



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0156021
(43) 공개일자 2023년11월13일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/2803 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7024374
(22) 출원일자(국제) 2022년02월28일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2023년07월17일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2022/078327
(87) 국제공개번호 WO 2022/188652
국제공개일자 2022년09월15일
- (30) 우선권주장
202110255430.8 2021년03월09일 중국(CN)

- (71) 출원인
쓰촨 케룬-바이오테크 바이오파마수티컬 컴퍼니
리미티드
중국 611138 쓰촨 원장 디스트릭트 청두 하이 샤
인더스트리얼 파크 신화 애비뉴 (섹션 2) 넘버
666
클러스 파마 인코포레이티드
미국 뉴저지 08540 프린스턴 프린스턴 포레스탈
센터 칼리지 로드 이스트 101 2에프
- (72) 발명자
티엔 하이준
미국 뉴저지 08540 프린스턴 프린스턴 포레스탈
센터 칼리지로드 이스트 101 2에프
첸 양더
미국 뉴저지 08540 프린스턴 프린스턴 포레스탈
센터 칼리지로드 이스트 101 2에프
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
리앤목특허법인

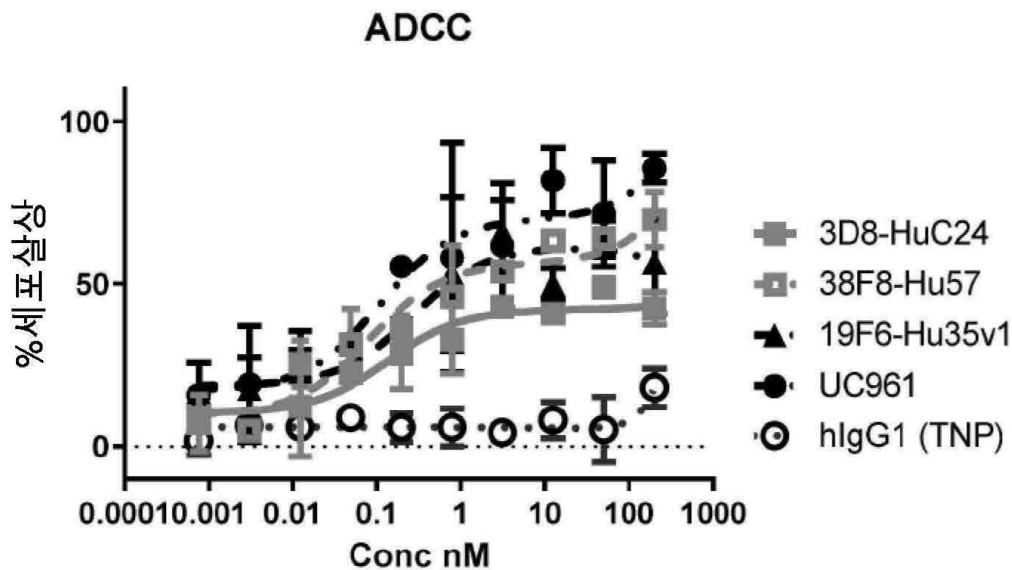
전체 청구항 수 : 총 32 항

(54) 발명의 명칭 ROR1 결합 단백질 및 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 질병 치료 분야에 관한 것으로, 구체적으로 본 발명은 항-ROR1의 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 이를 암호화하는 핵산 분자, 및 이의 제조 방법에 관한 것이다. 본 발명의 항-ROR1 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 ROR1에 대해 높은 특이성 및 높은 친화력을 가지며, ROR1에 효과적으로 결합하여 ROR1 발현 세포의 살상을 매개할 수 있다. 따라서 본 발명은 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 약학 조성물, 및 종양의 예방 및/또는 치료에 사용되는 약물 제조에서 이의 용도에 더 관한 것이다.

대표도 - 도5



(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)

C07K 2317/31 (2013.01)

C07K 2317/565 (2013.01)

C07K 2317/622 (2013.01)

C07K 2317/732 (2013.01)

C07K 2317/734 (2013.01)

C07K 2317/92 (2013.01)

(72) 발명자

창 잉-화

미국 뉴저지 08540 프린스턴 프린스턴 포레스탈 센터
컬리지로드 이스트 101 2에프

주 지치양

미국 뉴저지 08540 프린스턴 프린스턴 포레스탈 센터
컬리지로드 이스트 101 2에프

우 웬웨이

미국 뉴저지 08540 프린스턴 프린스턴 포레스탈 센터
컬리지로드 이스트 101 2에프

명세서

청구범위

청구항 1

ROR1에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 있어서,

상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기 상보성 결정 영역(CDRs)을 포함하고:

(a) SEQ ID NO: 1, 102 내지 106 중 어느 하나로 표시되는 중쇄 가변 영역(VH)에 함유된 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3; 및/또는

SEQ ID NO: 2, 107 내지 110 중 어느 하나로 표시되는 경쇄 가변 영역(VL)에 함유된 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3;

또는

(b) SEQ ID NO: 3, 84 내지 86 중 어느 하나로 표시되는 중쇄 가변 영역(VH)에 함유된 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3; 및/또는

SEQ ID NO: 4, 87 내지 101 중 어느 하나로 표시되는 경쇄 가변 영역(VL)에 함유된 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3;

또는

(c) SEQ ID NO: 5, 111 내지 115 중 어느 하나로 표시되는 중쇄 가변 영역(VH)에 함유된 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3; 및/또는

SEQ ID NO: 6, 107, 116 내지 118 중 어느 하나로 표시되는 경쇄 가변 영역(VL)에 함유된 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3;

또는

(d) 하기 중쇄 가변 영역(VH)에 함유된 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3, 및/또는 하기 경쇄 가변 영역(VL)에 함유된 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3 - 여기에서, 상기 중쇄 가변 영역(VH) 및/또는 경쇄 가변 영역(VL)은 (a) 내지 (c) 중 어느 하나에 따른 중쇄 가변 영역 및/또는 경쇄 가변 영역과 비교하여, 적어도 하나의 CDR에 돌연변이를 함유하고, 상기 돌연변이는 하나 이상의 아미노산의 치환, 결실 또는 부가(예를 들어 1개, 2개 또는 3개 아미노산의 치환, 결실 또는 부가)임 - ; 바람직하게는, 상기 치환은 보존적 치환이고;

바람직하게는, 상기 CDR은 Chothia, AbM, Kabat 또는 IMGT 넘버링 시스템에 따라 정의되고;

바람직하게는, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간 ROR1에 결합하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기를 포함하고:

(1) 하기 중쇄 가변 영역(VH) 및/또는 경쇄 가변 영역(VL) - 여기에서 CDR은 Chothia 넘버링 시스템에 따라 정의됨 - :

(a) 서열이 SEQ ID NO: 64로 표시되는 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 65로 표시되는 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47로 표시되는 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 48 내지 55 중 어느 하나로 표시되는 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 56 내지 58 중 어느 하나로 표시되는 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44로 표시되는 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(b) 서열이 SEQ ID NO: 31로 표시되는 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 32 내지 34 중 어느 하나로 표시되는 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20으로 표시되는 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 21 내지 23, 77 중 어느 하나로 표시되는 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 24 또는 25로 표시되는 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15로 표시되는 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(c) 서열이 SEQ ID NO: 82로 표시되는 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 83으로 표시되는 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 74로 표시되는 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 75 내지 77 중 어느 하나로 표시되는 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 24 또는 78로 표시되는 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15로 표시되는 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

(2) 하기 중쇄 가변 영역(VH) 및/또는 경쇄 가변 영역(VL) - 여기에서 CDR은 AbM 넘버링 시스템에 따라 정의됨 - :

(a) 서열이 SEQ ID NO: 45로 표시되는 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 46으로 표시되는 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47로 표시되는 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 48 내지 55 중 어느 하나로 표시되는 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 56 내지 58 중 어느 하나로 표시되는 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44로 표시되는 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(b) 서열이 SEQ ID NO: 16으로 표시되는 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 17 내지 19 중 어느 하나로 표시되는 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20으로 표시되는 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 21 내지 23, 77 중 어느 하나로 표시되는 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 24 또는 25로 표시되는 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15로 표시되는 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(c) 서열이 SEQ ID NO: 72로 표시되는 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 73으로 표시되는 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 74로 표시되는 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 75 내지 77 중 어느 하나로 표시되는 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 24 또는 78로 표시되는 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15로 표시되는 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(3) 하기 중쇄 가변 영역(VH) 및/또는 경쇄 가변 영역(VL) - 여기에서 CDR은 Kabat 넘버링 시스템에 따라 정의됨 - :

(a) 서열이 SEQ ID NO: 60으로 표시되는 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 61 내지 63 중 어느 하나로 표시되는 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47로 표시되는 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 48 내지 55 중 어느 하나로 표시되는 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 56 내지 58 중 어느 하나로 표시되는 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44로 표시되는 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(b) 서열이 SEQ ID NO: 27로 표시되는 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 28 내지 30 중 어느 하나로 표시되는 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20으로 표시되는 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 21 내지 23, 77 중 어느 하나로 표시되는 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 24 내지 25 중 어느 하나로 표시되는 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15로 표시되는 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(c) 서열이 SEQ ID NO: 79로 표시되는 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 80 또는 81로 표시되는 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 74로 표시되는 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 75 내지 77 중 어느 하나로 표시되는 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 24 또는 78로 표시되는

CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15로 표시되는 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(4) 하기 중쇄 가변 영역(VH) 및/또는 경쇄 가변 영역(VL) - 여기에서 CDR은 IMGT 넘버링 시스템에 따라 정의됨 - :

(a) 서열이 SEQ ID NO: 35로 표시되는 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 36으로 표시되는 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 37로 표시되는 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 38 내지 42 중 어느 하나로 표시되는 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 43로 표시되는 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44로 표시되는 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(b) 서열이 SEQ ID NO: 7로 표시되는 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 8 내지 10 중 어느 하나로 표시되는 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 11로 표시되는 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 12 또는 13으로 표시되는 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 14로 표시되는 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15로 표시되는 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(c) 서열이 SEQ ID NO: 66으로 표시되는 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 67로 표시되는 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 68로 표시되는 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 69 또는 70으로 표시되는 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 71로 표시되는 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15로 표시되는 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(5) 하기 중쇄 가변 영역(VH) 및/또는 경쇄 가변 영역(VL) - 여기에서, 상기 중쇄 가변 영역(VH) 및/또는 경쇄 가변 영역(VL)은 (1) 내지 (4) 중 (a) 내지 (c) 중 어느 하나에 따른 중쇄 가변 영역 및/또는 경쇄 가변 영역과 비교하여, 적어도 하나의 CDR에 돌연변이를 함유하고, 상기 돌연변이는 하나 이상의 아미노산의 치환, 결실 또는 부가(예를 들어 1개, 2개 또는 3개 아미노산의 치환, 결실 또는 부가)임 - ; 바람직하게는 상기 치환은 보존적 치환이고;

바람직하게는, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간 ROR1에 결합하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 3

청구항 1 또는 2에 있어서,

상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기를 포함하고:

(i) 하기 중쇄 가변 영역(VH) 및/또는 경쇄 가변 영역(VL) - 여기에서 CDR은 Chothia 넘버링 시스템에 따라 정의됨 - :

(1) 서열이 SEQ ID NO: 64인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 65인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 48인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 56인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(2) 서열이 SEQ ID NO: 64인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 65인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 48인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 57인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(3) 서열이 SEQ ID NO: 64인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 65인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 49인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 57인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(4) 서열이 SEQ ID NO: 64인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 65인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 50인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 58인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(5) 서열이 SEQ ID NO: 64인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 65인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 51인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 56인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(6) 서열이 SEQ ID NO: 64인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 65인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 52인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 56인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(7) 서열이 SEQ ID NO: 64인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 65인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 53인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 56인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(8) 서열이 SEQ ID NO: 64인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 65인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 54인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 56인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(9) 서열이 SEQ ID NO: 64인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 65인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 55인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 56인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(10) 서열이 SEQ ID NO: 31인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 32인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 21인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 24인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(11) 서열이 SEQ ID NO: 31인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 32인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 77인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 25인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(12) 서열이 SEQ ID NO: 31인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 32인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 22인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 25인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(13) 서열이 SEQ ID NO: 31인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 32인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 23인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 25인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(14) 서열이 SEQ ID NO: 31인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 33인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 77인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 25인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(15) 서열이 SEQ ID NO: 31인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 33인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 22인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 25인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(16) 서열이 SEQ ID NO: 31인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 33인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 23인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 25인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(17) 서열이 SEQ ID NO: 31인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 34인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 77인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 25인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(18) 서열이 SEQ ID NO: 31인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 34인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 22인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 25인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(19) 서열이 SEQ ID NO: 31인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 34인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 23인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 25인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(20) 서열이 SEQ ID NO: 82인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 83인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 74인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 75인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 24인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(21) 서열이 SEQ ID NO: 82인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 83인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 74인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 77인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 78인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(22) 서열이 SEQ ID NO: 82인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 83인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 74인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 76인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 78인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(ii) 하기 중쇄 가변 영역(VH) 및/또는 경쇄 가변 영역(VL) - 여기에서 CDR은 AbM 넘버링 시스템에 따라 정의됨 - :

(1) 서열이 SEQ ID NO: 45인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 46인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 48인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 56인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(2) 서열이 SEQ ID NO: 45인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 46인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 48인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 57인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(3) 서열이 SEQ ID NO: 45인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 46인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 49인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 57인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(4) 서열이 SEQ ID NO: 45인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 46인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 50인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 58인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을

포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(5) 서열이 SEQ ID NO: 45인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 46인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 51인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 56인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(6) 서열이 SEQ ID NO: 45인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 46인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 52인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 56인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(7) 서열이 SEQ ID NO: 45인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 46인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 53인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 56인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(8) 서열이 SEQ ID NO: 45인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 46인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 54인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 56인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(9) 서열이 SEQ ID NO: 45인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 46인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 55인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 56인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(10) 서열이 SEQ ID NO: 16인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 17인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 21인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 24인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(11) 서열이 SEQ ID NO: 16인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 17인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 77인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 25인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(12) 서열이 SEQ ID NO: 16인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 17인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 22인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 25인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을

포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(13) 서열이 SEQ ID NO: 16인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 17인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 23인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 25인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(14) 서열이 SEQ ID NO: 16인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 18인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 77인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 25인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(15) 서열이 SEQ ID NO: 16인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 18인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 22인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 25인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(16) 서열이 SEQ ID NO: 16인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 18인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 23인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 25인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(17) 서열이 SEQ ID NO: 16인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 19인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 77인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 25인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(18) 서열이 SEQ ID NO: 16인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 19인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 22인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 25인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(19) 서열이 SEQ ID NO: 16인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 19인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 23인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 25인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(20) 서열이 SEQ ID NO: 72인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 73인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 74인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 75인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 24인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을

포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(21) 서열이 SEQ ID NO: 72인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 73인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 74인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 77인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 78인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(22) 서열이 SEQ ID NO: 72인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 73인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 74인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 76인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 78인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(iii) 하기 중쇄 가변 영역(VH) 및/또는 경쇄 가변 영역(VL) - 여기에서 CDR은 Kabat 넘버링 시스템에 따라 정의됨 - :

(1) 서열이 SEQ ID NO: 60인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 61인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 48인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 56인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(2) 서열이 SEQ ID NO: 60인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 62인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 48인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 56인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(3) 서열이 SEQ ID NO: 60인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 62인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 48인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 57인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(4) 서열이 SEQ ID NO: 60인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 62인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 49인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 57인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(5) 서열이 SEQ ID NO: 60인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 62인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 50인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 58인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(6) 서열이 SEQ ID NO: 60인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 62인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개

CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 51인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 56인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(7) 서열이 SEQ ID NO: 60인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 63인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 48인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 56인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(8) 서열이 SEQ ID NO: 60인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 63인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 48인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 57인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(9) 서열이 SEQ ID NO: 60인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 63인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 49인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 57인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(10) 서열이 SEQ ID NO: 60인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 63인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 50인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 58인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(11) 서열이 SEQ ID NO: 60인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 63인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 51인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 56인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(12) 서열이 SEQ ID NO: 60인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 61인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 48인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 57인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(13) 서열이 SEQ ID NO: 60인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 61인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 49인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 57인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(14) 서열이 SEQ ID NO: 60인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 61인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개

CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 50인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 58인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(15) 서열이 SEQ ID NO: 60인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 61인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 51인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 56인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(16) 서열이 SEQ ID NO: 60인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 61인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 52인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 56인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(17) 서열이 SEQ ID NO: 60인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 61인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 53인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 56인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(18) 서열이 SEQ ID NO: 60인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 61인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 54인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 56인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(19) 서열이 SEQ ID NO: 60인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 61인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 55인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 56인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(20) 서열이 SEQ ID NO: 27인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 28인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 21인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 24인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(21) 서열이 SEQ ID NO: 27인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 28인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 77인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 25인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(22) 서열이 SEQ ID NO: 27인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 28인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개

CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 22인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 25인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(23) 서열이 SEQ ID NO: 27인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 28인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 23인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 25인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(24) 서열이 SEQ ID NO: 27인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 29인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 77인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 25인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(25) 서열이 SEQ ID NO: 27인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 29인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 22인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 25인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(26) 서열이 SEQ ID NO: 27인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 29인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 23인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 25인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(27) 서열이 SEQ ID NO: 27인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 30인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 77인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 25인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(28) 서열이 SEQ ID NO: 27인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 30인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 22인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 25인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(29) 서열이 SEQ ID NO: 27인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 30인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 23인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 25인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(30) 서열이 SEQ ID NO: 79인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 80인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 74인 CDR-H3의 3개

CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 75인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 24인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(31) 서열이 SEQ ID NO: 79인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 81인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 74인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 77인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 78인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(32) 서열이 SEQ ID NO: 79인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 81인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 74인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 76인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 78인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(33) 서열이 SEQ ID NO: 79인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 80인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 74인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 77인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 78인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(34) 서열이 SEQ ID NO: 79인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 80인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 74인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 76인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 78인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(iv) 하기 중쇄 가변 영역(VH) 및/또는 경쇄 가변 영역(VL) - 여기에서 CDR은 IMGT 넘버링 시스템에 따라 정의 됨 - :

(1) 서열이 SEQ ID NO: 35인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 36인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 37인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 38인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 43인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(2) 서열이 SEQ ID NO: 35인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 36인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 37인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 39인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 43인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(3) 서열이 SEQ ID NO: 35인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 36인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 37인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 40인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 43인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(4) 서열이 SEQ ID NO: 35인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 36인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 37인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 41인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 43인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(5) 서열이 SEQ ID NO: 35인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 36인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 37인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 42인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 43인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(6) 서열이 SEQ ID NO: 7인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 8인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 11인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 12인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 14인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(7) 서열이 SEQ ID NO: 7인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 8인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 11인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 13인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 14인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(8) 서열이 SEQ ID NO: 7인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 9인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 11인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 12인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 14인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(9) 서열이 SEQ ID NO: 7인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 9인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 11인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 13인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 14인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(10) 서열이 SEQ ID NO: 7인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 10인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 11인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 12인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 14인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(11) 서열이 SEQ ID NO: 7인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 10인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 11인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 13인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 14인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(12) 서열이 SEQ ID NO: 66인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 67인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 68인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 69인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 71인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(13) 서열이 SEQ ID NO: 66인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 67인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 68인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는

서열이 SEQ ID NO: 70인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 71인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

또는

(v) 하기 중쇄 가변 영역(VH) 및/또는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고, 여기에서, 상기 중쇄 가변 영역(VH) 및/또는 경쇄 가변 영역(VL)은 (i) 내지 (iv) 중 어느 하나에 따른 CDR 영역과 비교하여, 적어도 하나의 CDR에 돌연변이가 포함되고, 상기 돌연변이는 하나 이상의 아미노산의 치환, 결실 또는 부가(예를 들어 1개, 2개 또는 3개 아미노산의 치환, 결실 또는 부가)이고, 바람직하게는 상기 치환은 보존적 치환이고,

바람직하게는, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간 ROR1에 결합하는, 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 4

청구항 1 내지 3 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은,

(a) SEQ ID NOs: 1, 102 내지 106 중 어느 하나로 표시되는 VH 서열 또는 이의 변이체, 및/또는, SEQ ID NOs: 2, 107 내지 110 중 어느 하나로 표시되는 VL 서열 또는 이의 변이체;

(b) SEQ ID NOs: 3, 84 내지 86 중 어느 하나로 표시되는 VH 서열 또는 이의 변이체, 및/또는, SEQ ID NOs: 4, 87 내지 101 중 어느 하나로 표시되는 VL 서열 또는 이의 변이체; 및

(c) SEQ ID NOs: 5, 111 내지 115 중 어느 하나로 표시되는 VH 서열 또는 이의 변이체, 및/또는, SEQ ID NOs: 6, 107, 116 내지 118 중 어느 하나로 표시되는 VL 서열 또는 이의 변이체로 이루어진 군으로부터 선택되는 중쇄 가변 영역(VH) 및/또는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고,

여기에서, 상기 변이체는 그 변이체가 유래된 서열과 비교하여 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖거나, 상기 변이체는 그 변이체가 유래된 서열과 비교하여 하나 이상의 아미노산의 치환, 결실 또는 부가(예를 들어 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 아미노산의 치환, 결실 또는 부가)를 갖고, 바람직하게는, 상기 치환은 보존적 치환인 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 5

청구항 1 내지 4 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 중쇄 가변 영역(VH) 및/또는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하고:

(1) SEQ ID NO: 1로 표시되는 서열의 VH 또는 이의 변이체 및 SEQ ID NO: 2로 표시되는 서열의 VL 또는 이의 변이체;

(2) SEQ ID NO: 3으로 표시되는 서열의 VH 또는 이의 변이체 및 SEQ ID NO: 4로 표시되는 서열의 VL 또는 이의 변이체;

- [illegible]

(66) SEQ ID NO: 115로 표시되는 서열의 VH 또는 이의 변이체 및 SEQ ID NO: 116으로 표시되는 서열의 VL 또는 이의 변이체;

(67) SEQ ID NO: 115로 표시되는 서열의 VH 또는 이의 변이체 및 SEQ ID NO: 117로 표시되는 서열의 VL 또는 이의 변이체; 및

(68) SEQ ID NO: 115로 표시되는 서열의 VH 또는 이의 변이체 및 SEQ ID NO: 118로 표시되는 서열의 VL 또는 이의 변이체;

여기에서, 상기 변이체는 그 변이체가 유래된 서열과 비교하여 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 갖거나, 상기 변이체는 그 변이체가 유래된 서열과 비교하여 하나 이상의 아미노산의 치환, 결실 또는 부가(예를 들어 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 아미노산의 치환, 결실 또는 부가)를 갖고, 바람직하게는, 상기 치환은 보존적 치환인 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 6

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 무린 항체, 키메라 항체 또는 인간화 항체인 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 7

청구항 1 내지 6 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은,

(a) 인간 면역글로불린의 중쇄 불변 영역(CH) 또는 이의 변이체 - 상기 변이체는 그 변이체가 유래된 야생형 서열과 비교하여 하나 이상의 아미노산의 치환, 결실 또는 부가(예를 들어, 최대 20개, 최대 15개, 최대 10개, 또는 최대 5개 아미노산의 치환, 결실 또는 부가; 예를 들어 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 아미노산의 치환, 결실 또는 부가)를 가짐 - ; 및

(b) 인간 면역글로불린의 경쇄 불변 영역(CL) 또는 이의 변이체 - 상기 변이체는 그 변이체가 유래된 야생형 서열과 비교하여 하나 이상의 아미노산의 치환, 결실 또는 부가(예를 들어, 최대 20개, 최대 15개, 최대 10개, 또는 최대 5개 아미노산의 치환, 결실 또는 부가; 예를 들어 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 아미노산의 치환, 결실 또는 부가)를 가짐 - ;를 포함하고,

바람직하게는, 상기 중쇄 불변 영역은 IgG 중쇄 불변 영역이고, 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 중쇄 불변 영역이고,

바람직하게는, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기로부터 선택되는 중쇄 불변 영역을 포함하고:

(1) 인간 IgG1 중쇄 불변 영역; 및

(2) 인간 IgG4 중쇄 불변 영역;

바람직하게는, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO: 119로 표시되는 중쇄 불변 영역(CH) 또는 이의 변이체를 포함하고, 상기 변이체는 SEQ ID NO 119와 비교하여 최대 20개 아미노산의 보존적 치환(예를 들어 최대 15개, 최대 10개, 또는 최대 5개 아미노산의 보존적 치환, 예를 들어 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 아미노산의 보존적 치환)을 갖고,

바람직하게는, 상기 경쇄 불변 영역은 κ 경쇄 불변 영역이고,

바람직하게는, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO: 120으로 표시되는 경쇄 불변 영역(CL) 또는 이의 변이체를 포함하고, 상기 변이체는 SEQ ID NO 120과 비교하여 최대 20개 아미노산의 보존적 치환(예를 들어 최대 15개, 최대 10개, 또는 최대 5개 아미노산의 보존적 치환, 예를 들어 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 아

미노산의 보존적 치환)을 갖고,

보다 바람직하게는, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 SEQ ID NO: 119로 표시되는 중쇄 불변 영역(CH) 및 SEQ ID NO 120으로 표시되는 경쇄 불변 영역(CL)을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 8

청구항 1 내지 7 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체는,

- (1) SEQ ID NO: 1로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 119로 표시되는 중쇄 불변 영역(CH)을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 2로 표시되는 서열의 VL과 SEQ ID NO: 120으로 표시되는 경쇄 불변 영역(CL)을 포함하는 경쇄;
- (2) SEQ ID NO: 3으로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 119로 표시되는 중쇄 불변 영역(CH)을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 4로 표시되는 서열의 VL과 SEQ ID NO: 120으로 표시되는 경쇄 불변 영역(CL)을 포함하는 경쇄;
- (3) SEQ ID NO: 5로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 119로 표시되는 중쇄 불변 영역(CH)을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 6으로 표시되는 서열의 VL과 SEQ ID NO: 120으로 표시되는 경쇄 불변 영역(CL)을 포함하는 경쇄;
- (4) SEQ ID NO: 84로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 119로 표시되는 중쇄 불변 영역(CH)을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 87로 표시되는 서열의 VL과 SEQ ID NO: 120으로 표시되는 경쇄 불변 영역(CL)을 포함하는 경쇄;
- (5) SEQ ID NO: 84로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 119로 표시되는 중쇄 불변 영역(CH)을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 88로 표시되는 서열의 VL과 SEQ ID NO: 120으로 표시되는 경쇄 불변 영역(CL)을 포함하는 경쇄;
- (6) SEQ ID NO: 84로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 119로 표시되는 중쇄 불변 영역(CH)을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 89로 표시되는 서열의 VL과 SEQ ID NO: 120으로 표시되는 경쇄 불변 영역(CL)을 포함하는 경쇄;
- (7) SEQ ID NO: 84로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 119로 표시되는 중쇄 불변 영역(CH)을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 90으로 표시되는 서열의 VL과 SEQ ID NO: 120으로 표시되는 경쇄 불변 영역(CL)을 포함하는 경쇄;
- (8) SEQ ID NO: 84로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 119로 표시되는 중쇄 불변 영역(CH)을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 91로 표시되는 서열의 VL과 SEQ ID NO: 120으로 표시되는 경쇄 불변 영역(CL)을 포함하는 경쇄;
- (9) SEQ ID NO: 85로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 119로 표시되는 중쇄 불변 영역(CH)을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 87로 표시되는 서열의 VL과 SEQ ID NO: 120으로 표시되는 경쇄 불변 영역(CL)을 포함하는 경쇄;
- (10) SEQ ID NO: 85로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 119로 표시되는 중쇄 불변 영역(CH)을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 88로 표시되는 서열의 VL과 SEQ ID NO: 120으로 표시되는 경쇄 불변 영역(CL)을 포함하는 경쇄;
- (11) SEQ ID NO: 85로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 119로 표시되는 중쇄 불변 영역(CH)을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 92로 표시되는 서열의 VL과 SEQ ID NO: 120으로 표시되는 경쇄 불변 영역(CL)을 포함하는 경쇄;
- (12) SEQ ID NO: 85로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 119로 표시되는 중쇄 불변 영역(CH)을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 90으로 표시되는 서열의 VL과 SEQ ID NO: 120으로 표시되는 경쇄 불변 영역(CL)을 포함하는 경쇄;
- (13) SEQ ID NO: 85로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 119로 표시되는 중쇄 불변 영역(CH)을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 91로 표시되는 서열의 VL과 SEQ ID NO: 120으로 표시되는 경쇄 불변 영역(CL)을 포함하는 경쇄;
- (14) SEQ ID NO: 86으로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 119로 표시되는 중쇄 불변 영역(CH)을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 87로 표시되는 서열의 VL과 SEQ ID NO: 120으로 표시되는 경쇄 불변 영역(CL)을 포함하는 경쇄;
- (15) SEQ ID NO: 86으로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 119로 표시되는 중쇄 불변 영역(CH)을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 88로 표시되는 서열의 VL과 SEQ ID NO: 120으로 표시되는 경쇄 불변 영역(CL)을 포함하는 경쇄;
- (16) SEQ ID NO: 86으로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 119로 표시되는 중쇄 불변 영역(CH)을 포함하는 중

쇄, 및 SEQ ID NO: 118로 표시되는 서열의 VL과 SEQ ID NO: 120으로 표시되는 경쇄 불변 영역(CL)을 포함하는 경쇄;

(61) SEQ ID NO: 114로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 119로 표시되는 중쇄 불변 영역(CH)을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 107로 표시되는 서열의 VL과 SEQ ID NO: 120으로 표시되는 경쇄 불변 영역(CL)을 포함하는 경쇄;

(62) SEQ ID NO: 114로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 119로 표시되는 중쇄 불변 영역(CH)을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 116으로 표시되는 서열의 VL과 SEQ ID NO: 120으로 표시되는 경쇄 불변 영역(CL)을 포함하는 경쇄;

(63) SEQ ID NO: 114로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 119로 표시되는 중쇄 불변 영역(CH)을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 117로 표시되는 서열의 VL과 SEQ ID NO: 120으로 표시되는 경쇄 불변 영역(CL)을 포함하는 경쇄;

(64) SEQ ID NO: 114로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 119로 표시되는 중쇄 불변 영역(CH)을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 118로 표시되는 서열의 VL과 SEQ ID NO: 120으로 표시되는 경쇄 불변 영역(CL)을 포함하는 경쇄;

(65) SEQ ID NO: 115로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 119로 표시되는 중쇄 불변 영역(CH)을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 107로 표시되는 서열의 VL과 SEQ ID NO: 120으로 표시되는 경쇄 불변 영역(CL)을 포함하는 경쇄;

(66) SEQ ID NO: 115로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 119로 표시되는 중쇄 불변 영역(CH)을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 116으로 표시되는 서열의 VL과 SEQ ID NO: 120으로 표시되는 경쇄 불변 영역(CL)을 포함하는 경쇄;

(67) SEQ ID NO: 115로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 119로 표시되는 중쇄 불변 영역(CH)을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 117로 표시되는 서열의 VL과 SEQ ID NO: 120으로 표시되는 경쇄 불변 영역(CL)을 포함하는 경쇄; 및

(68) SEQ ID NO: 115로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 119로 표시되는 중쇄 불변 영역(CH)을 포함하는 중쇄, 및 SEQ ID NO: 118로 표시되는 서열의 VL과 SEQ ID NO: 120으로 표시되는 경쇄 불변 영역(CL)을 포함하는 경쇄 중 어느 하나로 이루어진 군을 포함하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 9

청구항 1 내지 8 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 ScFv, Fab, Fab', (Fab')₂, Fv 단편, 이황화 결합 Fv(dsFv), 디아바디, 이중특이성 항체 및 다중특이성 항체로 이루어진 군으로부터 선택되는 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 10

청구항 1 내지 9 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편에는 표지가 있고, 바람직하게는, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 효소(예를 들어 서양고추냉이 퍼옥시다제), 방사성 핵종, 형광 염료, 발광 물질(예를 들어 화학 발광 물질) 또는 비오틴과 같이 검출 가능한 표지가 있는 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 11

청구항 1 내지 10 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은,

약 500nM 미만, 예를 들어 약 100nM, 10nM, 1nM, 0.9nM, 0.8nM, 0.7nM, 0.6nM, 0.5nM, 0.4nM, 0.3nM, 0.2nM, 0.1nM 미만의 EC50으로 ROR1(예를 들어, 인간 ROR1)에 결합하는 특징 - 바람직하게는, 상기 EC50은 유세포 분석 기술 또는 세포 기반의 경쟁적 ELISA 기술을 통해 측정함 - ; 및/또는

약 100nM 미만, 예를 들어 약 50nM, 40nM, 30nM, 20nM, 10nM, 1nM, 0.1nM 미만의 KD로 ROR1(예를 들어, 인간 ROR1)에 결합하는 특징 - 바람직하게는, 상기 KD는 바이오층 간섭 기술(BLI)을 통해 측정됨 - ;으로부터 선택되는 특징을 갖고,

바람직하게는, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 ROR2(예를 들어, 인간 ROR2)에 결합하지 않고,

바람직하게는, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 ADCC 및/또는 CDC 활성을 갖고,

보다 바람직하게는, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 강화된 ADCC 및/또는 CDC 활성을 갖는 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 12

분리된 핵산 분자에 있어서,

청구항 1 내지 11 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 이의 중쇄 및/또는 경쇄, 또는 이의 중쇄 가변 영역 및/또는 경쇄 가변 영역을 암호화하고,

바람직하게는, 상기 암호화된 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 이의 중쇄 및/또는 경쇄, 또는 이의 중쇄 가변 영역 및/또는 경쇄 가변 영역은 청구항 1 내지 5 중 어느 한 항으로 정의되는 중쇄 가변 영역 및/또는 경쇄 가변 영역을 포함하는 분리된 핵산 분자.

청구항 13

청구항 12에 있어서,

항체 중쇄 가변 영역을 암호화하는 핵산 분자, 및/또는 항체 경쇄 가변 영역을 암호화하는 핵산 분자를 포함하고, 여기에서,

상기 항체 중쇄 가변 영역을 암호화하는 핵산 분자는,

(a) SEQ ID NO: 121, 123, 125, 127 내지 129, 145 내지 149, 154 내지 158로 표시되는 뉴클레오타이드 서열, 또는

(b) (a)에 따른 뉴클레오타이드 서열과 기본적으로 동일한 서열(예를 들어, (a)에 따른 뉴클레오타이드 서열과 비교하여, 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 이상의 서열 동일성을 갖거나, 하나 이상의 뉴클레오타이드 치환의 서열을 가짐), 또는

(c) (a)에 따른 뉴클레오타이드 서열과의 차이가 3, 6, 15, 30 또는 45개 뉴클레오타이드인 서열로부터 선택된 서열을 가지며, 및/또는,

상기 항체 경쇄 가변 영역을 암호화하는 핵산 분자는,

(d) SEQ ID NO: 122, 124, 126, 130 내지 144, 150 내지 153, 159 내지 161로 표시되는 뉴클레오타이드 서열, 또는

(e) (d)에 따른 뉴클레오타이드 서열과 기본적으로 동일한 서열(예를 들어, (d)에 따른 뉴클레오타이드 서열과 비교하여, 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 이상의 서열 동일성을 갖거나, 하나 이상의 뉴클레오타이드 치환의 서열을 가짐), 또는

(f) (d)에 따른 뉴클레오타이드 서열과의 차이가 3, 6, 15, 30 또는 45개 뉴클레오타이드인 서열로부터 선택된 서열을 갖는 분리된 핵산 분자.

청구항 14

청구항 12 또는 13에 있어서,

항체 중쇄 불변 영역을 암호화하는 핵산 분자, 및/또는 항체 경쇄 불변 영역을 암호화하는 핵산 분자를 포함하고, 여기에서,

상기 항체 중쇄 불변 영역을 암호화하는 핵산 분자는,

(a) SEQ ID NO: 59로 표시되는 뉴클레오티드 서열, 또는

(b) (a)에 따른 뉴클레오티드 서열과 기본적으로 동일한 서열(예를 들어, (a)에 따른 뉴클레오티드 서열과 비교하여, 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 이상의 서열 동일성을 갖거나, 하나 이상의 뉴클레오티드 치환의 서열을 가짐), 또는

(c) (a)에 따른 뉴클레오티드 서열과의 차이가 3, 6, 15, 30 또는 45개 뉴클레오티드인 서열로부터 선택된 서열을 가지며, 및/또는,

상기 항체 경쇄 불변 영역을 암호화하는 핵산 분자는,

(d) SEQ ID NO: 26으로 표시되는 뉴클레오티드 서열, 또는

(e) (d)에 따른 뉴클레오티드 서열과 기본적으로 동일한 서열(예를 들어, (d)에 따른 뉴클레오티드 서열과 비교하여, 적어도 약 85%, 90%, 95%, 99% 이상의 서열 동일성을 갖거나, 하나 이상의 뉴클레오티드 치환의 서열을 가짐), 또는

(f) (d)에 따른 뉴클레오티드 서열과의 차이가 3, 6, 15, 30 또는 45개 뉴클레오티드인 서열로부터 선택된 서열을 갖는 분리된 핵산 분자.

청구항 15

청구항 12 내지 14 중 어느 한 항에 따른 핵산 분자를 포함하는 벡터에 있어서,

바람직하게는, 상기 벡터는 클로닝 벡터 또는 발현 벡터인 벡터.

청구항 16

청구항 12 내지 14 중 어느 한 항에 따른 핵산 분자 또는 청구항 15에 따른 벡터를 포함하는 숙주 세포.

청구항 17

청구항 1 내지 11 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 제조 방법에 있어서,

상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 발현이 허용되는 조건 하에서, 제16항에 따른 숙주 세포를 배양하는 단계, 및 배양된 숙주 세포 배양물로부터 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 회수하는 단계를 포함하는 제조 방법.

청구항 18

항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 접합 모이어티를 포함하는 접합체에 있어서,

상기 항체는 청구항 1 내지 11 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편인 접합체.

청구항 19

청구항 18에 있어서,

상기 접합 모이어티는 검출 가능한 표지 또는 제2의 생물학적 기능성 단편으로부터 선택되고,

바람직하게는, 상기 검출 가능한 표지는 방사성 동위원소, 형광 물질, 발광 물질, 유색 물질, 효소 중 어느 하나 또는 이의 임의 조합으로부터 선택되고,

바람직하게는, 상기 제2의 생물학적 기능성 단편은 결합 활성을 갖는 폴리펩티드, 단백질, 수용체 또는 리간드, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 핵종, 핵산 및 소분자 독소 중 어느의 하나 또는 이의 임의 조합으로부터 선택되는 접합체.

청구항 20

청구항 1 내지 11 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예를 들어, ScFv), 막형단 도메인, 및 하나 이상의 세포내 T 세포 신호전달 도메인을 포함하는 키메라 항원 수용체.

청구항 21

다중특이성 항체에 있어서,

상기 항체는 제1 항체 또는 이의 단편과 기타 항체 또는 이의 단편 또는 항체 유사체가 접합에 의해 형성된 것이며, 각 항체 또는 이의 단편 또는 항체 유사체는 원래의 결합 특이성을 유지하고, 상기 제1 항체 또는 이의 단편은 청구항 1 내지 11 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편이고, 바람직하게는, 상기 다중특이성 항체는 이중특이성 항체 또는 삼중특이성 항체 또는 사중특이성 항체인 다중특이성 항체.

청구항 22

약학 조성물에 있어서,

청구항 1 내지 11 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 청구항 15에 따른 벡터, 또는 청구항 16에 따른 숙주 세포, 또는 청구항 18 또는 19에 따른 접합체, 또는 청구항 20에 따른 키메라 항원 수용체, 또는 청구항 21에 따른 다중특이성 항체, 및 약학적으로 허용 가능한 담체 및/또는 부형제를 함유하고,

바람직하게는, 약학 조성물은 추가적인 약학적 활성제를 더 포함하고,

보다 바람직하게는, 상기 추가적인 약학적 활성제는 항종양 활성을 갖는 약물이고,

보다 바람직하게는, 상기 추가적인 약학적 활성제는 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 억제제, 면역 체크포인트 억제제, B 세포 항원 억제제, BTK 억제제 및 화학 요법 약물 중 하나 이상으로부터 선택되고,

보다 바람직하게는, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 상기 추가적인 약학적 활성제는 분리된 성분으로 또는 동일한 조성물의 성분으로 사용되고,

보다 바람직하게는, 상기 추가적인 약학적 활성제는 항-PD1/PD-L1 항체, 항-CD20 항체 및 항-EGFR 항체 중 하나 이상으로부터 선택되는 약학 조성물.

청구항 23

청구항 22에 있어서,

상기 약학 조성물의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 피험자에서,

(a) 종양 아포토시스 유도;

(b) 종양 세포 성장, 증식, 분화, 및/또는 혈관 생성 억제;

- (c) 보체 의존성 세포독성 활성 유도 및/또는 증가;
- (d) 항체 의존성 세포독성 활성 유도 및/또는 증가;
- (e) ROR1의 발현과 활성화 억제;
- (f) ROR1 매개의 세포 신호전달 억제;
- (g) ROR1 매개의 질환/증상 예방 및/또는 치료; 또는
- (h) (a) 내지 (g)의 임의 조합에 사용되는 약학 조성물.

청구항 24

청구항 1 내지 11 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 청구항 15에 따른 벡터, 또는 청구항 16에 따른 숙주 세포, 또는 청구항 18 또는 19에 따른 접합체, 또는 청구항 20에 따른 키메라 항원 수용체, 또는 청구항 21에 따른 다중특이성 항체, 또는 청구항 22 내지 23 중 어느 한 항에 따른 약학 조성물, 및 선택적 사용 설명서를 포함하는 진단성 또는 치료성 키트.

청구항 25

종양 예방 및/또는 치료 및/또는 보조용 약물 제조에서 청구항 1 내지 11 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 청구항 15에 따른 벡터, 또는 청구항 16에 따른 숙주 세포, 또는 청구항 18 또는 19에 따른 접합체, 또는 청구항 20에 따른 키메라 항원 수용체, 또는 청구항 21에 따른 다중특이성 항체, 또는 청구항 22 내지 23 중 어느 한 항에 따른 약학 조성물의 용도에 있어서,

바람직하게는, 청구항 1 내지 11 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 청구항 15에 따른 벡터, 또는 청구항 16에 따른 숙주 세포, 또는 청구항 18 또는 19에 따른 접합체, 또는 청구항 20에 따른 키메라 항원 수용체, 또는 청구항 21에 따른 다중특이성 항체는, 추가적인 약학적 활성제와 분리, 병용, 동시적 또는 순차적으로 투여하고,

보다 바람직하게는, 상기 추가적인 약학적 활성제는 항종양 활성을 갖는 약물이고,

보다 바람직하게는, 상기 추가적인 약학적 활성제는 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 억제제, 면역 체크포인트 억제제, B 세포 항원 억제제, BTK 억제제 및 화학 요법 약물 중 하나 이상으로부터 선택되고,

보다 바람직하게는, 상기 추가적인 약학적 활성제는 항-PD1/PD-L1 항체, 항-CD20 항체 및 항-EGFR 항체 중 하나 이상으로부터 선택되는 용도.

청구항 26

약물 제조에서 청구항 1 내지 11 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 청구항 15에 따른 벡터, 또는 청구항 16에 따른 숙주 세포, 또는 청구항 18 또는 19에 따른 접합체, 또는 청구항 20에 따른 키메라 항원 수용체, 또는 청구항 21에 따른 다중특이성 항체, 또는 청구항 22 내지 23 중 어느 한 항에 따른 약학 조성물의 용도에 있어서,

상기 약물은,

- (a) 종양 세포 아포토시스 유도;
- (b) 종양 세포 성장, 증식, 분화, 및/또는 혈관 생성 억제;
- (c) 보체 의존성 세포독성 활성 유도 및/또는 증가;
- (d) 항체 의존성 세포독성 활성 유도 및/또는 증가;
- (e) ROR1의 발현과 활성화 억제;

- (f) ROR1 매개의 세포 신호전달 억제;
- (g) ROR1 매개의 질환/증상 예방 및/또는 치료; 또는
- (h) (a) 내지 (g)의 임의 조합에 사용되는 용도.

청구항 27

청구항 25 또는 26에 있어서,
상기 종양은 ROR1 양성 종양이고,
바람직하게는, 상기 종양은 림프종, 유방암, 결장직장암, 난소암, 폐암 및/또는 췌장암으로부터 선택되는 용도.

청구항 28

피험자에서 종양을 예방 및/또는 치료, 및/또는 종양 진행을 지연, 및/또는 종양 재발을 감소 또는 억제하는 방법에 있어서,
상기 방법은 이를 필요로 하는 피험자에게 청구항 22 내지 23 중 어느 한 항에 따른 약학 조성물로 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 29

청구항 28에 있어서,
상기 피험자에게 제2 요법을 적용하는 단계를 더 포함하고, 상기 제2 요법은 수술, 화학 요법, 방사선 요법, 면역 요법, 유전자 요법, DNA 요법, RNA 요법, 나노 요법, 바이러스 요법, 보조 요법 및 이의 임의 조합으로부터 선택되고,
선택적으로, 상기 제2 요법은 청구항 28에 따른 방법과 분리, 병용, 동시적 또는 순차적으로 적용할 수 있는 방법.

청구항 30

청구항 28 또는 29에 있어서,
상기 종양은 ROR1 양성 종양이고,
바람직하게는, 상기 종양은 림프종, 유방암, 결장직장암, 난소암, 폐암 및/또는 췌장암으로부터 선택되는 방법.

