의 중화 활성은 타우 내재화의 세포 기반 모델에서 분석된다. 타우의 뉴런 내재화를 차단하는 항체의 능력을 평가하기 위하여 형광 활성화 세포 분류(FACS)를 사용하는 내재화 분석을 수행한다. 내재화를 차단하는 항체는 타우의 전달을 차단할 가능성이 있을 것이다. pHrodo-표지된 4RON 인간 타우 P301L 가용성 올리고머(1.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 최종 농도)는 세포 배양 배지에서 실온에서 30분 동안 항-타우 항체(용량 적정: 80 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 출발 농도에 이어서 4배 연속 희석)로 사전 인큐베이션한다. 타우/항체 혼합물을 이어서 B103 신경아세포종 세포주에 at 500,000개 세포/ml 최종 농도로 첨가하고, 조직 배양 인큐베이터(5% CO₂)에서 37°C에서 3 내지 4시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서 세포를 배양 배지로 3회 세척하고 나서, 10분 동안 배양 배지 인큐베이션을 행하고, FACS 완충액(PBS 중 1% FBS)으로 2회 세척하였다. 세포를 100 μl FACS 완충액에 재현탁하고, Texas Red 평균 형광 강도를 FACS LSR II로 측정하였다. pHrodo로부터의 Texas red 형광은 내재화 시에 엔도리소좀 구획과 연관된 낮은 pH에 의해 활성화된다. FACS는 세포를 검출하고, pHrodo는 내재화 시에만 형광을 발하기 때문에, 세포에 의해 내재화된 타우만이 검출될 것이다. 평균 형광 강도가 낮을수록, 내재화된 타우의 양이 적어져, 시험된 항체의 더 높은 차단 활성을 시사한다.

[0697] 실시예 9. 인간화 10C12 항체의 설계

[0698] 인간화에 대한 출발점 또는 도너 항체는 마우스 항체 10C12였다. 성숙 m10C12의 중쇄 가변 아미노산 서열은 서열번호 7로서 제공된다. 성숙 m10C12의 경쇄 가변 아미노산 서열은 서열번호 11로서 제공된다. 중쇄 카뎀/쵸티아 복합 CDR1, CDR2 및 CDR3 아미노산 서열은 각각 서열번호 8 내지 10으로서 제공된다. 경쇄 카뎀 CDR1, CDR2 및 CDR3 아미노산 서열은 각각 서열번호 12 내지 14로서 제공된다. 카뎀 넘버링이 전체를 통해서 사용된다.

[0699] 10C12의 가변 카파(Vk)는 인간 Vk 하위그룹 2에 대응하는 마우스 Vk 하위그룹 2에 속하고 가변 중쇄(Vh)는 인간 Vh 하위그룹 1에 대응하는 마우스 Vh 하위그룹 2c에 속한다[Kabat E.A., et al., (1991), Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, NIH Publication No. 91-3242]. 16 잔기 쵸티아 CDR-L1은 쵸티아 전형적 부류 4와 유사하고, 7 잔기 쵸티아 CDR-L2는 쵸티아 전형적 부류 1의 것이고, 9 잔기 쵸티아 CDR-L3은 쵸티아 전형적 부류 1과 유사하다[Martin ACR. (2010) Protein sequence and structure analysis of antibody variable domains. In: Kontermann R and Dübel S (eds). *Antibody Engineering*. Heidelberg, Germany: Springer International Publishing AG.. [Martin, 2010]]. 10 잔기 쵸티아 CDR-H1은 쵸티아 전형적 부류 1과 유사하고, 17 잔기 쵸티아 CDR-H2는 쵸티아 전형적 부류 2과 유사하다[Martin, 2010]. 3 잔기 CDR-H3은 전형적 부류를 갖지 않는다. 10C12의 대략의 구조 모델을 제공할 구조를 발견하기 위하여 PDB 데이터베이스에서 단백질 서열에 대해서 검색이 수행되었다[Deshpande N, et al., (2005) Nucleic Acids Res. 33: D233-7]. 항체 fab pdb 코드 50BF의 결정 구조[Vicentini, et al., 2017, 미공개]는, 양호한 해상도(1.92Å)를 가졌고 10C12 Vh 및 Vk와 전체적인 서열 유사성을 가져서, 루프용의 동일한 전형적 구조를 보유하기 때문에, Vh 및 Vk 구조 둘 다에 대해서 사용되었다.

- [0700] 10C12 VH의 프레임워크는 Arnold-Schild 등[Cancer Res. 60 (15), 4175-4178 (2000)]에 의해 클로닝된 면역글로불린 중쇄 가변 영역[호모 사피엔스] CAC20421의 대응하는 영역과 높은 정도의 서열 유사도를 공유한다. 10C12 및 CAC20421 VH의 가변 도메인은 또한 CDR-H1, H2 루프에 대해서 동일한 길이를 공유한다. 유사하게, 10C12 VL의 프레임워크는, Capello 등[Identification of three subgroups of B-cell chronic lymphocytic leukemia based upon mutations of BCL-6 and IGV genes. 미공개(GenBank에 직접 제출)]에 의해 클로닝된 인간 항체 CAB51297의 대응하는 영역과 높은 정도의 서열 유사도를 공유한다. 10C12 및 CAB51297 VL의 가변 경쇄 도메인은 또한 CDR-L1, L2 및 L3 루프에 대해서 동일한 길이를 공유한다. 따라서, CAC20421 VH 및 CAB51297 VL의 프레임워크 영역이 10C12의 CDR에 대해서 하이브리드 엑셉터 서열로서 선택되었다. VH 및 VL에 대한 인간 프레임워크 상에 그래프트된 10C12 CDR의 모델이 구축되어, 추가의 역돌연변이를 위한 지침으로서 사용되었다.
- [0701] 항체 인간화 과정에 기인되는 중쇄 및 경쇄 변이체 서열은 WHO INN 위원회 지침에 의해 개요된 바와 같은 중쇄 및 경쇄의 인간성을 평가하는 IMGT 도메인 GapAlign 툴을 이용해서 인간 생식세포계열 서열에 더욱 정렬시켰다(WHO-INN: International nonproprietary names (INN) for biological and biotechnological substances (a review) (Internet) 2014. <http://www.who.int/medicines/services/inn/BioRev2014.pdf>로부터 이용 가능). 잔기는, 가능한 경우, 대응하는 인간 생식세포계열 서열과 정렬되고, 인간성을 증대시키고 그리고 잠재적 면역원성을 저감시키도록 변경되었다. VLv1 및 VLv2 변이체의 경우, 돌연변이는 인간 생식세포계열 유전자 IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01(서열번호 37)과 더욱 유사한 서열을 부여하기 위하여 도입되었다. 인간화 VHv1 및 VHv2 변이체의 경우에, 돌연변이는 인간 생식세포계열 유전자 IGHV1-69-2*01(서열번호 33)과 더욱 유사한 서열을 부여하기 위하여 도입되었다.
- [0702] hu10C12-VH 및 hu10C12-VL의 추가의 버전은 항원 결합, 열안정성 및 면역원성에 대한 이들의 기여에 대해서, 그리고 탈아민화, 산화, N-글리코실화, 단백질분해 및 응집의 최적화에 대해서 각종 프레임워크 잔기의 평가를 가능하도록 설계되었다. 돌연변이를 위하여 고려되는 위치는 하기의 것들을 포함한다:
- [0703] - 전형적 CDR 입체형태를 정의하는 것(문헌[Martin, A.C.R. (2010) Protein sequence and structure analysis of antibody variable domains. In: Kontermann R and Dübel S (eds). *Antibody Engineering*. Heidelberg, Germany: Springer International Publishing AG.]에 요약됨),
- [0704] - 베니어 존 내에 있는 것(Foote J and Winter G. (1992) Antibody framework residues affecting the conformation of the hypervariable loops. *J Mol Biol.* 224(2):487-99.),
- [0705] - VH/VL 도메인 인터페이스에 국제화되는 것(문헌[Léger OJP and Saldanha J. (2000) Preparation of recombinant antibodies from immune rodent spleens and the design of their humanisation by CDR grafting. In: Shepherd P and Dean C (eds). *Monoclonal Antibodies: a Practical Approach*. Oxford, UK: Oxford University Press.]에 요약됨),
- [0706] - 글라이코실화 또는 피로글루타민화와 같은 번역후 변형을 받기 쉬운 것,
- [0707] - VH 및 VL 프레임워크에 그래프트된 10C12 CDR의 모델에 따라서, CDR과 충돌될 것으로 예상되는 잔기에 의해 점유되는 것, 또는
- [0708] - 친계 마우스 10C12 잔기 또는 몇몇 다른 잔기 중 한쪽이 인간 항체 레퍼토리 내에서 더욱더 만연되어 있는 서열결정된 인간 항체 중에서 희귀한 잔기에 의해 점유되는 것.
- [0709] 췌과 10C12 및 다양한 인간화 항체의 정렬은 경쇄 가변 영역(표 28 및 도 8), 및 중쇄 가변 영역(표 27 및 도 7)에 대해 표시되어 있다.
- [0710] 2개 인간화 중쇄 가변 영역 변이체 및 2개 인간화 경쇄 가변 영역 변이체가 하기의 상이한 치환 순열을 함유하여 작제되었다: hu10C12VHv1 또는 hu10C12VHv2(각각 서열번호 214 내지 215); 및 hu10C12VLv1 또는 hu10C12VLv2(각각 서열번호 216 내지 217)(표 27 및 28). 선택된 인간 프레임워크에 기초한 역돌연변이 및 다른 돌연변이를 갖는, 예시적인 인간화 Vk 및 Vh 설계가 각각 표 27 및 표 28에 표시되어 있다. 표 27 및 표 28에서의 볼드체 영역은 카바트/초티아 복합에 의해 정의된 바와 같은 CDR을 나타낸다. 표 27 및 표 28에서의 칼럼에서의 "-"는 표시된 위치에서 잔기 없음을 나타낸다. 서열번호 214 내지 215 및 서열번호 216 내지 217은 표 29에 나타난 바와 같은 역돌연변이 및 다른 돌연변이를 함유한다. hu10C12VHv1 및 hu10C12VHv2의 위치에서의 아미노산은 표 30에 열거되어 있다. hu10C12VLv1 및 hu10C12VLv2의 위치에서의 아미노산은 표 31에 열거되어 있다.

[0711] 가장 유사한 인간 생식세포계열 유전자 IGHV1-69-2*01(서열번호 33)에 관하여 인간화 VH 사슬 hu10C12VHv1 및 hu10C12VHv2(각각 서열번호 214 내지 215)에 대한 그리고 가장 유사한 인간 생식세포계열 유전자 IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01(서열번호 37)에 관하여 인간화 VL 사슬 hu10C12VLv1 및 hu10C12VLv2(각각 서열번호 216 내지 217)에 대한 백분율 인간성은 표 32에 표시되어 있다.

표 27

카뎃 잔기 #	선형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 10C12 VH (서열번호 7)	IMGT# IGHV1-69-2*01 (서열번호 33)	CAC20421-VH_huFrwk (서열번호 218)	Hu10C12VHv1 (서열번호 214)	Hu10C12VHv2 (서열번호 215)
1	1	Fr1	E	E	Q	Q	E
2	2	Fr1	V	V	V	V	V
3	3	Fr1	Q	Q	Q	Q	Q
4	4	Fr1	L	L	L	L	L
5	5	Fr1	Q	V	V	V	V
6	6	Fr1	Q	Q	Q	Q	Q
7	7	Fr1	S	S	S	S	S
8	8	Fr1	G	G	G	G	G
9	9	Fr1	A	A	A	A	A
10	10	Fr1	E	E	E	E	E
11	11	Fr1	L	V	V	V	V
12	12	Fr1	V	K	K	K	K
13	13	Fr1	R	K	K	K	K
14	14	Fr1	P	P	P	P	P
15	15	Fr1	G	G	G	G	G
16	16	Fr1	A	A	A	A	A
17	17	Fr1	S	T	T	T	T
18	18	Fr1	V	V	V	V	V
19	19	Fr1	K	K	K	K	K
20	20	Fr1	L	I	I	I	I
21	21	Fr1	S	S	S	S	S
22	22	Fr1	C	C	C	C	C
23	23	Fr1	T	K	K	K	K

[0712]

카뎃 잔기 #	선형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 10C12 VH (서열번호 7)	IMGT# IGHV1-69-2*01 (서열번호 33)	CAC20421-VH_huFrwk (서열번호 218)	Hu10C12VHv1 (서열번호 214)	Hu10C12VHv2 (서열번호 215)
24	24	Fr1	A	V	V	A	A
25	25	Fr1	S	S	S	S	S
26	26	CDR-H1	G	G	G	G	G
27	27	CDR-H1	F	Y	Y	F	F
28	28	CDR-H1	N	T	T	N	N
29	29	CDR-H1	I	F	F	I	I
30	30	CDR-H1	K	T	T	K	K
31	31	CDR-H1	D	D	D	D	D
32	32	CDR-H1	D	Y	Y	D	D
33	33	CDR-H1	Y	Y	Y	Y	Y
34	34	CDR-H1	M	M	M	M	M
35	35	CDR-H1	N	H	H	N	N
35A		CDR-H1	-	-	-	-	-
35B		CDR-H1	-	-	-	-	-
36	36	Fr2	W	W	W	W	W
37	37	Fr2	V	V	V	V	V
38	38	Fr2	K	Q	Q	Q	Q
39	39	Fr2	Q	Q	Q	Q	Q
40	40	Fr2	R	A	A	A	A
41	41	Fr2	P	P	P	P	P
42	42	Fr2	E	G	G	G	G
43	43	Fr2	R	K	K	K	K
44	44	Fr2	G	G	G	G	G
45	45	Fr2	L	L	L	L	L
46	46	Fr2	E	E	E	E	E

[0713]

카뎃 잔기 #	선형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 10C12 VH (서열번호 7)	IMGT# IGHV1-69-2*01 (서열번호 33)	CAC20421-VH_huFrwk (서열번호 218)	Hu10C12VHv1 (서열번호 214)	Hu10C12VHv2 (서열번호 215)
47	47	Fr2	W	W	W	W	W
48	48	Fr2	I	M	M	I	I
49	49	Fr2	G	G	G	G	G
50	50	CDR-H2	W	L	L	W	W
51	51	CDR-H2	I	V	V	I	I
52	52	CDR-H2	D	D	D	D	D
52A	53	CDR-H2	P	P	P	P	P
52B		CDR-H2	-	-	-	-	-
52C		CDR-H2	-	-	-	-	-
53	54	CDR-H2	E	E	E	E	E
54	55	CDR-H2	N	D	D	N	N
55	56	CDR-H2	G	G	G	G	G
56	57	CDR-H2	D	E	E	D	D
57	58	CDR-H2	T	T	T	T	T
58	59	CDR-H2	E	I	I	E	E
59	60	CDR-H2	Y	Y	Y	Y	Y
60	61	CDR-H2	A	A	A	A	A
61	62	CDR-H2	S	E	E	S	S
62	63	CDR-H2	K	K	K	K	K
63	64	CDR-H2	F	F	F	F	F
64	65	CDR-H2	Q	Q	Q	Q	Q
65	66	CDR-H2	G	G	G	G	G
66	67	Fr3	K	R	R	R	R
67	68	Fr3	A	V	V	A	A
68	69	Fr3	T	T	T	T	T

[0714]

카뱃 잔기 #	선형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 10C12 VH (서열번호 7)	IMGT# IGHV1-69-2*01 (서열번호 33)	CAC20421-VH_huFrwk (서열번호 218)	Hu10C12VHv1 (서열번호 214)	Hu10C12VHv2 (서열번호 215)
69	70	Fr3	M	I	I	M	M
70	71	Fr3	T	T	T	T	T
71	72	Fr3	A	A	A	A	A
72	73	Fr3	D	D	D	D	D
73	74	Fr3	T	T	T	T	T
74	75	Fr3	S	S	S	S	S
75	76	Fr3	S	T	T	T	T
76	77	Fr3	N	D	D	D	D
77	78	Fr3	T	T	T	T	T
78	79	Fr3	A	A	A	A	A
79	80	Fr3	Y	Y	Y	Y	Y
80	81	Fr3	L	M	M	M	M
81	82	Fr3	Q	E	E	E	E
82	83	Fr3	F	L	L	L	L
82A	84	Fr3	S	S	S	S	S
82B	85	Fr3	S	S	S	S	S
82C	86	Fr3	L	L	L	L	L
83	87	Fr3	T	R	R	R	R
84	88	Fr3	S	S	S	S	S
85	89	Fr3	E	E	E	E	E
86	90	Fr3	D	D	D	D	D
87	91	Fr3	T	T	T	T	T
88	92	Fr3	A	A	A	A	A
89	93	Fr3	V	V	V	V	V
90	94	Fr3	Y	Y	Y	Y	Y

[0715]

카뎃 잔기 #	선형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 10C12 VH (서열번호 7)	IMGT# IGHV1-69-2*01 (서열번호 33)	CAC20421-VH_huFrwk (서열번호 218)	Hu10C12VHv1 (서열번호 214)	Hu10C12VHv2 (서열번호 215)
91	95	Fr3	Y	Y	Y	Y	Y
92	96	Fr3	C	C	C	C	C
93	97	Fr3	T	A	A	T	T
94	98	Fr3	T	T	R	T	T
95	99	CDR-H3	S	-	I	S	S
96		CDR-H3	-	-	P	-	-
97		CDR-H3	-	-	L	-	-
98		CDR-H3	-	-	F	-	-
99		CDR-H3	-	-	G	-	-
100		CDR-H3	-	-	R	-	-
100A		CDR-H3	-	-	-	-	-
100B		CDR-H3	-	-	-	-	-
100C		CDR-H3	-	-	-	-	-
100D		CDR-H3	-	-	-	-	-
100E		CDR-H3	-	-	-	-	-
100F		CDR-H3	-	-	-	-	-
100G		CDR-H3	-	-	-	-	-
100H		CDR-H3	-	-	-	-	-
100I		CDR-H3	-	-	-	-	-
100J		CDR-H3	-	-	-	-	-
100K		CDR-H3	-	-	-	-	-
101	100	CDR-H3	N	Q	D	N	N
102	101	CDR-H3	G	H	H	G	G
103	102	Fr4	W	W	W	W	W
104	103	Fr4	G	G	G	G	G

[0716]

카뎃 잔기 #	선형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 10C12 VH (서열번호 7)	IMGT# IGHV1-69-2*01 (서열번호 33)	CAC20421-VH_huFrwk (서열번호 218)	Hu10C12VHv1 (서열번호 214)	Hu10C12VHv2 (서열번호 215)
105	104	Fr4	Q	Q	Q	Q	Q
106	105	Fr4	G	G	G	G	G
107	106	Fr4	T	T	T	T	T
108	107	Fr4	L	L	L	L	L
109	108	Fr4	V	V	V	V	V
110	109	Fr4	T	T	T	T	T
111	110	Fr4	V	V	V	V	V
112	111	Fr4	S	S	S	S	S
113	112	Fr4	T	S	S	S	S

[0717]

표 28

카뎃 잔기 #	선형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 10C12 VL (서열번호 11)	IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01 (서열번호 37)	CAB51297-VL_huFrwk (서열번호 35)	Hu10C12VLv1 (서열번호 216)	Hu10C12VLv2 (서열번호 217)
1	1	Fr1	D	D	D	D	D
2	2	Fr1	I	I	I	I	I
3	3	Fr1	V	V	V	V	V
4	4	Fr1	M	M	M	M	M
5	5	Fr1	T	T	T	T	T
6	6	Fr1	Q	Q	Q	Q	Q
7	7	Fr1	A	S	S	S	S
8	8	Fr1	A	P	P	P	P
9	9	Fr1	F	L	L	L	L
10	10	Fr1	S	S	S	S	S
11	11	Fr1	N	L	L	L	L
12	12	Fr1	P	P	P	P	P
13	13	Fr1	V	V	V	V	V
14	14	Fr1	T	T	T	T	T
15	15	Fr1	L	P	P	P	P
16	16	Fr1	G	G	G	G	G
17	17	Fr1	T	E	E	E	E
18	18	Fr1	S	P	P	P	P
19	19	Fr1	A	A	A	A	A
20	20	Fr1	S	S	S	S	S

[0718]

카뎃 잔기 #	선형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 10C12 VL (서열번호 11)	IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01 (서열번호 37)	CAB51297-VL_huFrwk (서열번호 35)	Hu10C12VLv1 (서열번호 216)	Hu10C12VLv2 (서열번호 217)
21	21	Fr1	I	I	I	I	I
22	22	Fr1	S	S	S	S	S
23	23	Fr1	C	C	C	C	C
24	24	CDR-L1	R	R	R	R	R
25	25	CDR-L1	S	S	S	S	S
26	26	CDR-L1	S	S	S	S	S
27	27	CDR-L1	K	Q	Q	K	K
27A	28	CDR-L1	S	S	S	S	S
27B	29	CDR-L1	L	L	L	L	L
27C	30	CDR-L1	L	L	L	L	L
27D	31	CDR-L1	H	H	H	H	H
27E	32	CDR-L1	S	S	S	S	S
27F		CDR-L1	-	-		-	-
28	33	CDR-L1	N	N	N	N	N
29	34	CDR-L1	G	G	G	G	G
30	35	CDR-L1	I	Y	Y	I	I
31	36	CDR-L1	T	N	N	T	T
32	37	CDR-L1	Y	Y	Y	Y	Y
33	38	CDR-L1	L	L	L	L	L
34	39	CDR-L1	Y	D	D	Y	Y
35	40	Fr2	W	W	W	W	W

[0719]

카뱃 잔기 #	선형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 10C12 VL (서열번호 11)	IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01 (서열번호 37)	CAB51297-VL_huFrwk (서열번호 35)	Hu10C12VLv1 (서열번호 216)	Hu10C12VLv2 (서열번호 217)
36	41	Fr2	Y	Y	Y	Y	Y
37	42	Fr2	L	L	L	L	L
38	43	Fr2	Q	Q	Q	Q	Q
39	44	Fr2	K	K	K	K	K
40	45	Fr2	P	P	P	P	P
41	46	Fr2	G	G	G	G	G
42	47	Fr2	Q	Q	Q	Q	Q
43	48	Fr2	S	S	S	S	S
44	49	Fr2	P	P	P	P	P
45	50	Fr2	Q	Q	Q	Q	Q
46	51	Fr2	L	L	L	L	L
47	52	Fr2	L	L	L	L	L
48	53	Fr2	I	I	I	I	I
49	54	Fr2	Y	Y	Y	Y	Y
50	55	CDR-L2	Q	L	L	Q	Q
51	56	CDR-L2	M	G	G	M	M
52	57	CDR-L2	S	S	S	S	S
53	58	CDR-L2	N	N	N	N	N
54	59	CDR-L2	L	R	R	L	L
55	60	CDR-L2	A	A	A	A	A
56	61	CDR-L2	S	S	S	S	S

[0720]

카뎃 잔기 #	선형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 10C12 VL (서열번호 11)	IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01 (서열번호 37)	CAB51297-VL_huFrwk (서열번호 35)	Hu10C12VLv1 (서열번호 216)	Hu10C12VLv2 (서열번호 217)
57	62	Fr3	G	G	G	G	G
58	63	Fr3	V	V	V	V	V
59	64	Fr3	P	P	P	P	P
60	65	Fr3	D	D	D	D	D
61	66	Fr3	R	R	R	R	R
62	67	Fr3	F	F	F	F	F
63	68	Fr3	S	S	S	S	S
64	69	Fr3	S	G	G	S	S
65	70	Fr3	S	S	S	S	S
66	71	Fr3	G	G	G	G	G
67	72	Fr3	S	S	S	S	S
68	73	Fr3	G	G	G	G	G
69	74	Fr3	T	T	T	T	T
70	75	Fr3	D	D	D	D	D
71	76	Fr3	F	F	F	F	F
72	77	Fr3	T	T	T	T	T
73	78	Fr3	L	L	L	L	L
74	79	Fr3	R	K	K	K	K
75	80	Fr3	I	I	I	I	I
76	81	Fr3	S	S	S	S	S
77	82	Fr3	R	R	R	R	R

[0721]

카뎃 잔기 #	선형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 10C12 VL (서열번호 11)	IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01 (서열번호 37)	CAB51297-VL_huFrwk (서열번호 35)	Hu10C12VLv1 (서열번호 216)	Hu10C12VLv2 (서열번호 217)
78	83	Fr3	V	V	V	V	V
79	84	Fr3	E	E	E	E	E
80	85	Fr3	A	A	A	A	A
81	86	Fr3	E	E	E	E	E
82	87	Fr3	D	D	D	D	D
83	88	Fr3	V	V	V	V	V
84	89	Fr3	G	G	G	G	G
85	90	Fr3	V	V	V	V	V
86	91	Fr3	Y	Y	Y	Y	Y
87	92	Fr3	Y	Y	Y	Y	Y
88	93	Fr3	C	C	C	C	C
89	94	CDR-L3	A	M	M	A	A
90	95	CDR-L3	Q	Q	Q	Q	Q
91	96	CDR-L3	N	A	A	N	N
92	97	CDR-L3	L	L	L	L	L
93	98	CDR-L3	E	Q	Q	E	E
94	99	CDR-L3	L	T	T	L	L
95	100	CDR-L3	P	P	P	P	P
95A		CDR-L3	-	-	-	-	-
95B		CDR-L3	-	-	-	-	-
95C		CDR-L3	-	-	-	-	-

[0722]

카뱃 잔기 #	선형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 10C12 VL (서열번호 11)	IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01 (서열번호 37)	CAB51297-VL_huFrwk (서열번호 35)	Hu10C12VLv1 (서열번호 216)	Hu10C12VLv2 (서열번호 217)
95D		CDR-L3	-	-	-	-	-
95E		CDR-L3	-	-	-	-	-
95F		CDR-L3	-	-	-	-	-
96	101	CDR-L3	L	Y	L	L	L
97	102	CDR-L3	T	T	T	T	T
98	103	Fr4	F	F	F	F	F
99	104	Fr4	G	G	G	G	G
100	105	Fr4	A	Q	G	G	G
101	106	Fr4	G	G	G	G	G
102	107	Fr4	T	T	T	T	T
103	108	Fr4	K	K	K	K	K
104	109	Fr4	L	L	V	V	L
105	110	Fr4	E	E	E	E	E
106	111	Fr4	L	I	I	I	I
106A		Fr4	-	-	-	-	-
107	112	Fr4	K	K	K	K	K

[0723]

표 29

인간화 10C12 에 대한 V _H , V _L 역돌연변이 및 다른 돌연변이		
V _H 또는 V _L 변이체	V _H 또는 V _L 엑손 엑셀러 서열	(카뱃/초티아 복합 CDR 에 기초한) 엑셀러 프레임워크 (또는 CDR) 잔기로부터의 변경
Hu10C12VHv1 (서열번호 214)	GenBank 수탁 번호 CAC20421-VH_huFrwk (서열번호 218) IMGT# IGHV1-69-2*01 (서열번호 33)	H24, H48, H67, H69, H93, H94
Hu10C12VHv2 (서열번호 215)	GenBank 수탁 번호 CAC20421-VH_huFrwk (서열번호 218) IMGT# IGHV1-69-2*01 (서열번호 33)	H1, H24, H48, H67, H69, H93, H94
Hu10C12VLv1 (서열번호 216)	GenBank 수탁 번호 CAB51297-VL_huFrwk (서열번호 35)	L64
Hu10C12VLv2 (서열번호 217)	GenBank 수탁 번호 CAB51297-VL_huFrwk (서열번호 35) IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01 (서열번호 37)	L64, L104

[0724]

표 30

인간화 10C12 항체의 중쇄에서의 역돌연변이 및 다른 돌연변이에 대한 (카밧/쇼티아 복합 CDR 에 기초한) 프레임워크 (또는 CDR) 잔기의 카밧 넘버링

잔기	CAC20421-VH_huFrwk (서열번호 218)	IMGT# IGHV1-69-2*01 (서열번호 33)	마우스 10C12 VH (서열번호 7)	Hu10C12VHv1 (서열번호 214)	Hu10C12VHv2 (서열번호 215)
H1	Q	E	E	Q	E
H24	V	V	A	A	A
H48	M	M	I	I	I
H67	V	V	A	A	A
H69	I	I	M	M	M
H93	A	A	T	T	T
H94	R	T	T	T	T

[0725]

표 31

인간화 10C12 항체의 경쇄에서의 역돌연변이 및 다른 돌연변이에 대한 (카밧/쇼티아 복합 CDR 에 기초한) 프레임워크 (또는 CDR) 잔기의 카밧 넘버링

잔기	CAB51297-VL_huFrwk (서열번호 35)	IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01 (서열번호 37)	마우스 10C12 VL (서열번호 11)	Hu10C12VLv1 (서열번호 216)	Hu10C12VLv2 (서열번호 217)
L64	G	G	S	S	S
L104	V	L	L	V	L

[0726]

표 32

인간화 10C12 항체의 중쇄 및 경쇄의 인간성 백분율

V _H 또는 V _L 변이체	인간성 %
Hu10C12VHv1 (서열번호 214)	81.6 %
Hu10C12VHv2 (서열번호 215)	82.7 %
Hu10C12VLv1 (서열번호 216)	88.0 %
Hu10C12VLv2(서열번호 217)	88.0 %

[0727]

[0728]

전형적, 베니어 또는 인터페이스 잔기가 마우스 엑셉터 서열과 인간 엑셉터 서열 간에 상이한 위치가 치환에 대한 후보이다. 잔기와 상호작용하는 전형적/CDR의 예는 표 27에서의 카밧 잔기 H24 및 H94를 포함한다. 베니어 잔기의 예는 표 27에서의 카밧 잔기 H48, H67, H69, H93 및 H94 및 표 28에서의 L64를 포함한다. 인터페이스/패킹(VH+VL) 잔기의 예는 표 27에서의 카밧 잔기 H93을 포함한다.

[0729]

치환에 대한 후보로서 중쇄 가변 영역에서 표 27에 나타난 위치의 선택을 위한 근거는 다음과 같다.

[0730]

중쇄 가변 영역

[0731]

hu10C12VHv1

[0732]

- CAC20421-VH의 프레임워크에 그래프트된 10C12-VH의 CDR-H1, H2 및 H3 루프로 이루어진다. 부가적으로, hu10C12VHv1은 또한 쇼티아 전형적 부류를 정의하기 위한 키이거나, 베니어 존의 일부이거나, 또는 VH/VL 도메인 인터페이스에 국제화되거나 또는 구조적 안정성에 기여하는 위치에서 모든 프레임워크 치환을 복귀시킨다.

[0733]

V24A: 베니어 존 잔기의 역돌연변이이다.

[0734]

M48I: 베니어 존 잔기의 역돌연변이이다.

[0735]

V67A: 베니어 존 잔기의 역돌연변이이고, CDR 입체형태를 보유하도록 역돌연변이된다.

[0736]

I69M: 베니어 존 잔기의 역돌연변이이고, 역돌연변이는 CDR 패킹을 무손상으로 유지하도록 이루어진다.

[0737]

A93T: H93 위치는 VH/VL 인터페이스 잔기이고, 항체 인터페이스의 무결성을 위하여 Thr로 역돌연변이된다.

[0738]

R94T: 쇼티아 전형적 구조적 잔기의 역돌연변이이다. R94T는 또한 생식세포계열-정렬 돌연변이이다. Thr은 이 위치에서 인간 생식세포계열 유전자 IGHV1-69-2*01(서열번호 33)에 있다.

[0739]

hu10C12VHv2

[0740]

- 10C12VHv2는 쇼티아 전형적 부류를 정의하기 위한 키이거나, 베니어 존의 일부이거나, 또는 VH/VL 도메인 인터페이스에 국제화되거나 또는 구조적 안정성에 기여하는 위치에서 모든 프레임워크 치환을 복귀시킨다. 또한, hu10C12VHv2는 주어진 위치에서 그리고 탈아민화, 산화, N-글리코실화, 단백질분해 및 응집의 최적화를 위하여 가장 빈번한 잔기를 가진 역돌연변이 또는 치환을 혼입한다. hu10C12VHv1에 포함되지 않는 VHv2에서의 돌연변이는 다음과 같다:

[0741]

Q1E: N-말단 이중성을 저감시키기 위하여 파이로글루타메이트 형성 가능성을 완화시키는 안정성 증대 돌연변이이다(Liu, 상기 참조).

[0742]

치환에 대한 후보로서 경쇄 가변 영역에서 표 28에 나타난 위치의 선택을 위한 근거는 다음과 같다.

[0743]

카파 경쇄 가변 영역

[0744]

hu10C12VLv1

[0745]

- CAB51297-VL의 프레임워크에 그래프트된 10C12-VL의 CDR-L1, L2 및 L3 루프로 이루어진다. 부가적으로, hu10C12VLv1은 또한 쇼티아 전형적 부류를 정의하기 위한 키이거나, 베니어 존의 일부이거나, 또는 VH/VL 도메인 인터페이스에 국제화되거나 또는 구조적 안정성에 기여하는 위치에서 모든 프레임워크 치환을 복귀시킨다.

- [0746] G64S: 베니어 존 잔기의 역돌연변이이다. G64S 역돌연변이는 CDR 패키징을 보존한다.
- [0747] *hu10C12VLv2*
- [0748] - 초티아 전형적 부류를 정의하기 위한 키이거나, 베니어 존의 일부이거나, 또는 VH/VL 도메인 인터페이스에 국재화되거나 또는 구조적 안정성에 기여하는 위치에서 모든 프레임워크 치환을 복귀시킨다. 또한, hu10C12VLv2는 주어진 위치에서 그리고 탈아민화, 산화, N-글리코실화, 단백질분해 및 응집의 최적화를 위하여 가장 빈번한 잔기를 가진 역돌연변이 또는 치환을 혼입한다. hu10C12VLv1에 포함되지 않는 VLv2의 돌연변이는 다음과 같다:
- [0749] V104L: 생식세포계열 정렬 돌연변이이다. Leu는 이 위치에서 인간 생식세포계열 유전자 IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01(서열번호 37)이다.
- [0750] 이들 인간 프레임워크에 기초한 설계는 다음과 같았다:
- [0751] 중쇄 가변 영역
- [0752] >hu10C12VHv1(서열번호 214)
- [0753] QVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKASGFNIKDDYMNWVQQAPGKGLEWIGWIDPENGDTTEYASKFQGRATMTADTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCTTSNGWGQGTLLTVSS
- [0754] >hu10C12VHv2(서열번호 215)
- [0755] EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKASGFNIKDDYMNWVQQAPGKGLEWIGWIDPENGDTTEYASKFQGRATMTADTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCTTSNGWGQGTLLTVSS
- [0756] 카파 경쇄 가변 영역
- [0757] >hu10C12VLv1(서열번호 216)
- [0758] DIVMTQSPLSLPVTGPASISCRSSKSLHNSGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDFRSSSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAQNLPLTFGGGTKVEIK
- [0759] >hu10C12VLv2(서열번호 217)
- [0760] DIVMTQSPLSLPVTGPASISCRSSKSLHNSGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDFRSSSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAQNLPLTFGGGTKLEIK
- [0761] 인간화 서열은 QuikChange 부위-지정 돌연변이유발[Wang, W. and Malcolm, B.A. (1999) BioTechniques 26:680-682]을 이용해서 다수의 돌연변이, 결실 및 삽입의 도입을 허용하는 2-단계 PCR 프로토콜을 이용해서 생성한다.
- [0762] **실시예 10.** 인간화 12C4 항체의 설계
- [0763] 인간화를 위한 출발점 또는 도너 항체는 마우스 항체 12C4였다. 성숙 m12C4의 중쇄 가변 아미노산 서열은 서열번호 219로서 제공된다. 성숙 m12C4의 경쇄 가변 아미노산 서열은 서열번호 11로서 제공된다. 중쇄 카바트/초티아 복합 CDR1, CDR2 및 CDR3 아미노산 서열은 각각 서열번호 8, 220 및 10으로서 제공된다. 경쇄 카바트 CDR1, CDR2 및 CDR3 아미노산 서열은 각각 서열번호 12 내지 14로서 제공된다. 카바트 넘버링이 전체를 통해서 사용된다.
- [0764] 12C4의 가변 카파(Vk)는 인간 Vk 하위그룹 2에 대응하는 마우스 Vk 하위그룹 2에 속하고 가변 중쇄(Vh)는 인간 Vh 하위그룹 1에 대응하는 마우스 Vh 하위그룹 2c에 속한다[Kabat E.A., et al., (1991), Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition. NIH Publication No. 91-3242]. 16 잔기 초티아 CDR-L1은 초티아 전형적 부류 4와 유사하고, 7 잔기 초티아 CDR-L2는 초티아 전형적 부류 1의 것이고, 9 잔기 초티아 CDR-L3은 초티아 전형적 부류 1과 유사하다[Martin ACR. (2010) Protein sequence and structure analysis of antibody variable domains. In: Kontermann R and Dübel S (eds). *Antibody Engineering*. Heidelberg, Germany: Springer International Publishing AG.. [Martin, 2010]]. 10 잔기 초티아 CDR-H1은 초티아 전형적 부류 1과 유사하고, 17 잔기 초티아 CDR-H2는 초티아 전형적 부류 2과 유사하다[Martin, 2010]. 3 잔기 CDR-H3은 전형적 부류를 갖지 않는다. 12C4의 대략의 구조 모델을 제공할 구조를 발견하기 위하여 PDB 데이터베이스에서 단백질 서열에 대해서 검색이 수행되었다[Deshpande N, et al., (2005) Nucleic Acids Res. 33: D233-7]. 항체 fab pdb 코드 50BF의 결정 구조 [Vicentini, et al., 2017, 미공개]는, 양호한 해상도(1.92Å)를 가졌고 12C4 Vh 및 Vk와 전체적인 서열 유사성을 가져서, 루프용의 동일한 전형적 구조를 보유하기 때문에, Vh 및 Vk

구조 둘 다에 대해서 사용되었다.

- [0765] 12C4 VH의 프레임워크는 Arnold-Schild 등[Cancer Res. 60 (15), 4175-4178 (2000)]에 의해 클로닝된 면역글로불린 중쇄 가변 영역[호모 사피엔스] CAC20421의 대응하는 영역과 높은 정도의 서열 유사도를 공유한다. 유사하게, 12C4 VL의 프레임워크는 Capello 등(GenBank 참조 번호 CAB51297, 1999년 7월 20일자로 제출, 미공개)에 의해 클로닝된 인간 항체 CAB51297 VL의 대응하는 영역과 높은 정도의 서열 유사도를 공유한다. 12C4 및 CAB51297 VL의 가변 경쇄 도메인은 또한 CDR-L1, L2 및 L3 루프에 대해서 동일한 길이를 공유한다. 따라서, CAC20421 VH 및 CAB51297 VL의 프레임워크 영역이 12C4 VL의 CDR에 대해서 하이브리드 엑셉터 서열로서 선택되었다. VH 및 VL에 대한 인간 프레임워크 상에 그래프트된 12C4 CDR의 모델이 구축되어, 추가의 역돌연변이를 위한 지침으로서 사용되었다.
- [0766] 항체 인간화 과정에 기인되는 중쇄 및 경쇄 변이체 서열은 WHO INN 위원회 지침에 의해 개요된 바와 같은 중쇄 및 경쇄의 인간성을 평가하는 IMGT 도메인 GapAlign 툴을 이용해서 인간 생식세포계열 서열에 더욱 정렬시켰다 (WHO-INN: International nonproprietary names (INN) for biological and biotechnological substances (a review) (Internet) 2014. <http://www.who.int/medicines/services/inn/BioRev2014.pdf>로부터 이용 가능). 잔기는, 가능한 경우, 대응하는 인간 생식세포계열 서열과 정렬되고, 인간성을 증대시키고 그리고 잠재적 면역원성을 저감시키도록 변경되었다. 인간화 VLv1 및 VLv2 변이체의 경우, 돌연변이는 인간 생식세포계열 유전자 IGHV2-28*01 및 IGKJ2*01(서열번호 37)과 더욱 유사한 서열을 부여하기 위하여 도입되었다. 인간화 VHv1 및 VHv2 변이체의 경우, 돌연변이는 인간 생식세포계열 유전자 IGHV1-69-2*01(서열번호 33)과 더욱 유사한 서열을 부여하기 위하여 도입되었다.
- [0767] hu12C4-VH 및 hu12C4-VL의 추가의 버전은 항원 결합, 열안정성 및 면역원성에 대한 이들의 기여에 대해서, 그리고 탈아민화, 산화, N-글리코실화, 단백질분해 및 응집의 최적화에 대해서 각종 프레임워크 잔기의 평가를 가능하도록 설계되었다. 돌연변이를 위하여 고려되는 위치는 하기의 것들을 포함한다:
- [0768] - 전형적 CDR 입체형태를 정의하는 것(문헌[Martin, A.C.R. (2010) Protein sequence and structure analysis of antibody variable domains. In: Kontermann R and Dübel S (eds). *Antibody Engineering*. Heidelberg, Germany: Springer International Publishing AG.]에 요약됨),
- [0769] - 베니어 존 내에 있는 것(Foote J and Winter G. (1992) Antibody framework residues affecting the conformation of the hypervariable loops. *J Mol Biol.* 224(2):487-99.),
- [0770] - VH/VL 도메인 인터페이스에 국제화되는 것(문헌[Leger OJP and Saldanha J. (2000) Preparation of recombinant antibodies from immune rodent spleens and the design of their humanisation by CDR grafting. In: Shepherd P and Dean C (eds). *Monoclonal Antibodies: a Practical Approach*. Oxford, UK: Oxford University Press.]에 요약됨),
- [0771] - 글라이코실화 또는 피로글루타민화와 같은 번역후 변형을 받기 쉬운 것,
- [0772] - VH 및 VL 프레임워크에 그래프트된 12C4 CDR의 모델에 따라서, CDR과 충돌될 것으로 예상되는 잔기에 의해 점유되는 것, 또는
- [0773] - 친계 마우스 12C4 잔기 또는 몇몇 다른 잔기 중 한쪽이 인간 항체 레퍼토리 내에서 더욱더 만연되어 있는 서열결정된 인간 항체 중에서 희귀한 잔기에 의해 점유되는 것.
- [0774] 췌과 12C4 및 다양한 인간화 항체의 정렬은 경쇄 가변 영역(표 34 및 도 10) 및 중쇄 가변 영역(표 33 및 도 9)에 대해 표시되어 있다.
- [0775] 2개 인간화 중쇄 가변 영역 변이체 및 2개 인간화 경쇄 가변 영역 변이체가 하기의 상이한 치환 순열을 함유하여 작제되었다: hu12C4VHv1 또는 hu12C4VHv2(각각 서열번호 221 내지 222); 및 hu12C4VLv1 또는 hu12C4VLv2(각각 서열번호 223 내지 224)(표 33 및 표 34). 선택된 인간 프레임워크에 기초한 역돌연변이 및 다른 돌연변이를 갖는, 예시적인 인간화 Vk 및 Vh 설계가 각각 표 33 및 표 34에 표시되어 있다. 표 33 및 표 34에서의 볼드체 영역은 카발/쇼티아 복합에 의해 정의된 바와 같은 CDR을 나타낸다. 표 33 및 표 34에서의 칼럼에서의 "-"는 표시된 위치에서 잔기 없음을 나타낸다. 서열번호 221 내지 222 및 서열번호 223 내지 224는 표 35에 나타난 바와 같은 역돌연변이 및 다른 돌연변이를 함유한다. hu12C4VHv1 및 hu12C4VHv2의 위치에서의 아미노산은 표 36에 열거되어 있다. hu12C4VLv1 및 hu12C4VLv2의 위치에서의 아미노산은 표 37에 열거되어 있다.

