



공개특허 10-2023-0114747

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2023-0114747
(43) 공개일자 2023년08월01일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/32 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/32 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7017469
- (22) 출원일자(국제) 2021년11월29일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2023년05월23일
- (86) 국제출원번호 PCT/JP2021/043538
- (87) 국제공개번호 WO 2022/114163
국제공개일자 2022년06월02일
- (30) 우선권주장
JP-P-2020-198044 2020년11월30일 일본(JP)
JP-P-2021-110912 2021년07월02일 일본(JP)

- (71) 출원인
오노 야꾸형 고교 가부시키가이샤
일본국오사카후오사카시츄오쿠도쇼마치2 쪽메1반
5고
고쿠리츠다이가쿠호진 도호쿠다이가쿠
일본 미야기켄 센다이시 아오바쿠 가타히라 2쵸메
1방 1고
- (72) 발명자
카토 유키나리
일본, 미야기켄 9808577, 센다이시, 아오바쿠, 가
타히라 2쵸메, 1반 1고, 씨/오 고쿠리츠다이가쿠
호진 도호쿠다이가쿠
카네코 미카
일본, 미야기켄 9808577, 센다이시, 아오바쿠, 가
타히라 2쵸메, 1반 1고, 씨/오 고쿠리츠다이가쿠
호진 도호쿠다이가쿠
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인한얼

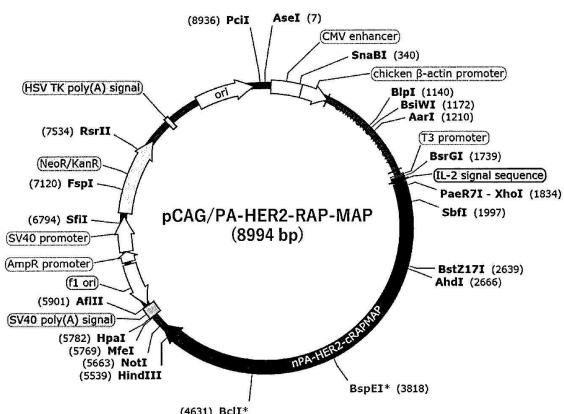
전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 HER2 표적화제

(57) 요약

본 발명은 암세포에 발현하는 HER2 또는 그 단편에 결합하는 항체 또는 그 항원 결합성 단편, 이것들 중 어느 하나를 포함하는 HER2 표적화제, 당해 HER2 표적화제를 포함하는 의약 조성물을 제공한다.

대 표 도 - 도1a



(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)

(72) 발명자

나카야마 다이스케

일본, 오사카후 6188585, 미시마군, 시마모토초,
사쿠라이 3 츠메, 1반 1고, 씨/오 오노 야꾸형 고
교 가부시키가이샤

쿠로기 마사유키

일본, 오사카후 6188585, 미시마군, 시마모토초,
사쿠라이 3 츠메, 1반 1고, 씨/오 오노 야꾸형 고
교 가부시키가이샤

명세서

청구범위

청구항 1

비암세포 상에 발현하는 HER2에 대해서보다도, 암세포 상에 발현하는 HER2에 대하여 강한 결합 반응성을 갖는, 단리된 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편.

청구항 2

제1항에 있어서,

(i) 서열 번호: 31 내지 37의 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 웨티드에 결합하는, 항체 또는 그 항원 결합성 단편.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

(ii) 서열 번호: 2에 기재된 HER2의 세포 외 도메인의 일부(아미노산 번호 603 내지 622의 영역)로 이루어지는 웨티드에 있어서 W614A, K615A 및 F616A로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상의 아미노산 변이를 갖는 HER2의 세포 외 도메인의 변이체에 대해서보다도, 서열 번호: 3에 기재된 HER2의 세포 외 도메인으로 이루어지는 웨티드에 대하여 강한 결합 친화성(또는 반응성)을 갖는, 항체 또는 그 항원 결합성 단편.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

(iii) 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1,

서열 번호: 19의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및

서열 번호: 20의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 갖는 중쇄 가변 영역, 그리고

서열 번호: 21의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1,

서열 번호: 22의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및

서열 번호: 23의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖거나;

(iv) 서열 번호: 24의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1,

서열 번호: 25의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및

서열 번호: 26의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 갖는 중쇄 가변 영역, 그리고

서열 번호: 27의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1,

서열 번호: 28의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및

서열 번호: 29의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖거나; 또는

상기 (iii) 또는 (iv)의 1개 이상의 CDR에 있어서 적어도 1개의 치환, 부가 또는 결실을 갖는, 항체 또는 그 항원 결합성 단편.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

(vii) 서열 번호: 14의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및

서열 번호: 15의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖거나;

(viii) 서열 번호: 16의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및,

서열 번호: 17의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖거나; 또는

상기 (vii) 또는 (viii)의 각 가변 영역에 있어서 적어도 1개의 치환, 부가 또는 결실을 갖는, 항체 또는 그 항원 결합성 단편.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 신경교아종 세포주의 LN229 세포에 의해 생산되는 웹티드이며, 서열 번호: 3에 기재된 HER2의 세포 외 도메인으로 이루어지는 웹티드에 대하여 결합하는, 항체 또는 그 항원 결합성 단편.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 암세포가, 유방암 세포주의 SK-BR-3 세포이며, 비암세포가, 정상 인간 표피 각화 세포주의 HaCaT 세포인, 항체 또는 그 항원 결합성 단편.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 기재된 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 포함하는 HER2 표적화제를 유효 성분으로서 포함하는, 의약 조성물.

청구항 9

세포 상해제가 콘쥬게이트된, 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 기재된 항체 또는 그 항원 결합성 단편.

청구항 10

제9항에 기재된 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 유효 성분으로서 포함하는, 의약 조성물.

청구항 11

제8항 또는 제10항에 있어서, 암을 처치하는 것에 사용하기 위한, 의약 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 기재된 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 유효 성분으로서 포함하는, 암의 처치제.

청구항 13

제2항 내지 제5항 중 어느 한 항에 기재된 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 코드하는 핵산 분자.

청구항 14

항체 또는 항체의 항원 결합성 단편을 제조, 선택 또는 동정하는 방법으로서,

HER2 또는 그 단편에 결합하는 항체군 또는 항체의 항원 결합성 단편군으로부터, 비암세포 상에 발현하는 HER2에는 유의미하게는 반응하지 않고, 암세포 상에 발현하는 HER2에 대하여 특이적으로 반응할 수 있는 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편을 제조, 선택 또는 동정하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 15

항체 또는 항체의 항원 결합성 단편을 제조, 선택 또는 동정하는 방법으로서,

HER2 또는 그 단편에 결합하는 항체군 또는 항체의 항원 결합성 단편군으로부터 하기 (i) 내지 (iii)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나를 충족하는 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편을 제조, 선택 또는 동정하는 것을 포함하는 방법:

(i) 서열 번호: 31 내지 37의 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 웹티드에 결합함; 및

(ii) 서열 번호: 2에 기재된 HER2의 세포 외 도메인의 일부(아미노산 번호 603 내지 622의 영역)로 이루어지는 펩티드에 있어서 W614A, K615A 및 F616A로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상의 아미노산 변이를 갖는 펩티드에 대해서보다도, 서열 번호: 3에 기재된 HER2의 세포 외 도메인으로 이루어지는 펩티드에 대하여 강한 반응성을 가짐; 및

(iii) 비암세포 상에 발현하는 HER2에 대해서보다도, 암세포 상에 발현하는 HER2에 대하여 강한 결합 반응성을 가짐.

청구항 16

항체 또는 항체의 항원 결합성 단편을 제조, 선택 또는 동정하는 방법으로서,

하기 (i) 내지 (ii)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나를 충족하는 항체군 또는 항체의 항원 결합성 단편군으로부터, HER2 또는 그 단편에 결합하는 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 제조, 선택 또는 동정하는 것을 포함하는, 방법:

(i) 서열 번호: 31 내지 37의 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드에 결합함; 및

(ii) 서열 번호: 2에 기재된 HER2의 세포 외 도메인의 일부(아미노산 번호 603 내지 622의 영역)로 이루어지는 펩티드에 있어서 W614A, K615A 및 F616A로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상의 아미노산 변이를 갖는 펩티드에 대해서보다도, 서열 번호: 3에 기재된 HER2의 세포 외 도메인으로 이루어지는 펩티드에 대하여 강한 반응성을 가짐.

청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서, 얻어진 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편군으로부터, 비암세포 상에 발현하는 HER2에는 유의미하게는 반응하지 않고, 암세포 상에 발현하는 HER2에 대하여 특이적으로 반응할 수 있는 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편을 제조, 선택 또는 동정하는 것을 더 포함하는, 방법.

청구항 18

항체 또는 항체의 항원 결합성 단편을 제조, 선택 또는 동정하는 방법으로서,

(iii) 또는 (iv) 중 어느 하나와 적어도 1개의 CDR에 있어서, 치환, 부가, 삽입 및 결실로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 1 이상의 아미노산의 변이를 갖는 항체군 또는 항체의 항원 결합성 단편군으로부터, 비암세포 상에 발현하는 HER2에는 유의미하게는 반응하지 않고, 암세포 상에 발현하는 HER2에 대하여 특이적으로 반응할 수 있는 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편을 제조, 선택 또는 동정하는 것을 포함하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 HER2 표적화제에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] HER2는, 수용체형 티로신 키나아제이며, 상피 성장 인자 수용체(EGFR)와 유사한 구조를 가지며, EGFR2, ERBB2, CD340 또는 NEU라고도 한다. HER2 단백질은, 정상 세포에 있어서도 발현하고, 세포의 증식 및 분화의 조절에 관여하고 있지만, HER2 유전자의 증폭 및/또는 변이에 의해 세포의 증식 제어가 불능이 됨으로써 세포를 악성화 시켜 타액선암, 위암, 유방암, 난소암 등의 대부분의 암에서 HER2가 발현하고 있다는 것이 알려져 있다. 트라스투주맙은, 암세포의 표면에 발현하는 HER2에 특이적으로 결합하는 항체 의약이다. 트라스투주맙은, 암세포 상의 HER2에 결합함으로써 암세포의 증식을 자극하는 신호를 억제하거나, 면역의 작용을 유도하여 암세포를 파괴할 수 있다.

[0003] 암세포 특이적으로 이러한 세포 증식 억제 작용이나 세포 상해 작용을 초래하기 위해서는, 암세포에만 특이적으로 결합하는 항체가 요망된다. 암세포에 특이적인 항체를 제작하는 기술로서 CasMab법이 개발되어 있다(비특허

문헌 1 내지 3). CasMab법에서는, 특이적인 당쇄 프로파일을 갖는 신경교아종 세포주의 LN229 세포에 발현시킨 항원 단백질을 면역원으로 하여 항체를 제작한다.

선행기술문헌

비특허문헌

- [0004] (비특허문헌 0001) Kato and Kaneko, 2014, Sci. Rep., 4: 5924
- (비특허문헌 0002) Yamada et al., 2017, Monoclon. Antib. Immunodiagn. Immunother., 36(2): 72
- (비특허문헌 0003) Kaneko et al., 2020, Biochem. Biophys. Rep., 24: 100826

발명의 내용

[0005] 본 발명은 HER2에 결합하는 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 제공한다. 본 발명은 바람직하게는 HER2에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 제공한다. 본 발명은 암세포 상에 발현하는 HER2에 대하여 결합 친화성을 갖는 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 제공한다. 본 발명은 보다 바람직하게는, 비암세포 상에 발현하는 HER2에 대해서보다도, 암세포 상에 발현하는 HER2에 대하여 강한 결합 친화성을 가질 수 있는 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 제공한다. 본 발명은 더욱 바람직하게는, 비암세포 상에 발현하는 HER2에는 유의미하게는 반응하지 않고, 암세포 상에 발현하는 HER2에 대하여 특이적으로 반응할 수 있는 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 제공한다. 또한, 본 발명은 상기 HER2에 결합하는 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 사용하고, 환자에 있어서 암을 처치하는 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 환자가 상기 HER2에 결합하는 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 당해 환자로부터 얻어진 암 시료와 접촉시키는 것을 포함하는 방법이며, HER2 양성의 암세포를 검출하는 방법을 제공한다. 그리고 또한, 본 발명은 환자가 상기 HER2에 결합하는 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 사용한 HER2 표적 요법에 응답성인지의 여부를 결정하는 방법을 제공한다.

[0006] 본 발명자들은, 암세포에 발현하는 HER2를 특이적으로 인식하는 항체를 만들어냈다. 본 발명자들은 또한, 정상 세포에 발현하는 HER2와, 암세포에 발현하는 HER2를 항체에 의해 구별할 수 있다는 것을 발견하고, 그것들을 구별할 수 있는 항체를 만들어냈다. 본 발명은 이러한 발견에 기초하는 발명이다.

[0007] 본 발명에 따르면 이하의 양태가 제공된다.

[0] 암세포 상에 발현하는 HER2에 대하여 결합 반응성을 갖는, 단리된 항체 또는 그 항원 결합성 단편.

[1] 비암세포 상에 발현하는 HER2에 대해서보다도, 암세포 상에 발현하는 HER2에 대하여 강한 결합 반응성을 갖는, 단리된 항체 또는 그 항원 결합성 단편.

[2] (i) 서열 번호: 31 내지 37의 아미노산 서열(예를 들어 서열 번호: 31 내지 36의 아미노산 서열)로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 펩티드에 결합하는, 상기 [0] 또는 [1]에 기재된 항체 또는 그 항원 결합성 단편.

[3] (ii) 서열 번호: 2에 기재된 HER2의 세포 외 도메인의 일부(아미노산 번호 603 내지 622의 영역)로 이루어지는 펩티드에 있어서 W614A, K615A 및 F616A로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상의 아미노산 변이를 갖는 HER2의 세포 외 도메인의 변이체에 대해서보다도, 서열 번호: 3에 기재된 HER2의 세포 외 도메인으로 이루어지는 펩티드에 대하여 강한 결합 친화성(또는 반응성)을 갖는, 예를 들어 서열 번호: 2에 기재된 HER2의 세포 외 도메인의 일부(아미노산 번호 603 내지 622의 영역)로 이루어지는 펩티드에 있어서 W614A로 이루어지는 점 변이를 갖는 펩티드 또는 K615A 또는 F616A로 이루어지는 점 변이를 갖는 펩티드에 대해서보다도, 서열 번호: 3에 기재된 HER2의 세포 외 도메인으로 이루어지는 펩티드에 대하여 강한 반응성을 갖는 상기 [0], [1] 또는 [2]에 기재된 항체 또는 그 항원 결합성 단편{상기에 있어서, HER2의 세포 외 도메인의 일부는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열의 아미노산 번호 613 내지 622의 영역이어야 된다}.

[4] (iii) 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1,

서열 번호: 19의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및

서열 번호: 20의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 갖는 중쇄 가변 영역, 그리고

- [0015] 서열 번호: 21의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1,
- [0016] 서열 번호: 22의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및
- [0017] 서열 번호: 23의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖거나;
- [0018] (iv) 서열 번호: 24의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1,
- [0019] 서열 번호: 25의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및
- [0020] 서열 번호: 26의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 갖는 중쇄 가변 영역, 그리고
- [0021] 서열 번호: 27의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1,
- [0022] 서열 번호: 28의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및
- [0023] 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖거나; 또는
- [0024] 상기 (iii) 또는 (iv)의 1개 이상의 CDR에 있어서 적어도 1개의 치환, 부가 또는 결실을 갖는 상기 [0] 및 [1] 내지 [3] 중 어느 하나에 기재된 항체 또는 그 항원 결합성 단편.
- [0025] [5] (vii) 서열 번호: 14의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및,
- [0026] 서열 번호: 15의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖거나;
- [0027] (viii) 서열 번호: 16의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및,
- [0028] 서열 번호: 17의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖거나; 또는
- [0029] 상기 (vii) 또는 (viii)의 각 가변 영역에 있어서 적어도 1개의 치환, 부가 또는 결실을 갖는 상기 [0] 및 [1] 내지 [4] 중 어느 하나에 기재된 항체 또는 그 항원 결합성 단편.
- [0030] [6] 신경교아종 세포주의 LN229 세포에 의해 생산되는 웨티드이며, 서열 번호: 3에 기재된 HER2의 세포 외 도메인으로 이루어지는 웨티드에 대하여 결합하는, 상기 [0] 및 [1] 내지 [5] 중 어느 하나에 기재된 항체 또는 그 항원 결합성 단편.
- [0031] [7] 암세포가, 유방암 세포주의 SK-BR-3 세포이며, 비암세포가, 정상 인간 표피 각화 세포주의 HaCaT 세포인, 상기 [0] 및 [1] 내지 [6] 중 어느 하나에 기재된 항체 또는 그 항원 결합성 단편.
- [0032] [8] 상기 [0] 및 [1] 내지 [7] 중 어느 하나에 기재된 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 갖는 HER2 표적화제를 유효 성분으로서 포함하는, 의약 조성물.
- [0033] [9] 세포 상해제가 콘쥬게이트된 상기 [0] 및 [1] 내지 [7] 중 어느 하나에 기재된 항체 또는 그 항원 결합성 단편.
- [0034] [10] 상기 [9]에 기재된 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 유효 성분으로서 포함하는, 의약 조성물.
- [0035] [11] 암을 치치하는 것에 사용하기 위한, 상기 [8] 또는 [10]에 기재된 의약 조성물.
- [0036] [12] 상기 [0] 및 [1] 내지 [7] 중 어느 하나에 기재된 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 유효 성분으로서 포함하는, 암의 치치제.
- [0037] [13] 상기 [2] 내지 [6] 중 어느 하나에 기재된 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 코드하는 핵산 분자.
- [0038] [14] (iii) 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1,
- [0039] 서열 번호: 19의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및
- [0040] 서열 번호: 20의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 갖는 중쇄 가변 영역, 그리고
- [0041] 서열 번호: 21의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1,
- [0042] 서열 번호: 22의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및
- [0043] 서열 번호: 23의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖거나;
- [0044] (iv) 서열 번호: 24의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1,

- [0045] 서열 번호: 25의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및
- [0046] 서열 번호: 26의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 갖는 중쇄 가변 영역, 그리고
- [0047] 서열 번호: 27의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1,
- [0048] 서열 번호: 28의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및
- [0049] 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖거나; 또는
- [0050] 상기 (iii) 또는 (iv)의 1개 이상의 CDR에 있어서 적어도 1개의 치환, 부가 또는 결실을 갖는, HER2의 세포 외 도메인의 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그 항원 결합성 단편.
- [0051] [15] 비암세포 상에 발현하는 HER2에는 유의미하게는 반응하지 않고, 암세포 상에 발현하는 HER2에 대하여 특이적으로 반응할 수 있는 항체 또는 그 항원 결합성 단편.
- [0052] [16] 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편을 제조, 선택 또는 동정하는 방법이며,
- [0053] HER2 또는 그 단편에 결합하는 항체군 또는 항체의 항원 결합성 단편군으로부터, 비암세포 상에 발현하는 HER2에는 유의미하게는 반응하지 않고, 암세포 상에 발현하는 HER2에 대하여 특이적으로 반응할 수 있는 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편을 제조, 선택 또는 동정하는 것을 포함하는, 방법.
- [0054] [17] 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편을 제조, 선택 또는 동정하는 방법이며,
- [0055] HER2 또는 그 단편에 결합하는 항체군 또는 항체의 항원 결합성 단편군으로부터 하기 (i) 내지 (iii)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나를 충족하는 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편을 제조, 선택 또는 동정하는 것을 포함하는, 방법:
- [0056] (i) 서열 번호: 31 내지 37의 아미노산 서열(예를 들어 서열 번호: 31 내지 36의 아미노산 서열)로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 것의 아미노산 서열을 포함하는 웨티드에 결합함; 및
- [0057] (ii) 서열 번호: 2에 기재된 HER2의 세포 외 도메인의 일부(아미노산 번호 603 내지 622의 영역)로 이루어지는 웨티드에 있어서 W614A, K615A 및 F616A로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상의 아미노산 변이를 갖는 HER2의 세포 외 도메인의 변이체에 대해서보다도, 서열 번호: 3에 기재된 HER2의 세포 외 도메인으로 이루어지는 웨티드에 대하여 강한 결합 친화성(또는 반응성)을 갖는, 예를 들어 서열 번호: 2에 기재된 HER2의 세포 외 도메인의 일부(아미노산 번호 603 내지 622의 영역)로 이루어지는 웨티드에 있어서 W614A로 이루어지는 점 변이를 갖는 웨티드 또는 K615A 또는 F616A로 이루어지는 점 변이를 갖는 웨티드에 대해서보다도, 서열 번호: 3에 기재된 HER2의 세포 외 도메인으로 이루어지는 웨티드에 대하여 강한 반응성을 가짐; 및
- [0058] (iii) 비암세포 상에 발현하는 HER2에 대해서보다도, 암세포 상에 발현하는 HER2에 대하여 강한 결합 반응성을 가짐.
- [0059] [18] 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편을 제조, 선택 또는 동정하는 방법이며,
- [0060] 하기 (i) 내지 (ii)로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나를 충족하는 항체군 또는 항체의 항원 결합성 단편군으로부터, HER2 또는 그 단편에 결합하는 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 제조, 선택 또는 동정하는 것을 포함하는, 방법:
- [0061] (i) 서열 번호: 31 내지 37의 아미노산 서열(예를 들어 서열 번호: 31 내지 36의 아미노산 서열)로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 것의 아미노산 서열을 포함하는 웨티드에 결합함; 및
- [0062] (ii) 서열 번호: 2에 기재된 HER2의 세포 외 도메인의 일부(아미노산 번호 603 내지 622의 영역)로 이루어지는 웨티드에 있어서 W614A, K615A 및 F616A로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상의 아미노산 변이를 갖는 웨티드에 대해서보다도, 서열 번호: 3에 기재된 HER2의 세포 외 도메인으로 이루어지는 웨티드에 대하여 강한 반응성을 가짐.
- [0063] [19] 얻어진 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편군으로부터, 비암세포 상에 발현하는 HER2에는 유의미하게는 반응하지 않고, 암세포 상에 발현하는 HER2에 대하여 특이적으로 반응할 수 있는 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편을 제조, 선택 또는 동정하는 것을 더 포함하는, 상기 [17] 또는 [18]에 기재된 방법.
- [0064] [20] 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편을 제조, 선택 또는 동정하는 방법이며,

- [0065] (iii), (iv) 및 (xi) 중 어느 것과 적어도 1개의 CDR에 있어서, 치환, 부가, 삽입 및 결실로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 1 이상의 아미노산의 변이(예를 들어 1개 내지 10개, 예를 들어 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 등)를 갖는 항체군 또는 항체의 항원 결합성 단편군으로부터, 비암세포 상에 발현하는 HER2에는 유의 미하게는 반응하지 않고, 암세포 상에 발현하는 HER2에 대하여 특이적으로 반응할 수 있는 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편을 제조, 선택 또는 동정하는 것을 포함하는, 방법.
- [0066] [20] 선택 또는 동정된 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편을 항체 생산 세포(예를 들어 CHO 세포)에 생산시키는 것을 포함하는, 상기 [16] 내지 [19] 중 어느 것에 기재된 방법.
- [0067] [21] 상기 [20]의 방법에 의해 얻어진 항체.
- [0068] [22] 항체가 모노클로날 항체(예를 들어 단리된 모노클로날 항체)인, 상기 [16] 내지 [20] 중 어느 것에 기재된 방법.
- [0069] [23] 상기 [1] 내지 [7] 중 어느 것에 기재된 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 갖는 HER2 표적화제를 포함하는, 의약 조성물.
- [0070] [24] 상기 [9]에 기재된 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 포함하는, 의약 조성물.
- [0071] [25] 암을 치치하는 것에 사용하기 위한, 상기 [23] 또는 [24]에 기재된 의약 조성물.
- [0072] [101] (xi) 서열 번호: 37의 아미노산 서열로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 웹티드에 결합하는, 상기 [0] 또는 [1]에 기재된 항체 또는 그 항원 결합성 단편.
- [0073] [102] (xi) 상기 [0], [1] 내지 [3] 및 [101] 중 어느 것에 기재된 항체 또는 그 항원 결합성 단편이며,
- [0074] 서열 번호: 81에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1,
- [0075] 서열 번호: 82에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및
- [0076] 서열 번호: 83에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 갖는 중쇄 가변 영역, 그리고
- [0077] 서열 번호: 84에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1,
- [0078] 서열 번호: 85에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및
- [0079] 서열 번호: 86에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖거나;
- [0080] 서열 번호: 87에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1,
- [0081] 서열 번호: 88에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및
- [0082] 서열 번호: 89에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 갖는 중쇄 가변 영역, 그리고
- [0083] 서열 번호: 90에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1,
- [0084] 서열 번호: 91에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및
- [0085] 서열 번호: 92에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖거나;
- [0086] 서열 번호: 93에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1,
- [0087] 서열 번호: 94에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및
- [0088] 서열 번호: 95에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 갖는 중쇄 가변 영역, 그리고
- [0089] 서열 번호: 96에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1,
- [0090] 서열 번호: 97에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및
- [0091] 서열 번호: 98에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖거나;
- [0092] 서열 번호: 99에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1,
- [0093] 서열 번호: 100에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및
- [0094] 서열 번호: 101에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 갖는 중쇄 가변 영역, 그리고

- [0095] 서열 번호: 102에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1,
- [0096] 서열 번호: 103에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및
- [0097] 서열 번호: 104에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖거나;
- [0098] 서열 번호: 105에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1,
- [0099] 서열 번호: 106에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및
- [0100] 서열 번호: 107에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 갖는 중쇄 가변 영역, 그리고
- [0101] 서열 번호: 108에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1,
- [0102] 서열 번호: 109에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및
- [0103] 서열 번호: 110에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖거나;
- [0104] 서열 번호: 111에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1,
- [0105] 서열 번호: 112에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및
- [0106] 서열 번호: 113에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 갖는 중쇄 가변 영역, 그리고
- [0107] 서열 번호: 114에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1,
- [0108] 서열 번호: 115에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및
- [0109] 서열 번호: 116에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖거나;
- [0110] 서열 번호: 117에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1,
- [0111] 서열 번호: 118에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및
- [0112] 서열 번호: 119에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 갖는 중쇄 가변 영역, 그리고
- [0113] 서열 번호: 120에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1,
- [0114] 서열 번호: 121에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및
- [0115] 서열 번호: 122에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖거나;
- [0116] 서열 번호: 123에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1,
- [0117] 서열 번호: 124에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및
- [0118] 서열 번호: 125에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 갖는 중쇄 가변 영역, 그리고
- [0119] 서열 번호: 126에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1,
- [0120] 서열 번호: 127에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및
- [0121] 서열 번호: 128에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖거나;
- [0122] 서열 번호: 129에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1,
- [0123] 서열 번호: 130에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및
- [0124] 서열 번호: 131에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 갖는 중쇄 가변 영역, 그리고
- [0125] 서열 번호: 132에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1,
- [0126] 서열 번호: 133에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및
- [0127] 서열 번호: 134에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖거나;
- [0128] 서열 번호: 135에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1,
- [0129] 서열 번호: 136에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및
- [0130] 서열 번호: 137에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 갖는 중쇄 가변 영역, 그리고

- [0131] 서열 번호: 138에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1,
- [0132] 서열 번호: 139에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및
- [0133] 서열 번호: 140에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖거나;
- [0134] 서열 번호: 141에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1,
- [0135] 서열 번호: 142에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및
- [0136] 서열 번호: 143에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 갖는 중쇄 가변 영역, 그리고
- [0137] 서열 번호: 144에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1,
- [0138] 서열 번호: 145에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및
- [0139] 서열 번호: 146에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖거나;
- [0140] 서열 번호: 147에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1,
- [0141] 서열 번호: 148에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및
- [0142] 서열 번호: 149에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 갖는 중쇄 가변 영역, 그리고
- [0143] 서열 번호: 150에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1,
- [0144] 서열 번호: 151에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및
- [0145] 서열 번호: 152에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖거나;
- [0146] 서열 번호: 153에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1,
- [0147] 서열 번호: 154에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및
- [0148] 서열 번호: 155에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 갖는 중쇄 가변 영역, 그리고
- [0149] 서열 번호: 156에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1,
- [0150] 서열 번호: 157에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및
- [0151] 서열 번호: 158에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖거나;
- [0152] 서열 번호: 159에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1,
- [0153] 서열 번호: 160에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및
- [0154] 서열 번호: 161에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 갖는 중쇄 가변 영역, 그리고
- [0155] 서열 번호: 162에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1,
- [0156] 서열 번호: 163에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및
- [0157] 서열 번호: 164에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖거나;
- [0158] 서열 번호: 165에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1,
- [0159] 서열 번호: 166에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및
- [0160] 서열 번호: 167에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 갖는 중쇄 가변 영역, 그리고
- [0161] 서열 번호: 168에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1,
- [0162] 서열 번호: 169에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및
- [0163] 서열 번호: 170에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖거나;
- [0164] 서열 번호: 171에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1,
- [0165] 서열 번호: 172에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및
- [0166] 서열 번호: 173에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 갖는 중쇄 가변 영역, 그리고

- [0167] 서열 번호: 174에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1,
- [0168] 서열 번호: 175에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및
- [0169] 서열 번호: 176에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖거나;
- [0170] 서열 번호: 177에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1,
- [0171] 서열 번호: 178에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및
- [0172] 서열 번호: 179에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 갖는 중쇄 가변 영역, 그리고
- [0173] 서열 번호: 180에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1,
- [0174] 서열 번호: 181에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및
- [0175] 서열 번호: 182에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖거나;
- [0176] 서열 번호: 183에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1,
- [0177] 서열 번호: 184에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및
- [0178] 서열 번호: 185에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 갖는 중쇄 가변 영역, 그리고
- [0179] 서열 번호: 186에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1,
- [0180] 서열 번호: 187에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및
- [0181] 서열 번호: 188에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖거나;
- [0182] 서열 번호: 189에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1,
- [0183] 서열 번호: 190에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및
- [0184] 서열 번호: 191에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 갖는 중쇄 가변 영역, 그리고
- [0185] 서열 번호: 192에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1,
- [0186] 서열 번호: 193에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및
- [0187] 서열 번호: 194에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖거나;
- [0188] 서열 번호: 195에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1,
- [0189] 서열 번호: 196에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및
- [0190] 서열 번호: 197에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 갖는 중쇄 가변 영역, 그리고
- [0191] 서열 번호: 198에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1,
- [0192] 서열 번호: 199에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및
- [0193] 서열 번호: 200에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖거나;
- [0194] 서열 번호: 201에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1,
- [0195] 서열 번호: 202에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및
- [0196] 서열 번호: 203에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 갖는 중쇄 가변 영역, 그리고
- [0197] 서열 번호: 204에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1,
- [0198] 서열 번호: 205에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및
- [0199] 서열 번호: 206에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는, 항체 또는 그 항원 결합성 단편.
- [0200] [103] (xiii)
- [0201] (a) 서열 번호: 39의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호: 40의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가

변 영역을 갖는 항체 또는 그 항원 결합성 단편;

[0202] (b) 서열 번호: 41의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호: 42의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 항체 또는 그 항원 결합성 단편;

[0203] (c) 서열 번호: 43의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호: 44의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 항체 또는 그 항원 결합성 단편;

[0204] (d) 서열 번호: 45의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호: 46의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 항체 또는 그 항원 결합성 단편;

[0205] (e) 서열 번호: 47의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호: 48의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 항체 또는 그 항원 결합성 단편;

[0206] (f) 서열 번호: 49의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호: 50의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 항체 또는 그 항원 결합성 단편;

[0207] (g) 서열 번호: 51의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호: 52의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 항체 또는 그 항원 결합성 단편;

[0208] (h) 서열 번호: 53의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호: 54의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 항체 또는 그 항원 결합성 단편;

[0209] (i) 서열 번호: 55의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호: 56의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 항체 또는 그 항원 결합성 단편;

[0210] (j) 서열 번호: 57의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호: 58의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 항체 또는 그 항원 결합성 단편;

[0211] (k) 서열 번호: 59의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호: 60의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 항체 또는 그 항원 결합성 단편;

[0212] (l) 서열 번호: 61의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호: 62의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 항체 또는 그 항원 결합성 단편;

[0213] (m) 서열 번호: 63의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호: 64의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 항체 또는 그 항원 결합성 단편;

[0214] (n) 서열 번호: 65의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호: 66의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 항체 또는 그 항원 결합성 단편;

[0215] (o) 서열 번호: 67의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호: 68의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 항체 또는 그 항원 결합성 단편;

[0216] (p) 서열 번호: 69의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호: 70의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 항체 또는 그 항원 결합성 단편;

[0217] (q) 서열 번호: 71의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호: 72의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 항체 또는 그 항원 결합성 단편;

[0218] (r) 서열 번호: 73의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호: 74의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 항체 또는 그 항원 결합성 단편;

[0219] (s) 서열 번호: 75의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호: 76의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 항체 또는 그 항원 결합성 단편;

[0220] (t) 서열 번호: 77의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호: 78의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 항체 또는 그 항원 결합성 단편;

[0221] (u) 서열 번호: 79의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호: 80의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 항체 또는 그 항원 결합성 단편; 또는

[0222] (xiv) 상기 (xiii) (a) 내지 (u) 중 어느 하나에 기재된 항체 또는 그 항원 결합성 단편의 가변 영역 중 적어도

1 이상에 있어서 각각 적어도 1개의 치환, 부가 또는 결실을 갖는, 상기 [0], [1] 내지 [3], [101] 및 [102] 중 어느 하나에 기재된 항체 또는 그의 항원 결합성 단편.

[0223] [104] 항체 또는 항체의 그의 결합성 단편을 제조, 선택 또는 동정하는 방법이며,

[0224] HER2 또는 그 단편에 결합하는 항체군 또는 그 항원 결합성 단편군으로부터 하기 (xi)을 충족하는 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 제조, 선택 또는 동정하는 것을 포함하는, 방법.

[0225] [105] 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 제조, 선택 또는 동정하는 방법이며,

[0226] HER2 또는 그 단편에 결합하는 항체군 또는 그 항원 결합성 단편군으로부터 하기 (xii)을 충족하는 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 제조, 선택 또는 동정하는 것을 포함하는, 방법.

[0227] [106] 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 제조, 선택 또는 동정하는 방법이며,

[0228] HER2 또는 그 단편에 결합하는 항체군 또는 그 항원 결합성 단편군으로부터 하기 (xiii)을 충족하는 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 제조, 선택 또는 동정하는 것을 포함하는, 방법.

[0229] [107] 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 제조, 선택 또는 동정하는 방법이며,

[0230] HER2 또는 그 단편에 결합하는 항체군 또는 그 항원 결합성 단편군으로부터 하기 (xiv)을 충족하는 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 제조, 선택 또는 동정하는 것을 포함하는, 방법.

[0231] [110] 선택 또는 동정된 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 항체 생산 세포(예를 들어 CHO 세포)에 생산시키는 것을 포함하는, 상기 [101] 내지 [103] 중 어느 것에 기재된 방법.

[0232] [111] 상기 [104] 내지 [107] 중 어느 것의 방법에 의해 얻어진 항체.

[0233] [112] 항체가 모노클로날 항체(예를 들어 단리된 모노클로날 항체)인, 상기 [104] 내지 [107] 중 어느 것에 기재된 방법.

[0234] [113] 상기 [101] 내지 [103] 중 어느 것에 기재된 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 갖는 HER2 표적화제를 포함하는, 의약 조성물.

[0235] [114] 상기 [101] 내지 [103] 중 어느 것에 기재된 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 포함하는, 의약 조성물.

[0236] [115] 암을 쳐치하는 것에 사용하기 위한, 상기 [113] 또는 [114]에 기재된 의약 조성물.

[0237] [120] 상기 HER2가, LN229 세포 상에 발현된 HER2인, 상기 [104] 내지 [107] 중 어느 것에 기재된 방법.

[0238] [121] HER2의 단편이, 서열 번호: 31 내지 37에 기재된 아미노산 서열(예를 들어 서열 번호: 31 내지 36에 기재된 아미노산 서열)로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 것의 아미노산 서열로 이루어지는 웨티드인, 상기 [104] 내지 [107] 중 어느 것에 기재된 방법.

[0239] 본 발명에 따르면, 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편은, HER2 표적화제로서 사용할 수 있다. 본 발명에 따르면, 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편은, 예를 들어 암세포의 검출 및/또는 암의 쳐치에 사용할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0240] 도 1a는 실시예에 있어서 사용한 pCAG/PA-HER2-RAP-MAP의 벡터 맵이다.

도 1b는 실시예에 있어서 사용한 pCAG/PA-HER2ec-RAP-MAP의 벡터 맵이다.

도 2는 본 발명의 항체의 일례(H₂Mab-214 및 H₂Mab-250)가 유방암 세포주(SK-BR-3 세포) 상에 발현되는 HER2에 결합하는 한편으로, 정상 인간 표피 각화 세포주(HaCaT 세포) 상에 발현되는 HER2에는 전혀 반응하지 않는 것을 나타낸다.

도 3은 본 발명의 항체의 일례(H₂Mab-214 및 H₂Mab-250)가 암세포의 HER2 발현 상황을 조사하는 종래의 진단약에 의해 HER2 음성이라고 진단된 암세포를 염색하는 것을 나타내는 면역 조직 화학 염색(IHC)의 결과를 나타낸다.

도 4는 H₂Mab-214 및 H₂Mab-250과, 여러 가지 HER2의 부분 웨티드와의 결합성을 나타낸다.