청구항 31

샘플에서 ROR1 존재 또는 이의 수준을 검출하는 방법에 있어서,
상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 ROR1 간의 복합체 형성을 허용하는 조건 하에서, 상기 샘플과 청구항 1 내지 11 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 접촉시키는 단계, 및 상기 복합체의 형성을 검출하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 32

진단성 키트 제조에서 청구항 1 내지 11 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 청구항 18 또는 19에 따른 접합체, 청구항 20에 따른 다중특이성 항체의 용도에 있어서,

상기 키트는 종양 또는 종양 전이를 진단 또는 감별 진단하는 데 사용되고,

바람직하게는, 상기 종양은 ROR1 양성 종양이고,

바람직하게는, 상기 종양은 림프종, 유방암, 결장직장암, 난소암, 폐암 및/또는 췌장암으로부터 선택되는 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 치료적 단일 클론 항체 분야에 속하며, 보다 구체적으로, 본 발명은 ROR1에 대한 항체에 관한 것이고; 또한 질환 치료에서의 상기 항체의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 수용체 티로신 키나제(receptor tyrosine kinase, RTKs)는 사이토카인, 성장인자, 호르몬 및 다른 신호 분자 수용체에 작용하는 다중 막관통 단백질이며, 성장, 분화, 혈관 생성 및 다양한 암의 진행 과정을 포함하는 다양한 세포 과정에서 중요한 역할을 한다. 수용체 티로신 키나제-유사 고아 수용체 1(receptor tyrosine kinase-like orphan receptor, ROR1)은 수용체 RTKs 패밀리의 구성원 중 하나로서, 성장 인자 수용체의 티로신 키나제 구조적 도메인과 매우 높은 상동성을 가지고, 배아 발육 과정에서 저발현되는 한편, 백혈병, 비호지킨림프종, 유방암, 난소암, 흑색종, 폐 선암 등을 포함하는 다양한 고형 및 혈액 악성 종양에서는 고발현된다. 따라서, ROR1은 넓은 스펙트럼의 항암 잠재력을 가지는 신약의 표적이다.

[0003] 최근 몇 년 동안, ROR1을 표적으로 하는 유전자 조작 항체는 종양 면역 치료 연구를 위해 지속적으로 개발되어 왔으며, 단쇄 가변 분절 항체(single-chain fragment variables, scFvs), 키메라 항체(chimeric antibody), Fab계 항체, 항체 약물 접합체(antibody-drug conjugate, ADC), 키메라 항원 수용체(chimeric antigen receptor, CAR) 및 이중 특이성 항체(bispecific antibody, BiAb) 등을 포함한다. 현재, 연구에서 비교적 빠른 진전을 보이고 있는 항 ROR1 단일클론 항체는 Oncternal Therapeutics 사의 cirmtuzumab으로서, 이의 임상 데이터는 양호한 항암 효과를 나타내어, 만성 백혈병 종양 세포의 증식, 전이 및 생존을 비교적 잘 억제할 수 있다.

[0004] 현재는 ROR1을 표적으로 하는 항체 약물이 판매되고 있지 않으므로, 보다 높은 특이성, 보다 낮은 독성 부작용, 보다 우수한 임상 약효, 보다 간편한 투여 방식을 가진 ROR1을 표적으로 한 항체가 절실히 필요하며, 이는 환자들에게 보다 다양한 투약 선택권을 제공할 것이다.

발명의 내용

[0005] 본원에서, 발명자들은 먼저 ROR2가 아닌 ROR1을 특이적으로 인식하고/이에 결합할 수 있는, 우수한 성질을 가지는 무린 항체를 개발하였다. 이에 기반하여, 발명자들은 또한 많은 창조적 노력을 기울여 상기 무린 항체를 심도 있게 연구 및 개조하여, 상기 무린 항체의 키메라 항체와 인간화 항체를 개발하였다. 본 발명의 인간화 항체는 매우 높은 수준의 인간화 정도를 보일 뿐 아니라, 무린 항체 및 인간-마우스 키메라 항체(키메라 항체는 무린 항체와 완전히 동일한 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 가짐)와 기본적으로 동일한(또는 보다 우수한) 생물학적 기능을 가진다.

[0006] 따라서, 본 발명의 항체(특히 인간화 항체)는 매우 유리한 것으로서, 이는 매우 높은 친화력을 가지고 ROR1과 특이적으로 결합하는 것과 같은 모체 무린 항체의 기능 및 성질을 보유하므로, 종양의 예방과 치료에 활용될 수 있는 잠재력을 가지고 있으며; 또한, 본 발명의 항체는 세포 표면의 ROR1과 결합할 때 보다 효과적으로 ROR1 매개의 내재화 작용을 유도할 수 있어, 표적 치료의 벡터로 사용될 수 있다. 본 발명의 인간화 항체는 매우 높은 인간화 정도를 보이므로, 면역원성 반응을 유발하지 않고 인간 피험자에게 안전하게 투여될 수 있다. 따라서 본 발명의 항체는 중대한 임상적 가치를 가진다.

[0007] 본 발명의 항체

[0008] 일 측면에서, 본 발명은 ROR1에 특이적으로 결합할 수 있는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0009] 일부 구체예에서, 본 발명은 ROR1의 세포외 도메인(extracellular domain, ECD)에 특이적으로 결합할 수 있는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

- [0010] 일부 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기 상보성 결정 영역(CDRs)을 포함하고:
- [0011] (a) SEQ ID NO: 1, 102 내지 106 중 어느 하나로 표시되는 중쇄 가변 영역(VH)에 함유된 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3; 및/또는
- [0012] SEQ ID NO: 2, 107 내지 110 중 어느 하나로 표시되는 경쇄 가변 영역(VL)에 함유된 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3;
- [0013] 또는
- [0014] (b) SEQ ID NO: 3, 84 내지 86 중 어느 하나로 표시되는 중쇄 가변 영역(VH)에 함유된 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3; 및/또는
- [0015] SEQ ID NO: 4, 87 내지 101 중 어느 하나로 표시되는 경쇄 가변 영역(VL)에 함유된 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3;
- [0016] 또는
- [0017] (c) SEQ ID NO: 5, 111 내지 115 중 어느 하나로 표시되는 중쇄 가변 영역(VH)에 함유된 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3; 및/또는
- [0018] SEQ ID NO: 6, 107, 116 내지 118 중 어느 하나로 표시되는 경쇄 가변 영역(VL)에 함유된 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3;
- [0019] 또는
- [0020] (d) 하기 중쇄 가변 영역(VH)에 함유된 CDR-R1, CDR-H2 및 CDR-H3, 및/또는 하기 경쇄 가변 영역(VL)에 함유된 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3; 여기에서, 상기 중쇄 가변 영역(VH) 및/또는 경쇄 가변 영역(VL)은 (a) 내지 (c) 중 어느 하나에 따른 중쇄 가변 영역 및/또는 경쇄 가변 영역과 비교하여, 적어도 하나의 CDR에 돌연변이를 함유하고, 상기 돌연변이는 하나 이상의 아미노산의 치환, 결실 또는 부가(예컨대, 1개, 2개 또는 3개 아미노산의 치환, 결실 또는 부가)이고; 바람직하게는, 상기 치환은 보존적 치환이다.
- [0021] 특정 바람직한 구체예에서, 상기 CDR은 Chothia, AbM, Kabat 또는 IMGT 넘버링 시스템에 따라 정의되고; 바람직하게는, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 VH 및/또는 VL에는 인간 또는 마우스 유래의 면역 글로불린의 프레임워크 영역(FRs)이 포함되고, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간 ROR1에 결합한다.
- [0022] 일부 구체예에서, 중쇄 가변 영역(VH) 및/또는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하는, ROR1에 특이적으로 결합할 수 있는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 제공된다.
- [0023] 특정 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기와 같은 중쇄 가변 영역(VH) 및/또는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하며, 여기에서 CDR은 Chothia 넘버링 시스템에 따라 정의된다:
- [0024] (a) 서열이 SEQ ID NO: 64로 표시되는 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 65로 표시되는 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47로 표시되는 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0025] 서열이 SEQ ID NO: 48 내지 55 중 어느 하나로 표시되는 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 56 내지 58 중 어느 하나로 표시되는 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44로 표시되는 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0026] 또는
- [0027] (b) 서열이 SEQ ID NO: 31로 표시되는 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 32 내지 34 중 어느 하나로 표시되는 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20으로 표시되는 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는
- [0028] 서열이 SEQ ID NO: 21 내지 23, 77 중 어느 하나로 표시되는 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 24 또는 25로 표시되는 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15로 표시되는 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0029] 또는
- [0030] (c) 서열이 SEQ ID NO: 82로 표시되는 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 83으로 표시되는 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 74로 표시되는 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는
- [0031] 서열이 SEQ ID NO: 75 내지 77 중 어느 하나로 표시되는 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 24 또는 78로 표시되는 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15로 표시되는 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL).

- [0032] 특정 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 Chothia 넘버링 시스템에 따라 정의되는 하기와 같은 CDR을 포함한다:
- [0033] (1) 서열이 SEQ ID NO: 64인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 65인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0034] 서열이 SEQ ID NO: 48인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 56인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0035] 또는
- [0036] (2) 서열이 SEQ ID NO: 64인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 65인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는
- [0037] 서열이 SEQ ID NO: 48인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 57인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0038] 또는
- [0039] (3) 서열이 SEQ ID NO: 64인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 65인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3인 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0040] 서열이 SEQ ID NO: 49인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 57인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0041] 또는
- [0042] (4) 서열이 SEQ ID NO: 64인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 65인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는
- [0043] 서열이 SEQ ID NO: 50인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 58인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0044] 또는
- [0045] (5) 서열이 SEQ ID NO: 64인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 65인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0046] 서열이 SEQ ID NO: 51인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 56인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0047] 또는
- [0048] (6) 서열이 SEQ ID NO: 64인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 65인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0049] 서열이 SEQ ID NO: 52인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 56인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0050] 또는
- [0051] (7) 서열이 SEQ ID NO: 64인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 65인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는
- [0052] 서열이 SEQ ID NO: 53인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 56인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0053] 또는
- [0054] (8) 서열이 SEQ ID NO: 64인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 65인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0055] 서열이 SEQ ID NO: 54인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 56인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

- [0056] 또는
- [0057] (9) 서열이 SEQ ID NO: 64인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 65인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는
- [0058] 서열이 SEQ ID NO: 55인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 56인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0059] 또는
- [0060] (10) 서열이 SEQ ID NO: 31인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 32인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는
- [0061] 서열이 SEQ ID NO: 21인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 24인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0062] 또는
- [0063] (11) 서열이 SEQ ID NO: 31인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 32인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0064] 서열이 SEQ ID NO: 77인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 25인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0065] 또는
- [0066] (12) 서열이 SEQ ID NO: 31인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 32인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는
- [0067] 서열이 SEQ ID NO: 22인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 25인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0068] 또는
- [0069] (13) 서열이 SEQ ID NO: 31인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 32인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0070] 서열이 SEQ ID NO: 23인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 25인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0071] 또는
- [0072] (14) 서열이 SEQ ID NO: 31인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 33인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는
- [0073] 서열이 SEQ ID NO: 77인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 25인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0074] 또는
- [0075] (15) 서열이 SEQ ID NO: 31인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 33인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는
- [0076] 서열이 SEQ ID NO: 22인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 25인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0077] 또는
- [0078] (16) 서열이 SEQ ID NO: 31인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 33인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는
- [0079] 서열이 SEQ ID NO: 23인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 25인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

- [0080] 또는
- [0081] (17) 서열이 SEQ ID NO: 31인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 34인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0082] 서열이 SEQ ID NO: 77인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 25인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0083] 또는
- [0084] (18) 서열이 SEQ ID NO: 31인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 34인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는
- [0085] 서열이 SEQ ID NO: 22인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 25인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0086] 또는
- [0087] (19) 서열이 SEQ ID NO: 31인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 34인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0088] 서열이 SEQ ID NO: 23인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 25인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0089] 또는
- [0090] (20) 서열이 SEQ ID NO: 82인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 83인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 74인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0091] 서열이 SEQ ID NO: 75인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 24인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0092] 또는
- [0093] (21) 서열이 SEQ ID NO: 82인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 83인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 74인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0094] 서열이 SEQ ID NO: 77인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 78인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0095] 또는
- [0096] (22) 서열이 SEQ ID NO: 82인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 83인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 74인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0097] 서열이 SEQ ID NO: 76인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 78인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL).
- [0098] 특정 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기와 같은 중쇄 가변 영역(VH) 및/또는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하며, 여기에서 CDR은 AbM 넘버링 시스템에 따라 정의된다:
- [0099] (a) 서열이 SEQ ID NO: 45로 표시되는 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 46으로 표시되는 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47로 표시되는 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0100] 서열이 SEQ ID NO: 48 내지 55 중 어느 하나로 표시되는 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 56 내지 58 중 어느 하나로 표시되는 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44로 표시되는 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0101] 또는
- [0102] (b) 서열이 SEQ ID NO: 16으로 표시되는 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 17 내지 19 중 어느 하나로 표시되는 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20으로 표시되는 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0103] 서열이 SEQ ID NO: 21 내지 23, 77 중 어느 하나로 표시되는 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 24 또는 25로 표시되는 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15로 표시되는 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

- [0104] 또는
- [0105] (c) 서열이 SEQ ID NO: 72로 표시되는 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 73으로 표시되는 CDR-R2, 서열이 SEQ ID NO: 74로 표시되는 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0106] 서열이 SEQ ID NO: 75 내지 77 중 어느 하나로 표시되는 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 24 또는 78로 표시되는 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15로 표시되는 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL).
- [0107] 특정 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 AbM 넘버링 시스템에 따라 정의되는 하기와 같은 CDR을 포함한다:
- [0108] (1) 서열이 SEQ ID NO: 45인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 46인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0109] 서열이 SEQ ID NO: 48인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 56인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0110] 또는
- [0111] (2) 서열이 SEQ ID NO: 45인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 46인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0112] 서열이 SEQ ID NO: 48인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 57인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0113] 또는
- [0114] (3) 서열이 SEQ ID NO: 45인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 46인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0115] 서열이 SEQ ID NO: 49인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 57인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0116] 또는
- [0117] (4) 서열이 SEQ ID NO: 45인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 46인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0118] 서열이 SEQ ID NO: 50인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 58인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0119] 또는
- [0120] (5) 서열이 SEQ ID NO: 45인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 46인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는
- [0121] 서열이 SEQ ID NO: 51인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 56인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0122] 또는
- [0123] (6) 서열이 SEQ ID NO: 45인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 46인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH);
- [0124] 서열이 SEQ ID NO: 52인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 56인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0125] 또는
- [0126] (7) 서열이 SEQ ID NO: 45인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 46인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0127] 서열이 SEQ ID NO: 53인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 56인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3인 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

- [0128] 또는
- [0129] (8) 서열이 SEQ ID NO: 45인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 46인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0130] 서열이 SEQ ID NO: 54인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 56인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0131] 또는
- [0132] (9) 서열이 SEQ ID NO: 45인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 46인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0133] 서열이 SEQ ID NO: 55인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 56인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0134] 또는
- [0135] (10) 서열이 SEQ ID NO: 16인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 17인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0136] 서열이 SEQ ID NO: 21인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 24인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0137] 또는
- [0138] (11) 서열이 SEQ ID NO: 16인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 17인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0139] 서열이 SEQ ID NO: 77인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 25인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0140] 또는
- [0141] (12) 서열이 SEQ ID NO: 16인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 17인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0142] 서열이 SEQ ID NO: 22인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 25인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0143] 또는
- [0144] (13) 서열이 SEQ ID NO: 16인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 17인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0145] 서열이 SEQ ID NO: 23인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 25인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0146] 또는
- [0147] (14) 서열이 SEQ ID NO: 16인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 18인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0148] 서열이 SEQ ID NO: 77인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 25인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3인 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0149] 또는
- [0150] (15) 서열이 SEQ ID NO: 16인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 18인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0151] 서열이 SEQ ID NO: 22인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 25인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

- [0152] 또는
- [0153] (16) 서열이 SEQ ID NO: 16인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 18인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0154] 서열이 SEQ ID NO: 23인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 25인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0155] 또는
- [0156] (17) 서열이 SEQ ID NO: 16인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 19인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0157] 서열이 SEQ ID NO: 77인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 25인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0158] 또는
- [0159] (18) 서열이 SEQ ID NO: 16인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 19인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0160] 서열이 SEQ ID NO: 22인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 25인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0161] 또는
- [0162] (19) 서열이 SEQ ID NO: 16인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 19인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0163] 서열이 SEQ ID NO: 23인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 25인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0164] 또는
- [0165] (20) 서열이 SEQ ID NO: 72인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 73인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 74인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0166] 서열이 SEQ ID NO: 75인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 24인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0167] 또는
- [0168] (21) 서열이 SEQ ID NO: 72인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 73인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 74인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0169] 서열이 SEQ ID NO: 77인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 78인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0170] 또는
- [0171] (22) 서열이 SEQ ID NO: 72인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 73인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 74인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0172] 서열이 SEQ ID NO: 76인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 78인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL).
- [0173] 특정 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기와 같은 중쇄 가변 영역(VH) 및/또는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하며, 여기에서 CDR은 Kabat 넘버링 시스템에 따라 정의된다:
- [0174] (a) 서열이 SEQ ID NO: 60으로 표시되는 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 61 내지 63 중 어느 하나로 표시되는 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47로 표시되는 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0175] 서열이 SEQ ID NO: 48 내지 55 중 어느 하나로 표시되는 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 56 내지 58 중 어느 하나로 표시되는 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44로 표시되는 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

- [0176] 또는
- [0177] (b) 서열이 SEQ ID NO: 27로 표시되는 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 28 내지 30 중 어느 하나로 표시되는 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20으로 표시되는 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0178] 서열이 SEQ ID NO: 21 내지 23, 77 중 어느 하나로 표시되는 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 24 내지 25 중 어느 하나로 표시되는 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15로 표시되는 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0179] 또는
- [0180] (c) 서열이 SEQ ID NO: 79로 표시되는 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 80 또는 81로 표시되는 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 74로 표시되는 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0181] 서열이 SEQ ID NO: 75 내지 77 중 어느 하나로 표시되는 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 24 또는 78로 표시되는 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15로 표시되는 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL).
- [0182] 특정 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 Kabat 넘버링 시스템에 따라 정의되는 하기와 같은 CDR을 포함한다:
- [0183] (1) 서열이 SEQ ID NO: 60인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 61인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0184] 서열이 SEQ ID NO: 48인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 56인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0185] 또는
- [0186] (2) 서열이 SEQ ID NO: 60인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 62인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0187] 서열이 SEQ ID NO: 48인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 56인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0188] 또는
- [0189] (3) 서열이 SEQ ID NO: 60인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 62인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0190] 서열이 SEQ ID NO: 48인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 57인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0191] 또는
- [0192] (4) 서열이 SEQ ID NO: 60인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 62인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0193] 서열이 SEQ ID NO: 49인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 57인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0194] 또는
- [0195] (5) 서열이 SEQ ID NO: 60인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 62인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0196] 서열이 SEQ ID NO: 50인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 58인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0197] 또는
- [0198] (6) 서열이 SEQ ID NO: 60인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 62인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0199] 서열이 SEQ ID NO: 51인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 56인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

- [0200] 또는
- [0201] (7) 서열이 SEQ ID NO: 60인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 63인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0202] 서열이 SEQ ID NO: 48인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 56인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0203] 또는
- [0204] (8) 서열이 SEQ ID NO: 60인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 63인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0205] 서열이 SEQ ID NO: 48인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 57인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0206] 또는
- [0207] (9) 서열이 SEQ ID NO: 60인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 63인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0208] 서열이 SEQ ID NO: 49인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 57인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0209] 또는
- [0210] (10) 서열이 SEQ ID NO: 60인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 63인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0211] 서열이 SEQ ID NO: 50인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 58인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0212] 또는
- [0213] (11) 서열이 SEQ ID NO: 60인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 63인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0214] 서열이 SEQ ID NO: 51인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 56인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0215] 또는
- [0216] (12) 서열이 SEQ ID NO: 60인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 61인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0217] 서열이 SEQ ID NO: 48인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 57인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0218] 또는
- [0219] (13) 서열이 SEQ ID NO: 60인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 61인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0220] 서열이 SEQ ID NO: 49인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 57인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0221] 또는
- [0222] (14) 서열이 SEQ ID NO: 60인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 61인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0223] 서열이 SEQ ID NO: 50인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 58인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

- [0224] 또는
- [0225] (15) 서열이 SEQ ID NO: 60인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 61인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0226] 서열이 SEQ ID NO: 51인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 56인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0227] 또는
- [0228] (16) 서열이 SEQ ID NO: 60인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 61인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0229] 서열이 SEQ ID NO: 52인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 56인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0230] 또는
- [0231] (17) 서열이 SEQ ID NO: 60인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 61인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH);
- [0232] 서열이 SEQ ID NO: 53인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 56인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0233] 또는
- [0234] (18) 서열이 SEQ ID NO: 60인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 61인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0235] 서열이 SEQ ID NO: 54인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 56인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0236] 또는
- [0237] (19) 서열이 SEQ ID NO: 60인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 61인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 47인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0238] 서열이 SEQ ID NO: 55인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 56인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0239] 또는
- [0240] (20) 서열이 SEQ ID NO: 27인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 28인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0241] 서열이 SEQ ID NO: 21인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 24인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0242] 또는
- [0243] (21) 서열이 SEQ ID NO: 27인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 28인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0244] 서열이 SEQ ID NO: 77인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 25인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0245] 또는
- [0246] (22) 서열이 SEQ ID NO: 27인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 28인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0247] 서열이 SEQ ID NO: 22인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 25인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

- [0248] 또는
- [0249] (23) 서열이 SEQ ID NO: 27인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 28인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0250] 서열이 SEQ ID NO: 23인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 25인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0251] 또는
- [0252] (24) 서열이 SEQ ID NO: 27인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 29인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0253] 서열이 SEQ ID NO: 77인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 25인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0254] 또는
- [0255] (25) 서열이 SEQ ID NO: 27인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 29인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0256] 서열이 SEQ ID NO: 22인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 25인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0257] 또는
- [0258] (26) 서열이 SEQ ID NO: 27인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 29인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0259] 서열이 SEQ ID NO: 23인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 25인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0260] 또는
- [0261] (27) 서열이 SEQ ID NO: 27인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 30인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0262] 서열이 SEQ ID NO: 77인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 25인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3
- [0263] 의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0264] 또는
- [0265] (28) 서열이 SEQ ID NO: 27인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 30인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0266] 서열이 SEQ ID NO: 22인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 25인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0267] 또는
- [0268] (29) 서열이 SEQ ID NO: 27인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 30인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 20인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0269] 서열이 SEQ ID NO: 23인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 25인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0270] 또는
- [0271] (30) 서열이 SEQ ID NO: 79인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 80인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 74인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는
- [0272] 서열이 SEQ ID NO: 75인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 24인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

- [0273] 또는
- [0274] (31) 서열이 SEQ ID NO: 79인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 81인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 74인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0275] 서열이 SEQ ID NO: 77인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 78인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0276] 또는
- [0277] (32) 서열이 SEQ ID NO: 79인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 81인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 74인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0278] 서열이 SEQ ID NO: 76인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 78인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0279] 또는
- [0280] (33) 서열이 SEQ ID NO: 79인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 80인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 74인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0281] 서열이 SEQ ID NO: 77인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 78인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0282] 또는
- [0283] (34) 서열이 SEQ ID NO: 79인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 80인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 74인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0284] 서열이 SEQ ID NO: 76인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 78인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL).
- [0285] 특정 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기와 같은 중쇄 가변 영역(VH) 및/또는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하며, 여기에서 CDR은 IMGT 넘버링 시스템에 따라 정의된다:
- [0286] (a) 서열이 SEQ ID NO: 35로 표시되는 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 36으로 표시되는 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 37로 표시되는 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0287] 서열이 SEQ ID NO: 38 내지 42 중 어느 하나로 표시되는 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 43으로 표시되는 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44로 표시되는 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0288] 또는
- [0289] (b) 서열이 SEQ ID NO: 7로 표시되는 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 8 내지 10 중 어느 하나로 표시되는 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 11로 표시되는 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0290] 서열이 SEQ ID NO: 12 또는 13으로 표시되는 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 14로 표시되는 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15로 표시되는 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0291] 또는
- [0292] (c) 서열이 SEQ ID NO: 66으로 표시되는 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 67으로 표시되는 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 68으로 표시되는 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0293] 서열이 SEQ ID NO: 69 또는 70으로 표시되는 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 71로 표시되는 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15로 표시되는 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL).
- [0294] 특정 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 IMGT 넘버링 시스템에 따라 정의되는 하기와 같은 CDR을 포함한다:
- [0295] (1) 서열이 SEQ ID NO: 35인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 36인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 37인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0296] 서열이 SEQ ID NO: 38인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 43인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을

포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

- [0297] 또는
- [0298] (2) 서열이 SEQ ID NO: 35인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 36인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 37인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0299] 서열이 SEQ ID NO: 39인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 43인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0300] 또는
- [0301] (3) 서열이 SEQ ID NO: 35인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 36인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 37인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0302] 서열이 SEQ ID NO: 40인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 43인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0303] 또는
- [0304] (4) 서열이 SEQ ID NO: 35인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 36인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 37인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0305] 서열이 SEQ ID NO: 41인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 43인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0306] 또는
- [0307] (5) 서열이 SEQ ID NO: 35인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 36인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 37인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0308] 서열이 SEQ ID NO: 42인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 43인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 44인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0309] 또는
- [0310] (6) 서열이 SEQ ID NO: 7인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 8인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 11인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0311] 서열이 SEQ ID NO: 12인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 14인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0312] 또는
- [0313] (7) 서열이 SEQ ID NO: 7인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 8인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 11인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0314] 서열이 SEQ ID NO: 13인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 14인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0315] 또는
- [0316] (8) 서열이 SEQ ID NO: 7인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 9인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 11인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0317] 서열이 SEQ ID NO: 12인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 14인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0318] 또는
- [0319] (9) 서열이 SEQ ID NO: 7인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 9인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 11인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0320] 서열이 SEQ ID NO: 13인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 14인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을

포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

- [0321] 또는
- [0322] (10) 서열이 SEQ ID NO: 7인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 10인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 11인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0323] 서열이 SEQ ID NO: 12인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 14인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0324] 또는
- [0325] (11) 서열이 SEQ ID NO: 7인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 10인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 11인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0326] 서열이 SEQ ID NO: 13인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 14인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0327] 또는
- [0328] (12) 서열이 SEQ ID NO: 66인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 67인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 68인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0329] 서열이 SEQ ID NO: 69인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 71인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0330] 또는
- [0331] (13) 서열이 SEQ ID NO: 66인 CDR-H1, 서열이 SEQ ID NO: 67인 CDR-H2, 서열이 SEQ ID NO: 68인 CDR-H3의 3개 CDR을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및/또는,
- [0332] 서열이 SEQ ID NO: 70인 CDR-L1, 서열이 SEQ ID NO: 71인 CDR-L2, 서열이 SEQ ID NO: 15인 CDR-L3의 3개 CDR을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL).
- [0333] 특정 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기의 중쇄 가변 영역(VH) 및/또는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하며, 여기에서, 상기 중쇄 가변 영역(VH) 및/또는 경쇄 가변 영역(VL)을 전술한 Chothia, AbM, Kabat 또는 IMGT에 의해 정의된 어느 하나에 따른 중쇄 가변 영역 및/또는 경쇄 가변 영역과 비교했을 때, 적어도 하나의 CDR은 돌연변이를 함유하고, 상기 돌연변이는 하나 이상의 아미노산의 치환, 결실 또는 부가이며(예를 들어 1개, 2개 또는 3개 아미노산의 치환, 결실 또는 부가); 바람직하게는, 상기 치환은 보존적 치환이다.
- [0334] 특정 바람직한 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 VH는 무린 면역 글로불린 유래의 중쇄 가변 영역(VH)의 프레임워크 영역(FR)을 포함하고, 그리고/또는 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 VL은 무린 면역 글로불린 유래의 경쇄 가변 영역(VL)의 프레임워크 영역(FR)을 포함한다. 따라서, 특정 바람직한 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 무린으로부터 유래된 것이다.
- [0335] 특정 바람직한 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 VH는 인간 면역 글로불린 유래의 중쇄 가변 영역(VH)의 프레임워크 영역(FR)을 포함하고, 그리고/또는 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 VL은 인간 면역 글로불린 유래의 경쇄 가변 영역(VL)의 프레임워크 영역(FR)을 포함한다. 따라서, 특정 바람직한 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간화된 것이다. 이들 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 중쇄 가변 영역의 FR 및/또는 경쇄 가변 영역의 FR은 하나 이상의 비인간 유래(예컨대, 무린 유래) 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 중쇄의 프레임워크 영역(FR) 및/또는 경쇄의 프레임워크 영역(FR)은 하나 이상의 아미노산 복귀 돌연변이를 포함할 수 있고, 이들 복귀 돌연변이 중에 상응하는 무린 유래의 아미노산 잔기가 존재한다.
- [0336] 특정 바람직한 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 다음을 포함한다:
- [0337] (a) 인간 면역 글로불린의 중쇄 프레임워크 영역 또는 이의 변이체, 상기 변이체는 그 유래가 되는 배아계 항체 유전자 서열과 비교했을 때 최대 20개 아미노산의 보존적 치환을 가짐(예컨대 최대 15개, 최대 10개, 또는 최대 5개 아미노산의 보존적 치환; 예컨대 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 아미노산의 보존적 치환); 및/또는
- [0338] (b) 인간 면역 글로불린의 경쇄 프레임워크 영역 또는 그의 변이체, 상기 변이체는 그 유래가 되는 배아계 항체

유전자 서열과 비교했을 때 최대 20개 아미노산의 보존적 치환을 가짐(예컨대 최대 15개, 최대 10개, 또는 최대 5개 아미노산의 보존적 치환; 예컨대 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 아미노산의 보존적 치환).

- [0339] 특정 바람직한 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 인간화 정도는 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100%이다.
- [0340] 특정 바람직한 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 다음을 포함한다:
- [0341] (a) 하기에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH):
- [0342] (i) SEQ ID NOs : 1, 3, 5, 84 내지 86, 102 내지 106, 111 내지 115 중 어느 하나로 표시되는 서열;
- [0343] (ii) SEQ ID NOs : 1, 3, 5, 84 내지 86, 102 내지 106, 111 내지 115 중 어느 하나로 표시되는 서열과 비교했을 때 하나 이상의 아미노산 치환, 결실 또는 부가(예컨대 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 아미노산의 치환, 결실 또는 부가)를 가지는 서열; 또는
- [0344] (iii) SEQ ID NOs : 1, 3, 5, 84 내지 86, 102 내지 106, 111 내지 115 중 어느 하나로 표시되는 서열과 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 가지는 서열;
- [0345] 및/또는
- [0346] (b) 하기에서 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL):
- [0347] (iv) SEQ ID NOs : 2, 4, 6, 87 내지 101, 107 내지 110, 116 내지 118 중 어느 하나로 표시되는 서열;
- [0348] (v) SEQ ID NOs : 2, 4, 6, 87 내지 101, 107 내지 110, 116 내지 118 중 어느 하나로 표시되는 서열과 비교했을 때 하나 이상의 아미노산 치환, 결실 또는 부가(예컨대 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 아미노산의 치환, 결실 또는 부가)를 가지는 서열; 또는
- [0349] (vi) SEQ ID NOs : 2, 4, 6, 87 내지 101, 107 내지 110, 116 내지 118 중 어느 하나로 표시되는 서열과 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 가지는 서열.
- [0350] 특정 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기와 같은 중쇄 가변 영역(VH) 및/또는 경쇄 가변 영역(VL)을 가진다: SEQ ID NOs : 1, 3, 5, 84 내지 86, 102 내지 106, 111 내지 115 중 어느 하나로 표시되는 VH 서열, 및/또는, SEQ ID NOs : 2, 4, 6, 87 내지 101, 107 내지 110, 116 내지 118 중 어느 하나로 표시되는 VL 서열.
- [0351] 특정 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기와 같은 중쇄 가변 영역(VH) 및/또는 경쇄 가변 영역(VL)을 가진다: SEQ ID NOs : 86, 102, 114 중 어느 하나로 표시되는 VH 서열, 및/또는, SEQ ID NOs : 92, 107, 117 중 어느 하나로 표시되는 VL 서열.
- [0352] 특정 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 VH 및/또는 VL은 SEQ ID NOs : 86, 102, 114 중 어느 하나로 표시되는 VH 서열 및/또는 SEQ ID NOs : 92, 107, 117 중 어느 하나로 표시되는 VL 서열과 비교했을 때 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 가진다.
- [0353] 특정 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 VH 및/또는 VL은 SEQ ID NOs : 86, 102, 114 중 어느 하나로 표시되는 VH 서열 및/또는 SEQ ID NOs : 92, 107, 117 중 어느 하나로 표시되는 VL 서열과 비교했을 때, 하나 이상의 아미노산의 치환, 결실 또는 부가를 갖는다(예컨대 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 아미노산의 치환, 결실 또는 부가). 바람직한 구체예에서, 상기 치환은 보존적 치환이다.
- [0354] 특정 바람직한 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기를 포함한다:
- [0355] (1) SEQ ID NO: 1로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 2로 표시되는 서열의 VL;
- [0356] (2) SEQ ID NO: 3으로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 4로 표시되는 서열의 VL;
- [0357] (3) SEQ ID NO: 5로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 6으로 표시되는 서열의 VL;

- [0358] (4) SEQ ID NO: 84로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 87로 표시되는 서열의 VL;
- [0359] (5) SEQ ID NO: 84로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 88로 표시되는 서열의 VL;
- [0360] (6) SEQ ID NO: 84로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 89로 표시되는 서열의 VL;
- [0361] (7) SEQ ID NO: 84로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 90으로 표시되는 서열의 VL;
- [0362] (8) SEQ ID NO: 84로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 91로 표시되는 서열의 VL;
- [0363] (9) SEQ ID NO: 85로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 87로 표시되는 서열의 VL;
- [0364] (10) SEQ ID NO: 85로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 88로 표시되는 서열의 VL;
- [0365] (11) SEQ ID NO: 85로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 92로 표시되는 서열의 VL;
- [0366] (12) SEQ ID NO: 85로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 90으로 표시되는 서열의 VL;
- [0367] (13) SEQ ID NO: 85로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 91로 표시되는 서열의 VL;
- [0368] (14) SEQ ID NO: 86으로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 87로 표시되는 서열의 VL;
- [0369] (15) SEQ ID NO: 86으로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 88로 표시되는 서열의 VL;
- [0370] (16) SEQ ID NO: 86으로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 89로 표시되는 서열의 VL;
- [0371] (17) SEQ ID NO: 86으로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 90으로 표시되는 서열의 VL;
- [0372] (18) SEQ ID NO: 86으로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 91로 표시되는 서열의 VL;
- [0373] (19) SEQ ID NO: 86으로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 92로 표시되는 서열의 VL;
- [0374] (20) SEQ ID NO: 86으로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 93으로 표시되는 서열의 VL;
- [0375] (21) SEQ ID NO: 86으로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 94로 표시되는 서열의 VL;
- [0376] (22) SEQ ID NO: 86으로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 95로 표시되는 서열의 VL;
- [0377] (23) SEQ ID NO: 86으로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 96으로 표시되는 서열의 VL;
- [0378] (24) SEQ ID NO: 86으로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 97로 표시되는 서열의 VL;
- [0379] (25) SEQ ID NO: 86으로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 98로 표시되는 서열의 VL;
- [0380] (26) SEQ ID NO: 86으로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 99로 표시되는 서열의 VL;
- [0381] (27) SEQ ID NO: 86으로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 100으로 표시되는 서열의 VL;
- [0382] (28) SEQ ID NO: 86으로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 101로 표시되는 서열의 VL;
- [0383] (29) SEQ ID NO: 102로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 107로 표시되는 서열의 VL;
- [0384] (30) SEQ ID NO: 102로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 108로 표시되는 서열의 VL;
- [0385] (31) SEQ ID NO: 102로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 109로 표시되는 서열의 VL;
- [0386] (32) SEQ ID NO: 102로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 110으로 표시되는 서열의 VL;
- [0387] (33) SEQ ID NO: 103으로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 107로 표시되는 서열의 VL;
- [0388] (34) SEQ ID NO: 103으로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 108로 표시되는 서열의 VL;
- [0389] (35) SEQ ID NO: 103으로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 109로 표시되는 서열의 VL;
- [0390] (36) SEQ ID NO: 103으로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 110으로 표시되는 서열의 VL;
- [0391] (37) SEQ ID NO: 104로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 107로 표시되는 서열의 VL;
- [0392] (38) SEQ ID NO: 104로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 108로 표시되는 서열의 VL;
- [0393] (39) SEQ ID NO: 104로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 109로 표시되는 서열의 VL;

- [0394] (40) SEQ ID NO: 104로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 110으로 표시되는 서열의 VL;
- [0395] (41) SEQ ID NO: 105로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 107로 표시되는 서열의 VL;
- [0396] (42) SEQ ID NO: 105로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 108로 표시되는 서열의 VL;
- [0397] (43) SEQ ID NO: 105로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 109로 표시되는 서열의 VL;
- [0398] (44) SEQ ID NO: 105로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 110으로 표시되는 서열의 VL;
- [0399] (45) SEQ ID NO: 106으로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 107로 표시되는 서열의 VL;
- [0400] (46) SEQ ID NO: 106으로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 108로 표시되는 서열의 VL;
- [0401] (47) SEQ ID NO: 106으로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 109로 표시되는 서열의 VL;
- [0402] (48) SEQ ID NO: 106으로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 110으로 표시되는 서열의 VL;
- [0403] (49) SEQ ID NO: 111로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 107로 표시되는 서열의 VL;
- [0404] (50) SEQ ID NO: 111로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 116으로 표시되는 서열의 VL;
- [0405] (51) SEQ ID NO: 111로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 117로 표시되는 서열의 VL;
- [0406] (52) SEQ ID NO: 111로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 118로 표시되는 서열의 VL;
- [0407] (53) SEQ ID NO: 112로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 107로 표시되는 서열의 VL;
- [0408] (54) SEQ ID NO: 112로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 116으로 표시되는 서열의 VL;
- [0409] (55) SEQ ID NO: 112로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 117로 표시되는 서열의 VL;
- [0410] (56) SEQ ID NO: 112로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 118로 표시되는 서열의 VL;
- [0411] (57) SEQ ID NO: 113으로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 107로 표시되는 서열의 VL;
- [0412] (58) SEQ ID NO: 113으로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 116으로 표시되는 서열의 VL;
- [0413] (59) SEQ ID NO: 113으로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 117로 표시되는 서열의 VL;
- [0414] (60) SEQ ID NO: 113으로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 118로 표시되는 서열의 VL;
- [0415] (61) SEQ ID NO: 114로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 107로 표시되는 서열의 VL;
- [0416] (62) SEQ ID NO: 114로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 116으로 표시되는 서열의 VL;
- [0417] (63) SEQ ID NO: 114로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 117로 표시되는 서열의 VL;
- [0418] (64) SEQ ID NO: 114로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 118로 표시되는 서열의 VL;
- [0419] (65) SEQ ID NO: 115로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 107로 표시되는 서열의 VL;
- [0420] (66) SEQ ID NO: 115로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 116으로 표시되는 서열의 VL;
- [0421] (67) SEQ ID NO: 115로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 117로 표시되는 서열의 VL;
- [0422] (68) SEQ ID NO: 115로 표시되는 서열의 VH와 SEQ ID NO: 118로 표시되는 서열의 VL.
- [0423] 특정 바람직한 구체예에서, 상기 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 (1) 내지 (68) 중 어느 한 그룹과 비교하면, 중쇄 가변 영역(VH)은 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 가지고; 그리고/또는, 경쇄 가변 영역(VL)은 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 가진다.
- [0424] 특정 바람직한 구체예에서, 상기 중쇄 가변 영역(VH) 및 경쇄 가변 영역(VL)을 (1) 내지 (68) 중 어느 한 그룹과 비교하면, 중쇄 가변 영역(VH)은 하나 이상의 아미노산의 치환, 결실 또는 부가(예컨대 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 아미노산의 치환, 결실 또는 부가)를 가지고; 그리고/또는, 경쇄 가변 영역(VL)은 하나 이상의 아미노

산의 치환, 결실 또는 부가(예컨대 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 아미노산의 치환, 결실 또는 부가)를 가지며; 바람직하게는, 상기 치환은 보존적 치환이다.

[0425] 상기 임의의 일 측면에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 포유동물(예컨대, 마우스 또는 인간) 면역 글로불린 유래의 불변 영역 서열 또는 이의 변이체를 더 포함할 수 있다. 특정 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 중쇄는 인간 또는 무린 면역 글로불린 중쇄 불변 영역(CH) 또는 이의 변이체를 포함하며, 상기 변이체는 그 유래가 되는 야생형 서열과 비교했을 때 하나 이상의 아미노산의 치환, 결실 또는 부가(예컨대, 최대 20개, 최대 15개, 최대 10개, 또는 최대 5개 아미노산의 치환, 결실 또는 부가; 예컨대 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 아미노산의 치환, 결실 또는 부가)를 가지고; 그리고/또는, 본 발명의 항체 또는 항원 결합 단편의 경쇄는 인간 또는 무린 면역 글로불린 유래의 경쇄 불변 영역(CL) 또는 이의 변이체를 포함하며, 상기 변이체는 그 유래가 되는 야생형 서열과 비교했을 때 하나 이상의 아미노산의 치환, 결실 또는 부가(예컨대, 최대 20개, 최대 15개, 최대 10개, 또는 최대 5개 아미노산의 치환, 결실 또는 부가; 예컨대 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 아미노산의 치환, 결실, 부가)를 가진다.

[0426] 특정 바람직한 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 중쇄는 인간 면역 글로불린의 중쇄 불변 영역(CH) 또는 이의 변이체를 포함하고, 상기 변이체는 그 유래가 되는 야생형 서열과 비교했을 때 최대 20개의 아미노산 서열의 보존적 치환을 가지고(예컨대 최대 15개, 최대 10개, 또는 최대 5개 아미노산의 보존적 치환; 예컨대 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 아미노산의 보존적 치환); 그리고/또는, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 경쇄는 인간 면역 글로불린의 경쇄 불변 영역(CL) 또는 이의 변이체를 포함하고, 상기 변이체는 그 유래가 되는 야생형 서열과 비교했을 때 최대 20개의 아미노산 서열의 보존적 치환을 가진다(예컨대, 최대 15개, 최대 10개, 최대 5개 아미노산의 보존적 치환; 예컨대 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 아미노산의 보존적 치환).

[0427] 특정 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 중쇄는 무린 면역 글로불린의 중쇄 불변 영역(CH) 또는 이의 변이체를 포함하고, 상기 변이체는 그 유래가 되는 야생형 서열과 비교했을 때 최대 20개 아미노산 서열의 보존적 치환을 가지고(예컨대 최대 15개, 최대 10개, 최대 5개 아미노산의 보존적 치환; 예컨대 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 아미노산의 보존적 치환); 그리고/또는, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 경쇄는 무린 면역 글로불린의 경쇄 불변 영역(CL) 또는 이의 변이체를 포함하고, 상기 변이체는 그 유래가 되는 야생형 서열과 비교했을 때 최대 20개 아미노산 서열의 보존적 치환을 가진다(예컨대 최대 15개, 최대 10개, 최대 5개 아미노산의 보존적 치환; 예컨대 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 아미노산의 보존적 치환).

[0428] 일부 구체예에서, 불변 영역은 돌연변이와 같이 변형되어 항 ROR1 항체 분자의 성질을 변경한다(예컨대, 하기 특성 중 하나 이상을 변경함: Fc 수용체 결합, 항체 글리코실화, 시스템인 잔기의 수, 이펙터 세포 기능 또는 보체 기능). 항체의 불변 영역 중 적어도 하나의 아미노산 잔기를 다른 잔기로 대체함으로써, 기능적 변경이 생성될 수 있다. 예컨대, 이펙터 리간드(예: FcR 또는 보체 C1q)에 대한 항체 친화력을 변경함으로써 이펙터 기능을 변경(예컨대, 증가)할 수 있다. 항체의 Fc 영역은 ADCC, 대식 작용, CDC 등 몇 가지의 중요한 이펙터 기능을 매개한다. 특정 경우에, 이들 이펙터 기능은 치료적 항체에 필요하다.

[0429] 특정 구체예에서, 항-ROR1 항체 분자는 예컨대 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD 및 IgE의 중쇄 불변 영역; 특히 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4의 중쇄 불변 영역, 그 중에서도 특히 IgG1 또는 IgG4(예컨대 인간 IgG1 또는 IgG4)의 중쇄 불변 영역으로부터 선택되는 중쇄 불변 영역(Fc)을 가진다. 일부 구체예에서, 항-ROR1 항체 분자는 예컨대 κ 또는 λ 의 경쇄 가변 영역, 바람직하게는 κ 의 경쇄 가변 영역(예컨대 κ 의 경쇄)으로부터 선택되는 경쇄 가변 영역을 가진다.

[0430] 일부 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기에서 선택되는 중쇄 불변 영역을 포함한다:

[0431] (1) 인간 IgG1 중쇄 불변 영역; 또는

[0432] (2) 인간 IgG4 중쇄 불변 영역.