[0776] 가장 유사한 인간 생식세포계열 유전자 IGHV1-69-2*01(서열번호 33)에 관하여 인간화 VH 사슬 hu12C4VHv1 및 hu12C4VHv2(서열번호 221 내지 222, 각각)에 대한, 그리고 가장 유사한 인간 생식세포계열 유전자 IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01(서열번호 37)에 관하여 인간화 VL 사슬 hu12C4VLv1 및 hu12C4VLv2(서열번호 223 내지 224, 각각)에 대한 백분율 인간성은, 표 38에 표시되어 있다.

표 33

카뎃 잔기#	선형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 12C4 VH (서열번호 219)	IMGT# IGHV1-69-2*01 (서열번호 33)	CAC20421 VH (서열번호 218)	Hu12C4VHv1 (서열번호 221)	Hu12C4VHv2 (서열번호 222)
1	1	Fr1	E	E	Q	Q	E
2	2	Fr1	V	V	V	V	V
3	3	Fr1	Q	Q	Q	Q	Q
4	4	Fr1	L	L	L	L	L
5	5	Fr1	Q	V	V	V	V
6	6	Fr1	Q	Q	Q	Q	Q
7	7	Fr1	S	S	S	S	S
8	8	Fr1	G	G	G	G	G
9	9	Fr1	A	A	A	A	A
10	10	Fr1	E	E	E	E	E
11	11	Fr1	L	V	V	V	V
12	12	Fr1	V	K	K	K	K
13	13	Fr1	R	K	K	K	K
14	14	Fr1	P	P	P	P	P
15	15	Fr1	G	G	G	G	G
16	16	Fr1	A	A	A	A	A
17	17	Fr1	S	T	T	T	T
18	18	Fr1	V	V	V	V	V
19	19	Fr1	K	K	K	K	K
20	20	Fr1	L	I	I	I	I
21	21	Fr1	S	S	S	S	S
22	22	Fr1	C	C	C	C	C
23	23	Fr1	T	K	K	K	K
24	24	Fr1	A	V	V	V	V

[0777]

카뎃 잔기 #	선형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 12C4 VH (서열번호 219)	IMGT# IGHV1-69-2*01 (서열번호 33)	CAC20421 VH (서열번호 218)	Hu12C4VHv1 (서열번호 221)	Hu12C4VHv2 (서열번호 222)
25	25	Fr1	S	S	S	S	S
26	26	CDR-H1	G	G	G	G	G
27	27	CDR-H1	F	Y	Y	F	F
28	28	CDR-H1	N	T	T	N	N
29	29	CDR-H1	I	F	F	I	I
30	30	CDR-H1	K	T	T	K	K
31	31	CDR-H1	D	D	D	D	D
32	32	CDR-H1	D	Y	Y	D	D
33	33	CDR-H1	Y	Y	Y	Y	Y
34	34	CDR-H1	M	M	M	M	M
35	35	CDR-H1	N	H	H	N	N
35A		CDR-H1	-	-	-	-	-
35B		CDR-H1	-	-	-	-	-
36	36	Fr2	W	W	W	W	W
37	37	Fr2	V	V	V	V	V
38	38	Fr2	R	Q	Q	Q	Q
39	39	Fr2	Q	Q	Q	Q	Q
40	40	Fr2	R	A	A	A	A
41	41	Fr2	P	P	P	P	P
42	42	Fr2	E	G	G	G	G
43	43	Fr2	R	K	K	K	K
44	44	Fr2	G	G	G	G	G
45	45	Fr2	L	L	L	L	L
46	46	Fr2	E	E	E	E	E
47	47	Fr2	W	W	W	W	W
48	48	Fr2	I	M	M	M	I

[0778]

카뱃 잔기 #	선형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 12C4 VH (서열번호 219)	IMGT# IGHV1-69-2*01 (서열번호 33)	CAC20421 VH (서열번호 218)	Hu12C4VHv1 (서열번호 221)	Hu12C4VHv2 (서열번호 222)
49	49	Fr2	G	G	G	G	G
50	50	CDR-H2	W	L	L	W	W
51	51	CDR-H2	I	V	V	I	I
52	52	CDR-H2	D	D	D	D	D
52A	53	CDR-H2	P	P	P	P	P
52B		CDR-H2	-	-	-	-	-
52C		CDR-H2	-	-	-	-	-
53	54	CDR-H2	E	E	E	E	E
54	55	CDR-H2	N	D	D	N	N
55	56	CDR-H2	G	G	G	G	G
56	57	CDR-H2	D	E	E	D	D
57	58	CDR-H2	T	T	T	T	T
58	59	CDR-H2	A	I	I	A	A
59	60	CDR-H2	Y	Y	Y	Y	Y
60	61	CDR-H2	A	A	A	A	A
61	62	CDR-H2	S	E	E	S	S
62	63	CDR-H2	K	K	K	K	K
63	64	CDR-H2	F	F	F	F	F
64	65	CDR-H2	Q	Q	Q	Q	Q
65	66	CDR-H2	G	G	G	G	G
66	67	Fr3	K	R	R	R	R
67	68	Fr3	A	V	V	V	V
68	69	Fr3	T	T	T	T	T
69	70	Fr3	M	I	I	I	I
70	71	Fr3	T	T	T	T	T
71	72	Fr3	A	A	A	A	A

[0779]

카밧 잔기 #	선형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 12C4 VH (서열번호 219)	IMGT# IGHV1-69-2*01 (서열번호 33)	CAC20421 VH (서열번호 218)	Hu12C4VHv1 (서열번호 221)	Hu12C4VHv2 (서열번호 222)
72	73	Fr3	D	D	D	D	D
73	74	Fr3	T	T	T	T	T
74	75	Fr3	S	S	S	S	S
75	76	Fr3	S	T	T	T	T
76	77	Fr3	N	D	D	D	D
77	78	Fr3	T	T	T	T	T
78	79	Fr3	A	A	A	A	A
79	80	Fr3	Y	Y	Y	Y	Y
80	81	Fr3	L	M	M	M	M
81	82	Fr3	Q	E	E	E	E
82	83	Fr3	F	L	L	L	L
82A	84	Fr3	S	S	S	S	S
82B	85	Fr3	S	S	S	S	S
82C	86	Fr3	L	L	L	L	L
83	87	Fr3	T	R	R	R	R
84	88	Fr3	S	S	S	S	S
85	89	Fr3	E	E	E	E	E
86	90	Fr3	D	D	D	D	D
87	91	Fr3	S	T	T	T	T
88	92	Fr3	A	A	A	A	A
89	93	Fr3	V	V	V	V	V
90	94	Fr3	Y	Y	Y	Y	Y
91	95	Fr3	Y	Y	Y	Y	Y
92	96	Fr3	C	C	C	C	C
93	97	Fr3	T	A	A	A	T
94	98	Fr3	T	T	R	R	T

[0780]

카뱃 잔기 #	선형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 12C4 VH (서열번호 219)	IMGT# IGHV1-69-2*01 (서열번호 33)	CAC20421 VH (서열번호 218)	Hu12C4VHv1 (서열번호 221)	Hu12C4VHv2 (서열번호 222)
95	99	CDR-H3	S	-	I	S	S
96		CDR-H3	-	-	P	-	-
97		CDR-H3	-	-	L	-	-
98		CDR-H3	-	-	F	-	-
99		CDR-H3	-	-	G	-	-
100		CDR-H3	-	-	R	-	-
100A		CDR-H3	-	-	-	-	-
100B		CDR-H3	-	-	-	-	-
100C		CDR-H3	-	-	-	-	-
100D		CDR-H3	-	-	-	-	-
100E		CDR-H3	-	-	-	-	-
100F		CDR-H3	-	-	-	-	-
100G		CDR-H3	-	-	-	-	-
100H		CDR-H3	-	-	-	-	-
100I		CDR-H3	-	-	-	-	-
100J		CDR-H3	-	-	-	-	-
100K		CDR-H3	-	-	-	-	-
101	100	CDR-H3	N	Q	D	N	N
102	101	CDR-H3	G	H	H	G	G
103	102	Fr4	W	W	W	W	W
104	103	Fr4	G	G	G	G	G
105	104	Fr4	Q	Q	Q	Q	Q
106	105	Fr4	G	G	G	G	G
107	106	Fr4	T	T	T	T	T
108	107	Fr4	L	L	L	L	L
109	108	Fr4	V	V	V	V	V

[0781]

카뎃 잔기 #	선형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 12C4 VH (서열번호 219)	IMGT# IGHV1-69-2*01 (서열번호 33)	CAC20421 VH (서열번호 218)	Hu12C4VHv1 (서열번호 221)	Hu12C4VHv2 (서열번호 222)
110	109	Fr4	T	T	T	T	T
111	110	Fr4	V	V	V	V	V
112	111	Fr4	S	S	S	S	S
113	112	Fr4	A	S	S	S	S

[0782]

표 34

카뎀 잔기 #	선형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 12C4 VL (서열번호 11)	IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01 (서열번호 37)	CAB51297 VL (서열번호 35)	Hu12C4VLv1 (서열번호 223)	Hu12C4VLv2 (서열번호 224)
1	1	Fr1	D	D	D	D	D
2	2	Fr1	I	I	I	I	I
3	3	Fr1	V	V	V	V	V
4	4	Fr1	M	M	M	M	M
5	5	Fr1	T	T	T	T	T
6	6	Fr1	Q	Q	Q	Q	Q
7	7	Fr1	A	S	S	S	S
8	8	Fr1	A	P	P	P	P
9	9	Fr1	F	L	L	L	L
10	10	Fr1	S	S	S	S	S
11	11	Fr1	N	L	L	L	L
12	12	Fr1	P	P	P	P	P
13	13	Fr1	V	V	V	V	V
14	14	Fr1	T	T	T	T	T
15	15	Fr1	L	P	P	P	P
16	16	Fr1	G	G	G	G	G
17	17	Fr1	T	E	E	E	E

[0783]

카뎃 잔기 #	선형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 12C4 VL (서열번호 11)	IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01 (서열번호 37)	CAB51297 VL (서열번호 35)	Hu12C4VLv1 (서열번호 223)	Hu12C4VLv2 (서열번호 224)
18	18	Fr1	S	P	P	P	P
19	19	Fr1	A	A	A	A	A
20	20	Fr1	S	S	S	S	S
21	21	Fr1	I	I	I	I	I
22	22	Fr1	S	S	S	S	S
23	23	Fr1	C	C	C	C	C
24	24	CDR-L1	R	R	R	R	R
25	25	CDR-L1	S	S	S	S	S
26	26	CDR-L1	S	S	S	S	S
27	27	CDR-L1	K	Q	Q	K	K
27A	28	CDR-L1	S	S	S	S	S
27B	29	CDR-L1	L	L	L	L	L
27C	30	CDR-L1	L	L	L	L	L
27D	31	CDR-L1	H	H	H	H	H
27E	32	CDR-L1	S	S	S	S	S
27F		CDR-L1	-	-	-	-	-
28	33	CDR-L1	N	N	N	N	N
29	34	CDR-L1	G	G	G	G	G

[0784]

카뎃 잔기 #	신형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 12C4 VL (서열번호 11)	IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01 (서열번호 37)	CAB51297 VL (서열번호 35)	Hu12C4VLv1 (서열번호 223)	Hu12C4VLv2 (서열번호 224)
30	35	CDR-L1	I	Y	Y	I	I
31	36	CDR-L1	T	N	N	T	T
32	37	CDR-L1	Y	Y	Y	Y	Y
33	38	CDR-L1	L	L	L	L	L
34	39	CDR-L1	Y	D	D	Y	Y
35	40	Fr2	W	W	W	W	W
36	41	Fr2	Y	Y	Y	Y	Y
37	42	Fr2	L	L	L	L	L
38	43	Fr2	Q	Q	Q	Q	Q
39	44	Fr2	K	K	K	K	K
40	45	Fr2	P	P	P	P	P
41	46	Fr2	G	G	G	G	G
42	47	Fr2	Q	Q	Q	Q	Q
43	48	Fr2	S	S	S	S	S
44	49	Fr2	P	P	P	P	P
45	50	Fr2	Q	Q	Q	Q	Q
46	51	Fr2	L	L	L	L	L
47	52	Fr2	L	L	L	L	L

[0785]

카뎃 잔기#	선형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 12C4 VL (서열번호 11)	IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01 (서열번호 37)	CAB51297 VL (서열번호 35)	Hu12C4VLv1 (서열번호 223)	Hu12C4VLv2 (서열번호 224)
48	53	Fr2	I	I	I	I	I
49	54	Fr2	Y	Y	Y	Y	Y
50	55	CDR-L2	Q	L	L	Q	Q
51	56	CDR-L2	M	G	G	M	M
52	57	CDR-L2	S	S	S	S	S
53	58	CDR-L2	N	N	N	N	N
54	59	CDR-L2	L	R	R	L	L
55	60	CDR-L2	A	A	A	A	A
56	61	CDR-L2	S	S	S	S	S
57	62	Fr3	G	G	G	G	G
58	63	Fr3	V	V	V	V	V
59	64	Fr3	P	P	P	P	P
60	65	Fr3	D	D	D	D	D
61	66	Fr3	R	R	R	R	R
62	67	Fr3	F	F	F	F	F
63	68	Fr3	S	S	S	S	S
64	69	Fr3	S	G	G	G	S
65	70	Fr3	S	S	S	S	S

[0786]

카뎃 잔기#	선형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 12C4 VL (서열번호 11)	IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01 (서열번호 37)	CAB51297 VL (서열번호 35)	Hu12C4VLv1 (서열번호 223)	Hu12C4VLv2 (서열번호 224)
66	71	Fr3	G	G	G	G	G
67	72	Fr3	S	S	S	S	S
68	73	Fr3	G	G	G	G	G
69	74	Fr3	T	T	T	T	T
70	75	Fr3	D	D	D	D	D
71	76	Fr3	F	F	F	F	F
72	77	Fr3	T	T	T	T	T
73	78	Fr3	L	L	L	L	L
74	79	Fr3	R	K	K	K	K
75	80	Fr3	I	I	I	I	I
76	81	Fr3	S	S	S	S	S
77	82	Fr3	R	R	R	R	R
78	83	Fr3	V	V	V	V	V
79	84	Fr3	E	E	E	E	E
80	85	Fr3	A	A	A	A	A
81	86	Fr3	E	E	E	E	E
82	87	Fr3	D	D	D	D	D
83	88	Fr3	V	V	V	V	V

[0787]

카뎃 잔기 #	선형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 12C4 VL (서열번호 11)	IGKV2-28*01 및 IGHJ2*01 (서열번호 37)	CAB51297 VL (서열번호 35)	Hu 12C4VLv1 (서열번호 223)	Hu 12C4VLv2 (서열번호 224)
84	89	Fr3	G	G	G	G	G
85	90	Fr3	V	V	V	V	V
86	91	Fr3	Y	Y	Y	Y	Y
87	92	Fr3	Y	Y	Y	Y	Y
88	93	Fr3	C	C	C	C	C
89	94	CDR-L3	A	M	M	A	A
90	95	CDR-L3	Q	Q	Q	Q	Q
91	96	CDR-L3	N	A	A	N	N
92	97	CDR-L3	L	L	L	L	L
93	98	CDR-L3	E	Q	Q	E	E
94	99	CDR-L3	L	T	T	L	L
95	100	CDR-L3	P	P	P	P	P
95A		CDR-L3	-	-	-	-	-
95B		CDR-L3	-	-	-	-	-
95C		CDR-L3	-	-	-	-	-
95D		CDR-L3	-	-	-	-	-
95E		CDR-L3	-	-	-	-	-
95F		CDR-L3	-	-	-	-	-

[0788]

카뎃 잔기 #	선형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 12C4 VL (서열번호 11)	IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01 (서열번호 37)	CAB51297 VL (서열번호 35)	Hu12C4VLv1 (서열번호 223)	Hu12C4VLv2 (서열번호 224)
96	101	CDR-L3	L	Y	L	L	L
97	102	CDR-L3	T	T	T	T	T
98	103	Fr4	F	F	F	F	F
99	104	Fr4	G	G	G	G	G
100	105	Fr4	A	Q	G	G	G
101	106	Fr4	G	G	G	G	G
102	107	Fr4	T	T	T	T	T
103	108	Fr4	K	K	K	K	K
104	109	Fr4	L	L	V	V	L
105	110	Fr4	E	E	E	E	E
106	111	Fr4	L	I	I	I	I
106A		Fr4	-	-	-	-	-
107	112	Fr4	K	K	K	K	K

[0789]

표 35

인간화 12C4 에 대한 V _H , V _L 역돌연변이 및 다른 돌연변이		
V _H 또는 V _L 변이체	V _H 또는 V _L 엑손 엑셀러 서열	(카뎃/초티아 복합 CDR 에 기초한) 엑셀러 프레임워크 (또는 CDR) 잔기로부터의 변경
Hu12C4VHv1 (서열번호 221)	GenBank 수탁 번호 CAC20421 VH (서열번호 218)	없음
Hu12C4VHv2 (서열번호 222)	GenBank 수탁 번호 CAC20421 VH (서열번호 218) IMGT# IGHV1-69-2*01 (서열번호 33)	H1, H48, H93, H94
Hu12C4VLv1 (서열번호 223)	GenBank 수탁 번호 CAB51297 VL (서열번호 35)	없음
Hu12C4VLv2 (서열번호 224)	GenBank 수탁 번호 CAB51297 VL (서열번호 35) IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01 (서열번호 37)	L64, L104

[0790]

표 36

인간화 12C4 항체의 중쇄에서의 역돌연변이 및 다른 돌연변이에 대한 (카바트/쇼티아 복합 CDR 에 기초한) 프레임워크 (또는 CDR) 잔기의 카바트 넘버링

잔기	CAC20421 VH (서열번호 218)	IMGT# IGHV1-69-2*01 (서열번호 33)	마우스 12C4 VH (서열번호 219)	Hu12C4VHv1 (서열번호 221)	Hu12C4VHv2 (서열번호 222)
H1	Q	E	E	Q	E
H48	M	M	I	M	I
H93	A	A	T	A	T
H94	R	T	T	R	T

[0791]

표 37

인간화 12C4 항체의 경쇄에서의 역돌연변이 및 다른 돌연변이에 대한 (카바트/쇼티아 복합 CDR 에 기초한) 프레임워크 (또는 CDR) 잔기의 카바트 넘버링

잔기	CAB51297 VL (서열번호 35)	IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01 (서열번호 37)	마우스 12C4 VL (서열번호 11)	Hu12C4VLv1 (서열번호 223)	Hu12C4VLv2 (서열번호 224)
L64	G	G	S	G	S
L104	V	L	L	V	L

[0792]

표 38

인간화 12C4 항체의 중쇄 및 경쇄의 인간성 백분율

V _H 또는 V _L 변이체	인간성 %
Hu12C4VHv1 (서열번호 221)	86.6%
Hu12C4VHv2 (서열번호 222)	85.7%
Hu12C4VLv1 (서열번호 223)	89.0 %
Hu12C4VLv2 (서열번호 224)	88.0 %

[0793]

[0794]

전형적, 베니어 또는 인터페이스 잔기가 마우스 역선택 서열과 인간 역선택 서열 간에 상이한 위치가 치환에 대한 후보이다. 잔기와 상호작용하는 전형적/CDR의 예는 표 33에서의 카밧 잔기 H94를 포함한다. 베니어 잔기의 예는 표 33에서의 카밧 잔기 H48, H93 및 H94, 및 표 34에서의 L64를 포함한다. 인터페이스/패킹 (VH+VL) 잔기의 예는 표 33에서의 카밧 잔기 H93을 포함한다.

[0795]

치환에 대한 후보로서 중쇄 가변 영역에서 표 33에 나타난 위치의 선택을 위한 근거는 다음과 같다.

[0796]

중쇄 가변 영역

[0797]

hu12C4VHv1

[0798]

- CAC20421의 프레임워크에 그래프트된 12C4-VH의 CDR-H1, H2 및 H3 루프로 이루어진다.

[0799]

hu12C4VHv2

[0800]

- 초티아 전형적 부류를 정의하기 위한 키이거나, 베니어 존의 일부이거나, 또는 VH/VL 도메인 인터페이스에 국재화되거나 또는 구조적 안정성에 기여하는 위치에서 모든 프레임워크 치환을 복귀시킨다. 12C4-VH_v2는 주어진 위치에서 가장 빈번한 잔기를 가진 역돌연변이 또는 치환을 혼입한다.

[0801]

Q1E: N-말단 이중성을 저감시키기 위하여 파이로글루타메이트 형성 가능성을 완화시키는 안정성 증대 돌연변이이다(Liu, 상기 참조).

[0802]

M48I: 베니어 존 잔기의 역돌연변이이다.

[0803]

A93T: VH/VL 인터페이스 잔기의 역돌연변이이고, 역돌연변이되어 인터페이스를 보존한다.

[0804]

R94T: 베니어 존 잔기의 역돌연변이이다. R94T는 또한 생식세포계열-정렬 돌연변이이다. Thr은 이 위치에서 인간 생식세포계열 유전자 IGHV1-69-2*01(서열번호 33)에 있다.

[0805]

치환에 대한 후보로서 경쇄 가변 영역에서 표 34에 나타난 위치의 선택을 위한 근거는 다음과 같다.

[0806]

카파 경쇄 가변 영역

[0807]

hu12C4VLv1

[0808]

- 초티아 전형적 부류를 정의하기 위한 키이거나, 베니어 존의 일부이거나, 또는 VH/VL 도메인 인터페이스에 국재화되는 위치에서 모든 프레임워크 치환을 복귀시킴과 함께 CAB51297 VL의 프레임워크에 그래프트된 12C4-VL의 CDR-L1, L2 및 L3 루프로 이루어진다. hu12C4VLv1의 경우, G64 이외의 위치는 이 기준을 충족시키지 못하므로, 역돌연변이가 행해지지 않는다. 상동성 모델 분석에 기초하여, 64번 위치에서의 Gly은 허용될 수 있으므로, 12C4VLv1에서의 64번 위치에서는 변화가 이루어지지 않으며, hu12C4VLv2에서 Ser으로의 치환이 시도된다.

[0809]

Hu12C4VLv2

[0810]

- hu12C4VLv2는 구조적 안정성에 기여하거나 또는 항체의 인간성을 증가시키는 치환을 포함한다.

[0811]

G64S: 베니어 존 잔기의 역돌연변이이다. G64S 역돌연변이는 CDR 패키징을 보존한다.

[0812]

V104L: 생식세포계열 정렬 돌연변이이다. Leu는 이 위치에서 인간 생식세포계열 유전자 IGHV2-28*01 및 IGHV2*01(서열번호 37)에 있다.

- [0813] 이들 인간 프레임워크에 기초한 설계는 다음과 같았다:
- [0814] 중쇄 가변 영역
- [0815] >hu12C4VHv1(서열번호 221)
- [0816] QVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFNIKDDYMNWVQQAPGKGLEWMGWIDPENGDTAYASKFQGRVTITADTSTDYAMELSSLRSEDTAVYYCARSNGW
GQGTLVTSS
- [0817] >hu12C4VHv2(서열번호 222)
- [0818] EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFNIKDDYMNWVQQAPGKLEWIGWIDPENGDTAYASKFQGRVTITADTSTDYAMELSSLRSEDTAVYYCTTSNGW
GQGTLVTSS
- [0819] 카파 경쇄 가변 영역
- [0820] >hu12C4VLv1(서열번호 223)
- [0821] DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSKSLLSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDFRSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAQNLPLT
FGGGTKVEIK
- [0822] >hu12C4VLv2(서열번호 224)
- [0823] DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSKSLLSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDFRSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAQNLPLT
FGGGTKLEIK
- [0824] 인간화 서열은 QuikChange 부위-지정 돌연변이유발[Wang, W. and Malcolm, B.A. (1999) BioTechniques 26:680-682]을 이용해서 다수의 돌연변이, 결실 및 삽입의 도입을 허용하는 2-단계 PCR 프로토콜을 이용해서 생성한다.
- [0825] **실시예 11.** 인간화 17C12 항체의 설계
- [0826] 인간화를 위한 출발점 또는 도너 항체는 마우스 항체 17C12였다. 성숙 m17C12의 중쇄 가변 아미노산 서열은 서열번호 225로서 제공된다. 성숙 m17C12의 경쇄 가변 아미노산 서열은 서열번호 228로서 제공된다. 중쇄 카바트/초티아 복합 CDR1, CDR2 및 CDR3 아미노산 서열은 각각 서열번호 226, 227 및 10으로서 제공된다. 경쇄 카바트 CDR1, CDR2 및 CDR3 아미노산 서열은 서열번호 229 내지 231로서 제공된다. 카바트 넘버링이 전체를 통해서 사용된다.
- [0827] 17C12의 가변 카파(Vk)는 인간 Vk 하위그룹 3에 대응하는 마우스 Vk 하위그룹 2에 속하고 가변 중쇄(Vh)는 인간 Vh 하위그룹 1에 대응하는 마우스 Vh 하위그룹 2c에 속한다[Kabat E.A., et al., (1991), Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, NIH Publication No. 91-3242]. 16 잔기 초티아 CDR-L1은 초티아 전형적 부류 4와 유사하고, 7 잔기 초티아 CDR-L2는 초티아 전형적 부류 1의 것이고, 9 잔기 초티아 CDR-L3은 초티아 전형적 부류 1과 유사하다[Martin ACR. (2010) Protein sequence and structure analysis of antibody variable domains. In: Kontermann R and **Dübel** S (eds). *Antibody Engineering*. Heidelberg, Germany: Springer International Publishing AG.. [Martin, 2010]]. 10 잔기 초티아 CDR-H1은 초티아 전형적 부류 1과 유사하고, 17 잔기 초티아 CDR-H2는 초티아 전형적 부류 2와 유사하다[Martin, 2010]. 3 잔기 CDR-H3은 전형적 부류를 갖지 않는다. 17C12의 대략의 구조 모델을 제공할 구조를 발견하기 위하여 PDB 데이터베이스에서 단백질 서열에 대해서 검색이 수행되었다[Deshpande N, et al., (2005) Nucleic Acids Res. 33: D233-7]. 항체 fab pdb 코드 3PP3의 결정 구조[Niederfellner, et al., 2011, Blood **118**: 358-367]는, 양호한 해상도 (2.51Å)를 가졌고 17C12 Vh 및 Vk와 전체적인 서열 유사성을 가져서, 루프용의 동일한 전형적 구조를 보유하기 때문에, Vh 및 Vk 구조 둘 다에 대해서 사용되었다.
- [0828] 17C12 VH의 프레임워크는 Arnold-Schild 등[Cancer Res. 60 (15), 4175-4178 (2000)]에 의해 클로닝된 인간 항체 CAC20421의 대응하는 영역과 높은 정도의 서열 유사도를 공유한다. 17C12 및 CAC20421의 가변 중쇄 도메인은 또한 CDR-H1, H2 루프에 대해서 동일한 길이를 공유한다. 유사하게, 17C12 VL의 프레임워크는 Cho 등[Cell Rep 28 (4), 909-922.e6 (2019)]에 의해 클로닝된 인간 항체 QD016713 VL의 대응하는 영역과 높은 정도의 서열 유사도를 공유한다. 17C12 및 QD016713 항체의 가변 경쇄 도메인은 또한 CDR-L1, L2 및 L3 루프에 대해서 동일한 길이를 공유한다. 따라서, CAC20421 VH 및 QD016713 VL의 프레임워크 영역이 17C12의 CDR에 대해서 하이브리드 역선택 서열로서 선택되었다. VH 및 VL에 대한 인간 프레임워크 상에 그래프트된 17C12 CDR의 모델이 구축되어, 추가의 역돌연변이를 위한 지침으로서 사용되었다.

- [0829] 항체 인간화 과정에 기인되는 중쇄 및 경쇄 변이체 서열은 WHO INN 위원회 지침에 의해 개요된 바와 같은 중쇄 및 경쇄의 인간성을 평가하는 IMGT 도메인 GapAlign 툴을 이용해서 인간 생식세포계열 서열에 더욱 정렬시켰다 (WHO-INN: International nonproprietary names (INN) for biological and biotechnological substances (a review) (Internet) 2014. <http://www.who.int/medicines/services/inn/BioRev2014.pdf>로부터 이용 가능). 잔기는, 가능한 경우, 대응하는 인간 생식세포계열 서열과 정렬되고, 인간성을 증대시키고 그리고 잠재적 면역 원성을 저감시키도록 변경되었다. 인간화 VLv2 및 VLv2 변이체의 경우, 돌연변이는 인간 생식세포계열 IGKV2-29*02 및 IGKJ4*01(서열번호 239)과 더욱 유사한 서열을 부여하기 위하여 도입되었다. 인간화 VHv1 및 VHv 변이체의 경우, 돌연변이는 인간 생식세포계열 유전자 IGHV1-69-2*01(서열번호 33)과 더욱 유사한 서열을 부여하기 위하여 도입되었다.
- [0830] hu17C12-VH 및 hu17C12-VL의 추가의 버전은 항원 결합, 열안정성 및 면역원성에 대한 이들의 기여에 대해서, 그리고 탈아민화, 산화, N-글리코실화, 단백질분해 및 응집의 최적화에 대해서 각종 프레임워크 잔기의 평가를 가능하도록 설계되었다. 돌연변이를 위하여 고려되는 위치는 하기의 것들을 포함한다:
- [0831] - 전형적 CDR 입체형태를 정의하는 것(문헌[Martin, A.C.R. (2010) Protein sequence and structure analysis of antibody variable domains. In: Kontermann R and Dübel S (eds). *Antibody Engineering*. Heidelberg, Germany: Springer International Publishing AG.]에 요약됨),
- [0832] - 베니어 존 내에 있는 것(Foote J and Winter G. (1992) Antibody framework residues affecting the conformation of the hypervariable loops. *J Mol Biol.* 224(2):487-99.),
- [0833] - VH/VL 도메인 인터페이스에 국제화되는 것(문헌[Léger OJP and Saldanha J. (2000) Preparation of recombinant antibodies from immune rodent spleens and the design of their humanisation by CDR grafting. In: Shepherd P and Dean C (eds). *Monoclonal Antibodies: a Practical Approach*. Oxford, UK: Oxford University Press.]에 요약됨),
- [0834] - 글라이코실화 또는 피로글루타민화와 같은 번역후 변형을 받기 쉬운 것,
- [0835] - VH 및 VL 프레임워크에 그래프트된 17C12 CDR의 모델에 따라서, CDR과 충돌될 것으로 예상되는 잔기에 의해 점유되는 것, 또는
- [0836] - 친계 마우스 17C12 잔기 또는 몇몇 다른 잔기 중 한쪽이 인간 항체 레퍼토리 내에서 더욱더 만연되어 있는 서열결정된 인간 항체 중에서 회귀한 잔기에 의해 점유되는 것.
- [0837] 첫과 17C12 및 다양한 인간화 항체의 정렬은 경쇄 가변 영역(표 40 및 도 12), 및 중쇄 가변 영역(표 39 및 도 11)에 대해 표시되어 있다.
- [0838] 2개 인간화 중쇄 가변 영역 변이체 및 2개 인간화 경쇄 가변 영역 변이체가 하기의 상이한 치환 순열을 함유하여 작제되었다: hu17C12VHv1 또는 hu17C12VHv2(각각 서열번호 232 내지 233); 및 hu17C12VLv1 또는 hu17C12VLv2(각각 서열번호 234 내지 235)(표 39 및 표 40). 선택된 인간 프레임워크에 기초한 역돌연변이 및 다른 돌연변이를 갖는, 예시적인 인간화 Vk 및 Vh 설계가 각각 표 39 및 표 40에 표시되어 있다. 표 39 및 표 40에서의 볼드체 영역은 카바트/쥬티아 복합에 의해 정의된 바와 같은 CDR을 나타낸다. 표 39 및 표 40에서의 칼럼에서의 "-"는 표시된 위치에서 잔기 없음을 나타낸다. 서열번호 232 내지 233 및 서열번호 234 내지 235는 표 41에 나타난 바와 같은 역돌연변이 및 다른 돌연변이를 함유한다. hu17C12VHv1 및 hu17C12VHv2의 위치에서의 아미노산은 표 42에 열거되어 있다. hu17C12VLv1 및 hu17C12VLv2의 위치에서의 아미노산은 표 43에 열거되어 있다.
- [0839] 가장 유사한 인간 생식세포계열 유전자 IGHV1-69-2*01(서열번호 33)에 관하여 인간화 VH 사슬 hu17C12VHv1 및 hu17C12VHv2(각각 서열번호 232 내지 233)에 대한, 그리고 가장 유사한 인간 생식세포계열 유전자 IGKV2-29*02 및 IGKJ4*01(서열번호 239)에 관하여 인간화 VL 사슬 hu17C12VLv1 및 hu17C12VLv2(각각 서열번호 234 내지 235)에 대한 백분율 인간성은 표 44에 표시되어 있다.

표 39

카뎃 잔기 #	선형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 17C12 VH (서열번호 225)	IMGT# IGHV1-69-2*01 (서열번호 33)	CAC20421-VH_huFrwk (서열번호 218)	Hu17C12VHv1 (서열번호 232)	Hu17C12VHv2 (서열번호 233)
1	1	Fr1	K	E	Q	Q	E
2	2	Fr1	I	V	V	I	I
3	3	Fr1	Q	Q	Q	Q	Q
4	4	Fr1	L	L	L	L	L
5	5	Fr1	Q	V	V	V	V
6	6	Fr1	Q	Q	Q	Q	Q
7	7	Fr1	S	S	S	S	S
8	8	Fr1	G	G	G	G	G
9	9	Fr1	A	A	A	A	A
10	10	Fr1	E	E	E	E	E
11	11	Fr1	L	V	V	V	V
12	12	Fr1	V	K	K	K	K
13	13	Fr1	R	K	K	K	K
14	14	Fr1	P	P	P	P	P
15	15	Fr1	G	G	G	G	G
16	16	Fr1	A	A	A	A	A
17	17	Fr1	S	T	T	T	T
18	18	Fr1	V	V	V	V	V
19	19	Fr1	K	K	K	K	K
20	20	Fr1	L	I	I	I	I
21	21	Fr1	S	S	S	S	S
22	22	Fr1	C	C	C	C	C
23	23	Fr1	T	K	K	K	K

[0840]

카펫 잔기 #	선형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 17C12 VH (서열번호 225)	IMGT# IGHV1-69-2*01 (서열번호 33)	CAC20421-VH_huFrwk (서열번호 218)	Hu17C12VHv1 (서열번호 232)	Hu17C12VHv2 (서열번호 233)
24	24	Fr1	A	V	V	A	A
25	25	Fr1	S	S	S	S	S
26	26	CDR-H1	A	G	G	A	A
27	27	CDR-H1	F	Y	Y	F	F
28	28	CDR-H1	N	T	T	N	N
29	29	CDR-H1	I		F	I	I
30	30	CDR-H1	K	T	T	K	K
31	31	CDR-H1	D	D	D	D	D
32	32	CDR-H1	D	Y	Y	D	D
33	33	CDR-H1	Y	Y	Y	Y	Y
34	34	CDR-H1	M	M	M	M	M
35	35	CDR-H1	N	H	H	N	N
35A		CDR-H1	-	-	-	-	-
35B		CDR-H1	-	-	-	-	-
36	36	Fr2	W	W	W	W	W
37	37	Fr2	V	V	V	V	V
38	38	Fr2	K	Q	Q	Q	Q
39	39	Fr2	Q	Q	Q	Q	Q
40	40	Fr2	R	A	A	A	A
41	41	Fr2	P	P	P	P	P
42	42	Fr2	E	G	G	G	G
43	43	Fr2	R	K	K	K	K
44	44	Fr2	G	G	G	G	G
45	45	Fr2	L	L	L	L	L

[0841]

카뱃 잔기#	선형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 17C12 VH (서열번호 225)	IMGT# IGHV1-69-2*01 (서열번호 33)	CAC20421-VH_huFrwk (서열번호 218)	Hu17C12VHv1 (서열번호 232)	Hu17C12VHv2 (서열번호 233)
46	46	Fr2	E	E	E	E	E
47	47	Fr2	W	W	W	W	W
48	48	Fr2	I	M	M	I	I
49	49	Fr2	G	G	G	G	G
50	50	CDR-H2	W	L	L	W	W
51	51	CDR-H2	I	V	V	I	I
52	52	CDR-H2	D	D	D	D	D
52A	53	CDR-H2	P	P	P	P	P
52B		CDR-H2	-	-	-	-	-
52C		CDR-H2	-	-	-	-	-
53	54	CDR-H2	E	E	E	E	E
54	55	CDR-H2	N	D	D	N	N
55	56	CDR-H2	G	G	G	G	G
56	57	CDR-H2	D	E	E	D	D
57	58	CDR-H2	T	T	T	T	T
58	59	CDR-H2	K	I	I	K	K
59	60	CDR-H2	Y	Y	Y	Y	Y
60	61	CDR-H2	A	A	A	A	A
61	62	CDR-H2	S	E	E	S	S
62	63	CDR-H2	K	K	K	K	K
63	64	CDR-H2	F	F	F	F	F
64	65	CDR-H2	Q	Q	Q	Q	Q
65	66	CDR-H2	G	G	G	G	G
66	67	Fr3	K	R	R	R	R

[0842]

카뱃 잔기#	선형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 17C12 VH (서열번호 225)	IMGT# IGHV1-69-2*01 (서열번호 33)	CAC20421-VH_huFrwk (서열번호 218)	Hu17C12VHv1 (서열번호 232)	Hu17C12VHv2 (서열번호 233)
67	68	Fr3	A	V	V	A	A
68	69	Fr3	T	T	T	T	T
69	70	Fr3	M	I	I	M	M
70	71	Fr3	T	T	T	T	T
71	72	Fr3	A	A	A	A	A
72	73	Fr3	D	D	D	D	D
73	74	Fr3	T	T	T	T	T
74	75	Fr3	S	S	S	S	S
75	76	Fr3	S	T	T	T	T
76	77	Fr3	N	D	D	D	D
77	78	Fr3	T	T	T	T	T
78	79	Fr3	A	A	A	A	A
79	80	Fr3	Y	Y	Y	Y	Y
80	81	Fr3	L	M	M	M	M
81	82	Fr3	Q	E	E	E	E
82	83	Fr3	L	L	L	L	L
82A	84	Fr3	S	S	S	S	S
82B	85	Fr3	S	S	S	S	S
82C	86	Fr3	L	L	L	L	L
83	87	Fr3	T	R	R	R	R
84	88	Fr3	S	S	S	S	S
85	89	Fr3	E	E	E	E	E
86	90	Fr3	D	D	D	D	D
87	91	Fr3	T	T	T	T	T

[0843]

카뎃 잔기#	선형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 17C12 VH (서열번호 225)	IMGT# IGHV1-69-2*01 (서열번호 33)	CAC20421-VH_huFrwk (서열번호 218)	Hu17C12VHv1 (서열번호 232)	Hu17C12VHv2 (서열번호 233)
88	92	Fr3	A	A	A	A	A
89	93	Fr3	V	V	V	V	V
90	94	Fr3	Y	Y	Y	Y	Y
91	95	Fr3	Y	Y	Y	Y	Y
92	96	Fr3	C	C	C	C	C
93	97	Fr3	T	A	A	T	T
94	98	Fr3	T	T	R	T	T
95	99	CDR-H3	S		I	S	S
96		CDR-H3	-	-	P	-	-
97		CDR-H3	-	-	L	-	-
98		CDR-H3	-	-	F	-	-
99		CDR-H3	-	-	G	-	-
100		CDR-H3	-	-	R	-	-
100A		CDR-H3	-	-	-	-	-
100B		CDR-H3	-	-	-	-	-
100C		CDR-H3	-	-	-	-	-
100D		CDR-H3	-	-	-	-	-
100E		CDR-H3	-	-	-	-	-
100F		CDR-H3	-	-	-	-	-
100G		CDR-H3	-	-	-	-	-
100H		CDR-H3	-	-	-	-	-
100I		CDR-H3	-	-	-	-	-
100J		CDR-H3	-	-	-	-	-
100K		CDR-H3	-	-	-	-	-

[0844]

카뎃 잔기#	선형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 17C12 VH (서열번호 225)	IMGT# IGHV1-69-2*01 (서열번호 33)	CAC20421-VH_huFrwk (서열번호 218)	Hu17C12VHv1 (서열번호 232)	Hu17C12VHv2 (서열번호 233)
101	100	CDR-H3	N	Q	D	N	N
102	101	CDR-H3	G	H	H	G	G
103	102	Fr4	W	W	W	W	W
104	103	Fr4	G	G	G	G	G
105	104	Fr4	Q	Q	Q	Q	Q
106	105	Fr4	G	G	G	G	G
107	106	Fr4	T	T	T	T	T
108	107	Fr4	L	L	T	T	L
109	108	Fr4	V	V	V	V	V
110	109	Fr4	T	T	T	T	T
111	110	Fr4	V	V	V	V	V
112	111	Fr4	S	S	S	S	S
113	112	Fr4	A	S	R	R	S

[0845]

표 40

카뎃 잔기 #	선형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 17C12 VL (서열번호 228)	IGKV2-29*02 & IGKJ4*01 (서열번호 239)	QDO16713-VL_huFrwk (서열번호 238)	Hu17C12VLv1 (서열번호 234)	Hu17C12VLv2 (서열번호 235)
1	1	Fr1	D	D	D	D	D
2	2	Fr1	V	I	I	V	V
3	3	Fr1	V	V	V	V	V
4	4	Fr1	M	M	M	M	M
5	5	Fr1	T	T	T	T	T
6	6	Fr1	Q	Q	Q	Q	Q
7	7	Fr1	T	T	T	T	T
8	8	Fr1	P	P	P	P	P
9	9	Fr1	L	L	L	L	L
10	10	Fr1	T	S	S	S	S
11	11	Fr1	L	L	L	L	L
12	12	Fr1	S	S	S	S	S
13	13	Fr1	V	V	V	V	V
14	14	Fr1	T	T	T	T	T
15	15	Fr1	I	P	P	P	P
16	16	Fr1	G	G	G	G	G
17	17	Fr1	Q	Q	Q	Q	Q
18	18	Fr1	P	P	P	P	P