도 5는 여러 가지 HER2의 알라닌 치환 변이체(W614A, K615A, F616A)를 발현시킨 CHO-K1 세포를 사용하고, 각각, PA 태그에 대한 항체(NZ-1), H₂Mab-214 항체, H₂Mab-250 항체, 양성 대조 항체(트拉斯투주맙)의 플로 사이토메트리(FACS) 해석 결과를 나타낸다. 가장 왼쪽은, 세포의 양성 대조로서 야생형 HER2를 발현시킨 CHO-K1 세포를 사용하였다.

도 6a 내지 e는, 실시예 6에서 취득한 항체군의 에피토프 해석 결과를 나타낸다.

도 7a 내지 g는, 실시예 6에서 취득한 항체군의 플로 사이토메트리(FACS) 해석 결과를 나타낸다.

도 8은 도 8a 내지 f는, 실시예 6에서 취득한 항체군의 암세포와 정상 세포에 있어서의 면역 조직 화학 염색(IHC)의 결과를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0241]

<정의>

[0242]

본 명세서에서는, "대상"이란, 포유 동물일 수 있고, 바람직하게는 인간을 대상으로 하는 "환자"이다. 보다 바람직하게는, 종양 또는 암에 이환되어 있거나, 또는 그 리스크가 있는 "암환자"일 수 있다.

[0243]

본 명세서에서는, "항체"란, 면역 글로불린을 의미하고, 디슬퍼드 결합으로 안정화된 2개의 중쇄(H쇄)와 2개의 경쇄(L쇄)가 회합한 구조를 취하는 단백질을 말한다. 중쇄는, 중쇄 가변 영역 VH, 중쇄 정상 영역 CH1, CH2, CH3 및 CH1과 CH2의 사이에 위치하는 힌지 영역으로 이루어지고, 경쇄는, 경쇄 가변 영역 VL과 경쇄 정상 영역 CL로 이루어진다. 이 중에서, VH와 VL로 이루어지는 가변 영역 단편(Fv)이 항원 결합에 직접 관여하여 항체에 다양성을 부여하는 영역이다. 또한, VL, CL, VH, CH1로 이루어지는 항원 결합 영역을 Fab 영역이라고 하고, 힌지 영역, CH2, CH3으로 이루어지는 영역을 Fc 영역이라고 한다.

[0244]

가변 영역 중, 직접 항원과 접촉하는 영역은 특히 변화가 크고, 상보성 결정 영역(complementarity-determining region: CDR)이라고 한다. CDR 이외의 비교적 변이가 적은 부분을 프레임워크(framework region: FR)라고 한다. 경쇄와 중쇄의 가변 영역에는, 각각 3개의 CDR이 존재하고, 각각 N 말단 측부터 순서대로 중쇄 CDR1 내지 3 및 경쇄 CDR1 내지 3이라고 한다. 항체는, 재조합 단백질(재조합 항체)이어도 되고, 예를 들어 차이니즈 햄스터 난소 세포(CHO 세포) 등의 동물 세포에 생산시킬 수 있다. 항체의 유래는, 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어 비인간 동물의 항체, 비인간 포유 동물의 항체(예를 들어 마우스 항체, 래트 항체, 낙타 항체) 및 인간 항체를 들 수 있다. 또한, 항체는 키메라 항체, 인간화 항체 및 완전 인간형 항체이어도 된다. 항체는, 폴리클로날 항체 또는 모노클로날 항체이어도 되고, 바람직하게는 모노클로날 항체이다. "키메라 항체"란, 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역에 다른 종의 중쇄 정상 영역 및 경쇄 정상 영역이 각각 연결된 항체이다. 인간화 항체는, 비인간 유래의 항체에 특징적인 아미노산 서열에서, 인간 항체가 대응하는 위치를 치환한 항체를 의미하고, 예를 들어 마우스 또는 래트를 면역하여 제작한 항체의 중쇄 CDR1 내지 3 및 경쇄 CDR1 내지 3을 가지며, 중쇄 및 경쇄의 각각 4개의 프레임워크 영역(FR)을 포함하는 그 밖의 모든 영역이 인간 항체에서 유래되는 것을 들 수 있다. 이러한 항체는, CDR 이식 항체라고 하는 경우도 있다. "인간화 항체"는, 인간 키메라 항체를 포함하는 경우도 있다. "인간 키메라 항체"는, 비인간 유래의 항체에 있어서, 비인간 유래의 항체의 정상 영역이 인간의 항체의 정상 영역으로 치환되어 있는 항체이다. 인간 키메라 항체에서는, ADCC 활성을 높이는 관점에서는, 예를 들어 정상 영역에 사용하는 인간의 항체의 서브타입은 IgG1로 할 수 있다. "완전 인간형 항체"란, FR 및 CDR로 이루어지는 가변 영역 그리고 정상 영역의 양쪽 모두에 인간 항체에서 유래되는 항체를 의미한다. 또한, 항체의 세포 상해성을 증강할 목적으로 항체를 항체-약물 복합체의 형태로 할 수도 있다. 또한, 항체는, 다중 특이성 항체, 예를 들어 이중 특이성 항체 또는 삼중 특이성 항체이어도 된다. 항체는, 단리된 항체 또는 정제된 항체일 수 있다.

[0245]

본 명세서에서는, "항원 결합성 단편"이란, 항원으로의 결합성이 유지된 항체의 일부를 의미한다. 항원 결합성 단편은, 본 발명의 항체의 중쇄 가변 영역 또는 경쇄 가변 영역 또는 그 양쪽을 포함할 수 있다. 항원 결합성 단편은, 키메라화 또는 인간화되어 있어도 된다. 항원 결합성 단편으로서는, 예를 들어 Fab, Fab', F(ab')₂, Fv를 들 수 있다. 또한, 항체 결합성 단편에는, 재조합에 의해 생산된 결합체 또는 기능적 등가물(예를 들어 scFv(단쇄 Fv), 디아바디, scDb, 텐덤 scFv, 류신 지퍼형, sc(Fv)₂(단쇄(Fv)₂) 등)의 형태를 갖는, 그 밖의 항체의 일부)을 포함하고 있어도 된다. 이러한 항체의 항원 결합성 단편은, 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어 항체를 효소로 처리하여 얻을 수 있다. 예를 들어 항체를 과파인으로 소화하면, Fab를 얻을 수 있다. 또는,

항체를 펩신으로 소화하면, $F(ab')_2$ 를 얻을 수 있고, 이것을 다시 환원하면 Fab' 를 얻을 수 있다. 본 명세서에서는 이러한 항체의 항원 결합성 단편을 사용할 수 있다. scFv에 있어서는, VL 및 VH가 인공의 폴리펩티드 링커로 연결되어, 원래의 항체와 동일한 항원 특이성이 유지될 수 있다. VL 및 VH는, N 말단측으로부터 VH 및 VL 또는 VL 및 VH의 순서로 연결될 수 있다. 링커는, 10 내지 25 아미노산 정도의 길이를 가지며, 글리신을 풍부하게 포함하고, 수용성을 높일 목적으로 세린이나 트레오닌 등의 아미노산을 포함하고 있어도 된다.

[0246] 본 명세서에서는, "결합 속도 상수"(k_a) 및 "해리 속도 상수"(k_d)는, 2 분자의 결합 해리 반응에 있어서의 속도 상수이다. k_a 및 k_d 는, 당업자에게 주지의 상수이며, 적절히 주지의 기술, 예를 들어 표면 플라스몬 공명법을 사용하여 결정할 수 있다. 항체의 결합 해리 상수(K_D)는 k_d/k_a 로 구할 수 있다. 항체는, 표적 분자에 대하여 예를 들어 $10^{-7} M$ 이하, $10^{-8} M$ 이하, $10^{-9} M$ 이하, $10^{-10} M$ 이하, $10^{-11} M$ 이하 또는 $10^{-12} M$ 이하의 K_D 값을 가질 수 있다.

[0247] 본 명세서에서는, 결합 친화성이 강하다(또는 높다)는 것은, 항원에 강하게 결합하는 것을 의미하고, 예를 들어 K_D 값이 상대적으로 작은 것을 의미한다. 결합 친화성이 약하다(또는 낮다)는 것은, 항원에 약하게 결합하는 것을 의미하고, 결합 친화성의 고저는, 예를 들어 결합 상대가 세포일 경우에는, 플로 사이토메트리에 의해 세포에 결합한 표지 항체의 표지량의 고저일 수 있다.

[0248] 본 명세서에서는, HER2(또는 그 단편)에 결합하는 항체는, HER2(또는 그 단편)에 특이적으로 결합하는 항체일 수 있다. 여기서 특이적이라는 것은, 다른 분자(다른 종류의 분자, 변이체, 다른 수식을 받은 분자 또는 수식을 받지 않은 분자)에 결합할 때의 결합 친화성보다도, 규정된 분자(예를 들어 HER2)에 결합할 때의 결합 친화성이 강한 것을 의미한다. 특이적으로 결합하는 항체는, 예를 들어 HER2에 대하여 $10^{-7} M$ 이하, $10^{-8} M$ 이하, $10^{-9} M$ 이하, $10^{-10} M$ 이하, $10^{-11} M$ 이하 또는 $10^{-12} M$ 이하의 K_D 값을 가질 수 있다. 결합 친화성이 강도의 관점에서는, HER2에 대한 결합 친화성은, K_D 값에 있어서, 2배 이상, 3배 이상, 4배 이상, 5배 이상, 6배 이상, 7배 이상, 8배 이상, 9배 이상, 10배 이상, 100배 이상, 1,000배 이상, 10,000배 이상 또는 100,000배 이상, 하기에서 특정하는 변이체의 어느 것에 대한 결합 친화성보다도 강한 것일 수 있다. 결합 친화성의 강약은, 통계학적으로 유의미한 차이일 수 있다(예를 들어 $p<0.05$, $p<0.01$, $p<0.005$ 또는 $p<0.0001$).

[0249] 본 명세서에서는, "항체-약물 복합체"(ADC)란, 항체와 약물이 연결(콘쥬게이트)된 물질을 의미한다. ADC에서는, 항체로서는 모노클로날 항체 또는 그 항원 결합 프래그먼트가 유리하게 사용될 수 있다. ADC에서는, 모노클로날 항체와 약물을 적절한 링커를 개재하여 연결시킬 수 있다. ADC은, 세포막 상의 막 성분(예를 들어 수용체 등의 막 관통 단백질)에 결합되고, 엔도사이토시스나 인터널라이제이션에 의해, 세포 내에 도입되고, 항체와 분리되어 세포 내로 방출된다. 세포 내에서 항체와 약물 사이에 개열성 링커를 도입해둠으로써, 세포 내, 예를 들어 엔도솜 내에서 링커를 개열시켜 약물을 항체로부터 괴리시켜 세포질 내로 방출시키는 것이 가능하다. 약물로서, 세포 상해제를 사용하면 약물이 송달된 세포를 사멸시키는 것이 가능하다. 세포 상해제로서는 화학 요법제, 방사성 동위체 및 독소를 사용할 수 있다.

[0250] 본 명세서에서는, "HER2 표적화제"란, HER2 또는 그 단편에 대한 결합 분자(예를 들어 HER2 또는 그 단편에 결합하는 항체 또는 그 항원 결합성 단편 또는 당해 항원 결합성 단편을 포함하는 융합 단백질)를 포함하고, HER2를 그 표적으로서, 그 약효를 발생하는 약제를 의미한다. HER2 표적화제로서는, 예를 들어 HER2 또는 그 단편에 결합하는 항체 또는 그 항원 결합성 단편 또는 이것들 중 어느 것을 포함하는 약제를 들 수 있다. 약제는, ADCC 활성을 갖는 항체 자체일 수 있다. 약제는, 예를 들어 세포 상해제일 수 있다. 약제는 또한, 세포 장애 활성을 갖는 세포(예를 들어 면역 세포(예를 들어 T 세포, NK세포 등))일 수 있다.

[0251] 본 명세서에서는, "핵산"이란, 리보 핵산(RNA) 및 데옥시리보 핵산(DNA) 등의 뉴클레오티드가 이어진 고분자를 의미한다. 단백질은, DNA에 의해 코드되어 mRNA로부터 번역된다. 단백질을 코드하는 DNA는, 제어 서열(예를 들어 프로모터)과 작동 가능하게 연결시킬 수 있다. 또한, 제어 서열과 작동 가능하게 연결한 단백질을 코드하는 DNA는, 유전자 발현 벡터에 포함되어 있어도 된다. 단백질을 코드하는 DNA는, mRNA로부터 역전사에 의해 제작된 cDNA이어도 된다. 단백질을 코드하는 mRNA는, 5' 말단에 m7G 캡을 가지고 있어도 되고, 3' 말단에 폴리(A)쇄를 가지고 있어도 된다. 단백질을 코드하는 mRNA에는 리보솜이 결합하고, mRNA로부터 단백질이 번역된다.

[0252] 본 명세서에서는, "암"이란, 세포의 제어 불능한 증식을 특징으로 하는 질환이다. 암세포에는, 국소적으로 넓어지는 것과, 혈류 또는 림프액계를 통하여 전신에 퍼지는 것이 있다. 암의 비한정적인 예로서는, 예를 들어

고형 종양을 들 수 있다. 암의 비한정적인 예로서는, 예를 들어 조혈기 종양을 들 수 있다. 고형 종양으로서는, 예를 들어 폐암, 췌장암, 두경부암, 전립선암, 방광암, 유방암, 식도암, 위암, 대장암, 자궁암, 난소암, 피부암, 갑상선암, 흉선암, 신장암, 정소암, 음경암, 간장암, 담관암, 뇌종양, 골연부 종양, 후복막 종양, 혈관·림프관 육종 및 이들의 전이성의 암(예를 들어 전이성 고형 종양)을 들 수 있다. 또한, 조혈기 종양으로서는, 백혈병, 급성 백혈병, 만성 백혈병, 진성 적혈구 증가증, 림프종, 호지킨병, 비호지킨 림프종(무증후형 및 하이그레이드형), 다발성 골수종, 밸렌스트롬·마크로글로불린 혈증, 중쇄병, 골수 이형성 증후군, 모양 세포 백혈병 및 골수 이형성을 들 수 있다. 급성 백혈병으로서는, 예를 들어 급성 림프성 백혈병, 급성 골수 급성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 골수 야구성, 전골수구성, 골수 단구성, 단구성의 백혈병 및 적백혈병을 들 수 있다. 또한, 만성 백혈병으로서는, 만성 골수구성(과립구성) 백혈병, 만성 골수성 백혈병 및 만성 림프성 백혈병을 들 수 있다. 암은 특히, HER2 양성의 암일 수 있다. HER2 양성인지는, 당업자는 주지의 방법을 사용하여 적절히 결정할 수 있다. 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 사용하여 HER2 양성인지 여부를 결정해도 된다.

[0253]

본 명세서에서는, "처치"란, 예방적 처치 및 치료적 처치를 포함하고, 질환을 갖는 환자에 있어서, 질환의 원인을 경감 또는 제거하는 것, 그 진행을 지연 또는 정지시키는 것, 그 증상을 경감, 완화, 개선 또는 제거하는 것, 및/또는, 그 증상의 악화를 억제하는 것을 의미하고, 질환이 "암"인 경우에는 암의 전이를 억제하는 것도 포함한다.

[0254]

본 명세서에서는, "HER2"는, 예를 들어 인간 HER2일 수 있다. 인간 HER2는, 예를 들어 Genebank 수탁 번호: X03363으로 등록되는 염기 서열(서열 번호: 1)에 의해 코드될 수 있다. 인간 HER2는 또한, UniprotKB ID: P04626으로 등록되는 아미노산 서열(서열 번호: 2)을 가질 수 있다. 인간 HER2는, 서열 번호: 2의 아미노산 서열에 있어서, 아미노산 번호 1 내지 22의 아미노산 영역이 시그널 웹티드이며, 아미노산 번호 23 내지 652의 아미노산 영역이 세포 외 도메인(서열 번호: 3의 아미노산 서열을 가질 수 있음)이며, 아미노산 번호 653 내지 675의 아미노산 영역이 막 관통 도메인이며, 아미노산 번호 676 내지 1255의 아미노산 영역이 세포질 도메인이다. HER2에는, 천연적으로 발견되는 HER2의 변종이 포함될 수 있다. HER2는 표적이므로, 그 기능을 저하 또는 상실되어 있어도 되지만, 기능을 유지 또는 증강하고 있어도 된다. 에피토프로서 인식될 수 있는 HER2로서는, 예를 들어 서열 번호: 2의 아미노산 서열의 아미노산 번호 611 내지 618의 아미노산 영역(MPIWKFPD: 서열 번호: 34)을 갖는 것일 수 있다. 또한, 에피토프로서 인식될 수 있는 HER2로서는, 예를 들어 서열 번호: 2의 아미노산 서열의 아미노산 번호 612 내지 618의 아미노산 영역(PIWKFPD: 서열 번호: 35)을 갖는 것일 수 있다. 본 명세서에서는, 서열 번호: 2의 아미노산 서열의 아미노산 번호 23 내지 652의 아미노산 영역(서열 번호: 3)로 이루어지는 웹티드를 "HER2ec"라고 한다.

[0255]

HER2는, 면역 조직 화학(IHC)법 또는 형광 *in situ* 하이브리다이제이션(FISH)법에 의해, 그 발현 또는 유전자 증폭을 검사할 수 있다.

[0256]

IHC법에서는, 2018 ASCO/CAP 가이드라인에 기초하여 발현량을 스코어화 할 수 있다(Wolff AC, et al: J Clin Oncol 36 (20), 2018: 2105-2122 참조), 2018 ASCO/CAP 가이드 라인에서는, HER2의 발현량을

[0257]

3+: 10%를 초과하는 종양 세포에 강한 완전한 전주성(全周性)의 막 염색이 보여짐,

[0258]

2+: 10%를 초과하는 종양 세포에 약 내지 중등도의 전주성(全周性)의 막 염색이 보여짐,

[0259]

1+: 10%를 초과하는 종양 세포에 희미한/간신히 인식할 수 있는 불완전한 막 염색이 보여짐,

[0260]

0: 염색상이 보여지지 않거나 또는, 10% 이하의 종양 세포에 불완전한 희미한/간신히 인식할 수 있는 막 염색이 보여짐,

[0261]

의 4개의 평점으로 스코어화할 수 있다.

[0262]

또한, FISH 에서는, 2007 ASCO/CAP 가이드라인에 기초하여 유전자 증폭의 정도를 평가할 수 있다. HER2 유전자는, 17번 염색체 상에 존재하고, 따라서, 17번 염색체의 센트로미어(centromere)의 수에 대한 HER2 유전자의 비를 측정함으로써 유전자 증폭의 정도를 평가할 수 있다. HER2의 검사는, 시판하고 있는 키트를 사용하여 실시할 수 있다.

[0263]

본 명세서에서는, "~에 대응하는 아미노산 서열"이란, 열라인먼트했을 때에 대응하는 아미노산 서열인 것을 의미한다.

[0264]

2개의 아미노산 서열의 열라인먼트는, 예를 들어 CLUSTAL W 알고리즘을 사용하여 디폴트 파라미터에서 2개 또는 복수의 아미노산 서열의 열라인먼트를 행할 수 있다. 열라인먼트 알고리즘은, fast 및 slow, 바람직하게는

slow를 사용할 수 있다. 디폴트 파라미터는 예를 들어 GAP OPEN: 10, GAP EXTENSION: 0.1, KTUP: 1, WINDOW LENGTH: 5, TOPDIAG: 5 및 PAIRGAP: 3으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상 또는 모든 파라미터를 충족하는 것으로 할 수 있다. 이에 따라, 대응하는 아미노산 서열을 특정할 수 있다. 또한, 이에 따라 아미노산 서열의 동일성을 결정할 수 있다.

[0265] 본 명세서에서는, "항체가 HER2로의 결합에 관하여 경합한다"란, 항체가, HER2 상에서의 결합 부위(에피토프)가 중첩되고, HER2의 결합 부위를 서로 빼앗는 등의 이유에 의해, 양쪽의 항체가 동시에 HER2에 결합할 수 없다는 것을 의미한다. 항체가 HER2로의 결합에 관하여 경합하는지의 여부는, 항체의 경합 시험에 의해 결정할 수 있다.

[0266] 본 명세서에서는, "에피토프"란, 항체가 결합하는 표적 분자 표면 상의 부위를 의미한다.

[0267] <본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편>

[0268] 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편은, HER2 또는 그 단편에 결합하는 항체 또는 그 항원 결합성 단편이다. 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편에는, 1 내지 수개의 아미노산의 삽입, 결실, 부가 및 치환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 변이를 갖는 항체 또는 그 항원 결합성 단편이 포함될 수 있다. 어떤 실시 양태에 있어서, 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편에 있어서의 적어도 1개의 CDR, 적어도 2개, 적어도 3개 또는 그 이상의 CDR과 실질적으로 동일한, 적어도 1개의 CDR, 적어도 2개, 적어도 3개 또는 그 이상의 CDR을 포함하는 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 제공한다. 다른 실시 양태에서는, 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편에 있어서의 또는 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편에서 유래되는, 적어도 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 CDR과 실질적으로 동일한 적어도 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 CDR을 갖는 항체가 포함된다. 어떤 실시 양태에서는, 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편에 있어서의 적어도 1개, 2개 또는 3개의 CDR과, 적어도 약 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일한 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 CDR이 포함된다. 어떤 실시 양태에 있어서, 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 CDR은, 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편에 있어서의, 또는 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편에서 유래되는, 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 CDR에 있어서, 적어도 1개의 삽입, 결실, 부가 또는 치환이 포함된다. 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편에는, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상 또는 95% 이상의 아미노산 서열의 동일성을 가지며, 항체의 항원 특이성을 갖는 항체 또는 그 항원 결합성 단편이 포함될 수 있다. 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편에는, 중쇄 가변 영역 또는 경쇄 가변 영역의 프레임워크(FR) 영역에 있어서 1 내지 수개의 아미노산의 삽입, 결실, 부가 및 치환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 변이를 갖는 항체 또는 그 항원 결합성 단편이 포함될 수 있다.

[0269] 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편은, 바람직하게는 HER2에 특이적으로 결합하는 항체일 수 있다. 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편은, 암세포 상에 발현하는 HER2에 대하여 결합 친화성(또는 반응성)을 갖는다. 따라서, 암세포로의 표적화에 사용할 수 있다. 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편은, 보다 바람직하게는, 비암세포 상에 발현하는 HER2에 대해서보다도, 암세포 상에 발현하는 HER2에 대하여 강한 결합 친화성(또는 반응성)을 가질 수 있다. 따라서, 암세포로의 특이적인 표적화에 사용할 수 있다. 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편은, 더욱 바람직하게는, 비암세포 상에 발현하는 HER2에는 유의미하게는 반응하지 않고(예를 들어 전혀 반응하지 않거나, 또는 실질적인 반응은 없고), 암세포 상에 발현하는 HER2에 대하여 특이적으로 반응할 수 있다. 따라서, 암세포로의 표적화(특히 특이적인 표적화)에 사용할 수 있다.

[0270] 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편은, 의약 성분으로서 사용하는 관점에서, 바람직하게는 모노클로날 항체일 수 있다. 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편은, 의약 성분으로서 사용하는 관점에서, 바람직하게는 단리된 모노클로날 항체 또는 단리된 모노클로날 항체의 항원 결합성 단편이다. 본 발명에 따르면, 단리된 모노클로날 항체 또는 단리된 모노클로날 항체의 항원 결합성 단편과 의약상 허용 가능한 첨가제를 포함하는 의약 조성물이 제공될 수 있다.

[0271] 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편은, 즉

[0272] (i) 서열 번호: 31 내지 37의 아미노산 서열(예를 들어 서열 번호: 31 내지 36의 아미노산 서열)로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 것의 아미노산 서열을 포함하는 웨티드에 결합하는, 항체 또는 그 항원 결합성 단편; 또는,

[0273] (ii) 서열 번호: 2에 기재된 HER2의 세포 외 도메인의 일부(아미노산 번호 603 내지 622의 영역)로 이루어지는 웨티드에 있어서 W614A, K615A 및 F616A로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상의 아미노산 변이를 갖는 HER2

의 세포 외 도메인의 변이체에 대해서보다도, 서열 번호: 3에 기재된 HER2의 세포 외 도메인으로 이루어지는 웨티드에 대하여 강한 결합 친화성(또는 반응성)을 갖는, 예를 들어 서열 번호: 2에 기재된 HER2의 세포 외 도메인의 일부(아미노산 번호 603 내지 622의 영역)로 이루어지는 웨티드에 있어서, W614A로 이루어지는 점 변이를 갖는 HER2의 세포 외 도메인의 변이체, F616A로 이루어지는 점 변이를 갖는 HER2의 세포 외 도메인의 변이체, W614A와 F616A의 2개의 점 변이로 이루어지는 변이를 갖는 HER2의 세포 외 도메인의 변이체 또는 K615A와 F616A의 2개의 점 변이로 이루어지는 변이를 갖는 HER2의 세포 외 도메인의 변이체에 대해서보다도, 서열 번호: 3에 기재된 HER2의 세포 외 도메인으로 이루어지는 웨티드에 대하여 강한 결합 친화성(또는 반응성)을 갖는 항체 또는 그 항원 결합성 단편{상기에 있어서, HER2의 세포 외 도메인의 일부는 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열의 아미노산 번호 613 내지 622의 영역이어도 된다}. 여기서, W614A는, 서열 번호 2에 기재된 HER2의 아미노산 서열에 있어서 아미노산 번호 614의 트립토판(W)에 대응하는 아미노산 잔기가 알라닌(A)으로 치환되어 있는 것을 의미하고, K615A는, 서열번호 2에 기재된 HER2의 아미노산 서열에 있어서 아미노산 번호 615의 리신(K)에 대응하는 아미노산 잔기가 알라닌(A)으로 치환되어 있는 것을 의미하고, F616A는, 서열 번호 2에 기재된 HER2 의 아미노산 서열에 있어서 아미노산 번호 616의 페닐알라닌(F)에 대응하는 아미노산 잔기가 알라닌(A)으로 치환되어 있는 것을 의미한다. 상기 웨티드는, 합성 폴리웨티드일 수 있다. 상기 웨티드는, 어떤 바람직한 양태에서 는 당췌 수식을 받지 않고 있다.

[0274] HER2에 대한 결합 반응성은, 효소 연결 면역 흡착 어세이(ELISA)에 의해 평가할 수도 있다. ELISA에서는, 예를 들어 항체에 연결시킨 효소의 존재 또는 양을 당해 효소에 대한 기질의 반응물의 양에 따라 평가할 수 있다. 예를 들어 효소로서 서양고추냉이 퍼옥시다아제(HRP)를 사용하고, 기질로서 3,3',5,5'-테트라메틸 벤지딘(TMB)을 사용하면, TMB를 산화하여 370nm과 652nm에 최대 흡수를 갖는 청색으로 발색한다. 황산을 포함하는 반응 정지액을 추가로 접촉시키면 450nm에 최대 흡수를 갖는 황색으로 발색한다. 예를 들어 652nm의 흡광을 측정함으로써, 반응한 항체량을 추정하고, 반응한 항체의 양에 기초하여 항체의 항원에 대한 반응성을 평가할 수 있다. 그리고, 반응한 항체의 양이 많을수록, 항체의 항원에 대한 반응성이 높다고 평가할 수 있다. 그리고, 결합 반응성(반응한 항체량)에 있어서, 1.5배 이상, 2배 이상, 3배 이상, 4배 이상, 5배 이상, 6배 이상, 7배 이상, 8배 이상, 9배 이상, 10배 이상, 100배 이상, 1,000배 이상, 10,000배 이상 또는 100,000배 이상, 상기 변이체에 대한 결합 반응성보다도 강한 것일 수 있다. 결합 반응성의 강약은, 통계학적으로 유의미한 차이일 수 있다 (예를 들어 p<0.05, p<0.01, p<0.005 또는 p<0.0001).

[0275] 이하, 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편에 대하여 상세하게 기술한다.

[0276] 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편은 모두, 암세포(예를 들어 LN229 세포) 상에 발현된 HER2에 결합한다. 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편은, 비암세포 상에 발현하는 HER2에 대해서보다도, 암세포 상에 발현하는 HER2에 대하여 강한 결합 반응성을 갖는 것이 바람직하다. 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편은, 어떤 양태에서는, 암세포(예를 들어 LN229 세포) 상에 발현된 HER2에 결합하고, 비암세포(예를 들어 정상 세포) 상에 발현된 HER2에는 유의미한 결합을 나타내지 않는 것이 보다 바람직하다.

[0277] 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편은,

[0278] (i) 서열 번호: 31 내지 37의 아미노산 서열(예를 들어 서열 번호: 31 내지 36의 아미노산 서열)로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 웨티드에 결합하는, 항체 또는 그 항원 결합성 단편일 수 있다. 서열 번호: 31 내지 37의 아미노산 서열(예를 들어 서열 번호: 31 내지 36의 아미노산 서열)로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 웨티드는, 서열 번호: 2의 아미노산 서열의 부분 웨티드일 수 있다. 서열 번호: 31 내지 37의 아미노산 서열(예를 들어 서열 번호: 31 내지 36의 아미노산 서열)로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 웨티드는, 서열 번호: 2의 아미노산 서열의 부분 웨티드이며, 10 내지 20 아미노산 길이, 11 내지 19 아미노산 길이, 12 내지 18 아미노산 길이, 13 내지 17 아미노산 길이, 14 내지 16 아미노산 길이 또는 약 15 아미노산 길이일 수 있다. 서열 번호: 31 내지 37의 아미노산 서열(예를 들어 서열 번호: 31 내지 36의 아미노산 서열)로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 웨티드는, 서열 번호: 31 내지 37의 아미노산 서열(예를 들어 서열 번호: 31 내지 36의 아미노산 서열)로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 아미노산 서열로 이루어지는 웨티드일 수 있다. 이 영역은, 암세포막 상에 발현된 HER2에 있어서 항체가 액세스 가능한 입체 배치를 갖는다고 생각되고, 따라서, 이 영역을 표적으로 하는 항체는, 암세포에 대하여 비암세포에 대해서보다도 강한 결합 친화성(또는 반응성)을 가지고 결합할 수 있다. 어떤 바람직한 양태에서는, 이 영역을 표적으로 하는 항체는, 비암세포 상에 발현하는 HER2에는 유의미하게는 반응하지 않고, 암세포 상에 발현되는 HER2에 대하여 특이적으

로 반응할 수 있다. 웨티드 자체가 당쇄 수식을 가질 필요는 없고, 웨티드는, 당쇄 수식을 갖지 않아도 된다.

[0279] 여기서, 상기 웨티드는, 특별히 한정되지 않지만, 바람직하게는 합성 웨티드일 수 있다.

[0280] 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편은,

[0281] (ii) 서열 번호: 2에 기재된 HER2의 세포 외 도메인의 일부(아미노산 번호 603 내지 622의 영역)로 이루어지는 웨티드에 있어서 W614A, K615A 및 F616A로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상의 아미노산 변이를 갖는 HER2의 세포 외 도메인의 변이체에 대해서보다도, 서열 번호: 3에 기재된 HER2의 세포 외 도메인으로 이루어지는 웨티드에 대하여 강한 결합 친화성(또는 반응성)을 갖는 항체 또는 그 항원 결합성 단편일 수 있거나 또는,

[0282] 서열 번호: 2에 기재된 HER2의 세포 외 도메인의 일부(아미노산 번호 603 내지 622의 영역)로 이루어지는 웨티드에 있어서 W614A로 이루어지는 점 변이를 갖는 HER2의 세포 외 도메인의 변이체 또는 K615A와 F616A의 2개의 점 변이로 이루어지는 변이를 갖는 HER2의 세포 외 도메인의 변이체에 대해서보다도, 서열 번호 3에 기재된 HER2의 세포 외 도메인으로 이루어지는 웨티드에 대하여 강한 결합 친화성(또는 반응성)을 갖는 항체 또는 그 항원 결합성 단편일 수 있거나, 또는

[0283] 서열 번호: 2에 기재된 HER2의 세포 외 도메인의 일부(아미노산 번호 603 내지 622의 영역)로 이루어지는 웨티드에 있어서 K615A로 이루어지는 점 변이를 갖는 HER2의 세포 외 도메인의 변이체 웨티드, 또는 F616A로 이루어지는 점 변이를 갖는 HER2의 세포 외 도메인의 변이체 웨티드, 또는 W614A와 F616A의 2개의 점 변이로 이루어지는 변이를 갖는 HER2의 세포 외 도메인의 변이체 웨티드에 대해서보다도, 서열 번호 3에 기재된 HER2의 세포 외 도메인으로 이루어지는 웨티드에 대하여 강한 결합 친화성(또는 반응성)을 갖는 항체 또는 그 항원 결합성 단편일 수 있다. 이 영역 또는 그 주변에 결합하는 항체는, 암세포에 대하여 비암세포에 대해서보다도 강한 결합 친화성(또는 반응성)을 가지고 결합할 수 있다. 상기에 있어서, HER2의 세포 외 도메인의 일부는 서열번호: 2에 기재된 아미노산 서열의 아미노산 번호 613 내지 622의 영역이어도 된다.

[0284] 여기서, 상기 세포 외 도메인은, 비암세포 또는 암세포에 발현시킨 웨티드 또는 합성 웨티드이어도 된다. 상기 세포 외 도메인은, 바람직하게는 합성 웨티드일 수 있다. 또한, 이들의 항체는, HER2의 세포 외 도메인의 일부(아미노산 번호 603 내지 622의 영역)로 이루어지는 웨티드로의 결합에 관하여 서로 경합해도 된다. 또한, 이들의 항체는, 암세포(예를 들어 LN229 세포) 상에 발현된 HER2로의 결합에 관하여 서로 경합해도 된다.

[0285] 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편은,

[0286] (iii) 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1,

[0287] 서열 번호: 19의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및

[0288] 서열 번호: 20의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 갖는 중쇄 가변 영역, 그리고

[0289] 서열 번호: 21의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1,

[0290] 서열 번호: 22의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및

[0291] 서열 번호: 23의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 항체 또는 그 항원 결합성 단편;

[0292] (iv) 서열 번호: 24의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1,

[0293] 서열 번호: 25의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및

[0294] 서열 번호: 26의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 갖는 중쇄 가변 영역, 그리고

[0295] 서열 번호: 27의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1,

[0296] 서열 번호: 28의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및

[0297] 서열 번호: 29의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 항체 또는 그 항원 결합성 단편;

[0298] (v) 상기 (iii)의 항체와 HER2의 결합에 관하여 경합하는 항체 또는 그 항원 결합성 단편; 또는

[0299] (vi) 상기 (iv)의 항체와 HER2의 결합에 관하여 경합하는 항체 또는 그 항원 결합성 단편일 수 있다. 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편은 또한, 상기 (iii) 또는 (iv) 중 적어도 1개의 CDR에 있어서, 치환, 부가,

삽입 및 결실로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 1 이상(예를 들어 수개, 예를 들어 2개, 3개, 4개 또는 5개)의 아미노산의 변이를 갖는 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편일 수 있다. 이들의 항체 또는 그 항원 결합성 단편은, 암세포에 대하여 비암세포에 대해서보다도 강한 결합 친화성을 가지고 결합할 수 있다. 이들의 항체 또는 그 항원 결합성 단편은, 바람직하게는 비암세포 상에 발현하는 HER2에는 유의미하게는 반응하지 않고, 암세포 상에 발현하는 HER2에 대하여 특이적으로 반응할 수 있다. 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편은, 비인간 동물 항체 또는 그 항원 결합성 단편일 수 있다. 비인간 동물은, 예를 들어 설치류, 예를 들어 마우스일 수 있다. 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편은 또한, 바람직하게는 키메라 항체 또는 인간 키메라 항체일 수 있다. 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편은, 보다 바람직하게는, 인간화 항체 또는 인간화 항체의 항원 결합성 단편일 수 있다.