[0433] 특정 바람직한 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기를 포함한다:

[0434] (a) 하기로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역(CH);

[0435] (i) SEQ ID NO: 119로 표시되는 서열;

[0436] (ii) SEQ ID NO: 119로 표시되는 서열과 비교했을 때 하나 이상의 아미노산의 치환, 결실 또는 부가(예컨대

1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 아미노산의 치환, 결실 또는 부가)를 가지는 서열; 또는

- [0437] (iii) SEQ ID NO: 119로 표시되는 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 가지는 서열;
- [0438] 및/또는
- [0439] (b) 하기로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역(CL):
- [0440] (iv) SEQ ID NO: 120으로 표시되는 서열;
- [0441] (v) SEQ ID NO: 120으로 표시되는 서열과 비교했을 때 하나 이상의 아미노산의 치환, 결실 또는 부가(예컨대 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개 아미노산의 치환, 결실 또는 부가)를 가지는 서열; 또는
- [0442] (vi) SEQ ID NO: 120으로 표시되는 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100%의 서열 동일성을 가지는 서열.
- [0443] 특정 바람직한 구체예에서, (ii) 또는 (v)에 따른 치환은 보존적 치환이다.
- [0444] 특정 바람직한 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 예컨대 SEQ ID NO: 119로 표시되는 중쇄 불변 영역(CH) 및 예컨대 SEQ ID NO: 120으로 표시되는 경쇄 불변 영역(CL)을 포함한다.
- [0445] 특정 바람직한 구체예에서, 본 발명의 항체는 SEQ ID NO: 1로 표시되는 서열의 VH 및 SEQ ID NO: 119로 표시되는 중쇄 불변 영역(CH)의 중쇄를 포함하고, 그리고 SEQ ID NO: 2로 표시되는 서열의 VL 및 SEQ ID NO: 120으로 표시되는 경쇄 불변 영역(CL)의 경쇄를 포함한다.
- [0446] 특정 바람직한 구체예에서, 본 발명의 항체는 SEQ ID NO: 3으로 표시되는 서열의 VH 및 SEQ ID NO: 119로 표시되는 중쇄 불변 영역(CH)의 중쇄를 포함하고, 그리고, SEQ ID NO: 4로 표시되는 서열의 VL 및 SEQ ID NO: 120으로 표시되는 경쇄 불변 영역(CL)의 경쇄를 포함한다.
- [0447] 특정 바람직한 구체예에서, 본 발명의 항체는 SEQ ID NO: 5로 표시되는 서열의 VH 및 SEQ ID NO: 119로 표시되는 중쇄 불변 영역(CH)의 중쇄를 포함하고, 그리고, SEQ ID NO: 6으로 표시되는 서열의 VL 및 SEQ ID NO: 120으로 표시되는 경쇄 불변 영역(CL)의 경쇄를 포함한다.
- [0448] 특정 바람직한 구체예에서, 본 발명의 항체는 SEQ ID NO: 84로 표시되는 서열의 VH 및 SEQ ID NO: 119로 표시되는 중쇄 불변 영역(CH)의 중쇄를 포함하고, 그리고, SEQ ID NO: 87로 표시되는 서열의 VL 및 SEQ ID NO: 120으로 표시되는 경쇄 불변 영역(CL)의 경쇄를 포함한다.
- [0449] 특정 바람직한 구체예에서, 본 발명의 항체는 SEQ ID NO: 84로 표시되는 서열의 VH 및 SEQ ID NO: 119로 표시되는 중쇄 불변 영역(CH)의 중쇄를 포함하고, 그리고, SEQ ID NO: 88로 표시되는 서열의 VL 및 SEQ ID NO: 120으로 표시되는 경쇄 불변 영역(CL)의 경쇄를 포함한다.
- [0450] 특정 바람직한 구체예에서, 본 발명의 항체는 SEQ ID NO: 84로 표시되는 서열의 VH 및 SEQ ID NO: 119로 표시되는 중쇄 불변 영역(CH)의 중쇄를 포함하고, 그리고, SEQ ID NO: 89로 표시되는 서열의 VL 및 SEQ ID NO: 120으로 표시되는 경쇄 불변 영역(CL)의 경쇄를 포함한다.
- [0451] 특정 바람직한 구체예에서, 본 발명의 항체는 SEQ ID NO: 84로 표시되는 서열의 VH 및 SEQ ID NO: 119로 표시되는 중쇄 불변 영역(CH)의 중쇄를 포함하고, 그리고, SEQ ID NO: 90으로 표시되는 서열의 VL 및 SEQ ID NO: 120으로 표시되는 경쇄 불변 영역(CL)의 경쇄를 포함한다.
- [0452] 특정 바람직한 구체예에서, 본 발명의 항체는 SEQ ID NO: 84로 표시되는 서열의 VH 및 SEQ ID NO: 119로 표시되는 중쇄 불변 영역(CH)의 중쇄를 포함하고, 그리고, SEQ ID NO: 91으로 표시되는 서열의 VL 및 SEQ ID NO: 120으로 표시되는 경쇄 불변 영역(CL)의 경쇄를 포함한다.
- [0453] 특정 바람직한 구체예에서, 본 발명의 항체는 SEQ ID NO: 85로 표시되는 서열의 VH 및 SEQ ID NO: 119로 표시되는 중쇄 불변 영역(CH)의 중쇄를 포함하고, 그리고, SEQ ID NO: 87로 표시되는 서열의 VL 및 SEQ ID NO: 120으로 표시되는 경쇄 불변 영역(CL)의 경쇄를 포함한다.
- [0454] 특정 바람직한 구체예에서, 본 발명의 항체는 SEQ ID NO: 85로 표시되는 서열의 VH 및 SEQ ID NO: 119로 표시되는

- [illegible]

120으로 표시되는 경쇄 불변 영역(CL)의 경쇄를 포함한다.

- [illegible]

- [0513] 특정 바람직한 구체예에서, 본 발명의 항체는 키메라 항체 또는 인간화 항체이다. 특정 바람직한 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 ScFv, Fab, Fab', (Fab')₂, Fv 단편, 이황화결합으로 연결된 Fv(dsFv), 디아바디(diabody), 이중특이성 항체, 및 다중특이성 항체로부터 선택된다.
- [0514] 특정 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기 성질 중 적어도 하나를 나타낼 수 있다:
- [0515] (a) 약 100 nM 미만, 예를 들어 약 50 nM, 40 nM, 30 nM, 20 nM, 10 nM, 1 nM, 0.1 nM 또는 그 미만의 KD로 ROR1(예를 들어, 인간 ROR1)에 결합하며; 예를 들면 상기 KD는 바이오층 간섭 기술(Bio-layer interferometry, BLI)(예를 들면 ForteBio Octet®)을 통해 측정될 수 있고;
- [0516] (b) 약 500 nM 미만, 예를 들어 약 100 nM, 10 nM, 1 nM, 0.9 nM, 0.8 nM, 0.7 nM, 0.6 nM, 0.5 nM, 0.4 nM, 0.3 nM, 0.2 nM, 0.1 nM 또는 그 미만의 EC₅₀으로 ROR1(예를 들어, 인간 ROR1)에 결합하며; 예를 들면 상기 EC₅₀은 유세포 분석 기술 또는 경쟁적 ELISA 기술에 의해 측정될 수 있고;
- [0517] (c) 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 ROR2(예를 들면 인간 ROR2)에 결합하지 않는다.
- [0518] 특정 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 ADCC 활성을 가진다.
- [0519] 특정 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 CDC 활성을 가진다.
- [0520] 특정 바람직한 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 ADCC 및 CDC 활성을 가진다.
- [0521] 특정 바람직한 구체예에서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 증강된 ADCC 및/또는 CDC 활성을 가진다.
- [0522] 특정 바람직한 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 이하 생물학적 기능 중 적어도 하나를 가진다:
- [0523] (a) 종양 세포 아포토시스 유도;
- [0524] (b) 종양 세포 성장, 증식, 분화, 및/또는 혈관 생성 억제;
- [0525] (c) 보체 의존적 세포독성 활성의 유도 및/또는 증가;
- [0526] (d) 항체 의존적 세포독성 활성의 유도 및/또는 증가;
- [0527] (e) ROR1의 발현과 활성화 억제;
- [0528] (f) ROR1 매개의 세포 신호전달 억제;
- [0529] (g) ROR1 매개의 질환/증상 예방 및/또는 치료;
- [0530] (h) 세포(예컨대, 종양세포)에서의 ROR1의 내재화 촉진; 또는
- [0531] (i) (a) 내지 (h)의 임의의 조합.
- [0532] 특정 바람직한 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 상술한 생물학적 기능의 임의의 조합을 가진다.
- [0533] 유도체화된 항체
- [0534] 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 유도체화되어 예컨대 다른 분자(예컨대, 다른 폴리펩티드 또는 단백질)에 연결될 수 있다. 일반적으로, 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 유도체화(예컨대, 표지)는 이의 ROR1(특히 인간 ROR1)과의 결합에 불리한 영향을 미치지 않을 것이다. 따라서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 이러한 유도체화된 형태를 더 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 (화학적 커플링, 유전자 융합, 비공유결합 연결 또는 다른 방식에 의해) 예컨대 다른 항체와 같은 하나 이상의 다른 분자 그룹(예를 들어, 이중특이성 항체 형성), 검출 시약, 의약품 시약, 및/또는 항체 또는 항원 결합 단편과 다른 분자의 결합을 매개할 수 있는 단백질 또는 폴리펩티드(예컨대, 아비딘 또는 여러 그룹의 아미노산 라벨)에 연결할 수 있다.
- [0535] 한 유형의 유도체화 항체(예를 들면, 이중특이성 항체)는 두 개 이상의 항체(동일 유형 또는 상이한 유형에 속함)를 교차 연결하여 생산한 것이다. 이중특이성 항체를 획득하는 방법은 당업계 공지인 것으로서, 그 예로는 화학적 가교법, 세포 공학법(하이브리도마법) 또는 유전자 조작법 등이 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0536] 다른 유형의 유도체화 항체는 표지된 항체이다. 예를 들면, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 검출

가능한 표지에 연결할 수 있다. 본 발명에 따른 검출 가능한 표지는 형광, 광학 스펙트럼, 광화학적, 생화학적, 면역학적, 전기학적, 광학적 또는 화학적 수단으로 검출할 수 있는 임의의 물질일 수 있다. 이러한 표지는 당업계 공지의 것으로서, 그 예로는 효소(예를 들어, 서양고추냉이 퍼옥시다제, 염기성 인산분해효소, 베타-갈락토시다아제, 우레아제, 포도당 산화효소 등), 방사성 동위원소(예컨대, ^3H , ^{125}I , ^{35}S , ^{14}C 또는 ^{32}P), 형광 염료(예컨대, 플루오레세인 이소티오시안염(Fluorescein isothiocyanate, FITC), 플루오레세인, 로다민(TRITC), 피코에리트린(phycoerythrin, PE), 텍사스 레드, 로다민, 양자점 또는 시아닌 염료 유도체(예컨대 Cy7, Alexa 750)), 아크리딘계 화합물, 마그네틱 비드(예컨대, dynabeads®), 콜로이드 골드 또는 유색 유리나 플라스틱 비드(예컨대 폴리스티렌, 폴리프로필렌, 라텍스 등)과 같은 열 측정 마커, 및 상기 마커의 변형을 결합하는 아비딘(예컨대, 스트렙타비딘)에 사용되는 비오틴을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 상기 마커의 사용을 교시하는 특허는 미국 특허 3,817,837호; 3,850,752호; 3,939,350호; 3,996,345호; 4,227,437호; 4,275,149호; 및 4,366,241호(모두 인용으로 본문에 포함됨)를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 전술한 것과 같은 검출 가능한 표지는 당업계 공지의 방법으로 검출될 수 있다. 예를 들어, 방사성 표지는 촬영 스트립 또는 섬광계수기를 이용하여 검출될 수 있으며, 형광 마커는 방출되는 빛을 검출하기 위해 광 검출기를 사용하여 감지될 수 있다. 효소 마커는 일반적으로 효소에 기질을 제공하고 기질에 대한 효소의 작용에 의해 생산되는 반응물을 검출함으로써 검출되며, 열 측정 마커는 착색 마커를 간단하게 시각화함으로써 검출된다. 특정 구체예에서, 이러한 마커는 면역학적 검출(예컨대, 효소결합면역흡착분석법(ELISA), 방사면역측정법, 형광면역측정법, 화학적 발광면역측정법) 등에 응용될 수 있다. 특정 구체예에서, 상이한 길이를 가지는 링커(linker)에 의해 전술한 바와 같은 검출 가능한 표지를 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 연결하여, 잠재적인 입체 장애를 감소시킬 수 있다.

[0537] 또한, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 또한 폴리에틸렌글리콜(polyethylene glycol, PEG), 메틸 또는 에틸, 또는 글리코실과 같은 화학적 그룹으로 유도체화할 수 있다. 이들 그룹은 예컨대 혈청 반감기 증가와 같이, 항체의 생물학적 특성 개선에 이용될 수 있다.

[0538] 항체의 유도체 중 하나로, 본 발명은 본 발명의 단일 클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 접합 부분을 포함하는 접합체를 포함하며, 상기 접합 부분은 검출 가능한 표지, 방사성 동위원소, 형광 물질, 발광 물질, 유색 물질, 효소, 폴리에틸렌글리콜(PEG), 핵종, 핵산, 소분자 독소, 결합 활성을 가지는 폴리펩티드, 단백질, 수용체, 리간드, 및 종양 세포의 성장을 억제하고 종양 세포의 사멸 또는 괴사를 촉진하는 다른 활성 물질로부터 선택된다.

[0539] 항체의 유도체 중 하나로서, 본 발명은 상기 단일 클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 키메라 항원 수용체를 제공한다. 특정 바람직한 구체예에서, 상기 키메라 항원 수용체는 본 발명의 단일 클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예를 들어, ScFv), 막횡단 도메인, 및 하나 이상의 세포 내 T세포 신호전달 도메인을 포함한다. 본 발명은 또한 면역 세포와 같이 상기 키메라 항원 수용체를 함유하거나 발현하는 숙주 세포(예컨대 T 림프 세포, NK 세포)를 제공한다.

[0540] 항체의 유도체 중 하나로서, 본 발명은 다중특이성 항체를 제공하며, 상기 항체는 제1 항체 또는 이의 단편과 다른 항체 또는 이의 단편 또는 항체 아날로그와의 접합에 의해 형성되고, 각 항체 또는 이의 단편 또는 항체 아날로그는 최초 결합 특이성을 유지하며, 상기 제1 항체와 이의 단편은 본 발명에 따른 항체 또는 항원 결합 단편이고; 바람직하게는, 상기 다중특이성 항체는 이중특이성 항체 또는 삼중특이성 항체 또는 사중특이성 항체이다.

[0541] 항체의 제조

[0542] 본 발명의 항체는 당업계 공지의 다양한 방법, 예컨대 유전자 조작 재조합 기술에 의해 획득될 수 있다. 예컨대, 화학적 합성 또는 PCR 증폭을 통하여 본 발명의 항체의 중쇄와 경쇄 유전자를 코딩하는 DNA 분자가 획득된다. 획득된 DNA 분자를 발현 벡터 내에 삽입하고, 숙주세포를 형질감염시킨다. 그런 다음, 형질감염시킨 숙주세포를 특정 조건에서 배양하여 본 발명의 항체를 발현시킨다.

[0543] 본 발명의 항원 결합 단편은 온전한 항체 분자를 가수분해하여 획득될 수 있다(Morimoto 등, J. Biochem. Biophys. Methods 24: 107-117(1992) 및 Brennan 등, Science 229: 81 (1985) 참조). 또한, 이러한 항원 결합 단편들은 재조합 숙주세포에 의해 직접 생성될 수 있다(Hudson, Curr. Opin. Immunol. 11: 548-557 (1999); Little et al., Immunol. Today, 21: 364-370 (2000) 등에서 검토됨). 예를 들면, Fab' 단편은 숙주세포로부터 직접 획득될 수 있고; Fab' 단편을 화학적으로 접합시켜 F(ab')₂ 단편을 획득할 수 있다(Carter et al., Bio/Technology, 10: 163-167 (1992)). 또한, Fv, Fab 또는 F(ab')₂ 단편도 재조합 숙주세포 배양액으로부터 직접 분리될 수 있다. 당업자들은 이러한 항원 결합 단편을 제조하는 다른 기술들을 완전히 숙지하고 있다.

- [0544] 따라서, 다른 일 측면에서, 본 발명은 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 이의 중쇄 가변 영역 및/또는 경쇄 가변 영역을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 분리된 핵산 분자를 제공한다. 당업계의 코돈 축퇴에 근거하여, 특정 구체예에서, 상기 뉴클레오타이드 서열은 코돈 축퇴에 따라 대체될 수 있다. 특정 구체예에서, 상기 뉴클레오타이드 서열은 코돈 최적화된 것이다.
- [0545] 특정 바람직한 구체예에서, 본 발명은 항체의 중쇄 가변 영역을 코딩하는 핵산 분자, 및/또는 항체의 경쇄 가변 영역을 코딩하는 핵산 분자를 포함하는 분리된 핵산 분자를 제공하며, 여기에서, 상기 항체의 중쇄 가변 영역을 코딩하는 핵산 분자는 하기에서 선택된 서열을 가지고: (a). 예를 들어 SEQ ID NOs: 121, 123, 125, 127 내지 129, 145 내지 149, 154 내지 158 중 어느 하나로 표시되는 뉴클레오타이드 서열, 또는 (b). (a)에 따른 뉴클레오타이드 서열과 실질적으로 동일한 서열(예컨대, (a)에 따른 뉴클레오타이드 서열과 비교했을 때, 적어도 대략 85%, 90%, 95%, 99% 또는 더 높은 서열 동일성을 가지는 서열, 또는 하나 이상의 뉴클레오타이드가 치환된 서열), 또는 (c). (a)에 따른 뉴클레오타이드 서열과의 차이가 3, 6, 15, 30 또는 45개 뉴클레오타이드 이하인 서열; 상기 항체의 경쇄 가변 영역을 코딩하는 핵산 분자는 하기에서 선택된 서열을 가진다: (d). 예를 들어 SEQ ID NOs: 122, 124, 126, 130 내지 144, 150 내지 153, 159 내지 161 중 어느 하나로 표시되는 뉴클레오타이드 서열, 또는 (e). (d)에 따른 뉴클레오타이드 서열과 실질적으로 동일한 서열(예컨대, (d)에 따른 뉴클레오타이드 서열과 비교했을 때, 적어도 대략 85%, 90%, 95%, 99% 또는 더 높은 서열 동일성을 가지는 서열, 또는 하나 이상의 뉴클레오타이드가 치환된 서열), 또는 (f) (d)에 따른 뉴클레오타이드 서열과의 차이가 3, 6, 15, 30 또는 45개 뉴클레오타이드 이하인 서열.
- [0546] 특정 바람직한 구체예에서, 상기 항체의 중쇄 가변 영역을 코딩하는 핵산 분자는 예를 들어 SEQ ID NOs: 121, 123, 125, 127 내지 129, 145 내지 149, 154 내지 158 중 어느 하나로 표시되는 뉴클레오타이드 서열을 가지고, 그리고 상기 항체의 경쇄 가변 영역을 코딩하는 핵산 분자는 예를 들어 SEQ ID NOs: 122, 124, 126, 130 내지 144, 150 내지 153, 159 내지 161 중 어느 하나로 표시되는 뉴클레오타이드 서열을 가진다. 특정 바람직한 구체예에서, 본 발명의 분리된 핵산 분자는 예를 들어 SEQ ID NOs: 121, 123, 125, 127 내지 129, 145 내지 149, 154 내지 158 중 어느 하나로 표시되는 항체의 중쇄 가변 영역을 코딩하는 핵산 분자, 및/또는 SEQ ID NOs: 122, 124, 126, 130 내지 144, 150 내지 153, 159 내지 161 중 어느 하나로 표시되는 항체의 경쇄 가변 영역을 코딩하는 핵산 분자를 포함한다.
- [0547] 특정 바람직한 구체예에서, 본 발명은 분리된 핵산 분자를 제공한다. 이는 항체의 중쇄 불변 영역을 코딩하는 핵산 분자, 및/또는 항체의 경쇄 불변 영역을 포함하는 핵산 분자를 포함하고, 상기 항체의 중쇄 불변 영역을 코딩하는 핵산 분자는 하기에서 선택된 서열을 가지며: (a). 예를 들어 SEQ ID NO: 59로 표시되는 뉴클레오타이드 서열, 또는 (b). (a)에 따른 뉴클레오타이드 서열과 실질적으로 동일한 서열(예를 들어, (a)에 따른 뉴클레오타이드 서열과 비교했을 때, 적어도 대략 85%, 90%, 95%, 99% 또는 더 높은 서열 동일성을 가지는 서열, 또는 하나 이상의 치환된 뉴클레오타이드를 가지는 서열), 또는 (c). (a)에 따른 뉴클레오타이드 서열과의 차이가 3, 6, 15, 30 또는 45개 뉴클레오타이드를 초과하지 않는 서열, 그리고/또는 상기 항체의 경쇄 불변 영역을 코딩하는 핵산 분자는 하기에서 선택된 서열을 가진다: (d). 예를 들어 SEQ ID NO: 26으로 표시되는 뉴클레오타이드 서열, 또는 (e). (d)에 따른 뉴클레오타이드 서열과 실질적으로 동일한 서열(예를 들어, (d). 에 따른 뉴클레오타이드 서열과 비교했을 때, 적어도 대략 85%, 90%, 95%, 99% 또는 더 높은 서열 상동성을 가지는 서열, 또는 하나 이상의 치환된 뉴클레오타이드를 가지는 서열), 또는 (f). (d)에 따른 뉴클레오타이드 서열과의 차이가 3, 6, 15, 30 또는 45개 뉴클레오타이드를 초과하지 않는 서열.
- [0548] 특정 바람직한 구체예에서, 상기 항체의 중쇄 불변 영역을 코딩하는 핵산 분자는 예를 들어 SEQ ID NO: 59로 표시되는 뉴클레오타이드 서열을 가지고, 그리고/또는 상기 항체의 경쇄 불변 영역을 코딩하는 핵산 분자는 예를 들어 SEQ ID NO: 26으로 표시되는 뉴클레오타이드 서열을 가진다. 특정 바람직한 구체예에서, 본 발명의 분리된 핵산 분자는 예를 들어 항체의 중쇄 불변 영역을 코딩하는, SEQ ID NO: 59로 표시되는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 그리고/또는 항체의 경쇄 불변 영역을 코딩하는, SEQ ID NO: 26으로 표시되는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다.
- [0549] 본 발명의 다른 일 측면에서, 본 발명은 본 발명의 분리된 핵산 분자를 포함하는 벡터(예를 들어 클론 벡터 또는 발현 벡터)를 제공한다. 특정 바람직한 구체예에서, 본 발명의 벡터는 예를 들어 플라스미드, 코스미드, 박테리오파지, 렌티바이러스 등이다. 특정 바람직한 구체예에서, 상기 벡터는 대상체(예를 들어 인간과 같은 포유동물) 체내에서 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 발현시킬 수 있다.
- [0550] 특정 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 키메라 항원 수용체(CAR)를 구축하기 위해 사용

될 수 있으며, 상기 키메라 항원 수용체는 ROR1에 특이적으로 결합하는 세포외 항원 결합 도메인(예를 들면, ScFv), 막횡단 도메인, 및 하나 이상의 세포 내 T세포 신호전달 도메인을 포함한다. 이러한 구체예에서, 본 발명의 분리된 핵산 분자는 키메라 항원 수용체를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함할 수 있고, 상기 키메라 항원 수용체를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예를 들면 ScFv)을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 더 포함한다. 특정 구체예에서, 본 발명의 분리된 핵산 분자는 본 발명의 항체의 항원 결합 단편(예컨대 ScFv)을 포함하는 키메라 항원 수용체를 코딩한다.

[0551] 특정 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 키메라 항원 수용체의 변형된 면역 세포를 구축하기 위해 사용될 수 있고, 상기 키메라 항원 수용체의 변형된 면역 세포는 키메라 항원 수용체(CAR) 및 면역 세포(예컨대 T 림프 세포, NK 세포)를 포함한다.

[0552] 본 발명의 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 분리된 핵산 분자 또는 본 발명의 벡터를 포함하는 숙주 세포를 제공한다. 숙주 세포는 진핵 세포(예컨대 포유동물 세포, 곤충 세포, 효모 세포) 또는 원핵 세포(예컨대 대장균)일 수 있다. 적합한 진핵 세포는 NSO 세포, Vero 세포, Hela 세포, COS 세포, CHO 세포, ExpiCHO 세포, HEK293 세포, Expi293 세포, BHK 세포, 및 MDCKII 세포를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적절한 곤충 세포는 Sf9 세포를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 특정 바람직한 구체예에서, 본 발명의 숙주 세포는 CHO(예컨대 CHO-K1, CHO-S, CHO DXB11, ExpiCHO, CHO DG44)와 같은 포유동물 세포이다.

[0553] 특정 구체예에서, 본 발명의 숙주 세포는 키메라 항원 수용체 T 세포(CAR-T)일 수 있다. 이러한 구체예에서, 상기 숙주 세포가 포함하는 분리된 핵산 분자는 키메라 항원 수용체를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함할 수 있고, 상기 키메라 항원 수용체를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예를 들면 ScFv)을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 더 포함한다. 특정 구체예에서, 상기 숙주 세포가 포함하는 분리된 핵산 분자는 본 발명의 항체의 항원 결합 단편(예를 들면 ScFv)의 키메라 항원 수용체를 코딩한다.

[0554] 본 발명의 다른 일 측면은, 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 발현될 수 있는 조건에서, 본 발명의 숙주 세포를 배양하는 단계, 및 배양된 숙주 세포의 배양물로부터 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 회수하는 단계를 포함하는, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제조하는 방법을 제공한다.

[0555] 치료 방법 및 약학적 조성물

[0556] 본 발명의 다른 일 측면은, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 벡터, 숙주 세포, 접합체, 키메라 항원 수용체, 또는 다중특이성 항체, 및 약학적으로 허용 가능한 담체 및/또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 개시한다.

[0557] 특정 바람직한 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 및 약학적으로 허용 가능한 담체 및/또는 부형제를 포함한다.

[0558] 특정 바람직한 구체예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 본 발명의 벡터 또는 숙주 세포, 및 약학적으로 허용 가능한 담체 및/또는 부형제를 포함한다. 이러한 구체예에서, 상기 벡터가 포함하는 분리된 숙주 세포는 키메라 항원 수용체를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 상기 키메라 항원 수용체를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예컨대 ScFv)을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 더 포함하며; 상기 숙주 세포는 전술한 것과 같은 분리된 핵산 분자 또는 벡터를 포함한다. 특정 바람직한 구체예에서, 상기 분리된 핵산 분자는 본 발명의 항체의 항원 결합 단편(예컨대 ScFv)을 포함하는 키메라 항원 수용체를 코딩한다. 특정 바람직한 구체예에서, 상기 숙주세포는 T세포이다. 특정 바람직한 구체예에서, 상기 숙주세포는 키메라 항원 수용체 T세포(CAR-T)이다.

[0559] 특정 바람직한 구체예에서, 상기 약학적 조성물은 또 다른 약학적 활성제를 더 포함할 수 있다. 특정 바람직한 구체예에서, 상기 또 다른 약학적 활성제는 림프암, 유선암, 결장직장암, 난소암, 폐암 및/또는 췌장암을 치료하기 위한 약물이다. 특정 바람직한 구체예에서, 상기 또 다른 약학적 활성제는 항종양 활성을 가지는 약물이다. 특정 바람직한 구체예에서, 상기 또 다른 약학적 활성제는 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 억제제, 면역 체크포인트 억제제, B세포 항원 억제제, BTK 억제제, 화학 요법 약물 중 1종 이상이다.

[0560] 특정 바람직한 구체예에서, 상기 약학적 조성물에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 상기 또 다른 약학적 활성제는 분리된 성분으로서 또는 동일한 조성물의 성분으로서 제공된다. 따라서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 상기 또 다른 약학적 활성제는 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

[0561] 특정 바람직한 구체예에서, 상기 약학적 조성물은 또 다른 약학적 활성제를 더 포함할 수 있다. 상기 또 다른

약학적 활성제는 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 억제제, 면역 체크포인트 억제제, B세포 항원 억제제, BTK 억제제, 화학 요법 약물 중 1종 이상으로부터 선택된다.

[0562] 특정 바람직한 구체예에서, 상기 또 다른 약학적 활성제는 항 PD1/PD-L1 항체, 항 CD20 항체, 항 EGFR 항체 중 1종 이상으로부터 선택될 수 있다.

[0563] 또 다른 일 측면에서, 본 발명의 약학적 조성물 중의 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 벡터, 숙주 세포, 접합체, 키메라 항원 수용체, 또는 다중특이성 항체는 대상체 내에서 충분히 다음을 할 수 있다:

[0564] (a) 종양 세포 아포토시스 유도;

[0565] (b) 종양 세포 성장, 증식, 분화, 및/또는 혈관 생성 억제;

[0566] (c) 보체 의존적 세포독성 활성의 유도 및/또는 증가;

[0567] (d) 항체 의존적 세포독성 활성 유도 및/또는 증가;

[0568] (e) ROR1의 발현과 활성화 억제;

[0569] (f) ROR1 매개의 세포 신호전달 억제;

[0570] (g) ROR1 매개의 질환/증상 예방 및/또는 치료; 또는

[0571] (h) (a) 내지 (g)의 임의의 조합.

[0572] 본 발명의 또 다른 일 측면은 약물 제조에 있어서 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 벡터, 숙주 세포, 접합체, 키메라 항원 수용체, 또는 다중특이성 항체의 용도를 제공하며, 상기 약물은 다음을 위해 사용된다:

[0573] (a) 종양 세포 아포토시스 유도;

[0574] (b) 종양 세포 성장, 증식, 분화, 및/또는 혈관 생성 억제;

[0575] (c) 보체 의존적 세포독성 활성 유도 및/또는 증가;

[0576] (d) 항체 의존적 세포독성 활성 유도 및/또는 증가;

[0577] (e) ROR1의 발현과 및 활성화 억제;

[0578] (f) ROR1 매개의 세포 신호전달 억제;

[0579] (g) ROR1 매개의 질환/증상 예방 및/또는 치료; 또는

[0580] (h) (a) 내지 (g)의 임의의 조합.

[0581] 특정 바람직한 구체예에서, 본 발명의 벡터 또는 숙주 세포가 약물 제조에 사용될 때, 상기 벡터가 포함하는 분리된 핵산 분자는 키메라 항원 수용체를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 상기 키메라 항원 수용체의 뉴클레오타이드 서열은 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예를 들어 ScFv)을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 더 포함하며; 상기 숙주 세포는 전술한 바와 같은 분리된 핵산 분자 또는 벡터를 더 포함한다. 특정 바람직한 구체예에서, 상기 분리된 핵산 분자는 본 발명의 항체의 항원 결합 단편(예컨대 ScFv)을 포함하는 키메라 항원 수용체를 코딩한다. 특정 바람직한 구체예에서, 상기 숙주세포는 T세포이다. 특정 바람직한 구체예에서, 상기 숙주세포는 키메라 항원 수용체 T세포(CAR-T)이다.

[0582] 특정 바람직한 구체예에서, 본 발명의 벡터 또는 숙주 세포가 약물 제조에 사용될 때, 상기 약물은 대상체(예를 들어 인간)의 종양 치료에 사용된다.

[0583] 특정 바람직한 구체예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 벡터, 숙주 세포, 키메라 항원 수용체, 또는 다중특이성 항체와 관련된 종양은 림프종, 유선암, 결장직장암, 난소암, 폐암 및/또는 췌장암으로부터 선택된다.

[0584] 특정 바람직한 구체예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 관련된 종양은 림프종, 유선암, 결장직장암, 난소암, 폐암 및/또는 췌장암으로부터 선택된다.

[0585] 특정 바람직한 구체예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 관련된 종양은 ROR1 양성이다.

[0586] 다른 일 측면에서, 본 발명은 대상체에서 종양을 예방/또는 치료하는 방법을 제공한다. 다른 일 측면에서, 본

발명은 대상체에서 종양의 진행을 지연시키는 방법을 제공한다. 다른 일 측면에서, 본 발명은 대상체에서 종양 재발을 감소시키거나 또는 억제하는 방법을 제공한다. 이상의 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 벡터, 숙주 세포, 접합체, 키메라 항원 수용체, 또는 다중특이성 항체, 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

- [0587] 특정 구체예에서, 발명은 이를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 벡터, 숙주 세포, 키메라 항원 수용체, 접합체, 키메라 항원 수용체, 또는 다중특이성 항체, 및 또 다른 약학적 활성제를 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공하며; 상기 또 다른 약학적 활성제는 개별적으로, 조합하여, 동시에, 또는 순차적으로 투여될 수 있다.
- [0588] 특정 바람직한 구체예에서, 상기 또 다른 약학적 활성제는 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 억제제, 면역 검사 포인트 억제제, B세포 항원 억제제, BTK 억제제, 화학요법 약물 중 1종 이상으로부터 선택된다.
- [0589] 특정 바람직한 구체예에서, 상기 또 다른 약학적 활성제는 항 PD1/PD-L1 항체, 항CD20 항체, 항EGFR 항체 중 1종 이상으로부터 선택될 수 있다.
- [0590] 본 발명의 숙주 세포가 상기 방법에 사용될 때, 상기 숙주 세포는 본 발명의 항체의 항원 결합 단편(예컨대 ScFv)을 포함하는 키메라 항원 수용체를 발현한다. 따라서, 특정 바람직한 구체예에서, 상기 숙주 세포가 포함하는 분리된 핵산 분자는 키메라 항원 수용체를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 상기 키메라 항원 수용체를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편(예를 들면 ScFv)을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 더 포함한다. 특정 바람직한 구체예에서, 상기 분리된 핵산 분자는 본 발명의 항체의 항원 결합 단편(예컨대 ScFv)을 포함하는 키메라 항원 수용체를 코딩한다. 특정 바람직한 구체예에서, 상기 숙주세포는 T세포이다. 특정 바람직한 구체예에서, 상기 숙주세포는 키메라 항원수용체 T세포(CAR-T)이다.
- [0591] 다른 일 측면에서, 상기의 방법은 상기 대상체에게 제2 수술, 화학요법, 방사선요법, 면역요법, 유전자요법, DNA요법, RNA요법, 나노요법, 바이러스 요법, 보조 요법 및 이의 임의의 조합으로부터 선택된 제2 치료법을 실시하는 단계를 더 포함한다.
- [0592] 특정 구체예에서, 상기 제2 치료법은 전술한 방법과 따로 또는 함께 적용될 수 있거나; 또는, 상기 제2 치료법은 전술한 방법과 개별적으로 또는 조합하여 동시에 또는 순차적으로 적용될 수도 있다.
- [0593] 특정 바람직한 구체예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 벡터, 숙주 세포, 접합체, 키메라 항원 수용체 또는 이의 변형된 면역 세포, 또는 다중특이성 항체와 관련된 종양은 림프종, 유선암, 결장직장암, 난소암, 폐암 및/또는 췌장암으로부터 선택된다.
- [0594] 특정 바람직한 구체예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 관련된 종양은 림프종, 유선암, 결장직장암, 난소암, 폐암 및/또는 췌장암으로부터 선택된다.
- [0595] 특정 바람직한 구체예에서, 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 관련된 종양은 ROR1 양성이다.
- [0596] 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 본 발명의 약학적 조성물은 예를 들어 태블릿, 정제, 현탁제, 유제, 용액, 겔제, 캡슐제, 분말제, 과립제, 엘릭서, 트로키, 좌제, 주사제(주사액, 주사용 무균 분말 및 주사용 농축액), 흡입제, 분무제 등 의약 분야 공지의 임의의 제형으로 제조될 수 있다. 바람직한 제형은 의도된 투여 방식 및 치료 용도에 따라 결정된다. 본 발명의 약학적 조성물은 무균이며, 생산 및 보존 조건에서 안정적이어야 한다. 바람직한 제형은 주사제이다. 이러한 주사제는 무균 주사 용액일 수 있다. 예를 들어, 적당한 용매에 필수적인 용량의 본 발명의 재조합 단백질을 혼합하고, 그리고 임의적으로, 다른 원하는 성분(pH 조절제, 계면활성제, 좌제, 이온강도 증강제, 등장제, 방부제, 희석제, 또는 이의 임의의 조합)을 혼합한 후 여과하여 멸균하는 방법으로 무균 주사 용액을 제조할 수 있다. 또한, 보관과 사용에 편리하도록 무균 주사 용액을 무균 동결건조 분말제로 제조할 수 있다(예컨대, 진공 건조 또는 냉동 건조). 이러한 무균 동결건조 분말제는 사용 전 무균 발열원이 없는 증류수와 같은 적합한 담체에 분산시킬 수 있다.
- [0597] 또한, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 투여에 편리하도록 단위 투여 형태로 약학적 조성물 내에 존재할 수 있다.
- [0598] 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 약학적 조성물은 본 분야 공지의 모든 적합한 방식으로 투여될 수 있으며, 경구, 구강, 혀 밑, 안구, 국부, 비경구, 직장, 염초 내, 거미막하조 내, 서혜부, 방광 내, 국부(예컨대, 분말제, 연고 또는 적제), 또는 비강을 통해 투여될 수 있다. 그러나, 다양한 치료 용도에 있어서, 바람직한 투여 경로/방식은 비경구 투여이다(예를 들어 정맥 주사, 피하 주사, 복막 내 주사, 근육 내 주사). 당업자

들은 투여 경로 및/또는 방식이 의도된 목적에 따라 달라질 수 있음을 이해할 것이다. 바람직한 일 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 약학적 조성물은 정맥 주입 또는 주사에 의해 투여된다.

[0599] 본 발명의 약학적 조성물은 "치료 유효량" 또는 "예방 유효량"의 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함할 수 있다. "예방 유효량"은 질환의 발생을 예방, 저지 또는 지연하기에 충분한 양을 의미한다. "치료 유효량"은 이미 질환이 발생한 환자의 질환과 이의 합병증을 치유하거나 적어도 저지하기에 충분한 양을 의미한다. 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 치료 유효량은 치료할 질환의 중증도, 환자 본인의 면역 체계의 전체적 상태, 연령, 체중 및 성별 등 환자의 일반적 상황, 약물 투여 방식, 및 동시에 실시되는 다른 치료 등의 요인에 따라 변할 수 있다.

[0600] 본 발명에서, 최적의 원하는 반응(예를 들어 치료 또는 예방 반응)을 얻기 위해 투여 방법을 조정할 수 있다. 예를 들어, 단일 투여할 수 있고, 일정 시간 동안 다중 투여할 수 있으며, 또는 치료 상황의 긴급도에 따라 용량을 비율에 따라 감소 또는 증가시킬 수 있다.

[0601] 본 발명에서, 상기 대상체는 예컨대 인간과 같은 포유동물일 수 있다.

[0602] 검출 방법 및 키트

[0603] 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 ROR1에 특이적으로 결합할 수 있으므로, 샘플 내 ROR1의 존재 또는 그 수준의 검출에 사용될 수 있다.

[0604] 따라서, 다른 일 측면에서, 본 발명은 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 키트를 제공한다. 특정 바람직한 일 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 검출 가능한 표지를 가진다. 바람직한 일 구체예에서, 상기 키트는 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 특이적으로 식별하는 제2 항체를 더 포함한다. 바람직하게는, 상기 제2 항체는 검출 가능한 표지를 더 포함한다.

[0605] 본 발명에서, 상기 검출 가능한 표지는 형광, 광학 스펙트럼, 광화학적, 생화학적, 면역학적, 전기학적, 광학적 또는 화학적 수단으로 검출할 수 있는 임의의 물질일 수 있다. 특히 바람직하게는, 이러한 표지는 면역학적 검출(예컨대, ELISA, 방사면역측정법, 형광면역측정법, 화학적 발광면역측정법 등)에 적합할 수 있다. 이러한 표지는 당업계 공지인 것으로서, 효소(예를 들어, 서양고추냉이 퍼옥시다제, 염기성 인산분해효소, 베타-갈락토시다아제, 우레아제, 포도당 산화효소 등), 방사성 동위원소(예컨대, ³H, ¹²⁵I, ³⁵S, ¹⁴C 또는 ³²P), 형광 염료(예컨대, 플루오레세인 이소티오시아염(Fluorescein isothiocyanate, FITC), 플루오레세인, 로다민(TRITC), 피코에리트린(phycoerythrin, PE), 텍사스 레드, 로다민, 양자점 또는 시아닌 염료 유도체(예컨대 Cy7, Alexa 750)), 아크리딘계 화합물, 마그네틱 비드(예컨대, dynabeads(R)), 콜로이드 골드 또는 유색 유리나 플라스틱 비드(예컨대 폴리스티렌, 폴리프로필렌, 라텍스 등)과 같은 열 측정 마커, 및 상기 마커의 변형을 결합하는 아비딘(예컨대, 스트렙타비딘)에 사용되는 비오틴을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 상기 마커의 사용을 교시하는 특허는 미국 특허 3,817,837호; 3,850,752호; 3,939,350호; 3,996,345호; 4,227,437호; 4,275,149호; 및 4,366,241호(모두 인용으로 본문에 포함됨)를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 본 발명에서 고려되는 마커는 당업계 공지인 방식으로 검출할 수 있다. 예를 들어, 방사성 표지는 촬영 스트립 또는 섬광계수기를 이용하여 검출할 수 있으며, 형광 마커는 방출되는 빛을 검출하기 위해 광 검출기를 사용하여 검출할 수 있다. 효소 마커는 일반적으로 효소에 기질을 제공하고 기질에 대한 효소의 작용에 의해 생산되는 반응물을 검출함으로써 검출되며, 열 측정 마커는 착색 마커를 간단하게 시각화함으로써 검출된다. 특정 구체예에서, 상이한 길이를 가지는 링커에 의해 전술한 바와 같은 검출 가능한 표지를 본 발명의 재조합 단백질에 연결하여, 잠재적인 입체 장애를 감소시킬 수 있다.

[0606] 다른 일 측면에서, 본 발명은 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 사용하는 단계를 포함하는, 샘플 내에서 ROR1의 존재 또는 이의 수준을 검출하는 방법을 제공한다. 바람직한 일 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 또한 검출 가능한 표지를 가진다. 바람직한 일 구체예에서, 상기 방법은, 검출 가능한 표지를 가지는 시약을 사용하여 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 검출하는 단계를 더 포함한다. 상기 방법은 진단 목적, 또는 비진단 목적으로 사용될 수 있다(예를 들어, 상기 샘플은 세포 샘플이되 환자 유래의 샘플은 아닐 수 있다).

[0607] 다른 일 측면에서, 본 발명은 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 ROR1과 복합체를 형성할 수 있는 조건에서 상기 샘플을 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 접촉시키고 상기 복합체의 형성을 검출하는 단계를 포함하는, 샘플에서 ROR1의 존재 또는 이의 수준을 검출하는 방법을 제공한다.

[0608] 다른 일 측면에서, 샘플에서 ROR1의 존재 또는 이의 수준을 검출하기 위한 키트 제조에 있어서의 본 발명의 항

체 또는 이의 항원 결합 단편의 용도를 제공한다. 다른 일 측면에서, 본 발명은 본 발명에 따른 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 담체, 숙주 세포, 접합체, 키메라 항원 수용체, 또는 다중특이성 항체 및 사용설명서를 포함하는 진단적 또는 치료적 키트를 제공한다.

[0609] ROR1의 정상 조직에서의 저발현 또는 고발현, 일부 암에서의 발현 또는 고발현에 따라, 샘플에서 ROR1의 존재 또는 이의 수준을 검출함으로써 종양 및 종양 전이를 진단할 수 있다. 따라서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 접합체, 다중특이성 항체, 또는 키트는 종양 및 종양 전이의 진단에 사용될 수 있다. 따라서, 다른 일 측면에서는, 종양 및 종양 전이 진단에서의 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 접합체, 다중특이성 항체, 또는 키트의 용도를 제공한다.

[0610] 본 발명의 항체는 ROR1에 대한 결합 친화력이 높고, 매우 강한 특이성을 가진다. 따라서, 본 발명의 항체는 종양의 예방 및/또는 치료에 사용될 잠재성을 가진다. 본 발명의 인간화 항체는 모 무린 항체의 기능과 성질을 유지한다. 또한, 본 발명의 인간화 항체는 비교적 높은 인간화 정도를 보이므로, 면역원성 반응을 유발하지 않고 인간 대상체에게 안전하게 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명의 항체(특히 인간화 항체)는 중대한 임상적 가치를 지닌다.

[0611] 약어

CDR	면역 글로불린의 가변 영역 내의 상보성 결정 영역
FR	항체 프레임워크 영역: 항체의 가변 영역 중 CDR 잔기를 제외한 아미노산 잔기
VH	항체의 중쇄 가변 영역
VL	항체의 경쇄 가변 영역
IgG	면역 글로불린 G
AbM	AbM CDR 정의 방식은 Martin의 관련 연구로부터 유래된다(Martin ACR, Cheetham JC, Rees AR (1989) Modelling antibody hypervariable loops: A combined algorithm. Proc Natl Acad Sci USA 86:9268-9272).
IMGT	Lefranc 등에 의해 창시된 국제 면역 유전학 정보 시스템(The international ImMunoGeneTics information system(R)(IMGT))의 넘버링 시스템에 대해서는, Lefrance et al, Dev. Comparat. Immunol. 27: 55-77, 2003을 참조할 수 있다.
mAb	단일 클론 항체
EC50	50%의 효능 또는 결합을 나타내는 농도
IC50	50% 억제를 나타내는 농도
ELISA	효소결합면역흡착분석법
PCR	중합효소 연쇄 반응
HRP	서양고추냉이 퍼옥시다제

[0612]

K _D	평형해리상수
K _a	결합속도상수
K _d	결합-해리 속도 상수
ADCC	항체의존성 세포독성
CDC	보체의존성 세포독성
FACS	유세포 분석 기술
CDR-H1	면역 글로불린의 중쇄 가변 영역 내의 상보성 결정 영역 1
CDR-H2	면역 글로불린의 중쇄 가변 영역 내의 상보성 결정 영역 2
CDR-H3	면역 글로불린의 중쇄 가변 영역 내의 상보성 결정 영역 3
CDR-L1	면역 글로불린의 경쇄 가변 영역 내의 상보성 결정 영역 1
CDR-L2	면역 글로불린의 경쇄 가변 영역 내의 상보성 결정 영역 2
CDR-L3	면역 글로불린의 경쇄 가변 영역 내의 상보성 결정 영역 3
CAR	키메라 항원 수용체
CFA	프로인트 완전 아쥬반트
IFA	프로인트 불완전 아쥬반트

[0613]

[0614]

정의

[0615]

본 발명에서, 달리 설명하지 않은 경우, 본문에서 사용된 과학 및 기술 명사는 당업자들이 통상 이해하는 의미를 지닌다. 또한, 본문에서 사용한 세포 배양, 생물화학, 핵산화학, 면역학 실험실 등의 작업 단계는 모두 관련 분야에서 광범위하게 사용되는 통상의 단계이다. 또한, 본 발명이 더 잘 이해되도록, 이하 관련 용어의 정의와 해석을 제공한다.