[0846]

카뎃 잔기#	선형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 17C12 VL (서열번호 228)	IGKV2-29*02 & IGKJ4*01 (서열번호 239)	QDO16713-VL_huFrwk (서열번호 238)	Hu17C12VLv1 (서열번호 234)	Hu17C12VLv2 (서열번호 235)
19	19	Fr1	A	A	A	A	A
20	20	Fr1	S	S	S	S	S
21	21	Fr1	I	I	I	I	I
22	22	Fr1	S	S	S	S	S
23	23	Fr1	C	C	C	C	C
24	24	CDR-L1	T	K	K	T	T
25	25	CDR-L1	S	S	S	S	S
26	26	CDR-L1	S	S	S	S	S
27	27	CDR-L1	Q	Q	Q	Q	Q
27A	28	CDR-L1	S	S	S	S	S
27B	29	CDR-L1	L	L	L	L	L
27C	30	CDR-L1	L	L	L	L	L
27D	31	CDR-L1	H	H	H	H	H
27E	32	CDR-L1	S	S	S	S	S
27F		CDR-L1	-	-	-	-	-
28	33	CDR-L1	N	D	D	N	N
29	34	CDR-L1	R	G	G	R	R
30	35	CDR-L1	K	K	K	K	K
31	36	CDR-L1	T	T	T	T	T

[0847]

카뎅 잔기 #	선형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 17C12 VL (서열번호 228)	IGKV2-29*02 & IGKJ4*01 (서열번호 239)	QDO16713-VL_huFrwk (서열번호 238)	Hu17C12VLv1 (서열번호 234)	Hu17C12VLv2 (서열번호 235)
32	37	CDR-L1	Y	Y	Y	Y	Y
33	38	CDR-L1	L	L	L	L	L
34	39	CDR-L1	H	Y	Y	H	H
35	40	Fr2	W	W	W	W	W
36	41	Fr2	L	Y	Y	L	L
37	42	Fr2	L	L	L	L	L
38	43	Fr2	Q	Q	Q	Q	Q
39	44	Fr2	R	K	K	K	K
40	45	Fr2	P	P	P	P	P
41	46	Fr2	G	G	G	G	G
42	47	Fr2	Q	Q	Q	Q	Q
43	48	Fr2	S	S	P	P	S
44	49	Fr2	P	P	P	P	P
45	50	Fr2	K	Q	Q	Q	Q
46	51	Fr2	L	L	L	L	L
47	52	Fr2	L	L	L	L	L
48	53	Fr2	I	I	I	I	I
49	54	Fr2	Y	Y	Y	Y	Y
50	55	CDR-L2	L	E	E	L	L

[0848]

카바트 잔기 #	선형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 17C12 VL (서열번호 228)	IGKV2-29*02 & IGKJ4*01 (서열번호 239)	QDO16713-VL_huFrwk (서열번호 238)	Hu17C12VLv1 (서열번호 234)	Hu17C12VLv2 (서열번호 235)
51	56	CDR-L2	V	V	V	V	V
52	57	CDR-L2	S	S	S	S	S
53	58	CDR-L2	K	S	N	K	K
54	59	CDR-L2	L	R	R	L	L
55	60	CDR-L2	E	F	F	E	E
56	61	CDR-L2	S	S	S	S	S
57	62	Fr3	G	G	G	G	G
58	63	Fr3	V	V	V	V	V
59	64	Fr3	P	P	P	P	P
60	65	Fr3	D	D	D	D	D
61	66	Fr3	R	R	R	R	R
62	67	Fr3	F	F	F	F	F
63	68	Fr3	S	S	S	S	S
64	69	Fr3	G	G	G	G	G
65	70	Fr3	S	S	S	S	S
66	71	Fr3	G	G	G	G	G
67	72	Fr3	S	S	S	S	S
68	73	Fr3	G	G	G	G	G
69	74	Fr3	T	T	T	T	T

[0849]

카뱃 잔기#	선형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 17C12 VL (서열번호 228)	IGKV2-29*02 & IGKJ4*01 (서열번호 239)	QDO16713-VL_huFrwk (서열번호 238)	Hu17C12VLv1 (서열번호 234)	Hu17C12VLv2 (서열번호 235)
70	75	Fr3	D	D	D	D	D
71	76	Fr3	F	F	F	F	F
72	77	Fr3	T	T	T	T	T
73	78	Fr3	L	L	L	L	L
74	79	Fr3	K	K	K	K	K
75	80	Fr3	I	I	I	I	I
76	81	Fr3	S	S	S	S	S
77	82	Fr3	R	R	R	R	R
78	83	Fr3	V	V	V	V	V
79	84	Fr3	E	E	E	E	E
80	85	Fr3	A	A	A	A	A
81	86	Fr3	E	E	E	E	E
82	87	Fr3	D	D	D	D	D
83	88	Fr3	L	V	V	V	V
84	89	Fr3	G	G	G	G	G
85	90	Fr3	V	V	V	V	V
86	91	Fr3	Y	Y	Y	Y	Y
87	92	Fr3	Y	Y	Y	Y	Y
88	93	Fr3	C	C	C	C	C

[0850]

카뎃 잔기 #	선형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 17C12 VL (서열번호 228)	IGKV2-29*02 & IGHJ4*01 (서열번호 239)	QDO16713-VL_huFrwk (서열번호 238)	Hu17C12VLv1 (서열번호 234)	Hu17C12VLv2 (서열번호 235)
89	94	CDR-L3	L	M	M	L	L
90	95	CDR-L3	Q	Q	Q	Q	Q
91	96	CDR-L3	T	G	S	T	T
92	97	CDR-L3	T	I	I	T	T
93	98	CDR-L3	H	H	Q	H	H
94	99	CDR-L3	F	L	L	F	F
95	100	CDR-L3	P	P	P	P	P
95A		CDR-L3	-	-	-	-	-
95B		CDR-L3	-	-	-	-	-
95C		CDR-L3	-	-	-	-	-
95D		CDR-L3	-	-	-	-	-
95E		CDR-L3	-	-	-	-	-
95F		CDR-L3	-	-	-	-	-
96	101	CDR-L3	R	L	P	R	R
97	102	CDR-L3	T	T	T	T	T
98	103	Fr4	F	F	F	F	F
99	104	Fr4	G	G	G	G	G
100	105	Fr4	G	G	G	G	G
101	106	Fr4	G	G	G	G	G

[0851]

카밧 잔기#	선형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 17C12 VL (서열번호 228)	IGKV2-29*02 & IGKJ4*01 (서열번호 239)	QDO16713-VL_huFrwk (서열번호 238)	Hu17C12VLv1 (서열번호 234)	Hu17C12VLv2 (서열번호 235)
102	107	Fr4	T	T	T	T	T
103	108	Fr4	K	K	K	K	K
104	109	Fr4	L	V	V	V	V
105	110	Fr4	E	E	E	E	E
106	111	Fr4	I	I	I	I	I
106A		Fr4	-	-	-	-	-
107	112	Fr4	K	K	K	K	K

[0852]

표 41

인간화 17C12 에 대한 V _H , V _L 역돌연변이 및 다른 돌연변이		
V _H 또는 V _L 변이체	V _H 또는 V _L 엑손 엑셉터 서열	(카밧/초티아 복합 CDR 에 기초한) 엑셉터 프레임워크 (또는 CDR) 잔기로부터의 변경
Hu17C12VHv1 (서열번호 232)	GenBank 수탁 번호 CAC20421- VH_huFrwk (서열번호 218) IMGT# IGHV1-69-2*01 (서열번호 33)	H2, H24, H48, H67, H69, H93, H94
Hu17C12VHv2 (서열번호 232)	GenBank 수탁 번호 CAC20421- VH_huFrwk (서열번호 218) IMGT# IGHV1-69-2*01 (서열번호 33)	H1, H2, H24, H48, H67, H69, H93, H94, H108, H113
Hu17C12VLv1 (서열번호 233)	GenBank 수탁 번호 QDO16713- VL_huFrwk (서열번호 238)	L2, L36
Hu17C12VLv2 (서열번호 234)	GenBank 수탁 번호 QDO16713- VL_huFrwk (서열번호 238) IGKV2-29*02 & IGKJ4*01 (서열번호 239)	L2, L36, L43

[0853]

표 42

인간화 17C12 항체의 중쇄에서의 역돌연변이 및
다른 돌연변이에 대한 (카바트/쵸티아 복합 CDR 에 기초한)
프레임워크 (또는 CDR) 잔기의 카바트 넘버링

잔기	CAC20421-VH_huFrwk (서열번호 218)	IMGT# IGHV1-69-2*01 (서열번호 33)	마우스 17C12 VH (서열번호 225)	Hu17C12VHv1 (서열번호 232)	Hu17C12VHv2 (서열번호 233)
H1	Q	E	K	Q	E
H2	V	V	I	I	I
H24	V	V	A	A	A
H48	M	M	I	I	I
H67	V	V	A	A	A
H69	I	I	M	M	M
H93	A	A	T	T	T
H94	R	T	T	T	T
H108	T	L	L	T	L
H113	R	S	A	R	S

[0854]

표 43

인간화 17C12 항체의 경쇄에서의 역돌연변이 및
다른 돌연변이에 대한 (카바트/쵸티아 복합 CDR 에 기초한)
프레임워크 (또는 CDR) 잔기의 카바트 넘버링

잔기	QDO16713-VL_huFrwk (서열번호 238)	IGKV2-29*02 & IGKJ4*01 (서열번호 239)	마우스 17C12 VL (서열번호 228)	Hu17C12VLv1 (서열번호 234)	Hu17C12VLv2 (서열번호 235)
L2	I	I	V	V	V
L36	Y	Y	L	L	L
L43	P	S	S	P	S

[0855]

표 44

인간화 17C12 항체의 중쇄 및 경쇄의 인간성 백분율

V _H 또는 V _L 변이체	인간성 %
Hu17C12VHv1 (서열번호 232)	79.6%
Hu17C12VHv2 (서열번호 233)	80.6%
Hu17C12VLv1 (서열번호 234)	85.0%
Hu17C12VLv2 (서열번호 235)	86.0%

[0856]

[0857]

전형적, 베니어 또는 인터페이스 잔기가 마우스 엑셉터 서열과 인간 엑셉터 서열 간에 상이한 위치가 치환에 대한 후보이다. 잔기와 상호작용하는 전형적/CDR의 예는 표 39에서의 카밧 잔기 H94 및 표 40에서의 L2를 포함한다. 베니어 잔기의 예는 표 39에서의 카밧 잔기 H2, H24, H48, H67, H69, H93 및 H94 및 표 40에서의 L2 및 L36을 포함한다. 인터페이스/패킹 (VH+VL) 잔기의 예는 표 39에서의 카밧 잔기 H93 및 표 40에서의 L36을 포함한다.

[0858]

치환에 대한 후보로서 중쇄 가변 영역에서 표 39에 나타난 위치의 선택을 위한 근거는 다음과 같다.

[0859]

중쇄 가변 영역

[0860]

hu17C12VHv1

[0861]

- CAC20421의 프레임워크에 그래프트된 17C12-VH의 CDR-H1, H2 및 H3 루프로 이루어진다. 또한, hu17C12VHv1은 또한 효티아 전형적 부류를 정의하기 위한 키이거나, 베니어 존의 일부이거나, 또는 VH/VL 도메인 인터페이스에 국제화되거나 또는 구조적 안정성에 기여하는 위치에서 모든 프레임워크 치환을 복귀시킨다.

[0862]

V2I: 베니어 존을 보존하기 위한 베니어 존 잔기의 역돌연변이이다.

[0863]

V24A: 효티아 전형적 구조 잔기의 역돌연변이이고 역돌연변이는 안정성을 증대시킬 수 있다.

[0864]

M48I: 베니어 존 잔기의 역돌연변이이다.

[0865]

V67A: 베니어 존 잔기의 역돌연변이이고, CDR 입체형태를 보유하도록 역돌연변이된다.

[0866]

I69M: 베니어 존 잔기의 역돌연변이이고, CDR 패킹을 무손상으로 유지하기 위하여 역돌연변이가 이루어진다.

[0867]

A93T: VH/VL 인터페이스 잔기의 역돌연변이이고, 항체 인터페이스의 무결정을 위하여 역돌연변이된다.

[0868]

R94T: 효티아 전형적 구조적 잔기의 역돌연변이이다. R94T는 또한 생식세포계열-정렬 돌연변이이다. Thr은 이 위치에서 인간 생식세포계열 유전자 IGHV1-69-2*01(서열번호 33)에 있다.

[0869]

hu17C12VHv2

[0870]

- hu17C12VHv2는 또한 효티아 전형적 부류를 정의하기 위한 키이거나, 베니어 존의 일부이거나, 또는 VH/VL 도메인 인터페이스에 국제화되거나 또는 구조적 안정성에 기여하는 위치에서 모든 프레임워크 치환을 복귀시킨다. 또한, hu17C12VHv2는 주어진 위치에서 그리고 탈아민화, 산화, N-글리코실화, 단백질분해 및 응집의 최적화를 위하여 가장 빈번한 잔기를 가진 역돌연변이 또는 치환을 혼입한다. hu17C12VHv1에 포함되지 않는 hu17C12VHv2에서의 돌연변이는 다음과 같다:

[0871]

Q1E: N-말단 이중성을 저감시키기 위하여 파이로글루타메이트 형성 가능성을 완화시키는 안정성 증대 돌연변이이다(Liu, 상기 참조).

[0872]

T108L: 생식세포계열 정렬 돌연변이이다. Leu은 이 위치에서 인간 생식세포계열 유전자 IGHV1-69-2*01(서열번호 33)에 있다.

[0873]

R113S: 빈도-기반이고 생식세포계열 정렬 돌연변이이다. Arg은 이 위치에서 드물고, Ser은 이 위치에서 인간 생식세포계열 유전자 IGHV1-69-2*01(서열번호 33)에 있고, 이 위치에서 가장 빈번한 잔기이다.

- [0874] 치환에 대한 후보로서 경쇄 가변 영역에서 표 40에 나타난 위치의 선택을 위한 근거는 다음과 같다.
- [0875] 카파 경쇄 가변 영역
- [0876] *hu17C12VLv1*
- [0877] - 초티아 전형적 부류를 정의하기 위한 키이거나, 베니어 존의 일부이거나, 또는 VH/VL 도메인 인터페이스에 국재화되는 위치에서 모든 프레임워크 치환을 복귀시킴과 함께 QD016713 VL의 프레임워크에 그래프트된 17C12-VL의 CDR-L1, L2 및 L3 루프로 이루어진다.
- [0878] I2V: 베니어 존 잔기의 역돌연변이이고, 역돌연변이는 그 CDR 패키징 입체형태를 보존한다.
- [0879] Y36L: VH/VL 인터페이스 및 베니어 존 잔기의 역돌연변이이고, 역돌연변이는 인터페이스 무손상을 유지시키기 위하여 이루어진다.
- [0880] *hu17C12VLv2*
- [0881] - hu17C12VLv2는 항체의 인간성을 증가시키거나 구조 안정성에 기여하는 치환을 포함한다.
- [0882] P43S: 빈도-기반이고 생식세포계열-정렬 돌연변이이다. Pro는 이 위치에서 드물고 이 위치에서 인간 생식세포계열 유전자 IGKV2-29*02 및 IGKJ4*01(서열번호 239)에 있는 Ser로 치환된다.
- [0883] 이들 인간 프레임워크에 기초한 설계는 다음과 같았다:
- [0884] 중쇄 가변 영역
- [0885] >hu17C12VHv1
- [0886] QIQLVQSGAEVKKPGATVKISCKASAFNIKDDYMNWVQQAPGKLEWIGWIDPENGDTKYASKFQGRATMTADTSTDTAYMELSSLRSEDTAVYYCTTSNGW
GQGTITVTVSR
- [0887] >hu17C12VHv2
- [0888] EVQLQQSGAELVKPGATVKISCTASGFNIKDDYMNWVKRPEQGLEWIGWIDPENGDEYASKFQGKATMTADTSTNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCTTSNGW
GQGTITVTVSS
- [0889] 카파 경쇄 가변 영역
- [0890] >hu17C12VLv1
- [0891] DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCTSSQSLLSNRKTYLHWLLQKPGQPQLLIYLVSKLESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQTTHFPRT
FGGGTKVEIK
- [0892] >hu17C12VLv2
- [0893] DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCTSSQSLLSNRKTYLHWLLQKPGQSPQLLIYLVSKLESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQTTHFPRT
FGGGTKVEIK
- [0894] 인간화 서열은 QuikChange 부위-지정 돌연변이유발[Wang, W. and Malcolm, B.A. (1999) BioTechniques 26:680-682]을 이용해서 다수의 돌연변이, 결실 및 삽입의 도입을 허용하는 2-단계 PCR 프로토콜을 이용해서 생성한다.
- [0895] **실시예 12.** 인간화 14H3 항체의 설계
- [0896] 인간화를 위한 출발점 또는 도너 항체는 마우스 항체 14H3이었다. 성숙 m14H3의 중쇄 가변 아미노산 서열은 서열번호 240으로서 제공된다. 성숙 m14H3의 경쇄 가변 아미노산 서열은 서열번호 244로서 제공된다. 중쇄 카바트/초티아 복합 CDR1, CDR2 및 CDR3 아미노산 서열은 각각 서열번호 241 내지 243으로서 제공된다. 경쇄 카바트 CDR1, CDR2 및 CDR3 아미노산 서열은 각각 서열번호 245 내지 247로서 제공된다. 카바트 넘버링이 전체를 통해서 사용된다.
- [0897] 14H3의 가변 카파(Vk)는 인간 Vk 하위그룹 2에 대응하는 마우스 Vk 하위그룹 2에 속하고, 가변 중쇄(Vh)는 인간 Vh 하위그룹 2에 대응하는 마우스 Vh 하위그룹 1b에 속한다[Kabat E.A., et al., (1991), Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, NIH Publication No. 91-3242]. 16 잔기 초티아 CDR-L1은 초티아 전형적 부류 4와 유사하고, 7 잔기 초티아 CDR-L2는 초티아 전형적 부류 1의 것이고, 9 잔기 초티아 CDR-L3은 초티아 전형적 부류 1과 유사하다[Martin ACR. (2010) Protein sequence and structure analysis of

antibody variable domains. In: Kontermann R and **Dübel** S (eds). *Antibody Engineering*. Heidelberg, Germany: Springer International Publishing AG.. [Martin, 2010]]. 12 잔기 초티아 CDR-H1은 초티아 전형적 부류 3과 유사하고, 16 잔기 초티아 CDR-H2는 초티아 전형적 부류 1과 유사하고[Martin, 2010], 4 잔기 CDR-H3은 전형적 부류를 갖지 않는다. 14H3의 대략의 구조 모델을 제공할 구조를 발견하기 위하여 PDB 데이터베이스에서 단백질 서열에 대해서 검색이 수행되었다[Deshpande N, et al., (2005) *Nucleic Acids Res.* 33: D233-7]. 항체 fab pdb 코드 2VQ1의 결정 구조[De Geus, D.C., et al. *Proteins* **76**: 439; (2009)]는, 양호한 해상도 (2.5Å)를 가졌고 14H3 Vh 및 Vk와 전체적인 서열 유사성을 가져서, 루프용의 동일한 전형적 구조를 보유하기 때문에, Vh 및 Vk 구조 둘 다에 대해서 사용되었다.

[0898] 14H3 VH의 프레임워크는 Cassotta 등[(2009) Cassotta,A., Mikol,V., Bertrand, T., et al. A single T cell epitope drives the neutralizing anti-idiotypic antibody response to natalizumab in patients with multiple sclerosis 미공개(GenBank에 직접 제출(2019))]에 의해 클로닝된 면역글로불린 중쇄 가변 영역[호모 사피엔스] QDJ57937의 의 대응하는 영역과 높은 정도의 서열 유사도를 공유한다. 14H3 및 QDJ57937 VH의 가변 도메인이 또한 CDR-H1, H2 루프에 대해서 동일한 길이를 공유한다. 유사하게, 14H3 VL의 프레임워크는 Shriner 등[Vaccine 24 (49-50), 7159-7166 (2006)]에 의해 클로닝된 인간 항체 ABC66914의 대응하는 영역과 높은 정도의 서열 유사도를 공유한다. 14H3 및 ABC66914 VL의 가변 경쇄 도메인은 또한 CDR-L1, L2 및 L3 루프에 대해서 동일한 길이를 공유한다. 따라서, QDJ57937 VH 및 ABC66914 VL의 프레임워크 영역이 14H3의 CDR에 대해서 하이브리드 역선택 서열로서 선택되었다. VH 및 VL에 대한 인간 프레임워크 상에 그래프트된 14H3 CDR의 모델이 구축되어, 추가의 역돌연변이를 위한 지침으로서 사용되었다.

[0899] 항체 인간화 과정에 기인되는 중쇄 및 경쇄 변이체 서열은 WHO INN 위원회 지침에 의해 개요된 바와 같은 중쇄 및 경쇄의 인간성을 평가하는 IMGT 도메인 GapAlign 툴을 이용해서 인간 생식세포계열 서열에 더욱 정렬시켰다(WHO-INN: International nonproprietary names (INN) for biological and biotechnological substances (a review) (Internet) 2014. <http://www.who.int/medicines/services/inn/BioRev2014.pdf>로부터 이용 가능). 잔기는, 가능한 경우, 대응하는 인간 생식세포계열 서열과 정렬되고, 인간성을 증대시키고 그리고 잠재적 면역원성을 저감시키도록 변경되었다. 인간화 VLv1 및 VLv2 변이체의 경우, 돌연변이는 인간 생식세포계열 유전자 IGV2-28*01 및 IGKJ2*01(서열번호 37)과 더욱 유사한 서열을 부여하기 위하여 도입되었다. 인간화 VHv1 및 VHv2 변이체의 경우, 돌연변이는 인간 생식세포계열 유전자 IGHV1-70*04 및 IGHJ4*01(서열번호 254)과 더욱 유사한 서열을 부여하기 위하여 도입되었다.

[0900] hu14H3-VH 및 hu14H3-VL의 추가의 버전은 항원 결합, 열안정성 및 면역원성에 대한 이들의 기여에 대해서, 그리고 탈아민화, 산화, N-글리코실화, 단백질분해 및 응집의 최적화에 대해서 각종 프레임워크 잔기의 평가를 가능하도록 설계되었다. 돌연변이를 위하여 고려되는 위치는 하기의 것들을 포함한다:

[0901] - 전형적 CDR 입체형태를 정의하는 것(문헌[Martin, A.C.R. (2010) Protein sequence and structure analysis of antibody variable domains. In: Kontermann R and **Dübel** S (eds). *Antibody Engineering*. Heidelberg, Germany: Springer International Publishing AG.]에 요약됨),

[0902] - 베니어 존 내에 있는 것(Foote J and Winter G. (1992) Antibody framework residues affecting the conformation of the hypervariable loops. *J Mol Biol.* 224(2):487-99.),

[0903] - VH/VL 도메인 인터페이스에 국재화되는 것(문헌[Léger OJP and Saldanha J. (2000) Preparation of recombinant antibodies from immune rodent spleens and the design of their humanisation by CDR grafting. In: Shepherd P and Dean C (eds). *Monoclonal Antibodies: a Practical Approach*. Oxford, UK: Oxford University Press.]에 요약됨),

[0904] - 글라이코실화 또는 피로글루타민화와 같은 번역후 변형을 받기 쉬운 것,

[0905] - VH 및 VL 프레임워크에 그래프트된 14H3 CDR의 모델에 따라서, CDR과 충돌될 것으로 예상되는 잔기에 의해 점유되는 것, 또는

[0906] - 친계 마우스 14H3 잔기 또는 몇몇 다른 잔기 중 한쪽이 인간 항체 레퍼토리 내에서 더욱더 만연되어 있는 서열결정된 인간 항체 중에서 희귀한 잔기에 의해 점유되는 것.

[0907] 첫과 14H3 및 다양한 인간화 항체의 정렬은 경쇄 가변 영역(표 46 및 도 14) 및 중쇄 가변 영역(표 45 및 도

13)에 대해서 표시되어 있다.

[0908]

2개 인간화 중쇄 가변 영역 변이체 및 2 인간화 경쇄 가변 영역 변이체가 하기의 상이한 치환 순열을 함유하여 작제되었다: hu14H3VHv1 또는 hu14H3VHv2(각각 서열번호 248 내지 249); 및 hu14H3VLv1 또는 hu14H3VLv2(각각 서열번호 250 내지 251)(표 45 및 표 46). 선택된 인간 프레임워크에 기초한 역돌연변이 및 다른 돌연변이를 갖는, 예시적인 인간화 Vk 및 Vh 설계가 각각 표 45 및 표 46에 표시되어 있다. 표 45 및 표 46에서의 볼드체 영역은 카바트/쥔티아 복합에 의해 정의된 바와 같은 CDR을 나타낸다. 표 45 및 표 46에서의 칼럼에서의 "-"는 표시된 위치에서 잔기 없음을 나타낸다. 서열번호 248 내지 249, 및 서열번호 250 내지 251는 표 47에 나타낸 바와 같은 역돌연변이 및 다른 돌연변이를 함유한다. hu14H3VHv1 및 hu14H3VHv2의 위치에서의 아미노산은 표 48에 열거되어 있다. hu14H3VLv1 및 hu14H3VLv2의 위치에서의 아미노산은 표 49에 열거되어 있다.

[0909]

가장 유사한 인간 생식세포계열 유전자 IGHV1-70*04 및 IGHJ4*01(서열번호 254)에 관하여 인간화 VH 사슬 hu14H3VHv1 및 hu14H3VHv2(각각 서열번호 248 내지 249)에 대한 그리고 가장 유사한 인간 생식세포계열 유전자 IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01(서열번호 37)에 관하여 인간화 VL 사슬 hu14H3VLv1 및 hu14H3VLv2(각각 서열번호 250 내지 251)에 대한 백분율 인간성은 표 50에 표시되어 있다.

표 45

카바트 잔기 #	신형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 14H3 VH (서열번호 240)	IGHV2-70*04 & IGHJ4*01 (서열번호 254)	QDJ57937VH hFrwk (서열번호 x253)	Hu4H3VHv1 (서열번호 248)	Hu14H3VHv2 (서열번호 249)
1	1	Fr1	Q	Q	Q	Q	Q
2	2	Fr1	V	V	V	V	V
3	3	Fr1	T	T	T	T	T
4	4	Fr1	L	L	L	L	L
5	5	Fr1	K	K	K	K	K
6	6	Fr1	E	E	E	E	E
7	7	Fr1	S	S	S	S	S
8	8	Fr1	G	G	G	G	G
9	9	Fr1	P	P	P	P	P
10	10	Fr1	G	A	A	A	A
11	11	Fr1	I	L	L	L	L
12	12	Fr1	L	V	V	V	V
13	13	Fr1	Q	K	K	K	K
14	14	Fr1	P	P	P	P	P
15	15	Fr1	S	T	T	T	T
16	16	Fr1	Q	Q	Q	Q	Q
17	17	Fr1	T	T	T	T	T
18	18	Fr1	L	L	L	L	L
19	19	Fr1	S	T	T	T	T
20	20	Fr1	L	L	L	L	L
21	21	Fr1	T	T	T	T	T
22	22	Fr1	C	C	C	C	C

[0910]

카바트 잔기 #	선형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 14H3 VH (서열번호 240)	IGHV2-70*04 & IGHJ4*01 (서열번호 254)	QDJ57937VH hFrwk (서열번호 x253)	Hu4H3VHv1 (서열번호 248)	Hu14H3VHv2 (서열번호 249)
23	23	Fr1	S	T	T	T	T
24	24	Fr1	F	F	F	F	F
25	25	Fr1	S	S	S	S	S
26	26	CDR-H1	G	G	G	G	G
27	27	CDR-H1	F	F	F	F	F
28	28	CDR-H1	S	S	S	S	S
29	29	CDR-H1	L	L	L	L	L
30	30	CDR-H1	S	S	S	S	S
31	31	CDR-H1	T	T	T	T	T
32	32	CDR-H1	Y	S	S	Y	Y
33	33	CDR-H1	G	G	G	G	G
34	34	CDR-H1	M	M	M	M	M
35	35	CDR-H1	G	R	R	G	G
35A	36	CDR-H1	V	V	V	V	V
35B	37	CDR-H1	G	S	S	S	S
36	38	Fr2	W	W	W	W	W
37	39	Fr2	I	I	I	I	I
38	40	Fr2	R	R	R	R	R
39	41	Fr2	Q	Q	Q	Q	Q
40	42	Fr2	P	P	P	P	P
41	43	Fr2	S	P	P	P	P
42	44	Fr2	G	G	G	G	G
43	45	Fr2	K	K	K	K	K

[0911]

카뎃 잔기 #	선형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 14H3 VH (서열번호 240)	IGHV2-70*04 & IGHJ4*01 (서열번호 254)	QDJ57937VH hFrwk (서열번호 x253)	Hu4H3VHv1 (서열번호 248)	Hu14H3VHv2 (서열번호 249)
44	46	Fr2	G	A	A	A	A
45	47	Fr2	L	L	L	L	L
46	48	Fr2	E	E	E	E	E
47	49	Fr2	W	W	W	W	W
48	50	Fr2	L	L	L	L	L
49	51	Fr2	A	A	A	A	A
50	52	CDR-H2	N	R	R	N	N
51	53	CDR-H2	I	I	I	I	I
52	54	CDR-H2	W	D	D	W	W
52A		CDR-H2	-	-	-	-	-
52B		CDR-H2	-	-	-	-	-
52C		CDR-H2	-	-	-	-	-
53	55	CDR-H2	W	W	W	W	W
54	56	CDR-H2	D	D	D	D	D
55	57	CDR-H2	D	D	D	D	D
56	58	CDR-H2	I	D	D	I	I
57	59	CDR-H2	K	K	K	K	K
58	60	CDR-H2	Y	F	F	Y	Y
59	61	CDR-H2	Y	Y	Y	Y	Y
60	62	CDR-H2	N	S	S	N	N
61	63	CDR-H2	A	T	T	A	A
62	64	CDR-H2	A	S	S	A	A
63	65	CDR-H2	L	L	L	L	L

[0912]

카뎃 잔기 #	신형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 14H3 VH (서열번호 240)	IGHV2-70*04 & IGHJ4*01 (서열번호 254)	QDJ57937VH hFwk (서열번호 x253)	Hu4H3VHv1 (서열번호 248)	Hu14H3VHv2 (서열번호 249)
64	66	CDR-H2	K	K	K	K	K
65	67	CDR-H2	S	T	T	S	S
66	68	Fr3	R	R	R	R	R
67	69	Fr3	L	L	L	L	L
68	70	Fr3	T	T	T	T	T
69	71	Fr3	I	I	I	I	I
70	72	Fr3	S	S	S	S	S
71	73	Fr3	K	K	K	K	K
72	74	Fr3	D	D	D	D	D
73	75	Fr3	T	T	T	T	T
74	76	Fr3	S	S	S	S	S
75	77	Fr3	K	K	K	K	K
76	78	Fr3	N	N	N	N	N
77	79	Fr3	Q	Q	Q	Q	Q
78	80	Fr3	V	V	V	V	V
79	81	Fr3	F	V	V	V	V
80	82	Fr3	L	L	L	L	L
81	83	Fr3	K	T	T	T	T
82	84	Fr3	I	M	M	M	M
82A	85	Fr3	A	T	T	T	T
82B	86	Fr3	S	N	N	N	N
82C	87	Fr3	V	M	M	M	M
83	88	Fr3	D	D	D	D	D

[0913]

카뎃 잔기 #	선형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 14H3 VH (서열번호 240)	IGHV2-70*04 & IGHJ4*01 (서열번호 254)	QDJ57937VH hFwk (서열번호 x253)	Hu4H3VHv1 (서열번호 248)	Hu14H3VHv2 (서열번호 249)
84	89	Fr3	T	P	P	P	P
85	90	Fr3	A	V	V	V	V
86	91	Fr3	D	D	D	D	D
87	92	Fr3	T	T	T	T	T
88	93	Fr3	A	A	A	A	A
89	94	Fr3	T	T	T	T	T
90	95	Fr3	Y	Y	Y	Y	Y
91	96	Fr3	Y	Y	Y	Y	Y
92	97	Fr3	C	C	C	C	C
93	98	Fr3	A	A	A	A	A
94	99	Fr3	R	R	R	R	R
95	100	CDR-H3	N	N	L	N	N
96	101	CDR-H3	V	V	A	V	V
97		CDR-H3	-	-	V	-	-
98		CDR-H3	-	-	A	-	-
99		CDR-H3	-	-	D	-	-
100		CDR-H3	-	-	A	-	-
100A		CDR-H3	-	-	F	-	-
100B		CDR-H3	-	-	-	-	-
100C		CDR-H3	-	-	-	-	-
100D		CDR-H3	-	-	-	-	-
100E		CDR-H3	-	-	-	-	-
100F		CDR-H3	-	-	-	-	-

[0914]

카뎃 잔기 #	선형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 14H3 VH (서열번호 240)	IGHV2-70*04 & IGHJ4*01 (서열번호 254)	QDJ57937VH hFwk (서열번호 x253)	Hu4H3VHv1 (서열번호 248)	Hu14H3VHv2 (서열번호 249)
100G		CDR-H3	-	-	-	-	-
100H		CDR-H3	-	-	-	-	-
100I		CDR-H3	-	-	-	-	-
100J		CDR-H3	-	-	-	-	-
100K		CDR-H3	-	-	-	-	-
101	102	CDR-H3	D	D	D	D	D
102	103	CDR-H3	Y	Y	I	Y	Y
103	104	Fr4	W	W	W	W	W
104	105	Fr4	G	G	G	G	G
105	106	Fr4	Q	Q	Q	Q	Q
106	107	Fr4	G	G	G	G	G
107	108	Fr4	T	T	T	T	T
108	109	Fr4	T	L	M	M	L
109	110	Fr4	L	V	V	V	V
110	111	Fr4	T	T	T	T	T
111	112	Fr4	V	V	V	V	V
112	113	Fr4	S	S	S	S	S
113	114	Fr4	S	S	L	L	S

[0915]

표 46

카뎃 잔기 #	신형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 14H3 VL (서열번호 244)	IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01 (서열번호 37)	ABC66914VL_hFwrk (서열번호 256)	Hu14H3VLv1 (서열번호 250)	Hu14H3VLv2 (서열번호 251)
1	1	Fr1	D	D	D	D	D
2	2	Fr1	V	I	I	V	V
3	3	Fr1	V	V	V	V	V
4	4	Fr1	M	M	M	M	M
5	5	Fr1	T	T	T	T	T
6	6	Fr1	Q	Q	Q	Q	Q
7	7	Fr1	T	S	T	T	S
8	8	Fr1	P	P	P	P	P
9	9	Fr1	L	L	L	L	L
10	10	Fr1	S	S	S	S	S
11	11	Fr1	L	L	L	L	L
12	12	Fr1	P	P	P	P	P
13	13	Fr1	V	V	V	V	V
14	14	Fr1	S	T	T	T	T
15	15	Fr1	L	P	P	P	P
16	16	Fr1	G	G	G	G	G
17	17	Fr1	D	E	E	E	E

[0916]

카뎃 잔기 #	선형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 14H3 VL (서열번호 244)	IGKV2-28*01 및 IGHJ2*01 (서열번호 37)	ABC66914VL_hFwrk (서열번호 256)	Hu14H3VLv1 (서열번호 250)	Hu14H3VLv2 (서열번호 251)
18	18	Fr1	Q	P	P	P	P
19	19	Fr1	A	A	A	A	A
20	20	Fr1	S	S	S	S	S
21	21	Fr1	I	I	I	I	I
22	22	Fr1	S	S	S	S	S
23	23	Fr1	C	C	C	C	C
24	24	CDR-L1	R	R	R	R	R
25	25	CDR-L1	S	S	S	S	S
26	26	CDR-L1	S	S	S	S	S
27	27	CDR-L1	Q	Q	Q	Q	Q
27A	28	CDR-L1	S	S	S	S	S
27B	29	CDR-L1	L	L	L	L	L
27C	30	CDR-L1	V	L	L	V	V
27D	31	CDR-L1	H	H	H	H	H
27E	32	CDR-L1	S	S	S	S	S
27F		CDR-L1	-	-	-	-	-
28	33	CDR-L1	N	N	N	N	N
29	34	CDR-L1	G	G	G	G	G

[0917]

카뱃 잔기 #	선형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 14H3 VL (서열번호 244)	IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01 (서열번호 37)	ABC66914VL_hFwk (서열번호 256)	Hu14H3VLv1 (서열번호 250)	Hu14H3VLv2 (서열번호 251)
30	35	CDR-L1	N	Y	Y	N	N
31	36	CDR-L1	T	N	N	T	T
32	37	CDR-L1	F	Y	Y	F	F
33	38	CDR-L1	L	L	L	L	L
34	39	CDR-L1	H	D	D	H	H
35	40	Fr2	W	W	W	W	W
36	41	Fr2	Y	Y	Y	Y	Y
37	42	Fr2	L	L	L	L	Q
38	43	Fr2	Q	Q	Q	Q	Q
39	44	Fr2	K	K	K	K	K
40	45	Fr2	P	P	P	P	P
41	46	Fr2	G	G	G	G	G
42	47	Fr2	Q	Q	Q	Q	Q
43	48	Fr2	S	S	S	S	S
44	49	Fr2	P	P	P	P	P
45	50	Fr2	K	Q	Q	Q	Q
46	51	Fr2	L	L	L	L	L
47	52	Fr2	L	L	L	L	L

[0918]

카뎃 잔기 #	선형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 14H3 VL (서열번호 244)	IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01 (서열번호 37)	ABC66914VL_hFwrk (서열번호 256)	Hu14H3VLv1 (서열번호 250)	Hu14H3VLv2 (서열번호 251)
48	53	Fr2	I	I	I	I	I
49	54	Fr2	Y	Y	Y	Y	Y
50	55	CDR-L2	K	L	L	K	K
51	56	CDR-L2	V	G	G	V	V
52	57	CDR-L2	S	S	S	S	S
53	58	CDR-L2	N	N	N	N	N
54	59	CDR-L2	R	R	R	R	R
55	60	CDR-L2	F	A	A	F	F
56	61	CDR-L2	S	S	S	S	S
57	62	Fr3	G	G	G	G	G
58	63	Fr3	V	V	V	V	V
59	64	Fr3	P	P	P	P	P
60	65	Fr3	D	D	D	D	D
61	66	Fr3	R	R	R	R	R
62	67	Fr3	F	F	F	F	F
63	68	Fr3	S	S	S	S	S
64	69	Fr3	G	G	G	G	G
65	70	Fr3	S	S	S	S	S

[0919]

카뱃 잔기 #	선형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 14H3 VL (서열번호 244)	IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01 (서열번호 37)	ABC66914VL_hFwrk (서열번호 256)	Hu14H3VLv1 (서열번호 250)	Hu14H3VLv2 (서열번호 251)
66	71	Fr3	G	G	G	G	G
67	72	Fr3	S	S	S	S	S
68	73	Fr3	G	G	G	G	G
69	74	Fr3	T	T	T	T	T
70	75	Fr3	D	D	D	D	D
71	76	Fr3	F	F	F	F	F
72	77	Fr3	T	T	T	T	T
73	78	Fr3	L	L	L	L	L
74	79	Fr3	K	K	K	K	K
75	80	Fr3	I	I	I	I	I
76	81	Fr3	S	S	S	S	S
77	82	Fr3	R	R	R	R	R
78	83	Fr3	V	V	V	V	V
79	84	Fr3	E	E	E	E	E
80	85	Fr3	A	A	A	A	A
81	86	Fr3	E	E	E	E	E
82	87	Fr3	D	D	D	D	D
83	88	Fr3	L	V	V	V	V

[0920]

카바트 잔기 #	선형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 14H3 VL (서열번호 244)	IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01 (서열번호 37)	ABC66914VL_hFwrk (서열번호 256)	Hu14H3VLv1 (서열번호 250)	Hu14H3VLv2 (서열번호 251)
84	89	Fr3	G	G	G	G	G
85	90	Fr3	V	V	V	V	V
86	91	Fr3	Y	Y	Y	Y	Y
87	92	Fr3	F	Y	Y	F	F
88	93	Fr3	C	C	C	C	C
89	94	CDR-L3	S	M	M	S	S
90	95	CDR-L3	Q	Q	Q	Q	Q
91	96	CDR-L3	S	A	A	S	S
92	97	CDR-L3	T	L	L	T	T
93	98	CDR-L3	L	Q	Q	L	L
94	99	CDR-L3	V	T	T	V	V
95	100	CDR-L3	P	P	P	P	P
95A		CDR-L3	-	-	L	-	-
95B		CDR-L3	-	-	T	-	-
95C		CDR-L3	-	-	-	-	-
95D		CDR-L3	-	-	-	-	-
95E		CDR-L3	-	-	-	-	-
95F		CDR-L3	-	-	-	-	-

[0921]

카뱃 잔기 #	선형 잔기 #	FR 또는 CDR	마우스 14H3 VL (서열번호 244)	IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01 (서열번호 37)	ABC66914VL_hFwrk (서열번호 256)	Hu14H3VLv1 (서열번호 250)	Hu14H3VLv2 (서열번호 251)
96	101	CDR-L3	W	Y	L	W	W
97	102	CDR-L3	T	T	T	T	T
98	103	Fr4	F	F	F	F	F
99	104	Fr4	G	G	G	G	G
100	105	Fr4	G	Q	G	G	Q
101	106	Fr4	G	G	G	G	G
102	107	Fr4	T	T	T	T	T
103	108	Fr4	K	K	K	K	K
104	109	Fr4	L	L	V	V	L
105	110	Fr4	E	E	E	E	E
106	111	Fr4	I	I	I	I	I
106A		Fr4	-	-	-	-	-
107	112	Fr4	K	K	K	K	K

[0922]

표 47

인간화 14H3 에 대한 V _H , V _L 역돌연변이 및 다른 돌연변이		
V _H 또는 V _L 변이체	V _H 또는 V _L 엑손 엑셉터 서열	(카뱃/효티아 복합 CDR 에 기초한) 엑셉터 프레임워크 (또는 CDR) 잔기로부터의 변경
Hu14H3VHv1 (서열번호 248)	GenBank 수탁 번호 QDJ57937VH_hFwrk (서열번호 253) IGHV2-70*04 & IGHJ4*01 (서열번호 254)	H35B
Hu14H3VHv2 (서열번호 249)	GenBank 수탁 번호 QDJ57937VH_hFwrk (서열번호 253) IGHV2-70*04 & IGHJ4*01 (서열번호 254)	H35B, H108, H113
Hu14H3VLv1 (서열번호 250)	GenBank 수탁 번호 ABC66914VL_hFwrk (서열번호 256)	L2, L87
Hu14H3VLv2 (서열번호 251)	GenBank 수탁 번호 ABC66914VL_hFwrk (서열번호 256) IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01 (서열번호 37)	L2, L7, L37, L87, L100, L104

[0923]

표 48

인간화 14H3 항체의 중쇄에서의 역돌연변이 및
다른 돌연변이에 대한 (카밧/초티아 복합 CDR 에 기초한)
프레임워크 (또는 CDR) 잔기의 카밧 넘버링

잔기	QDJ57937VH hFrwk (서열번호 253)	IGHV2-70*04 & IGHJ4*01 (서열번호 254)	마우스 14H3 VH (서열번호 240)	Hu14H3VHv1 (서열번호 248)	Hu14H3VHv2 (서열번호 249)
H35B	S	S	G	S	S
H108	M	L	T	M	L
H113	L	S	S	L	S

[0924]

표 49

인간화 14H3 항체의 경쇄에서의 역돌연변이 및
다른 돌연변이에 대한 (카밧/초티아 복합 CDR 에 기초한)
프레임워크 (또는 CDR) 잔기의 카밧 넘버링

잔기	ABC66914VL_hFrwk (서열번호 256)	IGKV2-28*01 및 IGHJ2*01 (서열번호 37)	마우스 14H3 VL (서열번호 x244)	Hu14H3VLv1 (서열번호 250)	Hu14H3VLv2 (서열번호 251)
L2	I	I	V	V	V
L7	T	S	T	T	S
L37	L	L	L	L	Q
L87	Y	Y	F	F	F
L100	G	Q	G	G	Q
L104	V	L	L	V	L

[0925]

표 50

인간화 14H3 항체의 중쇄 및 경쇄의 인간성 백분율

V _H 또는 V _L 변이체	인간성 %
Hu14H3VHv1 (서열번호 248)	89.9%
Hu14H3VHv2 (서열번호 249)	89.9%
Hu14H3VLv1 (서열번호 250)	85.0 %
Hu14H3VLv2 (서열번호 251)	85.0 %

[0926]

[0927]

전형적, 베니어 또는 인터페이스 잔기가 마우스 역선택 서열과 인간 역선택 서열 간에 상이한 위치가 치환에 대한 후보이다. 잔기와 상호작용하는 전형적/CDR의 예는 표 46에서의 카밧 잔기 L2를 포함한다. 베니어 잔기의 예는 표 46에서의 카밧 잔기 L2를 포함한다. 인터페이스/패킹 (VH+VL) 잔기의 예는 표 46에서의 카밧 잔기 L87을 포함한다.