- [0300] 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편은,
- [0301] (vii) 서열 번호: 14의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호: 15의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 항체 또는 그 항원 결합성 단편;
- [0302] (viii) 서열 번호: 16의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호: 17의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 항체 또는 그 항원 결합성 단편;
- [0303] (ix) 상기 (vii)의 항체와 HER2{예를 들어 HER2의 세포 외 도메인의 일부(아미노산 번호 603 내지 622의 영역)로 이루어지는 웨티드 또는 LN229 세포에 발현된 HER2}의 결합에 관하여 경합하는 항체 또는 그 항원 결합성 단편; 또는
- [0304] (x) 상기 (viii)의 항체와 HER2{예를 들어 HER2의 세포 외 도메인의 일부(아미노산 번호 603 내지 622의 영역)로 이루어지는 웨티드 또는 LN229 세포에 발현된 HER2}의 결합에 관하여 경합하는 항체 또는 그 항원 결합성 단편일 수 있다.
- [0305] 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편은 또한, 상기 (vii) 또는 (viii)의 각 가변 영역에 있어서 적어도 1 개의 치환, 부가, 삽입 및 결실로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1 이상(예를 들어 수개)의 아미노산의 변이를 갖는 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편일 수 있다. 어떤 양태에 있어서, 각 가변 영역에 있어서의 치환, 부가, 삽입 및 결실로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 1 이상(예를 들어 수개)의 아미노산의 변이는 CDR 이외의 변이일 수 있다.
- [0306] 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편은,
- [0307] (xi) 서열 번호: 37의 아미노산 서열을 포함하는 웨티드에 결합하는, 항체 또는 그 항원 결합성 단편일 수 있다.
- [0308] 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편은,
- [0309] (xii) 서열 번호: 81에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1,
- [0310] 서열 번호: 82에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및
- [0311] 서열 번호: 83에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 갖는 중쇄 가변 영역, 그리고
- [0312] 서열 번호: 84에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1,
- [0313] 서열 번호: 85에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및
- [0314] 서열 번호: 86에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖거나;
- [0315] 서열 번호: 87에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1,
- [0316] 서열 번호: 88에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및
- [0317] 서열 번호: 89에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 갖는 중쇄 가변 영역, 그리고
- [0318] 서열 번호: 90에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1,
- [0319] 서열 번호: 91에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및
- [0320] 서열 번호: 92에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖거나;

- [0321] 서열 번호: 93에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1,
- [0322] 서열 번호: 94에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및
- [0323] 서열 번호: 95에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 갖는 중쇄 가변 영역, 그리고
- [0324] 서열 번호: 96에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1,
- [0325] 서열 번호: 97에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및
- [0326] 서열 번호: 98에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖거나;
- [0327] 서열 번호: 99에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1,
- [0328] 서열 번호: 100에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및
- [0329] 서열 번호: 101에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 갖는 중쇄 가변 영역, 그리고
- [0330] 서열 번호: 102에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1,
- [0331] 서열 번호: 103에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및
- [0332] 서열 번호: 104에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖거나;
- [0333] 서열 번호: 105에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1,
- [0334] 서열 번호: 106에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및
- [0335] 서열 번호: 107에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 갖는 중쇄 가변 영역, 그리고
- [0336] 서열 번호: 108에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1,
- [0337] 서열 번호: 109에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및
- [0338] 서열 번호: 110에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖거나;
- [0339] 서열 번호: 111에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1,
- [0340] 서열 번호: 112에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및
- [0341] 서열 번호: 113에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 갖는 중쇄 가변 영역, 그리고
- [0342] 서열 번호: 114에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1,
- [0343] 서열 번호: 115에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및
- [0344] 서열 번호: 116에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖거나;
- [0345] 서열 번호: 117에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1,
- [0346] 서열 번호: 118에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및
- [0347] 서열 번호: 119에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 갖는 중쇄 가변 영역, 그리고
- [0348] 서열 번호: 120에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1,
- [0349] 서열 번호: 121에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및
- [0350] 서열 번호: 122에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖거나;
- [0351] 서열 번호: 123에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1,
- [0352] 서열 번호: 124에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및
- [0353] 서열 번호: 125에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 갖는 중쇄 가변 영역, 그리고
- [0354] 서열 번호: 126에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1,
- [0355] 서열 번호: 127에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및
- [0356] 서열 번호: 128에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖거나;

- [0357] 서열 번호: 129에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1,
- [0358] 서열 번호: 130에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및
- [0359] 서열 번호: 131에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 갖는 중쇄 가변 영역, 그리고
- [0360] 서열 번호: 132에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1,
- [0361] 서열 번호: 133에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및
- [0362] 서열 번호: 134에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖거나;
- [0363] 서열 번호: 135에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1,
- [0364] 서열 번호: 136에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및
- [0365] 서열 번호: 137에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 갖는 중쇄 가변 영역, 그리고
- [0366] 서열 번호: 138에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1,
- [0367] 서열 번호: 139에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및
- [0368] 서열 번호: 140에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖거나;
- [0369] 서열 번호: 141에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1,
- [0370] 서열 번호: 142에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및
- [0371] 서열 번호: 143에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 갖는 중쇄 가변 영역, 그리고
- [0372] 서열 번호: 144에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1,
- [0373] 서열 번호: 145에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및
- [0374] 서열 번호: 146에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖거나;
- [0375] 서열 번호: 147에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1,
- [0376] 서열 번호: 148에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및
- [0377] 서열 번호: 149에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 갖는 중쇄 가변 영역, 그리고
- [0378] 서열 번호: 150에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1,
- [0379] 서열 번호: 151에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및
- [0380] 서열 번호: 152에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖거나;
- [0381] 서열 번호: 153에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1,
- [0382] 서열 번호: 154에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및
- [0383] 서열 번호: 155에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 갖는 중쇄 가변 영역, 그리고
- [0384] 서열 번호: 156에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1,
- [0385] 서열 번호: 157에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및
- [0386] 서열 번호: 158에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖거나;
- [0387] 서열 번호: 159에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1,
- [0388] 서열 번호: 160에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및
- [0389] 서열 번호: 161에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 갖는 중쇄 가변 영역, 그리고
- [0390] 서열 번호: 162에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1,
- [0391] 서열 번호: 163에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및
- [0392] 서열 번호: 164에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖거나;

- [0393] 서열 번호: 165에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1,
- [0394] 서열 번호: 166에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및
- [0395] 서열 번호: 167에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 갖는 중쇄 가변 영역, 그리고
- [0396] 서열 번호: 168에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1,
- [0397] 서열 번호: 169에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및
- [0398] 서열 번호: 170에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖거나;
- [0399] 서열 번호: 171에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1,
- [0400] 서열 번호: 172에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및
- [0401] 서열 번호: 173에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 갖는 중쇄 가변 영역, 그리고
- [0402] 서열 번호: 174에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1,
- [0403] 서열 번호: 175에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및
- [0404] 서열 번호: 176에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖거나;
- [0405] 서열 번호: 177에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1,
- [0406] 서열 번호: 178에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및
- [0407] 서열 번호: 179에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 갖는 중쇄 가변 영역, 그리고
- [0408] 서열 번호: 180에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1,
- [0409] 서열 번호: 181에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및
- [0410] 서열 번호: 182에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖거나;
- [0411] 서열 번호: 183에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1,
- [0412] 서열 번호: 184에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및
- [0413] 서열 번호: 185에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 갖는 중쇄 가변 영역, 그리고
- [0414] 서열 번호: 186에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1,
- [0415] 서열 번호: 187에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및
- [0416] 서열 번호: 188에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖거나;
- [0417] 서열 번호: 189에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1,
- [0418] 서열 번호: 190에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및
- [0419] 서열 번호: 191에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 갖는 중쇄 가변 영역, 그리고
- [0420] 서열 번호: 192에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1,
- [0421] 서열 번호: 193에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및
- [0422] 서열 번호: 194에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖거나;
- [0423] 서열 번호: 195에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR1,
- [0424] 서열 번호: 196에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR2 및
- [0425] 서열 번호: 197에 기재된 아미노산 서열을 갖는 중쇄 CDR3을 갖는 중쇄 가변 영역, 그리고
- [0426] 서열 번호: 198에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR1,
- [0427] 서열 번호: 199에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR2 및
- [0428] 서열 번호: 200에 기재된 아미노산 서열을 갖는 경쇄 CDR3을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖거나;

역의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 항체 또는 그 항원 결합성 단편;

[0453] (r) 서열 번호: 73의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호: 74의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 항체 또는 그 항원 결합성 단편;

[0454] (s) 서열 번호: 75의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호: 76의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 항체 또는 그 항원 결합성 단편;

[0455] (t) 서열 번호: 77의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호: 78의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 항체 또는 그 항원 결합성 단편;

[0456] (u) 서열 번호: 79의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호: 80의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 갖는 항체 또는 그 항원 결합성 단편; 또는

[0457] (xiv) 상기 (xii) (a) 내지 (u)의 각 항체와 HER2{예를 들어 HER2의 세포 외 도메인의 일부(아미노산 번호 603 내지 622의 영역)로 이루어지는 웹티드 또는 LN229 세포에 발현된 HER2}의 결합에 관하여 경합하는 항체 또는 그 항원 결합성 단편일 수 있다.

[0458] 상기 (xi) 내지 (xiv)의 항체 또는 그 항원 결합성 단편에는, 당업자라면 명백한 바와 같이, 후술하는 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편의 설명 등을 적용할 수 있다.

[0459] 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편은, 비암세포 상에 발현하는 HER2에 대해서보다도, 암세포 상에 발현하는 HER2에 대하여 강한 결합 친화성(또는 반응성)을 갖는 단리된 모노클로날 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편이며, 보다 바람직하게는, 비암세포 상에 발현하는 HER2에는 유의미하게는 반응하지 않고, 암세포 상에 발현하는 HER2에 대하여 특이적으로 반응할 수 있는, 단리된 모노클로날 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편이며,

[0460] 상기 (i) 내지 (xiv) 중 어느 1 이상을 충족하는, 항체 또는 그 항원 결합성 단편일 수 있다.

[0461] 이 양태에서는, 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편은, 상기 (i) 또는 (ii) 중 어느 1 이상의 프로파일을 갖는 것이어도 된다. 또한, 구체적으로는, 상기 (i)만, 상기 (ii)만 또는 상기 (i) 및 (ii)의 프로파일을 갖는 것이어도 된다.

[0462] 이 양태에서는, 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편은, 상기 (v), (vi), (ix), (xi), (xii), (xiii) 및 (xiv)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상과 상기 (i)을 충족할 수 있다. 이 양태에서는, 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편은, 상기 (v), (vi), (ix), (x), (xi), (xii), (xiii) 및 (xiv)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상과 상기 (ii)를 충족할 수 있다. 이 양태에서는, 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편은, 상기 (v), (vi), (ix), (x), (xi), (xii), (xiii) 및 (xiv)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상과 상기 (i) 및 (ii)를 충족할 수 있다. 이들의 항체 또는 그 항원 결합성 단편은, 암세포에 대하여 비암세포에 대해서보다도 강한 결합 친화성(또는 반응성)을 가지고 결합할 수 있다. 이들의 항체 또는 그 항원 결합성 단편은, 바람직하게는 비암세포 상에 발현하는 HER2에는 유의미하게는 반응하지 않고, 암세포 상에 발현하는 HER2에 대하여 특이적으로 반응할 수 있다.

[0463] 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편은, 상기 (i) 내지 (xiv) 중 어느 1 이상을 충족하는, 항체 또는 그 항원 결합성 단편일 수 있다.

[0464] 이 양태에서는, 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편은, 상기 (i) 및 (ii) 중 어느 1 이상의 프로파일을 갖는 것이어도 된다. 더욱, 구체적으로는, 상기 (i)만, 상기 (ii)만 또는 상기 (i) 및 (ii)의 프로파일을 갖는 것이어도 된다. 이들의 항체 또는 그 항원 결합성 단편은, 암세포에 대하여 비암세포에 대해서보다도 강한 결합 친화성(또는 반응성)을 가지고 결합할 수 있다. 이들의 항체 또는 그 항원 결합성 단편은, 바람직하게는 비암세포 상에 발현하는 HER2에는 유의미하게는 반응하지 않고, 암세포 상에 발현하는 HER2에 대하여 특이적으로 반응할 수 있다.

[0465] 이 양태에서는, 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편은, 상기 (v), (vi), (ix), (xi), (xii), (xiii) 및 (xiv)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상과 상기 (i)을 충족할 수 있다. 이 양태에서는, 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편은, 상기 (v), (vi), (ix), (x), (xi), (xii), (xiii) 및 (xiv)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상과 상기 (ii)를 충족할 수 있다. 이 양태에서는, 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편은, 상기 (v), (vi), (ix), (x), (xi), (xii), (xiii) 및 (xiv)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상과 상기 (i) 및 (ii)를 충족할 수 있다.

- [0466] 본 발명의 항체는, 항체 의존성 세포 장애(ADCC) 활성을 및/또는 보체 의존성 세포 장애(CDC) 활성을 가질 수 있다. ADCC 활성이란, 표적 세포의 세포 표면 항원에 본 발명의 항체가 결합했을 때, 그 Fc 부분에 Fc γ 수용체 보유 세포(이펙터 세포)가 Fc γ 수용체를 개재하여 결합하고, 표적 세포에 장애를 부여하는 활성을 의미한다.
- [0467] ADCC 활성은, HER2를 발현하고 있는 표적 세포(암세포, 예를 들어 LN229 세포나 SK-BR-3 세포)와 이펙터 세포와 본 발명의 항체를 혼합하고, ADCC의 정도를 측정함으로써 평가할 수 있다. 이펙터 세포로서는, 예를 들어 마우스 비장 세포, 인간 말초혈이나 골수로부터 분리한 단핵구를 이용할 수 있다. 표적 세포로서는, 예를 들어 HER2 양성 유방암 세포를 사용할 수 있다. 표적 세포를 미리 ^{51}Cr 등으로 표지하고, 여기에 본 발명의 항체를 더하여 인큐베이션하고, 그 후 표적 세포에 대하여 적절한 비의 이펙터 세포(이펙터 세포는 활성화되어 있어도 된다)를 더하여 인큐베이션을 행한다. 인큐베이션 후, 상청을 채취하고, 상청 중의 상기 표지를 카운트함으로써 측정하는 것이 가능하다. CDC 활성이란, 보체계에 의한 세포 장애 활성을 의미한다. CDC 활성은, ADCC 활성의 시험에 있어서, 이펙터 세포 대신에 보체를 사용함으로써 측정할 수 있다.
- [0468] 본 발명의 항체는, Fc 영역에 1 이상의 N-결합형 당쇄가 결합하고, 해당 N-결합형 당쇄의 환원 말단의 N-아세틸글루코사민에 푸코오스가 결합하지 않은 항체이어도 된다. 예를 들어 IgG 항체의 Fc 영역에는, N-결합형 당쇄의 결합 부위가 2군데 존재하고, 이 부위에 복합형 당쇄가 결합하고 있다. N-결합형 당쇄란, Asn-X-Ser/Thr 서열의 Asn에 결합하는 당쇄를 말하고, 공통된 구조 Man3GlcNAc2-Asn을 갖는다. 비환원 말단의 2개의 만노오스(Man)에 결합하는 당쇄의 종류에 따라, 고만노오스형, 혼성형 및 복합형 등으로 분류된다. N-결합형 당쇄의 환원 말단의 N-아세틸글루코사민(GlcNAc)에는 푸코오스가 결합할 수 있지만, 이 푸코오스가 결합 하지 않은 경우, 결합되어 있는 경우와 비교하여 ADCC 활성이 현저하게 상승한다는 것이 알려져 있다. 이것은, 예를 들어 국제공개 제2002/031140호 팜플릿에 기재되어 있어, 그 개시는 전체적으로 참조에 의해 본 명세서에 포함된다. ADCC 활성이 현저하게 향상됨으로써 항체를 의약으로서 사용하는 경우에 투여량을 적게 할 수 있으므로, 부작용을 경감시키는 것이 가능함과 함께, 치료비도 저감시킬 수 있다. ADCC 활성을 높이기 위해서는, 항체의 정상 영역에 사용하는 인간의 항체의 서브타입을 IgG1로 할 수 있다.
- [0469] <항체-약물 복합체>
- [0470] 본 발명에 따르면, 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합 프래그먼트와 약물과의 복합체(항체-약물 복합체;ADC)가 제공된다. 본 발명의 ADC에서는, 항체 또는 그 항원 결합 프래그먼트와 약물(예를 들어 세포를 상해하는 특성을 갖는 성분이며, 예를 들어 세포 상해제이다)과는 링커를 개재하여 연결할 수 있다. 본 발명의 ADC에서는, 세포 상해제로서는, 화학 요법제(예를 들어 시판하고 있는 항암제 등의 항암제, 예를 들어 아우리스타틴(아우리스타틴 E, 아우리스타틴 F 폐닐렌디아민(AFP), 모노메틸아우리스타틴 E, 모노메틸아우리스타틴 F와 그들의 유도체), 메이탄시노이드 DM1 및 DM4와 그들의 유도체), 캄토테신(SN-38, 토포테칸 및 엑사데칸과 그들의 유도체), DNA 부구 결합제(엔다이인, 렉시트롭신, 듀오카마이신과 그들의 유도체), 탁산(파클리탁셀 및 도세탁셀과 그들의 유도체), 폴리케타이드(디스크오더몰라이드(discodeermolide)와 그의 유도체), 안트라퀴논계(미톡산트론과 그의 유도체), 벤조디아제핀(피롤로 벤조디아제핀, 인돌리노벤조디아제핀 및 옥사졸리디노벤조디아제핀과 그들의 유도체), 빈카알칼로이드(빈크리스틴, 빈블라스틴, 빈데신 및 비노렐빈과 그들의 유도체), 독소루비신류(독소루비신, 모르폴리노-독소루비신 및 시아노모르폴리노-독소루비신과 그들의 유도체), 강심 배당체(디기톡신이나 그의 유도체), 칼리케아마이신(calicheamicin), 에포탈론, 크립토피신(cryptophycin), 세마도틴, 세마도틴, 리족신, 네트롭신, 콤브레타스타틴, 엘류테로빈, 에토포시드, T67(투라릭) 및 노코다졸), 방사성 동위체(예를 들어 ^{32}P , ^{60}C , ^{90}Y , ^{111}In , ^{131}I , ^{125}I , ^{153}Sm , ^{186}Re , ^{188}Re 및 ^{212}Bi) 및 독소(예를 들어 디프테리아톡신 A, 슈도모나스엔도톡신, 리신, 사포린 등)를 들 수 있고, 본 발명의 ADC에 있어서의 세포 상해제로서 사용할 수 있다. 세포 상해제는 모두 암의 처치에 사용되는 것을 사용할 수 있다.
- [0471] 항체는, 암세포 내에 인터널라이즈하는 항체인 것이 바람직한데, 인터널라이즈하지 않는 항체이어도 사용할 수 있다. 암 주변 조직에 항암제를 송달하기만 하면, 바이스탠더 효과에 의해 암을 살상할 수 있기 때문이다.
- [0472] 본 발명의 어느 양태에서는, 링커는 비개열성 링커 또는 개열성 링커일 수 있다. 항체와 링커의 결합은, 예를 들어 항체의 술프히드릴기에 말레이미드기를 개재하여 연결할 수 있다. 링커에는 필요에 따라 폴리에틸렌글리콜블록이 포함되어 있어도 된다.
- [0473] 예를 들어 개열성 링커로서는, 발린-시트룰린(Val-Cit) 및 폐닐알라닌-리신(Phe-lys) 링커 등의 웨პ티드 링커나, pH 의존적으로 개열하는 히드라존 링커를 들 수 있다. 개열성 링커로서는 또한, 카르바메이트 결합 또는 에스테르 결합을 포함하는 링커를 들 수 있고, 이것들은 효소적으로 세포 내에서 분해될 수 있다. 이들의 링커는

조합하여 사용해도 된다.

[0474] 본 발명의 어느 양태에서는, 밀레이미드기-PEG-Val-Cit에 의해 항체와 세포 상해제를 연결할 수 있다. 본 발명의 어느 양태에서는, 본원 실시예에서 사용한 링커(예를 들어 밀레이미드기-PEG-Val-Cit-PABA-세포 상해제)를 사용할 수 있다.

[0475] 또한, 링커와 세포 상해제 사이에는, 스페이서를 개재시켜도 된다.

[0476] <본 발명의 항체 제조 방법>

[0477] 본 발명의 항체는, (i) 서열 번호: 31 내지 37의 아미노산 서열(예를 들어 서열 번호: 31 내지 36의 아미노산 서열)로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 1 이상의 아미노산 서열을 포함하는 웨티드를 면역원으로서 동물에 투여함으로써 얻어질 수 있다. 어떤 양태에서는, 본 발명의 항체는, 서열 번호: 31의 아미노산 서열로 이루어지는 웨티드를 면역원으로서 동물에 투여함으로써 얻어질 수 있다. 어떤 양태에서는, 본 발명의 항체는, 서열 번호: 32의 아미노산 서열로 이루어지는 웨티드를 면역원으로서 동물에 투여함으로써 얻어질 수 있다. 어떤 양태에서는, 본 발명의 항체는, 서열 번호: 33의 아미노산 서열로 이루어지는 웨티드를 면역원으로서 동물에 투여함으로써 얻어질 수 있다. 어떤 양태에서는, 본 발명의 항체는, 서열 번호: 34의 아미노산 서열로 이루어지는 웨티드를 면역원으로서 동물에 투여함으로써 얻어질 수 있다. 어떤 양태에서는, 본 발명의 항체는, 서열 번호: 35의 아미노산 서열로 이루어지는 웨티드를 면역원으로서 동물에 투여함으로써 얻어질 수 있다. 어떤 양태에서는, 본 발명의 항체는, 서열 번호: 36의 아미노산 서열로 이루어지는 웨티드를 면역원으로서 동물에 투여함으로써 얻어질 수 있다. 그리고 또한, 본 발명의 항체는, 서열 번호: 37의 아미노산 서열로 이루어지는 웨티드를 면역원으로서 동물에 투여함으로써 얻어질 수 있다. 웨티드는, 합성 웨티드일 수 있다.

[0478] 본 발명의 항체는 또한, HER2ec 등의 HER2의 세포 외 도메인 부분을 면역원으로서 동물에 투여함으로써 얻어질 수 있다. 본 발명의 항체는 또한, 파지 디스플레이 등의 당업자에게 주지의 방법에 의해서도 얻어질 수 있다. HER2의 세포 외 도메인 부분은, 합성 웨티드일 수 있다. HER2의 세포 외 도메인 부분은, 세포, 예를 들어 비암 세포 또는 암세포, 예를 들어 암세포주(예를 들어 LN229 세포)에 발현시킨 것일 수 있다.

[0479] 동물에 대한 면역원의 면역은, 당업자가 주지의 방법에 의해 행할 수 있다. HER2 또는 그 부분 웨티드에 대한 항체가 생산되었는지의 여부는, 예를 들어 면역된 동물로부터 얻어지는 체액(예를 들어 혈액, 혈장 또는 혈청) 또는 면역 세포(예를 들어 비장 세포)를 사용하여 확인할 수 있다. 모노클로날 항체는, 당업자가, 하이브리도 마법 등의 주지의 방법에 의해 제작할 수 있다. 하이브리도마는, 당업자에게 주지의 방법에 의해 제작될 수 있다. 제작 후, 하이브리도마를 한의 희석법에 의해 단일 클론으로 한다. 모노클로날 항체는, 하이브리도마 상청으로 분비될 수 있다. 모노클로날 항체가, 목적으로 하는 결합 특성을 갖는 것인지는, 당업자라면 결합 어세이(결합 시험)에 의해 확인할 수 있다.

[0480] 예를 들어 항체가, 암세포에 대하여 비암세포에 대해서보다도 강한 결합 친화성을 가지고 결합하는지 여부, 즉, 비암세포 상에 발현하는 HER2에는 유의미하게는 반응하지 않고, 암세포 상에 발현하는 HER2에 대하여 특이적으로 반응할 수 있는지 여부는, 당업자라면 용이하게 시험할 수 있다. 시험은, 바람직하게는 시험관 내의 시험일 수 있다. 시험은, 예를 들어 암세포로서 암세포주, 특히 HER2 양성의 암세포주(예를 들어 SK-BR-3 세포)를 사용할 수 있다. 시험은 또한, 예를 들어 비암세포로서, 비암세포주 또는 정상 세포주, 특히 HER2 양성의 비암세포주 또는 정상 세포주(예를 들어 HaCaT 세포)를 사용할 수 있다. 예를 들어 세포를 단일 세포화하고, 플로 사이토메트리에 의해, 표지 항체와의 상호 작용을 분석함으로써, 암세포에 대하여 비암세포에 대해서보다도 강한 결합 친화성을 가지고 결합하는지 여부를 결정할 수 있다. 표지는, 형광 표지 등의 당업자에게 주지의 표지를 사용할 수 있다. 또한, HER2 발현하는 암세포에 대한 결합 반응성(반응한 항체량)은 1.5배 이상, 2배 이상, 3배 이상, 4배 이상, 5배 이상, 6배 이상, 7배 이상, 8배 이상, 9배 이상, 10배 이상, 100배 이상, 1,000배 이상, 10,000배 이상 또는 100,000배 이상, HER2를 발현하는 정상 세포에 대한 결합 반응성보다도 강한 것일 수 있다. 결합 반응성의 강약은, 통계학적으로 유의미한 차이일 수 있다(예를 들어 $p<0.05$, $p<0.01$, $p<0.005$ 또는 $p<0.0001$). 암세포에 대한 결합 반응성은, 예를 들어 플로 사이토메트리를 사용하여 평가할 수 있다. 결합 친화성이나 반응성을 플로 사이토메트리에 의해 결정하는 경우에는, 예를 들어 피크값을 비교할 수 있다. 항체가, 비암세포(예를 들어 정상 세포)에 대하여 유의미한 결합을 나타내지 않는 것은, 항체가 비암세포주(예를 들어 정상 세포주, 특히 HER2 양성의 비암세포주 또는 정상 세포주(예를 들어 HaCaT 세포))에 대하여 유의미한 결합을 나타내는지의 여부를 시험함으로써 결정할 수 있다.

[0481] 예를 들어 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편이 상기 (i)을 충족하는지 여부는, 하이브리도마 상청과 서

열 번호: 31 내지 37의 아미노산 서열(예를 들어 서열 번호: 31 내지 36의 아미노산 서열)로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 것의 아미노산 서열을 포함하는 웨티드 각각이 결합하는지를 어세이에 의해 시험할 수 있다. 예를 들어 웨티드를 통상의 방법에 의해 고상화하고, 이에 대해 하이브리도마 상청 중의 항체가 결합하는지를 어세이하고, 하이브리도마가 생산하는 항체를 특이적으로 반응하는 표지 2차 항체를 사용하여 검출할 수 있다. 표면 플라스몬 공명(SPR)을 사용하여 검출해도 된다. 마찬가지로, 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편이 상기 (ii)를 충족하는지 여부는, 하이브리도마 상청 중의 항체와 서열 번호: 2에 기재된 HER2의 세포 외 도메인의 일부(아미노산 번호 603 내지 622의 영역)로 이루어지는 웨티드에 있어서 W614A, K615A 및 F616A로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상의 아미노산 변이를 갖는 웨티드(예를 들어 W614A로 이루어지는 점 변이를 갖는 HER2의 세포 외 도메인의 변이체; 또는 K615A와 F616A의 2개의 점 변이로 이루어지는 변이를 갖는 HER2의 세포 외 도메인의 변이체; 또는 K615A로 이루어지는 점 변이를 갖는 HER2의 세포 외 도메인의 변이체, 또는 F616A로 이루어지는 점 변이를 갖는 HER2의 세포 외 도메인의 변이체, 또는 W614A와 F616A의 2개의 점 변이로 이루어지는 변이를 갖는 HER2의 세포 외 도메인의 변이체)가 결합하는지를 어세이에 의해 시험하는 것과, 하이브리도마 상청 중의 항체와 서열 번호 3에 기재된 HER2의 세포 외 도메인으로 이루어지는 웨티드가 결합하는지를 어세이에 의해 시험함으로써 결정할 수 있다. 예를 들어 표면 플라스몬 공명(SPR)을 사용하면 결합 해리 상수(K_D)를 구할 수 있고, K_D 의 크기를 지표로 하여 상기 (ii)를 충족하는지 여부를 간단하게 결정할 수 있다. 따라서, 본 발명에 따르면, 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 선택 또는 동정하는 방법이며, 항체 또는 그 항원 결합성 단편군, 예를 들어 HER2 또는 그 단편에 결합하는 항체 또는 그 항원 결합성 단편군으로부터 상기 (i)을 충족하는 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 선택 또는 동정하는 것을 포함하는 방법이 제공될 수 있다. 본 발명에 따르면 또한, 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 선택 또는 동정하는 방법이며, 항체 또는 그 항원 결합성 단편군, 예를 들어 HER2 또는 그 단편에 결합하는 항체 또는 그 항원 결합성 단편군으로부터 상기 (ii)를 충족하는 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 선택 또는 동정하는 것을 포함하는 방법이 제공될 수 있다. 이들 방법은, 이들 방법에 의해 선택 또는 동정된 항체 또는 그 항원 결합성 단편군으로부터 비암세포 상에 발현하는 HER2에 대해서 보다도, 암세포 상에 발현하는 HER2에 대하여 강한 결합 반응성을 갖는 항체 또는 그 항원 결합성 단편, 즉, 비암세포 상에 발현하는 HER2에는 유의미하게는 반응하지 않고, 암세포 상에 발현하는 HER2에 대하여 특이적으로 반응할 수 있는 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 추가로 선택 또는 동정하는 것을 포함하고 있어도 된다. 또한, 상기에 있어서, HER2의 세포 외 도메인의 일부가 서열 번호: 2에 기재된 아미노산 서열의 아미노산 번호 603 내지 622의 영역인 경우에는, 당해 웨티드에 있어서 상기 점변이를 갖는 변이체를 사용하여 동일한 어세이에 의해 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 시험할 수 있다.

[0482]

항체가 HER2로의 결합에 관하여 경합하는 것 및 항체가 서로 유사한 결합 특성을 갖는 것은, 경합 어세이에 의해 검증할 수 있다. 어떤 항체와 항원(예를 들어 HER2나 그 단편)과의 결합에 있어서 경합하는 항체는, 당업자에게 주지의 경합 어세이 등에 의해 얻을 수 있다. 경합 어세이에서, 예를 들어 적어도 20%, 바람직하게는 적어도 20 내지 50%, 더욱 바람직하게는 적어도 50%, 보다 바람직하게는 60%, 보다 바람직하게는 70%, 보다 바람직하게는 80%, 특히 바람직하게는 90% 이상, 원하는 항체의 결합을 블로킹할 수 있으면, 동일한 항원에 대한 결합에 있어서 경합하는 항체로 할 수 있다. 경합하는 항체는, 교차 블로킹 어세이, 플로 사이토메트리, 형광 에너지 전이 측정법(FRET)이나 형광 미량 측정(FMAT(등록 상표)), 바람직하게는 경합 ELISA 어세이에 의해 확인할 수 있다. 교차 블로킹 어세이에서는, 항원을, 예를 들어 마이크로타이터 플레이트 상에 코팅하고, 여기에 후보가 되는 경합 항체 존재를 첨가하여 인큐ベ이트하고, 항원과 후보 항체의 결합을 형성시킨다. 그 후, 목적으로 하는 항체를 표지한 후에 추가로 웰에 첨가하여 인큐베이트하고, 세정하고, 원하는 항체의 결합량을 정량함으로써, 항체가 경합했는지의 여부를 판단할 수 있다. 경합하는 경우에는, 웰 중에 잔존하는 표지량이 적어질 것이다.

[0483]

일반적으로, 경합 어세이에 있어서, 항체 A가 항체 B와 항원과의 결합을 해리시킨다고 해서, 항체 B가 항체 A와 항원과의 결합을 해리시킨다고는 할 수 없다. 이것은, 항체 A가 항체 B보다도 매우 강한 결합을 항원에 대하여 나타내는 경우를 생각하면 용이하게 이해할 수 있다. 결합 특성이 가까운 항체를 얻기 위해서는, 항체 A가 항체 B와 항원과의 결합을 해리시키며, 또한 항체 B가 항체 A와 항원과의 결합을 해리시키는 것을 확인하면 되고, 본 명세서에서는, 이러한 경합 상태를 "항체 A와 항체 B가 항원과의 결합에 있어서 서로 경합한다"라고 한다.

[0484]

따라서, 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편이, 상기 (v), (vi), (ix) 및 (x) 중 어느 것을 충족하는지 여부는, 각각 상기 (iii), (iv), (vii), (viii) 및 (xiii) 중 어느 하나의 항체와 HER2 또는 그 단편(에피토프를 포함하는 웨티드 등)과의 결합에 관하여 경합하는지를 확인함으로써 결정할 수 있다. 따라서, 본 발명에 따르면, 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 선택 또는 동정하는 방법이며, HER2 또는 그 단편에 결합하는 항체 또

는 그 항원 결합성 단편군으로부터, 상기 (iii), (iv), (vii), (viii) 및 (xiii) 중 어느 하나의 항체와 HER2 또는 그 단편(에피토프를 포함하는 웨티드 등)과의 결합에 관하여 경합하는 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 선택 또는 동정하는 것을 포함하는 방법이 제공된다. 이 방법은, 이를 방법에 의해 선택 또는 동정된 항체 또는 그 항원 결합성 단편군으로부터 비암세포 상에 발현하는 HER2에 대해서보다도, 암세포 상에 발현하는 HER2에 대하여 강한 결합 반응성을 갖는 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 추가로 선택 또는 동정하는 것을 포함하고 있어도 된다. HER2의 단편으로서는, 서열 번호: 31 내지 37의 아미노산 서열(예를 들어 서열 번호: 31 내지 36의 아미노산 서열)로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 웨티드를 사용할 수 있다. HER2의 단편으로서는, HER2ec를 사용할 수 있다. HER2로서는, LN229 세포막 상에 발현된 HER2를 사용할 수 있다. 본 발명에 따르면, 이와 같이 하여, 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 취득할 수 있다.

[0485] 이와 같이 하여, 본 발명의 항체 결합 특성을 갖는 모노클로날 항체를 선택하여 얻을 수 있다. 얻어진 모노클로날 항체의 아미노산 서열은, 항체를 얻고 나서 결정할 수 있다. 예를 들어 모노클로날 항체를 생산하는 하이브리도마로부터 RNA를 추출하고, cDNA를 합성하여 면역 글로불린을 코드하는 cDNA의 서열을 결정함으로써, 얻어진 모노클로날 항체를 코드하는 유전자의 염기 서열을 결정할 수 있다. 염기 서열로부터는, 모노클로날 항체의 아미노산 서열을 결정할 수 있다. 모노클로날 항체의 아미노산 서열로부터는, 중쇄 CDR1 내지 3의 아미노산 서열 및 경쇄 CDR1 내지 3의 아미노산 서열을 추정할 수 있다. CDR의 추정에는, 예를 들어 Kabat의 번호 부여 시스템(Kabat E.A. et al., (1991) Sequences of proteins of immunological interest. NIH Publication 91-3242), Chothia(Al-lazikani et al., (1997) J. Mol. Biol. 273: 927-948), Aho, IMGT, CCG 등, 또는 이것들 각 방법의 조합에 의해 행할 수 있다. 또한, 번호 부여 시스템에 의해서는 추정되는 CDR 영역이 변할 수 있다는 것도 주지의 사실이다. 이와 같이 하여, 중쇄 CDR1 내지 3의 아미노산 서열 및 경쇄 CDR1 내지 3의 아미노산 서열을 갖는 항체를 설계하거나 또는 제작할 수 있다.

[0486] 항체의 항원 결합성 단편은, 당업자에게 주지의 방법에 의해 제작할 수 있다. 예를 들어 Fab 단편은, 항체를 파파인에 의해 소화함으로써 제작할 수 있다. 예를 들어 F(ab')₂는, 항체를 웨신에 의해 소화함으로써 제작할 수 있다. 예를 들어 Fab'은, F(ab')₂를 환원제로 처리함으로써 제작할 수 있다. 예를 들어 scFv는, 여러 가지 방법으로 구축할 수 있다. 예를 들어 중쇄 가변 영역의 C 말단을 경쇄 가변 영역의 N 말단에 연결할 수 있다. 통상, 링커(예를 들어 (GGGGS)₄, 서열 번호: 38)를 중쇄 가변 영역과 경쇄 가변 영역 사이에서 배치한다. 그러나, 쇄가 연결될 수 있는 순서는, 반대로 할 수 있고, 경쇄 가변 영역의 C 말단을 중쇄 가변 영역의 N 말단에 연결할 수 있다. scFv의 검출 또는 정제를 용이하게 하는 태그(예를 들어 Myc 태그, His 태그 또는 FLAG 태그)가 포함될 수 있다.

[0487] 본 발명에 따르면, 항체 또는 그 항원 결합성 단편의 제조 방법이 제공된다. 본 발명의 제조 방법은, HER2의 웨티드(예를 들어 서열 번호: 31 내지 37의 아미노산 서열 중 어느 하나로 이루어지는 웨티드, 예를 들어 서열 번호: 31 내지 36의 아미노산 서열로 이루어지는 웨티드, 예를 들어 서열 번호: 31에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 웨티드, 예를 들어 서열 번호: 32에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 웨티드, 예를 들어 서열 번호: 33에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 웨티드, 예를 들어 서열 번호: 34에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 웨티드, 예를 들어 서열 번호: 35에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 웨티드, 예를 들어 서열 번호 37에 기재된 아미노산 서열로 이루어지는 웨티드) 또는 암세포에 발현시킨 HER2(예를 들어 HER2의 세포 외 도메인)를 면역원으로서 동물에 투여하는 것을 포함할 수 있다. 본 발명의 제조 방법은 또한, 얻어진 항체가, 암세포에 발현하는 HER2에 대하여 비암세포에 발현하는 HER2보다도 강한 반응성을 나타내는 것을 시험(또는 확인)하는 것을 포함할 수 있다. 본 발명의 제조 방법은 또한, 비암세포 상에 발현하는 HER2에는 유의미하게는 반응하지 않고, 암세포 상에 발현하는 HER2에 대하여 특이적으로 반응할 수 있는 것을 시험(또는 확인)하는 것을 포함할 수 있다. 본 발명의 제조 방법은 또한, 얻어진 항체가, 본 발명의 항체인(본 발명의 항체 결합 특성을 갖는) 것을 시험(또는 확인)하는 것을 포함할 수 있다. 얻어진 항체가, 암세포에 발현하는 HER2에 대하여 비암세포에 발현하는 HER2보다도 강한 반응성을 나타내는 것, 비암세포 상에 발현하는 HER2에는 유의미하게는 반응하지 않고, 암세포 상에 발현하는 HER2에 대하여 특이적으로 반응할 수 있는 것 및/또는, 본 발명의 항체인(본 발명의 항체 결합 특성을 갖는) 것을 확인한다면, 당해 항체를 선택할 수 있다. 항체는, 항체를 코드하는 핵산을 포함하는 재조합 항체 생산 세포(예를 들어 CHO 세포 등)를 사용하여 생산시킬 수 있다. 본 발명의 제조 방법에서는, 필요한 경우에는, 생산된 항체를 정제할 수 있다.