[0616]

본원에서 사용된, 용어 "항체"는 일반적으로 두 쌍의 폴리펩티드 사슬(각 쌍이 한 가닥의 경쇄(LC)와 한 가닥의 중쇄(HC)를 가짐)로 구성된 면역 글로불린 분자를 의미한다. 항체 경쇄는 κ (kappa)와 λ (lambda) 경쇄로 분류될 수 있다. 중쇄는 μ , δ , γ , α 또는 ϵ 로 분류될 수 있고, 항체의 아이소타입은 각각 IgM, IgD, IgG, IgA 및 IgE로 정의될 수 있다. 경쇄와 중쇄에서, 가변 영역과 불변 영역은 대략 12개 이상의 아미노산의 "J" 영역에 의해 연결될 수 있고, 경쇄는 대략 3개 이상의 아미노산의 "D" 영역을 더 포함한다. 각 중쇄는 중쇄 가변 영역(VH)과 중쇄 불변 영역(CH)으로 구성된다. 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인(CH1, CH2 및 CH3)으로 구성된다. 각 경쇄는 경쇄 가변 영역(VL)과 경쇄 불변 영역(CL)으로 구성된다. 경쇄 불변 영역은 1개의 도메인CL으로 구성된다. 불변 도메인은 항체와 항원의 결합에 직접 관여하지는 않으나, 면역 계통의 다양한 세포(예컨대 이펙터 세포)와 전형적인 보체 계통의 제1 성분(C1q)의 결합을 포함하여 면역 글로불린과 숙주 세포 또는 인자를 매개하는 것과 같은 다양한 이펙터 기능을 나타낸다. VH와 VL 영역은 높은 가변성을 가지는 영역(상보성 결정 영역(CDR)이라 칭함)들로 세분화될 수 있으며, 이 사이에는 프레임워크 영역(FR)으로 칭해지는 비교적 보존적인 영역들이 산재한다. 각 VH와 VL은 FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4의 순서대로 아미노산 말단으로부터 카르복실기 말단까지 배열된 3개의 CDR과 4개의 FR로 구성된다. 각 중쇄/경쇄 쌍의 가변 영역(VH와 VL)은 각각 항원 결합 부위를 형성한다. 각 영역 또는 도메인에서의 아미노산의 분배는 Kabat, Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987 and 1991)), 또는 Chothia & Lesk (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917; Chothia et al., (1989) Nature 342:878-883의 정의에 따를 수 있다.

[0617]

본원에서, 문맥상 명확하게 가리키지 않는 경우, 용어 "항체"의 언급은 완전한 항체만을 포함하는 것이 아니라, 항체의 항원 결합 단편 또한 포함한다.

- [0618] 본문에서 사용된 바와 같이, 용어 "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"은 항체 가변 영역 중 항원 결합을 담당하는 아미노산 잔기를 가리킨다. 이들 아미노산 잔기의 정확한 경계는 당업계 공지 다양한 넘버링 시스템, 예컨대 AbM 넘버링 시스템(Martin ACR, Cheetham JC, Rees AR(1989) Modelling antibody hypervariable loops: A combined algorithm. Proc Natl Acad Sci USA 86:9268-9272) 또는 IMGT 넘버링 시스템(Lefranc et al., Dev. Comparat. Immunol. 27:55-77, 2003) 중의 정의에 따라 정의될 수 있다. 주어진 항체에 대해, 당업자들은 각 넘버링 시스템에 의해 정의된 CDR을 쉽게 식별할 수 있다. 또한, 상이한 넘버링 시스템 간의 대응 관계는 당업자들에게 있어서는 주지의 내용이다(예컨대, Lefranc 등, Dev. Comparat. Immunol. 27: 55-77, 2003를 참조할 수 있음)
- [0619] 본 발명에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 포함된 CDR은 당업계 공지 다양한 넘버링 시스템에 따라 결정될 수 있다. 특정 구체예에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 함유된 CDR은 바람직하게는 Kabat, Chochia, AbM, IMGT 넘버링 시스템에 의해 결정된다.
- [0620] 본원에서 사용된, 용어 "프레임워크 영역" 또는 "FR"은 항체 가변 영역에서 상기와 같이 정의된 CDR잔기 이외의 아미노산 잔기를 의미한다.
- [0621] "배아계 항체 유전자"는 비 림프세포에 의해 코딩된 면역 글로불린 서열로서, 이는 특이 면역 글로불린의 발현을 유발하는 유전학적 재배열 및 성숙 과정을 거치지 않았다. 본 발명의 다양한 구체예에 의해 제공되는 한 가지 장점은, 배아계 항체 유전자가 성숙한 항체 유전자에 비해 동물종 개체의 특징적인 주요 아미노산 서열 구조를 보다 많이 유지하고 있다는 인식에서 비롯된다. 따라서, 이러한 종에 치료적으로 응용되었을 때, 해당 종에 의해 외래 물질로 식별되는 경우가 더 적다.
- [0622] 용어 "항체"는 어떠한 특정한 항체 생산 방법에 제한을 받지 않는다. 예컨대, 재조합 항체, 단일 클론 항체 및 다중 클론 항체를 포함한다. 항체는 상이한 동형의 항체, 예를 들면 IgG(예를 들면, IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 아형), IgA1, IgA2, IgD, IgE 또는 IgM 항체일 수 있다.
- [0623] 본원에 사용된, 항체의 "항원 결합 단편"이라는 용어는 항체 단편의 폴리펩티드, 예를 들어, 전장 항체의 단편의 폴리펩티드를 의미하며, 이는 전장 항체가 결합하는 동일한 항원에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하고, 그리고/또는 항원에 대한 특이적 결합을 위해 전장 항체와 경쟁하며, "항원 결합 부분"이라고도 칭해진다. 일반적으로, Fundamental Immunology, Ch. 7 (Paul, W., ed, 제2판, Raven Press, N.Y. (1989)를 참조하며, 이의 전문은 인용에 의해 본문에 포함되고, 모든 목적에 사용된다. 재조합 DNA 기술 또는 완전 항체의 촉매 또는 화학적 단절을 통해 항체의 항원 결합 단편을 생성할 수 있다. 항원 결합 단편의 비제한적인 예는 Fab, Fab', F(ab')₂, Fd, Fv, dAb 또는 상보성 결정 영역(CDR)의 단편, 단쇄 항체(예컨대, scFv), 키메라 항체, 디아바디(diabody), 선형 항체(linear antibody), 나노 항체(Domantis 유래의 기술), 도메인 항체(Ablynx 유래의 기술), 및 폴리펩티드에 특이적 항원 결합 능력을 부여하기에 충분한 항체의 적어도 일부를 포함하는 폴리펩티드를 포함한다. 공학적으로 개조된 항체의 변이체는 Holliger et al., 2005; Nat Biotechnol, 23: 1126-1136에 종합적으로 기술되어 있다.
- [0624] 본원에서 사용된 용어 "전장 항체"는, 두 가닥의 "전장 중쇄" 또는 "중쇄"와 두 가닥의 "전장 경쇄" 또는 "경쇄"로 구성된 항체를 가리킨다. 여기서, "전장 중쇄" 또는 "중쇄"는 N 말단에서 C 말단까지의 방향으로 중쇄 가변 영역(VH), 중쇄 불변 영역의 CH1 도메인, 힌지 영역(HR), 중쇄 불변 영역의 CH2 도메인, 중쇄 불변 영역의 CH3 도메인으로 구성된 폴리펩티드 사슬을 가리키고, 상기 전장 항체가 IgE 동형일 때, 선택적으로 중쇄 가변 영역의 CH4 도메인을 더 포함할 수 있다. 바람직하게는, "전장 중쇄"는 N 말단부터 C 말단까지의 방향으로 VH, CH1, HR, CH2 및 CH3으로 구성된 폴리펩티드 사슬이다. "전장 경쇄" 또는 "경쇄"는 N 말단부터 C 말단까지의 방향으로 경쇄 가변 영역(VL) 및 경쇄 불변 영역(CL)으로 구성된 폴리펩티드 사슬이다. 두 쌍의 전장 항체 사슬은 CL과 CH1 간의 이황화결합 및 두 가닥의 전장 중쇄의 HR 사이의 이황화결합에 의해 연결된다. 본 발명의 전장 항체는 사람과 같은 단일 종으로부터 유래될 수 있으며; 또한 키메라 항체 또는 인간화 항체일 수도 있다. 본 발명의 전장 항체는 각각 VH와 VL 쌍으로 형성된 두 개의 항체 결합 부위를 포함하며, 이들 두 개의 항원 결합 부위는 동일한 항원을 특이적으로 식별하거나 이와 결합한다.
- [0625] 본원에 사용된 용어 "Fd 단편"은 VH와 CH1 도메인으로 구성된 항체 단편을 가리키고; 용어 "dAb 단편"은 VH 도메인으로 구성된 항체 단편(Ward 등, Nature 341: 544 546 (1989))을 가리키며; 용어 "Fab 단편"은 VL, VH, CL 및 CH1 도메인으로 구성된 항체 단편을 가리키고; 용어 "F(ab')₂ 단편"은 힌지 영역 상의 이황화 브릿지로 연결된 두 개의 Fab 단편을 포함하는 항체 단편을 가리키며; 용어 "Fab' 단편"은 F(ab')₂ 단편 중 두 개의 중쇄 단편을 환원 연결하는 이황화연결 후 수득되는 단편을 의미하며, 이는 한 가닥의 완전한 경쇄와 중쇄의 Fd 단편

(VH와 CH1 도메인으로 구성)으로 구성된다.

- [0626] 본원에 사용된 용어 "Fv 단편"은 항체의 한 팔의 VL과 VH 도메인으로 구성되는 항체 단편을 가리킨다. Fv 단편은 일반적으로 완전한 항원 결합 부위를 형성할 수 있는 최소 항체 단편으로 간주된다. 일반적으로, 6개의 CDR은 항체의 항원 결합 특이성을 부여하는 것으로 간주된다. 그러나, 친화력이 완전한 결합 부위보다 낮을 수 있는 하나의 가변 영역(예컨대 항원에 특이적인 3개의 CDR만을 포함하는 Fd 단편) 또한 항원을 식별하고 이와 결합될 수 있다.
- [0627] 본원에서 사용된 용어 "Fc 단편"은 항체의 제1 중쇄의 제2, 제3 불변 영역이 제2 중쇄의 제2, 제3 불변 영역과 이황화결합으로 결합되어 형성된 항체 단편을 가리킨다. 항체의 Fc 단편은 여러 가지의 상이한 기능을 가지나, 항원의 결합에는 관여하지 않는다.
- [0628] 본원에서 사용된 용어 "scFv"는 VL과 VH 도메인을 포함하고, 상기 VL과 VH가 링커(linker)에 의해 서로 연결되는 단일의 폴리펩티드 서열을 가리킨다(예컨대 Bird et al., Science, 242:423-426(1988); Huston et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 5879-5883 (1988); 및 Pluckthun, The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, 제113권, Roseburg 및 Moore 엮음, Springer-Verlag, 뉴욕, 269 내지 315페이지(1994) 참조). 이러한 scFv 분자는 일반적으로 NH₂-VL-링커-VH-COOH 또는 NH₂-VH-링커-VL-COOH 구조를 가진다. 적합한 선행 기술의 링커는 반복되는 GGGGS 아미노산 서열 또는 이의 변이체로 구성된다. 예를 들어, 아미노산 서열(GGGGS)₄를 가지는 링커를 사용할 수 있으나, 이의 변이체를 사용할 수도 있다(Holliger et al., (1993), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448). 본 발명에 사용할 수 있는 다른 링커는 Alfthan et al., (1995), Protein Eng. 8:725-731, Choi et al., (2001), Eur. J. Immunol. 31: 94-106, Hu et al., (1996), Cancer Res. 56: 3055-3061, Kipriyanov et al., (1999), J. Mol. Biol. 293: 41-56 및 Roovers et al., (2001), Canner Immunol.에 의해 설명된다. 경우에 따라, scFv의 VH와 VL 사이에는 이황화결합이 더 존재한다. 본원에서 사용된, 용어 "di-scFv"는 두 개의 scFv의 연결에 의해 형성된 항체 단편을 의미한다.
- [0629] 본원에서 사용된, 용어 "이중 항체(diabody)"는, VH와 VL 도메인이 단일 폴리펩티드에서 발현되나, 너무 짧은 연결체를 사용하여 동일한 사슬의 두 개의 도메인이 서로 매치될 수 없게 함으로써, 도메인과 다른 사슬의 상보적 도메인이 매치되고 두 개의 항원 결정 부위를 생성하도록 하는 것을 가리킨다(예컨대 Holliger P. 등, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448 (1993), 및 Poljak R.J 등, Structure 2: 1121-1123 (1994) 참조).
- [0630] 상기 각 항체 단편은 모두 전장 항체가 결합하는 동일한 항원에 특이적으로 결합하는 능력을 유지하고 있고, 그 리고/또는 항원에 대한 특이적 결합을 위해 전장 항체와 경쟁한다.
- [0631] 본원에 사용된, 용어 "다중특이성 항체"는 여러 가지의 상이한 항원에 대한 결합 특이성을 가지는 항체를 가리키며, 예컨대 이중특이성 항체, 삼중특이성 항체 및 사중특이성 항체를 포함한다. "이중특이성 항체"는 두 가지의 상이한 항원에 대한 결합 특이성을 가지는 항체로서, 제1 항체(또는 이의 단편)와 제2 항체(또는 이의 단편) 또는 항체 아날로그가 접합 팔을 통해 형성하는 접합체를 의미하며, 접합의 방식은 화학반응, 유전자 융합 및 효소 촉매를 포함하나 이에 제한되지 않는다. "다중특이성 항체"는 예컨대 삼중특이성 항체와 사중특이성 항체를 포함한다. 삼중특이성 항체는 세 가지의 상이한 항원에 대한 결합 특이성을 가지는 항체이며, 사중특이성 항체는 네 가지의 상이한 항원에 대한 결합 특이성을 가지는 항체이다.
- [0632] 본원에서 사용된, "항체 유사체(antibody mimetics)"는 항체와 동일하게 항원에 특이적으로 결합하나 항체 구조는 가지지 않는 것을 가리킨다. 이들은 일반적으로 인공 펩타이드 또는 단백질로서, 몰 중량은 약 3 kDa 내지 20 kDa이다. 예를 들면, 안키린 반복 단백질(DARPin)과 fynomer가 있다. 설계된 안키린 반복 단백질(DARPin)은 IgG 항체, scFv-Fc 항체 단편 또는 이 조합에 연결되며, 예컨대 CN104341529A와 같다. 항IL-17a의 fynomer는 W02015141862A1에서와 같이 IL-6R 항체와 결합한다.
- [0633] 본원에서 사용된, "키메라 항원 수용체(Chimeric Antigen Receptor, CAR)"는 세포 내 신호 유도 영역에 융합된 종양 항원 결합 도메인으로, T세포를 활성화할 수 있다. 일반적으로, CAR의 세포외 결합 도메인은 마우스 항체 또는 인간화 항체 또는 인간의 단일 클론 항체로부터 유래된다.
- [0634] 본원에서 사용된, "면역 글로불린" 또는 "Ig"는 항체에 작용하는 일종의 단백질을 가리킬 수 있다. B 세포에 의해 발현되는 항체는 간혹 키메라 항원 수용체 또는 항원 수용체로 칭해진다. 이러한 단백질에 포함된 5개의 구성원은 IgA, IgG, IgM, IgD 및 IgE이고, 그 중 IgG는 가장 일반적인 순환 항체이다. 이는 응집, 보체 고정 및 다른 항체 반응에서 가장 효과적인 면역 글로불린으로서, 세균 및 바이러스 방어 차원에서 중요하다.
- [0635] 본원에서, 항체를 수득하는 기술로는 당업계 공지의 통상의 기술(예컨대, 재조합 DNA 기술 또는 효소 촉매 또는

화학적 분열법)을 사용하여 주어진 항체(예컨대, 본 발명에서 제공된 항체)로부터 항체의 항원 결합 단편(예를 들어, 상기 항체의 단편)을 수득할 수 있고, 완전 항체에 사용되는 방식과 동일한 방식으로 항체를 특이적으로 스크리닝하는 항원 결합 단편을 수득할 수 있다.

[0636] 본원에서 사용된, 용어 "단일 클론 항체", "단일 항체", "mAb"는 동일한 의미를 가지며 상호교환적으로 사용될 수 있고, 이는 즉, 한 군의 높은 상동성을 가지는 항체 분자 중의 한 항체 또는 항체의 하나의 단편을 가리키며, 또한 스스로 출현할 수 있는 자연적 돌연변이 외에, 한 군의 완전히 동일한 항체 분자를 가리킨다. 단일 항체는 항원 상의 단일 에피토프에 대해 높은 특이성을 가진다. 다중 클론 항체는 단일 클론 항체와 비교하여 일반적으로 적어도 두 가지 이상의 상이한 항체를 포함하며, 이러한 상이한 항체들은 일반적으로 항원 상의 상이한 에피토프를 식별한다. 또한, 수식어인 "단일 클론"은 이 항체의 특징이 높은 상동성을 가지는 항체군으로부터 수득되었음을 나타낼 뿐, 어떤 특정 방식으로 상기 항체를 수득해야 한다는 의미로 이해될 수는 없다.

[0637] 본 발명의 단일 클론 항체는 예컨대 하이브리도마 기술(예컨대, Kohler 등, *nature*, 256:495, 1975), 재조합 DNA 기술(예컨대 미국 특허 출원 4,816,567 참조), 대식 세포 항체 라이브러리 기술(예컨대, Clackson et al., *Nature* 352: 624-628, 1991, 또는 Marks et al., *J. Mol. Biol.* 222: 581-597, 1991)과 같은 다양한 기술을 통해 제조될 수 있다.

[0638] 예를 들어, 아래와 같이 단일 클론 항체를 제조할 수 있다. 먼저, 면역원(필요한 경우 아주반트 첨가)를 사용하여 마우스 또는 다른 적합한 숙주 동물에게 면역 주사를 실행한다. 면역원 또는 좌제의 주사 방식은 일반적으로 피하 다점 주사 또는 복강 주사이다. 면역원을 미리 공지의 단백질, 예를 들면 혈청 단백질 또는 대두 트립신 억제제에 접합시켜 숙주 내에서의 세포 면역원성을 증가시킬 수 있다. 아주반트는 프로인트 아주반트 또는 MPL-TDM 동일 수 있다. 동물은 면역을 얻은 후 체내에서 면역원에 특이적으로 결합하는 항체를 분비하는 림프 세포를 생성할 수 있다. 또한, 림프 세포는 체외 면역을 이용하여 수득될 수도 있다. 필요한 림프 세포를 수집하고 PEG 등 적합한 용합제를 사용하여 이를 골수 세포와 융합시킴으로써 하이브리도마 세포를 수득할 수 있다 (Goding, *Monoclonal Antibodies: Principles and Practice*, pp. 59-103, Academic Press, 1996). 상기에서 제조한 하이브리도마 세포는 적합한 배양액에 접종되어 성장할 수 있으며, 배양액은 바람직하게는 융합되지 않은 모체 골수종 세포 성장을 억제할 수 있는 물질을 함유한다. 예를 들면, 크산틴-구아닌 포스포리보스 전환효소(HGPRT 또는 HPRT)의 모체 골수종 세포의 경우, 배양액에 HGPRT, 아미노프테린 및 티민(HAT 배지) 등의 물질을 첨가하여 HGPRT-결합 세포의 성장을 억제할 수 있다. 바람직한 골수종 세포는 융합률이 높고, 항체 분비 능력이 안정적이며, HAT 배양액에 대해 민감한 것 등의 특징을 가져야 한다. 여기서, 골수종 세포는 먼저 MOP-21 또는 MC-11 마우스 종양 유도 균주(The Salk Institute Cell Distribution Center, San Diego, Calif, USA), 및 SP-2/O 또는 X63-Ag8-653 세포주(American Type Culture Collection, Rockville, Md. USA)와 같은 마우스 유래의 골수종이다. 또한, 사람의 골수종과 인간-마우스 이원 골수종 세포주를 이용하여 인간 단일 항체를 제조한다는 연구 보고도 있다(Kozbor, *J. Immunol.*, 133: 3001 (1984); Brodeur et al., *Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*, pp. 51-63, Marcel Dekker, Inc., New York, 1987). 하이브리도마 세포를 성장시키는 배양액은 특이 항원을 검출하는 단일 항체의 생산에 사용된다. 하이브리도마 세포가 생산한 단일 항체의 결합 특이성을 측정하는 방법은 예컨대 방사선면역측정법(RIA), 효소결합면역흡착분석법(ELISA)와 같은 면역 침전 또는 체외 결합 테스트를 포함한다. 예를 들어, Munson 등이 *Anal. Biochem.* 107: 220 (1980)에서 설명한 Scatchard 분석법을 이용하여 단일 항체의 친화력을 측정할 수 있다. 하이브리도마가 생산한 항체의 특이성, 친화력 및 반응성이 판단된 후, 목적으로 하는 세포주는 (Goding, *Monoclonal Antibodies: Principles and Practice*, pp. 59-103, Academic Press, 1996)에서 설명한 표준적인 제한효소법으로 서브클로닝될 수 있다. 적합한 배양액은 DMEM 또는 RPMI-1640 동일 수 있다. 또한, 하이브리도마 세포는 복수 종양의 형태로 동물체 내에서 성장할 수 있다. 종래의 면역 글로불린을 이용한 정제 방법, 예를 들면 단백질 A 세파로스, 수산화인회석 크로마토그래피, 겔 전기 영동, 투석 또는 친화성 크로마토그래피 등을 이용하여 하위 클론 세포가 분비하는 단일 항체를 세포 배양액, 복수 또는 혈청으로부터 분리해낼 수 있다.

[0639] 또한, 유전자 공학 재조합 기술을 통해 단일 클론 항체를 수득할 수도 있다. 단일 항체의 중쇄와 경쇄 유전자에 특이적으로 결합하는 핵산 프라이머를 사용하여 PCR 증폭을 수행함으로써, 하이브리도마 세포로부터 단일 항체의 중쇄와 경쇄 유전자를 코딩하는 DNA 분자를 분리하여 수득할 수 있다. 수득된 DNA 분자를 발현 벡터 내에 삽입한 후, 숙주 세포(예컨대 *E. coli* 세포, COS 세포, CHO 세포 또는 면역 글로불린을 생산하지 않는 다른 골수종 세포)를 형질감염시키고, 적합한 환경에서 배양을 수행하여 재조합 발현 목표 항체를 수득할 수 있다.

[0640] 항체는 예컨대 단백질 A 또는 단백질 G의 친화성 크로마토그래피와 같은 공지의 기술을 통하여 정제될 수 있다. 후속적으로 또는 대안적으로, 특이적 항원(상기 항체가 인식하는 표적 분자) 또는 이의 에피토프는 컬럼 상에

고정될 수 있고, 면역 친화성 크로마토그래피에 의해 면역특이적 항체가 정제될 수 있다. 면역 글로불린의 정제에 대해서는 예컨대 Wilkinson(The Scientist, published by The Scientist, Inc., Philadelphia Pa., Vol.14, No.8 (Apr. 17, 2000), pp.25-28)을 참조할 수 있다.

[0641] 본원에서 사용된, 용어 "뮤린 항체"는 면역 접종한 마우스에서 유래한 B 세포를 골수종 세포와 융합시킨 다음, 이어서 무한히 증식할 수 있고 항체를 분비할 수도 있는 마우스 하이브리드 융합 세포를 스크리닝하고, 나아가 스크리닝, 항체 제조 및 항체 정제를 수행한 것을 의미한다. 또는, 항원이 마우스 체내에 침입한 후 B 세포가 분화하고 증식하여, 항체를 생산하고 분비할 수 있는 형질 세포를 형성한다. 특이적 항체가 생성을 자극하므로, 항체의 생성은 항원이 인체에 침입한 후 각종 면역 세포와의 상호작용을 야기하여 림프세포 내의 B 세포가 분화 증식하고, 항체를 생성 및 분비할 수 있는 형질 세포를 형성하는 것을 의미한다.

[0642] 본원에서 사용된, 용어 "키메라 항체(Chimeric antibody)"는, 경쇄 또는/및 중쇄의 일부가 하나의 항체로부터 유래되고(어떤 특정한 종으로부터 유래되거나 또는 어떤 특정한 항체 종류나 이의 아류에 해당), 경쇄 또는/및 중쇄의 다른 일부는 다른 항체(동일하거나 상이한 종으로부터 유래되거나 또는 동일하거나 상이한 항체 종류 또는 이의 아류에 해당됨)로부터 유래되는 항체일 수 있으나, 어떤 경우이든 목표 항원에 대한 결합 활성을 그대로 유지한다(U.S.P 4,816,567 to Cability et al., ; Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851 6855(1984)). 예컨대, 용어 "키메라 항체"는 항체의 중쇄와 경쇄 가변 영역이 제1 항체(예컨대 뮤린 항체)로부터 유래되고, 항체의 중쇄와 경쇄 불변 영역은 제2 항체(예컨대 인간 항체)로부터 유래되는 항체(예컨대 인간-뮤린 키메라 항체)를 포함할 수 있다.

[0643] 본원에서 사용된, 용어 "인간화 항체"는, 유전자 공학으로 개조된 비 인간화 항체를 포함하며, 이의 아미노산 서열은 인간화 항체와의 서열 상동성을 증가시키기 위해 변형된다. 일반적으로, 인간화 항체의 모든 또는 일부의 CDR 영역은 비 인간화 항체(도너 항체)로부터 유래되고, 모든 또는 일부의 Non-CDR 영역(예컨대, 가변 영역 FR 및/또는 불변 영역)은 인간화 면역 글로불린(수용체 항체)으로부터 유래된다. 인간화 항체는 일반적으로 도너 항체의 예상되는 성질을 보존하고 있으며, 그러한 성질은 항원 특이성, 친화성, 반응성, 면역 세포 활성을 증가시키는 능력, 면역 반응을 증강시키는 능력 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 도너 항체는 예상되는 성질(예컨대, 항원 특이성, 친화성, 반응성, 면역 세포 활성을 증가시키는 능력 및/또는 면역 반응을 증강시키는 능력)을 가지는 마우스, 래트, 토끼 또는 인간이 아닌 영장류 동물(예컨대, 자바 원숭이) 항체일 수 있다.

[0644] 인간화 항체는 비 인간 유래의 도너 항체(예컨대 뮤린 항체)의 예상되는 성질을 보존할 수도 있고, 비 인간 유래의 도너 항체(예컨대 뮤린 항체)의 인간 대상체에서의 면역원성을 효과적으로 감소시킬 수도 있으므로, 특히 유리하다. 그러나, 도너 항체의 CDR과 수용체 항체의 FR 간의 매칭 문제 때문에, 인간화 항체의 예상되는 성질(예컨대, 항원 특이성, 친화성, 반응성, 면역 세포 활성을 향상시키는 능력 및/또는 면역 반응을 증강시키는 능력)은 일반적으로 비 인간화 도너 항체(예컨대 뮤린 항체)보다 낮다.

[0645] 따라서, 본 분야의 연구자들이 이미 항체의 인간화에 대해 심도 있는 연구를 전개하여 어느 정도 진전을 이루기는 하였으나(예컨대, Jones et al., Nature, 321:522 525 (1986); Reichmann et al., Nature, 332:323 329 (1988); Presta, Curr. Op. Struct. Biol., 2:593 596 (1992); and Clark, Immunol. Today 21: 397 402 (2000)), 어떻게 어느 하나의 도너 항체를 충분히 인간화하여 생성된 인간화 항체로 하여금 최대한 높은 인간화 정도를 가지게 하면서 도너 항체로부터 예상되는 성질을 최대한 유지할 수 있는지에 대해서는 선행 기술에서 자세한 가이드가 제공되지 못하였다. 기술자들이 구체적인 도너 항체를 모색, 연구 및 개조하고 많은 창조적 노력을 기울여야만 인간화 정도가 높고(예를 들어 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%의 인간화 정도) 구체적 도너 항체의 예상되는 성질을 유지한 인간화 항체를 수득할 가능성이 있다.

[0646] 본 발명에서, 인간화 항체가 도너 항체의 성질(예컨대, 항원 특이성, 친화성, 반응성, 면역 세포 활성의 향상 능력 및/또는 면역 반응 증강 능력)을 최대한 유지할 수 있게 하기 위해, 본 발명의 인간화 항체 내의 프레임워크 영역(FR)은 인간화 수용체 항체의 아미노산 잔기를 포함할 수도 있고, 이에 대응되는 비 인간화 도너 항체의 아미노산 잔기를 포함할 수도 있다.

[0647] 본 발명의 키메라 항체 또는 인간화 항체는 앞서 제조된 뮤린 단일 클론 항체의 서열에 근거하여 제조될 수 있다. 중쇄와 경쇄를 코딩하는 DNA는 목표 뮤린 하이브리도마로부터 수득될 수 있고, 표준 분자 생물학 기술을 사용하여 비 뮤린(예컨대 인간) 면역 글로불린 서열을 포함하도록 공학적으로 개조할 수 있다.

[0648] 키메라 항체를 제조하기 위해, 본 분야 공지의 방법을 사용하여 뮤린 면역 글로불린 가변 영역을 인간 면역 글

로볼린의 불변 영역에 연결할 수 있다(예컨대, Cabilly 등의 미국 특허 제4,816,567호 참조). 예를 들면, VH를 코딩하는 DNA를 중쇄 불변 영역을 코딩하는 다른 DNA 분자에 조작 가능하게 연결하여 전장 중쇄 유전자를 획득한다. 인간 중쇄 불변 영역 유전자의 서열은 당업계 주지의 사항으로서(예컨대 Kabat, E.A. et al., (1991), Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No.91-3242 참조), 이러한 영역들을 포함하는 DNA 단편은 표준 PCR 증폭을 통해 획득될 수 있다. 중쇄 불변 영역은 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgE, IgM 또는 IgD 불변 영역일 수 있으나, 일반적으로 IgG1 또는 IgG4 불변 영역인 것이 바람직하다. 예를 들면, VL를 코딩하는 DNA를 경쇄 불변 영역(CL)을 코딩하는 다른 DNA 분자에 조작 가능하게 연결하여 전장 경쇄 유전자(및 Fab 경쇄 유전자)를 획득한다. 인간 경쇄 불변 영역 유전자의 서열은 당업계 주지의 사항으로서, 예컨대 (Kabat, E.A. et al., (1991), Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No.91-3242), 이러한 영역들을 포함하는 DNA 단편은 표준 PCR 증폭을 통해 획득될 수 있다. 경쇄 불변 영역은 κ 또는 λ 불변 영역일 수 있으나, 일반적으로 κ 불변 영역인 것이 바람직하다.

[0649] 인간화 항체를 제조하기 위해, 본 분야 공지의 방법을 사용하여 무린 CDR 영역을 인간화 프레임워크 서열에 삽입할 수 있다(Winter의 미국 특허 제5,525,539호; Queen 등의 미국 특허 제5,530,101호; 제 5,585,089호; 제 5,693,762호 및 제6,180,370호; 및 Lo, Benny, K.C., editor, in Antibody Engineering: Methods and Protocols, volume 248, Humana Press, New Jersey, 2004 참조). 또는, 면역화 후 내인성 면역 글로불린을 생산하지 않고 완전한 인간 항체 라이브러리를 생성할 수 있는 트랜스제닉 동물을 사용할 수도 있다. 예컨대, 이 미 키메라 및 생식 계열 돌연변이 마우스에서 항체 중쇄 연결 영역(JH) 유전자의 동형접합 결실은 내인성 항체 생성을 완전히 억제할 수 있고 이후 인간 생식 계열 면역 글로불린 유전자 어레이를 상기 생식 계열 돌연변이 마우스에 전이하여 상기 마우스가 항원 자극을 받았을 때 인간 항체를 생성하도록 할 수 있다는 보고가 존재한다(예를 들어, Jakobovits et al., 1993, Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90 :2551 ; Jakobovits et al., 1993, Nature 362: 255-258; Bruggermann et al., 1993, Year in Immunology 7: 33; 및 Duchosal et al., 1992, Nature 355: 258). 상기 트랜스제닉 동물의 비제한적인 예로는 재배열되지 않은 인간 중쇄(μ , γ)와 κ 경쇄 면역 글로불린 서열 유전자의 미니유전자좌(miniloci)를 함유하는 HuMAb 마우스(Medarex, Inc.), 이에 더해 내인성 와 사슬의 유전자좌가 비활성화된 표적 돌연변이(예컨대 Lonberg 등(1994) Nature 368 (6474): 856-859; 또는 인간 중쇄 전이유전자 및 인간 경쇄 전이염색체를 운반하는 "KM 마우스 TM"을 포함한다(특허출원 W002/43478 참조). 항체 인간화 개조의 다른 방법은 파지 디스플레이 기술을 더 포함할 수 있다(Hoogenoom et al., 1991, J.Mol.Biol.227: 381; Marks et al., J.Mol.Biol.1991, 222: 581-597; Vaughan et al., 1996, Nature Biotech 14: 309).

[0650] 본원에서 사용된, 용어 "인간화 정도"는 인간화 항체에서 비 인간 유래의 아미노산 잔기의 수를 평가하기 위한 지표이다. 인간화 항체의 인간화 정도는 예컨대 IMGT 사이트인 DomainGapAlign을 통하여 가변 영역 서열과 인간 V 도메인의 상동성을 예측함으로써 예측할 수 있다.

[0651] 본원에서 사용된, "상동 항체"는 중쇄와 경쇄 가변 영역에 포함되는 아미노산 서열과 본원에서 제공하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 아미노산 서열이 상동인 항체의 돌연변이를 가리키며, 여기서 상기 변이체는 본 발명의 ROR1 항체에 대해 예상되는 기능적 특성을 유지한다.

[0652] 비교를 위한 서열 정렬 방법은 당업계 공지의 사항이다. 다양한 프로그램과 정렬 알고리즘이 Smith TF & Waterman MS, Adv.Appl.Math., 2:482, 1981; Higgins DG & Sharp PM, CABIOS5:151, 1989에 설명되어 있다. Altschul SF 등, Nature Genet., 6: 119, 1994는 서열 정렬 방법 및 상동성 계산을 위한 자세한 구상을 제공하였다.

[0653] 본원에서 사용된, 용어 "특이적으로 결합"은, 두 개의 분자 간의 비임의적인 결합 반응, 예컨대 항체와 상기 항체가 대상으로 하는 항원 간의 반응을 가리킨다. 특이적 결합 상호작용의 강도 또는 친화력은 상기 상호작용의 평형 해리 상수(KD) 또는 반수 영향 농도(EC50)로 표시될 수 있다.

[0654] 두 분자 간의 특이적 결합 성질은 당업계 공지의 방법에 의해 측정될 수 있다. 일 방법은 항원 결합 부위/항원 복합체 형성 및 해리 속도의 측정에 관한 것이다. "결합 속도 상수" (k_a 또는 k_{on}) 및 "해리 속도 상수" (k_{dis} 또는 k_{off}) 두 가지는 모두 농도 및 결합과 해리의 실제 속도에 의해 산출될 수 있다(Malmqvist M, Nature, 1993, 361: 186-187 참조). k_{dis}/k_{on} 의 비율은 해리 상수 KD와 동일하다 (Davies et al., Annual Rev Biochem, 1990; 59: 439-473 참조). 임의의 유효한 방법을 이용하여 KD, k_{on} 및 k_{dis} 값을 측정할 수 있다. 특정 구체예에서, 생물 발광 간섭 측정법(예컨대 ForteBio Octet 방법)을 사용하여 해리 상수를 측정할 수 있다. 이

외에도, 플라스마 공진 기술(예컨대 Biocore) 또는 Kinexa를 사용하여 해리 상수를 측정할 수 있다.

[0655] 본원에 사용된, 용어 "벡터(vector)"는 폴리뉴클레오티드를 삽입한 핵산 전달 수단을 가리킨다. 벡터가 삽입된 폴리뉴클레오티드를 코딩하는 단백질을 발현시킬 수 있을 경우, 벡터는 발현 벡터로 지칭된다. 벡터는 형질전환, 형질도입 또는 형질감염에 의해 숙주세포에 도입되어, 벡터가 운반하는 유전 물질 요소가 숙주세포에서 발현되도록 할 수 있다. 벡터는 당업계 공지의 사항으로서, 플라스미드; 파지미드; 코스미드; 효모 인공 염색체(YAC), 박테리아 인공 염색체(BAC) 또는 PI 유래 인공 염색체(PAC)와 같은 인공 염색체; λ 파지 또는 M13 파지 및 동물 바이러스와 같은 박테리오파지를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 벡터로 사용될 수 있는 동물 바이러스는 레트로바이러스(렌티바이러스 포함), 아데노바이러스, 아데노 관련 바이러스, 헤르페스 바이러스(예컨대 단순 포진 바이러스), 폭스 바이러스, 바클로 바이러스, 유두종 바이러스, 유두 다종 바이러스(예: SV40)를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 벡터는 프로모터 서열, 전사 개시 서열, 인핸서 서열, 선택 요소 및 리포터 유전자를 포함하나 이에 제한되지 않는, 발현을 제어하는 다양한 요소를 포함할 수 있다. 또한, 벡터는 복제 원점을 포함할 수도 있다.

[0656] 발현 벡터 및 클론 벡터는 벡터로 하여금 하나 이상의 상기 숙주 세포에서 복제될 수 있도록 하는 핵산 서열을 포함한다. 일반적으로, 클론 벡터에서, 이러한 서열은 벡터가 숙주 염색체 DNA와 독립적으로 복제될 수 있게 하는 것이며, 복제 원점 또는 자가 복제 서열을 포함한다. 본원에서 사용된 용어 "발현 벡터"는 제조할 폴리뉴클레오티드를 포함하는, 발현될 뉴클레오티드 서열과 효과적으로 연결되는 발현 조절 서열을 포함하는 벡터를 가리킨다. 발현 벡터는 발현을 위한 충분한 cis-작용 요소(cis-acting elements)를 포함하고; 발현을 위한 다른 요소는 숙주세포 또는 체외 발현 시스템에 의해 제공될 수 있다. 발현 벡터는 예컨대 코스미드, 플라스미드(예컨대 네이키드 또는 리포좀에 포함되는)와 바이러스(예컨대 렌티바이러스, 레트로바이러스, 아데노바이러스 및 아데노 관련 바이러스) 등 당업계 공지의 것들을 포함한다.

[0657] 본원에서 사용된, 용어 "숙주세포"는 벡터 도입에 사용될 수 있는, 대장균 또는 고초균 등의 원핵세포, 효모세포 또는 아스페르길루스 등의 진균 세포, S2 드로소필리아 세포 또는 Sf9 등의 곤충 세포, 또는 섬유아세포, NSO 세포, Vero 세포, Hela 세포, COS 세포, CHO 세포(예컨대 CHO-K1, CHO-S, CHO DXB11, ExpiCHO, CHO DG44 세포), ExpiCHO 세포, HEK293 세포, Expi293 세포, BHK 세포, 및 MDCKII 세포 등의 동물 세포를 포함하는 세포를 가리킨다. 본원에서, 숙주세포는 키메라 항원 수용체 T세포(CAR-T)를 구축하기 위한 T 림프 세포, NK 세포 등의 면역 세포를 더 포함한다.

[0658] 본원에서 사용된, 용어 "동일성"은 두 개의 폴리펩티드 또는 두 개의 뉴클레오티드 사이 서열이 매치되는 상황을 나타낸다. 비교되는 두 개의 서열 중 어느 위치가 모두 동일한 잔기 또는 아미노산 단량체의 하위단위에 의해 점유되는 경우(예컨대, 두 개의 DNA 분자 각각에서의 어느 위치가 아데닌에 의해 점유되거나, 두 개의 폴리펩티드 중 각각에서의 어느 위치가 모두 라이신에 의해 점유), 각 분자는 해당 위치에서 동일하다. 두 개의 서열 사이의 "% 동일성"은 두 개의 서열이 공유하는 매칭 위치의 수를 비교되는 위치의 수 $\times 100$ 으로 나눈 함수이다. 예컨대, 두 개의 서열에서의 10개 위치 중 6개가 매치되는 경우, 이 두 서열은 60%의 동일성을 가진다. 예컨대, DNA 서열 CTGACT와 CAGGTT는 50%의 동일성을 공유한다(총 6개 위치 중 3개의 위치가 매치됨). 일반적으로, 최대 동일성을 위해 두 개의 서열이 정렬될 때 비교가 진행된다. 이러한 정렬은 예컨대 Align 프로그램(DNAstar, Inc.)과 같은 컴퓨터 프로그램을 사용하여 간편하게 진행할 수 있는 Needleman 등(1970) J. Mol. Biol. 48: 443-453의 방법을 이용하여 구현될 수 있다. 또한, 이미 ALIGN 프로그램(ver 2.0)의 E. Meyers와 W. Miller(Comput. Appl Biosci., 4:11-17(1988))에 통합된 알고리즘을 사용하여, PAM120 가중 잔류물 표(weight residue table), 간격 길이 페널티 12와 간격 페널티 4를 사용하여 두 개 아미노산 서열 사이의 % 동일성을 측정할 수 있다. 또한, 이미 GCG 소프트웨어 패킷(www.gcg.com에서 획득 가능)에 통합된 GAP 프로그램 중 Needleman과 Wunsch(J Mol Biol. 48: 444-453(1970))알고리즘을 사용하여, Blossum 62 매트릭스 또는 PAM250 알고리즘 및 16, 14, 12, 10, 8, 6 또는 4의 갭 가중(gap weight)과 1, 2, 3, 4, 5 또는 6의 길이 가중을 이용하여 두 개의 아미노산 서열 사이의 % 동일성을 측정할 수 있다.

[0659] 본원에서 사용된, 용어 "보존적 치환"은 아미노산 서열을 포함하는 단백질/폴리펩티드의 예측되는 성질에 불리한 영향을 미치지거나 이를 변형시키지 않는 아미노산 치환을 의미한다. 예컨대, 위치 지정 돌연변이 유발 및 PCR 매개 돌연변이 유발 등 당업계 공지의 표준 기술을 통해 보존적 치환을 도입할 수 있다. 보존적 아미노산 치환은 예를 들어 대응되는 아미노산 잔기와 물리적으로나 기능적으로 유사한(예컨대 동일한 크기, 형태, 전하, 공유결합 또는 수소결합 등을 형성하는 능력을 포함한 화학적 성질) 잔기로 치환을 수행하는 것과 같은, 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기로 아미노산 잔기를 치환하는 것을 포함한다. 이미 당업계에서 유사한 측쇄를 가지는 아미노산 잔기의 패밀리를 정의하였다. 이러한 패밀리들은 알칼리성 측쇄(예컨대, 라이신, 알라닌 및 히스티

딘), 산성 측쇄(예컨대 아스파라긴산, 글루탐산), 전하를 띠지 않는 극성 측쇄(예컨대 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인, 트립토판), 비극성 측쇄(예컨대 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌), 베타 분지 측쇄(예컨대 트레오닌, 발린, 이소류신) 및 방향족 측쇄(예컨대 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)를 갖는 아미노산을 포함한다. 따라서, 상응하는 아미노산 잔기를 동일한 측쇄 패밀리로부터 유래된 다른 아미노산 잔기로 교체하는 것이 바람직하다. 아미노산 잔기의 보존적 치환을 결정하는 방법은 당업계에 이미 잘 알려져 있다(예컨대 Brummell 등, Biochem. 32:1180-1187 (1993); Kobayashi et al., Protein Eng. 12(10):879-884 (1999); 和Burks 등 Proc. Natl Acad. Set USA 94:412-417 (1997)).

[0660] 본원에서 언급된 20개의 통상적 아미노산에 대한 기재는 통상적인 용법을 따른다. 예컨대, 인용 방식으로 본문에 통합된 Immunology-A Synthesis (2nd Edition, E. S. Golub and D. R. Gren, Eds., Sinauer Associates, Sunderland, Mass. (1991))을 참조하기 바란다. 본 발명에서, 용어 "폴리펩티드"와 "단백질"은 동일한 의미를 가지고 상호교환적으로 사용될 수 있다. 또한, 본 발명에서, 아미노산은 일반적으로 당업계 공지의 단일 자모 및 3개의 자모로 줄여쓰기하여 표시될 수 있다. 예를 들면, 알라닌은 A 또는 Ala로 표시될 수 있다.