[0928]

치환에 대한 후보로서 중쇄 가변 영역에서 표 45에 나타난 위치의 선택을 위한 근거는 다음과 같다.

[0929]

중쇄 가변 영역

[0930]

hu14H3VHv1

[0931]

- QDJ57937-VH의 프레임워크에 그래프트된 14H3-VH의 CDR-H1, H2 및 H3 루프로 이루어진다. 부가적으로, CDR-H1에서의 치환 G35bS를 함유한다.

[0932]

G35bS: CDR 잔기의 돌연변이이다. H35b 위치에서의 잔기는 모델에 기초하여 항원과 직접 접촉하지 않을 것으로 예측된다. 인간 생식세포계열 유전자 IGHV1-70*04 및 IGHJ4*01(서열번호 254)은 이 위치에서 Ser을 갖는다. L35bS는 생식세포계열-정렬 돌연변이이다.

[0933]

hu14H3VHv2

[0934]

- 쇼티아 전형적 부류를 정의하기 위한 키이거나, 베니어 존의 일부이거나, 또는 VH/VL 도메인 인터페이스에 국제화되거나 또는 구조적 안정성에 기여하는 위치에서 모든 프레임워크 치환을 복귀시킨다. hu14H3VHv2는 항원-결합 친화도 및 면역원성에 대한 이들 위치의 기여도의 평가를 가능하게 하기 위하여 이하에 열거된 바와 같은 다양한 위치에서의 역돌연변이 또는 치환을 혼입한다.

[0935]

- 쇼티아 전형적 부류를 정의하기 위한 키이거나, 베니어 존의 일부이거나, 또는 VH/VL 도메인 인터페이스에 국제화되거나 또는 구조적 안정성에 기여하는 위치에서 모든 프레임워크 치환을 복귀시킨다. hu14H3VHv2는 항원-결합 친화도 및 면역원성에 대한 이들 위치의 기여도의 평가를 가능하게 하기 위하여 이하에 열거된 바와 같은 다양한 위치에서의 역돌연변이 또는 치환을 혼입한다. 또한, 주어진 위치에서 가장 빈번한 잔기를 가진 역돌연변이 또는 치환을 혼입한다.

[0936]

M108L: 생식세포계열 정렬 돌연변이이다. Leu은 이 위치에서 인간 생식세포계열 유전자 IGHV1-70*04 및 IGHJ4*01(서열번호 254)에 있다.

[0937]

L113S: 생식세포계열 정렬 돌연변이이다. Ser은 이 위치에서 인간 생식세포계열 유전자 IGHV1-70*04 및 IGHJ4*01(서열번호 254)에 있다.

[0938]

치환에 대한 후보로서 경쇄 가변 영역에서 표 46에 나타난 위치의 선택을 위한 근거는 다음과 같다.

[0939]

카파 경쇄 가변 영역

[0940]

hu14H3VLv1

[0941]

- ABC66914 VL의 프레임워크에 그래프트된 14H3-VL의 CDR-L1, L2 및 L3 루프로 이루어진다. 또한, hu14H3VLv1은 또한 쇼티아 전형적 부류를 정의하기 위한 키이거나, 베니어 존의 일부이거나, 또는 VH/VL 도메인 인터페이스에 국제화되거나 또는 구조적 안정성에 기여하는 위치에서 모든 프레임워크 치환을 복귀시킨다.

- [0942] I2V: 전형적 구조를 보존하기 위하여, 초티아 전형적 구조 잔기의 역돌연변이이다.
- [0943] Y87F: 중쇄: 경쇄 인터페이스를 보존하기 위하여, VH/VL 인터페이스 잔기의 역돌연변이이다.
- [0944] *hu14H3VLv2*
- [0945] - 초티아 전형적 부류를 정의하기 위한 키이거나, 베니어 존의 일부이거나, 또는 VH/VL 도메인 인터페이스에 국재화되는 위치에서 모든 복귀된 프레임워크 치환을 유지시킨다. 또한, *hu14H3VLv2*는 주어진 위치에서 가장 빈번한 잔기를 가진 역돌연변이 또는 치환을 함유하고 항체 개발 가능성(developability)을 증대시킨다. *hu14H3VLv1*에 포함되지 않는 *hu14H3VLv2*에서의 돌연변이는 다음과 같다:
- [0946] T7S: 생식세포계열-정렬 돌연변이이다. Ser은 이 위치에서 인간 생식세포계열 유전자 IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01(서열번호 37)에 있다.
- [0947] L37Q: 이 위치에서의 Leu가 번역원성이므로, 번역원성을 저감시키기 위하여 이것은 Gln으로 대체된다. L37Q는 또한 빈도-기반 돌연변이이다. Gln은 이 위치에서 가장 빈번한 잔기이다.
- [0948] G100Q: 생식세포계열-정렬 돌연변이이다. Gln은 이 위치에서 인간 생식세포계열 유전자 IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01(서열번호 37)에 있다.
- [0949] V104L: 생식세포계열-정렬 돌연변이이다. Leu은 이 위치에서 인간 생식세포계열 유전자 IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01(서열번호 37)에 있다.
- [0950] 이들 인간 프레임워크에 기초한 설계는 다음과 같았다:
- [0951] 중쇄 가변 영역
- [0952] >*hu14H3VHv1*
- [0953] QVTLKESGPALVKPTQTLTLCTFSGFSLSTYGMGWSVIRQPPGKALEWLANIWWDDIKYNAALKSRLTISKDTSKNQVVLMTNMDPVDATYYCARNVDYWGQGTMTVTVSL
- [0954] >*hu14H3VHv2*
- [0955] QVTLKESGPALVKPTQTLTLCTFSGFSLSTYGMGWSVIRQPPGKALEWLANIWWDDIKYNAALKSRLTISKDTSKNQVVLMTNMDPVDATYYCARNVDYWGQGTMTVTVSS
- [0956] 카파 경쇄 가변 영역
- [0957] >*hu14H3VL v1*
- [0958] DVVMTQTPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLVHSNGNTFLHWYQKPGQSPQLLIYKVSNRFSQVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTLPVWTFGGGTKVEIK
- [0959] >*hu14H3VLv2*
- [0960] DVVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLVHSNGNTFLHWYQKPGQSPQLLIYKVSNRFSQVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYFCSQSTLPVWTFGGGTKLEIK
- [0961] 인간화 서열은 QuikChange 부위-지정 돌연변이유발[Wang, W. and Malcolm, B.A. (1999) BioTechniques 26:680-682]을 이용해서 다수의 돌연변이, 결실 및 삽입의 도입을 허용하는 2-단계 PCR 프로토콜을 이용해서 생성한다.
- [0962] **실시예 13.** 마우스 9F5, 마우스 10C12, 마우스 12C4 및 마우스 2D11은 1차 뉴런의 타우 독성을 방지한다
- [0963] 16 내지 17 배아일로부터의 피질 뉴런은 문헌[Pillot et al., 1999; Kriem et al., 2005; and Garcia et al., 2010]에 기재된 바와 같이 C57B16/J 마우스 태아로부터 준비하였다. 요약하면, 분리된 피질 세포를 1.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 폴리오르니틴(Sigma)으로 사전 코팅된 48-웰 플레이트에서 플레이트하였다(50,000개 세포/웰). 세포를 혈청이 없고 호르몬, 단백질 및 염이 보충된 화학적으로 정의된 둘베코의 변형 이글/F12 배지에서 배양하였다. 배양액은 가습된 6% CO₂ 분위기에서 35°C에서 유지하였다.
- [0964] 모든 처리는 6 내지 7일에 시험관내에서 삼중으로 수행하였다(DIV). 뉴런을 5가지 증가된 농도의 표시된 항체의 존재 하에 비히클과 또는 인간 타우 올리고머(단량체를 기준으로 하여 1 μM 최종 농도)와 24시간 동안 웰당 140 μl 의 최종 부피로 인큐베이션하였다.

[0965] 인큐베이션 후에, 뉴런 생존율은, 공개된 프로토콜(예컨대, 문헌[Mosmann et al., 1983])을 이용해서, 3-(4,5-다이메틸-2-티아졸릴)-2,5-다이페닐-2H-테트라졸륨 브로마이드(MTT)를 이용해서 측정하였다. 세포를 MTT로 35℃에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 이 목적을 위하여, MTT를 PBS에 5 mg/ml로 가용화시켰다. 14 μ l의 MTT 용액을 각 웰에 첨가하였다. 인큐베이션 후에, 배지를 제거하고, 세포를 150 μ l DMSO로 10분 동안 용해시키고, 빛으로부터 보호하였다. 포르마잔 생성물의 완전한 용해 후, 570nm에서 흡광도를 결정하였다. 비히클 대조군에서의 생존율이 100%로 규정되었다. 데이터는 비히클 대조군의 생존율 %로서 표현되었다. 결과는 표 57 및 도 16에 나타낸다.

표 57

9F5, 10C12, 2D11 및 12C4를 이용한 MTT 검정

모든 값은 세포 생존율 (타우 올리고머로 처리되지 않은 세포 대조군의 %) $\pm$ SD 이다				
	9F5	10C12	2D11	12C4
항체량 (몰 당량(molar equivs))				
5	93.1 $\pm$ 1.5	86.8 $\pm$ 1.7	92.2 $\pm$ 1.1	81.1 $\pm$ 4.5
3	92.6 $\pm$ 3.4	69.2 $\pm$ 3	64 $\pm$ 3.6	78.7 $\pm$ 2.1
1	64.9 $\pm$ 4.5	56.4 $\pm$ 2.6	50.9 $\pm$ 2.4	62.3 $\pm$ 2.9
0.33	58 $\pm$ 2.6	51.3 $\pm$ 2.4	59.5 $\pm$ 2.3	53.2 $\pm$ 4.5
0.2	47.4 $\pm$ 1.6	47.1 $\pm$ 2.1	52.8 $\pm$ 1.1	48.6 $\pm$ 2.1
0	48.9 $\pm$ 2.8	48.9 $\pm$ 1.9	50.9 $\pm$ 2.6	50.9 $\pm$ 3.4

[0966]

[0967] 모두 4개의 항체가 타우-유도 독성에 대해서 뉴런을 보호하는 능력을 입증하였다. 9F5는 다른 항체보다 더 낮은 농도에서 독성을 완전히 저해하는 능력을 갖는 더 높은 효력을 입증한 것을 나타내었다.

[0968] 락트산 탈수소효소(LDH) 방출은 세포 사멸을 나타내는 지표이다. 감소된 LDH는 타우의 감소된 내재화로 인한 감소된 세포 사멸을 나타낸다. 락트산 탈수소효소(LDH) 방출의 측정을 위하여, 각 웰의 배양 배지(110 μ l)를 1.5ml 에펜도르프 튜브(Eppendorf tube)로 옮기고, MTT 분석을 위해 새로운 배지로 교체하였다. 수집된 배지를 800g에서 5분 동안 원심분리하고 상청액(100 μ l의 무세포 배양 배지)을 4℃에서 보관된 48-웰 플레이트로 옮기고 추가의 분석을 위하여 빛으로부터 보호하였다. 배양 배지에서의 LDH의 정량화는 제조사의 권장사항(Cytotoxicity Detection Kit[LDH], Roche Ref 11 644 793 001)에 따라서 수행하였다. 결과는 표 58 및 도 17에 나타낸다.

표 58

9F5, 10C12, 2D11 및 12C4를 이용한 LDH 검정

모든 값은 방출된 LDH (타우 올리고머로 처리되지 않은 세포 대조군의 %) $\pm$ SD 이다				
	9F5	10C12	2D11	12C4
항체량 (몰 당량)				
5	91.4 $\pm$ 5.1	95.1 $\pm$ 3.9	115.4 $\pm$ 4.5	108.2 $\pm$ 5.2
3	95.9 $\pm$ 2.9	101.1 $\pm$ 5.8	109 $\pm$ 3.8	109.9 $\pm$ 8.2
1	116.0 $\pm$ 2.6	109 $\pm$ 1.1	131.1 $\pm$ 3.3	123.7 $\pm$ 7.5
0.33	151.5 $\pm$ 5.9	128.6 $\pm$ 7.6	147.7 $\pm$ 5.3	151.9 $\pm$ 7.1
0.2	155.4 $\pm$ 3.8	140 $\pm$ 2.7	177 $\pm$ 3.0	153.4 $\pm$ 10.3
0	158.1 $\pm$ 4.5	145.1 $\pm$ 3.9	159.4 $\pm$ 7.8	160.1 $\pm$ 4.1

[0969]

[0970] 모두 4개의 항체가 타우-유도 독성에 대해서 뉴런을 보호하는 능력을 입증하였다. 9F5는 다른 항체보다 더 낮은 농도에서 독성을 완전히 저해하는 능력을 갖는 더 높은 효력을 입증하였고, 심지어 첨가된 최고 농도에서 기준선 미만으로 LDH 방출을 저감시킨 것을 나타내었다.

[0971] 참고문헌

Pillot, T., Drouet, B., Queillé, S., et al., The nonfibrillar amyloid beta-peptide induces apoptotic neuronal cell death: involvement of its C-terminal fusogenic domain. *J Neurochem.* 73(4):1626-34 (1999).

Kriem, B., Sponne, I., Fifre, A., et al., Cytosolic phospholipase A2 mediates neuronal apoptosis induced by soluble oligomers of the amyloid-beta peptide. *FASEB J.* 19(1):85-7 (2005).

Garcia, P., Youssef, I., Utvik, J.K., et al, Ciliary neurotrophic factor cell-based delivery prevents synaptic impairment and improves memory in mouse models of Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 30(22): 7516-27 (2010).

Mosmann, T., Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J. Immunol. Methods.*, 65, 55-63 (1983).

[0972]

[0973] **실시예 14.** 마우스 9F5, 마우스 10C12, 마우스 14H3, 마우스 17C12, 마우스 2D11 및 마우스 12C4의 표면 플라스몬 공명(SPR) 분석

[0974]

Biacore를 사용하는 표면 플라스몬 공명(SPR) 분석은 EDC/NHS를 가진 CM3 칩에 항-마우스(GE Lifesciences) 항체를 고정화시킴으로써 수행하였다. 이어서, 항체를 항-마우스 표면에 동등한 수준으로 포획하였다. 재생은 10mM 글리신 pH 1.7을 30초 동안 2회 주사하여 행하였다. 3배 희석액으로 희석시킨, 500에서 0.122nM까지의 다양한 범위의 농도의 재조합 인간 4RON 타우를 150초 회합 단계와 300초 해리 단계 동안 센서 위로 흐르게 하였다. 데이터는 준비된 센서 표면에 대한 관련 없는 결합을 설명하기 위한 시험 항체를 함유하지 않는 관련 없는 센서와, 항-마우스 포획으로부터 시험 항체의 해리를 설명하기 위한 이동상 비히클 둘 다를 공백으로 공제한다. 이어서, 데이터는 글로벌 1:1 피팅을 이용해서 온보드 평가 소프트웨어로 분석하였다. 결과는 표 51에 나타낸다. 모든 항체는 서로 200pM 이내의 K_d 값으로 유사한 결합 동력학을 나타냈고; 동력한 프로파일은 신속한 회합 단계와 느린 해리 단계를 특징으로 하였다.

표 51

마우스 9F5, 마우스 10C12, 마우스 14H3, 마우스 17C12, 마우스 2D11 및 마우스 12C4의 동역학 파라미터

항체	k _a (M ⁻¹ s ⁻¹)	k _d (s ⁻¹)	K _d (M)
9F5	6.39e+6	2.24e-3	3.50e-10
10C12	6.53e+6	2.45e-3	3.75e-10
14H3	7.60e+6	1.53e-3	2.02e-10
17C12	4.03e+6	1.94e-3	4.82e-10
2D11	6.93e+6	2.21e-3	3.18e-10
12C4	5.69e+6	2.06e-3	3.63e-10

[0975]

[0976] **실시예 15.** 마우스 9F5, 마우스 10C12, 마우스 14H3, 마우스 17C12, 마우스 2D11, 및 마우스 12C4가 알츠하이머병 환자로부터의 샘플에서 타우를 검출한다: 웨스턴 블롯팅 분석

[0977]

신선 동결된 전두부 피질 샘플은 1명의 건강한 대조군(HC)과 4명의 알츠하이머병(AD) 환자의 뇌로부터 얻었다. 샘플을 프로테아제 저해제를 함유하는 RIPA 완충액 10 부피에 균질화하고, 4℃에서 16,000×g에서 15분 동안 원심분리하였다. 상청액을 제거하여 가용성 분획을 생성하였다. 펠릿을 1% 사르코실(Sarkosyl)을 함유하는 1×PBS

에 재현타시키고, 균질화하였다. 사르코실 균질액을 4℃에서 100,000×g에서 60분 동안 원심분리하여, 상청액과 펠릿을 분리하였다. 펠릿을 2% SDS 1 부피에 재현타시켜, 불용성 분획을 생성하였다. 얻어진 가용성 분획과 불용성 분획을 SDS-PAGE에 의해 분석하고, 0.5 ug/ml에서 표시된 항체로 면역블로팅하고, 세척하고, IRDye-800에 접합된 항-마우스 2차 항체(LiCor)로 프로빙하였다. 세척 후, LiCor 스캐너를 이용해서 블롯을 스캔하였다. 결과는 도 18에 도시되어 있다. 모든 항체는 AD 환자의 불용성 분획에 함유된 타우를 특이적으로 검출하였고, 가용성 분획에서 다양한 정도로 타우를 검출하였다.

[0978] **실시예 16.** 마우스 9F5, 마우스 10C12, 마우스 14H3, 마우스 17C12, 마우스 2D11 및 마우스 12C4를 이용한 알츠하이머병 환자로부터의 불용성 추출물의 면역침강 분석

[0979] 타우 응집체를 포획하는 항체 능력을 시험하기 위하여, 1명의 알츠하이머병(AD) 환자와 1명의 정상 대조군으로부터의 사르코실- 불용성 분획을 표시된 항체와 함께 인큐베이션하였다. 이어서, 염소 항-마우스 항체(Life Technologies)에 접합된 자성 비드를 추출물/항체 혼합물에 첨가하여 항체/항원 복합체를 포획할 수 있게 하였다. 비드를 철저히 세척하고, DTT를 함유하는 SDS-PAGE 가동 완충액에 끓여, 비드를 제거하였다. 얻어진 분획을 SDS-PAGE에 의해 분석하고, 다클론성 항체 K9JA로 면역블로팅하여 모든 면역포획된 타우종을 검출하였다. 결과는 도 19에 도시되어 있다. 교호 레인을 정상 및 AD 조직 추출물로부터 면역침강시켰다. 분자량 마커는 왼쪽에 표시되어 있다. 모든 항체는 다양한 정도로 AD 환자로부터의 불용성 타우를 포획하였으며, 이는 커다란 불용성 고질량 응집체를 포획하는 능력을 입증하였다. 시험 항체 중, 9F5, 2D11, 17C12, 10C12 및 12C4는 적층 겔에 서뿐만 아니라 50 내지 60 kDa 범위에 존재하는 강력한 면역 반응성을 갖는 유사한 프로파일을 표시하였다. 14H3 포획은 또한 덜 풍부하지만 유사한 타우종을 생성하였다. 이들 데이터는 시험된 모든 항체가 유사한 배열의 타우 형태에 결합할 수 있음을 나타낸다.

[0980] **실시예 17.** 교반 스트레스를 견디는 인간화 9F5 변이체의 능력

[0981] 9F5의 인간화 변이체의 개발가능 특성(developability characteristics)은 교반 스트레스에 의해 유도된 응집을 견디는 능력에 대해서 시험하였다. 항체를 히스티딘 완충액(25mM 히스티딘, pH 6)에 1 mg/ml로 완충액-교환하고, 1500 rpm에서 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 샘플을 0, 24 및 48시간에 회수하고, 0.22 마이크론 필터를 통해서 여과하고, 분석적 크기 배제 크로마토그래피(SEC)에 의해 분석하였다. 각 항체에 대해서, 각 시점에 대한 주 피크의 총 면적은 t=0시간에서의 주 피크의 면적으로 정규화되었고, 항체는 시간 경과에 따른 응집에 대한 항체 손실을 기준으로 순위가 매겨졌다. 결과는 도 20 및 표 52에 나타낸다. 도 20에서 9F5 인간화 변이체의 명칭에 대한 약어는 표 52의 두 번째 열에 기재된 바와 같다. 단일 점 돌연변이가 교반 스트레스에 대한 민감성을 유발하는 것으로 기인될 수는 없지만, 돌연변이의 일부 조합은 내성 부족에 기여한다. 참고로, L27cG/L37G/M51G/L54R/L92I(DIM11), L27cS/L37G/M51GL54T(DIM17) 및 L27cG/L37Q/M51G/L54R(DIM5)의 조합은 교반에 대한 증가된 감도를 초래하지만, 예를 들어, L27cS/L37Q/M51G/L54R(DIM2), L27cG/L37G/M51G/L54T(DIM14), 및 L27cG/L37G/M51G/L54R(DIM13) 조합은 교반 스트레스에 대한 내성을 초래한다. 이들 결과는 특히 제조, 취급 및 수송의 혹독한 환경에서 생존할 가능성이 있는 인간화 변이체에서 특정 잔기 조합의 생성을 시사한다.

표 52

교반 스트레스를 견디내는 인간화 9F5 변이체의 능력

순위	9F5 인간화 변이체	24 시간 진탕에서의 단량체(% t=0)	48 시간 진탕에서의 단량체 (% t=0)
1	DIM2 [hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM2 서열번호 127/서열번호 133]	100.6	103.3
2	DIM14 [hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM14 서열번호 127/서열번호 145]	100.1	107.1
3	DIM13 [hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM13 서열번호 127/서열번호 144]	105.8	105.2
4	DIM7 [hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM7 서열번호 127/서열번호 138]	102.3	105
5	DIM6 [hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM6 서열번호 127/서열번호 137]	98.8	104.6
6	DIM12 [hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM12 서열번호 127/서열번호 143]	98.2	103.8
7	DIM18 [hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM18 서열번호 127 /서열번호 149]	100.3	101.3
8	DIM30 [hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM30 서열번호 127/서열번호 161]	100	101.2
9	DIM8 [hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM8 서열번호 127/서열번호 139]	98.8	100.1
10	DIM28 [hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM28 서열번호 127/서열번호 159]	97.1	99.5
11	DIM29 [hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM29 서열번호 127/서열번호 160]	97.2	98.2
12	DIM27 [hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM27 서열번호 127/서열번호 158]	97.1	95.2
13	DIM5 [hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM5 서열번호 127/서열번호 136]	93.1	93.9
14	DIM17 [hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM17 서열번호 127/서열번호 148]	97.1	91.6
15	H10L9-DIM11 [hu9F5VHv10/hu9F5VLv9_DIM11 서열번호 128/서열번호 168]	96.6	85.8
16	DIM11 [hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM11 서열번호 127 /서열번호 142]	97.4	82.4

[0982]

[0983] 실시예 18. 낮은 pH 스트레스를 견디는 인간화 9F5 변이체의 능력

[0984] 9F5의 인간화 변이체의 개발가능 특성은 제조의 바이러스 비활성화 단계 중에 조우할 수 있는 낮은 pH의 노출을 견디는 능력에 대해 시험하였다. 항체를 아세트이트 완충액(10mM 아세트이트, pH 3)에 1 mg/ml에서 완충액-교환하고, 실온에서 6시간 동안 인큐베이션하였다. 샘플을 0, 2 및 6시간에 회수하고, 0.22 마이크론 필터를 통해 여과하고, 분석적 크기 배제 크로마토그래피(SEC)에 의해 분석하였다. 각 항체에 대해서, 각 시점에 대한 주 피크의 총 면적은 t=0시간에서의 주 피크의 면적으로 정규화되었고, 항체는 시간 경과에 따른 응집에 대한 항체 손실을 기준으로 순위가 매겨졌다. 결과는 도 21 및 표 53에 나타낸다. 도 21에서 9F5 인간화 변이체의 명칭에 대한 약어는 표 53의 두 번째 열에 기재된 바와 같다. 조합 L27cG/L37G/M51G/L54R/L92I(DIM11), L27cG/L37Q/M51G/L54R(DIM5) 및 L27cG/L37G/M51G/L54T(DIM14)는 6시간에 단량체 피크의 5% 초과 감소로 입증되는 바와 같이 낮은 pH 스트레스에 대한 민감도 증가를 초래하는 반면, 예를 들어,

L27cS/L37Q/M51G/L54R(DIM2), L27cD/L37Q/M51G/L54R(DIM6) 및 L27cG/L37G/M51G/L54R(DIM13) 조합은 낮은 pH 스트레스에 대한 내성을 초래한다. 참고로, 돌연변이 L27cD의 포함은 낮은 pH-내성 변이체 DIM18, DIM6 및 DIM7를 초래하였다. 이들 결과는 특히 정제 동안 일반적으로 포함되는 낮은 pH 인큐베이션의 포함과 같은 엄격한 제조에서 살아남을 가능성이 있는 인간화된 변이체에서의 특정 잔기 조합의 생성을 시사한다.

표 53

낮은 pH 노출을 견뎌내는 인간화 9F5 변이체의 능력

순위	h9F5 변이체	2 시간 pH 3에서의 단량체 (%) t=0)	6 시간 pH 3에서의 단량체 (%) t=0)
1	DIM6 [hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM6 서열번호 127/서열번호 137]	100.8	100.6
2	DIM2 [hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM2 서열번호 127/서열번호 133]	100.6	99.6
3	DIM13 [hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_D]IM13 서열번호 127/서열번호 144	97.4	99.3
4	DIM8 [hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM8 서열번호 127/서열번호 139]	99.2	99.2
5	DIM7 [hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM7 서열번호 127/서열번호 138]	99.6	98.9
6	DIM28 [hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM28 서열번호 127/서열번호 159]	99.1	98.9
7	DIM17 [hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM17 서열번호 127/서열번호 148]	96.5	97
8	DIM18 [hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM18 서열번호 127/서열번호 149]	97.2	96.5
9	DIM30 [hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM30 서열번호 127/서열번호 161]	96.5	96.3
10	DIM11 [hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM11 서열번호 127/서열번호 142]	93.6	94.5
11	DIM29 [hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM29 서열번호 127/서열번호 160]	94.0	93.6
12	DIM12 [hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM12 서열번호 127/서열번호 143]	93.9	93.3
13	DIM14 [hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM14 서열번호 127/서열번호 145]	93.5	89.6
14	DIM5 [hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM5 서열번호 127/서열번호 136]	93.6	89.2

15	H10L9-DIM11 [hu9F5VHv10/hu9F5VLv9_DIM11 서열번호 128/서열번호 168]	93.2	83.3
16	DIM27 [hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM27 서열번호 127/서열번호 158]	91.3	68.4

실시예 19. 9F5 변이체를 이용한 PEG 침전

PEG 침전은 시플레이션된 고농도 조건 하에서 응집체에 대한 상이한 인간화 9F5 변이체의 상대적인 경향을 결정하는데 사용되었다. 항체는 히스티딘 완충액(25mM 히스티딘, pH 6)으로 완충액-교환하고, 1 mg/ml의 최종 단백질 농도로 표시된 양의 PEG6000을 함유하는 마이크로플레이트에 첨가하고, 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였

다. 배양 후, 탁도는 350nm의 흡광도에서 측정하였다. 결과는 표 59 내지 60 및 도 22에 나타낸다.

표 59

9F5 변이체인 DIM2, DIM13, DIM7, DIM6, DIM18, DIM8, DIM17 및 DIM28 의

PEG 침전

PEG6000 %	DIM2	DIM13	DIM7	DIM6	DIM18	DIM8	DIM17	DIM28
25	0.7784	0.7944	0.8912	0.7688	0.901	0.8085	0.811	0.733
20	0.7904	0.8737	0.7454	0.8063	0.8743	0.9733	1.001	0.842
15	0.4729	0.5612	0.3895	0.5658	0.6362	0.6438	0.7885	0.4952
12	0.1578	0.1952	0.1563	0.2206	0.2022	0.1592	0.3472	0.1586
10	0.1554	0.1582	0.1512	0.1541	0.1541	0.1538	0.1582	0.1583
8	0.1607	0.1546	0.15	0.15	0.1508	0.1506	0.1556	0.1591
6	0.1538	0.1519	0.1486	0.1564	0.1494	0.1502	0.1541	0.157
4	0.1526	0.1516	0.1526	0.1479	0.1462	0.1504	0.1513	0.1587
2	0.1495	0.1511	0.1523	0.148	0.1467	0.1478	0.1497	0.1518
0	0.1464	0.1481	0.1501	0.1458	0.1451	0.1471	0.1477	0.1496

[0989]

표 60

9F5 변이체인 DIM29, DIM14, DIM30, DIM27, DIM11, H10L9DIM11, DIM5 및

DIM12 의 PEG 침전

PEG6000 %	DIM29	DIM14	DIM30	DIM27	DIM11	H10L9DIM11	DIM5	DIM12
25	0.7422	0.8867	0.7759	0.8138	0.8785	0.7122	0.7042	0.7078
20	0.8623	1.0284	0.8549	0.732	0.8999	0.8663	0.8869	0.8767
15	0.4642	1.0377	0.598	0.1843	0.6288	0.5383	0.5228	0.6414
12	0.1564	0.8123	0.1752	0.1536	0.1802	0.1755	0.1652	0.2092
10	0.1539	0.3975	0.1545	0.1525	0.1522	0.1575	0.1548	0.159
8	0.1542	0.1564	0.1475	0.1532	0.1514	0.1535	0.1549	0.1572
6	0.1518	0.1505	0.1492	0.1497	0.1486	0.1503	0.157	0.1559
4	0.1494	0.1496	0.1483	0.1469	0.1484	0.149	0.1523	0.153
2	0.1475	0.1485	0.1473	0.1469	0.1485	0.1482	0.1507	0.1526
0	0.1482	0.1537	0.1499	0.148	0.1484	0.1465	0.1487	0.149

[0990]

표 59 내지 표 60 및 도 22에 사용된 9F5 인간화 변이체의 명칭에 대한 약어는 표 53의 두 번째 열에 기재된 바와 같다. 항체는 탁도의 개시를 유도하는 PEG6000 농도에 의해 정성적으로 순위를 매겼다. DIM14[hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM14; 서열번호 127/서열번호 145] 및 DIM17[hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM17; 서열번호 127/서열번호 148]은 대부분의 항체와 비교하여 더 낮은 PEG6000 농도에서 응집을 나타내었고, DIM27[hu9F5VHv9/hu9F5VLv8_DIM27; 서열번호 127/서열번호 158]은 대부분의 항체와 비교하여 더 높은 PEG6000 농도에서 응집을 나타냈다. 조합 L27cG/L37G/M51G/L54T/L92I(DIM14) 및 L27cS/L37G/M51G/L54T(DIM17)는 탁도의 조기 발병에 의해 입증된 바와 같이 증가된 양의 PEG6000의 존재 하에 용해도 감소를 초래하였다. 이와 대조적으로, 위치 L27c(DIM27)에서 원래의 류신과 조합된 조합 L37Q/M51G/L54R은 증가된 양의 PEG6000의 존재 하에 용해도 증가를 초래하였다. 이들 결과는 특히 임상 사용에 전형적으로 요구되는 고농도의 항체에서 제형을 생존할 가능성이 있는 인간화 변이체에서 특정 잔기 조합의 생성을 시사한다.

[0991]

실시예 20. 대조군인, 마우스 2D11, 마우스 9F5, 마우스 12C4, 마우스 14H3, 및 마우스 17C12를 이용한 인간 뇌 샘플의 면역조직화학 분석.

[0992]

신선 동결된 인간 뇌 샘플을 OCT에 매립하고, 저온 장치를 이용해서 절단하여 10 μ m 절편을 생성하였다. 절편은 4℃에서 10분 동안 10% 중성-완충된 포르말린을 이용해서 슬라이드에 고정하고, 내인성 과산화효소를 차단하기 위하여 글루코스 산화효소로 처리하였다. DAB 크로마젠 및 헤마톡실린 대조염색을 함유하는 BOND 폴리머 정제 검출 시스템(Leica)을 이용해서 표시된 1차 항체를 사용하여 절편을 염색하였다. 이어서, 절편을 커버슬립 전에 일련의 증가하는 에탄올 농도 및 자일렌에서 탈수시켰다. 결과는 도 23a 내지 도 23f에 나타낸다. 예상된 바와 같이, 비면역 대조군 항체는 시험된 두 농도에서 정상 대조군 샘플 또는 알츠하이머병 샘플에 거의 결합하지 않

[0993]

는 것으로 나타났다. 이와 대조적으로, 항-MTBR 항체는, 이영양성 신경돌기 및 신경섬유 매듭을 포함하는, 알츠하이머병에 존재하는 병리학적 특징에 대한 풍부한 결합을 입증하였다. 이 결합은 더 높은 항체 농도에서 분명한 더 강한 결합과 함께 용량 의존성을 나타냈다. 항체의 하위 집합은 정상 대조군 절편, 특히 9F5 및 12C4 및 17C12에 대한 결합을 거의 나타내지 않았다. 14H3 및 2D11은 정상 대조군 조직에 대한 결합을 보였는데, 이는 이들 샘플에 존재하는 타우를 향한 특성의 미묘한 차이를 나타낸다. 14H3의 경우에, 대조군 샘플과 비교하여 AD에 대한 감소된 선택성은 면역침강 실험에서 검출된 면역반응성의 차이를 반영하며, 이는 이 항체가 2D11, 9F5, 12C4 및 17C12보다 더 큰 정도로 표준 형태의 타우에 결합한다는 것을 나타낸다.

실시예 21. 예시적인 CDR

본 발명의 항체의 예시적인 CDR은 표 54에 있다.

표 54

예시적인 CDR

CDR 및 정의	CDR 아미노산 서열	서열번호	CDR 이 그 안에 존재하는 예시적인 VH 또는 VL
카밧/초티아 복합 CDR-H1	GFNIKDDYMN	8	마우스 9F5 VH
카밧 CDR-H2	WIDPENGDEYASKFQG	9	마우스 9F5 VH
카밧 CDR-H3	SNG	10	마우스 9F5 VH
카밧 CDR-L1	RSSKSLHSNGITYLY	12	마우스 9F5 VL
카밧 CDR-L2	QMSNLAS	13	마우스 9F5 VL
카밧 CDR-L3	AQNLELPLT	14	마우스 9F5 VL
카밧 CDR-H1	DDYMN	40	마우스 9F5 VH
초티아 CDR-H1	GFNIKDD	41	마우스 9F5 VH
초티아 CDR-H2	DPENG	42	마우스 9F5 VH
AbM CDR-H2	WIDPENGDE	43	마우스 9F5 VH
접촉 CDR-H1	KDDYMN	44	마우스 9F5 VH
접촉 CDR-H2	WIGWIDPENGDE	45	마우스 9F5 VH
접촉 CDR-H3	TTSN	46	마우스 9F5 VH
접촉 CDR-L1	ITYLYWY	47	마우스 9F5 VL
접촉 CDR-L2	LLIQMSNLA	48	마우스 9F5 VL
접촉 CDR-L3	AQNLELPL	49	마우스 9F5 VL
카밧-초티아 복합 CDR-H1	GFTIKDDYMN	50	hu9F5VHv4, hu9F5VHv5 및 hu9F5VHv6
카밧 CDR-H2	WVDPEDGETEYASKFQG	51	hu9F5VHv5, hu9F5VHv6 및 hu9F5VHv7
카밧 CDR-H2	WVDPENGDEYASKFQG	52	hu9F5VHv8
카밧 CDR-L1	RSSKSLHSNGITYLY	53	hu9F5VLv5 및 hu9F5VLv6
카밧 CDR-L1	RSSKSLHSNGINYLY	54	hu9F5VLv7
카밧 CDR-L2	QGSNRAS	55	hu9F5VLv4, hu9F5VLv5, hu9F5VLv6, hu9F5VLv7, 서열번호 133, 135, 136, 137, 142, 143, 144, 149, 158, 159, 163, 164, 165, 168, 169
카밧 CDR-L1	RSSKSDLHSNGITYLY	172	hu9F5VLv2_L27bD, 서열번호 71
카밧 CDR-L1	RSSKSTLHSNGITYLY	173	hu9F5VLv2_L27bT, 서열번호 79
카밧 CDR-L1	RSSKSQLHSNGITYLY	174	hu9F5VLv2_L27bQ, 서열번호 81
카밧 CDR-L1	RSSKSLDHSNGITYLY	175	hu9F5VLv2_L27cD, 서열번호 63, hu9F5VLv8_DIM6, 서열번호 137, hu9F5VLv8_DIM7, 서열번호 138 및 hu9F5VLv8_DIM18, 서열번호 149

CDR 및 정의	CDR 아미노산 서열	서열번호	CDR 이 그 안에 존재하는 예시적인 VH 또는 VL
카밧 CDR-L1	RSSKSLGHSNGITYLY	176	hu9F5VLv2_L27cG, 서열번호 64, hu9F5VLv8_DIM5, 서열번호 136, hu9F5VLv8_DIM8, 서열번호 139, hu9F5VLv8_DIM9, 서열번호 140, hu9F5VLv8_DIM11, 서열번호 142, hu9F5VLv8_DIM12, 서열번호 143, hu9F5VLv8_DIM13, 서열번호 144, hu9F5VLv8_DIM14, 서열번호 145, hu9F5VLv8_DIM15, 서열번호 146, hu9F5VLv8_DIM16, 서열번호 147, hu9F5VLv8_DIM23, 서열번호 154, hu9F5VLv8_DIM24, 서열번호 155, hu9F5VLv8_DIM25, 서열번호 156, hu9F5VLv9_DIM5, 서열번호 165, hu9F5VLv9_DIM8, 서열번호 166, hu9F5VLv9_DIM11, 서열번호 168 및 hu9F5VLv9_DIM13, 서열번호 169
카밧 CDR-L1	RSSKSLSHSNGITYLY	177	hu9F5VLv2_L27cS, 서열번호 65, hu9F5VLv8_DIM1, 서열번호 132, hu9F5VLv8_DIM2, 서열번호 133, hu9F5VLv8_DIM3, 서열번호 134, hu9F5VLv8_DIM4, 서열번호 135, hu9F5VLv8_DIM10, 서열번호 141, hu9F5VLv8_DIM17, 서열번호 148, hu9F5VLv8_DIM19, 서열번호 150, hu9F5VLv8_DIM20, 서열번호 151, hu9F5VLv8_DIM21, 서열번호 152, hu9F5VLv8_DIM22, 서열번호 153, hu9F5VLv8_DIM28, 서열번호 159, hu9F5VLv8_DIM29, 서열번호 160, hu9F5VLv8_DIM30, 서열번호 161, hu9F5VLv9_DIM1, 서열번호 162, hu9F5VLv9_DIM2, 서열번호 163, hu9F5VLv9_DIM4, 서열번호 164, hu9F5VLv9_DIM10, 서열번호 167, hu9F5VLv9_DIM19, 서열번호 170 및 hu9F5VLv9_DIM20, 서열번호 171
카밧 CDR-L1	RSSKSLEHSNGITYLY	178	hu9F5VLv2_L27cE, 서열번호 66
카밧 CDR-L1	RSSKSLTHSNGITYLY	179	hu9F5VLv2_L27cT, 서열번호 69
카밧 CDR-L1	RSSKSLNHSNGITYLY	180	hu9F5VLv2_L27cN, 서열번호 70
카밧 CDR-L1	RSSKSLAHSNGITYLY	181	hu9F5VLv2_L27cA, 서열번호 74

[0997]