[0488] 본 발명에 따르면, 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편을 선택 또는 동정하는 방법이며, HER2(예를 들어 LN229

세포에 발현된 HER2, 서열 번호: 31 내지 37의 아미노산 서열 중 어느 하나로 이루어지는 웨티드, 예를 들어 서열 번호: 31 내지 36의 아미노산 서열로 이루어지는 웨티드)에 결합하는 항체군 또는 그 항원 결합성 단편군으로부터, 비암세포 상에 발현하는 HER2에는 유의미하게는 반응하지 않고, 암세포 상에 발현하는 HER2에 대하여 특이적인 반응성을 갖는 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 선택 또는 동정하는 것을 포함하는 방법이 제공된다. 어떤 양태에서는, HER2 또는 그 단편에 결합하는 항체 또는 그 항원 결합성 단편군은, LN229 세포에 의해 생산된 HER2ec 단백질에 결합할 수 있다. 어떤 양태에서는, HER2 또는 그 단편에 결합하는 항체 또는 그 항원 결합성 단편군은, 서열 번호: 31 내지 37의 아미노산 서열(예를 들어 서열 번호: 31 내지 36의 아미노산 서열) 중 어느 하나로 이루어지는 웨티드에 결합할 수 있다.

[0489] 본 발명에 따르면, 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편을 선택 또는 동정하는 방법이며, 상기의 어느 하나의 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편으로부터, 비암세포 상에 발현하는 HER2에는 유의미하게는 반응하지 않고, 암세포주(예를 들어 LN229 세포) 상에 발현되는 HER2에 대하여 특이적인 반응성을 갖는 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편을 선택 또는 동정하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.

[0490] 예를 들어 본 발명에 따르면, 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편을 선택 또는 동정하는 방법이며, LN229 세포에 의해 생산된 HER2ec 단백질에 결합할 수 있는 항체군 또는 그 항원 결합성 단편군으로부터, 비암세포 상에 발현하는 HER2에는 유의미하게는 반응하지 않고, 암세포 상에 발현하는 HER2에 대하여 특이적인 반응성을 갖는 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 선택 또는 동정하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.

[0491] 본 발명에 따르면 또한, 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편을 선택 또는 동정하는 방법이며, 서열번호: 31 내지 37의 아미노산 서열(예를 들어 서열 번호: 31 내지 36의 아미노산 서열) 중 어느 하나로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 것의 아미노산 서열을 포함하는 웨티드에 결합 할 수 있는 항체군 또는 그 항원 결합성 단편군으로부터, 비암세포 상에 발현하는 HER2에는 유의미하게는 반응하지 않고, 암세포 상에 발현하는 HER2에 대하여 특이적인 반응성을 갖는 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 선택 또는 동정하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.

[0492] 본 발명에 따르면 또한, 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편을 선택 또는 동정하는 방법이며, 서열번호: 2에 기재된 HER2의 세포 외 도메인의 일부(아미노산 번호 603 내지 622의 영역)로 이루어지는 웨티드에 있어서 W614A, K615A 및 F616A로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상의 아미노산 변이를 갖는 HER2의 세포 외 도메인의 변이체에 대해서보다도, 서열 번호: 2에 기재된 HER2의 세포 외 도메인의 일부(아미노산 번호 603 내지 622의 영역)로 이루어지는 웨티드에 대하여 강한 결합 친화성(또는 반응성)을 갖는 항체군 또는 그 항원 결합성 단편군으로부터, 비암세포 상에 발현하는 HER2에는 유의미하게는 반응하지 않고, 암세포 상에 발현하는 HER2에 대하여 특이적인 반응성을 갖는 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 선택 또는 동정하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.

[0493] 본 발명에 따르면 또한, 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편을 선택 또는 동정하는 방법이며, 서열번호: 2에 기재된 HER2의 세포 외 도메인의 일부(아미노산 번호 603 내지 622의 영역)로 이루어지는 웨티드에 있어서 W614A로 이루어지는 점 변이를 갖는 웨티드 또는 K615A 또는 F616A로 이루어지는 점 변이를 갖는 웨티드에 대해서보다도, 서열 번호: 2에 기재된 HER2의 세포 외 도메인의 일부(아미노산 번호 603 내지 622의 영역)로 이루어지는 웨티드에 대하여 강한 반응성을 갖는 항체군 또는 그 항원 결합성 단편군으로부터, 비암세포 상에 발현하는 HER2에는 유의미하게는 반응하지 않고, 암세포 상에 발현하는 HER2에 대하여 특이적인 반응성을 갖는 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 선택 또는 동정하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.

[0494] 본 발명에 따르면 그리고 또한, 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편을 선택 또는 동정하는 방법이며, 서열번호: 2에 기재된 HER2의 세포 외 도메인의 일부(아미노산 번호 603 내지 622의 영역)로 이루어지는 웨티드에 있어서 F616A로 이루어지는 점 변이를 갖는 HER2의 세포 외 도메인의 변이체, W614A와 F616A의 2개의 점 변이로 이루어지는 변이를 갖는 웨티드에 대해서보다도, 서열 번호: 2에 기재된 HER2의 세포 외 도메인의 일부(아미노산 번호 603 내지 622의 영역)로 이루어지는 웨티드에 대하여 강한 반응성을 갖는 항체군 또는 그 항원 결합성 단편군으로부터, 비암세포 상에 발현하는 HER2에는 유의미하게는 반응하지 않고, 암세포 상에 발현하는 HER2에 대하여 특이적인 반응성을 갖는 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 선택 또는 동정하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.

[0495] 또한, 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편은, 상기 (iii), (iv) 및 (xii) 중 어느 하나와 적어도 1개의 CDR에 있어서, 치환, 부가, 삽입 및 결실로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 1 이상(예를 들어 수개)의 아미노산의 변이를 갖는 항체 또는 그 항원 결합성 단편군으로부터, 비암세포 상에 발현하는 HER2에는 유의미하게는 반응하지 않고, 암세포 상에 발현하는 HER2에 대하여 특이적인 반응성을 갖는 항체 또는 그 항원 결합성 단

편을 선택함으로써 얻어질 수 있다. 따라서, 본 발명에 따르면, 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 선택 또는 동정하는 방법이며, 상기 (iii), (iv) 및 (xii) 중 어느 하나와 적어도 1개의 CDR에 있어서, 치환, 부가, 삽입 및 결실로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 1 이상(예를 들어 수개)의 아미노산의 변이를 갖는 항체 또는 그 항원 결합성 단편군으로부터, 비암세포 상에 발현하는 HER2에는 유의미하게는 반응하지 않고, 암세포 상에 발현하는 HER2에 대하여 특이적인 반응성을 갖는 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 선택 또는 동정하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.

[0496] 또한, 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편은, 상기 (vii), (viii) 및 (xi) 중 어느 하나와 적어도 1개의 가변 영역에 있어서, 치환, 부가, 삽입 및 결실로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 1 이상(예를 들어 수개)의 아미노산의 변이를 갖는 항체 또는 그 항원 결합성 단편군으로부터, 비암세포 상에 발현하는 HER2에는 유의미하게는 반응하지 않고, 암세포 상에 발현하는 HER2에 대하여 특이적인 반응성을 갖는 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 선택함으로써 얻어질 수 있다. 따라서, 본 발명에 따르면, 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 선택 또는 동정하는 방법이며, 상기 (vii), (viii) 및 (xi) 중 어느 하나와 적어도 1개의 가변 영역에 있어서, 치환, 부가, 삽입 및 결실로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 1 이상(예를 들어 수개)의 아미노산의 변이를 갖는 항체 또는 그 항원 결합성 단편군으로부터, 비암세포 상에 발현하는 HER2에는 유의미하게는 반응하지 않고, 암세포 상에 발현하는 HER2에 대하여 특이적인 반응성을 갖는 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 선택 또는 동정하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.

[0497] 이와 같이 하여, 본 발명의 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편을 선택 또는 동정할 수 있다. 본 발명의 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편을 선택 또는 동정한 후에는, 이들을 코드하는 유전자를 항체 생산 세포(예를 들어 CHO 세포 등)에 도입하고, 항체 생산 세포로부터 이들의 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편을 회수할 수 있다. 본 발명의 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편은, 필요에 따라 인간화될 수 있다. 본 발명의 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편은 단리되며, 예를 들어 프로테인 A 또는 G 칼럼을 사용하여 단리될 수 있다. 나아가, 단리된 본 발명의 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편은, 약학적으로 허용 가능한 부형제와 혼합될 수 있다. 또는, 단리된 본 발명의 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편은, 약물(예를 들어 세포 상해제)과 콘쥬게이트될 수 있다. 이에 따라, 본 발명의 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편은, HER2를 발현하는 암세포에 약물을 표적화 할 수 있게 된다.

[0498] 본 발명에 따르면, 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편을 선택 또는 동정하는 방법이며,

[0499] HER2(예를 들어 LN229 세포에 발현된 HER2) 또는 그 단편에 결합할 수 있는 항체군 또는 항체의 항원 결합성 단편군으로부터, 비암세포 상에 발현하는 HER2에는 유의미하게는 반응하지 않고, 암세포 상에 발현하는 HER2에 대하여 특이적인 반응성을 갖는 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편을 선택 또는 동정하는 것을 포함하는, 방법이 제공될 수 있다.

[0500] 본 발명에 따르면 또한, 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편을 선택 또는 동정하는 방법이며,

[0501] HER2 또는 그 단편에 결합하는 항체군 또는 항체의 항원 결합성 단편군으로부터 하기 (i) 또는 (ii)로부터 선택되는 적어도 하나를 충족하는 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편을 선택 또는 동정하는 것을 포함하는 방법이 제공된다:

[0502] (i) 서열 번호: 31 내지 37의 아미노산 서열(예를 들어 서열 번호: 31 내지 36의 아미노산 서열)로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 것의 아미노산 서열을 포함하는 웨პ티드에 결합함; 또는

[0503] (ii) 서열 번호: 2에 기재된 HER2의 세포 외 도메인의 일부(아미노산 번호 603 내지 622의 영역)로 이루어지는 웨პ티드에 있어서 W614A, K615A 및 F616A로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상의 아미노산 변이를 갖는 HER2의 세포 외 도메인의 변이체에 대해서보다도, 서열 번호: 3에 기재된 HER2의 세포 외 도메인으로 이루어지는 웨პ티드에 대하여 강한 결합 친화성(또는 반응성)을 갖거나 또는

[0504] 서열 번호: 2에 기재된 HER2의 세포 외 도메인의 일부(아미노산 번호 603 내지 622의 영역)로 이루어지는 웨პ티드에 있어서 W614A로 이루어지는 점 변이를 갖는 웨პ티드, 또는 K615A 또는 F616A로 이루어지는 점 변이를 갖는 웨პ티드에 대해서보다도, 서열 번호: 3에 기재된 HER2의 세포 외 도메인으로 이루어지는 웨პ티드에 대하여 강한 반응성을 가짐.

[0505] 본 발명에 따르면 또한, 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편을 선택 또는 동정하는 방법이며,

[0506] 하기 (i) 또는 (ii)로부터 선택되는 적어도 하나를 충족하는 항체군 또는 항체의 항원 결합성 단편군으로부터,

HER2 또는 그 단편에 결합하는 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 선택 또는 동정하는 것을 포함하는 방법이 제공된다:

[0507] (i) 서열 번호: 31 내지 37의 아미노산 서열(예를 들어 서열 번호: 31 내지 36의 아미노산 서열)로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 웨티드에 결합함; 또는

[0508] (ii) 서열 번호: 2에 기재된 HER2의 세포 외 도메인의 일부(아미노산 번호 603 내지 622의 영역)로 이루어지는 웨티드에 있어서 W614A, K615A 및 F616A로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상의 아미노산 변이를 갖는 HER2의 세포 외 도메인의 변이체에 대해서보다도, 서열 번호: 3에 기재된 HER2의 세포 외 도메인으로 이루어지는 웨티드에 대하여 강한 결합 친화성(또는 반응성)을 갖거나 또는

[0509] 서열 번호: 2에 기재된 HER2의 세포 외 도메인의 일부(아미노산 번호 603 내지 622의 영역)로 이루어지는 웨티드에 있어서 W614A로 이루어지는 점 변이를 갖는 웨티드 또는 K615A 또는 F616A로 이루어지는 점 변이를 갖는 웨티드에 대해서보다도, 서열 번호: 3에 기재된 HER2의 세포 외 도메인으로 이루어지는 웨티드에 대하여 강한 반응성을 가짐.

[0510] 이들의 양태에 있어서, 본 발명은 얻어진 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편군으로부터, 비암세포 상에 발현하는 HER2에는 유의미하게는 반응하지 않고, 암세포 상에 발현하는 HER2에 대하여 특이적인 반응성을 갖는 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편을 선택 또는 동정하는 것을 더 포함하고 있어도 된다.

[0511] 본 발명에 따르면 또한,

[0512] 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편을 선택 또는 동정하는 방법이며,

[0513] 상기 (iii) 또는 (iv) 중 어느 하나와 적어도 1개의 CDR에 있어서, 치환, 부가, 삽입 및 결실로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 1 이상의 아미노산의 변이를 갖는 항체군 또는 항체의 항원 결합성 단편군으로부터, 비암세포 상에 발현하는 HER2에는 유의미하게는 반응하지 않고, 암세포 상에 발현하는 HER2에 대하여 특이적인 반응성을 갖는 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편을 선택 또는 동정하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.

[0514] 본 발명에 따르면 또한,

[0515] 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편을 선택 또는 동정하는 방법이며,

[0516] 상기 (vii) 또는 (viii) 중 어느 하나와 적어도 1개의 가변 영역에 있어서, 치환, 부가, 삽입 및 결실로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 1 이상의 아미노산의 변이를 갖는 항체군 또는 항체의 항원 결합성 단편군으로부터, 비암세포 상에 발현하는 HER2에는 유의미하게는 반응하지 않고, 암세포 상에 발현하는 HER2에 대하여 특이적인 반응성을 갖는 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편을 선택 또는 동정하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.

[0517] 본 발명에 따르면 또한,

[0518] 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편을 선택 또는 동정하는 방법이며,

[0519] 상기 (xii) 또는 (xiii) 중 어느 하나와 적어도 1개의 CDR 또는 가변 영역에 있어서, 치환, 부가, 삽입 및 결실로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 1 이상의 아미노산의 변이를 갖는 항체군 또는 항체의 항원 결합성 단편군으로부터, 비암세포 상에 발현하는 HER2에는 유의미하게는 반응하지 않고, 암세포 상에 발현하는 HER2에 대하여 특이적인 반응성을 갖는 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편을 선택 또는 동정하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.

[0520] 본 발명의 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편을 선택 또는 동정하는 방법은, 인간화된 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편, 또는 인간 항체 또는 인간 항체의 항체 결합성 단편을 선택 또는 동정하는 방법이어야 된다. 본 발명의 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편을 선택 또는 동정하는 방법은, 단리 및/또는 정제된 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편을 선택 또는 동정하는 방법이어야 된다.

[0521] 본 발명에 따르면, 상기의 본 발명의 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편을 선택 또는 동정하는 것을 포함하는, 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편의 제조 방법이 제공된다. 이 제조 방법에 있어서는, 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편은, 이것을 코드하는 유전자를 항체 생산 세포에 도입하여 항체 생산 세포로부터 생산 시킬 수 있다. 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편은, 인간화하여, 인간화 항체 또는 인간화 항체의 항원 결합성 단편으로 할 수도 있다. 항체 또는 항체의 항원 결합성은, 단리 및/또는 정제하여 응용에 사용할 수 있다. 예를

들어 항체 또는 항체의 항원 결합성 단편은, 약학적으로 허용 가능한 부형제와 혼합하고, 제제화하여 의약 조성물로 해도 된다.

[0522] <본 발명의 의약 조성물>

본 발명에 따르면, 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 포함하는 의약 조성물이 제공된다. 본 발명의 의약 조성물은, 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편과 약학적으로 허용할 수 있는 담체나 첨가물을 포함하고 있어도 된다. 담체 및 첨가물의 예로서는, 물, 식염수, 인산 완충액, 텍스트로오스, 글리세롤, 에탄올 등 약학적으로 허용되는 유기 용제, 콜라겐, 폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈, 카르복시비닐폴리머, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 폴리아크릴산 나트륨, 알긴산 나트륨, 수용성 텍스트란, 카르복시메틸스타치나트륨, 펙틴, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 크산탄 검, 아라비아 고무, 카제인, 한천, 폴리에틸렌글리콜, 디글리세린, 글리세린, 프로필렌글리콜, 바셀린, 파라핀, 스테아릴알코올, 스테아르산, 인간 혈청 알부민, 만니톨, 소르비톨, 락토오스, 계면활성제 등을 들 수 있지만 이것들로 한정되지 않는다.

[0524] 본 발명에 따르면, 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 포함하는 HER2 표적화제(HER2 표적화 요법과 함께)를 포함하는 의약 조성물이 제공될 수 있다. 본 발명의 의약 조성물은, 암을 치료하는 것에 사용할 수 있다.

[0525] 본 발명에 따르면, 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 포함하는 표적화제 및 당해 표적화제를 포함하는, 의약 조성물이 제공된다. 예를 들어 본 발명에 따르면, 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편과 약물(예를 들어 세포 상해제)의 항체 약물 복합체(ADC)을 포함하는 의약 조성물이 제공된다. 본 발명의 의약 조성물은, 암을 치료하는 것에 사용할 수 있다.

[0526] <기타>

본 발명에 따르면, 대상으로부터 얻어진 암 시료 중에서 HER2 양성의 암세포를 검출하는 방법이며, 상기 암 시료와 본 발명의 항체 또는 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 접촉시키는 것을 포함하는, 방법이 제공된다. 이 방법에서는, 생체 시료 중의 HER2와 항HER2 항체 또는 그 항원 결합성 단편이 복합체를 형성했을 때에는, HER2 양성의 암세포가 검출되었다고 결정할 수 있다. 본 발명에 따르면 또한, 본 발명의 항체 또는 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 포함하는 HER2 표적화제에 의한 HER2 표적화 요법의 유효성을 결정하는 방법이며, 대상으로부터 얻어진 생체 시료와 항HER2 항체 또는 그 항원 결합성 단편(바람직하게는, 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편)을 접촉시키는 것과, 생체 시료 중의 HER2와 항HER2 항체 또는 그 항원 결합성 단편이 복합체를 형성했을 때에는, 당해 대상에 대해서는 HER2 표적화 요법이 유효하다고 결정하는 것을 포함하는, 방법이 제공될 수 있다. 본 발명에 따르면 또한, 본 발명의 항체 또는 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 포함하는 HER2 표적화제에 의한 HER2 표적화 요법의 유효성을 결정하는 방법이며, 대상으로부터 얻어진 생체 시료와 항HER2 항체 또는 그 항원 결합성 단편(바람직하게는, 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편)을 접촉시키고, 생체 시료 중의 HER2와 항HER2 항체 또는 그 항원 결합성 단편과의 복합체를 형성시키는 것과, 당해 복합체를 검출하는 것을 포함하고, 당해 복합체의 검출은, 당해 대상에 대해서는 HER2 표적화 요법이 유효하다는 것을 나타내는, 방법이 제공된다. 여기서, 복합체 형성은, 생체 시료가 생검일 경우에는, 생체 시료가 생검 시료에 결합한 것에 기초하여 검출할 수 있고, 생체 시료가 액체 시료일 경우에는, ELISA 등의 당업자에게 주지된 방법에 의해 결정할 수 있다. 이 형태에서는, 방법은, 시험관 내의 방법일 수 있다. 또한, 이 형태에서는, 방법은, 산업상 이용 가능한 방법이다. 이 형태에서는, 방법은, 진단의 공정을 포함하지 않을 수 있다. 본 발명에 따르면, 이 방법에 있어서 사용하기 위한, 본 발명의 HER2 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 포함하는 진단약 또는 진단 키트가 제공될 수 있다. 본 발명의 HER2 항체 또는 그 항원 결합성 단편은 표지되고, 이에 따라 본 발명의 HER2 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 검출해도 되고, 또는, 본 발명의 HER2 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 인식하는 표지 2차 항체에 의해, 본 발명의 HER2 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 검출해도 된다. 따라서, 진단 키트는, 본 발명의 HER2 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 인식하는 표지 2차 항체를 더 포함할 수 있다. 표지는, 알칼리포스파타아제나 서양 고추냉이 퍼옥시다아제 등의 효소 표지법에 있어서 사용되는 표지일 수 있고, 이들에 대한 발색 기질을 사용하여 표지의 존재를 검출할 수 있다. 따라서, 진단 키트는, 발색 기질을 더 포함하고 있어도 된다.

[0528] 본 발명에 따르면, 상기 방법에서 HER2 표적화 요법이 유효하다고 결정된 대상에 있어서 암을 치료하는 것에 사용하기 위한, 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 포함하는 HER2 표적화제를 포함하는 의약 조성물이 제공될 수 있다. 본 발명에 따르면 또한, 본 발명의 항체 또는 항체 또는 그 항원 결합성 단편과 반응성인 HER2 양성 종양을 갖는 대상에 있어서 암을 치료하는 것에 사용하기 위한, 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성

단편을 포함하는 HER2 표적화제를 포함하는 의약 조성물이 제공될 수 있다. 본 발명의 HER2 표적화제는, 다른 항암제 등과 병용할 수 있다.

[0529] 본 발명에 따르면, 대상에 있어서 암을 처치하는 방법이며, 당해 대상에게 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 포함하는 HER2 표적화제의 치료상 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 방법이 제공된다. 본 발명에 따르면 또한, 대상에 있어서 암을 처치하는 방법에 사용하기 위한 당해 대상에게 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 포함하는 HER2 표적화제가 제공된다. 본 발명에 따르면 추가로, 대상에 있어서 암을 처치하는 방법에 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서의 당해 대상에게 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 포함하는 HER2 표적화제의 사용이 제공된다. 이들의 양태에 있어서, 대상은, 상기 방법에서 HER2 표적화 요법이 유효하다고 결정된 대상일 수 있다. 대상은 또한, 본 발명의 항체 또는 항체 또는 그 항원 결합성 단편과 반응성인 HER2 양성 종양을 갖는 대상일 수 있다. 치료상 유효량은, 의학적으로 유의미한 이익을 초래하는 의약 성분의 양이다.

[0530] 본 발명에 따르면, HER2 양성인 암을 갖는 대상에 있어서 당해 암세포에 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 결합시키는 방법이며, 당해 대상에게 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 방법이 제공된다. 본 발명에 따르면 또한, HER2 양성의 암을 갖는 대상에 있어서 당해 암세포에 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 포함하는 HER2 표적화제를 결합시키는 방법이며, 당해 대상에게 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편을 포함하는 HER2 표적화제의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 방법이 제공된다.

실시예

[0532] 이하에 실시예를 기재한다. 이하의 실시예에서 사용하는 시약류는, 구체적으로는 실시예 중에 기재한 제품을 사용했지만, 다른 메이커(Sigma-Aldrich, 후지 필름 와코준야쿠 가부시키가이샤, 나카라이테스크 가부시키가이샤, R&D Systems, USCN Life Science INC 등)의 동등품이어도 대용 가능하다.

실시예 1: CasMab 항HER2 항체의 생산

(1) 세포

[0533] 인간 교아종 세포주 LN229, 인간 유방암 세포주 SK-BR-3, 차이니즈 햄스터 난소(CHO)-K1 및 마우스 골수종 세포주 P3U1은 American type culture collection(ATCC)로부터 구입하였다. 정상 인간 표피 각화 세포주 HaCaT는 코스모 바이오로부터 구입하였다. HER2로서는, 서열 번호: 2의 아미노산 서열을 갖는 인간 HER2를 사용하였다. HER2ec로서는, 서열 번호: 3의 아미노산 서열을 갖는 인간 HER2의 세포 외 도메인(분비형 HER2)을 사용하였다. CHO-K1에 LipofectamineLTX(Thermo Fisher Scientific, Inc.)을 사용하여 N 말단에 PA 태그(Protein Expr Purif., 95, 240-247, 2014), C 말단에 RAP 태그(Fujii et al., Monoclon. Antib. Immunodiagn. Immunother. Apr;36(2):68-71, 2017) 및 MAP 태그(Fujii et al., Monoclon. Antib. Immunodiagn. Immunother., 35(6), 293-299, 2016)을 부가한 HER2 단백질의 발현 플라스미드(pCAG/PA-HER2-RAP-MAP; 상기의 Fujii et al., 2016; 도 1a 참조)를 형질 감염하고, HER2 발현 세포를 항PA 태그 항체(Protein Expr Purif., 95, 240-247, 2014)로 소팅한 후에 약제 선택 하에서 안정 발현 세포주 CHO/HER2를 수립하였다. 또한, LN229에는 Neon transfection system(Thermo Fisher Scientific, Inc.)을 사용하여 N 말단에 PA 태그, C 말단에 RAP 태그 및 MAP 태그를 부가한 HER2 단백질(PA-HER2-RAP-MAP) 또는 N 말단에 PA 태그, C 말단에 RAP 태그 및 MAP 태그를 부가한 HER2ec(PA-HER2ec-RAP-MAP; 상기의 Fujii et al., 2016; 도 1b 참조)의 발현 플라스미드(pCAG/PA-HER2-RAP-MAP 또는 pCAG/PA-HER2ec-RAP-MAP)를 각각 도입하였다. PA-HER2-RAP-MAP 발현 세포를 항PA 태그 항체로 소팅한 후에 약제 선택 하에서 안정 발현 세포주 LN229/HER2를 제작하였다. 또한, HER2ec의 고발현 세포주에 대해서는, RAP 태그에 대한 항체(PMab-2)와 PA 태그에 대한 항체(NZ-1)의 샌드위치 ELISA에 의해, 배양 상청의 스크리닝을 행하여 LN229/HER2ec(분비형)를 제작하였다. CHO-K1, CHO/HER2 및 P3U1은 기초 배지로서 RPMI 1640 배지(나카라이테스크 가부시키가이샤)를 사용하였다. LN229, LN229/HER2ec, LN229/HER2, SK-BR-3 및 HaCaT는 기초 배지로서 둘째코 개변 이글 배지(나카라이테스크 가부시키가이샤)를 사용하였다. 배지에는 10% 소 태아 혈청(Thermo Fisher Scientific, Inc.), 페니실린(100units/mL), 스트렙토마이신(100units/mL) 및 암포테리신B(0.25mg/mL)를 첨가하고, 37°C, 5% CO₂ 하에서 배양하였다.

(2) 모노클로날 항체의 제작

[0537] 면역 동물로서 사용한 BALB/c 마우스(4 주령, 암컷)는 니혼 클레아로부터 구입하였다. 항체는 CasMab법(Kato and Kaneko, Sci. Rep., 4: 5924, 2014)을 사용하여 제작하였다. LN229 세포에 의해 생산된 HER2ec 단백질을 항MAP 태그 항체(상기의 Fujii et al., 2016)로 어피니티 정제하였다. 그 후, BALB/c 마우스에 100 μg의

HER2ec 단백질을 ImjectTM Alum(Thermo Fisher Scientific, Inc.)과 혼합하여 첫회 면역을 행하였다. 추가 면역(합계 3회)으로서, LN229/HER2ec로부터 정제한 100 µg의 HER2ec 단백질을 매주 복강 내 투여하였다. 그 후, 비장 적출 2일 전에 최종 면역으로서 100 µg의 HER2ec를 투여하였다. 적출한 비장으로부터 조제한 비장 세포를, PEG1500(Roche Diagnostics)을 사용하여 P3U1과 세포 융합시켰다. 세포 융합 후는 히포크산틴, 아미노프테린, 티미딘(Thermo Fisher Scientific, Inc.) 침가 RPMI 1640으로 배양하고, HER2ec를 사용하여 후술하는 ELISA법으로 배양 상청의 1차 스크리닝을 행하였다. 1차 스크리닝으로 양성이 된 하이브리도마는 한계 희석법에 의해 클로닝을 실시하였다. 모노클로날 항체의 조제에는 무혈청 배지(Hybridoma-SFM; Thermo Fisher Scientific, Inc.)에서 배양한 하이브리도마 상청을 사용하고, Protein G Sepharose 4 Fast Flow(GE Healthcare UK Ltd)를 사용하여 정제하였다. 또한 이어서 후술하는 바와 같이, 플로 사이토메트리, 웨스턴 블롯 및 면역 조직 화학 염색을 실시하였다. 결과적으로 대조 항체의 H₂Mab-119 항체를 포함하는 약 250개의 클론으로부터, 플로 사이토메트리, 웨스턴 블롯 및 면역 조직 화학 염색에 의한 필터링을 거쳐, 암 특이적인 HER2를 인식한다고 생각되는 암 특이적 항체의 클론이 복수개 얻어졌다. 이하, 2개의 클론에 대해서, 각각, H₂Mab-214 및 H₂Mab-250(이하, 합쳐서 본 발명의 항체라고 약기하는 경우가 있음)이라고 명명하였다. 당해 클론으로부터 얻어진 항체를 각각 H₂Mab-214 항체 및 H₂Mab-250 항체라고 한다.

[0538] (3) ELISA

HER2ec(인산 완충 식염수(PBS)로 희석)를 96well 플레이트에, 1 µg/ml의 농도로, 37°C에서 30분, 고상화하였다. 1% 소 혈청 알부민(BSA)/0.05% Tween20 in PBS(PBST)를 37°C에서 30분 반응시켜, 블로킹을 행하였다. 그 후, 배양 상청을, 37°C에서 30분 반응시킨 후, 0.05% PBST를 사용하여 3회의 세정을 행하였다. 추가로, 2차 항체(1/2000 희석; Agilent Technologies, Inc.)를 37°C에서 30분 반응시키고, 0.05% PBST를 사용하여 3회의 세정을 행하였다. 마지막으로 1-Step Ultra TMB-ELISA(Thermo Fisher Scientific, Inc.)로 발색시켜, 마이크로플레이트 리더의 OD655nm으로 흡광도의 측정을 행하였다.

[0540] (4) 플로 사이토메트리

0.25% 트립신/1mM EDTA(나카라이테스크 가부시키가이샤)를 사용하여 각종 접착 세포를 회수하고, 0.1% BSA/PBS로 세정 후, 4°C 하, 상기 (2)에서 제작한 항체(1 µg/mL)와 반응시켰다. 세포를 0.1% BSA/PBS로 세정 후, 오리건 그린 표지 항마우스 IgG 항체(1000배 희석; Thermo Fisher Scientific, Inc.)와 30분 반응시켰다. 형광 강도는 EC800 cell Analyzer(Sony Corp.)로 측정하였다.

[0542] (5) 웨스턴 블롯

2-미캡토에탄올을 포함하는 SDS 샘플 베퍼(나카라이테스크 가부시키가이샤)로 조정한 세포 가용화액을 5-20% 폴리아크릴아미드 겔(후지 필름 와코준야쿠 가부시키가이샤)로 전기 영동하고, 폴리불화 비닐리덴(PVDF)막(Merck KGaA) 상에 전사하였다. 4% 스Kim 밀크 침가 PBST로, 폴리불화 비닐리덴 PDVF막을 블로킹 후, 상기 (2)에서 제작한 항체(5 µg/mL) 또는 항b-액틴 항체(clone AC-15; Sigma-Aldrich Corp.)와 반응시켰다. 그 후, 퍼옥시다아제 표지 항마우스 IgG 항체(1000희석; Agilent Technologies, Inc.)와 반응시켰다. 검출에는 화학 발광 시약(ImmunoStar LD; 후지필름 와코준야쿠 가부시키가이샤)을 사용하고, Sayaca-Imager(DRC 가부시키가이샤)로 시그널을 검출하였다.

[0544] (6) 면역 조직 화학 염색

BioChain사로부터 구입한 유방암 조직(카탈로그 번호: B904111)과 BioChain Institute, Inc.로부터 구입한 정상 유선 조직(카탈로그 번호: B803077)을 사용하였다. 조직 절편을 크실렌으로 탈파라핀, 탈수하여 시트르산 완충액(pH 6.0; Agilent Technologies, Inc.)에 침지하여 20분간 오토클레이브 처리를 행하였다. 이어서 상기 (2)에서 제작한 항체(1 µg/mL)로 실온 하에서 1시간 반응시키고, 그 후 Envision+kit, mouse(Agilent Technologies, Inc.)로 30분 처리하였다. 3,3'-디아미노벤자린 4염산염으로 2분 처리하여 발색시키고, 혜마록 실린으로 대비 염색을 행하였다. 염색 강도는, 상기한 2018 ASCO/CAP 가이드라인에 기초하여 0, 1+, 2+ 및 3+로 평가하였다.

[0546] 실시예 2: CasMab 항HER2 항체의 서열 결정

[0547] (1) H₂Mab-214 항체 및 H₂Mab-250 항체의 아미노산 서열 및 염기 서열의 결정

- [0548] H₂Mab-214 하이브리도마 세포 및 H₂Mab-250 하이브리도마 세포 1×10⁶으로부터 RNeasy Plus mini kit(QIAGEN)를 사용하여 토탈 RNA를 추출하였다. 토탈 RNA 5 μg로부터, SuperScript IV cDNA Syntheses System(Thermo Fisher Scientific, Inc.)을 사용하여 cDNA 합성을 행하였다. 이하의 실험에 cDNA를 주형으로서 사용하였다.
- [0549] 중쇄(H쇄)의 증폭에 이하의 프라이머를 사용하였다.
- [0550] InF.HindIII-H2-214H(서열 번호 4)
- [0551] InF.HindIII-H2-250H(서열 번호 5)
- [0552] InFr.IgG1terNotI(서열 번호 6)
- [0553] PCR 반응에는 HotStar HiFidelity DNA polymerase(QIAGEN)를 사용하였다. 온도 조건은, 최초에 95°C 5분, 다음으로 94°C 15초, 50°C 1분, 72°C 1분을 35사이클, 마지막으로 72°C 10분으로 하였다. 증폭한 PCR 산물은 FastGene Gel/PCR Extraction(일본 제네틱스 가부시키가이샤)로 정제하였다.
- [0554] H₂Mab-214 항체 H쇄의 PCR 산물은, 제한 효소 HindIII 및 NotI로 37°C에서 1시간 처리하고, FastGene Gel/PCR Extraction kit(일본 제네틱스 가부시키가이샤)로 정제한 pCAG vector에 InFusion-HD cloning kit(다카라 바이오 가부시키가이샤)를 사용하여 서브 클로닝하고, 벡터 프라이머로부터 염기 서열의 확인을 행하였다.
- [0555] H₂Mab-250 항체 H쇄의 PCR 산물은, 제한 효소 HindIII 및 NotI로 37°C에서 1시간 처리하고, FastGene Gel/PCR Extraction kit(일본 제네틱스 가부시키가이샤)로 정제한 pCAG vector에 InFusion-HD cloning kit(다카라 바이오 가부시키가이샤)를 사용하여 서브 클로닝하고, 벡터 프라이머로부터 염기 서열의 확인을 행하였다.
- [0556] 경쇄(L쇄)의 증폭에 이하의 프라이머를 사용하였다.
- [0557] InF.HindIII-H2-214L(서열 번호 7)
- [0558] InF.HindIII-H2-250L(서열 번호 8)
- [0559] InF.mIgCKterNotI(서열 번호 9)
- [0560] PCR 반응에는 HotStar HiFidelity DNA polymerase(QIAGEN)를 사용하였다. 온도 조건은, 최초에 95°C 5분, 다음으로 94°C 15초, 50°C 1분, 72°C 1분을 35사이클, 마지막으로 72°C 10분으로 하였다. 증폭한 PCR 산물은 FastGene Gel/PCR Extraction(일본 제네틱스 가부시키가이샤)로 정제하였다.
- [0561] H₂Mab-214 항체 L쇄의 PCR 산물은, 제한 효소 HindIII 및 NotI로 37°C에서 1시간 처리하고, FastGene Gel/PCR Extraction kit(일본 제네틱스 가부시키가이샤)로 정제한 pCAG vector에 InFusion-HD cloning kit(다카라 바이오 가부시키가이샤)를 사용하여 서브 클로닝하고, 벡터 프라이머로부터 염기 서열의 확인을 행하였다.
- [0562] H₂Mab-250 항체 L쇄의 PCR 산물은, 제한 효소 HindIII 및 NotI로 37°C에서 1시간 처리하고, FastGene Gel/PCR Extraction kit(일본 제네틱스 가부시키가이샤)로 정제한 pCAG vector에 InFusion-HD cloning kit(다카라 바이오 가부시키가이샤)를 사용하여 서브 클로닝하고, 벡터 프라이머로부터 염기 서열의 확인을 행하였다.
- [0563] 그 결과, H₂Mab-214 항체의 H쇄를 코드하는 DNA의 염기 서열은 서열 번호: 10에, H₂Mab-214 항체의 L쇄를 코드하는 DNA의 염기 서열은 서열 번호: 11에 나타내는 바와 같았다. 마찬가지로, H₂Mab-250 항체의 H쇄를 코드하는 DNA의 염기 서열은 서열 번호: 12에, H₂Mab-250 항체의 L쇄를 코드하는 DNA의 염기 서열은 서열 번호: 13에 나타내는 바와 같았다.
- [0564] H₂Mab-214 항체의 각 염기 서열로부터 아미노산 서열을 예측하였다. H₂Mab-214 항체의 H쇄 아미노산 서열은 서열 번호: 14에, H₂Mab-214 항체의 L쇄 아미노산 서열은 서열 번호: 15에 나타내는 바와 같았다. 마찬가지로, H₂Mab-250 항체의 각 염기 서열로부터 아미노산 서열을 예측하였다. H₂Mab-250 항체의 H쇄 아미노산 서열은 서열 번호: 16에, H₂Mab-250 항체의 L쇄 아미노산 서열은 서열 번호: 17에 나타내는 바와 같았다.
- [0565] (2) H₂Mab-214 항체, H₂Mab-250 항체의 CDR(상보성 결정 영역)의 결정
- [0566] 상기 (1)에서 결정한 염기 서열로부터 이하의 URL의 홈페이지(abYsis;

<http://www.abysis.org/abysis/index.html>에 제공되어 있는 이뮤노글로불린의 서열 예측 소프트(Kabat 넘버링)로 CDR의 부위를 특정하였다.