[0661] 본원에서 사용된, 용어 "약학적으로 허용 가능한 담체 및/또는 부형제"는 약리학 및/또는 생물학적으로 대상체 및 활성 성분과 상용성을 가지는 담체 및/또는 부형제를 가리키며, 이는 당업계 공지의 사항으로서(예컨대 Remington's Pharmaceutical Sciences, Edited by Gennaro AR, 19th ed. Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1995 참조), pH 조절제, 계면활성제, 보조제, 이온강도 증강제, 희석제, 삼투압 유지 시약, 흡수 지연 시약, 방부제를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 예컨대, pH 조절제는 PBS를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 계면활성제는 양이온계, 음이온계 또는 비이온계 계면활성제, 예컨대 Tween-80을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 이온 강도 증강제는 염화나트륨을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 방부제는 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 등과 같은 다양한 항균제 및 항진균제를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 삼투압 유지용 시약은 당, NaCl 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 흡수 지연 시약은 모노스테아레이트 및 젤라틴을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 희석제는 물, 수성 완충 용액(예컨대 완충 식염수), 알코올 및 폴리올(예컨대 글리세린)을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 방부제는 티메osal, 2-페녹시에탄올, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 등 다양한 항균제 및 항진균제를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 안정화제는 당업자들이 통상적으로 이해하는 의미를 가지며, 이는 약물 내 활성 성분의 원하는 활성을 안정화할 수 있는 것으로서, 글루타민산나트륨, 젤라틴, SPGA, 당류(예컨대 소르비톨, 만니톨, 전분, 자당, 유당, 텍스트란, 또는 포도당), 아미노산(예컨대 글루탐산, 글리신), 단백질(예컨대 건조 유청, 알부민 또는 카제인) 또는 이의 분해 생성물(예컨대 유청단백의 가수분해물) 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0662] 본원에 사용된, 용어 "예방"은 대상체에서 질환 또는 장애 또는 증상(예를 들어, 종양)의 발생을 저지 또는 지연시키기 위해 실시하는 방법을 의미한다. 본원에 사용된, 용어 "치료"는 유익하거나 필요한 임상적 결과를 획득하기 위해 실시하는 방법을 가리킨다. 본 발명의 목적을 위해, 유익하거나 필요한 임상적 결과는 증상의 완화, 질환 범위의 축소, 질환 상태의 안정화(즉, 다시 악화되지 않음), 질환 진전의 지연 또는 완화, 질환 상태의 개선 또는 완화, 및 증상 완화(부분적 또는 전부)를 포함하나 이에 제한되지 아니하며, 측정 가능하거나 측정 불가능한 것 모두를 포함한다. 또한, "치료"는 기대되는 생존 기간에 비해(예컨대 치료를 받지 않음), 생존 기간을 연장하는 것을 의미할 수도 있다.

[0663] 본원에서 사용된, 용어 "대상체"는 포유동물, 예컨대 인간과 같은 영장류 포유동물을 가리킨다. 특정 구체예에서, 상기 대상체(예컨대 인간)는 암을 앓고 있거나, 또는 상기 질환을 앓을 가능성이 있다.

[0664] 본원에서 사용된, 용어 "유효량"은 기대되는 효과를 적어도 일부분 획득하기에 충분한 양을 의미한다. 예컨대, 질환(예컨대 종양) 예방의 유효량은, 질환(예컨대 종양) 발생을 예방, 저지 또는 지연하기에 충분한 양을 의미하고; 질환 치료의 유효량은, 이미 질환을 앓고 있는 환자의 질병과 그 합병증을 치유 또는 적어도 부분적으로 저지하기에 충분한 양을 의미한다. 이러한 유효량을 측정하는 것은 전적으로 당업자들의 능력범위 내의 기술이다. 예컨대, 치료적 용도에 효과적인 양은 치료하고자 하는 질환의 중증도, 환자 자신의 면역 체계의 전체적 상태, 연령, 체중 및 성별 등 환자의 일반적 상황, 약물 투여 방식, 및 동시에 실시되는 다른 치료 등에 따라 결정될 것이다.

[0665] 본원에서 사용된, 용어 "이펙터 기능(effector function)"은, 항체의 Fc 영역(천연 서열 Fc 영역 또는 아미노산 서열 변이체의 Fc 영역)의 생물학적 활성에 기인할 수 있으며 항체 동형에 따라 변화하는 것을 가리킨다. 항체의 이펙터 기능의 예는 Fc 수용체 결합 친화성, 항체 의존적 세포에 의해 매개되는 세포독성(ADCC), 보체의존적 세포 독성(CDC), 항체의존적 세포 대식 작용(ADCP), 세포 표면 수용체(예컨대 B 세포 수용체)의 하향 조정, B

세포 활성화, 세포 인자 분비, 항체와 항원-항원 복합체의 반감기/제거율 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 항체의 이펙터 기능을 변화시키는 것은 당업계 공지의 사항으로서, 예컨대 Fc 영역에 돌연변이를 도입함으로써 완성될 수 있다.

[0666] 본원에 사용된, "항체의존적 세포에 의해 매개된 세포독성(ADCC)"은, 세포 독성의 형태로서, Ig는 세포 독성 세포(예컨대 자연 살상(NK) 세포, 중성입자 세포 또는 대식 세포)에 존재하는 Fc 수용체(FcR)와 결합하여 이들 세포독성 이펙터 세포가 항원에 부착된 표적 세포에 특이적으로 결합하게 하여 세포독소를 분비함으로써 표적 세포를 살상하는 것이다. 항체의 ADCC 활성을 검출하는 방법은 당업계 공지의 사항으로서, 예컨대 측정 대상 항체와 Fc 수용체(예컨대 CD16a) 간의 결합 활성을 측정하여 평가할 수 있다.

[0667] 본원에서 사용된, 용어 "보체의존적 세포독성(CDC)"은 보체 성분인 C1q와 항체 Fc가 결합하여 보체 캐스케이드를 활성화시키는 세포 독성 형태이다. 항체의 CDC 활성을 검출하는 방법은 당업계 공지의 사항으로서, 예컨대 측정 대상 항체와 Fc 수용체(예컨대 C1q)간의 결합 활성을 측정하여 평가할 수 있다.

[0668] 본원에서 사용된, 용어 "약학적으로 허용 가능한"은 분자 본체, 분자 단편 또는 조성물이 동물이나 인간에게 적절하게 투여될 때, 이들에게 불리하거나 과민한, 또는 그 밖의 반응이 발생하지 않음을 의미한다. 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 이의 성분의 일부 물질의 구체적인 예로는 당류(예컨대 유당), 전분, 셀룰로오스 및 이의 유도체, 식물 오일, 젤라틴, 폴리올(예컨대 글리콜), 알긴산 등을 포함한다.

[0669] 본원에서, 병용 요법은 본 발명이 포함하는 항-ROR1 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 하나 이상의 다른 2차 요법의 활성 치료제(예컨대 화학치료제) 또는 다른 예방 또는 치료 방식(예컨대, 방사선 요법)과 조합하여 사용하는 것을 포함한다.

[0670] 이러한 병용 요법에서, 다양한 활성제는 일반적으로 상이한 상보적 작용 기전을 가지며, 병용 요법은 시너지 효과를 가져올 수 있다. 병용 요법은 면역 반응(예컨대 증강 또는 활성화 반응)에 영향을 미칠 수 있는 치료제와 종양/암세포에 영향을 미칠 수 있는(예컨대 억제 또는 살상) 치료제를 포함한다. 병용 요법은 약물에 내성을 가진 암세포가 발생할 가능성을 감소시킬 수 있다. 병용 요법은 하나 이상의 시약과 관련된 부작용을 감소시키거나 제거하기 위해, 하나 이상의 제제의 용량 감소를 허용할 수 있다. 이러한 병용 요법은 근본적 질환, 증상 또는 상태에 대한 상승적 치료 또는 예방 작용을 가질 수 있다.

[0671] 본원에서, "조합"은 개별적으로 실시될 수 있는 요법, 예컨대 단독 투약을 위해 개별적으로 제조하는 것(예컨대, 키트 내에서 제공)과 단일 제형(즉, "공동 제형")으로 함께 실시할 수 있는 요법을 포함한다. 특정 구체예에서, 본 발명의 항-ROR1 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 순차적으로 투여될 수 있다. 다른 구체예에서, 항-ROR1 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 동시에 투여될 수 있다. 본 발명의 항-ROR1 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 적어도 한 가지의 다른 (활성) 약제와 임의의 방식으로 병용될 수 있다.

[0672] 본원에서, ROR1 양성은 전문 임상병리사의 면역조직화와 염색 강도 평가에 의해 획득된다.

[0673] 용어 "암", "종양"은 상호교환적으로 사용될 수 있으며, 이는 체내에서 비정상 세포의 통제되지 않은 성장을 특징으로 하는 많은 질환을 의미한다. 조절되지 않은 세포 분열은 악성 종양 또는 인접한 조직을 침범하는 세포의 형성을 야기할 수 있으며, 림프계 또는 혈류를 통해 신체의 원위로 전이될 수도 있다. 암은 양성 및 악성 암 및 휴면 종양 또는 미세 전이를 포함한다. 암은 혈액학적으로 악성인 종양도 포함한다.

[0674] 용어 "혈액학적으로 악성인 종양"은 림프종, 백혈병, 골수종 또는 림프성 악성종양뿐 아니라 비장암 및 림프절 종양을 포함한다. 예시적인 림프종은 B세포 림프종 및 T세포 림프종을 포함한다. B세포 림프종은 예컨대 호지킨 림프종을 포함한다. T세포 림프종은 예컨대 피부 T세포 림프종을 포함한다. 혈액학적 악성 종양은 또한 2차성 백혈병 또는 급성 림프구성 백혈병과 같은 백혈병을 포함한다. 혈액학적 악성 종양은 골수종(예컨대 다발성 골수종) 및 다른 혈액학적 및/또는 B세포 또는 T세포 관련 암을 더 포함한다.

[0675] 이하 도면과 실시예를 참조하여 본 발명의 구체예를 상세히 설명할 것이나, 당업자들은 이하 도면과 실시예가 본 발명의 설명을 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위를 제한하기 위한 것이 아님을 이해할 것이다. 도면과 바람직한 구체예에 대한 이하의 상세한 설명에 따라, 본 발명의 다양한 목적과 이점이 당업자들에게 있어 실시 가능해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0676] 도 1: 인간 ROR1 단백질을 과발현하는 Ba/F3 세포의 검출

- 도 2: 마우스 항-인간 ROR1 항체와 ROR1 양성 세포의 결합 검출
- 도 3: 마우스 항-인간 ROR1 항체와 인간 ROR2 세포의 도메인 단백질의 결합 검출
- 도 4: 항-인간 ROR1 키메라 항체와 세포의 결합 측정
- 도 5: 항-인간 ROR1 인간화 후보 항체 ADCC 세포의 활성 측정
- 도 6: 항-인간 ROR1 후보 항체 유도의 내재화 활성 측정(Mab-ZAP법)
- 도 7a 및 도 7b: 항-인간 ROR1 후보 항체의 내재화 활성 측정(산세척법)
- 도 8: 항-인간 ROR1 후보 항체 내재화 활성의 측정(pHrodo 염료(Thermo)법)

서열정보

본 발명에 관련된 서열의 정보는 하기 표에 설명되어 있다.

SEQ ID NO	설명	SEQ ID NO	설명
1	뮤린 항체 3D8.2.3 중쇄 가변 영역	83	Chothia 38F8.1.1/38F8-Hu14/ 38F8-Hu16/ 38F8-Hu17/ 38F8-Hu18/ 38F8-Hu24/ 38F8-Hu26/ 38F8-Hu27/ 38F8-Hu28/ 38F8-Hu34/ 38F8-Hu36/ 38F8-Hu37/ 38F8-Hu38/ 38F8-Hu54/ 38F8-Hu56/ 38F8-Hu57/ 38F8-Hu58/ 38F8-Hu64/ 38F8-Hu66/ 38F8-Hu67/ 38F8-Hu68 CDR-H2
2	뮤린 항체 3D8.2.3 경쇄 가변 영역	84	인간화 항체 19F6-Hu11/19F6-Hu12/19F6-Hu13/19F6-Hu14/19F6-Hu15 중쇄 가변 영역
3	뮤린 항체 19F6.2.3 중쇄 가변 영역	85	인간화 항체 19F6-Hu21/19F6-Hu22/19F6-Hu23/19F6-Hu24/19F6-Hu25 중쇄 가변 영역
4	뮤린 항체 19F6.2.3 경쇄 가변 영역	86	인간화 항체 19F6-Hu31/19F6-Hu32/19F6-Hu33/19F6-Hu34/19F6-Hu35/19F6-Hu35V1/19F6-Hu35V2/19F6-Hu35V3/19F6-Hu35V4/19F6-Hu35V5/19F6-Hu35V6/19F6-Hu35V7/19F6-Hu35V8/19F6-Hu35V9/19F6-Hu35V10 중쇄 가변 영역
5	뮤린 항체 38F8.1.1 중쇄 가변 영역	87	인간화 항체 19F6-Hu11/19F6-Hu21/19F6-Hu31 경쇄 가변 영역
6	뮤린 항체 38F8.1.1 경쇄 가변 영역	88	인간화 항체 19F6-Hu12/19F6-Hu22/19F6-Hu32 경쇄 가변 영역
7	IMGT 3D8.2.3/3D8-HuC24/ 3D8-Hu25/ 3D8-Hu26/ 3D8-Hu27/ 3D8-HuC44/3D8-Hu45/ 3D8-Hu46/3D8-Hu47/3D8-HuC54/3D8-Hu55/3D8-Hu56/3D8-Hu57/3D8-HuC84/3D8-Hu85/3D8-Hu86/3D8-Hu87/3D8-HuC94/3D8-Hu95/3D8-Hu96/3D8-Hu97 CDR-H1	89	인간화 항체 19F6-Hu13/19F6-Hu23/19F6-Hu33 경쇄 가변 영역
8	IMGT 3D8.2.3/ 3D8-HuC24/ 3D8-Hu25/ 3D8-Hu26/ 3D8-Hu27/ 3D8-HuC44/ 3D8-Hu45/ 3D8-Hu46/ 3D8-Hu47/3D8-HuC54/ 3D8-Hu55/ 3D8-Hu56/ 3D8-Hu57 CDR-H2	90	인간화 항체 19F6-Hu14/19F6-Hu24/19F6-Hu34 경쇄 가변 영역
9	IMGT 3D8-HuC34/ 3D8-Hu85/ 3D8-Hu86/ 3D8-Hu87 CDR-H2	91	인간화 항체 19F6-Hu15/19F6-Hu25/19F6-Hu35 경쇄 가변 영역
10	IMGT 3D8-HuC94/ 3D8-Hu95/ 3D8-Hu96/ 3D8-Hu97 CDR-H2	92	인간화 항체 19F6-Hu35V1 경쇄 가변 영역
11	IMGT 3D8.2.3/3D8-HuC24/ 3D8-Hu25/ 3D8-Hu26/ 3D8-Hu27/ 3D8-HuC44/3D8-Hu45/ 3D8-Hu46/3D8-Hu47/3D8-HuC54/3D8-Hu55/3D8-Hu56/3D8-Hu57/3D8-HuC84/3D8-Hu85/3D8-Hu86/3D8-Hu87/3D8-HuC94/3D8-Hu95/3D8-Hu96/3D8-Hu97 CDR-H3	93	인간화 항체 19F6-Hu35V2 경쇄 가변 영역

12	IMGT 3D8.2.3/3D8-Hu25/ 3D8-Hu26/3D8-Hu45/ 3D8-Hu46/3D8-Hu55/3D8-Hu56/3D8-Hu85/3D8-Hu86/3D8-Hu95/3D8-Hu96 CDR-L1	94	인간화 항체 19F6-Hu35V3 경재 가변 영역
13	IMGT 3D8-HuC24/ 3D8-HuC44 /3D8-HuC54/3D8-HuC84/3D8-HuC94/3D8-Hu27/3D8-Hu47/3D8-Hu57/3D8-Hu87/3D8-Hu97 CDR-L1	95	인간화 항체 19F6-Hu35V4 경재 가변 영역
14	IMGT 3D8.2.3/3D8-HuC24/ 3D8-Hu25/ 3D8-Hu26/ 3D8-Hu27/ 3D8-HuC44/3D8-Hu45/ 3D8-Hu46/3D8-Hu47/3D8-HuC54/3D8-Hu55/3D8-Hu56/3D8-Hu57/3D8-HuC84/3D8-Hu85/3D8-Hu86/3D8-Hu87/3D8-HuC94/3D8-Hu95/3D8-Hu96/3D8-Hu97 CDR-L2	96	인간화 항체 19F6-Hu35V5 경재 가변 영역
15	IMGT/Abm/Kabat/Chothia 3D8.2.3/3D8-HuC24/ 3D8-Hu25/ 3D8-Hu26/ 3D8-Hu27/ 3D8-HuC44/3D8-Hu45/ 3D8-Hu46/3D8-Hu47/3D8-HuC54/3D8-Hu55/3D8-Hu56/3D8-Hu57/3D8-HuC84/3D8-Hu85/3D8-Hu86/3D8-Hu87/3D8-HuC94/3D8-Hu95/3D8-Hu96/3D8-Hu97/38F8.1.1/38F8-Hu14/ 38F8-Hu16/ 38F8-Hu17/ 38F8-Hu18/ 38F8-Hu24/ 38F8-Hu26/ 38F8-Hu27/ 38F8-Hu28/ 38F8-Hu34/ 38F8-Hu36/ 38F8-Hu37/ 38F8-Hu38/ 38F8-Hu54/ 38F8-Hu56/ 38F8-Hu57/ 38F8-Hu58/ 38F8-Hu64/ 38F8-Hu66/ 38F8-Hu67/ 38F8-Hu68 CDR-L3	97	인간화 항체 19F6-Hu35V6 경재 가변 영역
16	AbM 3D8.2.3/3D8-HuC24/ 3D8-Hu25/ 3D8-Hu26/ 3D8-Hu27/ 3D8-HuC44/3D8-Hu45/ 3D8-Hu46/3D8-Hu47/3D8-HuC54/3D8-Hu55/3D8-Hu56/3D8-Hu57/3D8-HuC84/3D8-Hu85/3D8-Hu86/3D8-Hu87/3D8-HuC94/3D8-Hu95/3D8-Hu96/3D8-Hu97 CDR-H1	98	인간화 항체 19F6-Hu35V7 경재 가변 영역
17	AbM 3D8.2.3/3D8-HuC24/ 3D8-Hu25/ 3D8-Hu26/ 3D8-Hu27/ 3D8-HuC44/3D8-Hu45/ 3D8-Hu46/3D8-Hu47/3D8-HuC54/3D8-Hu55/3D8-Hu56/3D8-Hu57 CDR-H2	99	인간화 항체 19F6-Hu35V8 경재 가변 영역
18	AbM 3D8-HuC94/3D8-Hu85/3D8-Hu86/3D8-Hu87 CDR-H2	100	인간화 항체 19F6-Hu35V9 경재 가변 영역
19	AbM 3D8-HuC94/3D8-Hu95/3D8-Hu96/3D8-Hu97 CDR-H2	101	인간화 항체 19F6-Hu35V10 경재 가변 영역
20	AbM/Kabat/Chothia 3D8.2.3/3D8-HuC24/ 3D8-Hu25/ 3D8-Hu26/ 3D8-Hu27/ 3D8-HuC44/3D8-Hu45/ 3D8-	102	인간화 항체 3D8-HuC24/3D8-Hu25/3D8-Hu26 /3D8-Hu27 중재 가변 영역

	Hu46/3D8-Hu47/3D8-HuC54/3D8-Hu55/3D8-Hu56/3D8-Hu57/3D8-HuC84/3D8-Hu85/3D8-Hu86/3D8-Hu87/3D8-HuC94/3D8-Hu95/3D8-Hu96/3D8-Hu97 CDR-H3		
21	AbM/Kabat/Chothia 3D8.2.3/ CDR-L1	103	인간화 항체 3D8-HuC44/3D8-Hu45/3D8-Hu46 /3D8-Hu47 중재 가변 영역
22	AbM/Kabat/Chothia 3D8-Hu25/3D8-Hu26/3D8-Hu45/3D8-Hu46/3D8-Hu55/3D8-Hu56/3D8-Hu85/3D8-Hu86/3D8-Hu95/3D8-Hu96 CDR-L1	104	인간화 항체 3D8-HuC 54/3D8-Hu55/3D8-Hu56 /3D8-Hu57 중재 가변 영역
23	AbM/Kabat/Chothia 3D8-Hu27/3D8-Hu47/3D8-Hu57/3D8-Hu87/3D8-Hu97 CDR-L1	105	인간화 항체 3D8-HuC84/3D8-Hu85/3D8-Hu86 /3D8-Hu87 중재 가변 영역
24	AbM/Kabat/Chothia 3D8.2.3/38F8.1.1/ CDR-L2	106	인간화 항체 3D8-HuC94/3D8-Hu95/3D8-Hu96 /3D8-Hu97 중재 가변 영역
25	AbM/Kabat/Chothia 3D8-HuC24/ 3D8-HuC44 /3D8-HuC54/3D8-HuC84/3D8-HuC94/3D8-Hu25/3D8-Hu26/3D8-Hu27/3D8-Hu45/3D8-Hu46/3D8-Hu47/3D8-Hu55/3D8-Hu56/3D8-Hu57/3D8-Hu85/3D8-Hu86/3D8-Hu87/3D8-Hu95/3D8-Hu96/3D8-Hu97 CDR-L2	107	인간화 항체 3D8-HuC24/3D8-HuC44/3D8-HuC54 /3D8-HuC84/3D8-HuC94/38F8-Hu14/38F8-Hu24/38F8-Hu34/38F8-Hu54/38F8-Hu64 경재 가변 영역
26	인간 κ 경재 불변 영역 뉴클레오타이드 서열	108	인간화 항체 3D8-Hu25/3D8-Hu45/3D8-Hu55/3D8-Hu85/3D8-Hu95 경재 가변 영역
27	Kabat 3D8.2.3/3D8-HuC24/ 3D8-Hu25/ 3D8-Hu26/ 3D8-Hu27/ 3D8-HuC44/3D8-Hu45/ 3D8-Hu46/3D8-Hu47/3D8-HuC54/3D8-Hu55/3D8-Hu56/3D8-Hu57/3D8-HuC84/3D8-Hu85/3D8-Hu86/3D8-Hu87/3D8-HuC94/3D8-Hu95/3D8-Hu96/3D8-Hu97 CDR-H1	109	인간화 항체 3D8-Hu26/3D8-Hu46/3D8-Hu56/3D8-Hu86/3D8-Hu96 경재 가변 영역
28	Kabat 3D8.2.3/3D8-HuC24/ 3D8-Hu25/ 3D8-Hu26/ 3D8-Hu27/ 3D8-HuC44/3D8-Hu45/ 3D8-Hu46/3D8-Hu47/3D8-HuC54/3D8-Hu55/3D8-Hu56/3D8-Hu57 CDR-H2	110	인간화 항체 3D8-Hu27/3D8-Hu47/3D8-Hu57/3D8-Hu87/3D8-Hu97 경재 가변 영역
29	Kabat 3D8-HuC84/3D8-Hu85/3D8-Hu86/3D8-Hu87 CDR-H2	111	인간화 항체 38F8-Hu14/38F8-Hu16/38F8-Hu17 /38F8-Hu18 중재 가변 영역
30	Kabat 3D8-HuC94/3D8-Hu95/3D8-Hu96/3D8-Hu97 CDR-H2	112	인간화 항체 38F8-Hu24/38F8-Hu26/38F8-Hu27 /38F8-Hu28 중재 가변 영역
31	Chothia 3D8.2.3/3D8-HuC24/ 3D8-Hu25/ 3D8-Hu26/ 3D8-Hu27/ 3D8-HuC44/3D8-Hu45/ 3D8-Hu46/3D8-Hu47/3D8-HuC54/3D8-Hu55/3D8-Hu56/3D8-Hu57/3D8-HuC84/3D8-Hu85/3D8-Hu86/3D8-Hu87/3D8-	113	인간화 항체 38F8-Hu34/38F8-Hu36/38F8-Hu37 /38F8-Hu38 중재 가변 영역

	HuC94/3D8-Hu95/3D8-Hu96/3D8-Hu97 CDR-H1		
32	Chothia 3D8.2.3/3D8-HuC24/ 3D8- Hu25/ 3D8-Hu26/ 3D8-Hu27/ 3D8- HuC44/3D8-Hu45/ 3D8-Hu46/3D8- Hu47/3D8-HuC54/3D8-Hu55/3D8- Hu56/3D8-Hu57 CDR-H2	114	인간화 항체 38F8-Hu54/38F8- Hu56/38F8-Hu57 /38F8-Hu58 중쇄 가변 영역
33	Chothia 3D8-HuC84/3D8-Hu85/3D8- Hu86/3D8-Hu87 CDR-H2	115	인간화 항체 38F8-Hu64/38F8- Hu66/38F8-Hu67 /38F8-Hu68 중쇄 가변 영역
34	Chothia 3D8-HuC94/3D8-Hu95/3D8- Hu96/3D8-Hu97 CDR-H2	116	인간화 항체 38F8-Hu16/38F8- Hu26/38F8-Hu36 /38F8-Hu56/38F8-Hu66 경쇄 가변 영역
35	IMGT 19F6.2.3/19F6-Hu11/ 19F6- Hu12/19F6-Hu13/19F6-Hu14/19F6- Hu15/19F6-Hu21/19F6-Hu22/19F6- Hu23/19F6-Hu24/19F6-Hu25/19F6- Hu31/19F6-Hu32/19F6-Hu33/19F6- Hu34/19F6-Hu35/19F6-Hu35V1/19F6- Hu35V2/19F6-Hu35V3/19F6- Hu35V4/19F6-Hu35V5/19F6- Hu35V6/19F6-Hu35V7/19F6- Hu35V8/19F6-Hu35V9/19F6-Hu35V10 CDR-H1	117	인간화 항체 38F8-Hu17/38F8- Hu27/38F8-Hu37 /38F8-Hu57/38F8-Hu67 경쇄 가변 영역
36	IMGT 19F6.2.3/19F6-Hu11/ 19F6- Hu12/19F6-Hu13/19F6-Hu14/19F6- Hu15/19F6-Hu21/19F6-Hu22/19F6- Hu23/19F6-Hu24/19F6-Hu25/19F6- Hu31/19F6-Hu32/19F6-Hu33/19F6- Hu34/19F6-Hu35/19F6-Hu35V1/19F6- Hu35V2/19F6-Hu35V3/19F6- Hu35V4/19F6-Hu35V5/19F6- Hu35V6/19F6-Hu35V7/19F6- Hu35V8/19F6-Hu35V9/19F6-Hu35V10 CDR-H2	118	인간화 항체 38F8-Hu18/38F8- Hu28/38F8-Hu38/38F8-Hu58/38F8-Hu68 경쇄 가변 영역
37	IMGT 19F6.2.3/19F6-Hu11/ 19F6- Hu12/19F6-Hu13/19F6-Hu14/19F6- Hu15/19F6-Hu21/19F6-Hu22/19F6- Hu23/19F6-Hu24/19F6-Hu25/19F6- Hu31/19F6-Hu32/19F6-Hu33/19F6- Hu34/19F6-Hu35/19F6-Hu35V1/19F6- Hu35V2/19F6-Hu35V3/19F6- Hu35V4/19F6-Hu35V5/19F6- Hu35V6/19F6-Hu35V7/19F6- Hu35V8/19F6-Hu35V9/19F6-Hu35V10 CDR-H3	119	인간 IgG1 중쇄 불변 영역
38	IMGT 19F6.2.3/19F6-Hu11/ 19F6- Hu12/19F6-Hu13/19F6-Hu14/19F6- Hu15/19F6-Hu21/19F6-Hu22/19F6- Hu23/19F6-Hu24/19F6-Hu25/19F6- Hu31/19F6-Hu32/19F6-Hu33/19F6- Hu34/19F6-Hu35/19F6-Hu35V5 CDR-L1	120	인간 κ 경쇄 불변 영역

39	IMGT 19F6-Hu35V1/19F6-Hu35V3/19F6-Hu35V7/19F6-Hu35V9 CDR-L1	121	뮤린 항체 3D8.2.3 중쇄 가변 영역 뉴클레오티드 서열
40	IMGT 19F6-Hu35V2/19F6-Hu35V10 CDR-L1	122	뮤린 항체 3D8.2.3 경쇄 가변 영역 뉴클레오티드 서열
41	IMGT 19F6-Hu35V4 CDR-L1	123	뮤린 항체 19F6.2.3 중쇄 가변 영역 뉴클레오티드 서열
42	IMGT 19F6-Hu35V6/19F6-Hu35V8 CDR-L1	124	뮤린 항체 19F6.2.3 경쇄 가변 영역 뉴클레오티드 서열
43	IMGT 19F6.2.3/19F6-Hu11/ 19F6-Hu12/19F6-Hu13/19F6-Hu14/19F6-Hu15/19F6-Hu21/19F6-Hu22/19F6-Hu23/19F6-Hu24/19F6-Hu25/19F6-Hu31/19F6-Hu32/19F6-Hu33/19F6-Hu34/19F6-Hu35/19F6-Hu35V1/19F6-Hu35V2/19F6-Hu35V3/19F6-Hu35V4/19F6-Hu35V5/19F6-Hu35V6/19F6-Hu35V7/19F6-Hu35V8/19F6-Hu35V9/19F6-Hu35V10 CDR-L2	125	뮤린 항체 38F8.1.1 중쇄 가변 영역 뉴클레오티드 서열
44	IMGT/Abm/Kabat/Chothia 19F6.2.3/19F6-Hu11/ 19F6-Hu12/19F6-Hu13/19F6-Hu14/19F6-Hu15/19F6-Hu21/19F6-Hu22/19F6-Hu23/19F6-Hu24/19F6-Hu25/19F6-Hu31/19F6-Hu32/19F6-Hu33/19F6-Hu34/19F6-Hu35/19F6-Hu35V1/19F6-Hu35V2/19F6-Hu35V3/19F6-Hu35V4/19F6-Hu35V5/19F6-Hu35V6/19F6-Hu35V7/19F6-Hu35V8/19F6-Hu35V9/19F6-Hu35V10 CDR-L3	126	뮤린 항체 38F8.1.1 경쇄 가변 영역 뉴클레오티드 서열
45	AbM 19F6.2.3/19F6-Hu11/ 19F6-Hu12/19F6-Hu13/19F6-Hu14/19F6-Hu15/19F6-Hu21/19F6-Hu22/19F6-Hu23/19F6-Hu24/19F6-Hu25/19F6-Hu31/19F6-Hu32/19F6-Hu33/19F6-Hu34/19F6-Hu35/19F6-Hu35V1/19F6-Hu35V2/19F6-Hu35V3/19F6-Hu35V4/19F6-Hu35V5/19F6-Hu35V6/19F6-Hu35V7/19F6-Hu35V8/19F6-Hu35V9/19F6-Hu35V10 CDR-H1	127	인간화 항체 19F6-Hu11/19F6-Hu12/19F6-Hu13/19F6-Hu14/19F6-Hu15 중쇄 가변 영역 뉴클레오티드 서열
46	AbM 19F6.2.3/19F6-Hu11/ 19F6-Hu12/19F6-Hu13/19F6-Hu14/19F6-Hu15/19F6-Hu21/19F6-Hu22/19F6-Hu23/19F6-Hu24/19F6-Hu25/19F6-Hu31/19F6-Hu32/19F6-Hu33/19F6-Hu34/19F6-Hu35/19F6-Hu35V1/19F6-Hu35V2/19F6-Hu35V3/19F6-Hu35V4/19F6-Hu35V5/19F6-Hu35V6/19F6-Hu35V7/19F6-	128	인간화 항체 19F6-Hu21/19F6-Hu22/19F6-Hu23/19F6-Hu24/19F6-Hu25 중쇄 가변 영역 뉴클레오티드 서열

	Hu35V8/19F6-Hu35V9/19F6-Hu35V10 CDR-H2		
47	AbM/Xabat/Chothia 19F6.2.3/19F6-Hu11/19F6-Hu12/19F6-Hu13/19F6-Hu14/19F6-Hu15/19F6-Hu21/19F6-Hu22/19F6-Hu23/19F6-Hu24/19F6-Hu25/19F6-Hu31/19F6-Hu32/19F6-Hu33/19F6-Hu34/19F6-Hu35/19F6-Hu35V1/19F6-Hu35V2/19F6-Hu35V3/19F6-Hu35V4/19F6-Hu35V5/19F6-Hu35V6/19F6-Hu35V7/19F6-Hu35V8/19F6-Hu35V9/19F6-Hu35V10 CDR-H3	129	인간화 항체 19F6-Hu31/19F6-Hu32/19F6-Hu33/19F6-Hu34/19F6-Hu35/19F6-Hu35V1/19F6-Hu35V2/19F6-Hu35V3/19F6-Hu35V4/19F6-Hu35V5/19F6-Hu35V6/19F6-Hu35V7/19F6-Hu35V8/19F6-Hu35V9/19F6-Hu35V10 중쇄 가변 영역 뉴클레오티드 서열
48	AbM/Xabat/Chothia 19F6.2.3/19F6-Hu11/19F6-Hu12/19F6-Hu21/19F6-Hu22/19F6-Hu31/19F6-Hu32 CDR-L1	130	인간화 항체 19F6-Hu11/19F6-Hu21/19F6-Hu31 경쇄 가변 영역 뉴클레오티드 서열
49	AbM/Xabat/Chothia 19F6-Hu13/19F6-Hu23/19F6-Hu33 CDR-L1	131	인간화 항체 19F6-Hu12/19F6-Hu22/19F6-Hu32 경쇄 가변 영역 뉴클레오티드 서열
50	AbM/Xabat/Chothia 19F6-Hu14/19F6-Hu24/19F6-Hu34 CDR-L1	132	인간화 항체 19F6-Hu13/19F6-Hu23/19F6-Hu33 경쇄 가변 영역 뉴클레오티드 서열
51	AbM/Xabat/Chothia 19F6-Hu15/19F6-Hu25/19F6-Hu35/19F6-Hu35V5 CDR-L1	133	인간화 항체 19F6-Hu14/19F6-Hu24/19F6-Hu34 경쇄 가변 영역 뉴클레오티드 서열
52	AbM/Xabat/Chothia 19F6-Hu35V1/19F6-Hu35V3/19F6-Hu35V7/19F6-Hu35V9 CDR-L1	134	인간화 항체 19F6-Hu15/19F6-Hu25/19F6-Hu35 경쇄 가변 영역 뉴클레오티드 서열
53	AbM/Xabat/Chothia 19F6-Hu35V2/19F6-Hu35V10 CDR-L1	135	인간화 항체 19F6-Hu35V1 경쇄 가변 영역 뉴클레오티드 서열
54	AbM/Xabat/Chothia 19F6-Hu35V4 CDR-L1	136	인간화 항체 19F6-Hu35V2 경쇄 가변 영역 뉴클레오티드 서열
55	AbM/Xabat/Chothia 19F6-Hu35V6/19F6-Hu35V8 CDR-L1	137	인간화 항체 19F6-Hu35V3 경쇄 가변 영역 뉴클레오티드 서열
56	AbM/Xabat/Chothia 19F6.2.3/19F6-Hu11/19F6-Hu15/19F6-Hu21/19F6-Hu25/19F6-Hu31/19F6-Hu35/19F6-Hu35V1/19F6-Hu35V2/19F6-Hu35V3/19F6-Hu35V4/19F6-Hu35V5/19F6-Hu35V6/19F6-Hu35V7/19F6-Hu35V8/19F6-Hu35V9/19F6-Hu35V10 CDR-L2	138	인간화 항체 19F6-Hu35V4 경쇄 가변 영역 뉴클레오티드 서열
57	AbM/Xabat/Chothia 19F6-Hu12/19F6-Hu13/19F6-Hu22/19F6-Hu23/19F6-Hu32/19F6-Hu33 CDR-L2	139	인간화 항체 19F6-Hu35V5 경쇄 가변 영역 뉴클레오티드 서열
58	AbM/Xabat/Chothia 19F6-Hu14/19F6-Hu24/19F6-Hu34 CDR-L2	140	인간화 항체 19F6-Hu35V6 경쇄 가변 영역 뉴클레오티드 서열
59	인간 IgG1 중쇄 불변 영역 뉴클레오티드 서열	141	인간화 항체 19F6-Hu35V7 경쇄 가변 영역 뉴클레오티드 서열
60	Xabat 19F6.2.3/19F6-Hu11/ 19F6-Hu12/19F6-Hu13/19F6-Hu14/19F6-Hu15/19F6-Hu21/19F6-Hu22/19F6-	142	인간화 항체 19F6-Hu35V8 경쇄 가변 영역 뉴클레오티드 서열

	Hu23/19F6-Hu24/19F6-Hu25/19F6-Hu31/19F6-Hu32/19F6-Hu33/19F6-Hu34/19F6-Hu35/19F6-Hu35V1/19F6-Hu35V2/19F6-Hu35V3/19F6-Hu35V4/19F6-Hu35V5/19F6-Hu35V6/19F6-Hu35V7/19F6-Hu35V8/19F6-Hu35V9/19F6-Hu35V10 CDR-H1		
61	Kabat 19F6.2.3/19F6-Hu31/19F6-Hu32/19F6-Hu33/19F6-Hu34/19F6-Hu35/19F6-Hu35V1/19F6-Hu35V2/19F6-Hu35V3/19F6-Hu35V4/19F6-Hu35V5/19F6-Hu35V6/19F6-Hu35V7/19F6-Hu35V8/19F6-Hu35V9/19F6-Hu35V10 CDR-H2	143	인간화 항체 19F6-Hu35V9 경쇄 가변 영역 뉴클레오타이드 서열
62	Kabat 19F6-Hu11/19F6-Hu12/19F6-Hu13/19F6-Hu14/19F6-Hu15 CDR-H2	144	인간화 항체 19F6-Hu35V10 경쇄 가변 영역 뉴클레오타이드 서열
63	Kabat 19F6-Hu21/19F6-Hu22/19F6-Hu23/19F6-Hu24/19F6-Hu25 CDR-H2	145	인간화 항체 3D8-HuC24/3D8-Hu25/3D8-Hu26 /3D8-Hu27 중쇄 가변 영역 뉴클레오타이드 서열
64	Chothia 19F6.2.3/19F6-Hu11/ 19F6-Hu12/19F6-Hu13/19F6-Hu14/19F6-Hu15/19F6-Hu21/19F6-Hu22/19F6-Hu23/19F6-Hu24/19F6-Hu25/19F6-Hu31/19F6-Hu32/19F6-Hu33/19F6-Hu34/19F6-Hu35/19F6-Hu35V1/19F6-Hu35V2/19F6-Hu35V3/19F6-Hu35V4/19F6-Hu35V5/19F6-Hu35V6/19F6-Hu35V7/19F6-Hu35V8/19F6-Hu35V9/19F6-Hu35V10 CDR-H1	146	인간화 항체 3D8-HuC44/3D8-Hu45/3D8-Hu46 /3D8-Hu47 중쇄 가변 영역 뉴클레오타이드 서열
65	Chothia 19F6.2.3/19F6-Hu11/ 19F6-Hu12/19F6-Hu13/19F6-Hu14/19F6-Hu15/19F6-Hu21/19F6-Hu22/19F6-Hu23/19F6-Hu24/19F6-Hu25/19F6-Hu31/19F6-Hu32/19F6-Hu33/19F6-Hu34/19F6-Hu35/19F6-Hu35V1/19F6-Hu35V2/19F6-Hu35V3/19F6-Hu35V4/19F6-Hu35V5/19F6-Hu35V6/19F6-Hu35V7/19F6-Hu35V8/19F6-Hu35V9/19F6-Hu35V10 CDR-H2	147	인간화 항체 3D8-HuC 54/3D8-Hu55/3D8-Hu56 /3D8-Hu57 중쇄 가변 영역 뉴클레오타이드 서열
66	IMGT 38F8.1.1/38F8-Hu14/ 38F8-Hu16/ 38F8-Hu17/ 38F8-Hu18/ 38F8-Hu24/ 38F8-Hu26/ 38F8-Hu27/ 38F8-Hu28/ 38F8-Hu34/ 38F8-Hu36/ 38F8-Hu37/ 38F8-Hu38/ 38F8-Hu54/ 38F8-Hu56/ 38F8-Hu57/ 38F8-Hu58/ 38F8-Hu64/ 38F8-Hu66/ 38F8-Hu67/ 38F8-Hu68 CDR-H1	148	인간화 항체 3D8-HuC84/3D8-Hu85/3D8-Hu86 /3D8-Hu87 중쇄 가변 영역 뉴클레오타이드 서열

67	IMGT 38F8.1.1/38F8-Hu14/ 38F8-Hu16/ 38F8-Hu17/ 38F8-Hu18/ 38F8-Hu24/ 38F8-Hu26/ 38F8-Hu27/ 38F8-Hu28/ 38F8-Hu34/ 38F8-Hu36/ 38F8-Hu37/ 38F8-Hu38/ 38F8-Hu54/ 38F8-Hu56/ 38F8-Hu57/ 38F8-Hu58/ 38F8-Hu64/ 38F8-Hu66/ 38F8-Hu67/ 38F8-Hu68 CDR-H2	149	인간화 할체 3D8-HuC94/3D8-Hu95/3D8-Hu96 /3D8-Hu97 중쇄 가변 영역 뉴클레오타이드 서열
68	IMGT 38F8.1.1/38F8-Hu14/ 38F8-Hu16/ 38F8-Hu17/ 38F8-Hu18/ 38F8-Hu24/ 38F8-Hu26/ 38F8-Hu27/ 38F8-Hu28/ 38F8-Hu34/ 38F8-Hu36/ 38F8-Hu37/ 38F8-Hu38/ 38F8-Hu54/ 38F8-Hu56/ 38F8-Hu57/ 38F8-Hu58/ 38F8-Hu64/ 38F8-Hu66/ 38F8-Hu67/ 38F8-Hu68 CDR-H3	150	인간화 할체 3D8-HuC24/3D8-HuC44/3D8-HuC54 /3D8-HuC84/3D8-HuC94/38F8-Hu14/38F8-Hu24/38F8-Hu34/38F8-Hu54/38F8-Hu64 경쇄 가변 영역 뉴클레오타이드 서열
69	IMGT 38F8.1.1/38F8-Hu16/38F8-Hu18/38F8-Hu26/38F8-Hu28/38F8-Hu36/38F8-Hu38/38F8-Hu56/38F8-Hu58/38F8-Hu66/38F8-Hu68 CDR-L1	151	인간화 할체 3D8-Hu25/3D8-Hu45/3D8-Hu55/3D8-Hu85/3D8-Hu95 경쇄 가변 영역 뉴클레오타이드 서열
70	IMGT 38F8-Hu14/38F8-Hu24/ 38F8-Hu34/38F8-Hu54/38F8-Hu64/38F8-Hu17/38F8-Hu27/ 38F8-Hu37/38F8-Hu57/38F8-Hu67 CDR-L1	152	인간화 할체 3D8-Hu26/3D8-Hu46/3D8-Hu56/3D8-Hu86/3D8-Hu96 경쇄 가변 영역 뉴클레오타이드 서열
71	IMGT 38F8.1.138F8.1.1/38F8-Hu14/ 38F8-Hu16/ 38F8-Hu17/ 38F8-Hu18/ 38F8-Hu24/ 38F8-Hu26/ 38F8-Hu27/ 38F8-Hu28/ 38F8-Hu34/ 38F8-Hu36/ 38F8-Hu37/ 38F8-Hu38/ 38F8-Hu54/ 38F8-Hu56/ 38F8-Hu57/ 38F8-Hu58/ 38F8-Hu64/ 38F8-Hu66/ 38F8-Hu67/ 38F8-Hu68 CDR-L2	153	인간화 할체 3D8-Hu27/3D8-Hu47/3D8-Hu57/3D8-Hu87/3D8-Hu97 경쇄 가변 영역 뉴클레오타이드 서열
72	AbM 38F8.1.1/38F8-Hu14/ 38F8-Hu16/ 38F8-Hu17/ 38F8-Hu18/ 38F8-Hu24/ 38F8-Hu26/ 38F8-Hu27/ 38F8-Hu28/ 38F8-Hu34/ 38F8-Hu36/ 38F8-Hu37/ 38F8-Hu38/ 38F8-Hu54/ 38F8-Hu56/ 38F8-Hu57/ 38F8-Hu58/ 38F8-Hu64/ 38F8-Hu66/ 38F8-Hu67/ 38F8-Hu68 CDR-H1	154	인간화 할체 38F8-Hu14/38F8-Hu16/38F8-Hu17 /38F8-Hu18 중쇄 가변 영역 뉴클레오타이드 서열
73	AbM 38F8.1.1/38F8-Hu14/ 38F8-Hu16/ 38F8-Hu17/ 38F8-Hu18/ 38F8-Hu24/ 38F8-Hu26/ 38F8-Hu27/ 38F8-Hu28/ 38F8-Hu34/ 38F8-Hu36/ 38F8-Hu37/ 38F8-Hu38/ 38F8-Hu54/ 38F8-Hu56/ 38F8-Hu57/ 38F8-Hu58/ 38F8-Hu64/ 38F8-Hu66/ 38F8-Hu67/ 38F8-Hu68 CDR-H2	155	인간화 할체 38F8-Hu24/38F8-Hu26/38F8-Hu27 /38F8-Hu28 중쇄 가변 영역 뉴클레오타이드 서열
74	AbM/Yabat/Chothia 38F8.1.1/38F8-Hu14/ 38F8-Hu16/ 38F8-Hu17/ 38F8-Hu18/ 38F8-Hu24/ 38F8-Hu26/ 38F8-Hu27/ 38F8-Hu28/ 38F8-Hu34/ 38F8-Hu36/ 38F8-Hu37/ 38F8-Hu38/ 38F8-Hu54/ 38F8-Hu56/ 38F8-Hu57/ 38F8-Hu58/ 38F8-Hu64/ 38F8-Hu66/ 38F8-Hu67/ 38F8-Hu68 CDR-H2	156	인간화 할체 38F8-Hu34/38F8-Hu36/38F8-Hu37 /38F8-Hu38 중쇄 가변 영역 뉴클레오타이드 서열

	Hu36/ 38F8-Hu37/ 38F8-Hu38/ 38F8-Hu54/ 38F8-Hu56/ 38F8-Hu57/ 38F8-Hu58/ 38F8-Hu64/ 38F8-Hu66/ 38F8-Hu67/ 38F8-Hu68 CDR-H3		
75	AbM/Xabat/Chothia 38F8.1.1 CDR-L1	157	인간화 항체 38F8-Hu54/38F8-Hu56/38F8-Hu57 /38F8-Hu58 중쇄 가변 영역 뉴클레오티드 서열
76	AbM/Xabat/Chothia 38F8-Hu16/38F8-Hu18/38F8-Hu26/38F8-Hu28/38F8-Hu36/38F8-Hu38/38F8-Hu56/38F8-Hu58/38F8-Hu66/38F8-Hu68 CDR-L1	158	인간화 항체 38F8-Hu64/38F8-Hu66/38F8-Hu67 /38F8-Hu68 중쇄 가변 영역 뉴클레오티드 서열
77	AbM/Xabat/Chothia 3D8-HuC24/ 3D8-HuC44 /3D8-HuC54/3D8-HuC84/3D8-HuC94/38F8-Hu14/38F8-Hu24/ 38F8-Hu34 /38F8-Hu54/38F8-Hu64/38F8-Hu17/38F8-Hu27/38F8-Hu37/38F8-Hu57/38F8-Hu67 CDR-L1	159	인간화 항체 38F8-Hu16/38F8-Hu26/38F8-Hu36 /38F8-Hu56/38F8-Hu66 경쇄 가변 영역 뉴클레오티드 서열
78	AbM/Xabat/Chothia 38F8-Hu14/38F8-Hu24/ 38F8-Hu34 /38F8-Hu54/38F8-Hu64/38F8-Hu16/ 38F8-Hu17/ 38F8-Hu18/ 38F8-Hu26/ 38F8-Hu27/ 38F8-Hu28/38F8-Hu36/ 38F8-Hu37/ 38F8-Hu38/38F8-Hu56/ 38F8-Hu57/ 38F8-Hu58/ 38F8-Hu66/ 38F8-Hu67/ 38F8-Hu68 CDR-L2	160	인간화 항체 38F8-Hu17/38F8-Hu27/38F8-Hu37 /38F8-Hu57/38F8-Hu67 경쇄 가변 영역 뉴클레오티드 서열
79	Xabat 38F8.1.1/38F8-Hu14/ 38F8-Hu16/ 38F8-Hu17/ 38F8-Hu18/ 38F8-Hu24/ 38F8-Hu26/ 38F8-Hu27/ 38F8-Hu28/ 38F8-Hu34/ 38F8-Hu36/ 38F8-Hu37/ 38F8-Hu38/ 38F8-Hu54/ 38F8-Hu56/ 38F8-Hu57/ 38F8-Hu58/ 38F8-Hu64/ 38F8-Hu66/ 38F8-Hu67/ 38F8-Hu68 CDR-H1	161	인간화 항체 38F8-Hu18/38F8-Hu28/38F8-Hu38/38F8-Hu58/38F8-Hu68 경쇄 가변 영역 뉴클레오티드 서열
80	Xabat 38F8.1.1/38F8-Hu24/ 38F8-Hu26/ 38F8-Hu27/ 38F8-Hu28/38F8-Hu54/ 38F8-Hu56/ 38F8-Hu57/38F8-Hu58/38F8-Hu64/ 38F8-Hu66/ 38F8-Hu67/38F8-Hu68 CDR-H2		
81	Xabat 38F8-Hu14/ 38F8-Hu16/ 38F8-Hu17/ 38F8-Hu18/38F8-Hu34/ 38F8-Hu36/ 38F8-Hu37/38F8-Hu38 CDR-H2		
82	Chothia 38F8.1.1/38F8-Hu14/ 38F8-Hu16/ 38F8-Hu17/ 38F8-Hu18/ 38F8-Hu24/ 38F8-Hu26/ 38F8-Hu27/ 38F8-Hu28/ 38F8-Hu34/ 38F8-Hu36/ 38F8-Hu37/ 38F8-Hu38/ 38F8-Hu54/ 38F8-Hu56/ 38F8-Hu57/ 38F8-Hu58/ 38F8-Hu64/ 38F8-Hu66/ 38F8-Hu67/ 38F8-Hu68 CDR-H1		

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0677] 이하에서는 본 발명을 설명하기 위하여 실시예를 참조하나, 이는 본 발명을 제한하지 않는다.