CDR 및 정의	CDR 아미노산 서열	서열번호	CDR 이 그 안에 존재하는 예시적인 VH 또는 VL
카밧 CDR-L1	RSSKSLPHSNGITYLY	182	hu9F5VLv2_L27cP, 서열번호 83
카밧 CDR-L1	RSSKSLHSNGITYLY	183	hu9F5VLv8_DIM26, 서열번호 157
카밧 CDR-L1	RSSKSLHSNGITYLY	184	hu9F5VLv2_I30E, 서열번호 67
카밧 CDR-L1	RSSKSLHSNGKTYLY	185	hu9F5VLv2_I30K, 서열번호 68
카밧 CDR-L1	RSSKSLHSNGGTYLY	186	hu9F5VLv2_I30G, 서열번호 72
카밧 CDR-L1	RSSKSLHSNGQTYLY	187	hu9F5VLv2_I30Q, 서열번호 78
카밧 CDR-L1	RSSKSLHSNGIGYLY	188	hu9F5VLv2_T31G, 서열번호 80
카밧 CDR-L1	RSSKSLHSNGITYNY	189	hu9F5VLv2_L33N, 서열번호 73
카밧 CDR-L1	RSSKSLHSNGITYTY	190	hu9F5VLv2_L33T, 서열번호 75
카밧 CDR-L1	RSSKSLHSNGITYSY	191	hu9F5VLv2_L33S, 서열번호 76
카밧 CDR-L1	RSSKSLHSNGITYRY	192	hu9F5VLv2_L33R, 서열번호 77
카밧 CDR-L1	RSSKSLHSNGITYGY	193	hu9F5VLv2_L33G, 서열번호 82
카밧 CDR-L2	QESNLAS	194	hu9F5VLv2_M51E, 서열번호 61
카밧 CDR-L2	QDSNLAS	195	hu9F5VLv2_M51D, 서열번호 62
카밧 CDR-L2	QGSNLAS	196	hu9F5VLv8_DIM30, 서열번호 161
카밧 CDR-L2	QMSNRAS	197	hu9F5VLv8_DIM29, 서열번호 160
카밧 CDR-L2	QGSNGAS	198	hu9F5VLv8_DIM1, 서열번호 132 및 hu9F5VLv9_DIM1, 서열번호 162
카밧 CDR-L2	QGSNTAS	199	hu9F5VLv8_DIM3, 서열번호 134, hu9F5VLv8_DIM14, 서열번호 145, hu9F5VLv8_DIM15, 서열번호 146, hu9F5VLv8_DIM16, 서열번호 147, 및 hu9F5VLv8_DIM17, 서열번호 148
카밧 CDR-L2	QKSNRAS	200	hu9F5VLv8_DIM7, 서열번호 138, hu9F5VLv8_DIM8, 서열번호 139, 및 hu9F5VLv9_DIM8, 서열번호 166
카밧 CDR-L2	QKSNGAS	201	hu9F5VLv8_DIM9, 서열번호 140, hu9F5VLv8_DIM10, 서열번호 141, 및 hu9F5VLv9_DIM10, 서열번호 167
카밧 CDR-L2	QISNRAS	202	hu9F5VLv8_DIM19, 서열번호 150 및 hu9F5VLv9_DIM19, 서열번호 170
카밧 CDR-L2	QISNGAS	203	hu9F5VLv8_DIM20, 서열번호 151, hu9F5VLv8_DIM21, 서열번호 152 및 hu9F5VLv9_DIM20, 서열번호 171

[0998]

CDR 및 정의	CDR 아미노산 서열	서열번호	CDR 이 그 안에 존재하는 예시적인 VH 또는 VL
카밧 CDR-L2	QESNRAS	204	hu9F5VLv8_DIM22, 서열번호 153, hu9F5VLv8_DIM24, 서열번호 155, hu9F5VLv8_DIM25, 서열번호 156 및 hu9F5VLv8_DIM26, 서열번호 157
카밧 CDR-L2	QESNGAS	205	hu9F5VLv8_DIM23, 서열번호 154
카밧 CDR-L3	GQNLELPLT	206	hu9F5VLv2_A89G, 서열번호 108
카밧 CDR-L3	AQNDELPLT	207	hu9F5VLv2_L92D, 서열번호 100
카밧 CDR-L3	AQNEELPLT	208	hu9F5VLv2_L92E, 서열번호 102
카밧 CDR-L3	AQNGELPLT	209	hu9F5VLv2_L92G, 서열번호 103, hu9F5VLv8_DIM4, 서열번호 135, hu9F5VLv8_DIM12, 서열번호 143, hu9F5VLv8_DIM15, 서열번호 146, hu9F5VLv8_DIM25, 서열번호 156 및 hu9F5VLv9_DIM4, 서열번호 164
카밧 CDR-L3	AQNQELPLT	210	hu9F5VLv2_L92Q, 서열번호 104
카밧 CDR-L3	AQNTELPLT	211	hu9F5VLv2_L92T, 서열번호 107

[0999]

CDR 및 정의	CDR 아미노산 서열	서열번호	CDR 이 그 안에 존재하는 예시적인 VH 또는 VL
카밧 CDR-L3	AQNIELPLT	212	hu9F5VLv8_DIM1, 서열번호 132, hu9F5VLv8_DIM2, 서열번호 133, hu9F5VLv8_DIM3, 서열번호 134, hu9F5VLv8_DIM5, 서열번호 136, hu9F5VLv8_DIM6, 서열번호 137, hu9F5VLv8_DIM7, 서열번호 138, hu9F5VLv8_DIM8, 서열번호 139, hu9F5VLv8_DIM9, 서열번호 140, hu9F5VLv8_DIM10, 서열번호 141, hu9F5VLv8_DIM11, 서열번호 142, hu9F5VLv8_DIM14, 서열번호 145, hu9F5VLv8_DIM17, 서열번호 148, hu9F5VLv8_DIM18, 서열번호 149, hu9F5VLv8_DIM19, 서열번호 150, hu9F5VLv8_DIM20, 서열번호 151, hu9F5VLv8_DIM22, 서열번호 153, hu9F5VLv8_DIM23, 서열번호 154, hu9F5VLv8_DIM24, 서열번호 155, hu9F5VLv8_DIM27, 서열번호 158, hu9F5VLv8_DIM28, 서열번호 159, hu9F5VLv8_DIM29, 서열번호 160, hu9F5VLv8_DIM30, 서열번호 161, hu9F5VLv9_DIM1, 서열번호 162, hu9F5VLv9_DIM2, 서열번호 163, hu9F5VLv9_DIM5, 서열번호 165, hu9F5VLv9_DIM8, 서열번호 166, hu9F5VLv9_DIM10, 서열번호 167, hu9F5VLv9_DIM11, 서열번호 168, hu9F5VLv9_DIM19, 서열번호 170 및 hu9F5VLv9_DIM20, 서열번호 171
카밧 CDR-L3	AQNLGLPLT	213	hu9F5VLv2_L93G, 서열번호 105
카밧 CDR-H2	WIDPENGDTAYASKFQG	220	마우스 12C4 VH
카밧-효티아 복합 CDR-H1	AFNIKDDYMN	226	마우스 17C12 VH
카밧 CDR-H2	WIDPENGDTKYASKFQG	227	마우스 17C12 VH
카밧 CDR-L1	TSSQSLLHSNRKTYLH	229	마우스 17C12 VL
카밧 CDR-L2	LVSKLES	230	마우스 17C12 VL y
카밧 CDR-L3	LQTTHFPRT	231	마우스 17C12 VL
카밧-효티아 복합 CDR-H1	GFSLSITYGMGVG	241	마우스 14H3 VH
카밧 CDR-H2	NIWWDDIKYYNAALKS	242	마우스 14H3 VH

[1000]

CDR 및 정의	CDR 아미노산 서열	서열번호	CDR 이 그 안에 존재하는 예시적인 VH 또는 VL
카밧 CDR-H3	NVDY	243	마우스 14H3 VH
카밧 CDR-L1	RSSQSLVHSNGNTFLH	245	마우스 14H3 VL
카밧 CDR-L2	KVSNRFS	246	마우스 14H3 VL
카밧 CDR-L3	SQSTLVPWT	247	마우스 14H3 VL
접촉 CDR-H2	WIGWIDPENGDTA	258	마우스 12C4 VH
쵸티아 CDR-H1	AFNIKDD	259	마우스 17C12 VH
AbM CDR-H2	WIDPENGDTK	260	마우스 17C12 VH
접촉 CDR-H2	WIGWIDPENGDTK	261	마우스 17C12 VH
접촉 CDR-L1	KTYLHWL	262	마우스 17C12 VL
접촉 CDR-L2	LLIYLVSKLE	263	마우스 17C12 VL
접촉 CDR-L3	LQTTHFPR	264	마우스 17C12 VL
카밧 CDR-H1	TYGMGVG	265	마우스 14H3 VH
쵸티아 CDR-H1	GFSLSITYGM	266	마우스 14H3 VH
쵸티아 CDR-H2	WWDDI	267	마우스 14H3 VH
AbM CDR-H2	NIWWDDIKY	268	마우스 14H3 VH
접촉 CDR-H1	STYGMGVG	269	마우스 14H3 VH
접촉 CDR-H2	WLANIWWDDIKY	270	마우스 14H3 VH
접촉 CDR-H3	ARNVD	271	마우스 14H3 VH
접촉 CDR-L1	NTFLHWY	272	마우스 14H3 VL
접촉 CDR-L2	LLIYKVSNNRF	273	마우스 14H3 VL y
접촉 CDR-L3	SQSTLVPW	274	마우스 14H3 VL
카밧-쵸티아 복합 CDR-H1	GFSLSITYGMGVS	275	hu14H3VHv1 및 hu14H3VHv2

[1001]

[1002]

서열 목록

[1003]

P10636-8(서열번호 1)

[1004]

MAEPRQEFVEMDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQDQEGDTDAGLKESPLQTPTEGSEEPGSETSDAKSTPTAEDVTAPLVDEGAPGKQAAAPHTEIPEGTT
AEEAGIGDTPSLEDEAAGHVTQARMVSKSKDGTGSDDKKAKGADGKTKIATPRGAAPPQKGQANATRIAPAKTPAPKTPPSSGEPKSGDRSGYSSPGSPG
TPGSRSRTPSLPTPTTREPCKVAVVRTPPKSPSSAKSRLQAPVPMPLKNVSKSIGSTENLKHQPGGGKVQIINKKLDLNNVQSKCGSKDNIKHVPGGGSV
QIVYKPVLDLKVTSKCGSLGNIHHKPGGGQVEVKSEKLDKDRVQSKIGSLDNI THVPGGGNKKIETHKLTFRENAKAKTDHGAEIVYKSPVVS GDTSPRHL
SNVSTGSIDMVDSPLATLADEVASLAKQGL

[1005]

P10636-7(서열번호 2)

[1006]

MAEPRQEFVEMDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQDQEGDTDAGLKESPLQTPTEGSEEPGSETSDAKSTPTAEAEAGIGDTPSLEDEAAGHVTQARMVSKS
KDGTSDDKKAKGADGKTKIATPRGAAPPQKGQANATRIAPAKTPAPKTPPSSGEPKSGDRSGYSSPGSPGTPGSRSRTPSLPTPTTREPCKVAVVRTPP
KSPSSAKSRLQAPVPMPLKNVSKSIGSTENLKHQPGGGKVQIINKKLDLNNVQSKCGSKDNIKHVPGGGSVQIVYKPVLDLKVTSKCGSLGNIHHKPGGG
QVEVKSEKLDKDRVQSKIGSLDNI THVPGGGNKKIETHKLTFRENAKAKTDHGAEIVYKSPVVS GDTSPRHL SNVSTGSIDMVDSPLATLADEVASLA
KQGL

[1007]

P10636-6 (4RON 인간 타우)(서열번호 3)

[1008]

MAEPRQEFVEMDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQDQEGDTDAGLKAEEAGIGDTPSLEDEAAGHVTQARMVSKSKDGTGSDDKKAKGADGKTKIATPRGAAPP
GQKGQANATRIAPAKTPAPKTPPSSGEPKSGDRSGYSSPGSPGTPGSRSRTPSLPTPTTREPCKVAVVRTPPKSPSSAKSRLQAPVPMPLKNVSKSIG
TENLKHQPGGGKVQIINKKLDLNNVQSKCGSKDNIKHVPGGGSVQIVYKPVLDLKVTSKCGSLGNIHHKPGGGQVEVKSEKLDKDRVQSKIGSLDNI THVP
GGGNKKIETHKLTFRENAKAKTDHGAEIVYKSPVVS GDTSPRHL SNVSTGSIDMVDSPLATLADEVASLAKQGL

[1009]

P10636-5(서열번호 4)

[1010]

MAEPRQEFVEMDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQDQEGDTDAGLKESPLQTPTEGSEEPGSETSDAKSTPTAEDVTAPLVDEGAPGKQAAAPHTEIPEGTT
AEEAGIGDTPSLEDEAAGHVTQARMVSKSKDGTGSDDKKAKGADGKTKIATPRGAAPPQKGQANATRIAPAKTPAPKTPPSSGEPKSGDRSGYSSPGSPG
TPGSRSRTPSLPTPTTREPCKVAVVRTPPKSPSSAKSRLQAPVPMPLKNVSKSIGSTENLKHQPGGGKVQIVYKPVLDLKVTSKCGSLGNIHHKPGGGQV
EVKSEKLDKDRVQSKIGSLDNI THVPGGGNKKIETHKLTFRENAKAKTDHGAEIVYKSPVVS GDTSPRHL SNVSTGSIDMVDSPLATLADEVASLAKQ
GL

[1011]

P10636-4(서열번호 5)

- [1012] MAEPRQEFVEMDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQDQEGDTDAGLKESPLQTPTEGSEEPGSETSDAKSTPTAEAEAGIGDTPSLEDEAAGHVTQARMVSKS
KDGTGSDDKKAKGADGKTKIATPRGAAPPQKGQANATRIPAKTPPAPKTPPSSGEPPKSGDRSGYSSPGSPGTPGSRSRTPSLPTPTREPKKVAVVRTPP
KSPSSAKSRLQTAPVPMPLKKNVKSIGSTENLKHQPGGGKVQIVYKPVLSKVTSKCGSLGNIHHKPGGGQVEVKSEKLDKDRVQSKIGSLDNI THVPGG
GNKKIETHKLTFRENAKAKTDHGAEIVYKSPVSGDTSRHL SNVSSTGSIDMVDSPLATLADEV SASLAKQGL
- [1013] P10636-2(서열번호 6)
- [1014] MAEPRQEFVEMDHAGTYGLGDRKDQGGYTMHQDQEGDTDAGLKAEEAGIGDTPSLEDEAAGHVTQARMVSKSKDGTGSDDKKAKGADGKTKIATPRGAAPP
GQKGQANATRIPAKTPPAPKTPPSSGEPPKSGDRSGYSSPGSPGTPGSRSRTPSLPTPTREPKKVAVVRTPPKSPSSAKSRLQTAPVPMPLKKNVKSIGS
TENLKHQPGGGKVQIVYKPVLSKVTSKCGSLGNIHHKPGGGQVEVKSEKLDKDRVQSKIGSLDNI THVPGGGNKKIETHKLTFRENAKAKTDHGAEIVYK
SPVVS GDTSPRHL SNVSSTGSIDMVDSPLATLADEV SASLAKQGL
- [1015] 서열번호 7: 마우스 9F5 항체의 중쇄 가변 영역
- [1016] >m9F5VH
- [1017] EVQLQSGAELVRPGASVKLSCTASGFNIKDDYMNWVKRPERGLEWIGWIDPENGDEYASKFQKGKATMTADTSSNTAYLQFSSLTSED TAVYYCTTSNGW
GQGT LTVTST
- [1018] 서열번호 8: 마우스 9F5 항체의 카밧/초티아 복합 CDR-H1
- [1019] GFNIKDDYMN
- [1020] 서열번호 9: 마우스 9F5 항체의 카밧 CDR-H2
- [1021] WIDPENGDEYASKFQG
- [1022] 서열번호 10: 마우스 9F5 항체의 카밧 CDR-H3
- [1023] SNG
- [1024] 서열번호 11: 마우스 9F5 항체의 경쇄 가변 영역
- [1025] >m9F5VL
- [1026] DIVMTQAASNPVTLGTSASISCRSSKSLLSHNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGV PDRFSSSGSGTDFTLRISRVEAEDVGVYYCAQNLPLT
FGAGTKLELK
- [1027] 서열번호 12: 마우스 9F5 항체의 카밧 CDR-L1
- [1028] RSSKSLLSHNGITYLY
- [1029] 서열번호 13: 마우스 9F5 항체의 카밧 CDR-L2
- [1030] QMSNLAS
- [1031] 서열번호 14: 마우스 9F5 항체의 카밧 CDR-L3
- [1032] AQNLPLT
- [1033] 서열번호 15: 중쇄 가변 영역 hu9F5VHv1
- [1034] QVQLQSGAELVKPGASVKLSCTASGFNIKDDYMNWVKRPEQGLEWIGWIDPENGDEYASKFQKGKATITADTSSNTAYLQLSSLTSED TAVYYCASSNGW
GQGTTLTVSS
- [1035] 서열번호 16: 중쇄 가변 영역 hu9F5VHv2
- [1036] EVQLQSGAELVKPGATVKISCTASGFNIKDDYMNWVKRPEQGLEWIGWIDPENGDEYASKFQKGKATMTADTSTNTAYLQLSSLTSED TAVYYCTTSNGW
GQGT TVTVSS
- [1037] 서열번호 17: 중쇄 가변 영역 hu9F5VHv3
- [1038] EVQLQSGAELVKPGATVKISCTASGFNIKDDYMNWVKRPEQGLEWIGWIDPENGDEYASKFQGRATMTADTSTNTAYLESSLTSED TAVYYCTTSNGW
GQGT TVTVSS
- [1039] 서열번호 18: 중쇄 가변 영역 hu9F5VHv4

- [1040] EVQLQQSGAELVKPGATVKISCKASGFTIKDDYMNWVKRPEQGLEWIGWIDPENGDETEYASKFQGRATMTADTSTNTAYLELSSLRSEDVAVYYCTTSNGW
GQGTITVTVSS
- [1041] 서열번호 19: 중쇄 가변 영역 hu9F5VHv5
- [1042] EVQLQQSGAELVKPGATVKISCKASGFTIKDDYMNWVKRPEKGLEWIGWVDPEDGETEYASKFQGRATMTADTSTDYAMELSSLRSEDVAVYYCTTSNGW
GQGTITVTVSS
- [1043] 서열번호 20: 중쇄 가변 영역 hu9F5VHv6
- [1044] EVQLQQSGAELVKPGATVKISCKASGFTIKDDYMNWVKRPEKGLEWMGWVDPEDGETEYASKFQGRATMTADTSTDYAMELSSLRSEDVAVYYCTTSNGW
GQGTITVTVSS
- [1045] 서열번호 21: 중쇄 가변 영역 hu9F5VHv7
- [1046] EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKASGFNIKDDYMNWVRQAPGKGLEWIGWVDPEDGETEYASKFQGRATMTADTSTDYAMELSSLRSEDVAVYYCTTSNGW
GQGTITVTVSS
- [1047] 서열번호 22: 중쇄 가변 영역 hu9F5VHv8
- [1048] EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKASGFNIKDDYMNWVRQAPGKGLEWIGWVDPENGDETEYASKFQGRATMTADTSTDYAMELSSLRSEDVAVYYCTTSNGW
GQGTITVTVSS
- [1049] 서열번호 23: 경쇄 가변 영역 hu9F5VLv1
- [1050] DIVMTQAASNPVTLGTSASISCRSSKSLHSNGITYLYWYLQRPGQSPQLLIYQMSNLASGVNRFSSSGSGTDFTLRI SRVEAEDVGVYYCAQNLELPLT
FGGGTKLEIK
- [1051] 서열번호 24: 경쇄 가변 영역 hu9F5VLv2
- [1052] DIVMTQSPFSNPVTPGTSASISCRSSKSLHSNGITYLYWYLQRPGQSPQLLIYQMSNLASGVNRFSSSGSGTDFTLRI SRVEAEDVGVYYCAQNLELPLT
FGGGTKLEIK
- [1053] 서열번호 25: 경쇄 가변 영역 hu9F5VLv3
- [1054] DIVMTQSPFSNPVTPGESASISCRSSKSLHSNGITYLYWYLQRPGQSPQLLIYQMSNLASGVNRFSSSGSGTDFTLRI SRVEAEDVGVYYCAQNLELPLT
FGGGTKLEIK
- [1055] 서열번호 26: 경쇄 가변 영역 hu9F5VLv4
- [1056] DIVMTQSPFSLPVTGPESASISCRSSKSLHSNGITYLYWYLQRPGQSPQLLIYQGSNRASGVNRFSSSGSGTDFTLRI SRVEAEDVGVYYCAQNLELPLT
FGGGTKLEIK
- [1057] 서열번호 27: 경쇄 가변 영역 hu9F5VLv5
- [1058] DIVMTQSPFSLPVTGPESASISCRSSKSLHSNGITYLYWYLQRPGQSPQLLIYQGSNRASGVNRFSSSGSGTDFTLRI SRVEAEDVGVYYCAQNLELPLT
FGGGTKLEIK
- [1059] 서열번호 28: 경쇄 가변 영역 hu9F5VLv6
- [1060] DIVMTQSPFSLPVTGPESASISCRSSKSLHSNGITYLYWYLQRPGQSPQLLIYQGSNRASGVNRFSSSGSGTDFTLRI SRVEAEDVGVYYCAQNLELPLT
FGGGTKLEIK
- [1061] 서열번호 29: 경쇄 가변 영역 hu9F5VLv7
- [1062] DIVMTQSPLSLPVTGPASISCRSSKSLHSNGINLYWYLQKPGQSPQLLIYQGSNRASGVNRFSSSGSGTDFTLRI SRVEAEDVGVYYCAQNLELPLT
FGGGTKLEIK
- [1063] 서열번호 30: 중쇄 가변 영역 구조 모델 PDB.# 50BF-VH_mSt
- [1064] EVQLQQSGAELVEPGASVKLSCTGSGFNIVVYVHWLQKLTQGLEWIGRIDPENGETIYTPKFQDKATLTVDTSSNTAYLQLSSLTSEDAAVYYCVSSGYW
GQGTITVTVSS
- [1065] 서열번호 31: 중쇄 가변 영역 엑셉터 GenBank Acc.# AAN16432-VH_huFrwk
- [1066] EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSGYTLTELSMHVVRQAPGKGLEWMGGFDPEDGETIYAQKFQGRVTMTEDTSTDYAMELSSLRSEDVAVYYCAGYRSP

MPTANKWQGTLTVSS

- [1067] 서열번호 32: 중쇄 가변 영역 엑셉터 PDB # 2RCS-VH_huFrwk
- [1068] QVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTASGFNIKDTYMHVVKRPEQGLEWIGRIDPANGNTKYDPKFQGKATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDNAVYYCASYGIYWGQGTTLTVSS
- [1069] 서열번호 33: 중쇄 가변 영역 생식세포계열 서열 IMGT# IGHV1-69-2*01
- [1070] EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFDYYMHVWVQQAPGKGLEWMGLVDPEDGETIYAEKFQGRVTITADTSTDYAMELSSLRSEDNAVYYCAT-Q--HWGQGTTLTVSS
- [1071] 서열번호 34: 경쇄 가변 영역 구조 모델 PDB # 50BF-VL_mSt
- [1072] DIVMTQSAFNPVTLGTSASISCRSSKSLHRNGITYLYWYLQKPGQPQLLIYQMSNLASGVDPDRFTSSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYCAQNLELWTFGGGTKLEIK
- [1073] 서열번호 35: 경쇄 가변 영역 엑셉터 GenBank 수탁 번호 CAB51297-VL_huFrwk
- [1074] DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLHNSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYCMQALQTPLTFGGGTKVEIK
- [1075] 서열번호 36: 경쇄 가변 영역 엑셉터 GenBank 수탁 번호 1911357B-VL_huFrwk
- [1076] DIVMTQAAFNPVTLGTSASISCRSSKNLLHSNGITFLYWYLQKPGQSPQLLIYRVSNLASGVPNRFSGSESGTDFTLRISRVEAEDVGVIYCAQLELTPYTFGGGTKLEIK
- [1077] 서열번호 37: 경쇄 가변 영역 생식세포계열 서열 IMGT# IGKV2-28*01 및 IGKJ2*01
- [1078] DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSQSLHNSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYCMQALQTPYTFGGGTKLEIK
- [1079] 서열번호 38: 마우스 9F5 항체의 중쇄 가변 영역을 암호화하는 핵산 서열
- [1080] ATGAAATGCAGCTGGGTCATCTTCTCCTGATGGCAGTGGTTATAGGGGTCAATTCAGAGGTTCACTGCAGCAGTCTGGGGCTGAACTTGTGAGGCCAGGGGCCTCAGTCAAGTTGTCTGCACAGCTTCTGGCTTTAACATTAAAGACGACTATATGAACTGGGTGAAACAGAGACCTGAACGGGGCTGGAGTGGATTGGATGGATTGATCCTGAGAATGGTGATACTGAATATGCCTCGAAGTTCAGGAAAGGCCACTATGACTGCAGACACATCTCCAACACAGCCTACCTGCAGTTCAGCAGCTGACATCTGAGGACACTGCCGTCTATTACTGTACTACAAGTAACGGCTGGGGCCAAGGACTCTGGTCACTGTCTCTACA
- [1081] 서열번호 39: 마우스 9F5 항체의 경쇄 가변 영역을 암호화하는 핵산 서열
- [1082] ATGAGGTTCTCTGCTCAGCTTCTGGGGCTGCTTGTGCTCTGGATCCCTGGATCCATTGCAGATATTGTGATGACGCAGGCTGATTCTCCAATCCAGTCACTCTTGGAACATCAGCTTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTAAGAGTCTCCTACATAGTAATGGCATCACTATTGTATTGGTATCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCTCAGCTCCTGATTATCAGATGTCCAACCTTGCCTCAGGAGTCCCAGACAGGTTCACTAGCAGTGGGTGAGGAAGTATTTCACACTGAGAATCAGCAGAGTGAGGAGCTGAGGATGTGGGTGTTATTACTGTGCTCAAAATCTAGAACTCCGCTCACGTTCCGGTCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA
- [1083] 서열번호 40: 마우스 9F5 항체의 카뎀 CDR-H1
- [1084] DDYMN
- [1085] 서열번호 41: 마우스 9F5 항체의 초티아 CDR-H1
- [1086] GFNIKDD
- [1087] 서열번호 42: 마우스 9F5 항체의 초티아 CDR-H2
- [1088] DPENGD
- [1089] 서열번호 43: 마우스 9F5 항체의 AbM CDR-H2
- [1090] WIDPENGDE
- [1091] 서열번호 44: 마우스 9F5 항체의 접촉 CDR-H1
- [1092] KDDYMN

- [1093] 서열번호 45: 마우스 9F5 항체의 접촉 CDR-H2
- [1094] WIGWIDPENGDE
- [1095] 서열번호 46: 마우스 9F5 항체의 접촉 CDR-H3
- [1096] TTSN
- [1097] 서열번호 47: 마우스 9F5 항체의 접촉 CDR-L1
- [1098] ITYLYWY
- [1099] 서열번호 48: 마우스 9F5 항체의 접촉 CDR-L2
- [1100] LLIYQMSNLA
- [1101] 서열번호 49: 마우스 9F5 항체의 접촉 CDR-L3
- [1102] AQNLELPL
- [1103] 서열번호 50: 인간화 9F5 항체의 대체 카바트-초티아 복합 CDR-H1(hu9F5VHv4, hu9F5VHv5 및 hu9F5VHv6에 존재)
- [1104] GFTIKDDYMN
- [1105] 서열번호 51: 인간화 9F5 항체의 대체 카바트 CDR-H2(hu9F5VHv5, hu9F5VHv6 및 hu9F5VHv7에 존재)
- [1106] WVPEDGETEYASKFQG
- [1107] 서열번호 52: 인간화 9F5 항체의 대체 카바트 CDR-H2(hu9F5VHv8에 존재)
- [1108] WVPENGDEYASKFQG
- [1109] 서열번호 53: 인간화 9F5 항체의 대체 카바트 CDR-L1(hu9F5VLv5 및 hu9F5VLv6에 존재)
- [1110] RSSKSLLHSNGYTYLY
- [1111] 서열번호 54: 인간화 9F5 항체의 대체 카바트 CDR-L1(hu9F5VLv7에 존재)
- [1112] RSSKSLLHSNGINLY
- [1113] 서열번호 55: 인간화 9F5 항체의 대체 카바트 CDR-L2(hu9F5VLv4, hu9F5VLv5, hu9F5VLv6, hu9F5VLv7, 서열번호 133, 135, 136, 137, 142, 143, 144, 149, 158, 159, 163, 164, 165, 168, 169에 존재)
- [1114] QGSNRAS
- [1115] 서열번호 56: 항체 9F5의 에피토프
- [1116] (Q/E)IVYK(S/P)
- [1117] 서열번호 57: 항체 9F5, 10C12, 2D11, 및 17C12에 의해 결합된 펩타이드의 공통 모티프
- [1118] QIVYKP
- [1119] 서열번호 58: 항체 9F5, 10C12 및 17C12에 의해 결합된 펩타이드의 공통 모티프
- [1120] EIVYKSP
- [1121] 서열번호 59: 링커
- [1122] GSGSGSG
- [1123] 서열번호 60: HA 대조 펩타이드
- [1124] YPYDVPDYAG
- [1125] 서열번호 61: hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv2_M51E로도 공지됨)
- [1126] DIVMTQSPFSNPVTPGTSASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQRPQGSPQLLIYQESNLASGVPNRFSSSGSGTDFTLRISRVEAEDVGVYYCAQNLELPLT
FGQGTKLEIK

- [1127] 서열번호 62: hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv2_M51D로도 공지됨)
- [1128] DIVMTQSPFSNPVTPGTSASISCRSSSKLLHSNGITYLYWYLQRPQGSPQLLIYQMSNLASGVPNRFSSSGSGTDFTLRI SRVEAEDVGVIYCAQNLELPLT FGQGTKLEIK
- [1129] 서열번호 63: hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv2_L27cD로도 공지됨)
- [1130] DIVMTQSPFSNPVTPGTSASISCRSSSKSLDHSNGITYLYWYLQRPQGSPQLLIYQMSNLASGVPNRFSSSGSGTDFTLRI SRVEAEDVGVIYCAQNLELPLT FGQGTKLEIK
- [1131] 서열번호 64: hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv2_L27cG로도 공지됨)
- [1132] DIVMTQSPFSNPVTPGTSASISCRSSSKSLGHSNGITYLYWYLQRPQGSPQLLIYQMSNLASGVPNRFSSSGSGTDFTLRI SRVEAEDVGVIYCAQNLELPLT FGQGTKLEIK
- [1133] 서열번호 65: hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv2_L27cS로도 공지됨)
- [1134] DIVMTQSPFSNPVTPGTSASISCRSSSKSLSHSNGITYLYWYLQRPQGSPQLLIYQMSNLASGVPNRFSSSGSGTDFTLRI SRVEAEDVGVIYCAQNLELPLT FGQGTKLEIK
- [1135] 서열번호 66: hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv2_L27cE로도 공지됨)
- [1136] DIVMTQSPFSNPVTPGTSASISCRSSSKSLEHSNGITYLYWYLQRPQGSPQLLIYQMSNLASGVPNRFSSSGSGTDFTLRI SRVEAEDVGVIYCAQNLELPLT FGQGTKLEIK
- [1137] 서열번호 67: hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv2_I30E로도 공지됨)
- [1138] DIVMTQSPFSNPVTPGTSASISCRSSSKLLHSNGITYLYWYLQRPQGSPQLLIYQMSNLASGVPNRFSSSGSGTDFTLRI SRVEAEDVGVIYCAQNLELPLT FGQGTKLEIK
- [1139] 서열번호 68: hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv2_I30K로도 공지됨)
- [1140] DIVMTQSPFSNPVTPGTSASISCRSSSKLLHSNGITYLYWYLQRPQGSPQLLIYQMSNLASGVPNRFSSSGSGTDFTLRI SRVEAEDVGVIYCAQNLELPLT FGQGTKLEIK
- [1141] 서열번호 69: hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv2_L27cT로도 공지됨)
- [1142] DIVMTQSPFSNPVTPGTSASISCRSSSKSLTHSNGITYLYWYLQRPQGSPQLLIYQMSNLASGVPNRFSSSGSGTDFTLRI SRVEAEDVGVIYCAQNLELPLT FGQGTKLEIK
- [1143] 서열번호 70: hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv2_L27cN으로도 공지됨)
- [1144] DIVMTQSPFSNPVTPGTSASISCRSSSKSLNHSNGITYLYWYLQRPQGSPQLLIYQMSNLASGVPNRFSSSGSGTDFTLRI SRVEAEDVGVIYCAQNLELPLT FGQGTKLEIK
- [1145] 서열번호 71: hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv2_L27bD로도 공지됨)
- [1146] DIVMTQSPFSNPVTPGTSASISCRSSSKSLDHSNGITYLYWYLQRPQGSPQLLIYQMSNLASGVPNRFSSSGSGTDFTLRI SRVEAEDVGVIYCAQNLELPLT FGQGTKLEIK
- [1147] 서열번호 72: hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv2_I30G로도 공지됨)
- [1148] DIVMTQSPFSNPVTPGTSASISCRSSSKLLHSNGITYLYWYLQRPQGSPQLLIYQMSNLASGVPNRFSSSGSGTDFTLRI SRVEAEDVGVIYCAQNLELPLT FGQGTKLEIK
- [1149] 서열번호 73: hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv2_L33N으로도 공지됨)
- [1150] DIVMTQSPFSNPVTPGTSASISCRSSSKLLHSNGITYNYWYLQRPQGSPQLLIYQMSNLASGVPNRFSSSGSGTDFTLRI SRVEAEDVGVIYCAQNLELPLT FGQGTKLEIK
- [1151] 서열번호 74: hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv2_L27cA로도 공지됨)
- [1152] DIVMTQSPFSNPVTPGTSASISCRSSSKSLAHSNGITYLYWYLQRPQGSPQLLIYQMSNLASGVPNRFSSSGSGTDFTLRI SRVEAEDVGVIYCAQNLELPLT FGQGTKLEIK

- [1153] 서열번호 75: hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv2_L33T로도 공지됨)
- [1154] DIVMTQSPFSNPVTPGTSASISCRSSSKLLHSNGITYTYWYLQRPQGSPQLLIYQMSNLASGVPNRFSSSGSGTDFTLRI SRVEAEDVGVYYCAQNLELPLT FGQGTKLEIK
- [1155] 서열번호 76: hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv2_L33S로도 공지됨)
- [1156] DIVMTQSPFSNPVTPGTSASISCRSSSKLLHSNGITYSYWYLQRPQGSPQLLIYQMSNLASGVPNRFSSSGSGTDFTLRI SRVEAEDVGVYYCAQNLELPLT FGQGTKLEIK
- [1157] 서열번호 77: hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv2_L33R로도 공지됨)
- [1158] DIVMTQSPFSNPVTPGTSASISCRSSSKLLHSNGITYRYWYLQRPQGSPQLLIYQMSNLASGVPNRFSSSGSGTDFTLRI SRVEAEDVGVYYCAQNLELPLT FGQGTKLEIK
- [1159] 서열번호 78: hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv2_I30Q로도 공지됨)
- [1160] DIVMTQSPFSNPVTPGTSASISCRSSSKLLHSNGQTYLYWYLQRPQGSPQLLIYQMSNLASGVPNRFSSSGSGTDFTLRI SRVEAEDVGVYYCAQNLELPLT FGQGTKLEIK
- [1161] 서열번호 79: hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv2_L27bT로도 공지됨)
- [1162] DIVMTQSPFSNPVTPGTSASISCRSSSKTLHSNGITYLYWYLQRPQGSPQLLIYQMSNLASGVPNRFSSSGSGTDFTLRI SRVEAEDVGVYYCAQNLELPLT FGQGTKLEIK
- [1163] 서열번호 80: hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv2_ 서열번호 146로도 공지됨)
- [1164] DIVMTQSPFSNPVTPGTSASISCRSSSKLLHSNGIGYLYWYLQRPQGSPQLLIYQMSNLASGVPNRFSSSGSGTDFTLRI SRVEAEDVGVYYCAQNLELPLT FGQGTKLEIK
- [1165] 서열번호 81: hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv2_L27bQ로도 공지됨)
- [1166] DIVMTQSPFSNPVTPGTSASISCRSSSKQLHSNGITYLYWYLQRPQGSPQLLIYQMSNLASGVPNRFSSSGSGTDFTLRI SRVEAEDVGVYYCAQNLELPLT FGQGTKLEIK
- [1167] 서열번호 82: hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv2_L33G로도 공지됨)
- [1168] DIVMTQSPFSNPVTPGTSASISCRSSSKLLHSNGITYGYWYLQRPQGSPQLLIYQMSNLASGVPNRFSSSGSGTDFTLRI SRVEAEDVGVYYCAQNLELPLT FGQGTKLEIK
- [1169] 서열번호 83: hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv2_L27cP로도 공지됨)
- [1170] DIVMTQSPFSNPVTPGTSASISCRSSSKSLPHSNGITYLYWYLQRPQGSPQLLIYQMSNLASGVPNRFSSSGSGTDFTLRI SRVEAEDVGVYYCAQNLELPLT FGQGTKLEIK
- [1171] 서열번호 84: hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv2_V78R로도 공지됨)
- [1172] DIVMTQSPFSNPVTPGTSASISCRSSSKLLHSNGITYLYWYLQRPQGSPQLLIYQMSNLASGVPNRFSSSGSGTDFTLRI SRREAEDVGVYYCAQNLELPLT FGQGTKLEIK
- [1173] 서열번호 85: hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv2_I75D로도 공지됨)
- [1174] DIVMTQSPFSNPVTPGTSASISCRSSSKLLHSNGITYLYWYLQRPQGSPQLLIYQMSNLASGVPNRFSSSGSGTDFTLRDSRVEAEDVGVYYCAQNLELPLT FGQGTKLEIK
- [1175] 서열번호 86: hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv2_V78D로도 공지됨)
- [1176] DIVMTQSPFSNPVTPGTSASISCRSSSKLLHSNGITYLYWYLQRPQGSPQLLIYQMSNLASGVPNRFSSSGSGTDFTLRI SRDEAEDVGVYYCAQNLELPLT FGQGTKLEIK
- [1177] 서열번호 87: hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv2_V78E로도 공지됨)
- [1178] DIVMTQSPFSNPVTPGTSASISCRSSSKLLHSNGITYLYWYLQRPQGSPQLLIYQMSNLASGVPNRFSSSGSGTDFTLRI SREEAEDVGVYYCAQNLELPLT FGQGTKLEIK

- [1179] 서열번호 88: hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv2_V78P로도 공지됨)
- [1180] DIVMTQSPFSNPVTPGTSASISCRSSKSLLSNGITYLYWYLQRPQGSPQLLIYQMSNLASGVPNRFSSSGSGTDFTLRI SRPEAEDVGVIYCAQNLELPLT
FGQGTKLEIK
- [1181] 서열번호 89: hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv2_V78K로도 공지됨)
- [1182] DIVMTQSPFSNPVTPGTSASISCRSSKSLLSNGITYLYWYLQRPQGSPQLLIYQMSNLASGVPNRFSSSGSGTDFTLRI SRKEAEDVGVIYCAQNLELPLT
FGQGTKLEIK
- [1183] 서열번호 90: hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv2_R77D로도 공지됨)
- [1184] DIVMTQSPFSNPVTPGTSASISCRSSKSLLSNGITYLYWYLQRPQGSPQLLIYQMSNLASGVPNRFSSSGSGTDFTLRI SDVEAEDVGVIYCAQNLELPLT
FGQGTKLEIK
- [1185] 서열번호 91: hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv2_V78G로도 공지됨)
- [1186] DIVMTQSPFSNPVTPGTSASISCRSSKSLLSNGITYLYWYLQRPQGSPQLLIYQMSNLASGVPNRFSSSGSGTDFTLRI SRGEAEDVGVIYCAQNLELPLT
FGQGTKLEIK
- [1187] 서열번호 92: hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv2_S76P로도 공지됨)
- [1188] DIVMTQSPFSNPVTPGTSASISCRSSKSLLSNGITYLYWYLQRPQGSPQLLIYQMSNLASGVPNRFSSSGSGTDFTLRI PRVEAEDVGVIYCAQNLELPLT
FGQGTKLEIK
- [1189] 서열번호 93: hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv2_I75P로도 공지됨)
- [1190] DIVMTQSPFSNPVTPGTSASISCRSSKSLLSNGITYLYWYLQRPQGSPQLLIYQMSNLASGVPNRFSSSGSGTDFTLRPSRVEAEDVGVIYCAQNLELPLT
FGQGTKLEIK
- [1191] 서열번호 94: hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv2_I75Q로도 공지됨)
- [1192] DIVMTQSPFSNPVTPGTSASISCRSSKSLLSNGITYLYWYLQRPQGSPQLLIYQMSNLASGVPNRFSSSGSGTDFTLRQSRVEAEDVGVIYCAQNLELPLT
FGQGTKLEIK
- [1193] 서열번호 95: hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv2_I75G로도 공지됨)
- [1194] DIVMTQSPFSNPVTPGTSASISCRSSKSLLSNGITYLYWYLQRPQGSPQLLIYQMSNLASGVPNRFSSSGSGTDFTLRGSRVEAEDVGVIYCAQNLELPLT
FGQGTKLEIK
- [1195] 서열번호 96: hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv2_L73P로도 공지됨)
- [1196] DIVMTQSPFSNPVTPGTSASISCRSSKSLLSNGITYLYWYLQRPQGSPQLLIYQMSNLASGVPNRFSSSGSGTDFTPRI SRVEAEDVGVIYCAQNLELPLT
FGQGTKLEIK
- [1197] 서열번호 97: hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv2_L73G로도 공지됨)
- [1198] DIVMTQSPFSNPVTPGTSASISCRSSKSLLSNGITYLYWYLQRPQGSPQLLIYQMSNLASGVPNRFSSSGSGTDFTGRI SRVEAEDVGVIYCAQNLELPLT
FGQGTKLEIK
- [1199] 서열번호 98: hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv2_V78Q로도 공지됨)
- [1200] DIVMTQSPFSNPVTPGTSASISCRSSKSLLSNGITYLYWYLQRPQGSPQLLIYQMSNLASGVPNRFSSSGSGTDFTLRI SRQEAEDVGVIYCAQNLELPLT
FGQGTKLEIK
- [1201] 서열번호 99: hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv2_S76G로도 공지됨)
- [1202] DIVMTQSPFSNPVTPGTSASISCRSSKSLLSNGITYLYWYLQRPQGSPQLLIYQMSNLASGVPNRFSSSGSGTDFTLRI GRVEAEDVGVIYCAQNLELPLT
FGQGTKLEIK
- [1203] 서열번호 100: hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv2_L92D로도 공지됨)
- [1204] DIVMTQSPFSNPVTPGTSASISCRSSKSLLSNGITYLYWYLQRPQGSPQLLIYQMSNLASGVPNRFSSSGSGTDFTLRI SRVEAEDVGVIYCAQNDELPLT
FGQGTKLEIK