[0567] 그 결과, H₂Mab-214 항체의 중쇄 CDR1 내지 3 및 경쇄 CDR1 내지 3의 아미노산 서열은 각각 서열번호: 18 내지 20 및 서열 번호: 21 내지 23에 나타내는 바와 같이 특정되었다. 마찬가지로, H₂Mab-250 항체의 중쇄 CDR1 내지 3 및 경쇄 CDR1 내지 3의 아미노산 서열은, 각각 서열 번호: 24 내지 26 및 서열 번호: 27 내지 29에 나타내는 바와 같이 특정되었다.

[0568] 실시예 3: CasMab 항HER2 항체의 평가

[0569] (1) 플로 사이토메트리

[0570] 정상 인간 표피 각화 세포주 HaCaT(코스모 바이오) 및 유방암 세포주 SK-BR-3(ATCC)에 대하여 이하의 방법으로 플로 사이토메트리 해석을 행하였다.

[0571] 0.25% 트립신/1mM EDTA(나카라이테스크 가부시키가이샤)를 사용하여 각종 접착 세포를 회수하고, 0.1% BSA/PBS로 세정 후, 4°C 하에서 각종 항HER2 모노클로날 항체(대조 항체(H₂Mab-119 항체; Monoclon. Antib. Immunodiagn. Immunother., vol.36(6), 287-290, 2017 참조), H₂Mab-214 항체 및 H₂Mab-250 항체, 각 배양 상청)과 반응시켰다. 세포를 0.1% BSA/PBS로 세정 후, 오리건 그린 표지 항마우스 IgG 항체(1000배 희석; Thermo Fisher Scientific, Inc.)와 30분 반응시켰다. 형광 강도는 EC800 cell Analyzer(Sony Corp.)로 측정하였다.

[0572] 그 결과, 도 2에서 나타내는 바와 같이, 대조 항체(H₂Mab-119 항체)는 암세포주인 SK-BR-3에 반응할뿐만 아니라, 정상 세포주인 HaCaT에 중간 정도의 반응성을 나타냈다. 한편, 본 발명의 항체는, 암세포주인 SK-BR-3에는 중간 정도의 반응성을 나타냈지만, 정상 세포주인 HaCaT에는 전혀 반응하지 않았다. 이것으로부터, 본 발명의 항체는, 암 특이성이 있다는 것이 나타났다.

[0573] (2) 면역 조직 화학 염색

[0574] BioChain사로부터 입수한 HER2 음성 유방암의 조직 마이크로 어레이(카탈로그 번호: B904111)에 대하여 이하의 방법으로 면역 조직 화학 염색을 행하였다.

[0575] 조직 절편을 크실렌으로 탈파라핀, 탈수하고, 시트르산 완충액(pH 6.0; Agilent Technologies, Inc.)에 침지하여 20분간 오토클레이브 처리를 행하였다. 이어서 본 발명의 항체(1 μg/mL)로 실온 하에 있어서 1시간 반응시키고, 그 후 Envision+kit(Agilent Technologies, Inc.)로 30분 처리하였다. 3,3'-디아미노벤자린 4염산염으로 2분 처리하여 발색시키고, 헤마톡실린으로 대비 염색을 행하였다. 염색 강도는, 상술한 바와 같이 0, 1+, 2+, 3+로 평가하였다.

[0576] 그 결과, 하기 도 3에 도시한 바와 같이, 대조 항체(H₂Mab-119 항체)는 면역 조직 화학 염색법(IHC)을 사용하여 암세포의 HER2 발현 상황을 조사하는 진단약으로 HER2 음성이라고 판정된 유방암(HER2 음성 유방암) 조직에 대하여 음성을 나타내는 한편, 본 발명의 항체는, HER2 음성 유방암 조직에 대하여 1+ 내지 3+의 양성상을 나타내는 코어가 존재하였다. 이것으로부터, 본 발명의 항체는, 면역 조직 염색에 있어서 높은 감도를 나타낸다는 것을 알 수 있었다.

[0577] 실시예 4: CasMab 항HER2 항체의 에피토프 해석(1)

[0578] 본 발명의 항체는 통상의 방법에 의해 제작한 결실 변이체(WT-dN23(인간 HER2(서열 번호: 2)의 N 말단으로부터 아미노산 번호 22까지의 영역을 결실시킨 변이체), dN200(인간 HER2(서열 번호: 2)의 N 말단으로부터 아미노산 번호 199까지의 영역을 결실시킨 변이체), dN300(인간 HER2(서열 번호: 2)의 N 말단으로부터 아미노산 번호 299까지의 영역을 결실시킨 변이체), dN400(인간 HER2(서열 번호: 2)의 N 말단으로부터 아미노산 번호 399까지의 영역을 결실시킨 변이체), dN500(인간 HER2(서열 번호: 2)의 N 말단으로부터 아미노산 번호 499까지의 영역을 결실시킨 변이체) 및 dN600(인간 HER2(서열 번호: 2)의 N 말단으로부터 아미노산 번호 599까지의 영역을 결실시킨 변이체))의 모두에 반응한 것으로부터, 인간 HER2(서열 번호: 2)의 아미노산 번호 600-652의 아미노산 서열(서열 번호: 30)을 인식하고 있는 것으로 예상되었다. 한편, 대조 항체(H₂Mab-119 항체)는 WT-dN23에는 반응하고, dN200, dN300, dN400, dN500 및 dN600에는 반응하지 않았으므로, 인간 HER2의 아미노산 번호 23-199까지의 아미노산 영역을 인식하고 있는 것으로 예상되었다. 또한, 본 실시예 및 이후의 실시예에 있어서의 아미노산 번호는, 서열 번호 2의 아미노산 서열에 있어서의 아미노산의 위치로서 나타내어진다.

- [0579] 이어서, HER2ec(23-652)와, HER2ec의 각각, 23-42, 33-52, 43-62, 53-72, 63-82, 73-92, 83-102, 93-112, 103-122, 113-132, 123-142, 133-152, 143-162, 153-172, 163-182, 173-192, 183-202, 193-212, 203-222, 213-232, 223-242, 233-252, 243-262, 253-272, 263-282, 273-292, 283-302, 293-312, 303-322, 313-332, 323-342, 333-352, 343-362, 353-372, 363-382, 373-392, 383-402, 393-412, 403-422, 413-432, 423-442, 433-452, 443-462, 453-472, 463-482, 473-492, 483-502, 493-512, 503-522, 513-532, 523-542, 533-552, 543-562, 553-572, 563-582, 573-592, 583-602, 593-612, 603-622, 613-632, 623-642, 633-652의 아미노산 영역으로 이루어지는 합성 웨티드에 대한 본 발명의 항체 반응성을 ELISA법으로 확인했다(여기에서 상기 아미노산 번호는, 서열 번호 2의 아미노산 서열에 있어서의 아미노산 번호를 나타냄). 즉, 각 웨티드를 96웰 플레이트에, 10 µg/ml의 농도로, 37°C에서 30분, 고상화하였다. 1% BSA/0.05% PBST를 37°C에서 30분 반응시켜 블로킹을 행하였다. 그 후, 10 µg/ml의 본 발명의 항체를, 37°C에서 30분 반응시킨 후, 0.05% PBST를 사용하여 3회의 세정을 행하였다. 추가로, 2차 항체(1/2000 희석; Agilent Technologies, Inc.)를 37°C에서 30분 반응시키고, 0.05% PBST를 사용하여 3회의 세정을 행하였다. 마지막으로 1-Step Ultra TMB-ELISA(Thermo Fisher Scientific, Inc.)로 15분간 발색시키고, 마이크로플레이트 리더(Bio-Rad)의 OD655nm으로 흡광도의 측정을 행하였다.
- [0580] 그 결과, H₂Mab-214 항체 및 H₂Mab-250 항체는 603 내지 622 웨티드와 613 내지 632 웨티드에 강하게 반응했으므로, 본 발명의 항체의 에피토프는 인간 HER2의 603-622의 아미노산 영역(서열 번호: 31), 인간 HER2의 613 내지 632의 아미노산 영역(서열 번호: 32), 특히 613 내지 622의 아미노산 영역(서열번호: 33)이라고 생각되었다.
- [0581] 그래서, HER2ec를 포지티브 컨트롤로 하고, 인간 HER2의 603 내지 622 웨티드에 20개의 아미노산 각각을 1개씩 알라닌으로 치환한 20종류의 변이형 웨티드에 대한 본 발명의 항체 반응성을 ELISA법으로 확인하였다.
- [0582] 그 결과, H₂Mab-214 항체에 관하여, 인간 HER2의 603 내지 622의 아미노산에 있어서 K615와 F616을 각각 알라닌으로 치환한 K615A 웨티드와 F616A 웨티드에 대한 반응성이 야생형 HER2 웨티드(인간 HER2의 603 내지 622의 아미노산)에 대한 반응성보다도 약했으므로, K615와 F616의 2개의 아미노산 및 그 주변이 H₂Mab-214 항체의 에피토프인 것을 알 수 있었다.
- [0583] 또한, H₂Mab-250 항체에 관하여, 인간 HER2의 W614를 알라닌으로 치환한 W614A 웨티드에 대한 반응성이 야생형 HER2 웨티드에 대한 반응성보다도 약했으므로, W614의 아미노산 및 그 주변이 H₂Mab-250 항체의 에피토프라는 것을 알 수 있었다.
- [0584] H₂Mab-214 항체 및 H₂Mab-250 항체의 에피토프에 대하여 더욱 상세하게 조사하였다. 614-619, 614-620, 614-621, 614-622, 613-618, 613-619, 613-620, 613-621, 613-622, 612-618, 612-619, 612-620, 612-621, 612-622, 611-618, 611-619, 611-620, 611-621, 611-622, 610-618, 610-619, 610-620, 610-621, 610-622, 609-618, 609-619, 609-620, 609-621 및 609-622의 인간 HER2의 아미노산 영역으로 이루어지는 합성 웨티드(각종 deletion mutant)에 대한 본 발명의 항체 반응성을 ELISA법으로 확인했다(여기에서 상기 아미노산 번호는, 서열 번호 2의 아미노산 서열에 있어서의 아미노산 번호를 나타냄). ELISA는 상기와 마찬가지로 행하였다. 1차 항체로서는, 본 발명의 항체를 각각 50 µL/웰로 사용하고, 2차 항체로서는, 토끼 항마우스 IgG/HRP(Agilent Technologies, Inc., 1%BSA/PBS-T, 1/2,000 희석, 50L/웰)를 사용하였다. 검출은, ELISA POD 기질 TMB 키트(나카라이테스크 가부시키가이샤)를 사용하였다. iMark Microplate Reader를 사용하여 OD655nm의 흡광도를 측정하였다. 결과는, 도 4에 나타내는 바와 같았다. 도 4에서는, 아미노산 번호 앞에 "p"가 붙어 있다. 도 4 중, P.C.는 양성 대조를 나타내고, N.C.는 음성 대조를 나타낸다.
- [0585] 도 4에 나타내는 바와 같이, H₂Mab-214 항체는, 612 내지 618의 아미노산 영역(서열 번호: 35)으로 이루어지는 웨티드에 대해서는, 강한 반응성을 나타내고, 612 내지 618의 아미노산 영역을 포함하는 보다 긴 웨티드와 동등한 반응성을 나타냈다. 또한, 도 4에 나타내는 바와 같이, H₂Mab-250 항체는, 611 내지 618의 아미노 영역(서열 번호: 34)으로 이루어지는 웨티드에 대해서는, 강한 반응성을 나타내고, 611 내지 618의 아미노산 영역을 포함하는 보다 긴 웨티드와 동등한 반응성을 나타냈다.
- [0586] 또한, 도 4에 나타내는 바와 같이, OD값이 0.1을 초과하는 것에 대해서, 반응성이 있다고 평가하면, H₂Mab-214 항체 및 H₂Mab-250 항체 모두 613 내지 619의 아미노산 영역(서열 번호: 36)으로 이루어지는 웨티드에 대하여 반응성을 나타냈다. 그러나, 그 반응성은, 612 내지 618의 아미노산 영역(서열 번호: 35)으로 이루어지는 웨티드에 대해서는, 강한 반응성을 나타내고, 612 내지 618의 아미노산 영역을 포함하는 보다 긴 웨티드와 동등한 반응성을 나타냈다.

드나, 611 내지 618의 아미노산 영역(서열 번호: 34)으로 이루어지는 웨티드에 대한 반응성보다도 약한 것므로, 본 발명의 항체의 HER2의 부분 웨티드에 대한 반응성에는, 612번째의 아미노산(및/또는 611번째의 아미노산)의 영향이 강하다는 것이 밝혀졌다.

[0587] 실시예 5: CasMab 항HER2 항체의 에피토프 해석(2)

(1) 플로 사이토메트리

알라닌 치환 변이체를 사용한 플로 사이토메트리(FACS) 해석으로, H₂Mab-214 항체 또는 H₂Mab-250 항체의 에피토프 해석을 행하였다. 목적으로 하는 위치의 아미노산을 알라닌으로 치환한 HER2(서열 번호: 2의 아미노산 서열을 갖는 인간 HER2) 유전자는, QuikChange Lightning Site-Directed Mutagenesis Kit(Agilent Technologies, Inc.)를 사용하여 제작하고, 염기 서열의 결정에 의해 변이 도입의 확인을 행하였다. 목적으로 하는 알라닌 치환 변이가 들어간 HER2 유전자는, 야생형 HER2 유전자와 마찬가지로, N 말단에 PA 태그, C 말단에 RAP 태그 및 MAP 태그를 부가하고, 발현 벡터에 포함하였다(실시예 1 참조). 이 플라스미드를 Neon Transfection system(Thermo Fisher Scientific, Inc.)을 사용하여 CHO-K1 세포에 유전자 도입하고, 항PA 항체에 의한 셀 소팅(셀 소터 SA3800, Sony Corp.)과, 그 후, 제오신(0.5mg/mL, InVivogen사)에 의한 약제 선택에 의해 안정 발현 세포주를 수립하였다.

목적으로 하는 위치의 아미노산을 알라닌으로 치환한 HER2 유전자를 강제적으로 안정 발현한 CHO-K1 세포를, 0.25% 트립신/1mM EDTA 용액(나카라이테스크 가부시키가이샤)을 사용하여 배양 접시로부터 회수하고, 0.1% BSA(나카라이테스크 가부시키가이샤)/PBS로 세정하였다. 1차 항체(H₂Mab-214 항체 또는 H₂Mab-250 항체)를 0.1% BSA/PBS로 10 μg/mL로 조정하고, 회수한 세포에 첨가하여 혼합, 냉장에서 30분간 반응시켰다. 그 후, 0.1% BSA/PBS로 세정하였다. 계속해서, 형광 표지 2차 항체(1/1000 희석, anti-Mouse IgG Alexa Fluor 488, Thermo Fisher Scientific, Inc.)를 0.1% BSA/PBS로 조정하고, 냉장에서 30분간 반응시켰다. 다시 0.1% BSA/PBS로 세정하였다. 항체의 반응성을 셀 애널라이저 EC800(Sony Corp.)으로 검출하였다.

도 5에, PA 태그에 대한 항체(NZ-1), H₂Mab-214 항체, H₂Mab-250 항체, 양성 대조 항체(트拉斯투주맙)의 플로 사이토메트리(FACS 해석)의 결과를 나타낸다.

그 결과, 도 5에 나타내는 바와 같이, H₂Mab-214는, HER2-K615A 및 HER2-F616A에 대해서는 유의미한 결합을 나타내지 않고, H₂Mab-250은, HER2-W614A에 대해서는 유의미한 결합을 나타내지 않았다. 이에 비해, NZ-1 항체에서는 모든 HER2의 접 변이체도 검출되었으므로, 각 접변이체의 발현량은 충분했던 것이 명확하다. 이것으로부터, 당해 에피토프(W614, K615, F616)를 인식하는 본 발명의 항체는, 비암세포 상에 발현하는 HER2에는 전혀 반응하지 않고, 암세포 상에 발현하는 HER2에 대하여 특이적으로 반응할 수 있다는 것이 시사되었다. 또한, 도 5에 나타내는 바와 같이, 트拉斯투주맙은 어떤 접 변이체에 대해서도 유의미한 결합을 나타냈다. 이것은, 트拉斯투주맙은, 본 발명의 항체와 마찬가지로, HER2의 도메인 IV를 인식하는 항체임에도 불구하고, 당해 도메인 IV 중, 본 발명의 항체가 인식하는 에피토프(W614, K615, F616)를 인식하지 않는 것을 시사한다. 따라서, 트拉斯투주맙과는 달리, 당해 에피토프(W614, K615, F616)를 인식하는 특성이, 암세포 상의 HER2의 특이적인 인식에 관여하고 있다는 것이 명확하다.

(2) Biacore 측정

Biacore X100(Cytiva)을 사용하여, H₂Mab-214 항체 또는 H₂Mab-250 항체와 각종 웨티드와의 상호 작용 해석을 행하였다. 웨티드는 인간 HER2의 603 내지 622번째의 아미노산 서열(p603-622), p603-622의 1 아미노산을 알라닌으로 치환한 것(G603A, V604A, K605A, P606A, D607A, L608A, S609A, Y610A, M611A, P612A, I613A, W614A, K615A, F616A, P617A, D618A, E619A, E620A, G621A), p603-622의 1아미노산을 글리신으로 치환한 것(A622G), p603-622의 아미노산 일부분을 결손한 HER2의 부분 웨티드(p614-619, p614-620, p614-621, p614-622, p613-618, p613-619, p613-620, p613-621, p613-622, p612-618, p612-619, p612-620, p612-621, p612-622, p611-618, p611-619, p611-620, p611-621, p611-622, p610-618, p610-619, p610-620, p610-621, p610-622, p609-618, p609-619, p609-620, p609-621, p609-622)를 사용하였다. 상기 웨티드 각각을 H₂Mab-214 항체 또한 H₂Mab-250 항체를 아세트산 벼퍼(pH4.0)로 희석하고, 아민 커플링법에 의해 CM5 칩으로 고정화하였다. 미반응된 NHS 에스테르는 에탄올아민에 의해 블로킹하였다. H₂Mab-214 항체 또는 H₂Mab-250 항체를 고정화한 CM5 칩에 각종 웨티드를 첨가함으로써 상호 작용을 측정하였다. 런닝 벼퍼는 0.005%(v/v) Tween 20을 포함하는 PBS

또는 0.005%(v/v) Tween 20 및 1.19% DMSO를 포함하는 PBS, 재생 버퍼는 글리신-HCl(pH 1.5)을 사용하였다. 모든 측정은 25°C에서 행하였다. 측정 데이터는 BIAevaluation software (Cytiva)의 1: 1 binding 모델을 사용하여 해석을 행하고, 결합 속도 상수(k_a), 해리 속도 상수(k_d) 및 해리 상수(K_D)를 구하였다. k_a 또는 k_d 를 결정할 수 없었던 것에 대해서는 BIAevaluation software (Cytiva)의 평형값 해석법을 사용하여 K_D 를 구하였다.

[0595] 결과를 표 1 및 표 2에 H₂Mab-214 항체, 표 3 및 표 4에 H₂Mab-250 항체의, 각각 Biocore 측정에 의한 결합 친화성을 나타낸다. 또한, 표 2 및 4 중의 아미노산 번호는, 사용한 아미노산 영역을 나타낸다.

표 1

각종 알라닌 치환 변이체에 대한 H₂Mab-214 항체의 결합 친화성

Ligand	Analyte	k_a (/Ms)	k_d (/s)	K_D (M)
H ₂ Mab-214	p603-622	2.38E+05	5.43E-03	2.28E-08
	G603A	3.35E+05	5.64E-03	1.69E-08
	V604A	2.73E+05	6.19E-03	2.27E-08
	K605A	2.43E+05	6.43E-03	2.65E-08
	P606A	3.29E+05	5.78E-03	1.76E-08
	D607A	3.34E+05	5.88E-03	1.76E-08
	L608A	1.52E+05	7.39E-03	4.87E-08
	S609A	1.99E+05	6.59E-03	3.32E-08
	Y610A	2.26E+05	6.03E-03	2.67E-08
	M611A	2.27E+05	7.74E-03	3.41E-08
	P612A	2.67E+05	1.25E-02	4.68E-08
	I613A	N.D.	N.D.	3.93E-05
	W614A	N.D.	N.D.	1.46E-06
	K615A	N.D.	N.D.	5.78E-04
	F616A	N.D.	N.D.	4.10E-04
	P617A	1.63E+05	7.16E-03	4.39E-08
	D618A	2.54E+05	1.25E-02	4.91E-08
	E619A	1.68E+05	1.11E-02	6.62E-08
	E620A	1.82E+05	7.62E-03	4.20E-08
	G621A	2.90E+05	5.90E-03	2.04E-08
	A622G	3.66E+05	5.67E-03	1.55E-08

N.D.: not determined

[0596]

표 2

각종 deletion mutant에 대한 H₂Mab-214 항체의 결합 친화성

Ligand	Analyte	k _a (/Ms)	k _d (/s)	K _D (M)
H ₂ Mab-214	p603-622	2.34E+05	5.34E-03	2.28E-08
	p614-619	1.40E+03	1.19E-02	8.54E-06
	p614-620	3.70E+02	1.52E-02	4.12E-05
	p614-621	N.D.	N.D.	2.29E-04
	p614-622	4.35E+02	1.15E-02	2.64E-05
	p613-618	1.42E+04	1.30E-02	9.15E-07
	p613-619	8.45E+03	1.36E-02	1.61E-06
	p613-620	4.34E+03	1.00E-02	2.31E-06
	p613-621	7.36E+02	9.55E-03	1.30E-05
	p613-622	N.D.	N.D.	1.27E-04
	p612-618	4.67E+05	1.30E-02	2.77E-08
	p612-619	1.06E+06	2.35E-02	2.22E-08
	p612-620	7.54E+05	1.79E-02	2.37E-08
	p612-621	8.59E+05	2.40E-02	2.79E-08
	p612-622	6.15E+05	2.44E-02	3.97E-08
	p611-618	6.69E+05	1.41E-02	2.10E-08
	p611-619	7.47E+05	8.30E-03	1.11E-08
	p611-620	4.75E+05	8.36E-03	1.76E-08
	p611-621	5.71E+05	9.61E-03	1.68E-08
	p611-622	4.51E+05	1.08E-02	2.39E-08
	p610-618	8.37E+05	1.21E-02	1.45E-08
	p610-619	8.89E+05	5.10E-03	5.74E-09
	p610-620	5.79E+05	5.02E-03	8.68E-09
	p610-621	6.79E+05	5.19E-03	8.57E-09
	p610-622	1.54E+05	5.98E-03	3.88E-08
	p609-618	7.47E+05	1.07E-02	1.43E-08
	p609-619	7.79E+05	4.49E-03	5.76E-09
	p609-620	6.45E+05	4.45E-03	6.89E-09
	p609-621	5.77E+05	4.65E-03	8.06E-09
	p609-622	5.61E+05	5.26E-03	9.37E-09

N.D.: not determined

표 3

각종 알라닌 치환 변이체에 대한 H₂Mab-250 항체의 결합 친화성

Ligand	Analyte	k_a (/Ms)	k_d (/s)	K_D (M)
H2Mab-250	p603-622	6.39E+04	3.70E-04	5.8E-09
	G603A	7.33E+04	4.30E-04	5.87E-09
	V604A	6.10E+04	3.99E-04	6.54E-09
	K605A	5.36E+04	3.46E-04	6.45E-09
	P606A	7.36E+04	3.93E-04	5.34E-09
	D607A	7.36E+04	5.20E-04	7.06E-09
	L608A	4.91E+04	4.31E-04	8.79E-09
	S609A	6.06E+04	3.94E-04	6.51E-09
	Y610A	5.71E+04	4.51E-04	7.90E-09
	M611A	5.97E+04	4.45E-04	7.45E-09
	P612A	6.38E+04	6.09E-04	9.54E-09
	I613A	8.84E+04	8.28E-03	9.39E-08
	W614A	N.D.	4.38E-03	1.05E-03
	K615A	2.87E+04	9.63E-03	3.36E-07
	F616A	5.28E+04	1.08E-02	2.04E-07
	P617A	4.41E+04	9.14E-03	2.07E-07
	D618A	7.45E+04	4.32E-04	5.80E-09
	E619A	7.39E+04	4.65E-04	6.29E-09
	E620A	5.71E+04	4.55E-04	7.98E-09
	G621A	5.78E+04	3.99E-04	6.91E-09
	A622G	6.59E+04	4.53E-04	6.87E-09

N.D.: not determined

표 4

각종 deletion mutant에 대한 H₂Mab-250 항체의 결합 친화성

Ligand	Analyte	k _a (/Ms)	k _d (/s)	K _D (M)
	p603-622	9.01E+04	3.30E-04	3.67E-09
	p614-619	8.54E+02	1.18E-03	1.38E-06
	p614-620	N.D.	N.D.	2.64E-05
	p614-621	N.D.	N.D.	2.66E-05
	p614-622	4.98E+02	1.45E-03	2.91E-06
	p613-618	6.49E+05	2.89E-03	4.45E-09
	p613-619	3.97E+05	4.10E-03	1.03E-08
	p613-620	2.83E+05	3.71E-03	1.31E-08
	p613-621	3.25E+05	3.43E-03	1.05E-08
	p613-622	2.47E+05	3.46E-03	1.40E-08
	p612-618	2.96E+05	5.70E-04	1.92E-09
	p612-619	2.50E+05	8.41E-04	3.36E-09
	p612-620	1.72E+05	7.56E-04	4.39E-09
	p612-621	1.96E+05	6.83E-04	3.49E-09
	p612-622	1.94E+05	7.24E-04	3.74E-09
	p611-618	3.56E+05	3.10E-04	8.69E-10
	p611-619	2.40E+05	4.87E-04	2.02E-09
	p611-620	1.46E+05	3.87E-04	2.65E-09
	p611-621	2.18E+05	4.11E-04	1.89E-09
	p611-622	1.87E+05	3.78E-04	2.02E-09
	p610-618	3.76E+05	2.25E-04	5.99E-10
	p610-619	3.19E+05	3.80E-04	1.19E-09
	p610-620	2.60E+05	3.42E-04	1.32E-09
	p610-621	2.56E+05	3.47E-04	1.36E-09
	p610-622	1.83E+05	3.30E-04	1.81E-09
	p609-618	2.62E+05	2.10E-04	8.03E-10
	p609-619	2.44E+05	2.93E-04	1.20E-09
	p609-620	2.34E+05	2.91E-04	1.24E-09
	p609-621	2.47E+05	2.89E-04	1.17E-09
	p609-622	2.10E+05	3.30E-04	1.57E-09

N.D.: not determined

[0599]

[0600] 실시예 4 및 실시예 5의 결과로부터, 각종 알라닌 치환 변이체와 각종 deletion mutant에 있어서의 본 발명의 항체의 결합 친화성이 상관되어 있으므로, K615와 F616의 2개의 아미노산 및 그 주변(I613, W614)이 H₂Mab-214 항체의 에피토프라는 것을 알 수 있었다.

[0601]

또한, W614의 아미노산 및 그 주변(I613, K615, F616, P617)이 H₂Mab-250 항체의 에피토프라는 것을 알 수 있었다.

[0602]

실시예 6: 추가의 항체군

[0603]

본 실시예에서는, 추가의 항HER2 항체의 취득을 시도하였다.

[0604]

마우스

[0605]

6주령의 BALB/c 마우스를 니혼 클레아로부터 구입하였다.

[0606]

면역원

[0607]

면역원으로서, HER2에 604-622 아미노산(19 아미노산)의 C 말단에 Cys를 첨가한 20 아미노산(HER2_604-622C; NH₂-VKPDLSYMPIWKFPDEEGAC-COOH; 서열 번호 37)을 합성하고(유로핀), 통상의 방법에 의해 KLH를 부가하였다. 펩티드의 정제 순도는 90% 이상으로 하였다.

[0608]

면역법

[0609]

HER2_604-622C를 100 μg/mouse(100 μl)와 InjectAlum(Thermo Fisher Scientific, Inc.) 100 μl을 섞어 1회째의

면역을 행하였다. 그 후, 2회째, 3회째, 4회째, 5회째의 면역으로서, 100 µg/마우스(100 µl)를 매주 실시했다 (ImjectAlum 없음). 5회째의 면역 2일 후에, 마우스로부터 적출한 비장으로부터 비장 세포를 통상의 방법에 의해 분리하고, 비장 세포: 마우스 미엘로마 세포(P3U1)=10: 1의 비율로 세포 융합을 행하였다. 세포 융합에 대해서는, 통상의 방법에 의해 PEG1500(Roche Diagnostics)을 사용하여 행하였다.

[0610] 하이브리도마의 배양

HAT(Thermo Fisher Scientific, Inc.)을 넣은 10% FBS(Thermo Fisher Scientific, Inc.) in RPMI(나카라이테스크 가부시키가이샤)를 사용하고, 96 well plate에 하이브리도마를 파종하였다.

[0612] 스크리닝

6일 후, ELISA에 의해 스크리닝을 행하였다. ELISA는 이하와 같이 실시하였다. HER2p604-622C는 DMSO로 10mg/mL에 용해한 후, PBS로 희석했다(1 µg/mL). 웨티드의 고상화는, HER2p604-622C를 50ng/well(50 µL/well)을 플레이트에 첨가하고, 30분, 37°C에서 인큐베이트하였다. 블로킹은, 1% BSA/PBS-Tween(0.05%)을 100 µL/well로 첨가하고, 30분, 37°C에서 인큐베이트하였다. 하이브리도마의 배양 상청을 50 µl씩 첨가하여 30 분, 37°C에서 인큐베이트하였다. 2차 항체는, anti-mouse Immunoglobulins/HRP(Agilent, 1% BSA/PBS-0.05% Tween으로 1/2000 희석)를 50 µl씩 첨가하여 30분, 37°C에서 인큐베이트하였다. 발색은, ELISA POD 기질 TMB 키트(나카라이테스크 가부시키가이샤)를 50 µl씩 첨가하여, 10분, 실온에서 인큐베이트하였다. 측정은, 15분, iMarkMicroplate Reader(OD 655nm)로 행하였다.

[0614] 싱글 셀 클로닝

양성 well에 대해서, 싱글 셀 클로닝을 행하였다. 육안으로 클론을 확인하고, ELISA에 의해 양성 클론을 수립하였다. 클론명을 H₂Mab-279 내지 299로 명명하였다.

[0616] 서브클래스의 결정

통상의 방법에 의해 서브클래스를 결정했다(H₂Mab-214, 250과 동일).

표 5

추가의 항체 클론의 서브클래스와 경쇄

클론명	서브클래스	경쇄
H ₂ Mab-279	IgG ₃	κ
H ₂ Mab-280	IgG ₁	κ
H ₂ Mab-281	IgG ₁	κ
H ₂ Mab-282	IgG _{2a}	κ
H ₂ Mab-283	IgG ₁	κ
H ₂ Mab-284	IgG ₁	κ
H ₂ Mab-285	IgG ₃	κ
H ₂ Mab-286	IgG ₁	κ
H ₂ Mab-287	IgG ₁	κ
H ₂ Mab-288	IgG ₁	κ
H ₂ Mab-289	IgG ₁	κ
H ₂ Mab-290	IgG ₁	κ
H ₂ Mab-291	IgG ₃	κ
H ₂ Mab-292	IgG ₃	κ
H ₂ Mab-293	IgG ₃	κ
H ₂ Mab-294	IgG ₁	κ
H ₂ Mab-295	IgG ₁	κ
H ₂ Mab-296	IgG ₁	κ
H ₂ Mab-297	IgG _{2a}	κ
H ₂ Mab-298	IgG ₁	κ
H ₂ Mab-299	IgG ₁	κ

- [0619] 실시예 1(1)과 같이, 각 항체의 정제를 행하였다. 정제 칼럼에는, Ab-CapcherTM(프로테노바)을 사용하였다. 정제한 항체를 에피토프 해석, FACS 및 면역 조직 화학 염색에 제공하였다. FACS는, 실시예 1(4)에 기재된 바와 같이 행하고, 면역 조직 화학 염색은, 실시예 1(6)에 기재된 바와 같이 행하였다. 에피토프 해석은, 실시예 4에 기재된 바와 같이 ELISA법으로 행하였다.
- [0620] 에피토프 해석에서는, 알라닌 스캔에 의해 알라닌으로 변화시킨 펩티드에 대하여 시험한 항체가 결합 친화성을 저하시키거나 소실시킨 경우에, 당해 알라닌으로 변화시킨 아미노산을 항체의 추정 에피토프라고 결정하였다. 에피토프 해석의 결과는, 도 6a 내지 6e에 나타내는 바와 같았다. 또한, 도 6a 내지 6e에서는, 추정 에피토프를 밀줄로 나타냈다. 도 6a 내지 6e에 나타내는 바와 같이, 상기 항체클론의 추정 에피토프는, 모두 W614, K615 및 F616의 영역에 인정되었다.
- [0621] FACS 해석에서는, 도면 중에 표시되는 생세포와 각 항체 클론과의 결합성을 시험하였다. 중피종 세포주로서 Met5A 세포를 사용하고, 인간 표피 각화 세포주로서 HaCaT 세포를 사용하고, 비종양 상피 세포주로서 MCF10A-III를 사용하고, 인간류 표피 암세포주로서 A431을 사용하고, 유방암 세포주로서 SK-BR-3을 사용하였다. 결과는, 도 7a 내지 7g에 나타내는 바와 같았다. 도 7a 내지 7g에 나타내는 바와 같이, 서열 번호: 37의 아미노산을 면역원으로 한 대부분의 세포 클론에서, 정상 세포에 대해서는 결합하지 않고, 양성의 암세포에 대해서는 결합성을 나타냈다.
- [0622] 면역 조직 화학 염색의 결과는, 도 8a 내지 8f에 나타내는 바와 같았다. 도 8a 내지 8f에 나타내는 바와 같이, 서열 번호: 37의 아미노산을 면역원으로 한 어느 항체 클론도 암 조직에는 강하게 반응했지만, 정상 조직에 대하여 반응은 거의 인정되지 않았다.
- [0623] 항체 유전자 클로닝
- [0624] 실시예 2에 기재된 바와 같이 항체 유전자 클로닝, 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역의 추정 및 CDR 추정을 실시하였다. 리콤비넌트 항체의 활성은 FACS에 의해 확인할 수 있었다.
- [0625] 서열 번호: 14 내지 17 및 39 내지 80의 아미노산 서열에 있어서의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역의 아미노산 번호는 각각 이하 표와 같다. 추정된 CDR의 서열은, 서열 번호: 81 내지 206에 각각 나타내어져 있다.

표 6

각 중쇄의 아미노산 서열에 있어서의 중쇄 가변 영역 및 각 경쇄의 아미노산 서열에 있어서의 경쇄 가변 영역

서열 번호	H쇄/L쇄	가변 영역	서열 번호	H쇄/L쇄	가변 영역
14	H 쇄	20Q-240R	58	L 쇄	21D-288N
15	L 쇄	21D-238K	59	H 쇄	20E-239P
16	H 쇄	20E-235R	60	L 쇄	20D-210R
17	L 쇄	21D-239K	61	H 쇄	20D-236R
39	H 쇄	20E-138S	62	L 쇄	21D-237N
40	L 쇄	25D-133A	63	H 쇄	20E-234E
41	H 쇄	20D-236R	64	L 쇄	20D-235R
42	L 쇄	21D-237N	65	H 쇄	20E-234E
43	H 쇄	20D-236R	66	L 쇄	20D-235R
44	L 쇄	21N-237N	67	H 쇄	20E-238R
45	H 쇄	20Q-234R	68	L 쇄	25D-235R
46	L 쇄	21D-239C	69	H 쇄	29E-245R
47	H 쇄	20E-236R	70	L 쇄	21D-237N
48	L 쇄	23D-283N	71	H 쇄	20E-234V
49	H 쇄	20Q-249I	72	L 쇄	20D-235R
50	L 쇄	21D-239C	73	H 쇄	20Q-249I
51	H 쇄	20E-238R	74	L 쇄	21D-240C
52	L 쇄	25D-210R	75	H 쇄	20E-239R
53	H 쇄	N.D.	76	L 쇄	20D-238C
54	L 쇄	20D-286C	77	H 쇄	20D-236R
55	H 쇄	20D-236R	78	L 쇄	21D-237N
56	L 쇄	21D-237N	79	H 쇄	20E-238R
57	H 쇄	20D-236R	80	L 쇄	25D-235R

※ 표 6 중에서는, 각 아미노산 서열에 있어서의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역이 당해 영역의 최초의 아미노산과 최후의 아미노산에 의해 나타내어져 있다. 예를 들어 서열 번호:14의 아미노산 서열(H쇄, 즉 중쇄)에 있어서의 가변 영역은, 20Q에서 240R까지의 221 아미노산 길이의 영역이다. 표 6 중의 서열 번호로 표시되는 아미노산 서열은 중쇄 전체 및 경쇄 전체의 아미노산 서열(시그널 서열 포함)이므로, 본 명세서에서는, “서열 번호:n의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역”이란, 서열 번호:n의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 영역을 의미하고, “서열 번호:m의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역”이란, 서열 번호:m의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 의미한다. 각 가변 영역의 말단의 아미노산 서열의 수 아미노산은, 부가, 결실, 삭제 및 치환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상의 아미노산 변이를 가지고 있어도 된다. 서열번호:53의 중쇄 가변 영역의 아미노산 번호는 미결정이며, 서열 번호:123 내지 125의 CDR은 서열표 중에서는 수개의 X에 의해 표시되어 있지만 미추정이며, 서열표 중의 X의 개수는 CDR의 길이와는 관계없다.