[0678] 달리 명시되지 않는 한, 본 발명에 사용된 분자 생물학적 실험 방법과 면역 검출법은 기본적으로 J. Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd Edition, Cold Spring Harbor Laboratory, 1989, 및 F. M. Ausubel et al., Short Protocols in Molecular Biology, 3rd Edition, John Wiley & Sons, Inc., 1995에 따른 방법을 참조하여 수행한다. 당업자는 본 발명에서 예시의 방식으로 실시예를 설명하였으며, 이는 본 발명에서 보호하고자 하는 범위를 한정하려는 의도가 아님을 이해할 수 있다.

[0679] 실시예 1: 마우스 항-인간 ROR1 항체의 생성

[0680] 1) 항체 생성 및 동정 재료의 제조

[0681] (1) 인간 ROR1의 안정적 발현 세포주 구축: 인간 ROR1 항체의 특이성 및 기능을 검증하기 위하여, 인간 ROR1의 완전한 암호화 서열(유전자 번호: Q01973)을 포함하는 렌티바이러스(G&P Biosciences, Cat. No.: LTV-ROR1)를 Ba/F3 세포에 감염시키고, 퓨로마이신을 통해 양성으로 형질도입 세포를 선별하였으며, 제한 희석법을 통해 단일클론 스크리닝을 행하여 단일클론의 BA/F3-ROR1 안정적 세포주를 획득하였다. 유세포 분석 기술(Luminex,

Guava easyCyte HT)을 통해 ROR1의 발현을 동정하였다. 항-인간 ROR1 항체 D10(특허 서열: 미국 특허 9217040B2)을 항체 검출에 사용하였다. 도 1에 도시된 바와 같이, 유세포 분석기 결과에서 Ba / F3-ROR1의 양성률이 매우 높은 것으로 나타나(100% 근접), 후속 실험에 사용할 수 있었다.

[0682] (2) Expi293 또는 ExpiCHO 포유동물 세포에서 재조합 인간 ROR ECD-his, ECD-마우스 Fc 및 ECD-T 세포 에피토프 융합 단백질(ECD: 세포의 도메인 aa30-406)을 발현 및 정제하고, 정제된 단백질을 ELISA를 통해 항체 D10으로 동정하였다. 유전자 합성(Genscript, Piscataway, NJ)을 통해 전장 인간 ROR1 암호화 서열을 가진 pcDNA3.4 플라스미드를 구축하고, 증폭시켰다.

[0683] 2) 마우스 면역화

[0684] 상기의 상이한 태그를 가진 인간 ROR1 ECD 단백질, 전장 ROR1 서열을 암호화하는 pcDNA3.4 플라스미드 및 Ba/F3-ROR1 세포를 야생형 마우스 면역화에 사용하였다. Balb/c, C57B1/6, NZB 및 A/J의 4가지 유형의 마우스 계통을 사용하여 면역화를 수행하였다. 3가지 면역 방식을 사용하며, 이는 개괄적으로 다음과 같다. 1) 먼저, 인간 ROR1의 완전한 암호화 서열을 포함하는 100 µg의 pcDNA3.4 플라스미드를 꼬리 정맥에 1 내지 2회 주사한 후, $2-4 \times 10^6$ Ba/F3-ROR1 세포로 면역을 강화하며, 매회 면역 간격은 2 내지 3주이다. 2) 먼저 인간 ROR1의 완전한 암호화 서열을 포함하는 100 µg의 pcDNA3.4 플라스미드를 꼬리 정맥에 1 내지 2회 주사한 후, 50 µ 내지 100 µg의 재조합 ROR1 ECD 단백질을 불완전 프로인트 아쥬반트(IFA)로 면역을 강화하며, 매회 면역 간격은 2 내지 3주이다. 3) 먼저 50 µg의 재조합 ROR1 ECD 단백질과 완전 프로인트 아쥬반트(CFA)를 혼합하여 면역화한 후, 다시 50 µg의 재조합 ROR1 ECD 단백질과 IFA를 혼합하여 면역을 강화하며, 매회 면역 간격은 2 내지 3주이다. 2차 면역 강화 후, 유세포 분석기를 통해 Ba/F3-ROR1 세포를 사용하여 혈청 역가를 검출하였다. 역가가 높은 마우스를 선택하여 융합 3 내지 5일 전에 ROR-1 ECD 단백질로 면역 강화를 수행하였다.

[0685] 3) 항-인간 ROR1 항체를 생산하는 무린 하이브리도마의 제조와 선별

[0686] 표준 화학 융합 절차에 따라 폴리에틸렌 글리콜(분자량 1500Da, Roche, Cat. No.: 10 783 641 001)을 사용하여 마우스 비장 세포 및 마우스 골수종 SP2/0 세포(ATCC, 제품 번호: CRL-1581)를 5:1의 비율로 함께 융합하였다. 20% 소 태아 혈청(Hyclone, Cat. No.: SH30080.03)을 함유하는 DMEM 배지(Gibco, Cat. No.: 12430-47)로 세포를 5×10^5 개 비장 세포/mL로 조절하였다. 0.2mL의 세포를 96웰 플레이트의 각 웰에 추가하고 37°C, 5% CO₂의 인큐베이터에서 배양하였다. 융합 후 다음날에 선별을 위해 각 웰에 HAT(Sigma, Cat. No.: H0262-10VL)를 첨가하였다. 고속 유세포 분석기(Sartorius, 모델: iQue Screener Plus)를 통해 Ba/F3-ROR1 세포에 결합하는 항체를 생산할 수 있는 클론을 선택하였다. 또한 유세포 분석기(Luminex, 모델: Guava easyCyte HT)를 통해 Ba/F3-ROR1 세포만 결합하고 Ba/F3 야생형 세포는 결합하지 않는 양성 클론을 더 선택하였다. 마지막으로, 제한 희석을 통해 단일클론 하이브리도마를 획득하였으며, FACS를 통해 이와 ROR1 세포의 결합을 확인하였다. 선정된 각각의 양성 단일클론 하이브리도마로부터 소규모 항체 정제를 수행하였다. 하이브리도마 세포를 50mL 내지 100mL의 무혈청 배지(Thermo Fisher, Hybridoma-SFM, Cat. No.: 12045084)로 배양하고, 단백질 A(GE Healthcare, MabSelect SuRe, Cat. No.: 17543802)를 통해 상청액의 항체를 정제하고, 용출된 단백질을 150mM NaCl로 투석하였다. 투석한 항체를 여과하고 0.2µm 필터를 통해 여과 멸균하였다. 유세포 분석 기술을 통해 정제된 항체와 Ba/F3-ROR1 세포의 결합을 검출하고, 3개의 마우스 항-인간 ROR1 단일클론 항체(3D8.2.3, 19F6.2.3, 38F8.1.1)를 추가 특성화를 위한 후보 분자로 선택하였다.

[0687] 실시예 2: 마우스 항-인간 ROR1 단일클론 항체 친화력의 검출

[0688] 유세포 분석 방법을 통해 후보 항체와 인간 세포 표면의 ROR1 친화력을 검출하였다. Ba/F3-ROR1 과발현 세포 외에도, 인간 맨틀 세포 림프종 세포주 Jeko-1(ATCC, Cat. No.: CRL-3006), 인간 대장암 세포주 HT-29(ATCC, Cat. No.: HTB-38), 인간 폐암 세포주 A549(ATCC, Cat. No.: CCL-185)도 결합력 분석에 사용하였다. 마우스 또는 인간 IgG1 Fc를 가진 항-인간 ROR1 항체 UC961(특허 서열: W02018237335A1)을 양성 대조군으로 사용하였고, 상응하는 마우스 또는 인간 IgG1 Fc를 가진 항-2,4,6-트리니트로페놀 항체(ATCC)를 음성 대조군으로 사용하였다. 마우스 IgG 아이소타입 대조군(Thermo Fisher, Cat. No.: 31903)도 음성 대조군으로 사용하였다. Ba/F3-ROR1, Jeko-1, HT-29 및 A549 세포를 상이한 농도의 정제된 무린 항체 및 대조군 항체와 얼음 위에서 30분 동안 배양한 후, 유동 완충액(PBS+2% FBS)으로 2회 세척한 다음, 염소 항-인간 또는 마우스 형광 이차 항체(Jackson ImmunoResearch, Cat. No.: 109-605-098 또는 115-605-071)를 얼음 위에서 30분 동안 배양하였으며, 마지막으로 기계(Luminex, 모델: Guava easyCyte HT)에서 검출하였다.

[0689] 검출 결과는 도 2에 도시된 바와 같이, 3개의 항-인간 ROR1 무린 항체가 모두 Ba/F3-ROR1, Jeko-1, HT-29 및 A549 세포 표면의 인간 ROR1을 특이적으로 인식할 수 있었다.

[0690] 인간 ROR2의 세포의 도메인(ECD) 단백질을 이용하여 ELISA를 통해 인간 ROR1에 대한 후보 항체의 결합 특이성이 인간 ROR2보다 높음을 확인하였다. 구체적인 방법은 다음과 같다. 1 µg/mL 인간 ROR2 세포의 도메인(ECD) 단백질(Sino Biologicals, Cat. No.: 16133-H08H)을 100 µL/웰로 4°C에서 96웰 ELISA 플레이트(Thermo Fisher, Cat. No.: 5129)에 밤새 코팅하였다. 200 µL의 세척 완충액(0.05% Tween-20을 포함하는 1×TBS)을 사용하여 3회 세척하고, 100 µL의 농도가 상이한 8개의 정제된 마우스 항-인간 ROR1 후보 항체 및 UC961를 첨가하고, 37°C에서 1시간 동안 배양하였으며, 마우스 항-인간 ROR2 항체(R&D systems, Cat. No.: MAB2064)를 양성 대조군으로 사용하였다. 200 µL의 세척 완충액으로 3회 세척하고, 각 웰에 100 µL의 1:10000 비율로 희석한 항-인간 IgG(Rockland Inc, Cat. No.: 609-1304) 또는 항-마우스 IgG 이차 항체(Rockland Inc, Cat. No.: 610-1304)를 37°C에서 1시간 동안 배양하였다. 200 µL의 세척 완충액으로 3회 세척하고, 100 µL의 TMB(Thermo Fisher, Cat. No.: TMBW-1000-01)를 첨가하여 어두운 곳에서 10분간 발색시킨 후, 100 µL의 정지액(Thermo Fisher, Cat. No.: TMBW-1000-01)을 첨가하여 발색 반응을 종료시키고, 마이크로플레이트 리더로 450nm를 판독하였다. 도 3에 도시된 바와 같이, 검출된 모든 3개의 항체는 모두 인간 ROR2 ECD 단백질과 결합되지 않았다.

[0691] 실시예 3: 항-인간 ROR1 무린 항체의 아형 동정 및 가변 영역 증폭

[0692] Pierce Rapid Isotyping 키트(Thermo Fisher에서 구입, Cat. No.: 26179)를 사용하여 모든 마우스 항-인간 ROR1 후보 항체(3D8.2.3, 19F6.2.3, 38F8.1.1)의 아형을 동정하였다. 동정 결과에서 후보 클론의 중쇄는 IgG1 아형이고, 경쇄는 Kappa 아형인 것으로 나타났다.

[0693] 가변 영역 유전자를 클로닝하기 위하여, 분해된 하이브리도마 세포로부터 총 RNA를 추출하고, cDNA 역전사 키트(Thermo Fisher에서 구입, Cat. No.: 18080-200)를 이용하여 제1 가닥 cDNA를 합성하였으며, 항체 특수 프라이머를 사용하여 PCR 방식으로 Platinum Taq DNA polymerase(Thermo Fisher에서 구입, Cat. No.: 1304011)를 이용하여 VH 및 VK 유전자를 증폭하였고, PCR 생성물은 DNA 정제 키트(Qiagen에서 구입, Cat. No.: 28104)로 정제하여, TOPO TA 클로닝 벡터(Thermo Fisher에서 구입, Cat. No.: K457540) 상에 연결하여 E.coli 형질전환에 사용하였다. 각각의 연결 반응에서 약 6 내지 12개의 E.coli 클론을 선별하여 시퀀싱을 수행하였다. 시퀀싱 결과는 Vector NTI 11.5(Thermo Fisher에서 구입)와 Sequencer 5.4.6(Genecodes에서 구입)으로 분석하였으며, 획득된 항-인간 ROR1 무린 후보 항체 가변 영역 서열 및 CDR 서열은 표 1 서열 정보와 같다.

[0694] 표 1. 항-인간 ROR1 무린 항체 가변 영역 및 CDR 아미노산 서열

클론 번호	중쇄 가변 영역		넘버링 시스템	중쇄 CDR1		중쇄 CDR2		중쇄 CDR3		경쇄 CDR1		경쇄 CDR2		경쇄 CDR3	
	(SEQ ID NO:)	(SEQ ID NO:)		(SEQ ID NO:)	(SEQ ID NO:)	(SEQ ID NO:)	(SEQ ID NO:)	(SEQ ID NO:)	(SEQ ID NO:)	(SEQ ID NO:)	(SEQ ID NO:)	(SEQ ID NO:)	(SEQ ID NO:)	(SEQ ID NO:)	(SEQ ID NO:)
3D8.2.3	1	2	Chothia	31	32	20	21	24	15						
			AbM	16	17	20	21	24	15						
			Kabat	27	28	20	21	24	15						
			IMGT	7	8	11	12	14	15						
19F6.2.3	3	4	Chothia	64	65	47	48	56	44						
			AbM	45	46	47	48	56	44						
			Kabat	60	61	47	48	56	44						
			IMGT	35	36	37	38	43	44						
38F8.1.1	5	6	Chothia	82	83	74	75	24	15						
			AbM	72	73	74	75	24	15						
			Kabat	79	80	74	75	24	15						
			IMGT	66	67	68	69	71	15						

[0695]

[0696] 실시예 4: 항-인간 ROR1 키메라 항체의 친화력 검출

[0697] 3D8.2.3, 19F6.2.3 및 38F8.1.1의 경쇄 및 중쇄 가변 영역을 인간 경쇄 κ 불변 영역(SEQ ID NO: 120) 및 인간 IgG1 중쇄 불변 영역(SEQ ID NO: 119)과 각각 연결하여 조합함으로써, 키메라 항체를 구축하였다. 각 항체의 중쇄 및 경쇄의 암호화 DNA 서열을 합성하고 코돈 최적화를 수행한 후, pcDNA3.4 플라스미드(Suzhou Synbio

Technologies에 위탁)에 클로닝하였다. 각각의 키메라 항체 중쇄와 경쇄에 대응하는 pcDNA3.4 플라스미드를 Expi293F 세포(Thermo Fisher, Cat. No. A14527)에 동시에 형질감염시키고, 단백질 A를 이용하여 상청액에 발현된 항체를 정제하고, 정제된 키메라 항체를 각각 3D8-Chi, 19F6-Chi 및 38F8-Chi로 명명하였다.

[0698] 유세포 분석기를 통해 Ba/F3-ROR1, Jeko-1, HT-29 및 A549 세포에 대한 정제된 항-인간 ROR1 키메라 항체의 결합 친화력을 분석하였다. 구체적인 실험 단계는 다음과 같다. Ba/F3-ROR1, Jeko-1, HT-29 및 A549 세포를 상이한 농도 구배의 정제된 키메라 항체와 얼음 위에서 30분 동안 배양한 후, 인간 IgG1을 가진 항-ROR1 항체 UC961 및 항-TNP 항체를 각각 양성 대조군 및 음성 대조군으로 사용하였다. 유세포 분석 완충액(PBS+2% FBS)으로 2회 세척한 다음, 염소 항-인간 형광 이차 항체(Jackson ImmunoResearch, Cat. No.: 109-605-098)로 얼음 위에서 30분 동안 배양하고, 마지막으로 유세포 분석기를 사용해 검출하였다.

[0699] 결과는 도 4 및 표 2에 도시된 바와 같이, 세포 상에서 19F6-Chi의 친화력 EC50은 양성 대조군 항체 UC961보다 낮으며, 이는 상기 항-인간 ROR1 키메라 항체가 UC961보다 더 강한 친화력을 가짐을 나타낸다. 38F8-Chi 및 3D8-Chi의 친화력 EC50은 대조군 항체 UC961의 친화력과 유사하였다.

[0700] 표 2. 항-인간 ROR1 키메라 항체의 세포 친화력 측정

항체 \ 세포	EC50 (nM)			
	Ba/F3-ROR1	Jeko-1	HT-29	A549
3D8-Chi	0.620	0.619	0.463	0.280
19F6-Chi	0.325	0.271	0.266	0.087
38F8-Chi	0.416	0.563	0.220	0.091
UC961	0.440*	0.447*	0.267*	0.277*

[0701]

[0702] *는 해당 수치가 2회 측정의 평균값임을 의미한다.

[0703] Octet ForteBio는 항체 항원의 동적 친화력을 검출하는 데 광범위하게 사용되며, 후보 키메라 항체 3D8-Chi, 19F6-Chi 및 38F8-Chi와 양성 대조군 항체 UC961은 이 방법을 사용하여 인간 ROR1에 대한 동적 친화력을 측정한다. 구체적인 실험 단계는 다음과 같다. 항-인간 IgG Fc의 AHC 프로브(ForteBio, Cat. No.: 18-5060)는 먼저 측정할 항체와 0.8nm 내지 1.0nm의 응답 신호 값으로 결합하며, 상이한 농도(4 µg/mL, 2 µg/mL, 1 µg/mL, 0.5 µg/mL, 0.25 µg/mL, 0.13 µg/mL, 0.06 µg/mL 및 0 µg/mL)의 인간 ROR1 ECD 단백질을 함유하는 웰에 항체가 코팅된 프로브를 침지시킴으로써 동적 친화력을 측정하고, 5분 동안 결합시킨 후, 10분 동안 해리시키고, 1:1 동력학적 결합 모델은 모든 피팅 분석에 사용되었다. 표 3에 나타난 바와 같이, 3D8-Chi, 19F6-Chi 및 38F8-Chi 해리 속도는 대조군 항체 UC961(예를 들어 Kdis 값으로 나타냄)보다 현저하게 느리고, 3D8-Chi, 19F6-Chi 및 38F8-Chi의 친화력은 대조군 항체 UC961에 비해 각각 2.0배, 34.6배 및 5.0배 더 강하였다(예를 들어 KD 값으로 나타냄).

[0704] 표 3. 항-인간 ROR1 키메라 항체와 인간 ROR1의 동적 친화력 측정

항체	KD (M)	kon(1/Ms)	kdis(1/s)
3D8-Chi	8.09E-09	4.71E+05	3.81E-03
19F6-Chi	4.56E-10	1.13E+06	5.14E-04
38F8-Chi	3.17E-09	9.42E+05	2.99E-03
UC961	1.58E-08*	9.81E+5*	1.37E-02*

[0705]

[0706] *는 해당 수치가 2회 측정의 평균값임을 의미한다.

[0707] 요약하면, 대조군 항체와 비교하여 본 발명의 항체가 더 강한 항원 결합력을 나타낸다.

[0708] 실시예 5: 항-인간 ROR1 무린 항체의 인간화

[0709] 문헌에 설명된 CDR 그래프팅 방법(Winter and Milstein, Nature, 1991, 349:293-299; Rader et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1998, 95:8910-8915; Steinberger et al., J. Biol. Chem., 2000, 275:36073-36078; Queen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86:10029-10033)에 따라 마우스 항-인간 ROR1 단일클론 항

체 3D8.2.3, 19F6.2.3 및 38F8.1.1에 대해 인간화를 수행하였다. 간단하게 설명하면, 상응하는 인간 생식계열 항체 프레임워크 서열로 마우스 항체의 대부분 또는 모든 프레임워크 서열을 대체하여 인간화 항체를 생성하며, 마우스 항체의 항원 특이적 결합 가변 영역 또는 CDRs을 보유한다. 이로부터 혼성 분자가 생성되며, 여기에서 CDR만이 비인간 서열로 이루어진다. 통상적으로 역돌연변이는 일부 핵심 무린 아미노산을 인간 생식계열 항체 프레임워크에 이식하며, 모 항체의 항원 결합 친화력을 최대한 유지하기 위하여, CDR에서의 잠재적인 탈아미드화 작용, 이성질체화 및 글리코실화 부위를 돌연변이시켜 생물 물리학적 특성을 개선하였다.

[0710] 상기 3개의 무린 단일클론 항체 클론(3D8.2.3, 19F6.2.3 및 38F8.1.1)의 인간화 중쇄 및 경쇄 변이체의 서열은 하기 표 4와 같다.

[0711] 표 4-1. 19F6 항-인간 ROR1 인간화 항체 가변 영역 및 불변 영역 아미노산 서열

명칭	넘버링 시스템	중쇄 CDR1	중쇄 CDR2	중쇄 CDR3	경쇄 CDR1	경쇄 CDR2	경쇄 CDR3	VH	VL	CH	CL
		(SEQ ID NO:)	(SEQ ID NO:)	(SEQ ID NO:)	(SEQ ID NO:)	(SEQ ID NO:)	(SEQ ID NO:)	(SEQ ID NO:)	(SEQ ID NO:)	(SEQ ID NO:)	(SEQ ID NO:)
19F6-Hu11	Chothia	64	65	47	48	56	44	84	87	119	120
	AbM	45	46	47	48	56	44				
	Kabat	60	62	47	48	56	44				
	IMGT	35	36	37	38	43	44				
19F6-Hu12	Chothia	64	65	47	48	57	44	84	88		
	AbM	45	46	47	48	57	44				
	Kabat	60	62	47	48	57	44				
	IMGT	35	36	37	38	43	44				
19F6-Hu13	Chothia	64	65	47	49	57	44	84	89		
	AbM	45	46	47	49	57	44				
	Kabat	60	62	47	49	57	44				
	IMGT	35	36	37	38	43	44				
19F6-Hu14	Chothia	64	65	47	50	58	44	84	90		
	AbM	45	46	47	50	58	44				
	Kabat	60	62	47	50	58	44				
	IMGT	35	36	37	38	43	44				
19F6-Hu15	Chothia	64	65	47	51	56	44	84	91		
	AbM	45	46	47	51	56	44				
	Kabat	60	62	47	51	56	44				
	IMGT	35	36	37	38	43	44				

[0712]

19F6-Hu21	Chothia	64	65	47	48	56	44	85	87		
	AbM	45	46	47	48	56	44				
	Kabat	60	63	47	48	56	44				
	IMGT	35	36	37	38	43	44				
19F6-Hu22	Chothia	64	65	47	48	57	44	85	88		
	AbM	45	46	47	48	57	44				
	Kabat	60	63	47	48	57	44				
	IMGT	35	36	37	38	43	44				
19F6-Hu23	Chothia	64	65	47	49	57	44	85	92		
	AbM	45	46	47	49	57	44				
	Kabat	60	63	47	49	57	44				
	IMGT	35	36	37	38	43	44				
19F6-Hu24	Chothia	64	65	47	50	58	44	85	90		
	AbM	45	46	47	50	58	44				
	Kabat	60	63	47	50	58	44				
	IMGT	35	36	37	38	43	44				
19F6-Hu25	Chothia	64	65	47	51	56	44	85	91		
	AbM	45	46	47	51	56	44				
	Kabat	60	63	47	51	56	44				
	IMGT	35	36	37	38	43	44				
19F6-Hu31	Chothia	64	65	47	48	56	44	86	87		
	AbM	45	46	47	48	56	44				
	Kabat	60	61	47	48	56	44				
	IMGT	35	36	37	38	43	44				
19F6-Hu32	Chothia	64	65	47	48	57	44	86	88		
	AbM	45	46	47	48	57	44				
	Kabat	60	61	47	48	57	44				
	IMGT	35	36	37	38	43	44				
19F6-Hu33	Chothia	64	65	47	49	57	44	86	89		
	AbM	45	46	47	49	57	44				
	Kabat	60	61	47	49	57	44				
	IMGT	35	36	37	38	43	44				
19F6-Hu34	Chothia	64	65	47	50	58	44	86	90		
	AbM	45	46	47	50	58	44				
	Kabat	60	61	47	50	58	44				
	IMGT	35	36	37	38	43	44				
19F6-Hu35	Chothia	64	65	47	51	56	44	86	91		
	AbM	45	46	47	51	56	44				
	Kabat	60	61	47	51	56	44				
	IMGT	35	36	37	38	43	44				

[0713]

19F6- Hu35V1	Chothia	64	65	47	52	56	44	86	92		
	AbM	45	46	47	52	56	44				
	Eabat	60	61	47	52	56	44				
	IMGT	35	36	37	39	43	44				
19F6- Hu35V2	Chothia	64	65	47	53	56	44	86	93		
	AbM	45	46	47	53	56	44				
	Eabat	60	61	47	53	56	44				
	IMGT	35	36	37	40	43	44				
19F6- Hu35V3	Chothia	64	65	47	52	56	44	86	94		
	AbM	45	46	47	52	56	44				
	Eabat	60	61	47	52	56	44				
	IMGT	35	36	37	39	43	44				
19F6- Hu35V4	Chothia	64	65	47	54	56	44	86	95		
	AbM	45	46	47	54	56	44				
	Eabat	60	61	47	54	56	44				
	IMGT	35	36	37	41	43	44				
19F6- Hu35V5	Chothia	64	65	47	51	56	44	86	96		
	AbM	45	46	47	51	56	44				
	Eabat	60	61	47	51	56	44				
	IMGT	35	36	37	38	43	44				
19F6- Hu35V6	Chothia	64	65	47	55	56	44	86	97		
	AbM	45	46	47	55	56	44				
	Eabat	60	61	47	55	56	44				
	IMGT	35	36	37	42	43	44				
19F6- Hu35V7	Chothia	64	65	47	52	56	44	86	98		
	AbM	45	46	47	52	56	44				
	Eabat	60	61	47	52	56	44				
	IMGT	35	36	37	39	43	44				
19F6- Hu35V8	Chothia	64	65	47	55	56	44	86	99		
	AbM	45	46	47	55	56	44				
	Eabat	60	61	47	55	56	44				
	IMGT	35	36	37	42	43	44				
19F6- Hu35V9	Chothia	64	65	47	52	56	44	86	100		
	AbM	45	46	47	52	56	44				
	Eabat	60	61	47	52	56	44				
	IMGT	35	36	37	39	43	44				
19F6- Hu35V10	Chothia	64	65	47	53	56	44	86	101		
	AbM	45	46	47	53	56	44				
	Eabat	60	61	47	53	56	44				
	IMGT	35	36	37	40	43	44				

[0714]

[0715] 표 4-2. 3D8 항-인간 ROR1 인간화 항체 가변 영역 및 불변 영역 아미노산 서열

명칭	넘버링 시스템	중쇄 CDR1	중쇄 CDR2	중쇄 CDR3	경쇄 CDR1	경쇄 CDR2	경쇄 CDR3	VH	VL	CH	CL
		(SEQ ID NO:)	(SEQ ID NO:)	(SEQ ID NO:)	(SEQ ID NO:)	(SEQ ID NO:)	(SEQ ID NO:)	(SEQ ID NO:)	(SEQ ID NO:)	(SEQ ID NO:)	(SEQ ID NO:)
3D8- HuC24	Chothia	31	32	20	77	25	15	102	107	119	120
	AbM	16	17	20	77	25	15				
	Kabat	27	28	20	77	25	15				
	IMGT	7	8	11	13	14	15				
3D8- Hu25	Chothia	31	32	20	22	25	15	102	108		
	AbM	16	17	20	22	25	15				
	Kabat	27	28	20	22	25	15				
	IMGT	7	8	11	12	14	15				
3D8- Hu26	Chothia	31	32	20	22	25	15	102	109		
	AbM	16	17	20	22	25	15				
	Kabat	27	28	20	22	25	15				
	IMGT	7	8	11	12	14	15				
3D8- Hu27	Chothia	31	32	20	23	25	15	102	110		
	AbM	16	17	20	23	25	15				
	Kabat	27	28	20	23	25	15				
	IMGT	7	8	11	13	14	15				
3D8- HuC44	Chothia	31	32	20	77	25	15	103	107		
	AbM	16	17	20	77	25	15				
	Kabat	27	28	20	77	25	15				
	IMGT	7	8	11	13	14	15				
3D8- Hu45	Chothia	31	32	20	22	25	15	103	108		
	AbM	16	17	20	22	25	15				
	Kabat	27	28	20	22	25	15				
	IMGT	7	8	11	12	14	15				
3D8- Hu46	Chothia	31	32	20	22	25	15	103	109		
	AbM	16	17	20	22	25	15				
	Kabat	27	28	20	22	25	15				
	IMGT	7	8	11	12	14	15				
3D8- Hu47	Chothia	31	32	20	23	25	15	103	110		
	AbM	16	17	20	23	25	15				
	Kabat	27	28	20	23	25	15				
	IMGT	7	8	11	13	14	15				
3D8- HuC54	Chothia	31	32	20	77	25	15	104	107		
	AbM	16	17	20	77	25	15				
	Kabat	27	28	20	77	25	15				
	IMGT	7	8	11	13	14	15				

[0716]

3D8-Hu55	Chothia	31	32	20	22	25	15	104	108		
	AbM	16	17	20	22	25	15				
	Kabat	27	28	20	22	25	15				
	IMGT	7	8	11	12	14	15				
3D8-Hu56	Chothia	31	32	20	22	25	15	104	109		
	AbM	16	17	20	22	25	15				
	Kabat	27	28	20	22	25	15				
	IMGT	7	8	11	12	14	15				
3D8-Hu57	Chothia	31	32	20	23	25	15	104	110		
	AbM	16	17	20	23	25	15				
	Kabat	27	28	20	23	25	15				
	IMGT	7	8	11	13	14	15				
3D8-HuC84	Chothia	31	33	20	77	25	15	105	107		
	AbM	16	18	20	77	25	15				
	Kabat	27	29	20	77	25	15				
	IMGT	7	9	11	13	14	15				
3D8-Hu85	Chothia	31	33	20	22	25	15	105	108		
	AbM	16	18	20	22	25	15				
	Kabat	27	29	20	22	25	15				
	IMGT	7	9	11	12	14	15				
3D8-Hu86	Chothia	31	33	20	22	25	15	105	109		
	AbM	16	18	20	22	25	15				
	Kabat	27	29	20	22	25	15				
	IMGT	7	9	11	12	14	15				
3D8-Hu87	Chothia	31	33	20	23	25	15	105	110		
	AbM	16	18	20	23	25	15				
	Kabat	27	29	20	23	25	15				
	IMGT	7	9	11	13	14	15				
3D8-HuC94	Chothia	31	34	20	77	25	15	106	107		
	AbM	16	19	20	77	25	15				
	Kabat	27	30	20	77	25	15				
	IMGT	7	10	11	13	14	15				
3D8-Hu95	Chothia	31	34	20	22	25	15	106	108		
	AbM	16	19	20	22	25	15				
	Kabat	27	30	20	22	25	15				
	IMGT	7	10	11	12	14	15				
3D8-Hu96	Chothia	31	34	20	22	25	15	106	109		
	AbM	16	19	20	22	25	15				
	Kabat	27	30	20	22	25	15				
	IMGT	7	10	11	12	14	15				
3D8-Hu97	Chothia	31	34	20	23	25	15	106	110		
	AbM	16	19	20	23	25	15				
	Kabat	27	30	20	23	25	15				
	IMGT	7	10	11	13	14	15				

[0717]

[0718] 표 4-3. 38F8 항-인간 ROR1 인간화 항체 가변 영역 및 불변 영역 아미노산 서열

명칭	넘버링 시스템	중쇄 CDR1	중쇄 CDR2	중쇄 CDR3	경쇄 CDR1	경쇄 CDR2	경쇄 CDR3	VH	VL	CH	CL
		(SEQ ID NO:)	(SEQ ID NO:)	(SEQ ID NO:)	(SEQ ID NO:)	(SEQ ID NO:)	(SEQ ID NO:)	(SEQ ID NO:)	(SEQ ID NO:)	(SEQ ID NO:)	(SEQ ID NO:)
38F8- Hu14	Chothia	82	83	74	77	78	15	111	107	119	120
	AbM	72	73	74	77	78	15				
	Kabat	79	81	74	77	78	15				
	IMGT	66	67	68	70	71	15				
38F8- Hu16	Chothia	82	83	74	76	78	15	111	116		
	AbM	72	73	74	76	78	15				
	Kabat	79	81	74	76	78	15				
	IMGT	66	67	68	69	71	15				
38F8- Hu17	Chothia	82	83	74	77	78	15	111	117		
	AbM	72	73	74	77	78	15				
	Kabat	79	81	74	77	78	15				
	IMGT	66	67	68	70	71	15				
38F8- Hu18	Chothia	82	83	74	76	78	15	111	118		
	AbM	72	73	74	76	78	15				
	Kabat	79	81	74	76	78	15				
	IMGT	66	67	68	69	71	15				
38F8- Hu24	Chothia	82	83	74	77	78	15	112	107		
	AbM	72	73	74	77	78	15				
	Kabat	79	80	74	77	78	15				
	IMGT	66	67	68	70	71	15				
38F8- Hu26	Chothia	82	83	74	76	78	15	112	116		
	AbM	72	73	74	76	78	15				
	Kabat	79	80	74	76	78	15				
	IMGT	66	67	68	69	71	15				
38F8- Hu27	Chothia	82	83	74	77	78	15	112	117		
	AbM	72	73	74	77	78	15				
	Kabat	79	80	74	77	78	15				
	IMGT	66	67	68	70	71	15				
38F8- Hu28	Chothia	82	83	74	76	78	15	112	118		
	AbM	72	73	74	76	78	15				
	Kabat	79	80	74	76	78	15				
	IMGT	66	67	68	69	71	15				
38F8- Hu34	Chothia	82	83	74	77	78	15	113	107		
	AbM	72	73	74	77	78	15				
	Kabat	79	81	74	77	78	15				
	IMGT	66	67	68	70	71	15				

[0719]

38F8-Hu36	Chothia	82	83	74	76	78	15	113	116		
	AbM	72	73	74	76	78	15				
	Kabat	79	81	74	76	78	15				
	IMGT	66	67	68	69	71	15				
38F8-Hu37	Chothia	82	83	74	77	78	15	113	117		
	AbM	72	73	74	77	78	15				
	Kabat	79	81	74	77	78	15				
	IMGT	66	67	68	70	71	15				
38F8-Hu38	Chothia	82	83	74	76	78	15	113	118		
	AbM	72	73	74	76	78	15				
	Kabat	79	81	74	76	78	15				
	IMGT	66	67	68	69	71	15				
38F8-Hu54	Chothia	82	83	74	77	78	15	114	107		
	AbM	72	73	74	77	78	15				
	Kabat	79	80	74	77	78	15				
	IMGT	66	67	68	70	71	15				
38F8-Hu56	Chothia	82	83	74	76	78	15	114	116		
	AbM	72	73	74	76	78	15				
	Kabat	79	80	74	76	78	15				
	IMGT	66	67	68	69	71	15				
38F8-Hu57	Chothia	82	83	74	77	78	15	114	117		
	AbM	72	73	74	77	78	15				
	Kabat	79	80	74	77	78	15				
	IMGT	66	67	68	70	71	15				
38F8-Hu58	Chothia	82	83	74	76	78	15	114	118		
	AbM	72	73	74	76	78	15				
	Kabat	79	80	74	76	78	15				
	IMGT	66	67	68	69	71	15				
38F8-Hu64	Chothia	82	83	74	77	78	15	115	107		
	AbM	72	73	74	77	78	15				
	Kabat	79	80	74	77	78	15				
	IMGT	66	67	68	70	71	15				
38F8-Hu66	Chothia	82	83	74	76	78	15	115	116		
	AbM	72	73	74	76	78	15				
	Kabat	79	80	74	76	78	15				
	IMGT	66	67	68	69	71	15				
38F8-Hu67	Chothia	82	83	74	77	78	15	115	117		
	AbM	72	73	74	77	78	15				
	Kabat	79	80	74	77	78	15				
	IMGT	66	67	68	70	71	15				
38F8-Hu68	Chothia	82	83	74	76	78	15	115	118		
	AbM	72	73	74	76	78	15				
	Kabat	79	80	74	76	78	15				
	IMGT	66	67	68	69	71	15				

[0720]

[0721]

실시예 6: 항-인간 ROR1 인간화 후보 항체 친화력 측정

[0722]

항-인간 ROR1 인간화 후보 항체를 평가하기 위하여, 실시예 5의 후보 인간화 항체(3D8, 38F8, 19F6)의 암호화 DNA 서열을 합성하고 코돈 최적화를 수행한 후, pcDNA3.4 플라스미드(Suzhou Synbio Technologies에 위탁)에 클로닝하였다. 각각의 인간화 항체의 중쇄 및 경쇄에 대응하는 pcDNA3.4 플라스미드를 Expi293F 세포에 동시에 형질감염시키고, 단백질 A를 사용하여 상청액에서 발현된 항체를 정제하였다.

[0723]

유세포 분석기를 사용해 항-인간 ROR1 인간화 항체와 Ba/F3-ROR1, Jeko-1, HT-29 및 A549 세포의 친화력을 검출하였다. 구체적인 실험 단계는 다음과 같다. Ba/F3-ROR1, Jeko-1, HT-29 및 A549 세포를 상이한 농도 구배의 정제된 인간화 항체와 얼음 위에서 30분 동안 배양한 후, 인간 IgG1을 가진 항-ROR1 항체 UC961 및 항-TNP 항체를 각각 양성 대조군 및 음성 대조군으로 사용하였다. 유세포 분석 완충액(PBS+2% FBS)으로 2회 세척한 다음, 염소 항-인간 형광 이차 항체(Jackson ImmunoResearch, Cat. No.: 109-605-098)로 얼음 위에서 30분 동안 배양하고, 마지막으로 기기로 검출하였다.

[0724]

결과는 표 5에 나타난 바와 같이, 3개의 무린 항체에 의해 생성된 인간화 분자 19F6-Hu35V1, 3D8-HuC24 및 38F8-Hu57은 모든 4개의 세포 상에서 친화력 EC50이 양성 대조군 항체 UC961보다 같거나 낮았는데, 이는 상기 항-인간 ROR1 인간화 항체가 UC961과 유사하거나 더 강한 친화력을 가짐을 나타낸다.

[0725] 표 5-1. 19F6 항-인간 ROR1 인간화 항체의 세포 친화력 검출

[0726] 5-1A

세포 항체	EC50 (nM)			
	Ba/F3-ROR1	Jeko-1	HT-29	A549
19F6-Hu11	0.25	0.15	0.08	0.17
19F6-Hu12	0.43	0.17	0.11	0.16
19F6-Hu13	0.29	0.17	0.75	0.47
19F6-Hu14	0.62	0.12	0.10	0.12
19F6-Hu15	0.33	0.21	0.07	0.09
19F6-Hu21	0.36	0.22	0.18	0.31
19F6-Hu22	0.30	0.13	0.16	0.25
19F6-Hu23	0.35	0.21	0.62	0.14
19F6-Hu24	0.39	0.20	0.25	0.24
19F6-Hu25	0.61	0.19	0.08	0.13
19F6-Hu31	0.30	0.18	0.10	0.09
19F6-Hu32	0.44	0.18	0.09	0.09
19F6-Hu33	0.35	0.15	0.78	0.25
19F6-Hu34	0.53	0.18	0.19	0.13
19F6-Hu35	0.38	0.15	0.09	0.08
UC961	0.62	0.22	0.12	0.41

[0727]

[0728] 5-1B

세포 항체	EC50 (nM)			
	Ba/F3-ROR1	Jeko-1	HT-29	A549
19F6-Hu35V1	0.17	0.12	0.15	0.08
19F6-Hu35V2	0.19	0.19	0.18	0.10
19F6-Hu35V3	0.18	0.18	0.17	0.10
19F6-Hu35V4	0.28	0.20	0.30	0.15
19F6-Hu35V5	0.17	0.13	0.17	0.16
19F6-Hu35V6	0.17	0.20	0.16	0.08
19F6-Hu35V7	0.19	0.22	0.18	0.10
19F6-Hu35V8	0.18	0.18	0.12	0.09
19F6-Hu35V9	0.21	0.28	0.17	0.14
19F6-Hu35V10	0.27	0.35	0.17	0.12
UC961	0.30	0.36	0.20	0.16

[0729]

[0730] 표 5-2. 3D8 항-인간 ROR1 인간화 항체의 세포 친화력 검출

세포 항체	EC50 (nM)			
	Ba/F3-ROR1	Jeko-1	HT-29	A549
3D8-HuC24	0.23	0.04	0.17	0.29
3D8-Hu25	0.29	0.07	0.23	0.22
3D8-Hu26	0.29	0.08	0.26	0.20
3D8-Hu27	0.20	0.04	0.27	0.91
3D8-HuC44	0.28	0.03	0.16	0.18
3D8-Hu45	0.33	0.08	0.20	0.19
3D8-Hu46	0.39	0.08	0.35	0.20
3D8-Hu47	0.28	0.08	0.29	0.31
3D8-HuC54	0.23	0.03	0.19	0.23
3D8-Hu55	0.33	0.04	0.17	0.23
3D8-Hu56	0.33	0.09	0.29	0.30
3D8-Hu57	0.37	0.13	0.28	0.27
3D8-HuC84	0.19	0.06	1.30	0.85
3D8-Hu85	0.25	0.11	0.25	0.45
3D8-Hu86	0.30	0.05	0.28	0.28
3D8-Hu87	0.21	0.17	0.27	0.55
3D8-HuC94	0.22	0.06	0.74	1.38
3D8-Hu95	0.32	0.13	0.36	0.56
3D8-Hu96	0.30	0.11	0.30	0.54
3D8-Hu97	0.30	0.43	0.52	0.58
UC961	0.31	0.14	0.21	0.46

[0731]

[0732] 표 5-3. 38F8 항-인간 ROR1 인간화 항체의 세포 친화력 검출

항체	EC50 (nM)			
	Ba/F3-ROR1	Jeko-1	HT-29	A549
38F8-Hu14	0.84	0.08	0.24	0.34
38F8-Hu16	0.94	0.08	0.31	0.22
38F8-Hu17	1.48	0.07	0.29	0.21
38F8-Hu18	0.82	0.11	0.35	0.28
38F8-Hu24	0.98	0.05	0.24	0.21
38F8-Hu26	0.77	0.09	0.33	0.29
38F8-Hu27	0.99	0.07	0.25	0.27
38F8-Hu28	1.32	0.12	0.24	0.34
38F8-Hu34	1.23	0.06	0.29	0.19
38F8-Hu36	1.16	0.09	0.37	0.30
38F8-Hu37	2.35	0.10	0.44	0.31
38F8-Hu38	1.43	0.13	0.59	0.38
38F8-Hu54	1.57	0.09	0.49	0.46
38F8-Hu56	1.09	0.10	0.42	0.32
38F8-Hu57	0.75	0.07	0.33	0.23
38F8-Hu58	1.45	0.09	0.43	0.32
38F8-Hu64	1.20	0.09	0.42	0.31
38F8-Hu66	0.93	0.11	0.44	0.35
38F8-Hu67	0.84	0.10	0.61	0.40
38F8-Hu68	2.19	0.11	0.55	0.54
UC961	1.07	0.06	0.37	0.21

[0733] 인간화 분자 19F6-Hu35V1, 3D8-HuC24 및 38F8-Hu57 및 양성 대조군 항체 UC961은 Octet ForteBio 방법을 사용하여 인간 ROR1 ECD 단백질과의 동적 친화력을 측정하였다. 구체적인 실험 단계는 다음과 같다. 항-인간 IgG Fc의 AHC 프로브(ForteBio, Cat. No.: 18-5060)는 먼저 측정할 항체와 0.8nm 내지 1.2nm의 응답 신호 값으로 결합하며, 상이한 농도(16 µg/mL, 8 µg/mL, 4 µg/mL, 2 µg/mL, 1 µg/mL, 0.5 µg/mL, 0.25 µg/mL 및 0 µg/mL)의 인간 ROR1 ECD 단백질을 함유하는 웰에 항체가 코팅된 프로브를 침지시킴으로써 동적 친화력을 측정하고, 2분 내지 4분 동안 결합시킨 후, 4분 내지 6분 동안 해리시키고, 1:1 동력학적 결합 모델은 모든 피팅 분석에 사용되었다.