- [1205] 서열번호 101: hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv2_Y86T로도 공지됨)
- [1206] DIVMTQSPFSNPVTPGTSASISCRSSKSLHSNGITYLYWYLQRPQGSPQLLIYQMSNLASGVPNRFSSSGSGTDFTLRISRVEAEDVGVYCAQNLELPLT
FGQGTKLEIK
- [1207] 서열번호 102: hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv2_L92E로도 공지됨)
- [1208] DIVMTQSPFSNPVTPGTSASISCRSSKSLHSNGITYLYWYLQRPQGSPQLLIYQMSNLASGVPNRFSSSGSGTDFTLRISRVEAEDVGVYCAQNEELPLT
FGQGTKLEIK
- [1209] 서열번호 103: hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv2_L92G로도 공지됨)
- [1210] DIVMTQSPFSNPVTPGTSASISCRSSKSLHSNGITYLYWYLQRPQGSPQLLIYQMSNLASGVPNRFSSSGSGTDFTLRISRVEAEDVGVYCAQNGELPLT
FGQGTKLEIK
- [1211] 서열번호 104: hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv2_L92Q로도 공지됨)
- [1212] DIVMTQSPFSNPVTPGTSASISCRSSKSLHSNGITYLYWYLQRPQGSPQLLIYQMSNLASGVPNRFSSSGSGTDFTLRISRVEAEDVGVYCAQNQELPLT
FGQGTKLEIK
- [1213] 서열번호 105: hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv2_L93G로도 공지됨)
- [1214] DIVMTQSPFSNPVTPGTSASISCRSSKSLHSNGITYLYWYLQRPQGSPQLLIYQMSNLASGVPNRFSSSGSGTDFTLRISRVEAEDVGVYCAQNLEGPLT
FGQGTKLEIK
- [1215] 서열번호 106: hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv2_V85G로도 공지됨)
- [1216] DIVMTQSPFSNPVTPGTSASISCRSSKSLHSNGITYLYWYLQRPQGSPQLLIYQMSNLASGVPNRFSSSGSGTDFTLRISRVEAEDVGGYCAQNLELPLT
FGQGTKLEIK
- [1217] 서열번호 107: hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv2_L92T로도 공지됨)
- [1218] DIVMTQSPFSNPVTPGTSASISCRSSKSLHSNGITYLYWYLQRPQGSPQLLIYQMSNLASGVPNRFSSSGSGTDFTLRISRVEAEDVGVYCAQNTLPLT
FGQGTKLEIK
- [1219] 서열번호 108: hu9F5VLv2 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv2_A89G로도 공지됨)
- [1220] DIVMTQSPFSNPVTPGTSASISCRSSKSLHSNGITYLYWYLQRPQGSPQLLIYQMSNLASGVPNRFSSSGSGTDFTLRISRVEAEDVGVYCGQNLELPLT
FGQGTKLEIK
- [1221] 서열번호 109: hu9F5VHv4 중쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VHv4_L80P로도 공지됨)
- [1222] EVQLQSGAELVKPGATVKISCKASGFTIKDDYMNWVKRPEQGLEWIGWIDPENGDEYASKFQGRATMTADTSTNTAYPELSSLRSEDVAVYYCTTSNGW
GQTTTVTVSS
- [1223] 서열번호 110: hu9F5VHv4 중쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VHv4_L80D로도 공지됨)
- [1224] EVQLQSGAELVKPGATVKISCKASGFTIKDDYMNWVKRPEQGLEWIGWIDPENGDEYASKFQGRATMTADTSTNTAYDELSSLRSEDVAVYYCTTSNGW
GQTTTVTVSS
- [1225] 서열번호 111: hu9F5VHv4 중쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VHv4_L82cG로도 공지됨)
- [1226] EVQLQSGAELVKPGATVKISCKASGFTIKDDYMNWVKRPEQGLEWIGWIDPENGDEYASKFQGRATMTADTSTNTAYLELSSGRSEDVAVYYCTTSNGW
GQTTTVTVSS
- [1227] 서열번호 112: hu9F5VHv4 중쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VHv4_L82cD)
- [1228] EVQLQSGAELVKPGATVKISCKASGFTIKDDYMNWVKRPEQGLEWIGWIDPENGDEYASKFQGRATMTADTSTNTAYLELSSDRSEDVAVYYCTTSNGW
GQTTTVTVSS
- [1229] 서열번호 113: hu9F5VHv4 중쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VHv4_L82P로도 공지됨)
- [1230] EVQLQSGAELVKPGATVKISCKASGFTIKDDYMNWVKRPEQGLEWIGWIDPENGDEYASKFQGRATMTADTSTNTAYLEPSSLRSEDVAVYYCTTSNGW
GQTTTVTVSS
- [1231] 서열번호 114: hu9F5VHv4 중쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VHv4_L80G로도 공지됨)

EVQLQQSGAELVKPGATVKISCKASGFTIKDDYMNWVKQRPEQGLEWIGWIDPENGDEYASKFQGRATMTADTSTNTAYGELSSLRSEDVAVYYCTTSNGW
GQGTTVTVSS

[1232] 서열번호 115: hu9F5VHv4 중쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VHv4_L82K로도 공지됨)

[1233] EVQLQQSGAELVKPGATVKISCKASGFTIKDDYMNWVKQRPEQGLEWIGWIDPENGDEYASKFQGRATMTADTSTNTAYLEKSSLRSEDVAVYYCTTSNGW
GQGTTVTVSS

[1234] 서열번호 116: hu9F5VHv4 중쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VHv4_L82R로도 공지됨)

[1235] EVQLQQSGAELVKPGATVKISCKASGFTIKDDYMNWVKQRPEQGLEWIGWIDPENGDEYASKFQGRATMTADTSTNTAYLERSLRSEDVAVYYCTTSNGW
GQGTTVTVSS

[1236] 서열번호 117: hu9F5VHv4 중쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VHv4_L82E로도 공지됨)

[1237] EVQLQQSGAELVKPGATVKISCKASGFTIKDDYMNWVKQRPEQGLEWIGWIDPENGDEYASKFQGRATMTADTSTNTAYLESSLRSEDVAVYYCTTSNGW
GQGTTVTVSS

[1238] 서열번호 118: hu9F5VHv4 중쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VHv4_L82N으로도 공지됨)

[1239] EVQLQQSGAELVKPGATVKISCKASGFTIKDDYMNWVKQRPEQGLEWIGWIDPENGDEYASKFQGRATMTADTSTNTAYLESSLRSEDVAVYYCTTSNGW
GQGTTVTVSS

[1240] 서열번호 119: hu9F5VHv4 중쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VHv4_Y79D)

[1241] EVQLQQSGAELVKPGATVKISCKASGFTIKDDYMNWVKQRPEQGLEWIGWIDPENGDEYASKFQGRATMTADTSTNTADLESSLRSEDVAVYYCTTSNGW
GQGTTVTVSS

[1242] 서열번호 120: hu9F5VHv4 중쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VHv4_Y79N으로도 공지됨)

[1243] EVQLQQSGAELVKPGATVKISCKASGFTIKDDYMNWVKQRPEQGLEWIGWIDPENGDEYASKFQGRATMTADTSTNTANLESSLRSEDVAVYYCTTSNGW
GQGTTVTVSS

[1244] 서열번호 121: hu9F5VHv4 중쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VHv4_Y79G로도 공지됨)

[1245] EVQLQQSGAELVKPGATVKISCKASGFTIKDDYMNWVKQRPEQGLEWIGWIDPENGDEYASKFQGRATMTADTSTNTAGLESSLRSEDVAVYYCTTSNGW
GQGTTVTVSS

[1246] 서열번호 122: hu9F5VHv5 중쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VHv5_M80E로도 공지됨)

[1247] EVQLQQSGAELVKPGATVKISCKASGFTIKDDYMNWVKQRPEKLEWIGWVDPEDGETEYASKFQGRATMTADTSTDYAEELSSLRSEDVAVYYCTTSNGW
GQGTILVTVSS

[1248] 서열번호 123: hu9F5VHv4 중쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VHv5_M80G로도 공지됨)

[1249] EVQLQQSGAELVKPGATVKISCKASGFTIKDDYMNWVKQRPEKLEWIGWVDPEDGETEYASKFQGRATMTADTSTDYAGELSSLRSEDVAVYYCTTSNGW
GQGTILVTVSS

[1250] 서열번호 124: hu9F5VHv4 중쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VHv4_L82cS로도 공지됨)

[1251] EVQLQQSGAELVKPGATVKISCKASGFTIKDDYMNWVKQRPEQGLEWIGWIDPENGDEYASKFQGRATMTADTSTNTAYLELSSSRSEDVAVYYCTTSNGW
GQGTTVTVSS

[1252] 서열번호 125: hu9F5VHv4 중쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VHv4_Y79Q로도 공지됨)

[1253] EVQLQQSGAELVKPGATVKISCKASGFTIKDDYMNWVKQRPEQGLEWIGWIDPENGDEYASKFQGRATMTADTSTNTAQLESSLRSEDVAVYYCTTSNGW
GQGTTVTVSS

[1254] 서열번호 126: hu9F5VHv4 중쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VHv4_S82aG로도 공지됨)

[1255] EVQLQQSGAELVKPGATVKISCKASGFTIKDDYMNWVKQRPEQGLEWIGWIDPENGDEYASKFQGRATMTADTSTNTAYLELGLRSEDVAVYYCTTSNGW
GQGTTVTVSS

[1256] 서열번호 127: 중쇄 가변 영역 hu9F5VHv9

[1257] EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKASGFNIKDDYMNWVQQRPGKLEWIGWIDPENGDEYASKFQGRATMTADTSTNTAYMELSSLRSEDVAVYYCTTSNGW

GQGLTVTVSS

- [1258] EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKASGFNIKDDYMNWVQKPGKLEWIGWIDPENGDEYASKFQGRATMT
- [1259] 서열번호 128: 중쇄 가변 영역 hu9F5VHv10(hu9F5VHv9_ Q38K_G42E로도 공지됨))
- [1260] EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKASGFNIKDDYMNWVKQRPEKLEWIGWIDPENGDEYASKFQGRATMT
- [1261] 서열번호 129: 중쇄 가변 영역 hu9F5VHv10_L82cG
- [1262] EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKASGFNIKDDYMNWVKQRPEKLEWIGWIDPENGDEYASKFQGRATMT
- [1263] 서열번호 130: 경쇄 가변 영역 hu9F5VLv8
- [1264] DIVMTQSPFSLPVTGPESASISCRSSSKSLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVNRFSSSG
- [1265] 서열번호 131: 경쇄 가변 영역 hu9F5VLv9(hu9F5VLv8_N60D로도 공지됨)
- [1266] DIVMTQSPFSLPVTGPESASISCRSSSKSLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVNDRFSSSG
- [1267] 서열번호 132: hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv8_V3Q, L27cS, L37Q, M51G, L54G, L92I, hu9F5VLv8_DIM1로도 공지됨)
- [1268] DIQMTQSPFSLPVTGPESASISCRSSSKSLSHSNGITYLYWYQKPGQSPQLLIYQGSNGASGVNRFSSSG
- [1269] 서열번호 133: hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv8_V3Q, L27cS, L37Q, M51G, L54R, L92I, hu9F5VLv8_DIM2로도 공지됨)
- [1270] DIQMTQSPFSLPVTGPESASISCRSSSKSLSHSNGITYLYWYQKPGQSPQLLIYQGSNRASGVNRFSSSG
- [1271] 서열번호 134: hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv8_V3Q, L27cS, L37Q, M51G, L54T, L92I, hu9F5VLv8_DIM3으로도 공지됨)
- [1272] DIQMTQSPFSLPVTGPESASISCRSSSKSLSHSNGITYLYWYQKPGQSPQLLIYQGSNTASGVNRFSSSG
- [1273] 서열번호 135: hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv8_V3Q, L27cS, L37Q, M51G, L54R, L92G, hu9F5VLv8_DIM4로도 공지됨)
- [1274] DIQMTQSPFSLPVTGPESASISCRSSSKSLSHSNGITYLYWYQKPGQSPQLLIYQGSNRASGVNRFSSSG
- [1275] 서열번호 136: hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv8_V3Q, L27cG, L37Q, M51G, L54R, L92I, hu9F5VLv8_DIM5로도 공지됨)
- [1276] DIQMTQSPFSLPVTGPESASISCRSSSKSLGHSNGITYLYWYQKPGQSPQLLIYQGSNRASGVNRFSSSG
- [1277] 서열번호 137: hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv8_V3Q, L27cD, L37Q, M51G, L54R, L92I, hu9F5VLv8_DIM6로도 공지됨)
- [1278] DIQMTQSPFSLPVTGPESASISCRSSSKSLDHSNGITYLYWYQKPGQSPQLLIYQGSNRASGVNRFSSSG
- [1279] 서열번호 138: hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv8_V3Q, L27cD, L37Q, M51K, L54R, L92I, hu9F5VLv8_DIM7로도 공지됨)
- [1280] DIQMTQSPFSLPVTGPESASISCRSSSKSLDHSNGITYLYWYQKPGQSPQLLIYQKSNRASGVNRFSSSG
- [1281] 서열번호 139: hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv8_V3Q, L27cG, L37Q, M51K, L54R, L92I, hu9F5VLv8_DIM8로도 공지됨)
- [1282] DIQMTQSPFSLPVTGPESASISCRSSSKSLGHSNGITYLYWYQKPGQSPQLLIYQKSNRASGVNRFSSSG
- [1283] 서열번호 140: hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역(hu9F5VLv8_V3Q, L27cG, L37Q, M51K, L54G, L92I, hu9F5VLv8_DIM9로도 공지됨)
- [1284] DIQMTQSPFSLPVTGPESASISCRSSSKSLGHSNGITYLYWYQKPGQSPQLLIYQKSNRASGVNRFSSSG
- [1285] 서열번호 141: hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv8_V3Q, L27cS, L37Q, M51K, L54G, L92I, hu9F5VLv8_DIM10으로도 공지됨)

- [1286] DIQMTQSPFSLPVTTPGESASISCRSSKSLSHSNGITYLYWYQKPGQSPQLLIYQKSNGASGVPNRFSSSG
- [1287] 서열번호 142: hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv8_V3Q, L27cG, L37G, M51G, L54R, L92I, hu9F5VLv8_DIM11로도 공지됨)
- [1288] DIQMTQSPFSLPVTTPGESASISCRSSKSLGHSNGITYLYWYQKPGQSPQLLIYQGSNRASGVPNRFSSSG
- [1289] 서열번호 143: hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv8_V3Q, L27cG, L37G, M51G, L54R, L92G, hu9F5VLv8_DIM12로도 공지됨)
- [1290] DIQMTQSPFSLPVTTPGESASISCRSSKSLGHSNGITYLYWYQKPGQSPQLLIYQGSNRASGVPNRFSSSG
- [1291] 서열번호 144: hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv8_V3Q, L27cG, L37G, M51G, L54R, hu9F5VLv8_DIM13로도 공지됨)
- [1292] DIQMTQSPFSLPVTTPGESASISCRSSKSLGHSNGITYLYWYQKPGQSPQLLIYQGSNRASGVPNRFSSSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYCAQNIPLPLT
FGQGTKLEIK
- [1293] 서열번호 145: hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv8_V3Q, L27cG, L37G, M51G, L54T, L92I, hu9F5VLv8_DIM14로도 공지됨)
- [1294] DIQMTQSPFSLPVTTPGESASISCRSSKSLGHSNGITYLYWYQKPGQSPQLLIYQGSNTASGVPNRFSSSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYCAQNIPLPLT
FGQGTKLEIK
- [1295] 서열번호 146: hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv8_V3Q, L27cG, L37G, M51G, L54T, L92G, hu9F5VLv8_DIM15로도 공지됨)
- [1296] DIQMTQSPFSLPVTTPGESASISCRSSKSLGHSNGITYLYWYQKPGQSPQLLIYQGSNTASGVPNRFSSSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYCAQNGELPLT
FGQGTKLEIK
- [1297] 서열번호 147: hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv8_V3Q, L27cG, L37G, M51G, L54T, hu9F5VLv8_DIM16로도 공지됨)
- [1298] DIQMTQSPFSLPVTTPGESASISCRSSKSLGHSNGITYLYWYQKPGQSPQLLIYQGSNTASGVPNRFSSSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYCAQNIPLPLT
FGQGTKLEIK
- [1299] 서열번호 148: hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv8_V3Q, L27cS, L37G, M51G, L54T, L92I, hu9F5VLv8_DIM17로도 공지됨)
- [1300] DIQMTQSPFSLPVTTPGESASISCRSSKSLSHSNGITYLYWYQKPGQSPQLLIYQGSNTASGVPNRFSSSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYCAQNIPLPLT
FGQGTKLEIK
- [1301] 서열번호 149: hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv8_V3Q, L27cD, L37G, M51G, L54R, L92I, hu9F5VLv8_DIM18로도 공지됨)
- [1302] DIQMTQSPFSLPVTTPGESASISCRSSKSLDHSNGITYLYWYQKPGQSPQLLIYQGSNRASGVPNRFSSSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYCAQNIPLPLT
FGQGTKLEIK
- [1303] 서열번호 150: hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv8_V3Q, L27cS, L37I, M51I, L54R, L92I, hu9F5VLv8_DIM19로도 공지됨)
- [1304] DIQMTQSPFSLPVTTPGESASISCRSSKSLSHSNGITYLYWYIQKPGQSPQLLIYQISNRASGVPNRFSSSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYCAQNIPLPLT
FGQGTKLEIK
- [1305] 서열번호 151: hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv8_V3Q, L27cS, L37Q, M51I, L54G, L92I, hu9F5VLv8_DIM20으로도 공지됨)
- [1306] DIQMTQSPFSLPVTTPGESASISCRSSKSLSHSNGITYLYWYQKPGQSPQLLIYQISNGASGVPNRFSSSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVIYCAQNIPLPLT
FGQGTKLEIK
- [1307] 서열번호 152: hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv8_V3Q, L27cS, L37Q, M51I, L54G, hu9F5VLv8_DIM21로도 공지됨)

- [1308] DIQMTQSPFSLPVTTPGESASISCRSSKSLSHSNGITYLYWYQQKPGQSPQLLIYQISNGASGVPNRFSSSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAQNLELPLT
FGQGTKLEIK
- [1309] 서열번호 153: hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv8_V3Q, L27cS, L37Q, M51E, L54R, L92I, hu9F5VLv8_DIM22로도 공지됨)
- [1310] DIQMTQSPFSLPVTTPGESASISCRSSKSLSHSNGITYLYWYQQKPGQSPQLLIYQESNRASGVPNRFSSSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAQNIELPLT
FGQGTKLEIK
- [1311] 서열번호 154: hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv8_V3Q, L27cG, L37Q, M51E, L54G, L92I, hu9F5VLv8_DIM23으로도 공지됨)
- [1312] DIQMTQSPFSLPVTTPGESASISCRSSKSLGHSNGITYLYWYQQKPGQSPQLLIYQESNGASGVPNRFSSSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAQNIELPLT
FGQGTKLEIK
- [1313] 서열번호 155: hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv8_V3Q, L27cG, L37I, M51E, L54R, L92I, hu9F5VLv8_DIM24로도 공지됨)
- [1314] DIQMTQSPFSLPVTTPGESASISCRSSKSLGHSNGITYLYWYIQKPGQSPQLLIYQESNRASGVPNRFSSSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAQNIELPLT
FGQGTKLEIK
- [1315] 서열번호 156: hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv8_V3Q, L27cG, L37I, M51E, L54R, L92G, hu9F5VLv8_DIM25로도 공지됨)
- [1316] DIQMTQSPFSLPVTTPGESASISCRSSKSLGHSNGITYLYWYIQKPGQSPQLLIYQESNRASGVPNRFSSSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAQNGELPLT
FGQGTKLEIK
- [1317] 서열번호 157: hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv8_V3Q, L27cI, L37I, M51E, L54R, hu9F5VLv8_DIM26
으로도 공지됨)
- [1318] DIQMTQSPFSLPVTTPGESASISCRSSKSLIHSNGITYLYWYIQKPGQSPQLLIYQESNRASGVPNRFSSSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAQNLELPLT
FGQGTKLEIK
- [1319] 서열번호 158: hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv8_V3Q, L37Q, M51G, L54R, L92I, hu9F5VLv8_DIM27
로도 공지됨)
- [1320] DIQMTQSPFSLPVTTPGESASISCRSSKSLHSNGITYLYWYQQKPGQSPQLLIYQGSNRASGVPNRFSSSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAQNIELPLT
FGQGTKLEIK
- [1321] 서열번호 159: hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv8_V3Q, L27cS, M51G, L54R, L92I, hu9F5VLv8_DIM28
로도 공지됨)
- [1322] DIQMTQSPFSLPVTTPGESASISCRSSKSLSHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQGSNRASGVPNRFSSSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAQNIELPLT
FGQGTKLEIK
- [1323] 서열번호 160: hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv8_V3Q, L27cS, L37Q, L54R, L92I, hu9F5VLv8_DIM29
로도 공지됨)
- [1324] DIQMTQSPFSLPVTTPGESASISCRSSKSLSHSNGITYLYWYQQKPGQSPQLLIYQMSNRASGVPNRFSSSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAQNIELPLT
FGQGTKLEIK
- [1325] 서열번호 161: hu9F5VLv8 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv8_V3Q, L27cS, L37Q, M51G, L92I, hu9F5VLv8_DIM30
로도 공지됨)
- [1326] DIQMTQSPFSLPVTTPGESASISCRSSKSLSHSNGITYLYWYQQKPGQSPQLLIYQGSNLASGVPNRFSSSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAQNIELPLT
FGQGTKLEIK
- [1327] 서열번호 162: hu9F5VLv9 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv9_V3Q, L27cS, L37Q, M51G, L54G, L92I, hu9F5VLv9_DIM1로도
공지됨)
- [1328] DIQMTQSPFSLPVTTPGESASISCRSSKSLSHSNGITYLYWYQQKPGQSPQLLIYQGSNGASGVPDRFSSSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAQNIELPLT
FGQGTKLEIK

- [1329] 서열번호 163: hu9F5VLv9 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv9_V3Q, L27cS, L37Q, M51G, L54R, L92I, hu9F5VLv9_DIM2로도 공지됨)
- [1330] DIQMTQSPFSLPVTTPGESASISCRSSKSLSHSNGITYLYWYQQKPGQSPQLLIYQGSNRASGVPDFSSSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAQNIELPLT FGQGTKLEIK
- [1331] 서열번호 164: hu9F5VLv9 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv9_V3Q, L27cS, L37Q, M51G, L54R, L92G, hu9F5VLv9_DIM4로도 공지됨)
- [1332] DIQMTQSPFSLPVTTPGESASISCRSSKSLSHSNGITYLYWYQQKPGQSPQLLIYQGSNRASGVPDFSSSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAQNGELPLT FGQGTKLEIK
- [1333] 서열번호 165: hu9F5VLv9 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv9_V3Q, L27cG, L37Q, M51G, L54R, L92I, hu9F5VLv9_DIM5로도 공지됨)
- [1334] DIQMTQSPFSLPVTTPGESASISCRSSKSLGHSNGITYLYWYQQKPGQSPQLLIYQGSNRASGVPDFSSSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAQNIELPLT FGQGTKLEIK
- [1335] 서열번호 166: hu9F5VLv9 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv9_V3Q, L27cG, L37Q, M51K, L54R, L92I, hu9F5VLv9_DIM8로도 공지됨)
- [1336] DIQMTQSPFSLPVTTPGESASISCRSSKSLGHSNGITYLYWYQQKPGQSPQLLIYQGSNRASGVPDFSSSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAQNIELPLT FGQGTKLEIK
- [1337] 서열번호 167: hu9F5VLv9 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv9_V3Q, L27cS, L37Q, M51K, L54G, L92I, hu9F5VLv9_DIM10으로도 공지됨)
- [1338] DIQMTQSPFSLPVTTPGESASISCRSSKSLSHSNGITYLYWYQQKPGQSPQLLIYQKSNRASGVPDFSSSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAQNIELPLT FGQGTKLEIK
- [1339] 서열번호 168: hu9F5VLv9 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv9_V3Q, L27cG, L37G, M51G, L54R, L92I, hu9F5VLv9_DIM11로도 공지됨)
- [1340] DIQMTQSPFSLPVTTPGESASISCRSSKSLGHSNGITYLYWYQQKPGQSPQLLIYQGSNRASGVPDFSSSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAQNIELPLT FGQGTKLEIK
- [1341] 서열번호 169: hu9F5VLv9 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv9_V3Q, L27cG, L37G, M51G, L54R, hu9F5VLv9_DIM13으로도 공지됨)
- [1342] DIQMTQSPFSLPVTTPGESASISCRSSKSLGHSNGITYLYWYQQKPGQSPQLLIYQGSNRASGVPDFSSSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAQNLELPLT FGQGTKLEIK
- [1343] 서열번호 170: hu9F5VLv9 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv9_V3Q, L27cS, L37I, M51I, L54R, L92I, hu9F5VLv9_DIM19로도 공지됨)
- [1344] DIQMTQSPFSLPVTTPGESASISCRSSKSLSHSNGITYLYWYIQQKPGQSPQLLIYQISNRASGVPDFSSSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAQNIELPLT FGQGTKLEIK
- [1345] 서열번호 171: hu9F5VLv9 경쇄 가변 영역의 변이체(hu9F5VLv9_V3Q, L27cS, L37Q, M51I, L54G, L92I, hu9F5VLv9_DIM20으로도 공지됨)
- [1346] DIQMTQSPFSLPVTTPGESASISCRSSKSLSHSNGITYLYWYQQKPGQSPQLLIYQISNGASGVPDFSSSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAQNIELPLT FGQGTKLEIK
- [1347] 서열번호 172 인간화 9F5 항체의 대체 카뎀 CDR-L1 (L27bD)(hu9F5VLv2_L27bD, 서열번호 71에 존재)
- [1348] RSSKSDLHSNGITYLY
- [1349] 서열번호 173 인간화 9F5 항체의 대체 카뎀 CDR-L1 (L27bT)(hu9F5VLv2_L27bT, 서열번호 79에 존재)
- [1350] RSSKSTLHSNGITYLY
- [1351] 서열번호 174 인간화 9F5 항체의 대체 카뎀 CDR-L1 (L27bQ)(hu9F5VLv2_L27bQ, 서열번호 81에 존재)

- [1352] RSSKSQLHSNGITYLY
- [1353] 서열번호 175 인간화 9F5 항체의 대체 카뱃 CDR-L1 (L27cD)(hu9F5VLv2_L27cD, 서열번호 63에, hu9F5VLv8_DIM6, 서열번호 137에, hu9F5VLv8_DIM7, 서열번호 138에, 그리고 hu9F5VLv8_DIM18, 서열번호 149에 존재)
- [1354] RSSKSLDHSNGITYLY
- [1355] 서열번호 176 인간화 9F5 항체의 대체 카뱃 CDR-L1 (L27cG)(hu9F5VLv2_L27cG, 서열번호 64에 존재, hu9F5VLv8_DIM5, 서열번호 136에 존재, hu9F5VLv8_DIM8, 서열번호 139에 존재, hu9F5VLv8_DIM9, 서열번호 140에 존재, hu9F5VLv8_DIM11, 서열번호 142에 존재, hu9F5VLv8_DIM12, 서열번호 143에 존재, hu9F5VLv8_DIM13, 서열번호 144에 존재, hu9F5VLv8_DIM14, 서열번호 145에 존재, hu9F5VLv8_DIM15, 서열번호 146에 존재, hu9F5VLv8_DIM16, 서열번호 147에 존재, hu9F5VLv8_DIM23, 서열번호 154에 존재, hu9F5VLv8_DIM24, 서열번호 155에 존재, hu9F5VLv8_DIM25, 서열번호 156에 존재, hu9F5VLv9_DIM5, 서열번호 165에 존재, hu9F5VLv9_DIM8, 서열번호 166에 존재, hu9F5VLv9_DIM11, 서열번호 168에 존재, 및 hu9F5VLv9_DIM13, 서열번호 169에 존재)
- [1356] RSSKSLGHSNGITYLY
- [1357] 서열번호 177 인간화 9F5 항체의 대체 카뱃 CDR-L1(L27cS)(hu9F5VLv2_L27cS, 서열번호 65에 존재, hu9F5VLv8_DIM1, 서열번호 132에 존재, hu9F5VLv8_DIM2, 서열번호 133에 존재, hu9F5VLv8_DIM3, 서열번호 134에 존재, hu9F5VLv8_DIM4, 서열번호 135에 존재, hu9F5VLv8_DIM10, 서열번호 141에 존재, hu9F5VLv8_DIM17, 서열번호 148, hu9F5VLv8_DIM19, 서열번호 150에 존재, hu9F5VLv8_DIM20, 서열번호 151에 존재, hu9F5VLv8_DIM21, 서열번호 152에 존재, hu9F5VLv8_DIM22, 서열번호 153에 존재, hu9F5VLv8_DIM28, 서열번호 159에 존재, hu9F5VLv8_DIM29, 서열번호 160에 존재, hu9F5VLv8_DIM30, 서열번호 161에 존재, hu9F5VLv9_DIM1, 서열번호 162에 존재, hu9F5VLv9_DIM2, 서열번호 163에 존재, hu9F5VLv9_DIM4, 서열번호 164에 존재, hu9F5VLv9_DIM10, 서열번호 167에 존재, hu9F5VLv9_DIM19, 서열번호 170에 존재, 및 hu9F5VLv9_DIM20, 서열번호 171에 존재)
- [1358] RSSKSLSHSNGITYLY
- [1359] 서열번호 178 인간화 9F5 항체의 대체 카뱃 CDR-L1(L27cE)(hu9F5VLv2_L27cE, 서열번호 66에 존재)
- [1360] RSSKSLEHSNGITYLY
- [1361] 서열번호 179 인간화 9F5 항체의 대체 카뱃 CDR-L1(L27cT)(hu9F5VLv2_L27cT, 서열번호 69에 존재)
- [1362] RSSKSLTHSNGITYLY
- [1363] 서열번호 180 인간화 9F5 항체의 대체 카뱃 CDR-L1(L27cN)(hu9F5VLv2_L27cN, 서열번호 70에 존재)
- [1364] RSSKSLNHSNGITYLY
- [1365] 서열번호 181 인간화 9F5 항체의 대체 카뱃 CDR-L1(L27cA)(hu9F5VLv2_L27cA, 서열번호 74에 존재)
- [1366] RSSKSLAHSNGITYLY
- [1367] 서열번호 182 인간화 9F5 항체의 대체 카뱃 CDR-L1(L27cP)(hu9F5VLv2_L27cP, 서열번호 83에 존재)
- [1368] RSSKSLPHSNGITYLY
- [1369] 서열번호 183 인간화 9F5 항체의 대체 카뱃 CDR-L1(L27cI)(hu9F5VLv8_DIM26, 서열번호 157에 존재)
- [1370] RSSKSLIHSNGITYLY
- [1371] 서열번호 184 인간화 9F5 항체의 대체 카뱃 CDR-L1(I30E)(hu9F5VLv2_I30E, 서열번호 67에 존재)
- [1372] RSSKSLLSHNGITYLY
- [1373] 서열번호 185 인간화 9F5 항체의 대체 카뱃 CDR-L1(I30K)(hu9F5VLv2_I30K, 서열번호 68에 존재)
- [1374] RSSKSLLSHNGITYLY
- [1375] 서열번호 186 인간화 9F5 항체(I30G)의 대체 카뱃 CDR-L1(hu9F5VLv2_I30G, 서열번호 72에 존재)
- [1376] RSSKSLLSHNGITYLY

- [1377] 서열번호 187 인간화 9F5 항체의 대체 카뎨 CDR-L1(I30Q)(hu9F5VLv2_I30Q, 서열번호 78에 존재)
- [1378] RSSKSLLSNGQTYLY
- [1379] 서열번호 188 인간화 9F5 항체의 대체 카뎨 CDR-L1(T31G)(hu9F5VLv2_T31G, 서열번호 80에 존재)
- [1380] RSSKSLLSNGIGYLY
- [1381] 서열번호 189 인간화 9F5 항체의 대체 카뎨 CDR-L1(L33N)(hu9F5VLv2_L33N, 서열번호 73에 존재)
- [1382] RSSKSLLSNGITYNY
- [1383] 서열번호 190 인간화 9F5 항체의 대체 카뎨 CDR-L1(L33T)(hu9F5VLv2_L33T, 서열번호 75에 존재)
- [1384] RSSKSLLSNGITYTY
- [1385] 서열번호 191 인간화 9F5 항체의 대체 카뎨 CDR-L1(L33S)(hu9F5VLv2_L33S, 서열번호 76에 존재)
- [1386] RSSKSLLSNGITYSY
- [1387] 서열번호 192 인간화 9F5 항체의 대체 카뎨 CDR-L1(L33R)(hu9F5VLv2_L33R, 서열번호 77에 존재)
- [1388] RSSKSLLSNGITYRY
- [1389] 서열번호 193 인간화 9F5 항체의 대체 카뎨 CDR-L1(L33G)(hu9F5VLv2_L33G, 서열번호 82에 존재)
- [1390] RSSKSLLSNGITYGY
- [1391] 서열번호 194 인간화 9F5 항체의 대체 카뎨 CDR-L2 (M51E)(hu9F5VLv2_M51E, 서열번호 61에 존재)
- [1392] QESNLAS
- [1393] 서열번호 195 인간화 9F5 항체의 대체 카뎨 CDR-L2 (M51D)(hu9F5VLv2_M51D, 서열번호 62에 존재)
- [1394] QDSNLAS
- [1395] 서열번호 196 인간화 9F5 항체의 대체 카뎨 CDR-L2(M51G)(hu9F5VLv8_DIM30, 서열번호 161에 존재)
- [1396] QGSNLAS
- [1397] 서열번호 197 인간화 9F5 항체의 대체 카뎨 CDR-L2(L54R)(hu9F5VLv8_DIM29, 서열번호 160에 존재)
- [1398] QMSNRAS
- [1399] 서열번호 198 인간화 9F5 항체의 대체 카뎨 CDR-L2(M51G L54G)(hu9F5VLv8_DIM1, 서열번호 132에 존재, 및 hu9F5VLv9_DIM1, 서열번호 162에 존재)
- [1400] QGSNGAS
- [1401] 서열번호 199 인간화 9F5 항체의 대체 카뎨 CDR-L2(M51G L54T)(hu9F5VLv8_DIM3, 서열번호 134에 존재, hu9F5VLv8_DIM14, 서열번호 145에 존재, hu9F5VLv8_DIM15, 서열번호 146에 존재, hu9F5VLv8_DIM16, 서열번호 147에 존재, 및 hu9F5VLv8_DIM17, 서열번호 148에 존재)
- [1402] QGSNTAS
- [1403] 서열번호 200 인간화 9F5 항체의 대체 카뎨 CDR-L2(M51K L54R)(hu9F5VLv8_DIM7, 서열번호 138에 존재, hu9F5VLv8_DIM8, 서열번호 139에 존재, 및 hu9F5VLv9_DIM8, 서열번호 166에 존재)
- [1404] QKSNRAS
- [1405] 서열번호 201 인간화 9F5 항체의 대체 카뎨 CDR-L2(M51K L54G)(hu9F5VLv8_DIM9, 서열번호 140에 존재, hu9F5VLv8_DIM10, 서열번호 141에 존재, 및 hu9F5VLv9_DIM10, 서열번호 167에 존재)
- [1406] QKSNGAS
- [1407] 서열번호 202 인간화 9F5 항체의 대체 카뎨 CDR-L2(M51I L54R)(hu9F5VLv8_DIM19, 서열번호 150에 존재, 및 hu9F5VLv9_DIM19, 서열번호 170에 존재)

- [1408] QISNRAS
- [1409] 서열번호 203 인간화 9F5 항체의 대체 카뎨 CDR-L2(M51I L54G)(hu9F5VLv8_DIM20, 서열번호 151에 존재, hu9F5VLv8_DIM21, 서열번호 152에 존재, 및 hu9F5VLv9_DIM20, 서열번호 171에 존재)
- [1410] QISNGAS
- [1411] 서열번호 204 인간화 9F5 항체의 대체 카뎨 CDR-L2(M51E L54R)(hu9F5VLv8_DIM22, 서열번호 153에 존재, hu9F5VLv8_DIM24, 서열번호 155에 존재, hu9F5VLv8_DIM25, 서열번호 156에 존재, 및 hu9F5VLv8_DIM26, 서열번호 157에 존재)
- [1412] QESNRAS
- [1413] 서열번호 205 인간화 9F5 항체의 대체 카뎨 CDR-L2(M51E L54G)(hu9F5VLv8_DIM23, 서열번호 154에 존재)
- [1414] QESNGAS
- [1415] 서열번호 206 인간화 9F5 항체의 대체 카뎨 CDR-L3(A89G)(hu9F5VLv2_A89G, 서열번호 108에 존재)
- [1416] GQNLELPLT
- [1417] 서열번호 207 인간화 9F5 항체의 대체 카뎨 CDR-L3(L92D)(hu9F5VLv2_L92D, 서열번호 100에 존재)
- [1418] AQNDELPLT
- [1419] 서열번호 208 인간화 9F5 항체의 대체 카뎨 CDR-L3(L92E)(hu9F5VLv2_L92E, 서열번호 102에 존재)
- [1420] AQNEELPLT
- [1421] 서열번호 209 인간화 9F5 항체의 대체 카뎨 CDR-L3(L92G)(hu9F5VLv2_L92G에 존재, 서열번호 103, hu9F5VLv8_DIM4에 존재, 서열번호 135, hu9F5VLv8_DIM12에 존재, 서열번호 143, hu9F5VLv8_DIM15에 존재, 서열번호 146, hu9F5VLv8_DIM25에 존재, 서열번호 156, 및 hu9F5VLv9_DIM4에 존재, 서열번호 164)
- [1422] AQNGELPLT
- [1423] 서열번호 210 인간화 9F5 항체의 대체 카뎨 CDR-L3(L92Q)(hu9F5VLv2_L92Q, 서열번호 104에 존재)
- [1424] AQNQELPLT
- [1425] 서열번호 211 인간화 9F5 항체의 대체 카뎨 CDR-L3(L92T)(hu9F5VLv2_L92T, 서열번호 107에 존재)
- [1426] AQNTELPLT
- [1427] 서열번호 212 인간화 9F5 항체의 대체 카뎨 CDR-L3(L92I)(hu9F5VLv8_DIM1, 서열번호 132에 존재에 존재, hu9F5VLv8_DIM2, 서열번호 133에 존재, hu9F5VLv8_DIM3, 서열번호 134에 존재, hu9F5VLv8_DIM5, 서열번호 136에 존재에 존재, hu9F5VLv8_DIM6, 서열번호 137에 존재, hu9F5VLv8_DIM7, 서열번호 138에 존재, hu9F5VLv8_DIM8, 서열번호 139에 존재, hu9F5VLv8_DIM9, 서열번호 140, hu9F5VLv8_DIM10에 존재, 서열번호 141에 존재, hu9F5VLv8_DIM11, 서열번호 142에 존재, hu9F5VLv8_DIM14, 서열번호 145에 존재, hu9F5VLv8_DIM17, 서열번호 148에 존재, hu9F5VLv8_DIM18, 서열번호 149에 존재, hu9F5VLv8_DIM19, 서열번호 150에 존재, hu9F5VLv8_DIM20, 서열번호 151에 존재, hu9F5VLv8_DIM22 서열번호 153에 존재, hu9F5VLv8_DIM23, 서열번호 154에 존재, hu9F5VLv8_DIM24, 서열번호 155에 존재, hu9F5VLv8_DIM27, 서열번호 158에 존재, hu9F5VLv8_DIM28, 서열번호 159에 존재, hu9F5VLv8_DIM29, 서열번호 160에 존재, hu9F5VLv8_DIM30, 서열번호 161에 존재, hu9F5VLv9_DIM1, 서열번호 162에 존재, hu9F5VLv9_DIM2, 서열번호 163에 존재, hu9F5VLv9_DIM5 서열번호 165에 존재, hu9F5VLv9_DIM8, 서열번호 166에 존재, hu9F5VLv9_DIM10, 서열번호 167에 존재, hu9F5VLv9_DIM11, 서열번호 168에 존재, hu9F5VLv9_DIM19, 서열번호 170에 존재, 및 hu9F5VLv9_DIM20, 서열번호 171에 존재)
- [1428] AQNIELPLT
- [1429] 서열번호 213 인간화 9F5 항체의 대체 카뎨 CDR-L3(L93G)(hu9F5VLv2_L93G, 서열번호 105에 존재)
- [1430] AQNLGLPLT
- [1431] 서열번호 214 중쇄 가변 영역 hu10C12VHv1

- [1432] QVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKASGFNIKDDYMNWVQQAPGKGLEWIGWIDPENGDTHEYASKFQGRATMTADTSTDYAMELSSLRSEDYAVYYCTTSNGW
GQGTLLTVSS
- [1433] 서열번호 215 중쇄 가변 영역 hu10C12VHv2
- [1434] EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKASGFNIKDDYMNWVQQAPGKGLEWIGWIDPENGDTHEYASKFQGRATMTADTSTDYAMELSSLRSEDYAVYYCTTSNGW
GQGTLLTVSS
- [1435] 서열번호 216 경쇄 가변 영역 hu10C12VLv1
- [1436] DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSKSLLSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDFRSSSGSGTDFTLKISRVEAEDVGYYCAQNLELPLT
FGGGTKVEIK
- [1437] 서열번호 217 경쇄 가변 영역 hu10C12VLv2
- [1438] DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSKSLLSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDFRSSSGSGTDFTLKISRVEAEDVGYYCAQNLELPLT
FGGGTKLEIK
- [1439] 서열번호 218 중쇄 가변 영역 엑셉터 CAC20421-VH_huFrwk
- [1440] QVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFDYMHVWVQQAPGKGLEWMGLVDPEDGETIYAEKFQGRVTITADTSTDYAMELSSLRSEDYAVYYCARIPLF
GRDHWGQGTLLTVSS
- [1441] 서열번호 219 마우스 12C4 항체의 중쇄 가변 영역
- [1442] EVQLQQSGAELVRPGASVKLSCTASGFNIKDDYMNWVRQRPERGLEWIGWIDPENGDTAYASKFQKGATMTADTSSNTAYLQFSSLTSEDSAVYYCTTSNGW
GQGTLLTVSA
- [1443] 서열번호 220 마우스 12C4 항체의 카뎃 CDR-H2
- [1444] WIDPENGDTAYASKFQG
- [1445] 서열번호 221 중쇄 가변 영역 hu12C4VHv1
- [1446] QVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFNKDDYMNWVQQAPGKGLEWMGWIDPENGDTAYASKFQGRVTITADTSTDYAMELSSLRSEDYAVYYCARSNGW
GQGTLLTVSS
- [1447] 서열번호 222 중쇄 가변 영역 hu12C4VHv2
- [1448] EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGFNKDDYMNWVQQAPGKGLEWIGWIDPENGDTAYASKFQGRVTITADTSTDYAMELSSLRSEDYAVYYCTTSNGW
GQGTLLTVSS
- [1449] 서열번호 223 경쇄 가변 영역 hu12C4VLv1
- [1450] DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSKSLLSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDFRSSSGSGTDFTLKISRVEAEDVGYYCAQNLELPLT
FGGGTKVEIK
- [1451] 서열번호 224 경쇄 가변 영역 hu12C4VLv2
- [1452] DIVMTQSPLSLPVTGPGEASISCRSSKSLLSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDFRSSSGSGTDFTLKISRVEAEDVGYYCAQNLELPLT
FGGGTKLEIK
- [1453] 서열번호 225 마우스 17C12 항체의 중쇄 가변 영역
- [1454] KIQLQQSGAELVRPGASVKLSCTASAFNIKDDYMNWVKRPERGLEWIGWIDPENGDTKYASKFQKGATMTADTSSNTAYLQLSSLTSEDYAVYYCTTSNGW
GQGTLLTVSA
- [1455] 서열번호 226 마우스 17C12 항체의 카뎃-쵸티아 복합 CDR H1
- [1456] AFNIKDDYMN
- [1457] 서열번호 227 마우스 17C12 항체의 카뎃 CDR H2
- [1458] WIDPENGDTKYASKFQG
- [1459] 서열번호 228 마우스 17C12 항체의 경쇄 가변 영역