[0626]

서열 번호 1: 인간 c-erb-B-2(HER2) 염기 서열(Genebank 수탁 번호:X03363)

[0628]

서열 번호 2: 인간 c-erb-B-2(HER2) 아미노산 서열(UniprotKB ID:P04626)

[0629]

서열 번호 3: 인간 c-erb-B-2(HER2)ec(세포 외 도메인 분비형) 아미노산 서열(23-652aa)

[0630]

서열 번호 4: 프라이머(InF.HindIII-H2-214H)

[0631]

서열 번호 5: 프라이머(InF.HindIII-H2-250H)

[0632]

서열 번호 6: 프라이머(InFr.IgG1terNotI)

[0633]

서열 번호 7: 프라이머(InF.HindIII-H2-214L)

[0634]

서열 번호 8: 프라이머(InF.HindIII-H2-250L)

- [0635] 서열 번호 9: 프라이머(InF.mIgCKterNot I)
- [0636] 서열 번호 10: H₂Mab-214 항체의 H쇄를 코드하는 DNA의 염기 서열
- [0637] 서열 번호 11: H₂Mab-214 항체의 L쇄를 코드하는 DNA의 염기 서열
- [0638] 서열 번호 12: H₂Mab-250 항체의 H쇄를 코드하는 DNA의 염기 서열
- [0639] 서열 번호 13: H₂Mab-250 항체의 L쇄를 코드하는 DNA의 염기 서열
- [0640] 서열 번호 14: H₂Mab-214 항체의 H쇄 아미노산 서열
- [0641] 서열 번호 15: H₂Mab-214 항체의 L쇄 아미노산 서열
- [0642] 서열 번호 16: H₂Mab-250 항체의 H쇄 아미노산 서열
- [0643] 서열 번호 17: H₂Mab-250 항체의 L쇄 아미노산 서열
- [0644] 서열 번호 18: H₂Mab-214 항체의 H쇄 CDR1의 아미노산 서열
- [0645] 서열 번호 19: H₂Mab-214 항체의 H쇄 CDR2의 아미노산 서열
- [0646] 서열 번호 20: H₂Mab-214 항체의 H쇄 CDR3의 아미노산 서열
- [0647] 서열 번호 21: H₂Mab-214 항체의 L쇄 CDR1의 아미노산 서열
- [0648] 서열 번호 22: H₂Mab-214 항체의 L쇄 CDR2의 아미노산 서열
- [0649] 서열 번호 23: H₂Mab-214 항체의 L쇄 CDR3의 아미노산 서열
- [0650] 서열 번호 24: H₂Mab-250 항체의 H쇄 CDR1의 아미노산 서열
- [0651] 서열 번호 25: H₂Mab-250 항체의 H쇄 CDR2의 아미노산 서열
- [0652] 서열 번호 26: H₂Mab-250 항체의 H쇄 CDR3의 아미노산 서열
- [0653] 서열 번호 27: H₂Mab-250 항체의 L쇄 CDR1의 아미노산 서열
- [0654] 서열 번호 28: H₂Mab-250 항체의 L쇄 CDR2의 아미노산 서열
- [0655] 서열 번호 29: H₂Mab-250 항체의 L쇄 CDR3의 아미노산 서열
- [0656] 서열 번호 30: 서열 번호 2의 인간 HER2의 아미노산 번호 600 내지 652의 아미노산 서열
- [0657] 서열 번호 31: 서열 번호 2의 인간 HER2의 아미노산 번호 603 내지 622의 아미노산 서열
- [0658] 서열 번호 32: 서열 번호 2의 인간 HER2의 아미노산 번호 613 내지 632의 아미노산 서열
- [0659] 서열 번호 33: 서열 번호 2의 인간 HER2의 아미노산 번호 613 내지 622의 아미노산 서열
- [0660] 서열 번호 34: 서열 번호 2의 인간 HER2의 아미노산 번호 611 내지 618의 아미노산 서열
- [0661] 서열 번호 35: 서열 번호 2의 인간 HER2의 아미노산 번호 612 내지 618의 아미노산 서열
- [0662] 서열 번호 36: 서열 번호 2의 인간 HER2의 아미노산 번호 613 내지 619의 아미노산 서열
- [0663] 서열 번호 37: HER2p604-622C의 아미노산 서열
- [0664] 서열 번호 38: scFv에서 사용되는 링커의 일례
- [0665] 서열 번호 39: H₂Mab-279 항체의 H쇄 아미노산 서열

- [0666] 서열 번호 40: H₂Mab-279 항체의 L쇄 아미노산 서열
- [0667] 서열 번호 41: H₂Mab-280 항체의 H쇄 아미노산 서열
- [0668] 서열 번호 42: H₂Mab-280 항체의 L쇄 아미노산 서열
- [0669] 서열 번호 43: H₂Mab-281 항체의 H쇄 아미노산 서열
- [0670] 서열 번호 44: H₂Mab-281 항체의 L쇄 아미노산 서열
- [0671] 서열 번호 45: H₂Mab-282 항체의 H쇄 아미노산 서열
- [0672] 서열 번호 46: H₂Mab-282 항체의 L쇄 아미노산 서열
- [0673] 서열 번호 47: H₂Mab-283 항체의 H쇄 아미노산 서열
- [0674] 서열 번호 48: H₂Mab-283 항체의 L쇄 아미노산 서열
- [0675] 서열 번호 49: H₂Mab-284 항체의 H쇄 아미노산 서열
- [0676] 서열 번호 50: H₂Mab-284 항체의 L쇄 아미노산 서열
- [0677] 서열 번호 51: H₂Mab-285 항체의 H쇄 아미노산 서열
- [0678] 서열 번호 52: H₂Mab-285 항체의 L쇄 아미노산 서열
- [0679] 서열 번호 53: H₂Mab-286 항체의 H쇄 아미노산 서열
- [0680] 서열 번호 54: H₂Mab-286 항체의 L쇄 아미노산 서열
- [0681] 서열 번호 55: H₂Mab-287 항체의 H쇄 아미노산 서열
- [0682] 서열 번호 56: H₂Mab-287 항체의 L쇄 아미노산 서열
- [0683] 서열 번호 57: H₂Mab-288 항체의 H쇄 아미노산 서열
- [0684] 서열 번호 58: H₂Mab-288 항체의 L쇄 아미노산 서열
- [0685] 서열 번호 59: H₂Mab-289 항체의 H쇄 아미노산 서열
- [0686] 서열 번호 60: H₂Mab-289 항체의 L쇄 아미노산 서열
- [0687] 서열 번호 61: H₂Mab-290 항체의 H쇄 아미노산 서열
- [0688] 서열 번호 62: H₂Mab-290 항체의 L쇄 아미노산 서열
- [0689] 서열 번호 63: H₂Mab-291 항체의 H쇄 아미노산 서열
- [0690] 서열 번호 64: H₂Mab-291 항체의 L쇄 아미노산 서열
- [0691] 서열 번호 65: H₂Mab-292 항체의 H쇄 아미노산 서열
- [0692] 서열 번호 66: H₂Mab-292 항체의 L쇄 아미노산 서열
- [0693] 서열 번호 67: H₂Mab-293 항체의 H쇄 아미노산 서열
- [0694] 서열 번호 68: H₂Mab-293 항체의 L쇄 아미노산 서열
- [0695] 서열 번호 69: H₂Mab-294 항체의 H쇄 아미노산 서열

- [0696] 서열 번호 70: H₂Mab-294 항체의 L쇄 아미노산 서열
- [0697] 서열 번호 71: H₂Mab-295 항체의 H쇄 아미노산 서열
- [0698] 서열 번호 72: H₂Mab-295 항체의 L쇄 아미노산 서열
- [0699] 서열 번호 73: H₂Mab-296 항체의 H쇄 아미노산 서열
- [0700] 서열 번호 74: H₂Mab-296 항체의 L쇄 아미노산 서열
- [0701] 서열 번호 75: H₂Mab-297 항체의 H쇄 아미노산 서열
- [0702] 서열 번호 76: H₂Mab-297 항체의 L쇄 아미노산 서열
- [0703] 서열 번호 77: H₂Mab-298 항체의 H쇄 아미노산 서열
- [0704] 서열 번호 78: H₂Mab-298 항체의 L쇄 아미노산 서열
- [0705] 서열 번호 79: H₂Mab-299 항체의 H쇄 아미노산 서열
- [0706] 서열 번호 80: H₂Mab-299 항체의 L쇄 아미노산 서열
- [0707] 서열 번호 81: H₂Mab-279 항체의 H쇄 CDR1의 아미노산 서열
- [0708] 서열 번호 82: H₂Mab-279 항체의 H쇄 CDR2의 아미노산 서열
- [0709] 서열 번호 83: H₂Mab-279 항체의 H쇄 CDR3의 아미노산 서열
- [0710] 서열 번호 84: H₂Mab-279 항체의 L쇄 CDR1의 아미노산 서열
- [0711] 서열 번호 85: H₂Mab-279 항체의 L쇄 CDR2의 아미노산 서열
- [0712] 서열 번호 86: H₂Mab-279 항체의 L쇄 CDR3의 아미노산 서열
- [0713] 서열 번호 87: H₂Mab-280 항체의 H쇄 CDR1의 아미노산 서열
- [0714] 서열 번호 88: H₂Mab-280 항체의 H쇄 CDR2의 아미노산 서열
- [0715] 서열 번호 89: H₂Mab-280 항체의 H쇄 CDR3의 아미노산 서열
- [0716] 서열 번호 90: H₂Mab-280 항체의 L쇄 CDR1의 아미노산 서열
- [0717] 서열 번호 91: H₂Mab-280 항체의 L쇄 CDR2의 아미노산 서열
- [0718] 서열 번호 92: H₂Mab-280 항체의 L쇄 CDR3의 아미노산 서열
- [0719] 서열 번호 93: H₂Mab-281 항체의 H쇄 CDR1의 아미노산 서열
- [0720] 서열 번호 94: H₂Mab-281 항체의 H쇄 CDR2의 아미노산 서열
- [0721] 서열 번호 95: H₂Mab-281 항체의 H쇄 CDR3의 아미노산 서열
- [0722] 서열 번호 96: H₂Mab-281 항체의 L쇄 CDR1의 아미노산 서열
- [0723] 서열 번호 97: H₂Mab-281 항체의 L쇄 CDR2의 아미노산 서열
- [0724] 서열 번호 98: H₂Mab-281 항체의 L쇄 CDR3의 아미노산 서열
- [0725] 서열 번호 99: H₂Mab-282 항체의 H쇄 CDR1의 아미노산 서열

- [0726] 서열 번호 100: H₂Mab-282 항체의 H쇄 CDR2의 아미노산 서열
- [0727] 서열 번호 101: H₂Mab-282 항체의 H쇄 CDR3의 아미노산 서열
- [0728] 서열 번호 102: H₂Mab-282 항체의 L쇄 CDR1의 아미노산 서열
- [0729] 서열 번호 103: H₂Mab-282 항체의 L쇄 CDR2의 아미노산 서열
- [0730] 서열 번호 104: H₂Mab-282 항체의 L쇄 CDR3의 아미노산 서열
- [0731] 서열 번호 105: H₂Mab-283 항체의 H쇄 CDR1의 아미노산 서열
- [0732] 서열 번호 106: H₂Mab-283 항체의 H쇄 CDR2의 아미노산 서열
- [0733] 서열 번호 107: H₂Mab-283 항체의 H쇄 CDR3의 아미노산 서열
- [0734] 서열 번호 108: H₂Mab-283 항체의 L쇄 CDR1의 아미노산 서열
- [0735] 서열 번호 109: H₂Mab-283 항체의 L쇄 CDR2의 아미노산 서열
- [0736] 서열 번호 110: H₂Mab-283 항체의 L쇄 CDR3의 아미노산 서열
- [0737] 서열 번호 111: H₂Mab-284 항체의 H쇄 CDR1의 아미노산 서열
- [0738] 서열 번호 112: H₂Mab-284 항체의 H쇄 CDR2의 아미노산 서열
- [0739] 서열 번호 113: H₂Mab-284 항체의 H쇄 CDR3의 아미노산 서열
- [0740] 서열 번호 114: H₂Mab-284 항체의 L쇄 CDR1의 아미노산 서열
- [0741] 서열 번호 115: H₂Mab-284 항체의 L쇄 CDR2의 아미노산 서열
- [0742] 서열 번호 116: H₂Mab-284 항체의 L쇄 CDR3의 아미노산 서열
- [0743] 서열 번호 117: H₂Mab-285 항체의 H쇄 CDR1의 아미노산 서열
- [0744] 서열 번호 118: H₂Mab-285 항체의 H쇄 CDR2의 아미노산 서열
- [0745] 서열 번호 119: H₂Mab-285 항체의 H쇄 CDR3의 아미노산 서열
- [0746] 서열 번호 120: H₂Mab-285 항체의 L쇄 CDR1의 아미노산 서열
- [0747] 서열 번호 121: H₂Mab-285 항체의 L쇄 CDR2의 아미노산 서열
- [0748] 서열 번호 122: H₂Mab-285 항체의 L쇄 CDR3의 아미노산 서열
- [0749] 서열 번호 123: H₂Mab-286 항체의 H쇄 CDR1의 아미노산 서열
- [0750] 서열 번호 124: H₂Mab-286 항체의 H쇄 CDR2의 아미노산 서열
- [0751] 서열 번호 125: H₂Mab-286 항체의 H쇄 CDR3의 아미노산 서열
- [0752] 서열 번호 126: H₂Mab-286 항체의 L쇄 CDR1의 아미노산 서열
- [0753] 서열 번호 127: H₂Mab-286 항체의 L쇄 CDR2의 아미노산 서열
- [0754] 서열 번호 128: H₂Mab-286 항체의 L쇄 CDR3의 아미노산 서열
- [0755] 서열 번호 129: H₂Mab-287 항체의 H쇄 CDR1의 아미노산 서열

- [0756] 서열 번호 130: H₂Mab-287 항체의 H쇄 CDR2의 아미노산 서열
- [0757] 서열 번호 131: H₂Mab-287 항체의 H쇄 CDR3의 아미노산 서열
- [0758] 서열 번호 132: H₂Mab-287 항체의 L쇄 CDR1의 아미노산 서열
- [0759] 서열 번호 133: H₂Mab-287 항체의 L쇄 CDR2의 아미노산 서열
- [0760] 서열 번호 134: H₂Mab-287 항체의 L쇄 CDR3의 아미노산 서열
- [0761] 서열 번호 135: H₂Mab-288 항체의 H쇄 CDR1의 아미노산 서열
- [0762] 서열 번호 136: H₂Mab-288 항체의 H쇄 CDR2의 아미노산 서열
- [0763] 서열 번호 137: H₂Mab-288 항체의 H쇄 CDR3의 아미노산 서열
- [0764] 서열 번호 138: H₂Mab-288 항체의 L쇄 CDR1의 아미노산 서열
- [0765] 서열 번호 139: H₂Mab-288 항체의 L쇄 CDR2의 아미노산 서열
- [0766] 서열 번호 140: H₂Mab-288 항체의 L쇄 CDR3의 아미노산 서열
- [0767] 서열 번호 141: H₂Mab-289 항체의 H쇄 CDR1의 아미노산 서열
- [0768] 서열 번호 142: H₂Mab-289 항체의 H쇄 CDR2의 아미노산 서열
- [0769] 서열 번호 143: H₂Mab-289 항체의 H쇄 CDR3의 아미노산 서열
- [0770] 서열 번호 144: H₂Mab-289 항체의 L쇄 CDR1의 아미노산 서열
- [0771] 서열 번호 145: H₂Mab-289 항체의 L쇄 CDR2의 아미노산 서열
- [0772] 서열 번호 146: H₂Mab-289 항체의 L쇄 CDR3의 아미노산 서열
- [0773] 서열 번호 147: H₂Mab-290 항체의 H쇄 CDR1의 아미노산 서열
- [0774] 서열 번호 148: H₂Mab-290 항체의 H쇄 CDR2의 아미노산 서열
- [0775] 서열 번호 149: H₂Mab-290 항체의 H쇄 CDR3의 아미노산 서열
- [0776] 서열 번호 150: H₂Mab-290 항체의 L쇄 CDR1의 아미노산 서열
- [0777] 서열 번호 151: H₂Mab-290 항체의 L쇄 CDR2의 아미노산 서열
- [0778] 서열 번호 152: H₂Mab-290 항체의 L쇄 CDR3의 아미노산 서열
- [0779] 서열 번호 153: H₂Mab-291 항체의 H쇄 CDR1의 아미노산 서열
- [0780] 서열 번호 154: H₂Mab-291 항체의 H쇄 CDR2의 아미노산 서열
- [0781] 서열 번호 155: H₂Mab-291 항체의 H쇄 CDR3의 아미노산 서열
- [0782] 서열 번호 156: H₂Mab-291 항체의 L쇄 CDR1의 아미노산 서열
- [0783] 서열 번호 157: H₂Mab-291 항체의 L쇄 CDR2의 아미노산 서열
- [0784] 서열 번호 158: H₂Mab-291 항체의 L쇄 CDR3의 아미노산 서열
- [0785] 서열 번호 159: H₂Mab-292 항체의 H쇄 CDR1의 아미노산 서열

- [0786] 서열 번호 160: H₂Mab-292 항체의 H쇄 CDR2의 아미노산 서열
- [0787] 서열 번호 161: H₂Mab-292 항체의 H쇄 CDR3의 아미노산 서열
- [0788] 서열 번호 162: H₂Mab-292 항체의 L쇄 CDR1의 아미노산 서열
- [0789] 서열 번호 163: H₂Mab-292 항체의 L쇄 CDR2의 아미노산 서열
- [0790] 서열 번호 164: H₂Mab-292 항체의 L쇄 CDR3의 아미노산 서열
- [0791] 서열 번호 165: H₂Mab-293 항체의 H쇄 CDR1의 아미노산 서열
- [0792] 서열 번호 166: H₂Mab-293 항체의 H쇄 CDR2의 아미노산 서열
- [0793] 서열 번호 167: H₂Mab-293 항체의 H쇄 CDR3의 아미노산 서열
- [0794] 서열 번호 168: H₂Mab-293 항체의 L쇄 CDR1의 아미노산 서열
- [0795] 서열 번호 169: H₂Mab-293 항체의 L쇄 CDR2의 아미노산 서열
- [0796] 서열 번호 170: H₂Mab-293 항체의 L쇄 CDR3의 아미노산 서열
- [0797] 서열 번호 171: H₂Mab-294 항체의 H쇄 CDR1의 아미노산 서열
- [0798] 서열 번호 172: H₂Mab-294 항체의 H쇄 CDR2의 아미노산 서열
- [0799] 서열 번호 173: H₂Mab-294 항체의 H쇄 CDR3의 아미노산 서열
- [0800] 서열 번호 174: H₂Mab-294 항체의 L쇄 CDR1의 아미노산 서열
- [0801] 서열 번호 175: H₂Mab-294 항체의 L쇄 CDR2의 아미노산 서열
- [0802] 서열 번호 176: H₂Mab-294 항체의 L쇄 CDR3의 아미노산 서열
- [0803] 서열 번호 177: H₂Mab-295 항체의 H쇄 CDR1의 아미노산 서열
- [0804] 서열 번호 178: H₂Mab-295 항체의 H쇄 CDR2의 아미노산 서열
- [0805] 서열 번호 179: H₂Mab-295 항체의 H쇄 CDR3의 아미노산 서열
- [0806] 서열 번호 180: H₂Mab-295 항체의 L쇄 CDR1의 아미노산 서열
- [0807] 서열 번호 181: H₂Mab-295 항체의 L쇄 CDR2의 아미노산 서열
- [0808] 서열 번호 182: H₂Mab-295 항체의 L쇄 CDR3의 아미노산 서열
- [0809] 서열 번호 183: H₂Mab-296 항체의 H쇄 CDR1의 아미노산 서열
- [0810] 서열 번호 184: H₂Mab-296 항체의 H쇄 CDR2의 아미노산 서열
- [0811] 서열 번호 185: H₂Mab-296 항체의 H쇄 CDR3의 아미노산 서열
- [0812] 서열 번호 186: H₂Mab-296 항체의 L쇄 CDR1의 아미노산 서열
- [0813] 서열 번호 187: H₂Mab-296 항체의 L쇄 CDR2의 아미노산 서열
- [0814] 서열 번호 188: H₂Mab-296 항체의 L쇄 CDR3의 아미노산 서열
- [0815] 서열 번호 189: H₂Mab-297 항체의 H쇄 CDR1의 아미노산 서열

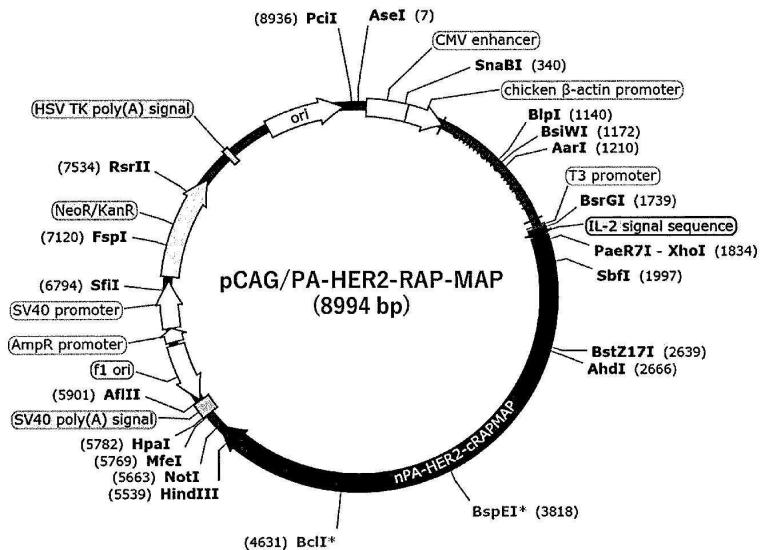
- [0816] 서열 번호 190: H₂Mab-297 항체의 H쇄 CDR2의 아미노산 서열
- [0817] 서열 번호 191: H₂Mab-297 항체의 H쇄 CDR3의 아미노산 서열
- [0818] 서열 번호 192: H₂Mab-297 항체의 L쇄 CDR1의 아미노산 서열
- [0819] 서열 번호 193: H₂Mab-297 항체의 L쇄 CDR2의 아미노산 서열
- [0820] 서열 번호 194: H₂Mab-297 항체의 L쇄 CDR3의 아미노산 서열
- [0821] 서열 번호 195: H₂Mab-298 항체의 H쇄 CDR1의 아미노산 서열
- [0822] 서열 번호 196: H₂Mab-298 항체의 H쇄 CDR2의 아미노산 서열
- [0823] 서열 번호 197: H₂Mab-298 항체의 H쇄 CDR3의 아미노산 서열
- [0824] 서열 번호 198: H₂Mab-298 항체의 L쇄 CDR1의 아미노산 서열
- [0825] 서열 번호 199: H₂Mab-298 항체의 L쇄 CDR2의 아미노산 서열
- [0826] 서열 번호 200: H₂Mab-298 항체의 L쇄 CDR3의 아미노산 서열
- [0827] 서열 번호 201: H₂Mab-299 항체의 H쇄 CDR1의 아미노산 서열
- [0828] 서열 번호 202: H₂Mab-299 항체의 H쇄 CDR2의 아미노산 서열
- [0829] 서열 번호 203: H₂Mab-299 항체의 H쇄 CDR3의 아미노산 서열
- [0830] 서열 번호 204: H₂Mab-299 항체의 L쇄 CDR1의 아미노산 서열
- [0831] 서열 번호 205: H₂Mab-299 항체의 L쇄 CDR2의 아미노산 서열
- [0832] 서열 번호 206: H₂Mab-299 항체의 L쇄 CDR3의 아미노산 서열

산업상 이용가능성

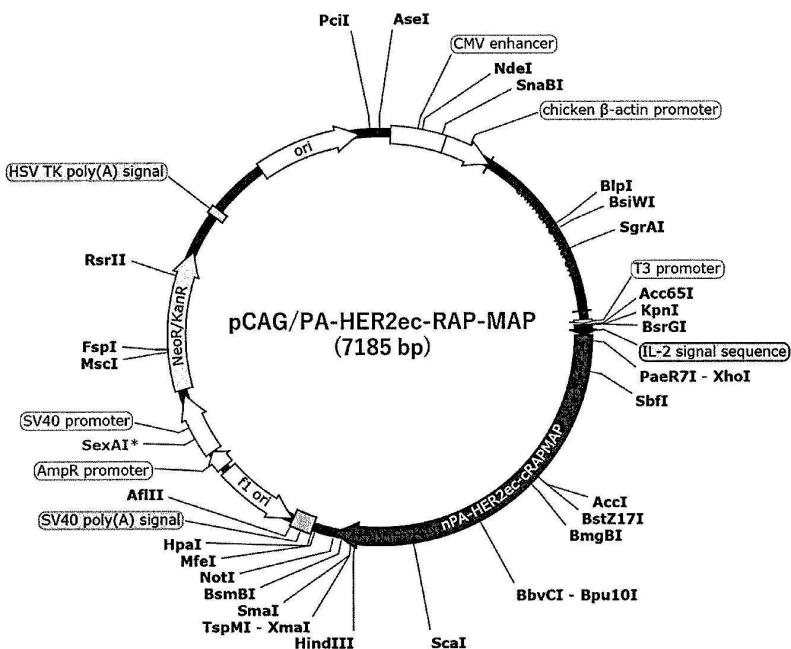
- [0833] 본 발명의 항체 또는 그 항원 결합성 단편은, 암의 검출 및/또는 처치에 유용하다.

도면

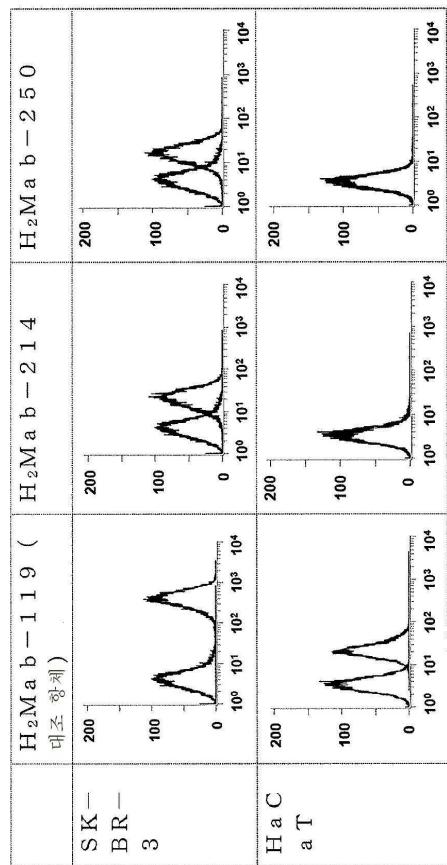
도면 1a



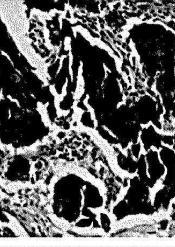
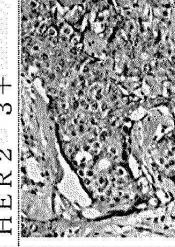
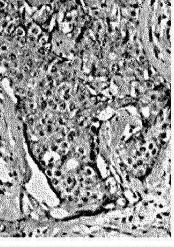
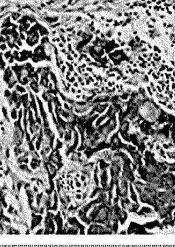
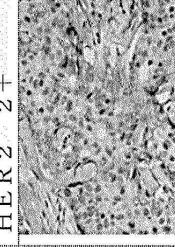
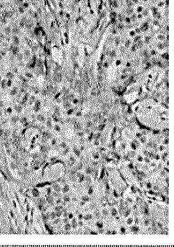
도면 1b



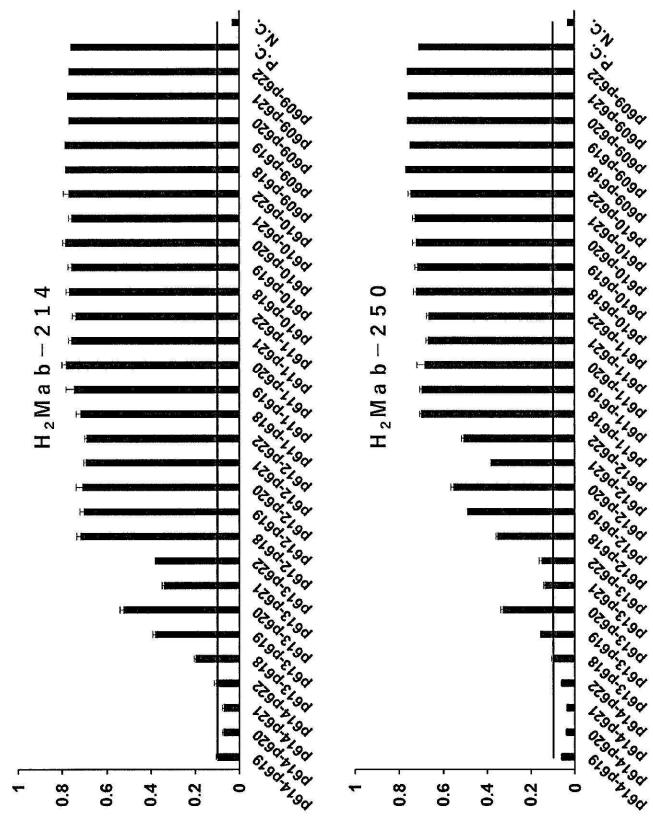
도면2



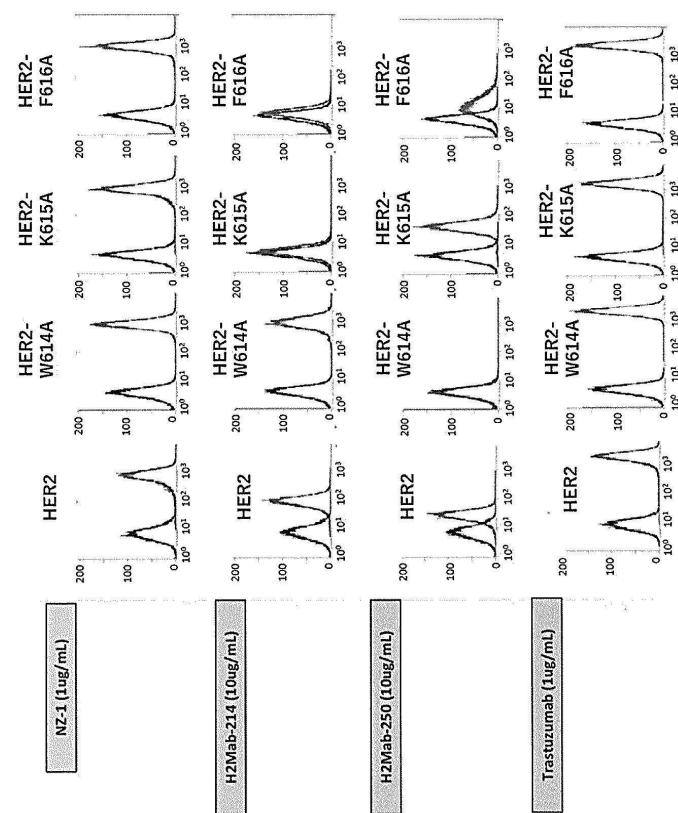
도면3

HER 2 온 유 암	H ₂ Mab-119 (대조 첨제)	H ₂ Mab-214	H ₂ Mab-250
TMA 코어 F 10			
TMA 코어 F 11			
	HER2 0弱	HER2 2+	HER2 3+