[0735] 표 6에 나타난 바와 같이, 인간화 분자 19F6-Hu35V1 해리 속도는 대조군 항체 UC961보다 현저히 느리고(예를 들어 Kdis 값으로 나타냄), 친화력은 대조군 항체 UC961보다 5.4배 강하다(예를 들어 KD 값으로 나타냄). 3D8-HuC24 및 38F8-Hu57은 대조군 항체 UC961에 상당하는 친화력을 보였다.

[0736] 표 6. 항-인간 ROR1 인간화 항체와 인간 ROR1의 동적 친화력 측정

항체	KD (M)	kon(1/Ms)	kdis(1/s)
19F6-Hu35V1	1.61E-09	5.38E+05	8.63E-04
3D8-HuC24	2.61E-08	5.86E+05	1.53E-02
38F8-Hu57	1.00E-08	2.41E+05	2.42E-03
UC961	8.73E-09*	1.26E+06*	1.12E-02*

[0737] *는 해당 수치가 3회 측정의 평균값임을 의미한다.

[0739] 실시예 7: 항-인간 ROR1 인간화 후보 항체의 ADCC 세포 활성 측정

[0740] 인간화 항-인간 ROR1 후보 항체 19F6-Hu35V1, 3D8-HuC24, 38F8-Hu57은 IgG1 아형이며, 비교적 강한 항체 의존성 세포 매개체 세포독성 작용(ADCC, antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) 활성을 갖는다. 19F6-Hu35V1, 3D8-HuC24 및 38F8-Hu57의 ADCC 활성을 측정하기 위하여, 본 발명에서는 NK 세포 살상의 방법을 채택하여 검출하였다. 구체적인 실험 단계는 다음과 같다. Ba/F3-ROR1 세포를 취하여, 원심분리 및 침전 후, 배지로 재현탁하고, 세포 밀도를 1×10^4 개 세포/40 µL/웰로 조정하여 96웰 플레이트의 대응하는 웰에 첨가하고, NK92MI-mCD16a-hFceRI 세포를 취하여 원심분리 및 침전 후, 빈 MEMA 배지로 재현탁하고, 세포 밀도를 5×10^4 개 세포/50 µL/웰로 조정하여 대응하는 웰에 첨가하였으며, 빈 MEMA 배지로 19F6-Hu35V1, 3D8-HuC24, 38F8-Hu57

및 UC961 항체를 희석하고, 1000nM에서 시작하여 10개 농도 포인트로 4배로 희석하였다. 희석된 항체 10 μ L/웰을 대응하는 웰에 첨가하고, 37°C, 5% CO₂ 세포 인큐베이터에 넣고 Ba/F3-ROR1 및 NK92MI-mCD16a-hFcERI와 정치하여 5.5시간 동안 공동 배양하였으며, 양성 대조군 웰에는 5 μ L 4% Triton-X 100(Fisher Scientific, Cat. No. BP151-500)을 첨가한 다음 5분 내지 10분 동안 정치한 후, CytoTox-Glo Cytotoxicity 검출 시약(Promega, Cat. No. G9291), 30 μ L/웰을 첨가하고, 15분 후 마이크로플레이트 리더(MD, SpectraMax M2)에서 luminescence를 판독하였으며, 결과를 Graphpad Prism에 도입하여 곡선 피팅을 수행하였다. 도 5 및 표 7에 나타난 바와 같이, Ba/F3-ROR1 세포에 대한 인간화 항체 19F6-Hu35V1, 3D8-HuC24 및 38F8-Hu57의 ADCC 살상 활성 EC50은 대조군 항체 UC961과 유사하였다.

표 7. 항-인간 ROR1 인간화 후보 항체의 ADCC 세포 활성 측정

항체	EC50 (nM)
19F6-Hu35V1	0.31
3D8-HuC24	0.28
38F8-Hu57	0.19
UC961	0.33

실시예 8: 항-인간 ROR1 후보 항체 유도의 내재화 활성 측정

세포 표면 표적 단백질에 대한 항체의 결합은, 항체 항원 복합체의 내재화(internalization)를 유도할 수 있다. 본 발명은 Mab-ZAP 키트(ATSBio, IT-04)를 채택하여 마우스 항-인간 ROR1 후보 항체의 내재화 활성을 측정하였다(Kohls MD and Lappi DA BioTechniques 2000, 28:162). 구체적인 실험 단계는 다음과 같다. 세포 계수기를 사용하여 Jeko-1을 계수하고, 세포 농도를 7500/웰로 조정된 후, 90 μ L 세포를 96웰 플레이트에 첨가하였으며, 37°C, 5% CO₂의 인큐베이터에서 밤새 배양하였다. 다음날, 마우스 항체 19F6.2.3, 3D8.2.3, 38F8.1.1, UC961 대조군 항체를 10 μ g/ml부터 시작하여 완전 배지를 사용하여 8개 농도 포인트로 5배 희석하였다. 10 μ L의 상이한 농도의 항체를 Jeko-1 세포로 옮겼다. 키트 설명서에 따라 농도가 10 μ g/mL(50x)인 Mab-zap 용액을 제조하고, 각 웰에 2 μ L를 첨가하였으며, 세포를 37°C, 5% CO₂에서 3일 동안 배양하였다. 실온의 어두운 곳에서 CTG2.0(Promega, Cat. No.: G9241)을 예열하고, 각 웰에 100 μ L CTG 시약을 첨가하여, 알루미늄 호일로 덮고, 회전식 진탕기에 2분 동안 거치한 후, 실온에서 10분 동안 배양하여 발광 신호를 안정화시켰다. 플레이트 리더로 발광값을 판독하였다. 도 6에 도시된 바와 같이, 항체 19F6.2.3, 3D8.2.3 및 38F8.1.1이 Jeko-1 세포에 대해 유도하는 내재화 활성은 대조군 항체 UC961보다 높았다. 대조군 항체 UC961보다 각각 23.4배, 3.8배 및 5.3배 더 강하였다(예를 들어 IC50 값으로 나타냄).

실시예 9: 항-인간 ROR1 후보 항체의 내재화 활성 검출

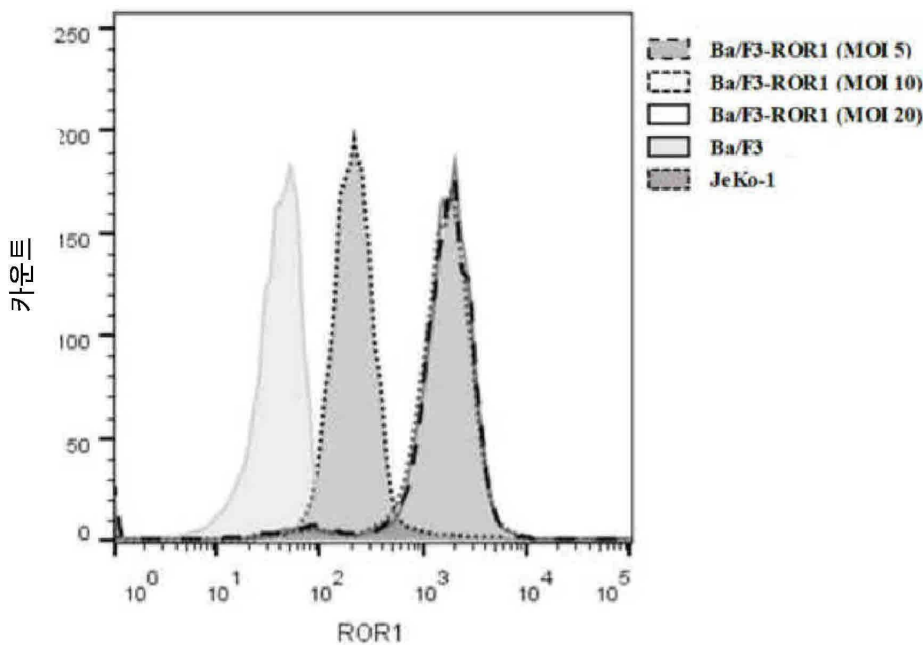
본 발명은 산세척법을 사용해 항-인간 ROR1 후보 항체의 내재화 활성을 측정하였다. 구체적인 실험 단계는 다음과 같다. HCC827 및 MDA-MB-231 세포를 트립신으로 분해하고, 계수 후 세포 농도를 200000개 세포/웰로 조정하였으며, PBS로 세포를 2회 세척하고, 2% BSA로 세포를 재현탁한 다음, 50 μ L의 세포를 96웰 플레이트에 첨가하였다. 동시에, 항체 19F6-Hu35V1, 38F8-Hu57, UC961 대조군 항체 및 IgG 항체(닭 리소자임 항체)를 15 μ g/mL부터 시작하여 8개 또는 9개 농도 포인트로 3배 희석하였다. 50 μ L의 상이한 농도의 항체를 세포에 옮기고, 균일하게 섞었다(플레이트 1). 동시에 하나의 96웰 플레이트(플레이트 2)를 별도로 제조하고, 최고 농도 포인트의 각 항체를 세포와 혼합하였으며, 2개의 플레이트를 4°C에서 40분 동안 배양하였다. 배양 종료 후 PBS로 2회 세척하고 500g에서 3분 동안 원심분리하였다. 1:150으로 이차 항체 항-인간 IgG Alexa Fluor 488을 희석하고, 세포에 웰당 50 μ L를 첨가하고 균일하게 혼합한 후, 4°C에서 20분 동안 배양하였다. 배양 후, 세포를 PBS로 2회 세척하고, 500g에서 3분 동안 원심분리를 수행하였으며, 200 μ L의 대응하는 완전 배지로 세포를 재현탁하고, 플레이트 1은 37°C에 놓고, 플레이트 2는 4°C에서 계속해서 4시간 동안 배양하였다. 배양이 종료된 후, 500g에서 3분간 원심분리하여 배지를 제거하고, 각 웰에 100 μ L의 산(150mM NaCl, 0.1M glycine, 염산으로 pH 2.0으로 조정)을 첨가하여 재현탁하고 2분간 세척한 다음, 60 μ L의 염(3g/L Tris base, 9g/L NaCl, NaOH로 pH를 13으로 조정)을 첨가하여 균일하게 혼합하고 중화시켜 상층액을 제거하며, PBS를 첨가하여 재현탁한 후 유세포 분석기로 검출을 수행하였다. 결과는 도 7a 및 7b에 도시된 바와 같이, 항체 19F6-Hu35V1은 HCC827 및 MDA-MB-231 두 세포에서의 내재화 활성이 대조군 항체 UC961과 유사하였고, 항체 19F6-Hu35V1의 내재화 최대 신호가 약간 강했고, 38F8-Hu57은 전반적인 내재화 활성이 약간 약했다. 음성 대조군 항체 IgG는 두 세포에서 모두 내재화 행위가 없었다.

[0747] 실시예 10: 항-인간 ROR1 후보 항체의 내재화 활성 검출

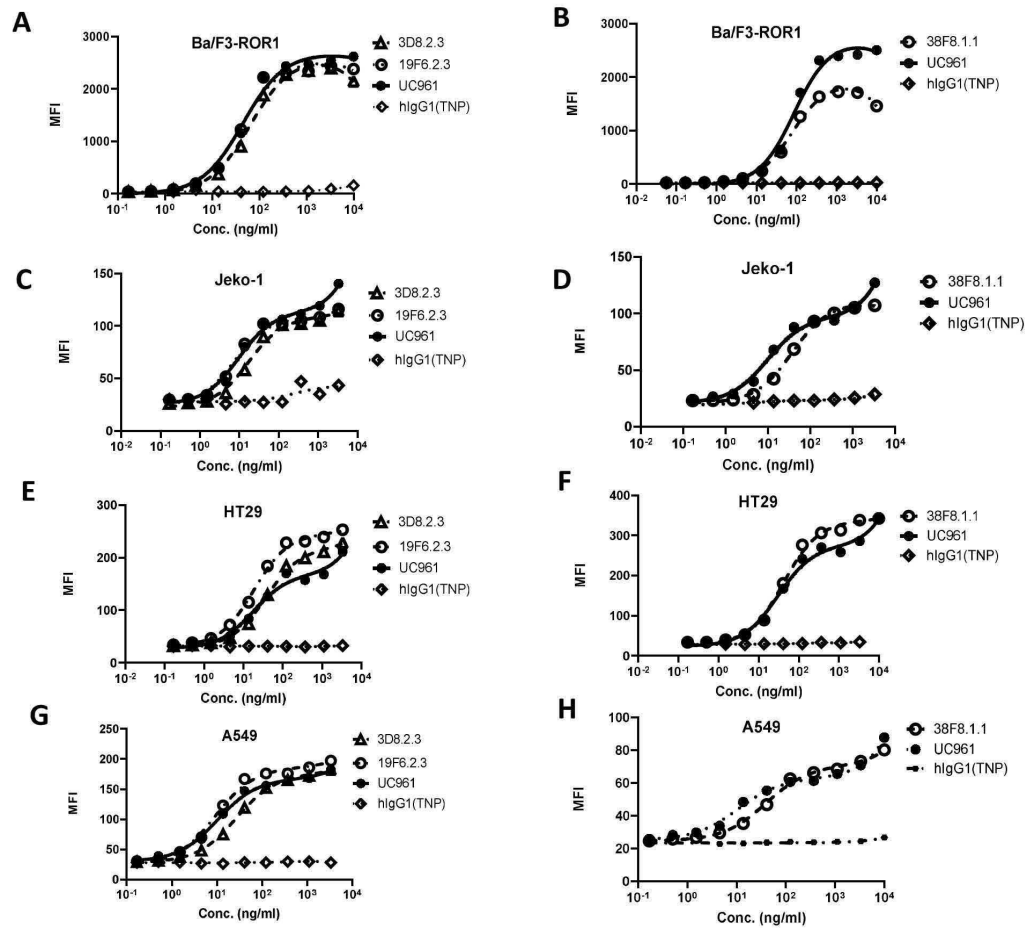
[0748] 본 발명은 pHrodo 염료(Thermo)를 사용하여 항-인간 ROR1 후보 항체의 내재화 활성을 측정하였다. 구체적인 실험 단계는 다음과 같다. N87 세포를 트립신으로 분해하고, 세포 계수기로 세포를 계수하였으며, 세포 농도를 10000개 세포/웰로 조정하고, 100 μ L의 세포를 취하여 96웰 플레이트에 플레이팅하여, 37°C, 5% CO₂의 인큐베이터에서 밤새 배양하였다. 다음날, 항체 19F6-Hu35V1, UC961 대조군 항체 및 IgG 항체를 2.4 μ g/ml에서 시작하여 1640 완전 배지를 사용하여 7개의 농도 포인트로 5배 희석하였다. 동시에 pHrodo™ Red 염료를 1640 완전 배지를 사용하여 12 μ g/mL로 희석하고, 30 μ L의 농도가 상이한 항체를 취하여 30 μ L의 희석된 염료와 균일하게 혼합하고, 실온의 어두운 곳에서 20분간 배양하였다. 배양 종료 후, 세포 배양액을 버리고 항체 염료 혼합 용액을 각 웰의 세포에 첨가하였으며, 37°C, 5% CO₂의 인큐베이터에서 밤새 배양하였다. 다음날, 세포를 트립신으로 분해하고 유세포 분석기로 검출하였다. 결과는 도 8에 도시된 바와 같이, 항체 19F6-Hu35V1은 N87 세포에서의 내재화 활성이 대조군 항체 UC961보다 약 7배 더 강하였다. 음성 대조군 항체 IgG는 N87에서 내재화 활성이 없었다.

도면

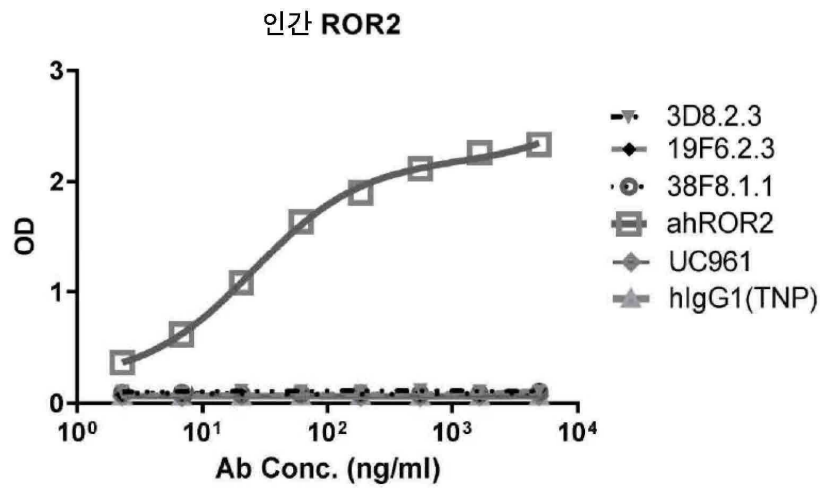
도면1



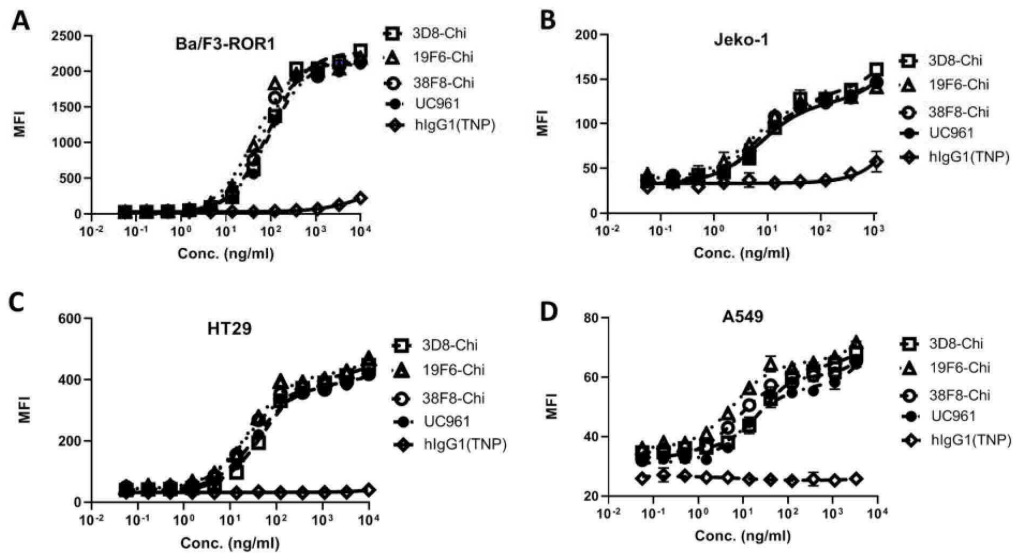
도면2



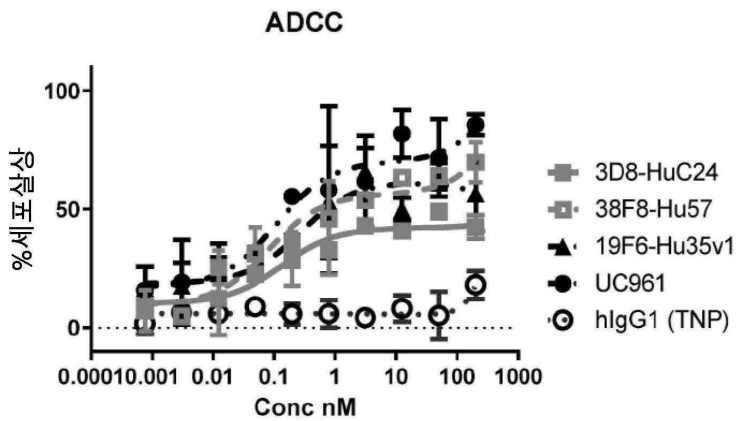
도면3



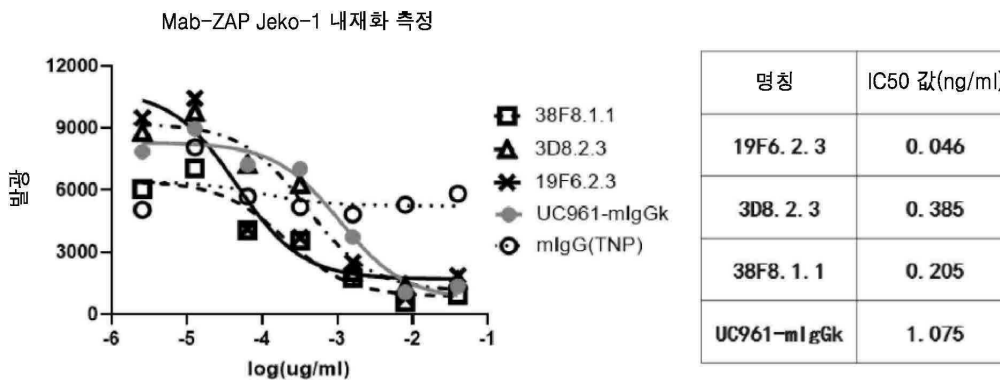
도면4



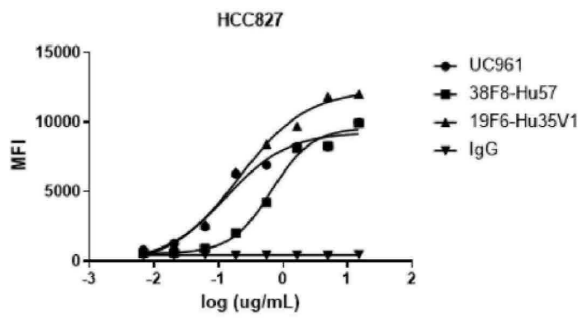
도면5



도면6

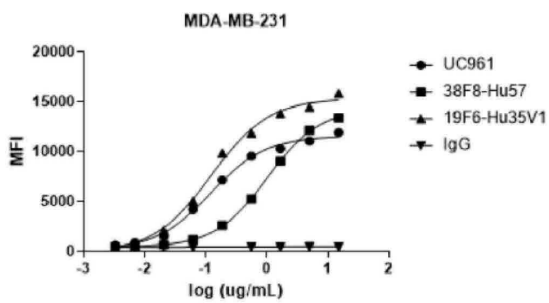


도면7a



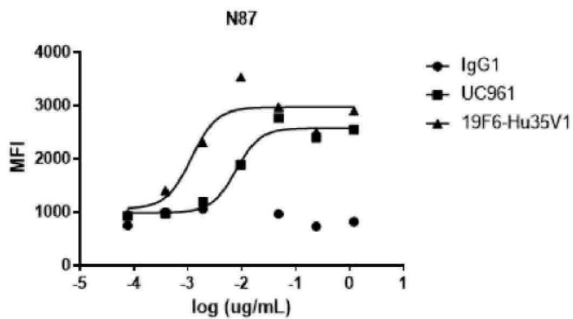
명칭	EC50 값 (ng/mL)
19F6-Hu35V1	207.3
38F8-Hu57	666.1
UC961	131.6
IgG	~0.9378

도면7b



명칭	EC50 값 (ng/mL)
19F6-Hu35V1	124.3
38F8-Hu57	1009
UC961	122.2
IgG	836

도면8



명칭	EC50 값 (ng/mL)
19F6-Hu35V1	1.167
UC961	7.799
IgG	138.6

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> SICHUAN KELUN-BIOTECH BIOPHARMACEUTICAL CO., LTD.

KLUS PHARMA INC.

<120> ROR1 BINDING PROTEIN AND USE THEREOF

<130> IEC210006PCT

<150> CN202110255430.8

<151> 2021-03-09

<160> 161

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Murine antibody 3D8.2.3 heavy chain variable region

<400> 1

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 2

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Murine antibody 3D8.2.3 light chain variable region

<400> 2

Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

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

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

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

<210> 3

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Murine antibody 19F6.2.3 heavy chain variable region

<400> 3

Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15

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

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

115

<210> 4

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Murine antibody 19F6.2.3 light chain variable region

<400> 4

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

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

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

<210> 5

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Murine antibody 38F8.1.1 heavy chain variable region

<400> 5

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

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

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

<210> 6

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Murine antibody 38F8.1.1 light chain variable region

<400> 6

Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly

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

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

<210> 7

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [IMGT]3D8.2.3/3D8-HuC24/3D8-Hu25/3D8-Hu26/3D8-Hu27/3D8-HuC44/3D8-Hu45/3D8-Hu46/3D8-Hu47/3D8-HuC54/3D8-Hu55/3D8-Hu56/3D8-Hu57/3D8-HuC84/3D8-Hu85/3D8-Hu86/3D8-Hu87/3D8-HuC94/3D8-Hu95/3D8-Hu96/3D8-H

u97 CDR-H1

<400> 7

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 8

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [IMGT]3D8.2.3/3D8-HuC24/3D8-Hu25/3D8-Hu26/3D8-Hu27/3D8-HuC44/3D8-Hu45/3D8-Hu46/3D8-Hu47/3D8-HuC54/3D8-Hu55/3D8-Hu56/3D8-Hu57 CDR-H2

<400> 8

Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr

1 5

<210> 9

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [IMGT]3D8-HuC84/3D8-Hu85/3D8-Hu86/3D8-Hu87 CDR-H2

<400> 9

Ile Ser Ser Gly Gly Ser Thr

1 5

<210> 10

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [IMGT]3D8-HuC94/3D8-Hu95/3D8-Hu96/3D8-Hu97 CDR-H2

<400> 10

Ile Ser Asn Gly Gly Ser Thr

1 5

<210> 11

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [IMGT]3D8.2.3/3D8-HuC24/3D8-Hu25/3D8-Hu26/3D8-Hu27/3D8-HuC44/3D8-Hu45/3D8-Hu46/3D8-Hu47/3D8-HuC54/3D8-Hu55/3D8-Hu56/3D8-Hu57/3D8-HuC84/3D8-Hu85/3D8-Hu86/3D8-Hu87/3D8-HuC94/3D8-Hu95/3D8-Hu96/3D8-H

u97 CDR-H3

<400> 11

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

1 5 10 15

<210> 12

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [IMGT]3D8.2.3/3D8-Hu25/3D8-Hu26/3D8-Hu45/3D8-Hu46/3D8-Hu55/3D8-Hu56/3D8-Hu85/3D8-Hu86/3D8-Hu95/3D8-Hu96 CDR-L1

<400> 12

Gln Asp Ile Asn Ser Tyr

1 5

<210> 13

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [IMGT]3D8-HuC24/3D8-HuC44/3D8-HuC54/3D8-HuC84/3D8-HuC94/3D8-Hu27/

3D8-Hu47/3D8-Hu57/3D8-Hu87/3D8-Hu97 CDR-L1

<400> 13

Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

1 5

<210> 14

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [IMGT]3D8.2.3/3D8-HuC24/3D8-Hu25/3D8-Hu26/3D8-Hu27/3D8-HuC44/3D8-Hu45/3D8-Hu46/3D8-Hu47/3D8-HuC54/3D8-Hu55/3D8-Hu56/3D8-Hu57/3D8-HuC84/3D8-Hu85/3D8-Hu86/3D8-Hu87/3D8-HuC94/3D8-Hu95/3D8-Hu96/3D8-Hu97 CDR-L2

<400> 14

Arg Ala Asn

1

<210> 15

<211> 9

<212> PRT

<213>

> Artificial sequence

<220><223> [IMGT/Abm/Kabat/Chothia]3D8.2.3/3D8-HuC24/ 3D8-Hu25, etc. CDR-L3

<400> 15

Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr Thr

1 5

<210> 16

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [AbM]3D8.2.3/3D8-HuC24/3D8-Hu25/3D8-Hu26/3D8-Hu27/3D8-HuC44/3D8-Hu45/3D8-Hu46/3D8-Hu47/3D8-HuC54/3D8-Hu55/3D8-Hu56/3D8-Hu57/3D8-HuC84/3D8-Hu85/3D8-Hu86/3D8-Hu87/3D8-HuC94/3D8-Hu95/3D8-Hu96/3D8-Hu97 CDR-H1

<400>

16

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser

1 5 10

<210> 17

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [AbM]3D8.2.3/3D8-HuC24/3D8-Hu25/3D8-Hu26/3D8-Hu27/3D8-HuC44/3D8-Hu45/3D8-Hu46/3D8-Hu47/3D8-HuC54/3D8-Hu55/3D8-Hu56/3D8-Hu57 CDR-H2

<400> 17

Ser Ile Asn Ser Gly Gly Ser Thr Tyr

1 5

<210> 18

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [AbM]3D8-HuC84/3D8-Hu85/3D8-Hu86/3D8-Hu87 CDR-H2

<400> 18

Ser Ile Ser Ser Gly Gly Ser Thr Tyr

1 5

<210> 19

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [AbM]3D8-HuC94/3D8-Hu95/3D8-Hu96/3D8-Hu97 CDR-H2

<400> 19

Ser Ile Ser Asn Gly Gly Ser Thr Tyr

1 5

<210> 20

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [AbM/Kabat/Chothia]3D8.2.3/3D8-HuC24/3D8-Hu25/3D8-Hu26/3D8-Hu27/3D8-HuC44/3D8-Hu45/3D8-Hu46/3D8-Hu47/3D8-HuC54/3D8-Hu55/3D8-Hu56/3

D8-Hu57/3D8-HuC84/3D8-Hu85/3D8-Hu86/3D8-Hu87/3D8-HuC94/3D8-Hu95/3

D8-Hu96/3D8-Hu97 CDR-H3

<400> 20

Val Asn Tyr Tyr Gly Tyr Gly Asp Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 21

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [AbM/Kabat/Chothia]3D8.2.3 CDR-L1

<400> 21

Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr Leu Ser

1 5 10

<210> 22

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [AbM/Kabat/Chothia]3D8-Hu25/3D8-Hu26/3D8-Hu45/3D8-Hu46/3D8-Hu55/3
D8-Hu56/3D8-Hu85/3D8-Hu86/3D8-Hu95/3D8-Hu96 CDR-L1

<400> 22

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr Leu Ser

1 5 10

<210> 23

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [AbM/Kabat/Chothia]3D8-Hu27/3D8-Hu47/3D8-Hu57/3D8-Hu87/3D8-Hu97
CDR-L1

<400> 23

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Ser

1 5 10

<210>

> 24

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [AbM/Kabat/Chothia]3D8.2.3/38F8.1.1 CDR-L2

<400> 24

Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp

1 5

<210> 25

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [AbM/Kabat/Chothia]3D8-HuC24/3D8-HuC44/3D8-HuC54/3D8-HuC84/3D8-HuC94/3D8-Hu25/3D8-Hu26/3D8-Hu27/3D8-Hu45/3D8-Hu46/3D8-Hu47/3D8-Hu55/3D8-Hu56/3D8-Hu57/3D8-Hu85/3D8-Hu86/3D8-Hu87/3D8-Hu95/3D8-Hu96/3D8-Hu97 CDR-L2

<400>

> 25

Arg Ala Asn Arg Leu Val Thr

1 5

<210> 26

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Nucleotide sequence of human kappa light chain constant region

<400> 26

cgtagcgtgg ctgcaccatc tgtcttcac ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60
ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc cccgcgaggc caaagtacag 120
tggaaggtgg ataacgcctt ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180
agcaaggaca gcacctacag cctcagcagc accctgacgc tgagcaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgagctcgcc cgtcacaaag 300
agcttcaacc gcggagagtg t 321

<210> 27

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [Kabat]3D8.2.3/3D8-HuC24/3D8-Hu25/3D8-Hu26/3D8-Hu27/3D8-HuC44/3D8-Hu45/3D8-Hu46/3D8-Hu47/3D8-HuC54/3D8-Hu55/3D8-Hu56/3D8-Hu57/3D8-HuC84/3D8-Hu85/3D8-Hu86/3D8-Hu87/3D8-HuC94/3D8-Hu95/3D8-Hu96/3D8-Hu97 CDR-H1

<400> 27

Ser Tyr Ala Met Ser

1

5

<210> 28

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [Kabat]3D8.2.3/3D8-HuC24/3D8-Hu25/3D8-Hu26/3D8-Hu27/3D8-HuC44/3D8
-Hu45/3D8-Hu46/3D8-Hu47/3D8-HuC54/3D8-Hu55/3D8-Hu56/3D8-Hu57
CDR-H2

<400> 28

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

1

5

10

15

<210> 29

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [Kabat]3D8-HuC84/3D8-Hu85/3D8-Hu86/3D8-Hu87 CDR-H2

<400>

29

Ser Ile Ser Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly

1

5

10

15

<210> 30

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [Kabat]3D8-HuC94/3D8-Hu95/3D8-Hu96/3D8-Hu97 CDR-H2

<400> 30

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

1

5

10

15

<210> 31

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [Chothia]3D8.2.3/3D8-HuC24/3D8-Hu25/3D8-Hu26/3D8-Hu27/3D8-HuC44/3

D8-Hu45/3D8-Hu46/3D8-Hu47/3D8-HuC54/3D8-Hu55/3D8-Hu56/3D8-Hu57/3D8-HuC84/3D8-Hu85/3D8-Hu86/3D8-Hu87/3D8-HuC94/3D8-Hu95/3D8-Hu96/3D8-Hu97 CDR-H1

<400> 31

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

1 5

<210> 32

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [Chothia]3D8.2.3/3D8-HuC24/3D8-Hu25/3D8-Hu26/3D8-Hu27/3D8-HuC44/3D8-Hu45/3D8-Hu46/3D8-Hu47/3D8-HuC54/3D8-Hu55/3D8-Hu56/3D8-Hu57 CDR-H2

<400> 32

Asn Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 33

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [Chothia]3D8-HuC84/3D8-Hu85/3D8-Hu86/3D8-Hu87 CDR-H2

<400> 33

Ser Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 34

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [Chothia]3D8-HuC94/3D8-Hu95/3D8-Hu96/3D8-Hu97 CDR-H2

<400> 34

Ser Asn Gly Gly Ser

1 5

<210> 35

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [IMGT]19F6.2.3/19F6-Hu11/19F6-Hu12, etc. CDR-H1

<400> 35

Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala

1 5

<210> 36

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [IMGT]19F6.2.3/19F6-Hu11/19F6-Hu12, etc. CDR-H2

<400> 36

Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Ile

1 5

<210> 37

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [IMGT]19F6.2.3/19F6-Hu11/19F6-Hu12, etc. CDR-H3

<400> 37

Ala Arg Gly Glu Ile Thr Tyr Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 38

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [IMGT]19F6.2.3/19F6-Hu11/19F6-Hu12/19F6-Hu13/19F6-Hu14/19F6-Hu15/
19F6-Hu21/19F6-Hu22/19F6-Hu23/19F6-Hu24/19F6-Hu25/19F6-Hu31/19F6-
Hu32/19F6-Hu33/19F6-Hu34/19F6-Hu35/19F6-Hu35V5 CDR-L1

<400> 38

Thr Asp Ile Asp Asp Asp

1 5

<210> 39

<211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> [IMGT]19F6-Hu35V1/19F6-Hu35V3/19F6-Hu35V7/19F6-Hu35V9 CDR-L1
 <400> 39
 Thr Ser Ile Asp Asp Asp

1 5
 <210> 40
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> [IMGT]19F6-Hu35V2/19F6-Hu35V10 CDR-L1
 <400> 40
 Thr Asp Ile Asp Ser Asp

1 5
 <210> 41
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> [IMGT]19F6-Hu35V4 CDR-L1
 <400> 41
 Thr Ser Ile Asp Asn Asp

1 5
 <210> 42
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> [IMGT]19F6-Hu35V6/19F6-Hu35V8 CDR-L1
 <400> 42
 Thr Asp Ile Asp Asn Asp

1 5
 <210> 43
 <211> 3

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [IMGT]19F6.2.3/19F6-Hu11/19F6-Hu12, etc. CDR-L2

<400> 43

Glu Gly Asn

1

<210> 44

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [IMGT/Abm/Kabat/Chothia]19F6.2.3/19F6-Hu11/19F6-Hu12, etc. CDR-L3

<400> 44

Leu Gln Ser Asn Asp Leu Pro Leu Thr

1 5

<210> 45

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [AbM]19F6.2.3/19F6-Hu11/19F6-Hu12, etc. CDR-H1

<400> 45

Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp Tyr Ala Trp Asn

1 5 10

<210> 46

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [AbM]19F6.2.3/19F6-Hu11/19F6-Hu12, etc. CDR-H2

<400> 46

Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Ile Arg

1 5

<210> 47

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [AbM/Kabat/Chothia]19F6.2.3/19F6-Hu11/19F6-Hu12, etc. CDR-H3

<400> 47

Gly Glu Ile Thr Tyr Tyr Phe Asp Tyr

1 5

<210> 48

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [AbM/Kabat/Chothia]19F6.2.3/19F6-Hu11/19F6-Hu12/19F6-Hu21/19F6-Hu22/19F6-Hu31/19F6-Hu32 CDR-L1

<400> 48

Ile Thr Thr Thr Asp Ile Asp Asp Asp Met Asn

1 5 10

<210> 49

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [AbM/Kabat/Chothia]19F6-Hu13/19F6-Hu23/19F6-Hu33 CDR-L1

<400> 49

Arg Ala Ser Thr Asp Ile Asp Asp Asp Met Asn

1 5 10

<210> 50

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [AbM/Kabat/Chothia]19F6-Hu14/19F6-Hu24/19F6-Hu34 CDR-L1

<400> 50

Gln Thr Ser Thr Asp Ile Asp Asp Asp Leu Asn

1 5 10

<210> 51

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [AbM/Kabat/Chothia]19F6-Hu15/19F6-Hu25/19F6-Hu35/19F6-Hu35V5

CDR-L1

<400> 51

Lys Ala Ser Thr Asp Ile Asp Asp Asp Met Asn

1 5 10

<210> 52

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [AbM/Kabat/Chothia]19F6-Hu35V1/19F6-Hu35V3/19F6-Hu35V7/19F6-Hu35V

9 CDR-L1

<400> 52

Lys Ala Ser Thr Ser Ile Asp Asp Asp Met Asn

1 5 10

<210> 53

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [AbM/Kabat/Chothia]19F6-Hu35V2/19F6-Hu35V10 CDR-L1

<400> 53

Lys Ala Ser Thr Asp Ile Asp Ser Asp Met Asn

1 5 10

<210> 54

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [AbM/Kabat/Chothia]19F6-Hu35V4 CDR-L1

<400> 54

Lys Ala Ser Thr Ser Ile Asp Asn Asp Met Asn

1 5 10

<210> 55

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [AbM/Kabat/Chothia]19F6-Hu35V6/19F6-Hu35V8 CDR-L1

<400> 55

Lys Ala Ser Thr Asp Ile Asp Asn Asp Met Asn

1 5 10

<210> 56

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [AbM/Kabat/Chothia]19F6.2.3/19F6-Hu11/19F6-Hu15/19F6-Hu21/19F6-Hu

25/19F6-Hu31/19F6-Hu35/19F6-Hu35V1/19F6-Hu35V2/19F6-Hu35V3/19F6-H

u35V4/19F6-Hu35V5/19F6-Hu35V6/19F6-Hu35V7/19F6-Hu35V8/19F6-Hu35V9

/19F6-Hu35V10 CDR-L2

<400> 56

Glu Gly Asn Thr Leu Arg Pro

1 5

<210> 57

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [AbM/Kabat/Chothia]19F6-Hu12/19F6-Hu13/19F6-Hu22/19F6-Hu23/19F6-H

u32/19F6-Hu33 CDR-L2

<400> 57

Glu Gly Asn Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 58

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [AbM/Kabat/Chothia]19F6-Hu14/19F6-Hu24/19F6-Hu34 CDR-L2

<400> 58

Glu Gly Asn Thr Leu Glu Thr

1 5

<210> 59

<211> 990

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Human IgG1 heavy chain constant region nucleotide sequence

<400> 59

```

gctagcacca agggacccag cgttttccct ctggctccat cctccaagag cacctctggt      60
ggaacagctg ctctgggctg cctgggtcaag gactactttc ctgagcctgt gaccgtgtcc      120
tggaactctg gcgctctgac atctggcgtg cacacctttc cagctgtgct gcagtcctct      180

ggcctgtact ctctgtcctc cgctctgacc gtgccttcta gctctctggg caccagacc      240
tacatctgca atgtgaacca caagccttcc aacaccaagg tggacaagaa ggtggaaccc      300
aagtctcgcg acaagaccca cacctgtcct ccatgtcctg ctccagaact gctcggcgga      360
ccttcctgtg tctgttttcc tccaaagcct aaggacaccc tgatgatctc tcggaccctt      420
gaagtgacct gcgtgggtgt ggatgtgtct cagcaggacc cagaagtga gttcaattgg      480
tacgtggacg gcgtggaagt gcacaacgcc aagaccaagc ctagagagga acagtacaac      540
tccacctaca gagtgggtgc cgtgctgacc gtgctgcacc aggattggct gaacggcaaa      600

gagtacaagt gcaaggtgtc caacaaggcc ctgcctgctc ctatcgaaaa gaccatctcc      660
aaggccaagg gccagcctag ggaaccccag gtttacacct tgcctccatc tcgggacgag      720
ctgaccaaga accaggtgtc cctgacctgt ctctgtgaagg gcttctaccc ctccgatatc      780
gccgtggaat gggagtctaa tggccagcct gagaacaact acaagacaac ccctcctgtg      840
ctggactccg acggctcatt cttcctgtac tccaagctga cagtggacaa gtccagatgg      900
cagcagggca acgtgttctc ctgctccgtg atgcacgagg ccctgcacaa tcactacaca      960
cagaagtccc tgctctgtgc ccctggcaag      990

```

<210> 60

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [Kabat]19F6.2.3/19F6-Hu11/19F6-Hu12, etc. CDR-H1

<400> 60

Ser Asp Tyr Ala Trp Asn

1 5

<210> 61

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [Kabat]19F6.2.3/19F6-Hu31/19F6-Hu32/19F6-Hu33/19F6-Hu34/19F6-Hu35
/19F6-Hu35V1/19F6-Hu35V2/19F6-Hu35V3/19F6-Hu35V4/19F6-Hu35V5/19F6
-Hu35V6/19F6-Hu35V7/19F6-Hu35V8/19F6-Hu35V9/19F6-Hu35V10 CDR-H2

<400> 61

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

1 5 10 15

<210> 62

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [Kabat]19F6-Hu11/19F6-Hu12/19F6-Hu13/19F6-Hu14/19F6-Hu15 CDR-H2

<400> 62

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

1 5 10 15

<210> 63

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [Kabat]19F6-Hu21/19F6-Hu22/19F6-Hu23/19F6-Hu24/19F6-Hu25 CDR-H2

<400> 63

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

1 5 10 15

<210> 64

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [Chothia]19F6.2.3/19F6-Hu11/19F6-Hu12, etc. CDR-H1

<400> 64

Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp Tyr

1 5

<210> 65

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [Chothia]19F6.2.3/19F6-Hu11/19F6-Hu12, etc. CDR-H2

<400> 65

Ser Tyr Ser Gly Ser

1 5

<210> 66

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [IMGT]38F8.1.1/38F8-Hu14/38F8-Hu16/38F8-Hu17/38F8-Hu18/38F8-Hu24/
38F8-Hu26/38F8-Hu27/38F8-Hu28/38F8-Hu34/38F8-Hu36/38F8-Hu37/38F8-
Hu38/38F8-Hu54/38F8-Hu56/38F8-Hu57/38F8-Hu58/38F8-Hu64/38F8-Hu66/
38F8-Hu67/38F8-Hu68 CDR-H1