- [1460] DVVMTQTPLTSLVTIGQPASISCTSSQSLHLSNRKTYLHWLLQRPQGSPKLLIYLVSKLESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCLQTTHFPRT
FGGGTKLEIK
- [1461] 서열번호 229 마우스 17C12 항체의 카바트 CDR-L1
- [1462] TSSQSLHLSNRKTYLH
- [1463] 서열번호 230 마우스 17C12 항체의 카바트 CDR-L2
- [1464] LVSKLES
- [1465] 서열번호 231 마우스 17C12 항체의 카바트 CDR-L3
- [1466] LQTTHFPRT
- [1467] 서열번호 232 중쇄 가변 영역 hu17C12VHv1
- [1468] QIQLVQSGAEVKKPGATVKISCKASAFNIKDDYMNWVQQAPGKGLEWIGWIDPENGDTKYASKFQGRATMTADTSTDATMELSSLRSEDATVYYCTTSNGW
GQGTITVTVSR
- [1469] 서열번호 233 중쇄 가변 영역 hu17C12VHv2
- [1470] EVQLQQSGAELVKPGATVKISCTASGFNIKDDYMNWVKRPEQGLEWIGWIDPENGDTKYASKFQGRATMTADTSTNTAYLQLSSLTSEDATVYYCTTSNGW
GQGTITVTVSS
- [1471] 서열번호 234 경쇄 가변 영역 hu17C12VLv1
- [1472] DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCTSSQSLHLSNRKTYLHWLLQKPGQPQLLIYLVSKLESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQTTHFPRT
FGGGTKVEIK
- [1473] 서열번호 235 경쇄 가변 영역 hu17C12VLv2
- [1474] DVVMTQTPLSLSVTPGQPASISCTSSQSLHLSNRKTYLHWLLQKPGQPQLLIYLVSKLESGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCLQTTHFPRT
FGGGTKVEIK
- [1475] 서열번호 236 중쇄 가변 영역 구조 모델3PP3-VH_mSt
- [1476] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYAFSYSWINWVRQAPGQGLEWMGRIFPGDGDIDYNGKFGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDATVYYCARNVFD
GYWLVYWGQGLTVTVSS
- [1477] 서열번호 237 경쇄 가변 영역 구조 모델3PP3-VL_mSt
- [1478] DIVMTQTPLSLPVTGPGEASISCRSSKSLHLSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLVSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAQNLPLPYT
FGGGTKVEIK
- [1479] 서열번호 238 경쇄 가변 영역 엑셉터 QD016713-VL_huFrwk
- [1480] DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLHSDGKTYLYWYLQKPGQPQLLIYEVSNRFSGVDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQSIQLPPT
FGGGTKVEIK
- [1481] 서열번호 239 경쇄 가변 영역 생식세포계열 서열 IGKV2-29*02 및 IGKJ4*01
- [1482] DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLHSDGKTYLYWYLQKPGQPQLLIYEVSSRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQGIHLPLT
FGGGTKVEIK
- [1483] 서열번호 240 마우스 14H3 항체의 중쇄 가변 영역
- [1484] QVTLKESGPGLQPSQTLSTCSFSGFSLSTYGMGVGWIQPSGKLEWLANIWWDDIKYYNAALKSRLTISKDTSKNQVFLKIASVDTADTATYYCARNVD
YWGQGTITLVSS
- [1485] 서열번호 241 마우스 14H3 항체의 카바트-초티아 복합 CDR H1
- [1486] GFSLSITYGMGVG
- [1487] 서열번호 242 마우스 14H3 항체의 카바트 CDR H2
- [1488] NIWWDDIKYYNAALKS

- [1489] 서열번호 243 마우스 14H3 항체의 카뎨 CDR H3
- [1490] NVDY
- [1491] 서열번호 244 마우스 m14H3 항체의 경쇄 가변 영역
- [1492] DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTFLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTLVPWT
FGGGTKLEIK
- [1493] 서열번호 245 마우스 14H3 항체의 카뎨 CDR L1
- [1494] RSSQSLVHSNGNTFLH
- [1495] 서열번호 246 마우스 14H3 항체의 카뎨 CDR L2
- [1496] KVSNRFS
- [1497] 서열번호 247 마우스 14H3 항체의 카뎨 CDR L3
- [1498] SQSTLVPWT
- [1499] 서열번호 248 중쇄 가변 영역 hu14H3VHv1
- [1500] QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTYGMGWSWIRQPPGKALEWLANIWWDDIKYNAALKSRLTISKDTSKNQVVLMTNMDPVDATYYCARNVD
YWQGQTMVTVSL
- [1501] 서열번호 249 중쇄 가변 영역 hu14H3VHv2
- [1502] QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTYGMGWSWIRQPPGKALEWLANIWWDDIKYNAALKSRLTISKDTSKNQVVLMTNMDPVDATYYCARNVD
YWQGQTLTVTVSS
- [1503] 서열번호 250 경쇄 가변 영역 hu14H3VLv1
- [1504] DVVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVHSNGNTFLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDGVYFCSQSTLVPWT
FGGGTKVEIK
- [1505] 서열번호 251 경쇄 가변 영역 hu14H3VLv2
- [1506] DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVHSNGNTFLHWYQQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDGVYFCSQSTLVPWT
FGGQTKLEIK
- [1507] 서열번호 252 중쇄 가변 영역 구조 모델2VQ1-VH_mSt
- [1508] QITLEESGPILQPSQTLTLTCTFSGFSLSSAMSVGWIRQPSGKLEWLAHIWWDDKYNPALKSRLTVSKDSSDNQVFLKIASVVTADTATYYCARIPG
FGFDYWGGQTTLTVSS
- [1509] 서열번호 253 중쇄 가변 영역 엑셉터 QDJ57937-VH_huFrwk
- [1510] QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMRVSWIRQPPGKALEWLARIDWDDDKFYSTSLKTRLTISKDTSKNQVVLMTNMDPVDATYYCARLAV
ADAFDIWGQTMVTVSL
- [1511] 서열번호 254 중쇄 가변 영역 생식세포계열 서열 IGHV1-70*04 및 IGHJ4*01
- [1512] QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMRVSWIRQPPGKALEWLARIDWDDDKFYSTSLKTRLTISKDTSKNQVVLMTNMDPVDATYYCARNDY
WGQGLTVTVSS
- [1513] 서열번호 255 경쇄 가변 영역 구조 모델2VQ1-VL_mSt
- [1514] DVVMTQTPLSLSVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTFLQWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRMEAEDLGIYFCSQTHVPWT
FGGGTKLEIK
- [1515] 서열번호 256 경쇄 가변 영역 엑셉터 ABC66914-VL_huFrwk
- [1516] DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVHSNGNTFLQWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDGVYYCMQALQTPLT
FGGGTKVEIK
- [1517] 서열번호 257 마우스 12C4 항체의 AbM CDR-H2WIDPENGDTA

- [1518] 서열번호 258 마우스 12C4 항체의 접촉 CDR-H2
- [1519] WIGWIDPENGDTA
- [1520] 서열번호 259 마우스 17C12 항체의 쇼티아 CDR-H1
- [1521] AFNIKDD
- [1522] 서열번호 260 마우스 17C12 항체의 AbM CDR-H2
- [1523] WIDPENGDTK
- [1524] 서열번호 261 마우스 17C12 항체의 접촉 CDR-H2
- [1525] WIGWIDPENGDTK
- [1526] 서열번호 262 마우스 17C12 항체의 접촉 CDR-L1
- [1527] KTYLHWL
- [1528] 서열번호 263 마우스 17C12 항체의 접촉 CDR-L2
- [1529] LLIYLVSKLE
- [1530] 서열번호 264 마우스 17C12 항체의 접촉 CDR-L3
- [1531] LQTTHFPR
- [1532] 서열번호 265 마우스 14H3 항체의 카밧 CDR-H1
- [1533] TYGMGVG
- [1534] 서열번호 266 마우스 14H3 항체의 쇼티아 CDR-H1
- [1535] GFSLSTYGM
- [1536] 서열번호 267 마우스 14H3 항체의 쇼티아 CDR-H2
- [1537] WWDDI
- [1538] 서열번호 268 마우스 14H3 항체의 AbM CDR-H2
- [1539] NIWWDDIKY
- [1540] 서열번호 269 마우스 14H3 항체의 접촉 CDR-H1
- [1541] STYGMGVG
- [1542] 서열번호 270 마우스 14H3 항체의 접촉 CDR-H2
- [1543] WLANIWWDDIKY
- [1544] 서열번호 271 마우스 14H3 항체의 접촉 CDR-H3
- [1545] ARNVD
- [1546] 서열번호 272 마우스 14H3 항체의 접촉 CDR-L1
- [1547] NTFLHWY
- [1548] 서열번호 273 마우스 14H3 항체의 접촉 CDR-L2
- [1549] LLIYKVSNRF
- [1550] 서열번호 274 마우스 14H3 항체의 접촉 CDR-L3
- [1551] SQSTLVPW
- [1552] 서열번호 275 hu14H3VHv1 및 hu14H3VHv2의 경우에서와 같이 대체 카밧-쇼티아 복합 CDR H1
- [1553] GFSLSTYGMGVS

- [1554] 서열번호 276 항체 9F5, 10C12, 2D11, 12C4, 17C12 및 14H3에 의해 결합된 펩타이드의 공통 모티프
- [1555] IVYK
- [1556] 서열번호 277 항체 2D11에 의해 결합된 펩타이드의 공통 모티프
- [1557] EIVYKS

도면

도면1a

	10	20	30	40	
마우스 9F5 VH	E V Q L Q Q S G A E L V R P G A S V K L S C T A S	G F N I K D D Y M N W V K Q R	40		
IGHV1-69-2*01	E V Q L V Q S G A E V K K P G A T V K I S C K V S G Y T F T D Y Y M H W V Q Q A	40			
AA16432_H	E V Q L V Q S G A E V K K P G A S V K V S C K V S G Y T L T E L S M H W V R Q A	40			
2RCS_H	Q V Q L Q Q S G A E L V K P G A S V K L S C T A S G F N I K D D Y M N W V K Q R	40			
hu9F5VHv1	Q V Q L Q Q S G A E L V K P G A S V K L S C T A S G F N I K D D Y M N W V K Q R	40			
hu9F5VHv2	E V Q L Q Q S G A E L V K P G A T V K I S C T A S G F N I K D D Y M N W V K Q R	40			
hu9F5VHv3	E V Q L Q Q S G A E L V K P G A T V K I S C T A S G F N I K D D Y M N W V K Q R	40			
hu9F5VHv4	E V Q L Q Q S G A E L V K P G A T V K I S C K A S G F T I K D D Y M N W V K Q R	40			
hu9F5VHv5	E V Q L Q Q S G A E L V K P G A T V K I S C K A S G F T I K D D Y M N W V K Q R	40			
hu9F5VHv6	E V Q L Q Q S G A E L V K P G A T V K I S C K A S G F T I K D D Y M N W V K Q A	40			
hu9F5VHv7	E V Q L V Q S G A E V K K P G A T V K I S C K A S G F N I K D D Y M N W V R Q A	40			
hu9F5VHv8	E V Q L V Q S G A E V K K P G A T V K I S C K A S G F N I K D D Y M N W V R Q A	40			
	50	60	70	80	
마우스 9F5 VH	P E R G L E W I G W I D P E N G D T E Y A S K F Q G K A T M T A D T S S N T A Y	80			
IGHV1-69-2*01	P G K G L E W M G L V D P E D G E T I I Y A E K F Q G R V T I T A D T S T D T A Y	80			
AA16432_H	P G K G L E W M G G F D P E D G E T I I Y A Q K F Q G R V T M E D T S T D T A Y	80			
2RCS_H	P E Q G L E W I G R I D P A N G N T K Y D P K F Q G K A T I T A D T S S N T A Y	80			
hu9F5VHv1	P E Q G L E W I G W I D P E N G D T E Y A S K F Q G K A T M T A D T S S N T A Y	80			
hu9F5VHv2	P E Q G L E W I G W I D P E N G D T E Y A S K F Q G K A T M T A D T S T N T A Y	80			
hu9F5VHv3	P E Q G L E W I G W I D P E N G D T E Y A S K F Q G R A T M T A D T S T N T A Y	80			
hu9F5VHv4	P E Q G L E W I G W I D P E N G D T E Y A S K F Q G R A T M T A D T S T N T A Y	80			
hu9F5VHv5	P E K G L E W I G W V D P E D G E T E Y A S K F Q G R A T M T A D T S T D T A Y	80			
hu9F5VHv6	P E K G L E W M G W V D P E D G E T E Y A S K F Q G R A T M T A D T S T D T A Y	80			
hu9F5VHv7	P G K G L E W I G W V D P E D G E T E Y A S K F Q G R A T M T A D T S T D T A Y	80			
hu9F5VHv8	P G K G L E W I G W V D P E N G D T E Y A S K F Q G R A T M T A D T S T D T A Y	80			

도면1b

	90	100	110	120	
마우스 9F5 VH	L Q F S S L T S E D T A V Y Y C T - - - - - T S N G - - W G Q G T L V T V S	111			
IGHV1-69-2*01	M E L S S L R S E D T A V Y Y C A - - - - - T Q H - - W G Q G T L V T V S	110			
AA16432_H	M E L S S L R S E D T A V Y Y C A G Y R S P M P T A N K - - W G Q G T L V T V S	118			
2RCS_H	L Q L S S L T S E D T A V Y Y C A - - - - - S Y Y G I Y W G Q G T L V T V S	113			
hu9F5VHv1	L Q L S S L T S E D T A V Y Y C T - - - - - T S N G - - W G Q G T L V T V S	111			
hu9F5VHv2	L Q L S S L T S E D T A V Y Y C T - - - - - T S N G - - W G Q G T L V T V S	111			
hu9F5VHv3	L E L S S L T S E D T A V Y Y C T - - - - - T S N G - - W G Q G T L V T V S	111			
hu9F5VHv4	L E L S S L R S E D T A V Y Y C T - - - - - T S N G - - W G Q G T L V T V S	111			
hu9F5VHv5	M E L S S L R S E D T A V Y Y C T - - - - - T S N G - - W G Q G T L V T V S	111			
hu9F5VHv6	M E L S S L R S E D T A V Y Y C T - - - - - T S N G - - W G Q G T L V T V S	111			
hu9F5VHv7	M E L S S L R S E D T A V Y Y C T - - - - - T S N G - - W G Q G T L V T V S	111			
hu9F5VHv8	M E L S S L R S E D T A V Y Y C T - - - - - T S N G - - W G Q G T L V T V S	111			

마우스 9F5 VH	T	112			
IGHV1-69-2*01	S	111			
AA16432_H	S	119			
2RCS_H	S	114			
hu9F5VHv1	S	112			
hu9F5VHv2	S	112			
hu9F5VHv3	S	112			
hu9F5VHv4	S	112			
hu9F5VHv5	S	112			
hu9F5VHv6	S	112			
hu9F5VHv7	S	112			
hu9F5VHv8	S	112			

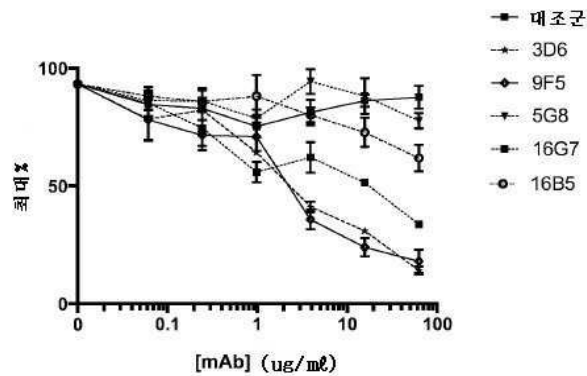
도면2a

	10	20	30	40	
마우스 9F5 VL	D I V M T Q A A F S N P V T L G T S A S I S C R S S K S L L H S N G I T Y L Y W	40			
IGKV2-28*01_IGKJ2*01	D I V M T Q S P L S L P V T P G E P A S I S C R S S Q S L L H S N G Y N Y L D W	40			
CAB51297_L	D I V M T Q S P L S L P V T P G E P A S I S C R S S Q S L L H S N G Y N Y L D W	40			
1911357B_L	D I V M T Q A A F S N P V T L G T S A S I S C R S S K N L L H S N G I T F L Y W	40			
hu9F5VLv1	D I V M T Q A A F S N P V T L G T S A S I S C R S S K S L L H S N G I T Y L Y W	40			
hu9F5VLv2	D I V M T Q S P F S N P V T P G T S A S I S C R S S K S L L H S N G I T Y L Y W	40			
hu9F5VLv3	D I V M T Q S P F S N P V T P G E S A S I S C R S S K S L L H S N G I T Y L Y W	40			
hu9F5VLv4	D I V M T Q S P F S L P V T P G E S A S I S C R S S K S L L H S N G I T Y L Y W	40			
hu9F5VLv5	D I V M T Q S P F S L P V T P G E S A S I S C R S S K S L L H S N G Y T Y L Y W	40			
hu9F5VLv6	D I V M T Q S P F S L P V T P G E S A S I S C R S S K S L L H S N G Y T Y L Y W	40			
hu9F5VLv7	D I V M T Q S P L S L P V T P G E P A S I S C R S S K S L L H S N G I N Y L Y W	40			
	50	60	70	80	
마우스 9F5 VL	Y L Q K P G Q S P Q L L I Y Q M S N L A S G V P D R F S S S G S G T D F T L R I	80			
IGKV2-28*01_IGKJ2*01	Y L Q K P G Q S P Q L L I Y L G S N R A S G V P D R F S S G S G S G T D F T L K I	80			
CAB51297_L	Y L Q K P G Q S P Q L L I Y L G S N R A S G V P D R F S S G S G S G T D F T L K I	80			
1911357B_L	Y L Q R P G Q S P Q L L I Y R V S N L A S G V P N R F S S G S E S G T D F T L R I	80			
hu9F5VLv1	Y L Q R P G Q S P Q L L I Y Q M S N L A S G V P N R F S S S G S G T D F T L R I	80			
hu9F5VLv2	Y L Q R P G Q S P Q L L I Y Q M S N L A S G V P N R F S S S G S G T D F T L R I	80			
hu9F5VLv3	Y L Q R P G Q S P Q L L I Y Q M S N L A S G V P N R F S S S G S G T D F T L R I	80			
hu9F5VLv4	Y L Q R P G Q S P Q L L I Y Q G S N R A S G V P N R F S S G S E S G T D F T L R I	80			
hu9F5VLv5	Y L Q R P G Q S P Q L L I Y Q G S N R A S G V P N R F S S G S G S G T D F T L R I	80			
hu9F5VLv6	Y L Q R P G Q S P Q L L I Y Q G S N R A S G V P N R F S S G S E S G T D F T L R I	80			
hu9F5VLv7	Y L Q K P G Q S P Q L L I Y Q G S N R A S G V P D R F S S G S G S G T D F T L K I	80			

도면2b

	90	100	110	
마우스 9F5 VL	S R V E A E D V G V Y Y C A Q N L E L P L T F F G A G T K L E L K			112
IGKV2-28*01_IGKJ2*01	S R V E A E D V G V Y Y C M Q A L Q T P Y T F F G Q G T K L E I K			112
CAB51297_L	S R V E A E D V G V Y Y C M Q A L Q T P L T F F G G G T K V E I K			112
1911357B_L	S R V E A E D V G V Y Y C A Q L L E L P Y T F F G G G T K L E I K			112
hu9F5VLv1	S R V E A E D V G V Y Y C A Q N L E L P L T F F G G G T K L E I K			112
hu9F5VLv2	S R V E A E D V G V Y Y C A Q N L E L P L T F F G Q G T K L E I K			112
hu9F5VLv3	S R V E A E D V G V Y Y C A Q N L E L P L T F F G G G T K L E I K			112
hu9F5VLv4	S R V E A E D V G V Y Y C A Q N L E L P L T F F G G G T K L E I K			112
hu9F5VLv5	S R V E A E D V G V Y Y C A Q N L E L P L T F F G Q G T K L E I K			112
hu9F5VLv6	S R V E A E D V G V Y Y C A Q N L E L P L T F F G G G T K L E I K			112
hu9F5VLv7	S R V E A E D V G V Y Y C A Q N L E L P L T F F G Q G T K L E I K			112

도면3



도면 6b

[illegible]

도면 6c

[illegible]

도면7

	10	20	30	40	
m10C12 VH	E V Q L Q Q S G A E L V R P G A S V K L S C T A S G F N I K D D Y M N W V K Q R				40
IGHV1-69-2*01	 V V K K . . . T . . I . . K V . . Y T F T . Y . . H . . Q . A				40
CAC20421 VH	Q . . . V V K K . . . T . . I . . K V . . Y T F T . Y . . H . . Q . A				40
hu10C12VHv1	Q . . . V V K K . . . T . . I . . K Q . A				40
hu10C12VHv2	 V V K K . . . T . . I . . K Q . A				40
	50	60	70	80	
m10C12 VH	P E R G L E W I G W I D P E N G D T E Y A S K F Q G K A T M T A D T S S N T A Y				80
IGHV1-69-2*01	. G K M . L V . . . D . E . I . . E R V . I T D . . .				80
CAC20421 VH	. G K M . L V . . . D . E . I . . E R V . I T D . . .				80
hu10C12VHv1	. G K . T D . . .				80
hu10C12VHv2	. G K . T D . . .				80
	90	100	110		
m10C12 VH	L Q F S S L T S E D T A V Y Y C T T - - - - S N G W G Q G T L V T V S T				112
IGHV1-69-2*01	M E L . . . R A - - - - T Q H S				111
CAC20421 VH	M E L . . . R A R I P L F G R D H S				117
hu10C12VHv1	M E L . . . R - - - - S				112
hu10C12VHv2	M E L . . . R - - - - S				112

도면8

	10	20	30	40	
m10C12 VL	D I V M T Q A A F S N P V T L G T S A S I S C R S S K S L L H S N G I T Y L Y W				40
IGKV2-28*01&IGKJ2*01	 S P L . L . . . P . E P Q Y N . . . D .				40
CAB51297 VL	 S P L . L . . . P . E P Q Y N . . . D .				40
hu10C12VLv1	 S P L . L . . . P . E P				40
hu10C12VLv2	 S P L . L . . . P . E P				40
	50	60	70	80	
m10C12 VL	Y L Q K P G Q S P Q L L I Y Q M S N L A S G V P D R F S S S G S G T D F T L R I				80
IGKV2-28*01&IGKJ2*01	 L G . . R G K .				80
CAB51297 VL	 L G . . R G K .				80
hu10C12VLv1	. K .				80
hu10C12VLv2	. K .				80
	90	100	110		
m10C12 VL	S R V E A E D V G V Y Y C A Q N L E L P L T F G A G T K L E L K				112
IGKV2-28*01&IGKJ2*01	 M . A . Q T . Y . . . Q I .				112
CAB51297 VL	 M . A . Q T G V . I .				112
hu10C12VLv1	. G . V . I .				112
hu10C12VLv2	. G . . . I .				112

도면9

	10	20	30	40	
m12C4VH	E V Q L Q Q S G A E L V R P G A S V K L S C T A S G F N I K D D Y M N W V R Q R				40
IGHV1-69-2*01	 V V K K . . . T . . I . . K V . . Y T F T . Y . . H . . Q . A				40
CAC20421 VH	Q . . . V V K K . . . T . . I . . K V . . Y T F T . Y . . H . . Q . A				40
hu12C4VHv1	Q . . . V V K K . . . T . . I . . K V Q . A				40
hu12C4VHv2	 V V K K . . . T . . I . . K V Q . A				40
	50	60	70	80	
m12C4VH	P E R G L E W I G W I D P E N G D T A Y A S K F Q G K A T M T A D T S S N T A Y				80
IGHV1-69-2*01	. G K M . L V . . . D . E . I . . E R V . I T D . . .				80
CAC20421 VH	. G K M . L V . . . D . E . I . . E R V . I T D . . .				80
hu12C4VHv1	. G K . T D . . .				80
hu12C4VHv2	. G K . T D . . .				80
	90	100	110		
m12C4VH	L Q F S S L T S E D S A V Y Y C T T - - - - S N G W G Q G T L V T V S A				112
IGHV1-69-2*01	M E L . . . R A - - - - T Q H S				111
CAC20421 VH	M E L . . . R A R I P L F G R D H S				117
hu12C4VHv1	M E L . . . R A R - - - - S				112
hu12C4VHv2	M E L . . . R - - - - S				112

도면10

	10	20	30	40	
m12C4VL	D I V M T Q A A F S N P V T L G T S A S I S C R S S K S L L H S N G I T Y L Y W				40
IGKV2-28*01&IGKJ2*01	 S P L . L P . E P Q Y N . . D .				40
CAB51297 VL	 S P L . L P . E P Q Y N . . D .				40
hu12C4VLv1	 S P L . L P . E P Q Y N . . D .				40
hu12C4VLv2	 S P L . L P . E P Q Y N . . D .				40
	50	60	70	80	
m12C4VL	Y L Q K P G Q S P Q L L I Y Q M S N L A S G V P D R F S S S G S G T D F T L R I				80
IGKV2-28*01&IGKJ2*01	 L G . . R G K .				80
CAB51297 VL	 L G . . R G K .				80
hu12C4VLv1	 L G . . R G K .				80
hu12C4VLv2	 L G . . R G K .				80
	90	100	110		
m12C4VL	S R V E A E D V G V Y Y C A Q N L E L P L T F G A G T K L E L K				112
IGKV2-28*01&IGKJ2*01	 M . A . Q T . Y Q I .				112
CAB51297 VL	 M . A . Q T . Y G V . I .				112
hu12C4VLv1	 M . A . Q T . Y G V . I .				112
hu12C4VLv2	 M . A . Q T . Y G V . I .				112

도면11

	10	20	30	40	
m17C12VH	K I Q L Q Q S G A E L V R P G A S V K L S C T A S A F N I K D D Y M N W V K Q R				40
IGHV1-69-2*01	E V . . V V K K . . . T . . I . . K V . G Y T F T . Y . . H . . Q . A				40
CAC20421 VH	Q V . . V V K K . . . T . . I . . K V . G Y T F T . Y . . H . . Q . A				40
hu17C12VHv1	Q . . V V K K . . . T . . I . . K Q . A				40
hu17C12VHv2	E . . V V K K . . . T . . I . . K Q . A				40
	50	60	70	80	
m17C12VH	P E R G L E W I G W I D P E N G D T K Y A S K F Q G K A T M T A D T S S N T A Y				80
IGHV1-69-2*01	. G K . . . M . L V . . . D . E . I . . E R V . I T D . .				80
CAC20421 VH	. G K . . . M . L V . . . D . E . I . . E R V . I T D . .				80
hu17C12VHv1	. G K R T D . .				80
hu17C12VHv2	. G K R T D . .				80
	90	100	110		
m17C12VH	L Q L S S L T S E D T A V Y Y C T T - - - - S N G W G Q G T L V T V S A				112
IGHV1-69-2*01	M E . . . R A - - - - T Q H S				111
CAC20421 VH	M E . . . R A R I P L F G R D H R				117
hu17C12VHv1	M E . . . R T R				112
hu17C12VHv2	M E . . . R S				112

도면12

	10	20	30	40	
m17C12VL	D V V M T Q T P L T L S V T I G Q P A S I S C T S S Q S L L H S N R K T Y L H W				40
IGKV2-29*02&IGKJ4*01	. I S P K D G Y .				40
QD016713 VL	. I S P K D G Y .				40
hu17C12VLv1	 S P				40
hu17C12VLv2	 S P				40
	50	60	70	80	
m17C12VL	L L Q R P G Q S P K L L I Y L V S K L E S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I				80
IGKV2-29*02&IGKJ4*01	Y . . K . . . Q E . . S R F				80
QD016713 VL	Y . . K . . . P . Q E . . N R F				80
hu17C12VLv1	. . . K . . . P . Q				80
hu17C12VLv2	. . . K . . . Q				80
	90	100	110		
m17C12VL	S R V E A E D L G V Y Y C L Q T T H F P R T F G G G T K L E I K				112
IGKV2-29*02&IGKJ4*01	 V M . G I . L . L V . . .				112
QD016713 VL	 V M . S I Q L . P V . . .				112
hu17C12VLv1	 V V . . .				112
hu17C12VLv2	 V V . . .				112

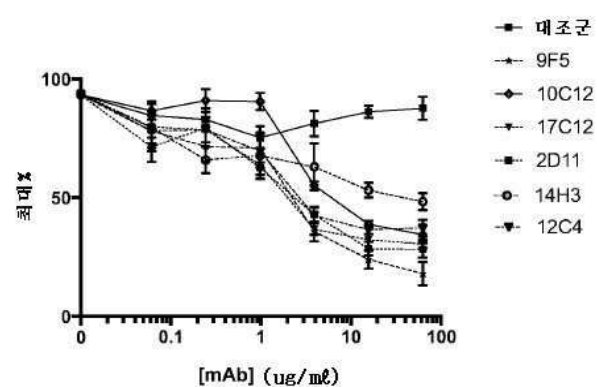
도면13

	10	20	30	40	
m14H3VH	Q V T L K E S G P G I L Q P S Q T L S L T C S F S G F S L S T Y G M G V G W I R				40
IGHV2-70*04 & IGHJ4*01	 A L V K . T . . . T . . . T S . . . R . S				40
QDJ57937VH_hFwrk	 A L V K . T . . . T . . . T S . . . R . S				40
hu14H3VHv1	 A L V K . T . . . T . . . T S . . . R . S				40
hu14H3VHv2	 A L V K . T . . . T . . . T S . . . R . S				40
	50	60	70	80	
m14H3VH	Q P S G K G L E W L A N I W W D D I K Y Y N A A L K S R L T I S K D T S K N Q V				80
IGHV2-70*04 & IGHJ4*01	. . P . . A R . D . . . D . F . S T S . . . T				80
QDJ57937VH_hFwrk	. . P . . A R . D . . . D . F . S T S . . . T				80
hu14H3VHv1	. . P . . A R . D . . . D . F . S T S . . . T				80
hu14H3VHv2	. . P . . A R . D . . . D . F . S T S . . . T				80
	90	100	110		
m14H3VH	F L K I A S V D T A D T A T Y Y C A R N - - - - V D Y W G Q G T T L T V S S				114
IGHV2-70*04 & IGHJ4*01	V . T M T N M . P V - - - - - L V				113
QDJ57937VH_hFwrk	V . T M T N M . P V L A V A D A F . I M V L				119
hu14H3VHv1	V . T M T N M . P V - - - - - M V L				114
hu14H3VHv2	V . T M T N M . P V - - - - - L V				114

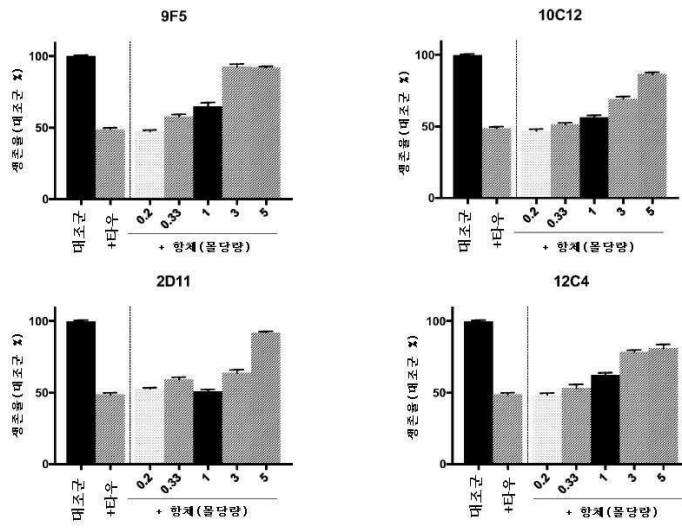
도면14

	10	20	30	40	
m14H3VL	D V V M T Q T P L S L P V S L G D Q A S I S C R S S Q S L V H S N G N T F L H W				40
IGKV2-28*01&IGKJ2*01	. I S T P . E P L Y N Y . D .				40
ABC66914VL_hFwrk	. I S T P . E P L Y N Y . D .				40
hu14H3VLv1	 S T P . E P				40
hu14H3VLv2	 S T P . E P				40
	50	60	70	80	
m14H3VL	Y L Q X P G Q S P K L L I Y K V S N R F S G V P D R F S G S G S G T D F T L K I				80
IGKV2-28*01&IGKJ2*01	 Q L G . . . A P D R F S G S G S G T D F T L K I				80
ABC66914VL_hFwrk	 Q L G . . . A P D R F S G S G S G T D F T L K I				80
hu14H3VLv1	 Q Q .				80
hu14H3VLv2	. Q Q .				80
	90	100	110		
m14H3VL	S R V E A E D L G V Y F C S Q S T L V P W T F G G G T K L E I K				112
IGKV2-28*01&IGKJ2*01	 V Y . M . A L Q T . Y Q				112
ABC66914VL_hFwrk	 V Y . M . A L Q T . L V				112
hu14H3VLv1	 V .				112
hu14H3VLv2	 V .				112

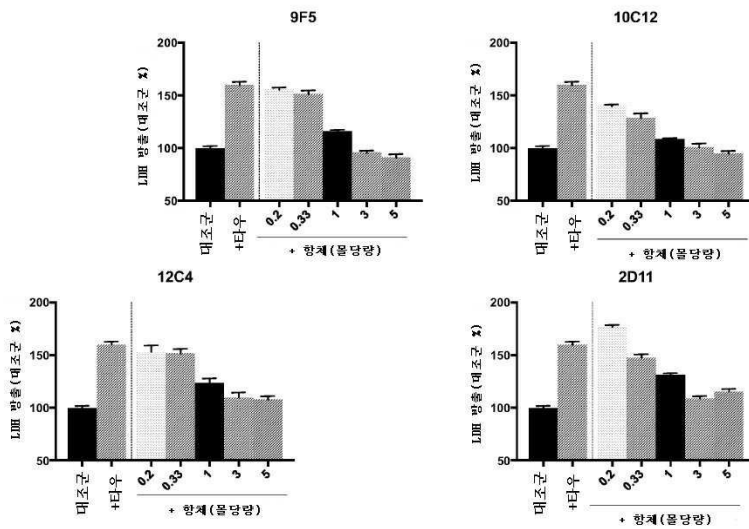
도면15



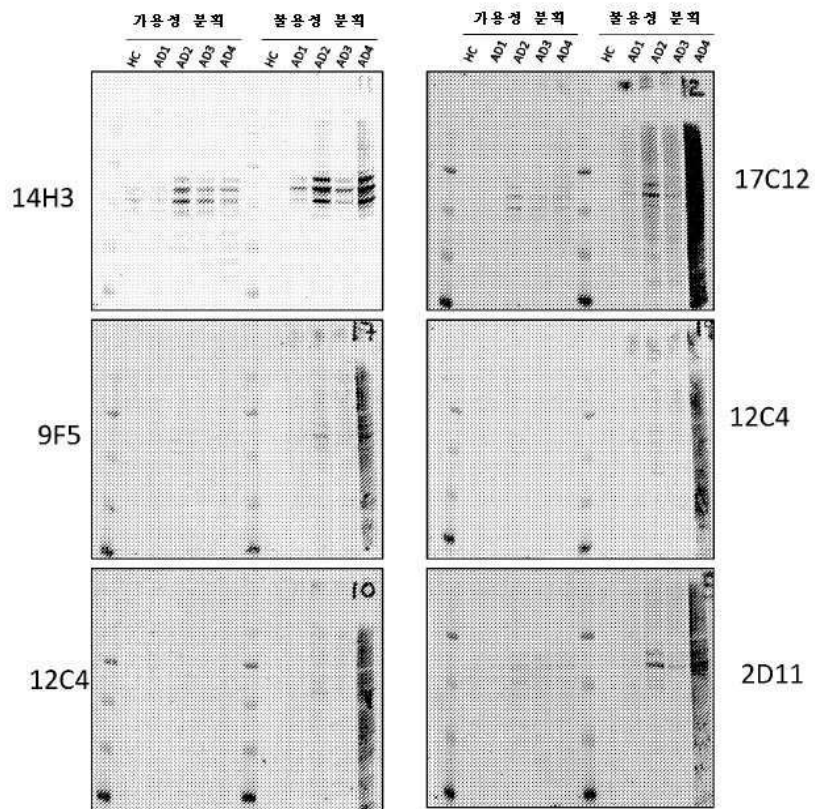
도면16



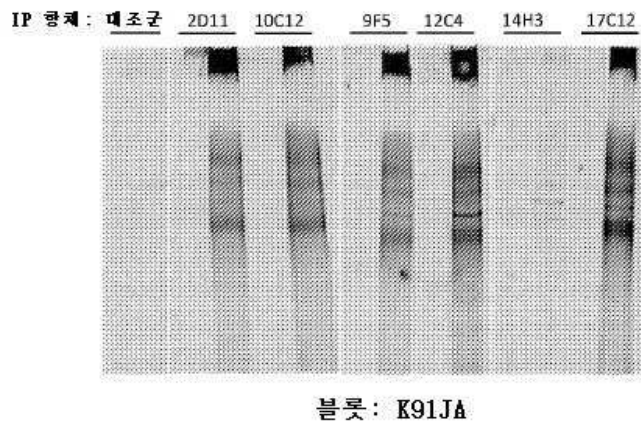
도면17



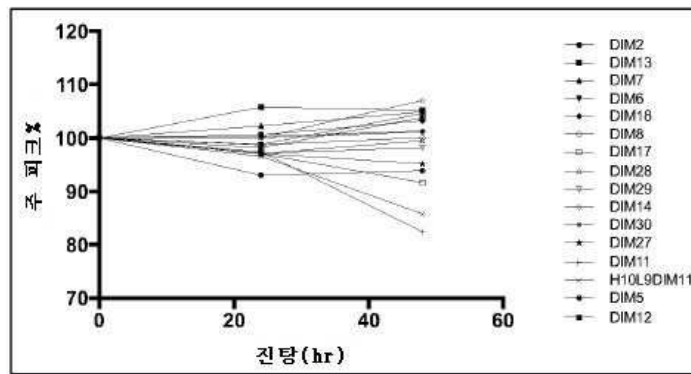
도면18



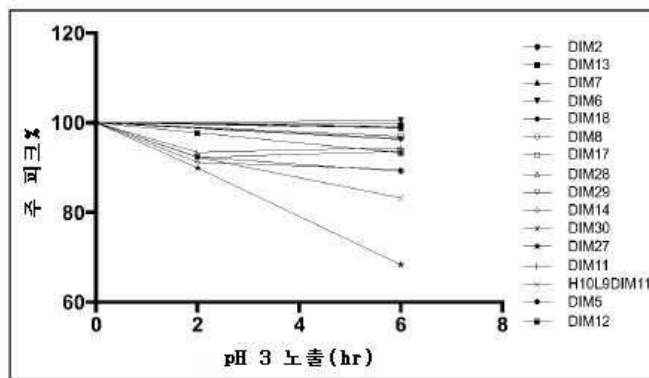
도면19



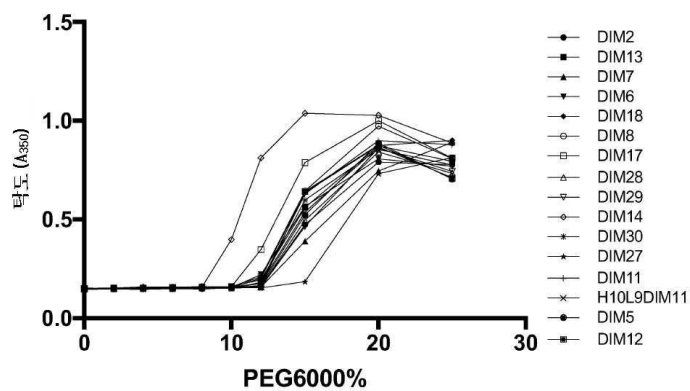
도면20



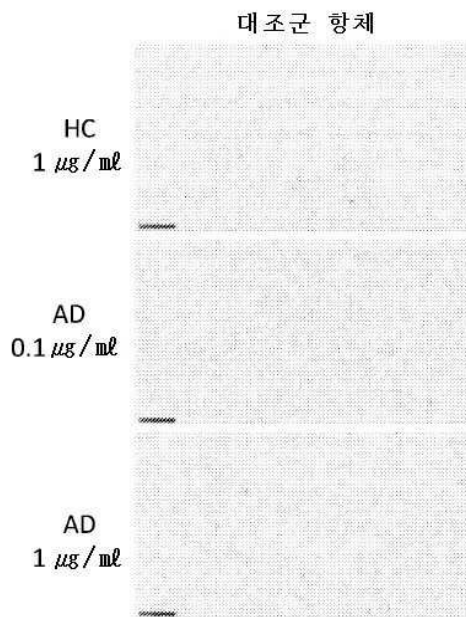
도면21



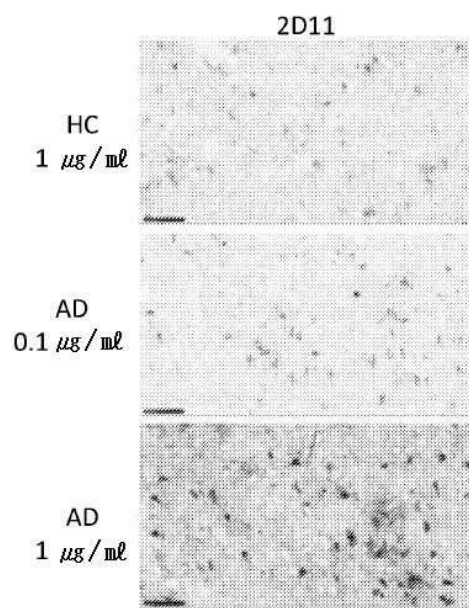
도면22



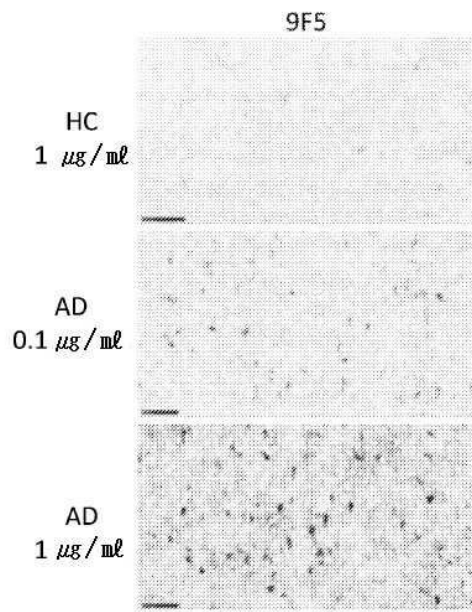
도면23a



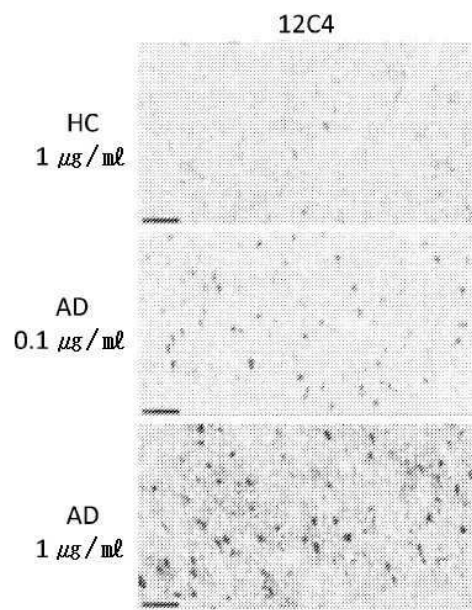
도면23b



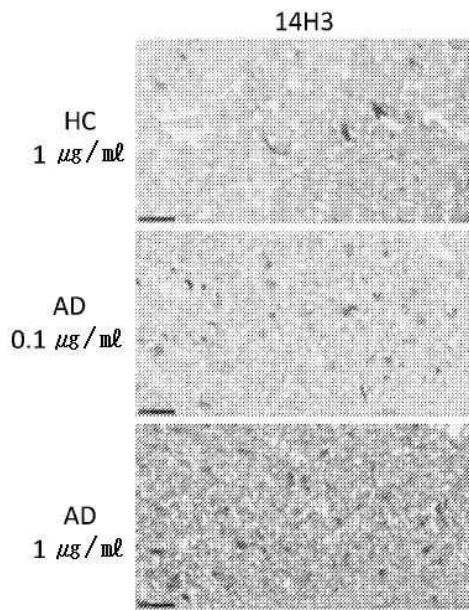
도면23c



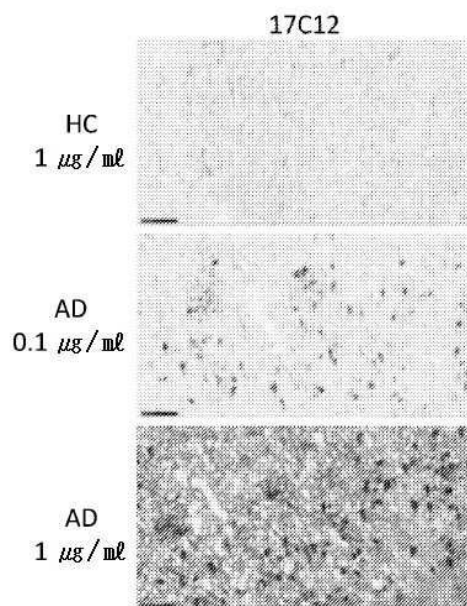
도면23d



도면23e



도면23f



도면24

		10	20	30		
m9F5VH	E V Q L Q Q S G A E L V R P G A S V K L S C T A S	G F N I K D D Y M N	- -	W V K	38	
m10C12VH	.	.	.	.	38	
m2D11VH	.	.	.	.	38	
m12C4VH	.	.	.	.	38	
m14H3VH	Q . T . K E . . P G I L Q . S Q T L S . T . S F . . . S L S T Y G . G V G . I R				40	
m17C12VH	K I	.	A	-	38	
	40	50	60	70		
m9F5VH	Q R P E R G L E W I G -	W I D P E N G D T E Y A S K F Q G K A T M T A D T S S			76	
m10C12VH	.	.	.	.	76	
m2D11VH	.	.	.	.	76	
m12C4VH	.	.	.	.	76	
m14H3VH	. P S G K . . . L A N I . W . D I K - - Y . N A A L K S R L . I S K . . K				77	
m17C12VH	.	.	.	.	76	
	80	90	100	110		
m9F5VH	N T A Y L Q F S S L T S E D T A V Y Y C T T S	N G	-	W G Q G T L V T V S T	112	
m10C12VH	.	.	.	.	112	
m2D11VH	.	.	.	.	112	
m12C4VH	.	.	.	.	112	
m14H3VH	. Q V F . K I A . V D T A . . T . . A R N V D Y . . . T L . . S				114	
m17C12VH	.	.	.	.	114	