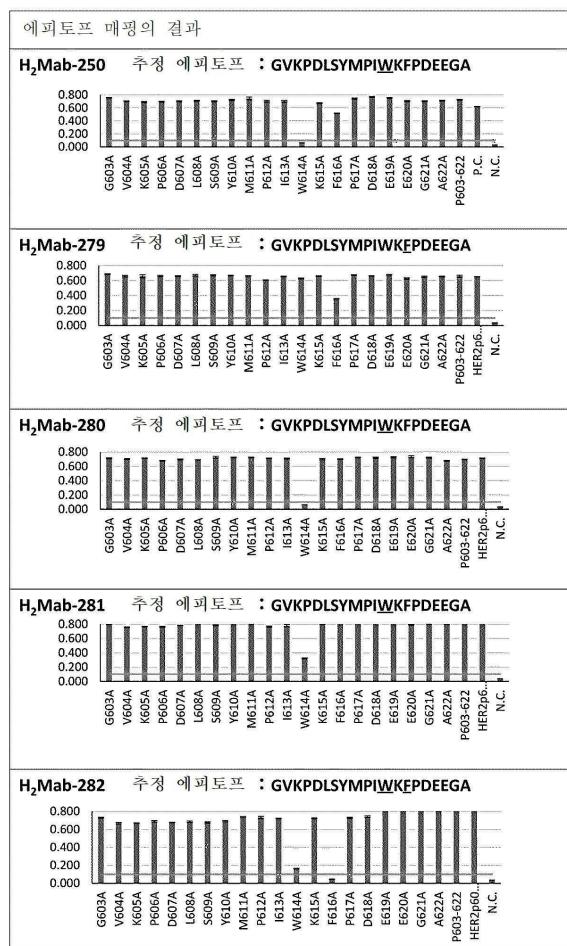
도면4



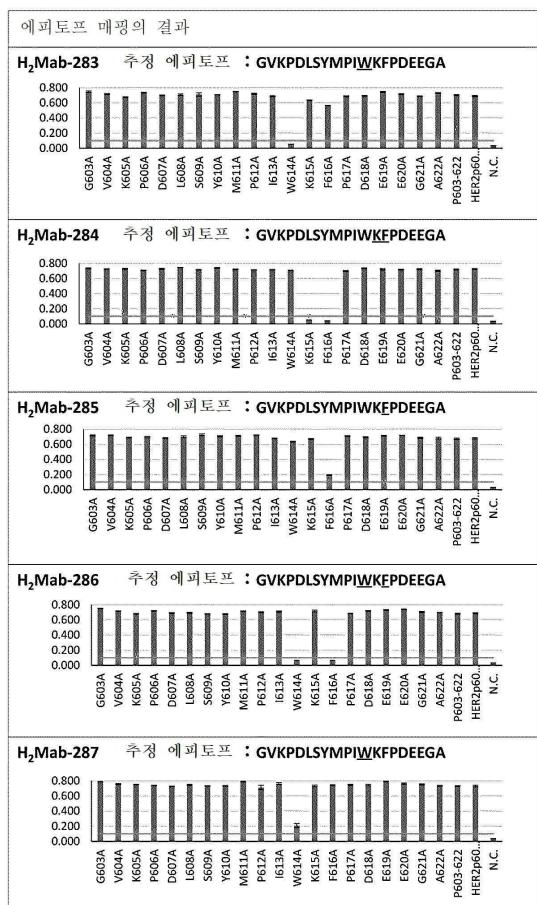
도면5



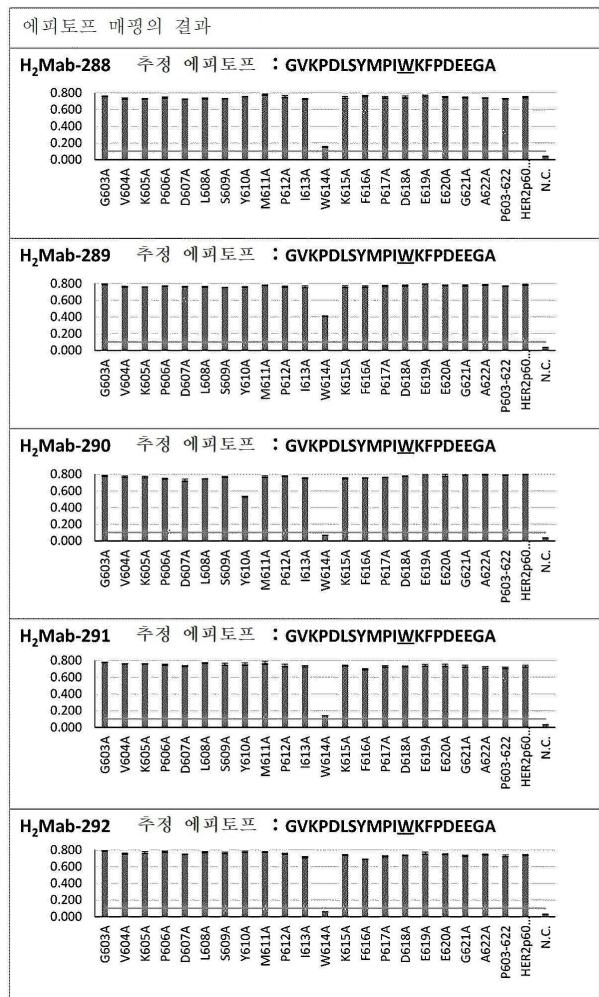
도면6a



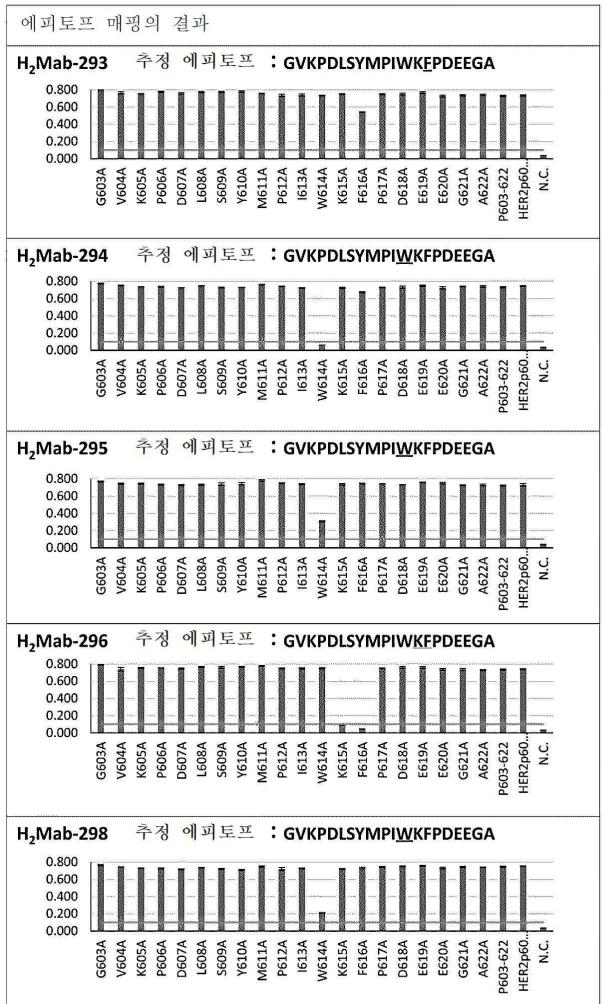
도면6b



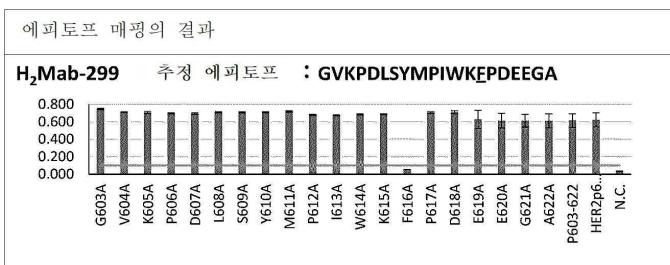
도면6c



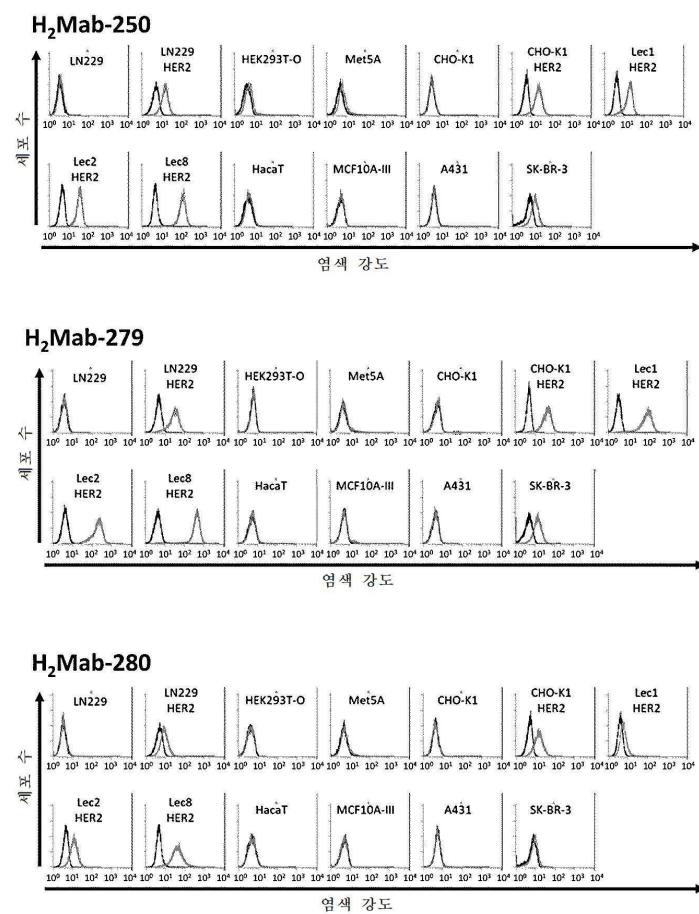
도면6d



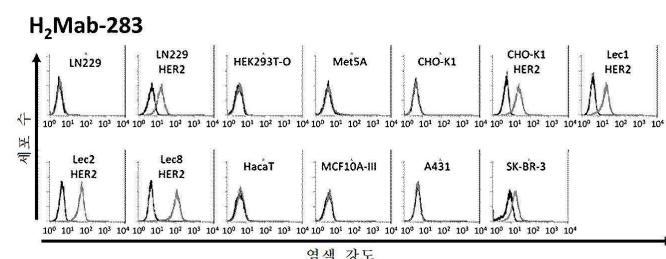
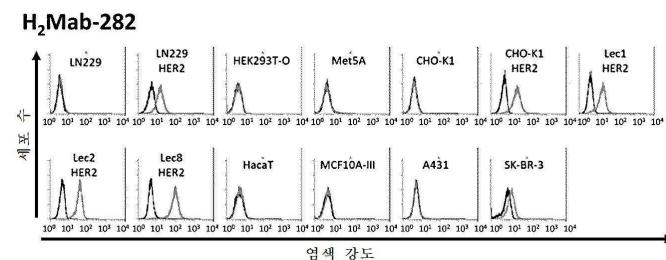
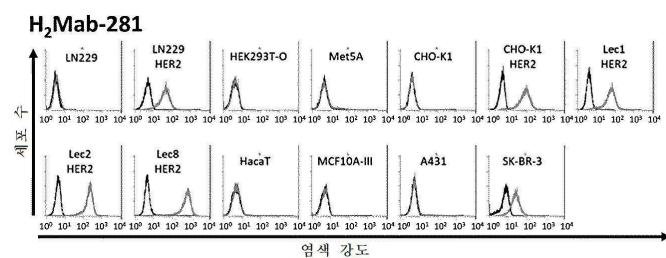
도면6e



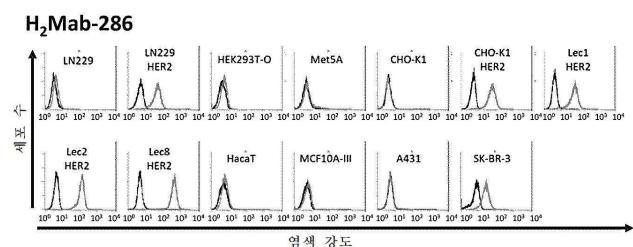
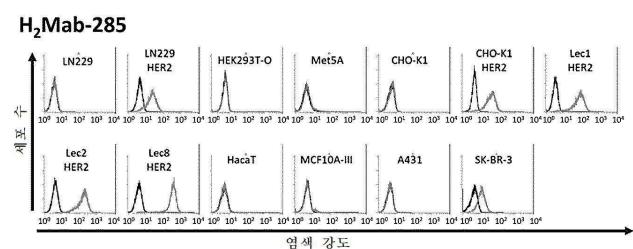
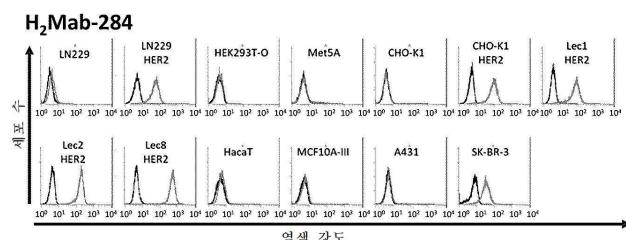
도면 7a



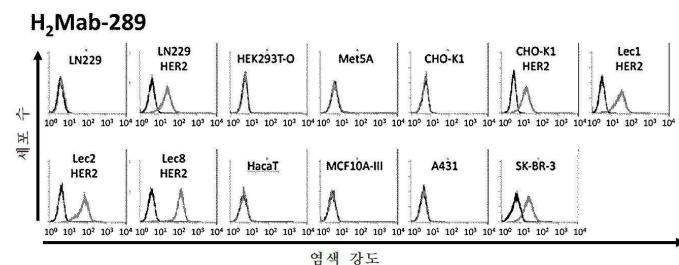
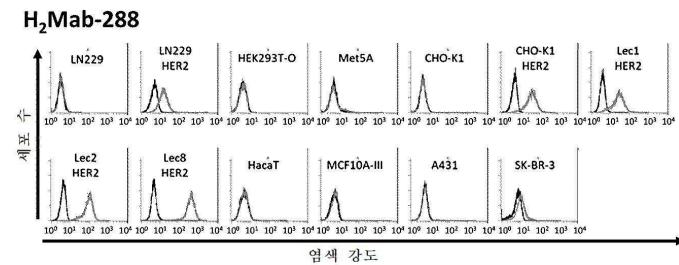
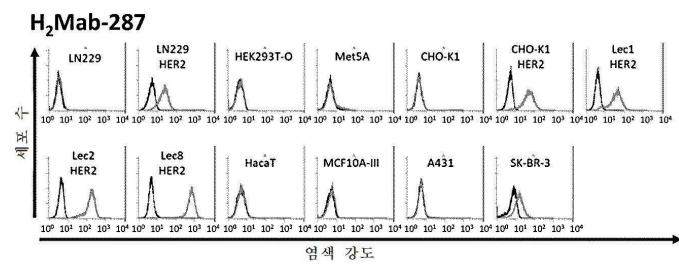
도면7b



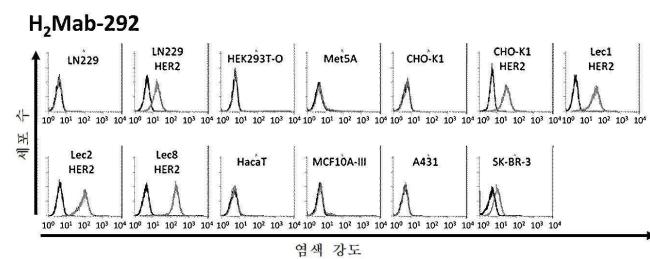
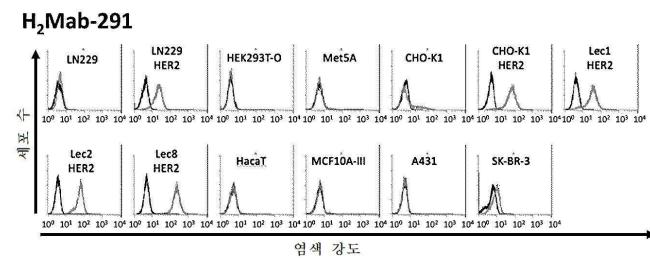
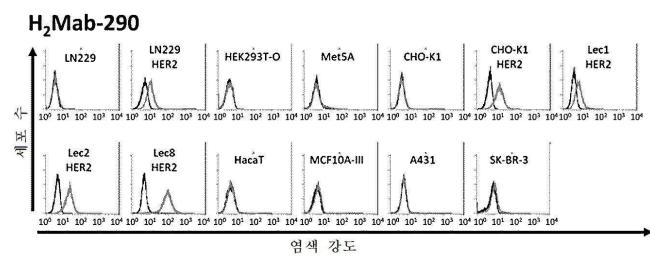
도면7c



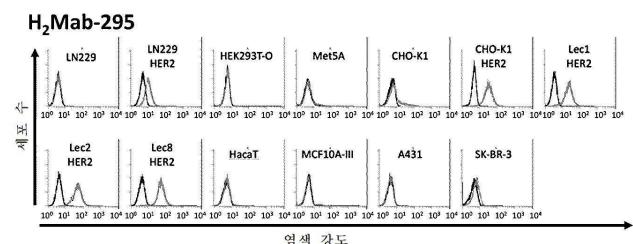
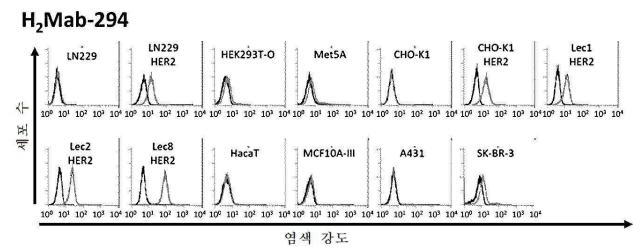
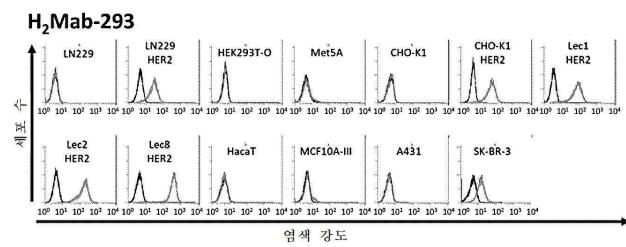
도면7d



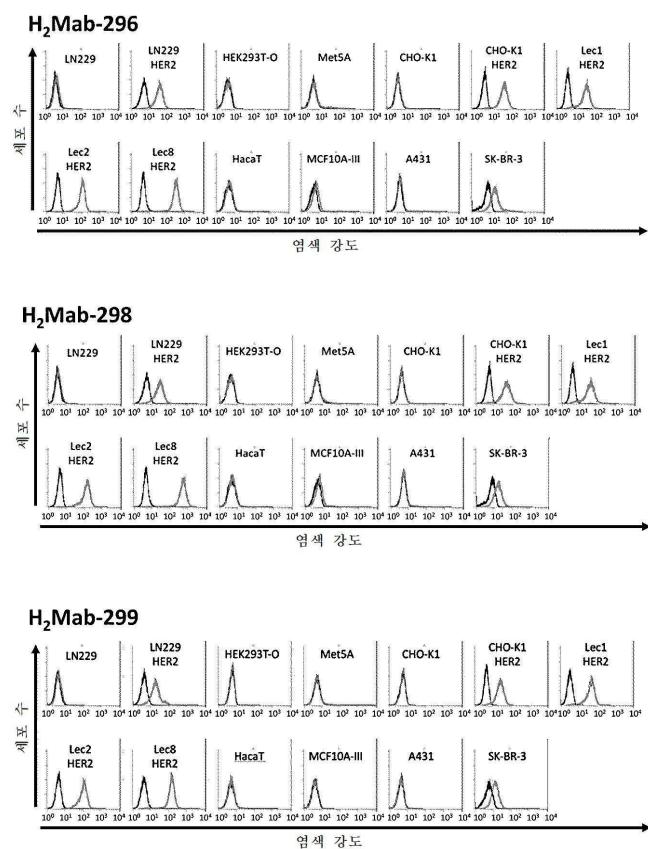
도면7e

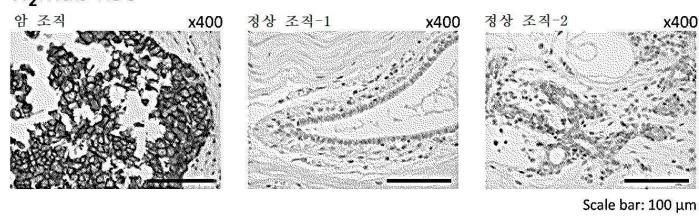
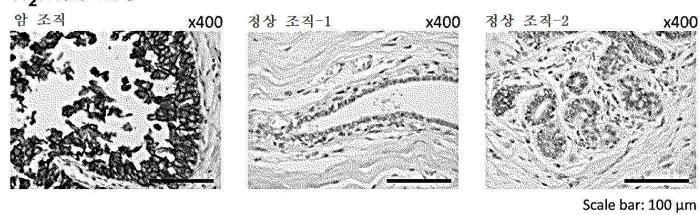
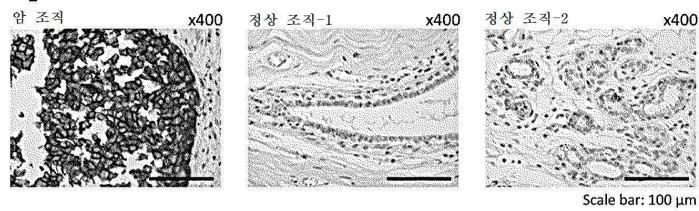
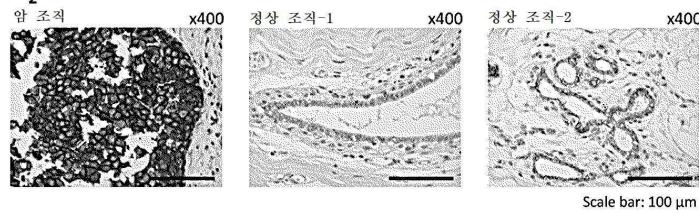


도면7f

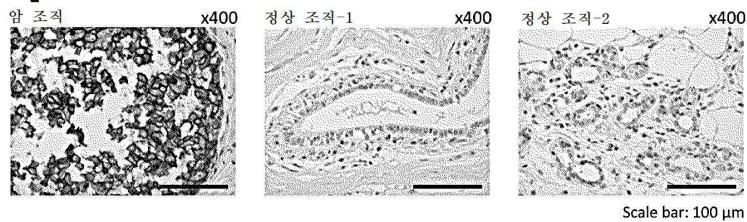
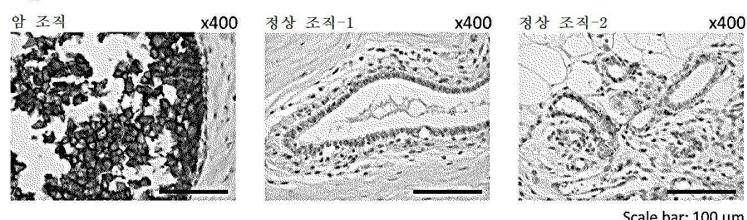
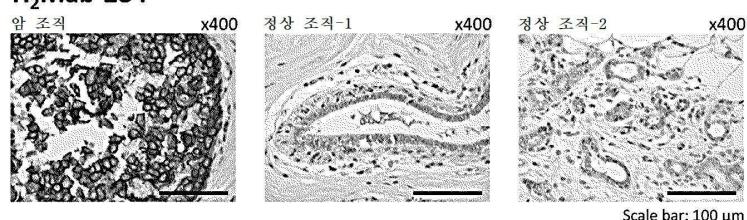
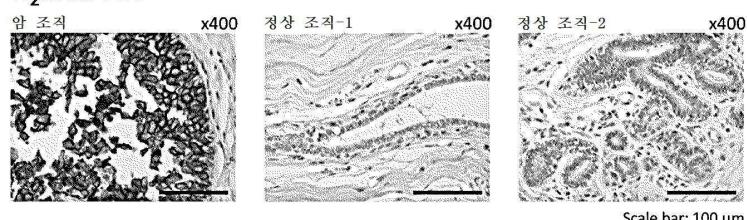


도면 7g



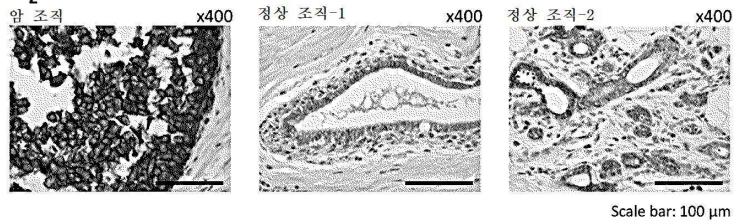
도면8a**H₂Mab-250****H₂Mab-279****H₂Mab-280****H₂Mab-281**

도면8b

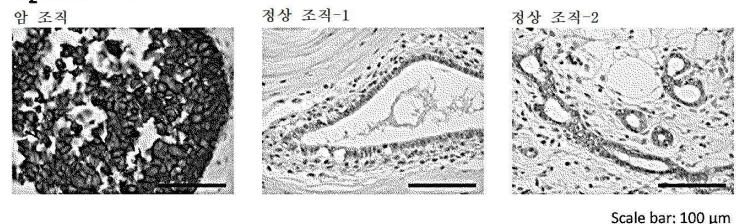
H₂Mab-282**H₂Mab-283****H₂Mab-284****H₂Mab-285**

도면8c

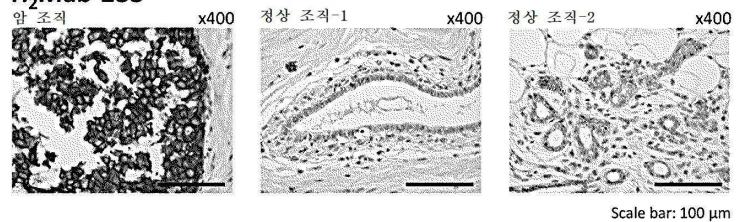
H₂Mab-286



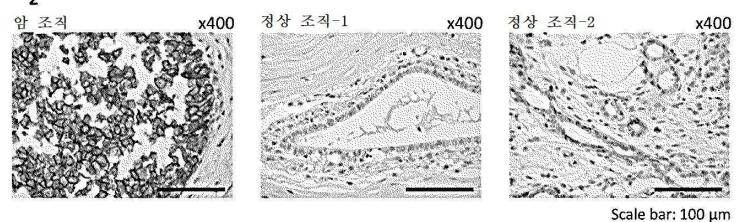
H₂Mab-287



H₂Mab-288

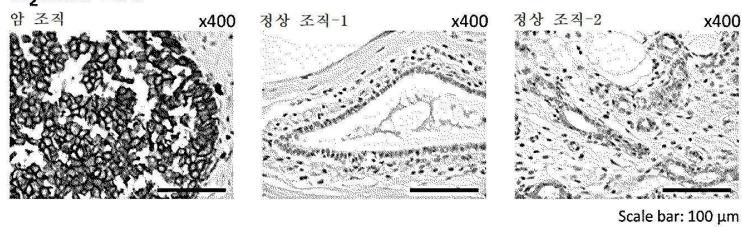


H₂Mab-289

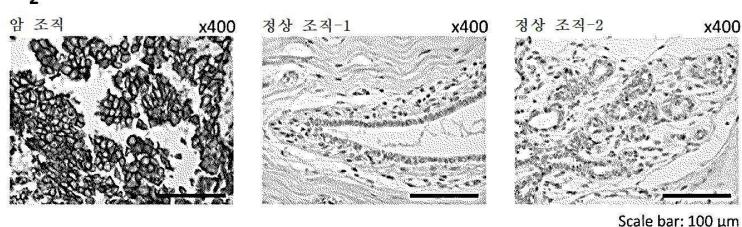


도면8d

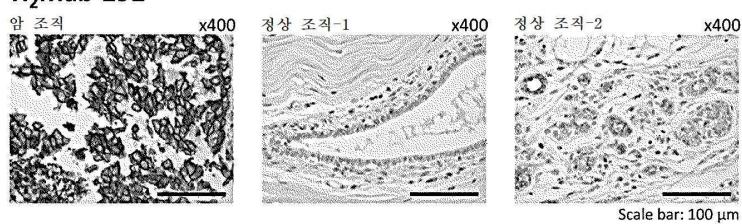
H₂Mab-290



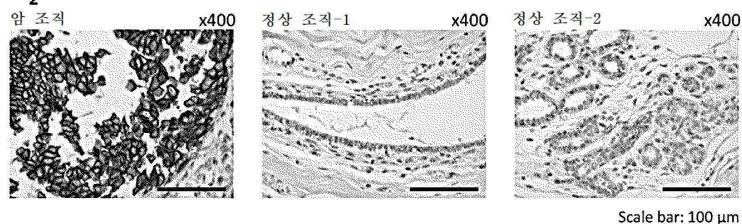
H₂Mab-291



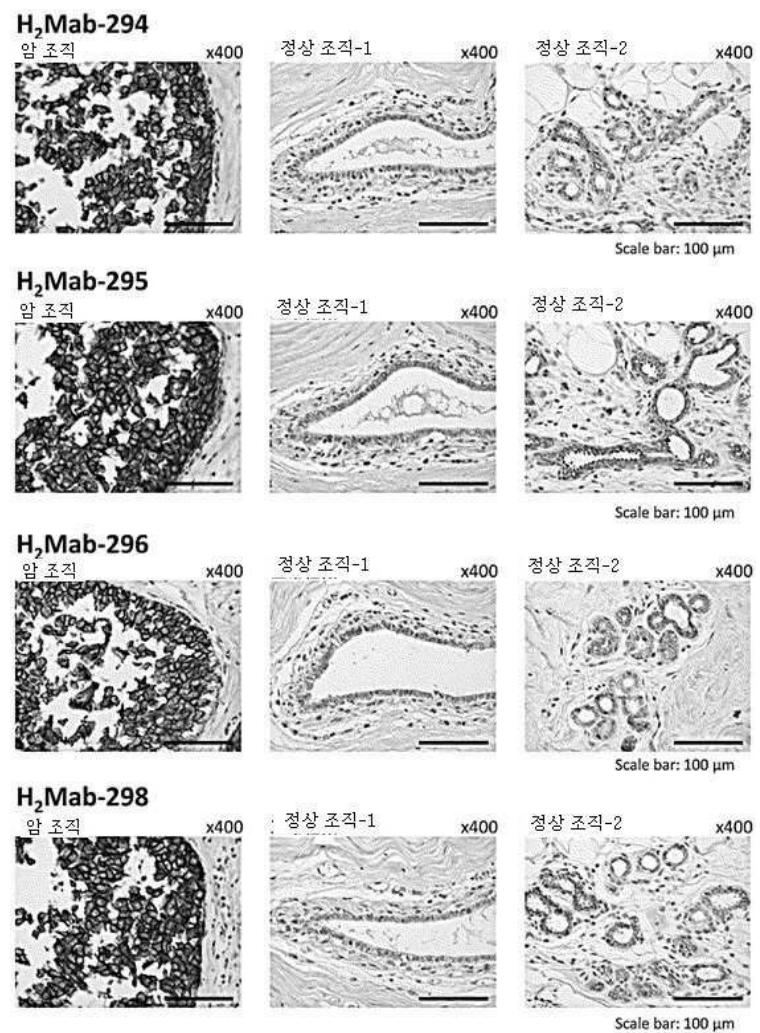
H₂Mab-292



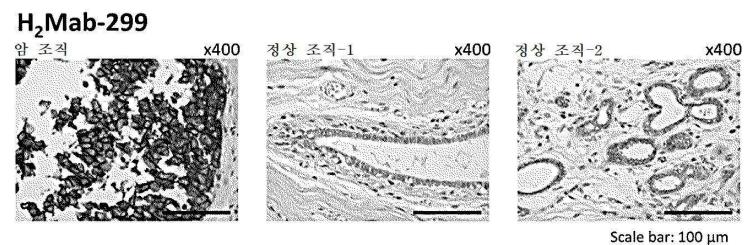
H₂Mab-293



도면8e



도면8f



서 열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

TOHOKU UNIVERSITY

<120> HER2-targeting drug

<130> CAROP-1/PCT
<150> JP 2020-198044
<151> 2020-11-30
<150> JP 2021-110912
<151> 2021-07-02
<160> 206
<170> PatentIn version 3.5
<210> 1
<211> 4473
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 1

aaggggaggt aaccctggcc ctttggtcg gggccccggg cagccgcgc ccccttcca	60
cggggccctt tactgcgccg cgcccccggc ccccacccct cgacgcaccc cgcccccgc	120
gccctccag ccgggtccag ccggagccat gggccggag ccgcagttag caccatggag	180
ctggcgccct tgtgccgctg ggggctcc tcgcgcctct tgccccccgg agccgcgagc	240
accaagtgt gcacccgcac agacatgaag ctgcggctcc ctgcgcgtcc cgagacccac	300
ctggacatgc tccgccacct ctaccaggc tgccaggtag tgcaaggaaa cctgaaactc	360
acctacatgc ccaccaatgc cagccgttcc ttccctgcagg atatccagga ggtgcaggc	420
tacgtgctca tcgctcacaa ccaagttagg caggtccac tgcagaggct gcggatttg	480
cgaggcaccgc agctcttgc ggacaactat gccctggccg tgctagacaa tggagacccg	540
ctgaacaata ccacccctgt cacagggcc tccccaggag gcctgccc gctgcagctt	600
cgaaggctca cagagatctt gaaaggaggg gtcttgatcc agcgaaaccc ccagctctgc	660
taccaggaca cgatttgtg gaaggacatc ttccacaaga acaaccagct ggctctcaca	720
ctgatagaca ccaaccgctc tcgggcctgc cacccctgtt ctccgcgttg taagggtcc	780
cgctgctggg gagagagttc tgaggattgt cagagectga cgccactgt ctgtgcccgt	840
ggctgtgcccg gctgcaaggg gccactgccc actgactgct gcatgagca gtgtgctgcc	900
ggctgcacgg gccccaaagca ctctgactgc ctggcctgcc tccacttcaa ccacagtggc	960
atctgtgagc tgcactgccc agccctggc acctacaaca cagacacgtt tgagtccatg	1020
cccaatcccg agggccggta tacattggc gccagctgtg tgactgcctg tccctacaac	1080
tacctttcta cggacgtggg atcctgcacc ctgcgtgcc ccctgcacaa ccaagagggt	1140
acagcagagg atgaaacaca gcgggtgtgag aagtgcagca agccctgtgc ccgaggtgtgc	1200

tatggctgg gcatggagca cttgcgagag gtgaggcag ttaccagtgc caatatccag	1260
gagtttgcg gctcaagaa gatcttggg agcctggcat ttctgcggc gagcttgat	1320
ggggacccag cctccaacac tgccccgctc cagccagagc agctccaagt gttttagact	1380
ctggaaagaga tcacaggtta cctatacatac tcagcatggc cggacagcct gcctgaccc	1440
agcgtttcc agaacctgca agtaatccgg ggacgaattc tgccacaatgg cgccctactcg	1500
ctgaccctgc aaggctggg catcagctgg ctggggctgc gctcaactgag ggaactggc	1560
agtggactgg ccctcatcca ccataaacacc cacctctgtc tcgtgcacac ggtgccctgg	1620
gaccagctct ttcggAACCC gcaccaagct ctgctccaca ctgccaaccg gccagaggac	1680
gagtggtgtgg gcgagggcct ggcctgccac cagctgtgcg cccgagggca ctgctgggt	1740
ccagggccca cccagtgtgt caactgcagc cagttccttc gggccagga gtgcgtggag	1800
aatgcccggact tactgcaggg gtcctccagg gagtatgtga atgcaggca ctgttgcgc	1860
tgccaccctg agtgtcagcc ccagaatggc tcagtgacct gtttggacc ggaggctgac	1920
cagtgtgtgg cctgtccccca ctataaggac cctcccttct gctggcccg ctgccccagc	1980
ggtgtgaaac ctgacctctc ctacatgccc atctggaaat ttccagatga ggagggcgca	2040
tgccagecctt gccccatcaa ctgcacccac tcctgtgtgg acctggatga caaggctgc	2100
cccgccgagc agagagccag ccctctgacg tccatcatct ctgcgggtgt tggcattctg	2160
ctggctgtgg tcttgggggt ggtcttggg atcctcatca agcgacggca gcagaagatc	2220
cggaagtaca cgtgcggag actgctgcag gaaacggagc tggtgagcc gctgacacct	2280
agcggagcga tgcccaacca ggcgcagatg cggatcctga aagagacgga gctgaggaag	2340
gtgaagggtgc ttggatctgg cgctttggc acagtctaca agggcatctg gatccctgat	2400
ggggagaatg tgaaaattcc agtggccatc aaagtgttg gggaaaacac atccccaaa	2460
gccaacaaag aaatctttaga cgaagcatac gtgatggctg gtgtggctc cccatatgtc	2520
tccgccttc tggcatctg cctgacatcc acggtgacgc tggtgacaca gcttatgccc	2580
tatggctgcc tcttagacca tgtccggaa aaccgcggac gcctggctc ccaggacact	2640
ctgaacttgtt gtatgcagat tgccaaagggg atgagctacc tggaggatgt gggctcgta	2700
cacagggact tggccgctcg gaacgtgctg gtcaagagtc ccaaccatgt caaaattaca	2760
gacttcgggc tggctcggt gctggacatt gacgagacag agtaccatgc agatggggc	2820
aagggtgccccca tcaagtggat ggcgctggag tccattctcc gccggcggtt cacccaccag	2880
agtgtgtgtt ggagttatgg tgtgactgtg tggagctga tgactttgg ggccaaacct	2940
tacgatggaa tcccagcccg ggagatccct gacctgctgg aaaaggggaa gggctgccc	3000
cagcccccca tctgcaccat tcatgtctac atgatcatgg tcaaatttg gatgattgac	3060

tctgaatgtc ggccaagatt ccgggagtt gtgtctgaat tctccgcac ggccaggac 3120

ccccagcgct ttgtggtcat ccagaatgag gacttggcc cagccagtcc ctggacagc 3180
 accttctacc gtcactgct ggaggacgt gacatgggg acctggtgga tgctgaggag 3240
 tatctggta cccagcaggc cttctctgt ccagaccctg cccgggcgc tggggcatg 3300
 gtccaccaca ggcaccgcag ctcatctacc aggagtggcg gtgggacct gacactaggg 3360
 ctggagccct ctgaagagga ggccccagg tctccactgg caccctccga agggctggc 3420
 tccgatgtat ttgatggtga cctggaaatg ggggcagcca aggggctgca aagcctccc 3480
 acacatgacc ccagccctct acagcggtac agtgaggacc ccacagtacc cctgccctct 3540

gagactgatg gctacgttgc cccctgacc tgcagccccc agcctgaata tgtgaaccag 3600
 ccagatgttc gccccagcc cccttcgccc cgagaggccc ctctgcctgc tgccgcacct 3660
 gctggtgcca ctctggaaag gccaagact ctctcccaag ggaagaatgg gtcgtcaaa 3720
 gacgttttg ctttgggg tgccgtggag aaccccgagt acttgacacc ccagggagga 3780
 gctgccctc agccccaccc tcctcctgcc ttcageccag cttcgaccaa cctctattac 3840
 tgggaccagg acccaccaga gggggggct ccacccagca cttcaaagg gacacctacg 3900
 gcagagaacc cagagtacct gggctggac gtgccagttt gaaccagaag gccaagtccg 3960

cagaagccct gatgtgtcct cagggagcag ggaaggccctg acttctgctg gcatcaagag 4020
 gtgggaggc cctccgacca cttccaggg aaccgtccat gccaggaacc tgtcctaagg 4080
 aacccctt cctgctttagt ttccagatg gctggagggtt gtccgcctc gttggagag 4140
 gaacagcact gggagtcctt tgtggattct gaggccctgc ccaatgagac tctagggtcc 4200
 agtggatgcc acagcccagc ttggccctt cttccagat cctgggtact gaaagccta 4260
 gggaaagctgg cctgagaggg gaagcggccc taaggagtg tctaagaaca aaagcgaccc 4320
 attcagagac tgtccctgaa acctagtaact gccccatg aggaaggaac agcaatggtg 4380

tcatgtatcca ggctttgtac agagtgttt tctgttttagt tttacttt tttgtttgt 4440
 tttttaaag atgaaataaa gacccagggg gag 4473

<210> 2

<211> 1255

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Glu Leu Ala Ala Leu Cys Arg Trp Gly Leu Leu Leu Ala Leu Leu

1

5

10

15

Pro Pro Gly Ala Ala Ser Thr Gln Val Cys Thr Gly Thr Asp Met Lys

20 25 30

Leu Arg Leu Pro Ala Ser Pro Glu Thr His Leu Asp Met Leu Arg His

35 40 45

Leu Tyr Gln Gly Cys Gln Val Val Gln Gly Asn Leu Glu Leu Thr Tyr

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Gln Arg Leu Arg Ile Val Arg Gly Thr Gln Leu Phe Glu Asp Asn Tyr

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Leu Thr Glu Ile Leu Lys Gly Gly Val Leu Ile Gln Arg Asn Pro Gln

145 150 155 160

Leu Cys Tyr Gln Asp Thr Ile Leu Trp Lys Asp Ile Phe His Lys Asn

165 170 175

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

180 185 190

His Pro Cys Ser Pro Met Cys Lys Gly Ser Arg Cys Trp Gly Glu Ser

195 200 205

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

210 215 220

Ala Arg Cys Lys Gly Pro Leu Pro Thr Asp Cys Cys His Glu Gln Cys

225 230 235 240

Ala Ala Gly Cys Thr Gly Pro Lys His Ser Asp Cys Leu Ala Cys Leu

245 250 255

His Phe Asn His Ser Gly Ile Cys Glu Leu His Cys Pro Ala Leu Val

260	265	270
Thr Tyr Asn Thr Asp Thr Phe Glu Ser Met Pro Asn Pro Glu Gly Arg		
275	280	285
Tyr Thr Phe Gly Ala Ser Cys Val Thr Ala Cys Pro Tyr Asn Tyr Leu		
290	295	300
Ser Thr Asp Val Gly Ser Cys Thr Leu Val Cys Pro Leu His Asn Gln		
305	310	315
Glu Val Thr Ala Glu Asp Gly Thr Gln Arg Cys Glu Lys Cys Ser Lys		
325	330	335
Pro Cys Ala Arg Val Cys Tyr Gly Leu Gly Met Glu His Leu Arg Glu		
340	345	350
Val Arg Ala Val Thr Ser Ala Asn Ile Gln Glu Phe Ala Gly Cys Lys		
355	360	365
Lys Ile Phe Gly Ser Leu Ala Phe Leu Pro Glu Ser Phe Asp Gly Asp		
370	375	380
Pro Ala Ser Asn Thr Ala Pro Leu Gln Pro Glu Gln Leu Gln Val Phe		
385	390	395
Glu Thr Leu Glu Glu Ile Thr Gly Tyr Leu Tyr Ile Ser Ala Trp Pro		
405	410	415
Asp Ser Leu Pro Asp Leu Ser Val Phe Gln Asn Leu Gln Val Ile Arg		
420	425	430
Gly Arg Ile Leu His Asn Gly Ala Tyr Ser Leu Thr Leu Gln Gly Leu		
435	440	445
Gly Ile Ser Trp Leu Gly Leu Arg Ser Leu Arg Glu Leu Gly Ser Gly		
450	455	460
Leu Ala Leu Ile His His Asn Thr His Leu Cys Phe Val His Thr Val		
465	470	475
Pro Trp Asp Gln Leu Phe Arg Asn Pro His Gln Ala Leu Leu His Thr		
485	490	495
Ala Asn Arg Pro Glu Asp Glu Cys Val Gly Glu Gly Leu Ala Cys His		
500	505	510