<400> 66

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala

1 5

<210> 67

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [IMGT]38F8.1.1/38F8-Hu14/38F8-Hu16/38F8-Hu17/38F8-Hu18/38F8-Hu24/
38F8-Hu26/38F8-Hu27/38F8-Hu28/38F8-Hu34/38F8-Hu36/38F8-Hu37/38F8-

Hu38/38F8-Hu54/38F8-Hu56/38F8-Hu57/38F8-Hu58/38F8-Hu64/38F8-Hu66/
38F8-Hu67/38F8-Hu68 CDR-H2

<400> 67

Ile Ser Ser Gly Gly Pro Thr

1 5

<210> 68

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [IMGT]38F8.1.1/38F8-Hu14/38F8-Hu16/38F8-Hu17/38F8-Hu18/38F8-Hu24/
38F8-Hu26/38F8-Hu27/38F8-Hu28/38F8-Hu34/38F8-Hu36/38F8-Hu37/38F8-
Hu38/38F8-Hu54/38F8-Hu56/38F8-Hu57/38F8-Hu58/38F8-Hu64/38F8-Hu66/
38F8-Hu67/38F8-Hu68 CDR-H3

<400> 68

Ala Arg Gly Tyr Arg Tyr Asp Val Asn Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 69

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [IMGT]38F8.1.1/38F8-Hu16/38F8-Hu18/38F8-Hu26/38F8-Hu28/38F8-Hu36/
38F8-Hu38/38F8-Hu56/38F8-Hu58/38F8-Hu66/38F8-Hu68 CDR-L1

<400> 69

Gln Asp Ile Asn Ser Tyr

1 5

<210> 70

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [IMGT]38F8-Hu14/38F8-Hu24/38F8-Hu34/38F8-Hu54/38F8-Hu64/38F8-Hu17

/38F8-Hu27/38F8-Hu37/38F8-Hu57/38F8-Hu67 CDR-L1

<400> 70

Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

1 5

<210> 71

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [IMGT]38F8.1.1/38F8-Hu14/38F8-Hu16/38F8-Hu17/38F8-Hu18/38F8-Hu24/
38F8-Hu26/38F8-Hu27/38F8-Hu28/38F8-Hu34/38F8-Hu36/38F8-Hu37/38F8-
Hu38/38F8-Hu54/38F8-Hu56/38F8-Hu57/38F8-Hu58/38F8-Hu64/38F8-Hu66/

38F8-Hu67/38F8-Hu68 CDR-L2

<400> 71

Arg Ala Asn

1

<210> 72

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [AbM]38F8.1.1/38F8-Hu14/38F8-Hu16/38F8-Hu17/38F8-Hu18/38F8-Hu24/3
8F8-Hu26/38F8-Hu27/38F8-Hu28/38F8-Hu34/38F8-Hu36/38F8-Hu37/38F8-H
u38/38F8-Hu54/38F8-Hu56/38F8-Hu57/38F8-Hu58/38F8-Hu64/38F8-Hu66/3
8F8-Hu67/38F8-Hu68 CDR-H1

<400> 72

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala Met Ser

1 5 10

<210> 73

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [AbM]38F8.1.1/38F8-Hu14/38F8-Hu16/38F8-Hu17/38F8-Hu18/38F8-Hu24/3
8F8-Hu26/38F8-Hu27/38F8-Hu28/38F8-Hu34/38F8-Hu36/38F8-Hu37/38F8-H
u38/38F8-Hu54/38F8-Hu56/38F8-Hu57/38F8-Hu58/38F8-Hu64/38F8-Hu66/3
8F8-Hu67/38F8-Hu68 CDR-H2

<400> 73

Ser Ile Ser Ser Gly Gly Pro Thr Tyr

1 5

<210> 74

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [AbM/Kabat/Chothia]38F8.1.1/38F8-Hu14/38F8-Hu16/38F8-Hu17/38F8-Hu
18/38F8-Hu24/38F8-Hu26/38F8-Hu27/38F8-Hu28/38F8-Hu34/38F8-Hu36/38

F8-Hu37/38F8-Hu38/38F8-Hu54/38F8-Hu56/38F8-Hu57/38F8-Hu58/38F8-Hu

64/38F8-Hu66/38F8-Hu67/38F8-Hu68 CDR-H3

<400> 74

Gly Tyr Arg Tyr Asp Val Asn Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 75

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [AbM/Kabat/Chothia]38F8.1.1 CDR-L1

<400> 75

Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr Leu Thr

1 5 10

<210> 76

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [AbM/Kabat/Chothia]38F8-Hu16/38F8-Hu18/38F8-Hu26/38F8-Hu28/38F8-H

u36/38F8-Hu38/38F8-Hu56/38F8-Hu58/38F8-Hu66/38F8-Hu68 CDR-L1

<400> 76

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr Leu Thr

1 5 10

<210> 77

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [AbM/Kabat/Chothia]3D8-HuC24/3D8-HuC44/3D8-HuC54/3D8-HuC84/3D8-Hu

C94/38F8-Hu14/38F8-Hu24/38F8-Hu34/38F8-Hu54/38F8-Hu64/38F8-Hu17/3

8F8-Hu27/38F8-Hu37/38F8-Hu57/38F8-Hu67 CDR-L1

<400> 77

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Thr

1 5 10

<210> 78

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [AbM/Kabat/Chothia]38F8-Hu14/38F8-Hu24/38F8-Hu34/38F8-Hu54/38F8-Hu64/38F8-Hu16/38F8-Hu17/38F8-Hu18/38F8-Hu26/38F8-Hu27/38F8-Hu28/38F8-Hu36/38F8-Hu37/38F8-Hu38/38F8-Hu56/38F8-Hu57/38F8-Hu58/38F8-Hu66/38F8-Hu67/38F8-Hu68 CDR-L2

<400> 78

Arg Ala Asn Arg Leu Val Thr

1 5

<210> 79

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [Kabat]38F8.1.1/38F8-Hu14/38F8-Hu16/38F8-Hu17/38F8-Hu18/38F8-Hu24/38F8-Hu26/38F8-Hu27/38F8-Hu28/38F8-Hu34/38F8-Hu36/38F8-Hu37/38F8-Hu38/38F8-Hu54/38F8-Hu56/38F8-Hu57/38F8-Hu58/38F8-Hu64/38F8-Hu66/38F8-Hu67/38F8-Hu68 CDR-H1

<400> 79

Asn Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 80

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [Kabat]38F8.1.1/38F8-Hu24/38F8-Hu26/38F8-Hu27/38F8-Hu28/38F8-Hu54/38F8-Hu56/38F8-Hu57/38F8-Hu58/38F8-Hu64/38F8-Hu66/38F8-Hu67/38F8-Hu68 CDR-H2

<400> 80

Ser Ile Ser Ser Gly Gly Pro Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 81

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [Kabat]38F8-Hu14/38F8-Hu16/38F8-Hu17/38F8-Hu18/38F8-Hu34/38F8-Hu36/38F8-Hu37/38F8-Hu38 CDR-H2

<400> 81

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

1 5 10 15

<210> 82

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [Chothia]38F8.1.1/38F8-Hu14/38F8-Hu16/38F8-Hu17/38F8-Hu18/38F8-Hu24/38F8-Hu26/38F8-Hu27/38F8-Hu28/38F8-Hu34/38F8-Hu36/38F8-Hu37/38F8-Hu38/38F8-Hu54/38F8-Hu56/38F8-Hu57/38F8-Hu58/38F8-Hu64/38F8-Hu66/38F8-Hu67/38F8-Hu68 CDR-H1

<400> 82

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

1 5

<210> 83

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> [Chothia]38F8.1.1/38F8-Hu14/38F8-Hu16/38F8-Hu17/38F8-Hu18/38F8-Hu24/38F8-Hu26/38F8-Hu27/38F8-Hu28/38F8-Hu34/38F8-Hu36/38F8-Hu37/38F8-Hu38/38F8-Hu54/38F8-Hu56/38F8-Hu57/38F8-Hu58/38F8-Hu64/38F8-Hu66/38F8-Hu67/38F8-Hu68 CDR-H2

<400> 83

Ser Ser Gly Gly Pro

1 5

<210> 84

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody

19F6-Hu11/19F6-Hu12/19F6-Hu13/19F6-Hu14/19F6-Hu15 heavy chain
variable region

<400> 84

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Ile Arg Tyr Lys Pro Ser Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Glu Ile Thr Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 85

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody

19F6-Hu21/19F6-Hu22/19F6-Hu23/19F6-Hu24/19F6-Hu25 heavy chain

<400> 85

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Asp

20 25 30

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

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

115

<210> 86

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody

19F6-Hu31/19F6-Hu32/19F6-Hu33/19F6-Hu34/19F6-Hu35/19F6-Hu35V1/19F6-Hu35V2/19F6-Hu35V3/19F6-Hu35V4/19F6-Hu35V5/19F6-Hu35V6/19F6-Hu35V7/19F6-Hu35V8/19F6-Hu35V9/19F6-Hu35V10 VH

<400> 86

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

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
 65 70 75 80
 Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Gly Glu Ile Thr Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 87

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 19F6-Hu11/19F6-Hu21/19F6-Hu31 light chain
variable region

<400> 87

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Thr Thr Asp Ile Asp Asp Asp

20 25 30

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

35 40 45

Ser Glu Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 88

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 19F6-Hu12/19F6-Hu22/19F6-Hu32 light chain

variable region

<400> 88

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Thr Thr Asp Ile Asp Asp Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 89

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 19F6-Hu13/19F6-Hu23/19F6-Hu33 light chain
variable region

<400> 89

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Glu Gly Asn Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 90

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 19F6-Hu14/19F6-Hu24/19F6-Hu34 light chain
variable region

<400> 90

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Glu Gly Asn Thr Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 91

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 19F6-Hu15/19F6-Hu25/19F6-Hu35 light chain
variable region

<400> 91

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

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

<210> 92

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 19F6-Hu35V1 light chain variable region

<400> 92

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100

105

<210> 93

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 19F6-Hu35V2 light chain variable region

<400> 93

Glu Thr Thr Leu Thr Gln Ser Pro Ala Phe Met Ser Ala Thr Pro Gly

1

5

10

15

Asp Lys Val Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Thr Asp Ile Asp Ser Asp

20

25

30

Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Pro Pro Lys Leu Ile Ile

35

40

45

Ser Glu Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Ser

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100

105

<210> 94

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 19F6-Hu35V3 light chain variable region

<400> 94

Glu Thr Thr Leu Thr Gln Ser Pro Ala Phe Met Ser Ala Thr Pro Gly

1

5

10

15

Asp Lys Val Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Thr Ser Ile Asp Asp Asp

20

25

30

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

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

<210> 95

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 19F6-Hu35V4 light chain variable region

<400> 95

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

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

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

<210> 96

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 19F6-Hu35V5 light chain variable region

<400> 96

Glu Thr Thr Leu Thr Gln Ser Pro Ala Phe Met Ser Ala Thr Pro Gly

1 5 10 15

Asp Lys Val Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Thr Asp Ile Asp Asp Asp

20 25 30

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

35 40 45

Ser Glu Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 97

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 19F6-Hu35V6 light chain variable region

<400> 97

Glu Thr Thr Leu Thr Gln Ser Pro Ala Phe Met Ser Ala Thr Pro Gly

1 5 10 15

Asp Lys Val Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Thr Asp Ile Asp Asn Asp

20 25 30

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

35 40 45

Ser Glu Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Ser

50 55 60

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

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

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

<210> 98

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 19F6-Hu35V7 light chain variable region

<400> 98

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

Asp Lys Val Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Thr Ser Ile Asp Asp Asp
20 25 30

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

Ser Glu Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Ser
50 55 60

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Asn Asn Ile Gln Ser
65 70 75 80

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

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

<210> 99

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 19F6-Hu35V8 light chain variable region

<400> 99

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

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

<210> 100

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 19F6-Hu35V9 light chain variable region

<400> 100

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100

105

<210> 101

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 19F6-Hu35V10 light chain variable region

<400> 101

Glu Thr Thr Leu Thr Gln Ser Pro Ala Phe Met Ser Ala Thr Pro Gly

1 5 10 15

Asp Lys Val Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Thr Asp Ile Asp Ser Asp

20 25 30

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

35 40 45

Ser Glu Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100

105

<210> 102

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 3D8-HuC24/3D8-Hu25/3D8-Hu26 /3D8-Hu27 heavy
chain variable region

<400> 102

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

1 5 10 15

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

20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 103

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 3D8-HuC44/3D8-Hu45/3D8-Hu46 /3D8-Hu47 heavy
chain variable region

<400> 103

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

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

85 90 95

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

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 104

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 3D8-HuC 54/3D8-Hu55/3D8-Hu56 /3D8-Hu57 heavy
chain variable region

<400> 104

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 105

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 3D8-HuC84/3D8-Hu85/3D8-Hu86 /3D8-Hu87 heavy
chain variable region

<400> 105

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

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

<210> 106

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 3D8-HuC94/3D8-Hu95/3D8-Hu96 /3D8-Hu97 heavy
chain variable region

<400> 106

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

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

 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 107
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial sequence
 <220><223> Humanized antibody 3D8-HuC24/3D8-HuC44/3D8-HuC54
 /3D8-HuC84/3D8-HuC94/38F8-Hu14/38F8-Hu24/38F8-Hu34/38F8-Hu54/38F8
 -Hu64 light chain variable region
 <400> 107
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Thr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile
 35 40 45
 His Arg Ala Asn Arg Leu Val Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 108

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 3D8-Hu25/3D8-Hu45/3D8-Hu55/3D8-Hu85/3D8-Hu95

light chain variable region

<400> 108

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

1

5

10

15

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

20

25

30

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Thr Leu Ile

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100

105

<210> 109

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 3D8-Hu26/3D8-Hu46/3D8-Hu56/3D8-Hu86/3D8-Hu96

light chain variable region

<400> 109

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

1

5

10

15

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

20 25 30

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 110

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 3D8-Hu27/3D8-Hu47/3D8-Hu57/3D8-Hu87/3D8-Hu97

light chain variable region

<400> 110

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100

105

<210> 111

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 38F8-Hu14/38F8-Hu16/38F8-Hu17 /38F8-Hu18 heavy
chain variable region

<400> 111

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

1 5 10 15

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

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Arg Gly Tyr Arg Tyr Asp Val Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Arg

100

105

110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 112

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 38F8-Hu24/38F8-Hu26/38F8-Hu27 /38F8-Hu28 heavy
chain variable region

<400> 112

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

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

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

<210> 113

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 38F8-Hu34/38F8-Hu36/38F8-Hu37 /38F8-Hu38 heavy

chain variable region

<400> 113

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

Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr	Leu
				70						75					
Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala
				85						90					
Arg	Gly	Tyr	Arg	Tyr	Asp	Val	Asn	Trp	Tyr	Phe	Asp	Val	Trp	Gly	Ala
				100						105					
Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
				115						120					
<210>	114														
<211>	120														
<212>	PRT														
<213>	Artificial sequence														

<220><223> Humanized antibody 38F8-Hu54/38F8-Hu56/38F8-Hu57 /38F8-Hu58 heavy
chain variable region

<400> 114

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

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

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

Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser
		115					120
<210>	115						

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 38F8-Hu64/38F8-Hu66/38F8-Hu67 /38F8-Hu68 heavy
chain variable region

<400> 115

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Gly Tyr Arg Tyr Asp Val Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala

100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 116

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 38F8-Hu16/38F8-Hu26/38F8-Hu36
/38F8-Hu56/38F8-Hu66 light chain variable region

<400> 116

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

1 5 10 15

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

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

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

<210> 117

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 38F8-Hu17/38F8-Hu27/38F8-Hu37
 /38F8-Hu57/38F8-Hu67 light chain variable region

<400> 117

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

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

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

<210> 118

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody

38F8-Hu18/38F8-Hu28/38F8-Hu38/38F8-Hu58/38F8-Hu68 light chain

variable region

<400> 118

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Thr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Thr Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 119

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Human IgG1 heavy chain constant region

<400> 119

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 225 230 235 240
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

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

<210> 120

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220><223> Human kappa light chain constant region

<400> 120

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

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

<210> 121

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Murine antibody 3D8.2.3 heavy chain variable region nucleotide

sequence

<400> 121

gaagtgaagc tgggtggagtc tgggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc	60
tcctgtgcag ccctcggatt cactttcagt agctatgccca tgtcttgggt tcgccagact	120
ccagagaaga ggctggagtg ggtcgcatcc attaatagtg gtggtagcac ctactatcca	180
gacagtgtga agggccgatt caccatctcc agagataatg ccaggaacat cctgtacctg	240
caaatgagca gtctgaggtc tgaggacacg gccatgtatt actgtgcaag agtgaattac	300
tacggctacg gtgactatgc tatggactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc	360
tca	363

<210> 122

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Murine antibody 3D8.2.3 light chain variable region nucleotide
sequence

<400> 122

gacatcaaga tgaccacgac tccatcttcc atgtatgcgt ctctaggaga gagagtcact	60
atcacttgca aggcgagtc ggacattaat agctatttaa gctggttcca gcagaaacca	120
gggaaatctc ctaagaccct gatctatcgt gcaaacagat tggtagatgg ggtcccatca	180
aggttcagtgc gcagtggatc tgggcaagat tattctctca ccatcagcag cctggagtat	240
gaagatatgg gaatttatta ttgtctacag tatgatgagt ttccgtacac gttcggaggg	300

gggaccaacc tggaataaaa a	321
-------------------------	-----

<210> 123

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Murine antibody 19F6.2.3 heavy chain variable region nucleotide
sequence

<400> 123

gatgtacagc ttcaggagtc aggacctggc ctggtgaaac cttctcagtc tctgtccctc	60
acctgcactg tcaactggcta ctcaatcacc agtgattatg cctggaactg gatccggcag	120
tttccaggaa acaaactgga gtggatgggc tacataagtt acagtggtag cattaggtac	180

aacccatctc tcaaaagtcg aatctctatc actcgagaca catccaagaa ccagttcttc 240

ctgcagttga attctgtgac tactgaggac acagccacat attactgtgc aagaggggag 300

attacttatt attttgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctca 354

<210> 124

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Murine antibody 19F6.2.3 light chain variable region nucleotide sequence

<400> 124

gacatcaaga tgaccacgac tccagcatcc ctgtccatgg ctataggaga aaaagtcacc 60

atcagatgca taaccaccac tgatattgat gatgatatga actggtacca gcagaagcca 120

ggggaacctc ctaagctcct tatttcagaa ggcaatactc ttcgtcctgg agtcccatcc 180

cgattctcca gcagtggcta tggtagatg tttgttttta caattgaaaa catggtctca 240

gaggatgttg cagattacta ctgtttgcaa agtaatgact tgccgctcac gttcggtgct 300

gggaccaagc tggagctgaa a 321

<210> 125

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Murine antibody 38F8.1.1 heavy chain variable region nucleotide sequence

<400> 125

gaagtgaagc tgggtggagtc tgggggagac ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60

tcctgtacag cctctggatt cactttcagt aactatgcca tgtcttgggt tcgccagact 120

ccagagaaga ggctggagtg ggtcgcatcc attagtagtg gtggtccac ctactatcca 180

gacagtgtga agggccgatt caccgtctcc agagataatg ccaggaacat cctgtacctg 240

caaatgagca gtctgaggtc tgaagacacg gccatgtatt actgtgcaag gggctatagg 300

tacgacgtaa attggtactt cgatgtctgg ggcgcaggaa cctcagtcac cgtctcctca 360

<210> 126

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Murine antibody 38F8.1.1 light chain variable region nucleotide sequence

<400> 126

gacatcaaga tgaccagtc tccatcttc atgtatgcat ctctaggaga gagagtcact 60

atcacttgca aggcgagtc ggacattaat agctatttaa cctggttcca gcagaaacca 120

gggaaatctc ctaagaccct gatccatcgt gcaaacagat tggtagatgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc cgggcaagat tattctctca ccatcagcag cctggaatat 240

gaagatatgg gaatttacta ttgtctacag tatgatgagt ttccgtacac gttcggaggg 300

ggggccaagg tggaaataaa a 321

<210> 127

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody

19F6-Hu11/19F6-Hu12/19F6-Hu13/19F6-Hu14/19F6-Hu15 heavy chain

variable region nucleotide sequence

<400> 127

caggttcagc tgcaagagtc tggccctggc ctggtcaagc ctagcgaaac actgagcctg 60

acctgtaccg tgaccggcta cagcatcacc agcgactacg cctggaactg gatcagacag 120

cctcctggca aaggactgga atggatgggc tacatcagct acagcggcag catccgtac 180

aagcccagcc tgaaggaccg gatcaccatc agcagagaca ccagcaagaa ccagtctctc 240

ctgaagctga gcagcgtgac agccgccgat acagccgtgt actattgtgc cagaggcgag 300

atcacctact acttcgacta ttggggccag ggcaccctgg tcacagtctc ttct 354

<210> 128

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody

19F6-Hu21/19F6-Hu22/19F6-Hu23/19F6-Hu24/19F6-Hu25 heavy chain

variable region nucleotide sequence

<400> 128

caggttcagc tgcaagagtc tggccctggc ctggtcaagc ctagcgaaac actgagcctg 60
acctgtaccg tgtccggcta cagcatcacc agcgactacg cctggaactg gatcagacag 120
cctcctggca aaggactgga atggatgggc tacatcagct acagcggcag catccggtac 180
aaccacagcc tgaaggaccg gatcaccatc agcagagaca ccagcaagaa ccagtctctc 240

ctgaagctga gcagcgtgac agccgccgat acagccgtgt actattgtgc cagaggcgag 300
atcacctact acttcgacta ttggggccag ggcaccctgg tcacagtctc ttct 354

<210> 129

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody

19F6-Hu31/19F6-Hu32/19F6-Hu33/19F6-Hu34/19F6-Hu35/19F6-Hu35V1/19F6-Hu35V2/19F6-Hu35V3/19F6-Hu35V4/19F6-Hu35V5/19F6-Hu35V6/19F6-Hu35V7/19F6-Hu35V8/19F6-Hu35V9/19F6-Hu35V10 heavy chain variable

<400> 129

caggttcagc tgcaagagtc tggccctggc ctggtcaagc ctagcgaaac actgagcctg 60
acctgtaccg tgtccggcta cagcatcacc agcgactacg cctggaactg gatcagacag 120
cctcctggca aaggactgga atggatgggc tacatcagct acagcggcag catccggtac 180
aaccacagcc tgaaggaccg gatcaccatc agcagagaca ccagcaagaa ccagtctctc 240
ctgaagctga gcagcgtgac agccgccgat acagccgtgt actattgtgc cagaggcgag 300
atcacctact acttcgacta ttggggccag ggcaccctgg tcacagtctc ttct 354

<210> 130

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 19F6-Hu11/19F6-Hu21/19F6-Hu31 light chain

variable region nucleotide sequence

<400> 130

gacatccaga tgacacagag cccatgcagc ctgtctgcca gcgtgggaga cagagtgacc 60
atcacctgta tcaccaccac cgacatcgac gacgacatga actggtatca gcagaagccc 120
ggcaaggccc ctaagctgct gatctctgag ggcaacacac tgaggcctgg cgtgccaagc 180

agattttctg gcagcggcta cggcaccgac ttaccctga ccatatctag cctgcagcct 240
gaggacttcg ccacctacta ctgcctgcag agcaacgacc tgcctctgac atttgccag 300
ggcaccaagc tggaaatcaa g 321

<210> 131

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 19F6-Hu12/19F6-Hu22/19F6-Hu32 light chain
variable region nucleotide sequence

<400> 131

gacatccaga tgacacagag ccctagcagc ctgtctgcca gcgtgggaga cagagtgacc 60
atcacctgta tcaccaccac cgacatcgac gacgacatga actggtatca gcagaagccc 120
ggcaaggccc ctaagctgct gatctctgag ggcaacacac tgcagagcgg cgtgccaagc 180
agattttctg gcagcggcta cggcaccgac ttaccctga ccatatctag cctgcagcct 240
gaggacttcg ccacctacta ctgcctgcag agcaacgacc tgcctctgac atttgccag 300
ggcaccaagc tggaaatcaa g 321

<210> 132

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 19F6-Hu13/19F6-Hu23/19F6-Hu33 light chain
variable region nucleotide sequence

<400> 132

gacatccaga tgacacagag ccctagcagc ctgtctgcca gcgtgggaga cagagtgacc 60
atcacctgta gagccagcac cgacatcgac gacgacatga actggtatca gcagaagccc 120
ggcaaggccc ctaagctgct gatctacgag ggcaacacac tgcagagcgg cgtgccaagc 180
agattttctg gcagcggcta cggcaccgac ttaccctga ccatatctag cctgcagcct 240
gaggacttcg ccacctacta ctgcctgcag agcaacgacc tgcctctgac atttgccag 300
ggcaccaagc tggaaatcaa g 321

<210> 133

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 19F6-Hu14/19F6-Hu24/19F6-Hu34 light chain
variable region nucleotide sequence

<400> 133

gacatccaga tgacacagag ccctagcagc ctgtctgcc	gcgtgggaga cagagtgacc	60
atcacctgtc agaccagcac cgacatcgac gacgacctga	actggtatca gcagaagccc	120
ggcaagcctc ctaagctgct gatctccgag ggcaacaccc	tggaaacagg cgtgccaagc	180
agattttctg gcagcggctc tggcaccgac ttcaccttca	ccataagcag cctgcagcct	240
gaggatatcg ccgactacta ctgcctgcag agcaacgacc	tgcctctgac atttgagacc	300
ggcaccaagc tggaaatcaa g		321

<210> 134

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 19F6-Hu15/19F6-Hu25/19F6-Hu35 light chain
variable region nucleotide sequence

<400> 134

gagacaaccc tgacacagag ccctgccttc atgtctgcc	cacctggcga caaagtgacc	60
atcagctgca aggccagcac cgacatcgac gacgacatga	actggtatca gcagaagccc	120
ggcgcgcctc ctaagctgat catcagcgag ggcaacacac	tgcggcctgg catccctcct	180
agattttcca gcagcggcta cggcaccgac ttcaccttca	ccatcaacaa catcgagagc	240
gaggacgccg ccgactacta ctgcctgcag agcaatgac	tgccctgac ctttggccag	300
ggcaccaagc tggaaatcaa g		321

<210> 135

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 19F6-Hu35V1 light chain variable region
nucleotide sequence

<400> 135

gagacaaccc tgacacagag ccctgccttc atgtctgcc	cacctggcga caaagtgacc	60
atcagctgca aggccagcac cagcatcgac gacgacatga	actggtatca gcagaagccc	120

ggcgcgcctc ctaagctgat catcagcgag ggcaacacac tgcggcctgg catccctcct 180
 agattttcca gcagcggcta cggcaccgac ttcaccttca ccatcaacaa gatcaagagc 240
 gaggacgccg ccacctacta ctgcctgcag agcaatgata tgcacctgac ctttggccag 300
 ggcaccaagc tggaaatcaa g 321

<210> 136

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 19F6-Hu35V2 light chain variable region

nucleotide sequence

<400> 136

gagacaaccc tgacacagag ccctgccttc atgtctgcca cacctggcga caaagtgacc 60
 atcagctgca aggccagcac cgacatcgac agcgacatga actggtatca gcagaagccc 120
 ggcgcgcctc ctaagctgat catcagcgag ggcaacacac tgcggcctgg catccctcct 180
 agattttcca gcagcggcta cggcaccgac ttcaccttca ccatcaacaa gatcaagagc 240
 gaggacgccg ccacctacta ctgcctgcag agcaatgata tgcacctgac ctttggccag 300
 ggcaccaagc tggaaatcaa g 321

<210> 137

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 19F6-Hu35V3 light chain variable region

nucleotide sequence

<400> 137

gagacaaccc tgacacagag ccctgccttc atgtctgcca cacctggcga caaagtgacc 60
 atcagctgca aggccagcac cagcatcgac gacgacatga actggtatca gcagaagccc 120
 ggcaagcctc ctaagctgat catcagcgag ggcaacacac tgcggcctgg catccctcct 180
 agattttcca gcagcggcta cggcaccgac ttcaccttca ccatcaacaa gatcgagagc 240
 gaggacgccg ccacctacta ctgcctgcag agcaatgata tgcacctgac ctttggccag 300

ggcaccaagc tggaaatcaa g 321

<210> 138

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 19F6-Hu35V4 light chain variable region
nucleotide sequence

<400> 138

gagacaaccc tgacacagag ccctgccttc atgtctgcca cacctggcga caaagtgacc 60

atcagctgca aggccagcac cagcatcgac aacgacatga actggtatca gcagaagccc 120

ggcaagcctc ctaagctgat catcagcgag ggcaacacac tgcggcctgg catccctcct 180

agattttcca gcagcgcta cggcaccgac ttcaccttca ccatcaaaa gatcgagagc 240

gaggacgccg ccacctacta ctgcctgcag agcaatgac tgcccctgac ctttggccag 300

ggcaccaagc tggaaatcaa g 321

<210> 139

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 19F6-Hu35V5 light chain variable region
nucleotide sequence

<400> 139

gagacaaccc tgacacagag ccctgccttc atgtctgcca cacctggcga caaagtgacc 60

atcagctgca aggccagcac cgacatcgac gacgacatga actggtatca gcagaagccc 120

ggcaagcctc ctaagctgat catcagcgag ggcaacacac tgcggcctgg catccctcct 180

agattttcca gcagcgcta cggcaccgac ttcaccttca ccatcaaaa catcaagagc 240

gaggacgccg ccacctacta ctgcctgcag agcaatgac tgcccctgac ctttggccag 300

ggcaccaagc tggaaatcaa g 321

<210> 140

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 19F6-Hu35V6 light chain variable region
nucleotide sequence

<400> 140

gagacaaccc tgacacagag ccctgccttc atgtctgcca cacctggcga caaagtgacc 60

atcagctgca aggccagcac cgacatcgac aacgacatga actggtatca gcagaagccc 120

ggcaagcctc ctaagctgat catcagcgag ggcaacacac tgcggcctgg catccctcct 180

agattttcca gcagcggcta cggcaccgac ttcaccttca ccatcaacaa catcaagagc 240

gaggacgccg ccacctacta ctgcctgcag agcaatgata tgcacctgac ctttggccag 300

ggcaccaagc tggaaatcaa g 321

<210> 141

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 19F6-Hu35V7 light chain variable region
nucleotide sequence

<400> 141

gagacaacc tgacacagag ccctgccttc atgtctgcca cacctggcga caaagtgacc 60

atcagctgca aggccagcac cagcatcgac gacgacatga actggtatca gcagaagccc 120

ggcaagcctc ctaagctgat catcagcgag ggcaacacac tgcggcctgg catccctcct 180

agattttcca gcagcggcta cggcaccgac ttcaccttca ccatcaacaa catccagagc 240

gaggacgccg ccacctacta ctgcctgcag agcaatgata tgcacctgac ctttggccag 300

ggcaccaagc tggaaatcaa g 321

<210> 142

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 19F6-Hu35V8 light chain variable region
nucleotide sequence

<400> 142

gagacaacc tgacacagag ccctgccttc atgtctgcca cacctggcga caaagtgacc 60

atcagctgca aggccagcac cgacatcgac aacgacatga actggtatca gcagaagccc 120

ggcaagcctc ctaagctgat catcagcgag ggcaacacac tgcggcctgg catccctcct 180

agattttcca gcagcggcta cggcaccgac ttcaccttca ccatcaacaa catccagagc 240

gaggacgccg ccacctacta ctgcctgcag agcaatgata tgcacctgac ctttggccag 300

ggcaccaagc tggaaatcaa g 321

<210> 143

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 19F6-Hu35V9 light chain variable region
nucleotide sequence

<400> 143

gagacaaccc tgacacagag ccctgccttc atgtctgcc	60
acacacacac cactggcgaa caaagtgacc	
atcagctgca aggccagcac cagcatcgac gacgacatga	120
actggtatca gcagaagccc	
ggcaagcctc ctaagctgat catcagcgag ggcaacacac	180
tgcggcctgg catccctcct	
agattttcca gcagcggcta cggcaccgac ttcaccttca	240
ccatccggaa gatcgagagc	
gaggacgccg ccgattacta ctgcctgcag agcaacgata	300
tgccctgac atttgccag	

ggcaccaagc tggaaatcaa g	321
-------------------------	-----

<210> 144

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 19F6-Hu35V10 light chain variable region
nucleotide sequence

<400> 144

gagacaaccc tgacacagag ccctgccttc atgtctgcc	60
acacacacac cactggcgaa caaagtgacc	
atcagctgca aggccagcac cgacatcgac agcgacatga	120
actggtatca gcagaagccc	
ggcaagcctc ctaagctgat catcagcgag ggcaacacac	180
tgcggcctgg catccctcct	
agattttcca gcagcggcta cggcaccgac ttcaccttca	240
ccatccggaa gatcgagagc	

gaggacgccg ccgattacta ctgcctgcag agcaacgata	300
tgccctgac atttgccag	
ggcaccaagc tggaaatcaa g	321

<210> 145

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 3D8-HuC24/3D8-Hu25/3D8-Hu26 /3D8-Hu27 heavy
chain variable region nucleotide sequence

<400> 145

gaggtgcagc tggttgaatc tggcggagga ctggttcagc ctggcggatc tctgagactg 60
tcttgtgccg ccagcggtt cacctttagc agctacgcca tgagctgggt ccgacaggct 120

cctggcaaag gccttgaatg ggtgccagc atcaatagcg gcggcagcac ctactatccc 180
gacagcgtga agggcagatt caccatcagc cgggacaacg ccaagaacag cctgtacctg 240
cagatgaact ccctgagagc cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag agtgaactac 300
tacggctacg gcgattacgc catggactat tggggccagg gcaccctggt taccgttagc 360
tct 363

<210> 146

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 3D8-HuC44/3D8-Hu45/3D8-Hu46 /3D8-Hu47 heavy

chain variable region nucleotide sequence

<400> 146

gaggtgcagc tggttgaatc tggcggagga ctggttcagc ctggcggatc tctgagactg 60
tcttgtgccg ccagcggtt cacctttagc agctacgcca tgagctgggt ccgacaggct 120
cctggcaaag gccttgaatg ggtgtccagc atcaatagcg gcggcagcac ctactatccc 180
gacagcgtga agggcagatt caccatcagc cgggacaaca gcaagaacac cctgtacctg 240
cagatgaaca gcctgagagc cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag agtgaactac 300
tacggctacg gcgattacgc catggactat tggggccagg gcaccctggt taccgttagc 360

tct 363

<210> 147

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 3D8-HuC 54/3D8-Hu55/3D8-Hu56 /3D8-Hu57 heavy

chain variable region nucleotide sequence

<400> 147

gaggtgcagc tggttgaatc tggcggagga ctggttcagc ctggcggatc tctgagactg 60
tcttgtgccg ccagcggtt cacctttagc agctacgcca tgagctgggt ccgacaggct 120

cctggcaaag gccttgaatg ggtgtccagc atcaatagcg gcggcagcac ctactatccc 180

gacagcgtga agggcagatt caccatcagc agagagaacg ccaagaacag cctgtacctg 240

cagatgaact ccctgagagc cggcgatacc gccgtgtact attgcgccag agtgaactac 300

tacggctacg gcgattacgc catggactat tggggccagg gcaccctggt taccgttagc 360

tct 363

<210> 148

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 3D8-HuC84/3D8-Hu85/3D8-Hu86 /3D8-Hu87 heavy chain variable region nucleotide sequence

<400> 148

gaggtgcagc tggttgaatc tggcggagga ctggttcagc ctggcggatc tctgagactg 60

tcttgtgccg ccagcggett cacccttagc agctacgcca tgagctgggt ccgacaggcc 120

cctgagaaaa gactggaatg ggtgtccagc atcagcagcg gcggcagcac ctactatccc 180

gattctgtga agggcagatt caccatcagc cgggacaaca gcaagaacac cctgtacctg 240

cagatgaaca gcctgagagc cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag agtgaactac 300

tacggctacg gcgattacgc catggactat tggggccagg gcaccctggt taccgttagc 360

tct 363

<210> 149

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 3D8-HuC94/3D8-Hu95/3D8-Hu96 /3D8-Hu97 heavy chain variable region nucleotide sequence

<400> 149

gaggtgcagc tggttgaatc tggcggagga ctggttcagc ctggcggatc tctgagactg 60

tcttgtgccg ccagcggett cacccttagc agctacgcca tgagctgggt ccgacaggcc 120

cctgagaaaa gactggaatg ggtgtccagc atcagcaacg gcggcagcac ctactatccc 180

gactctgtga agggcagatt caccatcagc cgggacaaca gcaagaacac cctgtacctg 240

cagatgaaca gcctgagagc cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag agtgaactac 300

tacggctacg gcgattacgc catggactat tggggccagg gcaccctggt taccgttagc 360
tct 363
<210> 150
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial sequence
<220><223> Humanized antibody 3D8-HuC24/3D8-HuC44/3D8-HuC54
/3D8-HuC84/3D8-HuC94/38F8-Hu14/38F8-Hu24/38F8-Hu34/38F8-Hu54/38F8
-Hu64 light chain variable region nucleotide sequence
<400> 150

gagatcgtga tgacacagag ccccgccaca ctgagtgtgt ctccaggcga aagagccaca 60
ctgtcctgca aggccagcca ggacatcaac agctacctga gctggtatca gcagaagccc 120
ggacaggccc ctaagctgct gatctacaga gccaacagac tgggtggacgg catccccgcc 180
agattttctg gctctggaag cggccaagag tacacctga caatcagcag cctgcagagc 240
gaggacttcg ccgtgtacta ctgcctgcag tacgacgagt tcccctacac ctttggcgga 300
ggcaccaagg tggaaatcaa g 321
<210> 151
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 3D8-Hu25/3D8-Hu45/3D8-Hu55/3D8-Hu85/3D8-Hu95
light chain variable region nucleotide sequence

<400> 151
gacatccaga tgacacagag ccctagcagc ctgtctgccca gcgtgggaga cagagtgacc 60
attacctgtc aggccagcca ggacatcaac agctacctga gctggttcca gcagaagcct 120
ggcaaggccc ctaagacact gatctaccgg gccaacagac tggtcacagg cgtgccaagc 180
agattttctg gcagcggctc tggcaccgac ttacattca ccataagcag cctgcagcct 240
gaggatatcg ccacctacta ctgcctgcag tacgacgagt tcccctacac ctttggcgga 300
ggcaccaagc tggaaatcaa g 321
<210> 152
<211> 321
<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 3D8-Hu26/3D8-Hu46/3D8-Hu56/3D8-Hu86/3D8-Hu96
light chain variable region nucleotide sequence

<400> 152

gacatccaga tgacacagag ccctagcagc ctgtctgccg gcgtgggaga cagagtgacc	60
attacctgtc aggccagcca ggacatcaac agctacctga gctggttcca gcagaagccc	120
ggcaagagcc ccaagacact gatctacaga gccaacagac tggtcaccgg cgtgccccagc	180
agattttctg gctctggcag cggcaccgac tacaccttca ccatacttag cctgcagcct	240
gaggatatcg ccacctacta ctgcctgcag tacgacgagt tcccttacac ctttggcgga	300
ggcaccaagc tggaaatcaa g	321

<210> 153

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 3D8-Hu27/3D8-Hu47/3D8-Hu57/3D8-Hu87/3D8-Hu97
light chain variable region nucleotide sequence

<400> 153

gacatccaga tgacacagag ccctagcagc ctgtctgccg gcgtgggaga cagagtgacc	60
attacctgtc aggccagcca ggacatcagc aactacctga gctggttcca gcagaagccc	120
ggcaagagcc ccaagacact gatctacaga gccaacagac tggtcaccgg cgtgccccagc	180
agattttctg gctctggcag cggcaccgac tacaccttca ccatacttag cctgcagcct	240
gaggatatcg ccacctacta ctgcctgcag tacgacgagt tcccttacac ctttggcgga	300
ggcaccaagc tggaaatcaa g	321

<210> 154

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 38F8-Hu14/38F8-Hu16/38F8-Hu17 /38F8-Hu18 heavy
chain variable region nucleotide sequence

<400> 154

gaggtgcagc tggttgaatc tggcggagga ctggttcagc ctggcggatc tctgagactg	60
agctgtaccg ccagcggctt caccttcagc aactacgcca tgagctgggt ccgacaggcc	120

cctggaaaag gccttgaatg ggtcgccagc atctcttctg gcggccctac ctactacgcc 180
gactctgtga agggcagatt caccgtgtcc agagacaaca gccggaacac cctgtacctg 240
cagatgaaca gcctgagagc cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag aggctacaga 300
tacgacgtga actggtactt cgacgtgtgg ggcagaggca cctgggtcac agtttcttct 360

<210> 155

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 38F8-Hu24/38F8-Hu26/38F8-Hu27 /38F8-Hu28 heavy
chain variable region nucleotide sequence

<400> 155

gaggtgcagc tggttgaatc tggcggagga ctggttcagc ctggcggatc tctgagactg 60
tcttgtgccg ccagcggctt caccttcagc aactaccca tgagctgggt ccgacaggcc 120
cctggaaaag gccttgaatg ggtcgccagc atctctagcg gcggaccac ctactatccc 180
gactctgtga agggcagatt caccgtgtcc agagacaaca gcaagaacac cctgtacctg 240

cagatgaaca gcctgagagc cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag aggctacaga 300
tacgacgtga actggtactt cgacgtgtgg ggagccggca ccatggtcac agtttcttct 360

<210> 156

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 38F8-Hu34/38F8-Hu36/38F8-Hu37 /38F8-Hu38 heavy
chain variable region nucleotide sequence

<400> 156

caggtgcagc tggttgaatc tggcggcgga cttgtgaagc ctggcggatc tctgagactg 60
agctgtgccg ccagcggctt caccttcagc aattaccca tgagctgggt ccgacaggcc 120

cctggaaaag gccttgaatg ggtcgccagc atctcttctg gcggccctac ctactacgcc 180
gactctgtga agggcagatt caccatcagc cgggacaacg ccaagaacag cctgtacctg 240
cagatgaact ccctgagagc cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag aggctacaga 300
tacgacgtga actggtactt cgacgtgtgg ggagccggca ccatggtcac agtttcttct 360

<210> 157

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 38F8-Hu54/38F8-Hu56/38F8-Hu57 /38F8-Hu58 heavy
chain variable region nucleotide sequence

<400> 157

```
gaggtgcagc tggttgaatc tggcggagga ctggttcagc ctggcggatc tctgagactg      60
tcttgtgccg ccagcggctt caccttcagc aactaccca tgagctgggt ccgacaggcc      120
cctgagaaaa gactggaatg ggtcgccagc atcagcagcg gcggacctac ctactatccc      180
gactctgtga agggcagatt caccgtgtcc agagacaaca gcaagaacac cctgtacctg      240
cagatgaaca gcctgagagc cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag aggctacaga      300
tacgacgtga actggtactt cgacgtgtgg ggagccggca ccatggtcac agttttcttct      360
```

<210> 158

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 38F8-Hu64/38F8-Hu66/38F8-Hu67 /38F8-Hu68 heavy
chain variable region nucleotide sequence

<400> 158

```
caggtgcagc tggttgaatc tggcggcgga cttgtgaagc ctggcggatc tctgagactg      60
agctgtgccg ccagcggctt caccttcagc aattaccca tgagctgggt ccgacaggcc      120
cctgagaaaa gactggaatg ggtcgccagc atcagcagcg gcggacctac ctactatccc      180
gactctgtga agggcagatt caccatcagc cgggacaacg ccaagaacag cctgtacctg      240
cagatgaact ccctgagagc cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag aggctacaga      300
tacgacgtga actggtactt cgacgtgtgg ggagccggca ccatggtcac agttttcttct      360
```

<210> 159

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 38F8-Hu16/38F8-Hu26/38F8-Hu36
/38F8-Hu56/38F8-Hu66 light chain variable region nucleotide
sequence

<400> 159

gacatccaga tgacacagag ccctagcagc ctgtctgcc a gcgtgggaga cagagtgacc 60
 attacctgtc aggccagcca ggacatcaac agctacctga cctggttcca gcagaagccc 120
 ggcaagagcc ccaagacact gatccacaga gccaacagac tggtcaccgg cgtgccaagc 180

agattttctg gcagcggctc tggcaccgac ttacaccca ccataagcag cctgcagcct 240
 gaggatatcg ccacctacta ctgcctgcag tacgacgagt tccctacac ctttggcgga 300
 ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 160

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody 38F8-Hu17/38F8-Hu27/38F8-Hu37
 /38F8-Hu57/38F8-Hu67 light chain variable region nucleotide
 sequence

<400> 160

gacatccaga tgacacagag ccctagcagc ctgtctgcc a gcgtgggaga cagagtgacc 60

attacctgtc aggccagcca ggacatcagc aactacctga cctggttcca gcagaagccc 120
 ggcaagagcc ccaagacact gatccacaga gccaacagac tggtcaccgg cgtgccaagc 180
 agattttctg gcagcggctc tggcaccgac tacaccca ccataagcag cctgcagcct 240

gaggatatcg ccacctacta ctgcctgcag tacgacgagt tccctacac ctttggcgga 300
 ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 161

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><223> Humanized antibody
 38F8-Hu18/38F8-Hu28/38F8-Hu38/38F8-Hu58/38F8-Hu68 light chain

variable region nucleotide sequence

<400> 161

gacatccaga tgacacagag ccctagcagc ctgtctgcc a gcgtgggaga cagagtgacc 60

attacctgtc aggccagcca ggacatcaac agctacctga cctggttcca gcagaagccc 120

ggcaagagcc ccaagacact gatccacaga gccaacagac tggtcaccgg cgtgccaagc 180

agattttctg gcagcggctc tggcaccgac tacaccca ccataagcag cctgcagcct 240

gaggatatcg ccattacta ctgcctgcag tacgacgagt tcccttacac ctttggcgga	300
ggcaccaagg tggaaatcaa g	321