도면25

		10	20	30	40	
m9F5VL	D I V M T Q A A F S N P V T L G T S A S I S C	R S S K S L L H S N G I T Y L Y W			40	
m10C12VL	.	.	.	.	40	
m2D11VL	.	.	.	.	40	
m12C4VL	.	.	.	.	40	
m14H3VL	. V . . . T P L . L . S . D Q . . Q . V . . . N . F . H .				40	
m17C12VL	. V . . . T P L T L S . . I . Q P . . . T . . Q . . . R K . . . H .				40	
		50	60	70	80	
m9F5VL	Y L Q K P G Q S P Q L L I Y	Q M S N L A S G V P D R F S S S G S G T D F T L R I			80	
m10C12VL	.	.	.	.	80	
m2D11VL	.	.	.	.	80	
m12C4VL	.	.	.	.	80	
m14H3VL	 K . . . K V . . R F . . . G K .				80	
m17C12VL	L . . R . . . K . . . L V . K . E . . . G K .				80	
		90	100	110		
m9F5VL	S R V E A E D V G V Y Y C	A Q N L E L P L T F G A G T K L E L K			112	
m10C12VL	.	.	.	.	112	
m2D11VL	.	.	.	.	112	
m12C4VL	.	.	.	.	112	
m14H3VL	 L . . . F . S . S T L V . W . . G . . . I .				112	
m17C12VL	 L . . . L . T H F . R . . G . . . I .				112	

서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> PROTHENA BIOSCIENCES LTD.

<120> ANTIBODIES RECOGNIZING TAU

<130> 057450-542496

<140> PCT/US2020/017357

<141> 2020-02-07

<150> US62/803,334

<151> 2019-02-08

<150> US62/813,124

<151> 2019-03-03

<150> US62/855,434

<151> 2019-05-31

<160> 277

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 441

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly

1 5 10 15

Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Thr Pro Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr Ser

50 55 60

Asp Ala Lys Ser Thr Pro Thr Ala Glu Asp Val Thr Ala Pro Leu Val

65 70 75 80

Asp Glu Gly Ala Pro Gly Lys Gln Ala Ala Ala Gln Pro His Thr Glu

85 90 95

Ile Pro Glu Gly Thr Thr Ala Glu Glu Ala Gly Ile Gly Asp Thr Pro

100 105 110

Ser Leu Glu Asp Glu Ala Ala Gly His Val Thr Gln Ala Arg Met Val

115 120 125

Ser Lys Ser Lys Asp Gly Thr Gly Ser Asp Asp Lys Lys Ala Lys Gly

130 135 140

Ala Asp Gly Lys Thr Lys Ile Ala Thr Pro Arg Gly Ala Ala Pro Pro

145 150 155 160

Gly Gln Lys Gly Gln Ala Asn Ala Thr Arg Ile Pro Ala Lys Thr Pro

165 170 175

Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly Glu Pro Pro Lys Ser Gly

180	185	190
Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr Pro Gly Ser		
195	200	205
Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro Pro Thr Arg Glu Pro Lys		
210	215	220
Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro Ser Ser Ala Lys		
225	230	235
Ser Arg Leu Gln Thr Ala Pro Val Pro Met Pro Asp Leu Lys Asn Val		
245	250	255
Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His Gln Pro Gly Gly		
260	265	270
Gly Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser Asn Val Gln		
275	280	285
Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro Gly Gly Gly		
290	295	300
Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser Lys Val Thr Ser		
305	310	315
Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro Gly Gly Gly Gln		
325	330	335
Val Glu Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp Phe Lys Asp Arg Val Gln Ser		
340	345	350
Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly Gly Gly Asn		
355	360	365
Lys Lys Ile Glu Thr His Lys Leu Thr Phe Arg Glu Asn Ala Lys Ala		
370	375	380
Lys Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser		
385	390	395
Gly Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr Gly Ser		
405	410	415
Ile Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala Asp Glu Val		
420	425	430

Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu

435 440

<210> 2

<211> 412

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly

1 5 10 15

Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His

20 25 30

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

35 40 45

Gln Thr Pro Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr Ser

50 55 60

Asp Ala Lys Ser Thr Pro Thr Ala Glu Ala Glu Glu Ala Gly Ile Gly

65 70 75 80

Asp Thr Pro Ser Leu Glu Asp Glu Ala Ala Gly His Val Thr Gln Ala

85 90 95

Arg Met Val Ser Lys Ser Lys Asp Gly Thr Gly Ser Asp Asp Lys Lys

100 105 110

Ala Lys Gly Ala Asp Gly Lys Thr Lys Ile Ala Thr Pro Arg Gly Ala

115 120 125

Ala Pro Pro Gly Gln Lys Gly Gln Ala Asn Ala Thr Arg Ile Pro Ala

130 135 140

Lys Thr Pro Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly Glu Pro Pro

145 150 155 160

Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser Pro Gly Thr

165 170 175

Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro Pro Thr Arg

180 185 190

Glu Pro Lys Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys Ser Pro Ser

195 200 205
 Ser Ala Lys Ser Arg Leu Gln Thr Ala Pro Val Pro Met Pro Asp Leu
 210 215 220
 Lys Asn Val Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His Gln
 225 230 235 240
 Pro Gly Gly Gly Lys Val Gln Ile Ile Asn Lys Lys Leu Asp Leu Ser
 245 250 255
 Asn Val Gln Ser Lys Cys Gly Ser Lys Asp Asn Ile Lys His Val Pro
 260 265 270

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

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

 Asp Glu Val Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu
 405 410

 <210> 3
 <211> 383
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 3

```

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

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

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

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

```

His Val Pro Gly Gly Gly Ser Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp
245 250 255

Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His
260 265 270

Lys Pro Gly Gly Gly Gln Val Glu Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp Phe
275 280 285

Lys Asp Arg Val Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His
290 295 300

Val Pro Gly Gly Gly Asn Lys Lys Ile Glu Thr His Lys Leu Thr Phe
305 310 315 320

Arg Glu Asn Ala Lys Ala Lys Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr
325 330 335

Lys Ser Pro Val Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn
340 345 350

Val Ser Ser Thr Gly Ser Ile Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala
355 360 365

Thr Leu Ala Asp Glu Val Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu
370 375 380

<210> 4

<211> 410

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Met Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly
1 5 10 15

Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His
20 25 30

Gln Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp Ala Gly Leu Lys Glu Ser Pro Leu
35 40 45

Gln Thr Pro Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr Ser
50 55 60

Asp Ala Lys Ser Thr Pro Thr Ala Glu Asp Val Thr Ala Pro Leu Val

65						70						75						80	
Asp	Glu	Gly	Ala	Pro	Gly	Lys	Gln	Ala	Ala	Ala	Gln	Pro	His	Thr	Glu				
					85					90					95				
Ile	Pro	Glu	Gly	Thr	Thr	Ala	Glu	Glu	Ala	Gly	Ile	Gly	Asp	Thr	Pro				
					100					105					110				
Ser	Leu	Glu	Asp	Glu	Ala	Ala	Gly	His	Val	Thr	Gln	Ala	Arg	Met	Val				
					115					120					125				
Ser	Lys	Ser	Lys	Asp	Gly	Thr	Gly	Ser	Asp	Asp	Lys	Lys	Ala	Lys	Gly				
					130					135					140				
Ala	Asp	Gly	Lys	Thr	Lys	Ile	Ala	Thr	Pro	Arg	Gly	Ala	Ala	Pro	Pro				
					145					150					155				
					160					165					170				
Gly	Gln	Lys	Gly	Gln	Ala	Asn	Ala	Thr	Arg	Ile	Pro	Ala	Lys	Thr	Pro				
					165					170					175				
Pro	Ala	Pro	Lys	Thr	Pro	Pro	Ser	Ser	Gly	Glu	Pro	Pro	Lys	Ser	Gly				
					180					185					190				
Asp	Arg	Ser	Gly	Tyr	Ser	Ser	Pro	Gly	Ser	Pro	Gly	Thr	Pro	Gly	Ser				
					195					200					205				
Arg	Ser	Arg	Thr	Pro	Ser	Leu	Pro	Thr	Pro	Pro	Thr	Arg	Glu	Pro	Lys				
					210					215					220				
Lys	Val	Ala	Val	Val	Arg	Thr	Pro	Pro	Lys	Ser	Pro	Ser	Ser	Ala	Lys				
					225					230					235				
					240					245					250				
Ser	Arg	Leu	Gln	Thr	Ala	Pro	Val	Pro	Met	Pro	Asp	Leu	Lys	Asn	Val				
					245					250					255				
Lys	Ser	Lys	Ile	Gly	Ser	Thr	Glu	Asn	Leu	Lys	His	Gln	Pro	Gly	Gly				
					260					265					270				
Gly	Lys	Val	Gln	Ile	Val	Tyr	Lys	Pro	Val	Asp	Leu	Ser	Lys	Val	Thr				
					275					280					285				
Ser	Lys	Cys	Gly	Ser	Leu	Gly	Asn	Ile	His	His	Lys	Pro	Gly	Gly	Gly				
					290					295					300				
Gln	Val	Glu	Val	Lys	Ser	Glu	Lys	Leu	Asp	Phe	Lys	Asp	Arg	Val	Gln				
					305					310					315				
					320					325					330				

Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro Gly Gly Gly
325 330 335
Asn Lys Lys Ile Glu Thr His Lys Leu Thr Phe Arg Glu Asn Ala Lys
340 345 350
Ala Lys Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro Val Val
355 360 365
Ser Gly Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn Val Ser Ser Thr Gly
370 375 380
Ser Ile Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu Ala Asp Glu
385 390 395 400
Val Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu
405 410
<210> 5
<211> 381
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 5
Met Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly
1 5 10 15
Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His
20 25 30
Gln Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp Ala Gly Leu Lys Glu Ser Pro Leu
35 40 45
Gln Thr Pro Thr Glu Asp Gly Ser Glu Glu Pro Gly Ser Glu Thr Ser
50 55 60
Asp Ala Lys Ser Thr Pro Thr Ala Glu Ala Glu Glu Ala Gly Ile Gly
65 70 75 80
Asp Thr Pro Ser Leu Glu Asp Glu Ala Ala Gly His Val Thr Gln Ala
85 90 95
Arg Met Val Ser Lys Ser Lys Asp Gly Thr Gly Ser Asp Asp Lys Lys
100 105 110
Ala Lys Gly Ala Asp Gly Lys Thr Lys Ile Ala Thr Pro Arg Gly Ala

115 120 125
 Ala Pro Pro Gly Gln Lys Gly Gln Ala Asn Ala Thr Arg Ile Pro Ala

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

 195 200 205
 Ser Ala Lys Ser Arg Leu Gln Thr Ala Pro Val Pro Met Pro Asp Leu
 210 215 220
 Lys Asn Val Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu Lys His Gln
 225 230 235 240
 Pro Gly Gly Gly Lys Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val Asp Leu Ser
 245 250 255
 Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His His Lys Pro

 260 265 270
 Gly Gly Gly Gln Val Glu Val Lys Ser Glu Lys Leu Asp Phe Lys Asp
 275 280 285
 Arg Val Gln Ser Lys Ile Gly Ser Leu Asp Asn Ile Thr His Val Pro
 290 295 300
 Gly Gly Gly Asn Lys Lys Ile Glu Thr His Lys Leu Thr Phe Arg Glu
 305 310 315 320
 Asn Ala Lys Ala Lys Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val Tyr Lys Ser

 325 330 335
 Pro Val Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser Asn Val Ser
 340 345 350
 Ser Thr Gly Ser Ile Asp Met Val Asp Ser Pro Gln Leu Ala Thr Leu
 355 360 365

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

370 375 380

<210> 6

<211> 352

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Met Ala Glu Pro Arg Gln Glu Phe Glu Val Met Glu Asp His Ala Gly

1 5 10 15

Thr Tyr Gly Leu Gly Asp Arg Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Thr Met His

20 25 30

Gln Asp Gln Glu Gly Asp Thr Asp Ala Gly Leu Lys Ala Glu Glu Ala

35 40 45

Gly Ile Gly Asp Thr Pro Ser Leu Glu Asp Glu Ala Ala Gly His Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Asp Lys Lys Ala Lys Gly Ala Asp Gly Lys Thr Lys Ile Ala Thr Pro

85 90 95

Arg Gly Ala Ala Pro Pro Gly Gln Lys Gly Gln Ala Asn Ala Thr Arg

100 105 110

Ile Pro Ala Lys Thr Pro Pro Ala Pro Lys Thr Pro Pro Ser Ser Gly

115 120 125

Glu Pro Pro Lys Ser Gly Asp Arg Ser Gly Tyr Ser Ser Pro Gly Ser

130 135 140

Pro Gly Thr Pro Gly Ser Arg Ser Arg Thr Pro Ser Leu Pro Thr Pro

145 150 155 160

Pro Thr Arg Glu Pro Lys Lys Val Ala Val Val Arg Thr Pro Pro Lys

165 170 175

Ser Pro Ser Ser Ala Lys Ser Arg Leu Gln Thr Ala Pro Val Pro Met

180 185 190

Pro Asp Leu Lys Asn Val Lys Ser Lys Ile Gly Ser Thr Glu Asn Leu

195 200 205

Lys His Gln Pro Gly Gly Gly Lys Val Gln Ile Val Tyr Lys Pro Val

210 215 220

Asp Leu Ser Lys Val Thr Ser Lys Cys Gly Ser Leu Gly Asn Ile His

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

His Val Pro Gly Gly Gly Asn Lys Lys Ile Glu Thr His Lys Leu Thr

275 280 285

Phe Arg Glu Asn Ala Lys Ala Lys Thr Asp His Gly Ala Glu Ile Val

290 295 300

Tyr Lys Ser Pro Val Val Ser Gly Asp Thr Ser Pro Arg His Leu Ser

305 310 315 320

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

325 330 335

Ala Thr Leu Ala Asp Glu Val Ser Ala Ser Leu Ala Lys Gln Gly Leu

340 345 350

<210> 7

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 7

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

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

<210> 8

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 8

Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asp Tyr Met Asn

1 5 10

<210> 9

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 9

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

1 5 10 15

Gly

<210> 10

<400> 10

000

<210> 11

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 11

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

1 5 10 15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105 110

<210> 12

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 12

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

1 5 10 15

<210> 13

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 13

Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser

1 5
 <210> 14
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthesized
 <400> 14
 Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Leu Thr

1 5
 <210> 15
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Synthesized
 <400> 15

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

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

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

<210> 16
 <211> 112
 <212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 16

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Ser Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

<210> 17

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 17

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Ser Lys Phe

50 55 60

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

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

<210> 18

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 18

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

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

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

<210> 19

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 19

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

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Ile Lys Asp Asp

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Val Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Glu Tyr Ala Ser Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Met Thr Ala 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

Thr Thr Ser Asn Gly Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

100 105 110

<210> 20

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 20

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

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Ile Lys Asp Asp

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Val Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Glu Tyr Ala Ser Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Met Thr Ala 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

Thr Thr Ser Asn Gly Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

100 105 110

<210> 21

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 21

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Val Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Glu Tyr Ala Ser Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Met Thr Ala 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

Thr Thr Ser Asn Gly Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

100 105 110

<210> 22

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 22

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35

40

45

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

50

55

60

Gln Gly Arg Ala Thr Met Thr Ala 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

Thr Thr Ser Asn Gly Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

100

105

110

<210> 23

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 23

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

1

5

10

15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

<210> 24

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 24

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Asn Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 25

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 25

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Asn Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

[illegible]

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

[illegible]

<400> 27

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn
85 90 95

Leu Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 28

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 28

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

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

85

90

95

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

100

105

110

<210> 29

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 29

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 Lys Ser Leu Leu His Ser

20

25

30

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

35

40

45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln 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 Ile

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

<210> 30

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 30

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

1

5

10

15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Gly Ser Gly Phe Asn Ile Lys Val Tyr
20 25 30

Tyr Val His Trp Leu Lys Gln Leu Thr Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Glu Asn Gly Glu Thr Ile Tyr Thr Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

<210> 31
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 31

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr 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 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 Gly Tyr Arg Ser Pro Met Pro Thr Ala Asn Lys Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 32

<211> 114

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 32

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ser Tyr Tyr Gly Ile Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 33

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 33

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

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45
Gly Leu Val Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Glu Lys Phe

50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala 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 Gln His Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 34

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 34

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

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

<210> 35

<211> 112

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 35

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	Ser
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	Ile

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
Leu	Thr	Phe	Gly
Gly	Gly	Gly	Thr
Lys	Val	Glu	Ile
Lys			
100	105	110	

<210> 36

<211> 112

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 36

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

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

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 37

<211> 112

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 37

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 Ser

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 Ile

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

100 105 110

<210> 38

<211> 393

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 38

atgaaatgca gctgggtcat cttcttctg atggcagtgg ttataggggt caattcagag 60

gttcagctgc agcagtcctg ggctgaactt gtgaggccag gggcctcagt caagttgtcc 120

tgcacagctt ctggctttaa cattaaagac gactatatga actgggtgaa acagagacct 180

gaacggggcc tggagtggat tggatggatt gatcctgaga atggtgatac tgaatatgcc 240
tcgaagttcc agggaaaggc cactatgact gcagacacat cctccaacac agcctacctg 300
cagttcagca gcctgacatc tgaggacact gccgtctatt actgtactac aagtaacggc 360
tggggccaag ggactctggg cactgtctct aca 393

<210> 39

<211> 396

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 39

atgaggttct ctgctcagct tctggggctg cttgtgctct ggatccctgg atccattgca 60
gatattgtga tgacgcaggc tgcattctcc aatccagtca ctcttgaac atcagcttcc 120

atctcctgca ggtctagtaa gagtctccta catagtaatg gcatactta ttgtattgg 180
tatctgcaga agccaggcca gtctcctcag ctcttgattt atcagatgic caaccttgcc 240
tcaggagtcc cagacaggtt cagtagcagt gggtcaggaa ctgatttcac actgagaatc 300
agcagagtgg aggctgagga tgtgggtgtt tattactgtg ctcaaaatct agaacttccg 360
ctcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaa 396

<210> 40

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 40

Asp Asp Tyr Met Asn

1 5

<210> 41

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 41

Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asp

1 5

<210> 42

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 42

Asp Pro Glu Asn Gly Asp

1 5

<210> 43

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 43

Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu

1 5 10

<210

> 44

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 44

Lys Asp Asp Tyr Met Asn

1 5

<210> 45

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 45

Trp Ile Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu

1 5 10

<210> 46

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 46

Thr Thr Ser Asn

1

<210> 47

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 47

Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr

1 5

<210> 48

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 48

Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 49

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 49

Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Leu

1 5

<210> 50

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 50

Gly Phe Thr Ile Lys Asp Asp Tyr Met Asn

1 5 10

<210> 51

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 51

Trp Val Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Glu Tyr Ala Ser Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 52

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223>

> Synthesized

<400> 52

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

1 5 10 15

Gly

<210> 53

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 53

Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Thr Tyr Leu Tyr

1 5 10 15

<210> 54

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 54

Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Asn Tyr Leu Tyr

1 5 10 15

<210> 55

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 55

Gln Gly Ser Asn Arg Ala Ser

1 5

<210> 56

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = Gln or Glu

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa = Ser or Pro

<400> 56

Xaa Ile Val Tyr Lys Xaa

1 5

<210> 57

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 57

Gln Ile Val Tyr Lys Pro

1 5

<210> 58

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 58

Glu Ile Val Tyr Lys Ser Pro

1 5

<210> 59

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 59

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly

1 5

<210> 60

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 60

Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Gly

1 5 10

<210> 61

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 61

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Asn Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 62

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 62

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Asn Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85

90

95

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

100

105

110

<210> 63

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 63

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Asn Pro Val Thr Pro Gly

1

5

10

15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Asp His Ser

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

<210> 64

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 64

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Asn Pro Val Thr Pro Gly

1

5

10

15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Gly His Ser

20 25 30
 Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

<210> 65

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 65

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

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

<210> 66

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 66

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Asn Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Glu His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 67

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 67

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Asn Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Asn Gly Glu Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60
Asn Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Arg Ile

65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn

85 90 95
Leu Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 68

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 68

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Asn Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn
85 90 95

Leu Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 69

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 69

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Asn Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Thr His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 70

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 70

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Asn Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Asn His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85

90

95

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

100

105

110

<210> 71

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 71

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Asn Pro Val Thr Pro Gly

1

5

10

15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Asp Leu His Ser

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

<210> 72

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 72

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Asn Pro Val Thr Pro Gly

1

5

10

15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser

20 25 30
Asn Gly Gly Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

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

<210> 73

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 73

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Asn Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Ile Thr Tyr Asn Tyr Trp Tyr Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn
85 90 95

Leu Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 74

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 74

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Asn Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Ala His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 75

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 75

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Asn Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60
Asn Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Arg Ile

65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn

85 90 95
Leu Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 76

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 76

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Asn Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Ile Thr Tyr Ser Tyr Trp Tyr Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn
85 90 95

Leu Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 77

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 77

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Asn Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 78

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 78

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Asn Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Asn Gly Gln Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85

90

95

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

100

105

110

<210> 79

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 79

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Asn Pro Val Thr Pro Gly

1

5

10

15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Thr Leu His Ser

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

<210> 80

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 80

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Asn Pro Val Thr Pro Gly

1

5

10

15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser

20 25 30
Asn Gly Ile Gly Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

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

<210> 81

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 81

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

<210> 82

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 82

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Asn Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 83

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 83

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Asn Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Pro His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60
Asn Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Arg Ile

65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn

85 90 95
Leu Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 84

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 84

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Asn Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Arg Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn
85 90 95

Leu Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 85

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 85

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Asn Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Asn Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Arg Asp

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 86

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 86

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Asn Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85

90

95

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

100

105

110

<210> 87

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 87

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Asn Pro Val Thr Pro Gly

1

5

10

15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

<210> 88

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 88

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Asn Pro Val Thr Pro Gly

1

5

10

15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser

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

<210> 89

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 89

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

<210> 90

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 90

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Asn Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Asp Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn

85 90 95

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

100 105 110

<210> 91

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 91

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Asn Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60
Asn Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Arg Ile

65 70 75 80
Ser Arg Gly Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn

85 90 95
Leu Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 92

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 92

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Asn Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Pro Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn
85 90 95

Leu Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 93

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 93

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Asn Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 94

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 94

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Asn Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85

90

95

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

100

105

110

<210> 95

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 95

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Asn Pro Val Thr Pro Gly

1

5

10

15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

Asn Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Arg Gly

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

<210> 96

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 96

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Asn Pro Val Thr Pro Gly

1

5

10

15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser

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

<210> 97

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 97

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

<210> 98

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 98

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Asn Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 99

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 99

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Asn Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60
Asn Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Arg Ile

65 70 75 80
Gly Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn

85 90 95
Leu Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 100

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 100

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Asn Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn
85 90 95

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

<210> 101

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 101

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Asn Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 102

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 102

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Asn Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85

90

95

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

100

105

110

<210> 103

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 103

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Asn Pro Val Thr Pro Gly

1

5

10

15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

<210> 104

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 104

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Asn Pro Val Thr Pro Gly

1

5

10

15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser

20 25 30
Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

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

<210> 105

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 105

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Asn Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn
85 90 95

Leu Glu Gly Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 106

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 106

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Asn Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 107

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 107

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Asn Pro Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60
Asn Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Arg Ile

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

<210> 108

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 108

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Asn Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Asn
85 90 95

Leu Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 109

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 109

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

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Ile Lys Asp Asp

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Ser Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 110

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 110

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

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Ile Lys Asp Asp

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Ser Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85

90

95

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

100

105

110

<210> 111

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 111

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

1

5

10

15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Ile Lys Asp Asp

20

25

30

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

35

40

45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Ser Lys Phe

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

<210> 112

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 112

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

1

5

10

15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Ile Lys Asp Asp

20 25 30
Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

<210> 113

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 113

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

<210> 114

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 114

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

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Ile Lys Asp Asp

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Ser Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 115

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 115

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

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Ile Lys Asp Asp

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Ser Lys Phe

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

65 70 75 80
Leu Glu Lys Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Thr Thr Ser Asn Gly Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

100 105 110

<210> 116

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 116

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

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Ile Lys Asp Asp

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Ser Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 117

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 117

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

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Ile Lys Asp Asp

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Ser Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 118

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 118

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

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Ile Lys Asp Asp

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Ser Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85

90

95

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

100

105

110

<210> 119

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 119

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

1

5

10

15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Ile Lys Asp Asp

20

25

30

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

35

40

45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Ser Lys Phe

50

55

60

Gln Gly Arg Ala Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Asp

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

<210> 120

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 120

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

1

5

10

15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Ile Lys Asp Asp

20 25 30
Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

<210> 121

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 121

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

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

<210> 122

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 122

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

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Ile Lys Asp Asp

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Val Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Glu Tyr Ala Ser Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Thr Ser Asn Gly Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

100 105 110

<210> 123

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 123

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

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Ile Lys Asp Asp

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Val Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Glu Tyr Ala Ser Lys Phe

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

65 70 75 80
Gly Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Thr Thr Ser Asn Gly Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 124

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 124

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

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Ile Lys Asp Asp
20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Ser Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

<210> 125

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 125

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

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Ile Lys Asp Asp

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Ser Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Gln

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 126

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 126

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

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Ile Lys Asp Asp

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Ser Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85

90

95

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

100

105

110

<210> 127

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 127

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Ser Lys Phe

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Thr Thr Ser Asn Gly Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

100

105

110

<210> 128

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 128

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

1

5

10

15

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

20 25 30
Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

<210> 129

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 129

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

<210> 130

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 130

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

1 5 10 15

Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 131

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 131

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

1 5 10 15

Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60
Asp Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn

85 90 95
Leu Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 132

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 132

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

1 5 10 15

Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Ser His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 133

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 133

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

1 5 10 15

Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Ser His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 134

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 134

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

1 5 10 15

Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Ser His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85

90

95

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

100

105

110

<210> 135

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 135

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

1

5

10

15

Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Ser His Ser

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

<210> 136

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 136

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

1

5

10

15

Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Gly His Ser

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

<210> 137

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 137

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

<210> 138

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 138

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

1 5 10 15

Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Asp His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 139

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 139

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

1 5 10 15

Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Gly His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

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

65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn

85 90 95
Ile Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 140

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 140

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Gly His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Lys Ser Asn Gly Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn
85 90 95

Ile Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 141

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 141

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

1 5 10 15

Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Ser His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 142

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 142

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

1 5 10 15

Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Gly His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85

90

95

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

100

105

110

<210> 143

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 143

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

1

5

10

15

Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Gly His Ser

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

<210> 144

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 144

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

1

5

10

15

Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Gly His Ser

20 25 30
Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Gly Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

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

<210> 145

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 145

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

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

<210> 146

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 146

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

1 5 10 15

Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Gly His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 147

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 147

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

1 5 10 15

Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Gly His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

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

65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn

85 90 95
Leu Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 148

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 148

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Ser His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Gly Ser Asn Thr Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn
85 90 95

Ile Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 149

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 149

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

1 5 10 15

Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Asp His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 150

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 150

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

1 5 10 15

Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Ser His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85

90

95

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

100

105

110

<210> 151

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 151

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

1

5

10

15

Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Ser His Ser

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

<210> 152

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 152

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

1

5

10

15

Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Ser His Ser

20 25 30
Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

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

<210> 153

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 153

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

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

<210> 154

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 154

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

1 5 10 15

Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Gly His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 155

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 155

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

1 5 10 15

Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Gly His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

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

65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn

85 90 95
Ile Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 156

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 156

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Phe Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Gly His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Glu Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn
85 90 95

Gly Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 157

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 157

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

1 5 10 15

Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Ile His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 158

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 158

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

1 5 10 15

Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85

90

95

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

100

105

110

<210> 159

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 159

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

1

5

10

15

Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Ser His Ser

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

<210> 160

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 160

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

1

5

10

15

Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Ser His Ser

20 25 30
Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

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

<210> 161

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 161

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

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

<210> 162

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 162

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

1 5 10 15

Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Ser His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 163

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 163

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

1 5 10 15

Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Ser His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60
Asp Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn

85 90 95
Ile Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 164

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 164

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

1 5 10 15

Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Ser His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 165

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 165

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

1 5 10 15

Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Gly His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 166

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 166

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

1 5 10 15

Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Gly His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85

90

95

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

100

105

110

<210> 167

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 167

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

1

5

10

15

Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Ser His Ser

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

<210> 168

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 168

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

1

5

10

15

Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Gly His Ser

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

<210> 169

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 169

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

<210> 170

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 170

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

1 5 10 15

Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Ser His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

<210> 171

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 171

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

1 5 10 15

Glu Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Ser His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

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

65 70 75 80

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

 85 90 95

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

 100 105 110

<210> 172

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 172

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

1 5 10 15

<210> 173

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 173

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

1 5 10 15

<210> 174

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 174

Arg Ser Ser Lys Ser Gln Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr

1 5 10 15

<210> 175

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 175

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

1 5 10 15

<210> 176

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 176

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

1 5 10 15

<210> 177

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><

223> Synthesized

<400> 177

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

1 5 10 15

<210> 178

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 178

Arg Ser Ser Lys Ser Leu Glu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr

1 5 10 15

<210> 179

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 179

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

1 5 10 15

<210> 180

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 180

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

1 5 10 15

<210> 181

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 181

Arg Ser Ser Lys Ser Leu Ala His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Tyr

1 5 10 15

<210> 182

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 182

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

1 5 10 15

<210> 183

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 183

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

1 5 10 15

<210> 184

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 184

Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Glu Thr Tyr Leu Tyr

1 5 10 15

<210> 185

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 185

Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr

1 5 10 15

<210> 186

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><

223> Synthesized

<400> 186

Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Gly Thr Tyr Leu Tyr

1 5 10 15

<210> 187

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 187

Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Gln Thr Tyr Leu Tyr

1 5 10 15

<210> 188

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 188

Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Gly Tyr Leu Tyr

1 5 10 15

<210> 189

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 189

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

1 5 10 15

<210> 190

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 190

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

1 5 10 15

<210> 191

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 191

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

1 5 10 15

<210> 192

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 192

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

1 5 10 15

<210> 193

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 193

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

1 5 10 15

<210> 194

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 194

Gln Glu Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 195

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 195

Gln Asp Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 196

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 196

Gln Gly Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 197

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 197

Gln Met Ser Asn Arg Ala Ser

1 5

<210> 198

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 198

Gln Gly Ser Asn Gly Ala Ser

1 5

<210> 199

<211

> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 199

Gln Gly Ser Asn Thr Ala Ser

1 5

<210> 200

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 200

Gln Lys Ser Asn Arg Ala Ser

1 5

<210> 201

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 201

Gln Lys Ser Asn Gly Ala Ser

1 5

<210> 202

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 202

Gln Ile Ser Asn Arg Ala Ser

1 5

<210> 203

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 203

Gln Ile Ser Asn Gly Ala Ser

1 5

<210> 204

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 204

Gln Glu Ser Asn Arg Ala Ser

1 5

<210> 205

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 205

Gln Glu Ser Asn Gly Ala Ser

1 5

<210> 206

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 206

Gly Gln Asn Leu Glu Leu Pro Leu Thr

1 5

<210> 207

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 207

Ala Gln Asn Asp Glu Leu Pro Leu Thr

1 5

<210> 208

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 208

Ala Gln Asn Glu Glu Leu Pro Leu Thr

1 5

<210> 209

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 209

Ala Gln Asn Gly Glu Leu Pro Leu Thr

1 5

<210> 210

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 210

Ala Gln Asn Gln Glu Leu Pro Leu Thr

1 5

<210> 211

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 211

Ala Gln Asn Thr Glu Leu Pro Leu Thr

1 5

<210> 212

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 212

Ala Gln Asn Ile Glu Leu Pro Leu Thr

1 5

<210> 213

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 213

Ala Gln Asn Leu Gly Leu Pro Leu Thr

1 5

<210>

> 214

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 214

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Ser Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Met Thr Ala 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

Thr Thr Ser Asn Gly Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

100 105 110

<210> 215

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 215

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Ser Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Met Thr Ala 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

Thr Thr Ser Asn Gly Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

100 105 110

<210> 216

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 216

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 Lys Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60
Asp Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn

85 90 95
Leu Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 217

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 217

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 Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn
85 90 95

Leu Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 218

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 218

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met His Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Leu Val Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Ile Tyr Ala Glu Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala 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 Arg Ile Pro Leu Phe Gly Arg Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 219

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 219

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

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

Leu Gln Phe Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Thr Thr Ser Asn Gly Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

100

105

110

<210> 220

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 220

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

1

5

10

15

Gly

<210> 221

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 221

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

1

5

10

15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asp

20

25

30

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

35

40

45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Ala Tyr Ala Ser Lys Phe

50

55

60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala 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 Arg Ser Asn Gly Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 100 105 110

<210> 222

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 222

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

1 5 10 15
 Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asp

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

35 40 45
 Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Ala Tyr Ala Ser Lys Phe

50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala 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
 Thr Thr Ser Asn Gly Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

100 105 110

<210> 223

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 223

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 Lys Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30

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

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

<210> 224

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 224

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 Lys Ser Leu Leu His Ser

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

85 90 95
 Leu Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 225

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 225

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Ala Phe Asn Ile Lys Asp Asp

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Lys Tyr Ala Ser Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Thr Ser Asn Gly Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

100 105 110

<210> 226

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 226

Ala Phe Asn Ile Lys Asp Asp Tyr Met Asn

1 5 10

<210> 227

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 227

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

1 5 10 15

Gly

<210> 228

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 228

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

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Thr Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

Asn Arg Lys Thr Tyr Leu His Trp Leu Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Glu Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Thr

85 90 95

Thr His Phe Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 229

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 229

Thr Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Arg Lys Thr Tyr Leu His

1 5 10 15

<210> 230

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 230

Leu Val Ser Lys Leu Glu Ser

1 5

<210> 231

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 231

Leu Gln Thr Thr His Phe Pro Arg Thr

1 5

<210> 232

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 232

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

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Ala Phe Asn Ile Lys Asp Asp

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Lys Tyr Ala Ser Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Met Thr Ala 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

Thr Thr Ser Asn Gly Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Arg
100 105 110

<210> 233

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 233

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

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

<210> 234

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 234

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

Asn Arg Lys Thr Tyr Leu His Trp Leu Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Glu Ser Gly Val Pro
 50 55 60

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

<210> 235

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 235

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

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

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

<210> 236

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 236

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Ile Phe Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asp Tyr Asn Gly Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asn Val Phe Asp Gly Tyr Trp Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 237

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 237

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Val Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn
85 90 95

Leu Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 238

<211> 112

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 238

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Tyr Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ser
85 90 95

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

<210> 239

<211> 112

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 239

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30

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

Ile His Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 240

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 240

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

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

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

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

100 105 110

Ser Ser

<210> 241

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 241

Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr Gly Met Gly Val Gly

1 5 10

<210> 242

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 242

Asn Ile Trp Trp Asp Asp Ile Lys Tyr Tyr Asn Ala Ala Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 243

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 243

Asn Val Asp Tyr

1

<210> 244

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 244

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Gly Asn Thr Phe Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser

85 90 95

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

100 105 110

<210> 245

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 245

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Phe Leu His

1 5 10 15

<210> 246

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 246

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 247

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 247

Ser Gln Ser Thr Leu Val Pro Trp Thr

1 5

<210> 248

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 248

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

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Trp Leu Ala Asn Ile Trp Trp Asp Asp Ile Lys Tyr Tyr Asn Ala Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Ala Arg Asn Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val

100 105 110

Ser Leu

<210> 249

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 249

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

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Trp Leu Ala Asn Ile Trp Trp Asp Asp Ile Lys Tyr Tyr Asn Ala Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Ser Ser

<210> 250

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 250

Asp Val Val Met Thr Gln Thr 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 Val His Ser

20 25 30

Asn Gly Asn Thr Phe Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

Thr Leu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 251

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 251

Asp Val 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 Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Phe Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95

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

100 105 110

<210> 252

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 252

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

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

Thr Leu Thr Val Ser Ser
 115

<210> 253

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 253

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

Trp Leu Ala Arg Ile Asp Trp Asp Asp Asp Lys Phe Tyr Ser Thr Ser
 50 55 60
 Leu Lys Thr Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
 65 70 75 80
 Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr

85 90 95
Cys Ala Arg Leu Ala Val Ala Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Leu

115
<210> 254
<211> 113
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 254

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

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

Ser

<210> 255
<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial sequence
<220><223> Synthesized
<400> 255

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

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

<210> 256

<211> 112

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 256

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr 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 Ser
 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 Ile
 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 Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

	100	105	110

<210> 257

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 257

Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Ala

1	5	10

<210> 258

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 258

Trp Ile Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Ala

1	5	10

<210> 259

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 259

Ala Phe Asn Ile Lys Asp Asp

1	5

<210> 260

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 260

Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Lys

1	5	10

<210> 261

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 261

Trp Ile Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Lys

1 5 10

<210> 262

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 262

Lys Thr Tyr Leu His Trp Leu

1 5

<210> 263

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 263

Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Glu

1 5 10

<210> 264

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 264

Leu Gln Thr Thr His Phe Pro Arg

1 5

<210> 265

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 265

Thr Tyr Gly Met Gly Val Gly

1 5

<210> 266

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 266

Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr Gly Met

1 5

<210> 267

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 267

Trp Trp Asp Asp Ile

1 5

<210> 268

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 268

Asn Ile Trp Trp Asp Asp Ile Lys Tyr

1 5

<210> 269

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 269

Ser Thr Tyr Gly Met Gly Val Gly

1 5

<210> 270

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 270

Trp Leu Ala Asn Ile Trp Trp Asp Asp Ile Lys Tyr

1 5 10

<210> 271

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 271

Ala Arg Asn Val Asp

1 5

<210> 272

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 272

Asn Thr Phe Leu His Trp Tyr

1 5

<210> 273

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 273

Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe

1 5 10

<210> 274

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 274

Ser Gln Ser Thr Leu Val Pro Trp

1 5

<210> 275

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 275

Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr Gly Met Gly Val Ser

1 5 10

<210> 276

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 276

Ile Val Tyr Lys

1

<210> 277

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Synthesized

<400> 277

Glu Ile Val Tyr Lys Ser

1

5