Gln Leu Cys Ala Arg Gly His Cys Trp Gly Pro Gly Pro Thr Gln Cys
 515 520 525
 Val Asn Cys Ser Gln Phe Leu Arg Gly Gln Glu Cys Val Glu Glu Cys
 530 535 540
 Arg Val Leu Gln Gly Leu Pro Arg Glu Tyr Val Asn Ala Arg His Cys
 545 550 555 560
 Leu Pro Cys His Pro Glu Cys Gln Pro Gln Asn Gly Ser Val Thr Cys
 565 570 575
 Phe Gly Pro Glu Ala Asp Gln Cys Val Ala Cys Ala His Tyr Lys Asp
 580 585 590
 Pro Pro Phe Cys Val Ala Arg Cys Pro Ser Gly Val Lys Pro Asp Leu
 595 600 605
 Ser Tyr Met Pro Ile Trp Lys Phe Pro Asp Glu Glu Gly Ala Cys Gln
 610 615 620
 Pro Cys Pro Ile Asn Cys Thr His Ser Cys Val Asp Leu Asp Asp Lys
 625 630 635 640
 Gly Cys Pro Ala Glu Gln Arg Ala Ser Pro Leu Thr Ser Ile Ile Ser
 645 650 655
 Ala Val Val Gly Ile Leu Leu Val Val Val Leu Gly Val Val Phe Gly
 660 665 670
 Ile Leu Ile Lys Arg Arg Gln Gln Lys Ile Arg Lys Tyr Thr Met Arg
 675 680 685
 Arg Leu Leu Gln Glu Thr Glu Leu Val Glu Pro Leu Thr Pro Ser Gly
 690 695 700
 Ala Met Pro Asn Gln Ala Gln Met Arg Ile Leu Lys Glu Thr Glu Leu
 705 710 715 720
 Arg Lys Val Lys Val Leu Gly Ser Gly Ala Phe Gly Thr Val Tyr Lys
 725 730 735
 Gly Ile Trp Ile Pro Asp Gly Glu Asn Val Lys Ile Pro Val Ala Ile
 740 745 750
 Lys Val Leu Arg Glu Asn Thr Ser Pro Lys Ala Asn Lys Glu Ile Leu

755	760	765
Asp Glu Ala Tyr Val Met Ala Gly Val Gly Ser Pro Tyr Val Ser Arg		
770	775	780
Leu Leu Gly Ile Cys Leu Thr Ser Thr Val Gln Leu Val Thr Gln Leu		
785	790	795
Met Pro Tyr Gly Cys Leu Leu Asp His Val Arg Glu Asn Arg Gly Arg		
805	810	815
Leu Gly Ser Gln Asp Leu Leu Asn Trp Cys Met Gln Ile Ala Lys Gly		
820	825	830
Met Ser Tyr Leu Glu Asp Val Arg Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala		
835	840	845
Arg Asn Val Leu Val Lys Ser Pro Asn His Val Lys Ile Thr Asp Phe		
850	855	860
Gly Leu Ala Arg Leu Leu Asp Ile Asp Glu Thr Glu Tyr His Ala Asp		
865	870	875
Gly Gly Lys Val Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu Glu Ser Ile Leu Arg		
885	890	895
Arg Arg Phe Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val		
900	905	910
Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ala Lys Pro Tyr Asp Gly Ile Pro Ala		
915	920	925
Arg Glu Ile Pro Asp Leu Leu Glu Lys Gly Glu Arg Leu Pro Gln Pro		
930	935	940
Pro Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met Ile Met Val Lys Cys Trp Met		
945	950	955
Ile Asp Ser Glu Cys Arg Pro Arg Phe Arg Glu Leu Val Ser Glu Phe		
965	970	975
Ser Arg Met Ala Arg Asp Pro Gln Arg Phe Val Val Ile Gln Asn Glu		
980	985	990
Asp Leu Gly Pro Ala Ser Pro Leu Asp Ser Thr Phe Tyr Arg Ser Leu		
995	1000	1005

Leu Glu Asp Asp Asp Met Gly Asp Leu Val Asp Ala Glu Glu Tyr
 1010 1015 1020
 Leu Val Pro Gln Gln Gly Phe Phe Cys Pro Asp Pro Ala Pro Gly
 1025 1030 1035
 Ala Gly Gly Met Val His His Arg His Arg Ser Ser Ser Thr Arg
 1040 1045 1050
 Ser Gly Gly Gly Asp Leu Thr Leu Gly Leu Glu Pro Ser Glu Glu

 1055 1060 1065
 Glu Ala Pro Arg Ser Pro Leu Ala Pro Ser Glu Gly Ala Gly Ser
 1070 1075 1080
 Asp Val Phe Asp Gly Asp Leu Gly Met Gly Ala Ala Lys Gly Leu
 1085 1090 1095
 Gln Ser Leu Pro Thr His Asp Pro Ser Pro Leu Gln Arg Tyr Ser
 1100 1105 1110
 Glu Asp Pro Thr Val Pro Leu Pro Ser Glu Thr Asp Gly Tyr Val

 1115 1120 1125
 Ala Pro Leu Thr Cys Ser Pro Gln Pro Glu Tyr Val Asn Gln Pro
 1130 1135 1140
 Asp Val Arg Pro Gln Pro Pro Ser Pro Arg Glu Gly Pro Leu Pro
 1145 1150 1155
 Ala Ala Arg Pro Ala Gly Ala Thr Leu Glu Arg Pro Lys Thr Leu
 1160 1165 1170
 Ser Pro Gly Lys Asn Gly Val Val Lys Asp Val Phe Ala Phe Gly

 1175 1180 1185
 Gly Ala Val Glu Asn Pro Glu Tyr Leu Thr Pro Gln Gly Gly Ala
 1190 1195 1200
 Ala Pro Gln Pro His Pro Pro Pro Ala Phe Ser Pro Ala Phe Asp
 1205 1210 1215
 Asn Leu Tyr Tyr Trp Asp Gln Asp Pro Pro Glu Arg Gly Ala Pro
 1220 1225 1230
 Pro Ser Thr Phe Lys Gly Thr Pro Thr Ala Glu Asn Pro Glu Tyr

1235	1240	1245
Leu Gly Leu Asp Val Pro Val		
1250	1255	
<210> 3		
<211> 630		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> HER2ec		
<400> 3		
Thr Gln Val Cys Thr Gly Thr Asp Met Lys Leu Arg Leu Pro Ala Ser		
1	5	10
Pro Glu Thr His Leu Asp Met Leu Arg His Leu Tyr Gln Gly Cys Gln		
20	25	30
Val Val Gln Gly Asn Leu Glu Leu Thr Tyr Leu Pro Thr Asn Ala Ser		
35	40	45
Leu Ser Phe Leu Gln Asp Ile Gln Glu Val Gln Gly Tyr Val Leu Ile		
50	55	60
Ala His Asn Gln Val Arg Gln Val Pro Leu Gln Arg Leu Arg Ile Val		
65	70	75
Arg Gly Thr Gln Leu Phe Glu Asp Asn Tyr Ala Leu Ala Val Leu Asp		
85	90	95
Asn Gly Asp Pro Leu Asn Asn Thr Thr Pro Val Thr Gly Ala Ser Pro		
100	105	110
Gly Gly Leu Arg Glu Leu Gln Leu Arg Ser Leu Thr Glu Ile Leu Lys		
115	120	125
Gly Gly Val Leu Ile Gln Arg Asn Pro Gln Leu Cys Tyr Gln Asp Thr		
130	135	140
Ile Leu Trp Lys Asp Ile Phe His Lys Asn Asn Gln Leu Ala Leu Thr		
145	150	155
Leu Ile Asp Thr Asn Arg Ser Arg Ala Cys His Pro Cys Ser Pro Met		
165	170	175
Cys Lys Gly Ser Arg Cys Trp Gly Glu Ser Ser Glu Asp Cys Gln Ser		

180	185	190
Leu Thr Arg Thr Val Cys Ala Gly Gly Cys Ala Arg Cys Lys Gly Pro		
195	200	205
Leu Pro Thr Asp Cys Cys His Glu Gln Cys Ala Ala Gly Cys Thr Gly		
210	215	220
Pro Lys His Ser Asp Cys Leu Ala Cys Leu His Phe Asn His Ser Gly		
225	230	235
Ile Cys Glu Leu His Cys Pro Ala Leu Val Thr Tyr Asn Thr Asp Thr		
245	250	255
Phe Glu Ser Met Pro Asn Pro Glu Gly Arg Tyr Thr Phe Gly Ala Ser		
260	265	270
Cys Val Thr Ala Cys Pro Tyr Asn Tyr Leu Ser Thr Asp Val Gly Ser		
275	280	285
Cys Thr Leu Val Cys Pro Leu His Asn Gln Glu Val Thr Ala Glu Asp		
290	295	300
Gly Thr Gln Arg Cys Glu Lys Cys Ser Lys Pro Cys Ala Arg Val Cys		
305	310	315
Tyr Gly Leu Gly Met Glu His Leu Arg Glu Val Arg Ala Val Thr Ser		
325	330	335
Ala Asn Ile Gln Glu Phe Ala Gly Cys Lys Ile Phe Gly Ser Leu		
340	345	350
Ala Phe Leu Pro Glu Ser Phe Asp Gly Asp Pro Ala Ser Asn Thr Ala		
355	360	365
Pro Leu Gln Pro Glu Gln Leu Gln Val Phe Glu Thr Leu Glu Glu Ile		
370	375	380
Thr Gly Tyr Leu Tyr Ile Ser Ala Trp Pro Asp Ser Leu Pro Asp Leu		
385	390	395
Ser Val Phe Gln Asn Leu Gln Val Ile Arg Gly Arg Ile Leu His Asn		
405	410	415
Gly Ala Tyr Ser Leu Thr Leu Gln Gly Leu Gly Ile Ser Trp Leu Gly		
420	425	430

Leu Arg Ser Leu Arg Glu Leu Gly Ser Gly Leu Ala Leu Ile His His
 435 440 445
 Asn Thr His Leu Cys Phe Val His Thr Val Pro Trp Asp Gln Leu Phe
 450 455 460
 Arg Asn Pro His Gln Ala Leu Leu His Thr Ala Asn Arg Pro Glu Asp
 465 470 475 480
 Glu Cys Val Gly Glu Gly Leu Ala Cys His Gln Leu Cys Ala Arg Gly

 485 490 495
 His Cys Trp Gly Pro Gly Pro Thr Gln Cys Val Asn Cys Ser Gln Phe
 500 505 510
 Leu Arg Gly Gln Glu Cys Val Glu Glu Cys Arg Val Leu Gln Gly Leu
 515 520 525
 Pro Arg Glu Tyr Val Asn Ala Arg His Cys Leu Pro Cys His Pro Glu
 530 535 540
 Cys Gln Pro Gln Asn Gly Ser Val Thr Cys Phe Gly Pro Glu Ala Asp

 545 550 555 560
 Gln Cys Val Ala Cys Ala His Tyr Lys Asp Pro Pro Phe Cys Val Ala
 565 570 575
 Arg Cys Pro Ser Gly Val Lys Pro Asp Leu Ser Tyr Met Pro Ile Trp
 580 585 590
 Lys Phe Pro Asp Glu Glu Gly Ala Cys Gln Pro Cys Pro Ile Asn Cys
 595 600 605
 Thr His Ser Cys Val Asp Leu Asp Asp Lys Gly Cys Pro Ala Glu Gln

 610 615 620
 Arg Ala Ser Pro Leu Thr
 625 630
 <210> 4
 <211> 35
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> InF.HindIII-H2-214H
 <400> 4

cggatcgat aagcttata tggacaggct tactt	35
<210> 5	
<211> 35	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> InF.HindIII-H2-250H	
<400> 5	
cggatcgat aagcttaaca tgaacttagg gctca	35
<210> 6	
<211> 34	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> InFr.IgG1terNotI	
<400> 6	
tctagagtcg cggccgctca ttaccagga gagt	34
<210> 7	
<211> 34	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> InF.HindIII-H2-214L	
<400> 7	
cggatcgat aagcttgaga tggagtcaga caca	34
<210> 8	
<211> 35	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> InF.HindIII-H2-250L	
<400> 8	
cggatcgat aagctaaaaa tgatgagtcc tgccc	35
<210> 9	
<211> 34	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> InF.mIgCKterNot I

<400> 9

tctagagtgc cgccgccta acactcattc ctgt 34

<210> 10

<211> 1395

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2Mab-214 Heavy chain DNA

<400> 10

atggacaggc ttacttcctc attcctgtcg ctgattgtcc ctgcataatgt cctttcccag 60

gttactctga aagagtctgg ccctggata ttgcagccct cccagaccct cagtcgtact 120

tgttctttct ctgggttttc actgagcaact tctgttatgg gtgtgagctg gattcgtcag 180

ccttcaggaa agggtctgga gtggctggca cacatttct gggatgtatga caagcgctat 240

aacccatccc tgaagagccg gctcacaatc tccaaggata cctccagaaa taaggatttc 300

ctcaagatca ccagtgtgga cactgcagat actgccacat actactgtgc tcgaaggta 360

gtagctacag actggtaactt cgatgtctgg ggcgcaggaa ccacggtcac cgtctcctca 420

gccaaaacga cacccccatc tgtctatcca ctggccctg gatctgtgc ccaaactaac 480

tccatggta ccctggatg cctggtaag ggctattcc ctgagccagt gacagtgacc 540

tggaactctg gatccctgtc cagcgggttg cacacccatc cagctgtct gcagtcgtac 600

ctctacactc tgaggcagctc agtgactgtc ccctccagca cctggccctg cgagaccgtc 660

acctgcaacg ttgcccaccc ggccagcagc accaagggtgg acaagaaaaat tgtgccagg 720

gattgtggtt gtaaggcttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc 780

cccccaaagc ccaaggatgt gtcaccatt actctgtactc ctaaggtcac gtgtgttgt 840

gtagacatca gcaaggatga tcccgaggatc cagttcagct ggtttgtaga ttagtggag 900

gtgcacacag ctcagacgca accccggag gagcagttca acagcactt ccgcctcgtc 960

agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc 1020

aacagtgcag ctccctgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa aggcagaccg 1080

aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaggagc agatggccaa ggataaaatc 1140

agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagttgg 1200

aatggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct 1260

tacttcgtct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc 1320

acctgctctg ttttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctccac 1380

tctcctggta aatga 1395

<210> 11

<211> 717

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2Mab-214 Light chain DNA

<400> 11

atggagttag acacactcct gctatgggtg ctgctgcct gggttccagg ctccactgg	60
gacatigtgc tcacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctaggta gagagccacc	120
atctcctgca gagccagtga aagtgttcaa tattatggca caacttaat gcagtggta	180
caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcataccaa agtagaatct	240
ggggccctg ccaggttttag tggcagtggg tctgggactg acttcagcct caacatccat	300
cctgtggagg aggatgtatgt tgcaatgtat ttctgtcagc aaagtaggaa gggtccgctc	360

acgttcggtg ctgggaccaa gctggagctg aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc	420
atcttccac catccagtga gcagttaca tctggaggtg cctcagtcgt gtgcttcttg	480
aacaacttct acccaaaga catcaatgtc aagtggaaaga ttgatggcag tgaacgacaa	540
aatggcgccc tgaacagttg gactgtatcg gacagcaaaag acagcaccta cagcatgagc	600
agcaccctca cgttgaccaa ggacgagttt gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc	660
actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagttca acaggaatga gtgttag	717

<210> 12

<211> 1380

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2Mab-250 Heavy chain DNA

<400> 12

atgaacttag ggctcagctt cattttcctt gccctttttt taaaaggtgt ccgggtgtgag	60
gtgcagctgg tggagtctgg gggaggctta gtgcagccag gagggtccct gaaactctcc	120
tgtgcagcct ctggattcac tttcagtaac tatggcatgt ctgggttcg ccagactcca	180
gacaggagggc tggagtttgtt cgcaaccatt aataataatg gtgggtgtac ctattatcca	240
gacagtgtga agggccgggtt caccatctcc agagacaatg ccaagaacac cctgtacctg	300
caaatgagca gtctgaagtc tgaggacaca gccatgtact actgcacaag cccggccta	360

ctatggatg cctggggcgc agggaccacg gtcaccgtct cctcagccaa aacgacaccc	420
ccatctgtct attcaactggc ccctggatct gctgccaaa ctaactccat ggtgaccctg	480
ggatgcctgg tcaaggcta ttcccttag ccagtgacag tgacctggaa ctctggatcc	540
ctgtccagcg gtgtgcacac ctccccagct gtccctgcagt ctgaccctcta cactcigagc	600
agctcagtga ctgtcccctc cagcacctgg cccagcgaga ccgtcacctg caacgttgcc	660
caccggcca gcagcaccaa ggtggacaag aaaattgtgc ccagggattg tggtgtaaag	720
ccttgcataat gtacagtccc agaagtatca tctgtttca tttcccccc aaagcccaag	780
gatgtgctca ccattactct gactcctaag gtcacgtgtg ttgtggtaga catcagcaag	840
gatgatcccg aggcccgagg cagctggttt gtagatgtat tgagggtgca cacagctcag	900
acgcaacccc gggaggagca gttcaacagc actttccgct cagtcagtga acttccatc	960
atgcaccagg actggctcaa tggcaaggag ttcaaatgca gggtaaacag tgcagettc	1020
cctggcccca tcgagaaaaac catctccaaa accaaaggca gaccgaaggc tccacaggtg	1080
tacaccattc cacctcccaa ggagcagatg gccaaggata aagtcaactct gacctgcatg	1140
ataacagact tttccctga agacattact gtggagtggc agtgaaatgg gcagccagcg	1200
gagaactaca agaacactca gcccatcatg gacacagatg gctttactt cgtctacagc	1260
aagctcaatg tgcaagag caactggag gcagggaaata cttcacctg ctctgtgtta	1320
catgagggcc tgcaacaacca ccatactgag aagacccctc cccactctcc tgtaaatga	1380
<210> 13	
<211> 720	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> H2Mab-250 Light chain DNA	
<400> 13	
atgatgagtc ctgcccagtt cctgtttctg ttagtgctct ggattcgga aaccaacggt	60
gatgttgtga tgacccagac tccactcaact ttgtcggtct ccattggaca accagctcc	120
atcttttgca agtcaagtca gagccttta gatagtgtatg gaaggacata tttgaattgg	180
ttgttacaga ggcaggcca gtctccaaag cgccataatct atctgggtc taaactggac	240
tctggagccc ctgacaggtt cactggcagt ggttcaggaa cagattttac actgaaaatc	300
agcagagtgg aggtcgagga ttggggat tattattgtt ggcaaggatc acatttctt	360
cagacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaacggg ctgtatgtc accaactgt	420
tccatcttcc caccatccag tgagcagttt acatctggag gtgcctcagt cgtgtgttc	480
ttgaacaact tctacccaa agacatcaat gtcaagtggaa agattgtgg cagtgaacga	540

caaaatggcg tcctgaacag ttggactgat caggacagca aagacagcac ctacagcatg 600
 agcagcaccc tcacgttgac caaggacgag tatgaacgac ataacagcta tacctgtgag 660
 gccactcaca agacatcaac ttcaccatt gtcaagagct tcaacaggaa tgagtgttag 720
 <210> 14
 <211> 464
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> H2Mab-214 Heavy chain protein
 <400> 14

Met	Asp	Arg	Leu	Thr	Ser	Ser	Phe	Leu	Leu	Leu	Ile	Val	Pro	Ala	Tyr
1															
Val	Leu	Ser	Gln	Val	Thr	Leu	Lys	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Ile	Leu	Gln
20															
30															

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu
 35 40 45
 Ser Thr Ser Gly Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys
 50 55 60
 Gly Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Phe Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr
 65 70 75 80
 Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Arg
 85 90 95
 Asn Lys Val Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala
 100 105 110
 Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Val Val Ala Thr Asp Trp Tyr Phe Asp
 115 120 125
 Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr
 130 135 140
 Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn
 145 150 155 160
 Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro
 165 170 175

Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr
180 185 190

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val
195 200 205

Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val
210 215 220

Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg
225 230 235 240

Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser
245 250 255

Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu
260 265 270

Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro
275 280 285

Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala
290 295 300

Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val
305 310 315 320

Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe
325 330 335

Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
340 345 350

Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile
355 360 365

Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys
370 375 380

Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp
385 390 395 400

Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp
405 410 415

Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser

420	425	430
Asn Trp Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly		
435	440	445
Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys		
450	455	460
<210> 15		
<211> 238		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> H2Mab-214 Light chain protein		
<400>		
> 15		
Met Glu Ser Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro		
1	5	10
Gly Ser Thr Gly Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala		
20	25	30
Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser		
35	40	45
Val Glu Tyr Tyr Gly Thr Thr Leu Met Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro		
50	55	60
Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Lys Val Glu Ser		
65	70	75
Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser		
85	90	95
Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Asp Asp Val Ala Met Tyr Phe Cys		
100	105	110
Gln Gln Ser Arg Lys Val Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu		
115	120	125
Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro		
130	135	140
Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu		
145	150	155
Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly		

165	170	175
Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser		
180	185	190
Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp		
195	200	205
Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr		
210	215	220
Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys		
225	230	235
<210> 16		
<211> 459		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> H2Mab-250 Heavy chain protein		
<400> 16		
Met Asn Leu Gly Leu Ser Phe Ile Phe Leu Ala Leu Phe Leu Lys Gly		

1	5	10	15
Val Arg Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln			
20	25	30	
Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe			
35	40	45	
Ser Asn Tyr Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Arg Arg Leu			
50	55	60	
Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Asn Asn Gly Gly Thr Tyr Tyr Pro			
65	70	75	80
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn			
85	90	95	
Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met			
100	105	110	
Tyr Tyr Cys Thr Ser Pro Gly Leu Leu Trp Asp Ala Trp Gly Ala Gly			
115	120	125	

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser

195 200 205

Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser

210 215 220

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

225 230 235 240

Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro

245 250 255

Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr

260 265 270

Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser

275 280 285

Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg

290 295 300

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

305 310 315 320

Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn

325 330 335

Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys

340 345 350

Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu

355 360 365

Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe

370	375	380
Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala		
385	390	395
Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr		
405	410	415
Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly		
420	425	430
Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His		
435	440	445
Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys		
450	455	

<210> 17

<211> 239

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2Mab-250 Light chain protein

<400> 17

Met Met Ser Pro Ala Gln Phe Leu Phe Leu Leu Val Leu Trp Ile Arg

1 5 10 15

Glu Thr Asn Gly Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser

20 25 30

Val Ser Ile Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser

35 40 45

Leu Leu Asp Ser Asp Gly Arg Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Cys Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Gln Thr Phe Gly Gly Thr Lys
 115 120 125
 Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro
 130 135 140
 Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe
 145 150 155 160
 Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp
 165 170 175
 Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp
 180 185 190
 Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys
 195 200 205
 Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys
 210 215 220
 Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230 235

<210> 18
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> H2Mab-214 HCDR1
<400> 18

Thr Ser Gly Met Gly Val Ser

1 5

<210> 19

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2Mab-214 HCDR2

<400> 19

His Ile Phe Trp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 20

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2Mab-214 LCDR3

<400> 20

Arg Val Val Ala Thr Asp Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 21

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2Mab-214 LCDR1

<400> 21

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

1 5 10 15

<210> 22

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2Mab-214 LCDR2

<400> 22

Ala Ala Ser Lys Val Glu Ser

1 5

<210> 23

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2Mab-214 LCDR3

<400> 23

Gln Gln Ser Arg Lys Val Pro Leu Thr

1 5

<210> 24

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2Mab-250 HCDR1

<400> 24

Asn Tyr Gly Met Ser

1 5

<210> 25

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2Mab-250 HCDR2

<400> 25

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

1 5 10 15

Gly

<210> 26

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2Mab-250 HCDR3

<400> 26

Pro Gly Leu Leu Trp Asp Ala

1 5

<210> 27

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2Mab-250 LCDR1

<400> 27

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

1 5 10 15

<210> 28

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2Mab-250 LCDR2

<400> 28

Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser

1 5

<210> 29

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2Mab-250 LCDR3

<400> 29

Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Gln Thr

1 5

<210> 30

<211> 53

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human HER2 600-652

<400> 30

Cys Pro Ser Gly Val Lys Pro Asp Leu Ser Tyr Met Pro Ile Trp Lys

1 5 10 15

Phe Pro Asp Glu Glu Gly Ala Cys Gln Pro Cys Pro Ile Asn Cys Thr

20 25 30

His Ser Cys Val Asp Leu Asp Asp Lys Gly Cys Pro Ala Glu Gln Arg

35 40 45

Ala Ser Pro Leu Thr

50

<210> 31

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Human HER2 603-622

<400> 31

Gly Val Lys Pro Asp Leu Ser Tyr Met Pro Ile Trp Lys Phe Pro Asp
 1 5 10 15
 Glu Glu Gly Ala
 20

<210> 32

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Human HER2 613-632

<400> 32

Ile Trp Lys Phe Pro Asp Glu Glu Gly Ala Cys Gln Pro Cys Pro Ile
 1 5 10 15
 Asn Cys Thr His
 20

<210> 33

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human HER2 613-622

<400> 33

Ile Trp Lys Phe Pro Asp Glu Glu Gly Ala

1 5 10

<210> 34

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human HER2 611-618

<400> 34

Met Pro Ile Trp Lys Phe Pro Asp

1 5

<210> 35

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human HER2 612-618

<400> 35

Pro Ile Trp Lys Phe Pro Asp

1 5

<210> 36

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human HER2 613-619

<400> 36

Ile Trp Lys Phe Pro Asp Glu

1 5

<210> 37

<211> 20

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> human HER2 p604-622C

<400> 37

Val Lys Pro Asp Leu Ser Tyr Met Pro Ile Trp Lys Phe Pro Asp Glu

1 5 10 15

Glu Gly Ala Cys

20

<210> 38

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Linker

<400> 38

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

<210> 39

<211> 463

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M279 Heavy Chain Protein

<400> 39

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

1 5 10 15

Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln

20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe

35 40 45

Ser Ser Tyr Gly Ile Phe Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu

50 55 60

Glu Leu Val Ala Thr Ile Lys Ser Asn Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Pro

65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn

85 90 95

Thr Leu His Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met

100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser

115 120 125

Val Thr Val Ser Ser Ala Thr Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu

130 135 140

Val Pro Gly Cys Ser Asp Thr Ser Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys

145 150 155 160

Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Lys Trp Asn Tyr

165 170 175

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

180 185 190

Gly Phe Tyr Ser Leu Ser Ser Leu Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp
 195 200 205
 Pro Ser Gln Thr Val Ile Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Lys Thr
 210 215 220
 Glu Leu Ile Lys Arg Ile Glu Pro Arg Ile Pro Lys Pro Ser Thr Pro
 225 230 235 240

 Pro Gly Ser Ser Cys Pro Pro Gly Asn Ile Leu Gly Gly Pro Ser Val
 245 250 255
 Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Ala Leu Met Ile Ser Leu Thr
 260 265 270
 Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp
 275 280 285
 Val His Val Ser Trp Phe Val Asp Asn Lys Glu Val His Thr Ala Trp
 290 295 300

 Thr Gln Pro Arg Glu Ala Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
 305 310 315 320
 Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Arg Gly Lys Glu Phe Lys
 325 330 335
 Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile
 340 345 350
 Ser Lys Pro Lys Gly Arg Ala Gln Thr Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro
 355 360 365

 Pro Pro Arg Glu Gln Met Ser Lys Lys Val Ser Leu Thr Cys Leu
 370 375 380
 Val Thr Asn Phe Phe Ser Glu Ala Ile Ser Val Glu Trp Glu Arg Asn
 385 390 395 400
 Gly Glu Leu Glu Gln Asp Tyr Lys Asn Thr Pro Pro Ile Leu Asp Ser
 405 410 415
 Asp Gly Thr Tyr Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Thr Asp Ser
 420 425 430

 Trp Leu Gln Gly Glu Ile Phe Thr Cys Ser Val Val His Glu Ala Leu

435

440

445

His Asn His His Thr Gln Lys Asn Leu Ser Arg Ser Pro Gly Lys

450

455

460

<210> 40

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M279 Light Chain Protein

<400> 40

Met Gly Ile Lys Met Glu Thr His Ser Gln Val Phe Val Tyr Met Leu

1 5 10 15

Leu Trp Leu Ser Gly Ile Glu Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His

20

25

30

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

35

40

45

Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

50

55

60

Gly Gln Ser Pro Ile Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr

65 70 75 80

Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

85

90

95

Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys

100

105

110

Gln Gln Tyr Lys Ser Asn Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu

115

120

125

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

130

135

140

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

145 150 155 160

Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly

165

170

175

Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser

180	185	190
Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp		
195	200	205
Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr		
210	215	220
Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys		
225	230	235
<210> 41		
<211> 457		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> H2M280 Heavy Chain Protein		
<400> 41		
Met Asn Phe Gly Leu Arg Leu Ile Phe Leu Val Leu Thr Leu Lys Gly		
1	5	10
Val Gln Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Lys		
20	25	30
Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe		
35	40	45
Ser Ser Tyr Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu		
50	55	60
Glu Trp Val Ala Ile Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Phe Tyr Pro		
65	70	75
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn		
85	90	95
Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met		
100	105	110
Tyr His Cys Thr Arg Glu Ala Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr		
115	120	125
Leu Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu		
130	135	140
Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys		

145	150	155	160
-----	-----	-----	-----

Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser

165	170	175
-----	-----	-----

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

180	185	190
-----	-----	-----

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

195	200	205
-----	-----	-----

Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr

210	215	220
-----	-----	-----

Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys

225	230	235
-----	-----	-----

Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys

245	250	255
-----	-----	-----

Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val

260	265	270
-----	-----	-----

Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe

275	280	285
-----	-----	-----

Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu

290	295	300
-----	-----	-----

Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His

305	310	315
-----	-----	-----

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala

325	330	335
-----	-----	-----

Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg

340	345	350
-----	-----	-----

Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met

355	360
-----	-----

365

Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro

370	375
-----	-----

380

Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn

385	390
-----	-----

395

400

Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val

405 410 415

Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr

420 425 430

Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu

435 440 445

Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 42

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M280 Light Chain Protein

<400> 42

Met Met Ser Pro Ala Gln Phe Leu Phe Leu Leu Val Leu Trp Ile Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Thr Ile Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser

35 40 45

Leu Leu His Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe

85 90 95

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

100 105 110

Cys Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu

115 120 125

Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro

130	135	140
Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu		
145	150	155
Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly		
165	170	175
Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser		
180	185	190
Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp		
195	200	205
Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr		
210	215	220
Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys		
225	230	235
<210> 43		
<211> 457		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> H2M281 Heavy Chain Protein		
<400> 43		
Met Asn Phe Gly Leu Arg Leu Ile Phe Leu Val Leu Thr Leu Lys Gly		
1	5	10
Val Gln Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Lys		
20	25	30
Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe		
35	40	45
Ser Ser Tyr Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu		
50	55	60
Glu Trp Val Ala Ile Ile Ser Ser Gly Gly Thr Tyr Thr Tyr Tyr Thr		
65	70	75
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Lys Asn		
85	90	95
Thr Leu Asn Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met		

100	105	110
Phe Tyr Cys Thr Arg Glu Ala Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr		
115	120	125
Leu Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu		
130	135	140
Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys		
145	150	155
Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser		
165	170	175
Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser		
180	185	190
Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp		
195	200	205
Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr		
210	215	220
Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys		
225	230	235
Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys		
245	250	255
Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val		
260	265	270
Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe		
275	280	285
Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu		
290	295	300
Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His		
305	310	315
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala		
325	330	335
Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg		
340	345	350

Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met
 355 360 365

Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro
 370 375 380

Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn
 385 390 395 400

Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val
 405 410 415

Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr
 420 425 430

Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu
 435 440 445

Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
 450 455

<210> 44

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M281 Light Chain Protein

<400> 44

Met Met Ser Pro Ala Gln Phe Leu Phe Leu Leu Val Leu Trp Ile Arg
 1 5 10 15

Glu Thr Asn Gly Asn Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser
 20 25 30

Val Thr Ile Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser
 35 40 45

Leu Leu Tyr Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg

50 55 60

Pro Gly Gln Ser Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp
 65 70 75 80

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
 85 90 95

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

100 105 110

Cys Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu

115 120 125

Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro

130 135 140

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

145 150 155 160

Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly

165 170 175

Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser

180 185 190

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp

195 200 205

Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr

210 215 220

Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

225 230 235

<210> 45

<211> 464

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M282 Heavy Chain Protein

<400> 45

Met Glu Arg His Trp Ile Phe Leu Leu Leu Ser Val Thr Ala Gly

1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ser Arg

20 25 30

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

35 40 45

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

50	55	60
Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Ser Asn Tyr Asn		
65	70	75
Gln Lys Phe Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser		
85	90	95
Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val		
100	105	110
Tyr Tyr Cys Ala Phe Tyr Asp Tyr Asp Gly Asp Trp Gly Gln Gly Thr		
115	120	125
Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro		
130	135	140
Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly		
145	150	155
Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Leu Thr Trp Asn		
165	170	175
Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln		
180	185	190
Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr		
195	200	205
Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser		
210	215	220
Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro		
225	230	235
Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser		
245	250	255
Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu		
260	265	270
Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro		
275	280	285
Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala		
290	295	300

Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val

305 310 315 320

Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe

325 330 335

Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr

340 345 350

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

355 360 365

Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys

370 375 380

Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn

385 390 395 400

Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp

405 410 415

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

420 425 430

Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly

435 440 445

Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys

450 455 460

<210> 46

<211> 239

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M282 Light Chain Protein

<400> 46

Met Met Ser Pro Ala Gln Phe Leu Phe Leu Leu Val Leu Trp Ile Arg

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Thr Ile Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser

35 40 45

Leu Phe His Ser Asp Gly Arg Thr Phe Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe

85 90 95

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

100 105 110

Cys Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys

115 120 125

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

130 135 140

Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe

145 150 155 160

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp

165 170 175

Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp

180 185 190

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys

195 200 205

Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys

210 215 220

Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

225 230 235

<210> 47

<211> 459

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M283 Heavy Chain Protein

<400> 47

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

1	5	10	15
Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly	Gly Leu Val Gln		
20	25	30	
Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly	Phe Thr Phe		
35	40	45	
Ser Ser Tyr Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp	Lys Arg Leu		
50	55	60	
Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn Ser Asn Gly Gly Ser	Thr Phe Tyr Pro		
65	70	75	80
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn	Ala Lys Asn		
85	90	95	
Thr Leu Tyr Leu His Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp	Thr Ala Ile		
100	105	110	
Tyr Tyr Cys Val Ser Pro Gly Ser Trp Phe Pro Tyr	Trp Gly Arg Gly		
115	120	125	
Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Lys Thr Thr Pro	Pro Ser Val Tyr		
130	135	140	
Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met	Val Thr Leu		
145	150	155	160
Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val	Thr Val Thr Trp		
165	170	175	
Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe	Pro Ala Val Leu		
180	185	190	
Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr	Val Pro Ser Ser		
195	200	205	
Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His	Pro Ala Ser		
210	215	220	
Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys	Gly Cys Lys		
225	230	235	240
Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe	Ile Phe Pro		
245	250	255	

Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr

260 265 270

Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser

275 280 285

Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg

290 295 300

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

305 310 315 320

Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn

325 330 335

Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys

340 345 350

Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu

355 360 365

Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe

370 375 380

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

385 390 395 400

Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr

405 410 415

Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly

420 425 430

Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His

435 440 445

Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 48

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M283 Light Chain Protein

<400> 48

Met Met Ser Pro Ala Gln Phe Leu Phe Leu Leu Val Leu Trp Ile Arg

1	5	10	15
Val Ser Glu Thr Asn Gly Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr			
20	25	30	
Leu Ser Val Thr Ile Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser			
35	40	45	
Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu His Trp Leu Leu			
50	55	60	
Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser His			
65	70	75	80
Leu Asp Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr			
85	90	95	
Asp Phe Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val			
100	105	110	
Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Gln Thr Phe Gly Gly Gly			
115	120	125	
Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile			
130	135	140	
Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val			
145	150	155	160
Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys			
165	170	175	
Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp			
180	185	190	
Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu			
195	200	205	
Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr			
210	215	220	
His Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu			
225	230	235	240
Cys			

<210> 49

<211> 462

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M284 Heavy Chain Protein

<400> 49

Met Gly Arg Leu Thr Ser Ser Phe Leu Leu Ile Val Pro Ala Tyr

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu

35 40 45

Ser Thr Ser Gly Val Gly Val Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Asn Tyr

65 70 75 80

Asn Pro Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Thr

85 90 95

Asn Gln Gly Phe Leu Lys Ile Ala Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala

100 105 110

Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Ile Glu Gly Gln Lys Gly Phe Ala Tyr Trp

115 120 125

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

130 135 140

Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met

145 150 155 160

Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

165 170 175

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

180 185 190

Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val

195 200 205

Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His

210 215 220

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

225 230 235 240

Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe

245 250 255

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

260 265 270

Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val

275 280 285

Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr

290 295 300

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

305 310 315 320

Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Glu Phe Lys Cys

325 330 335

Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

340 345 350

Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro

355 360 365

Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile

370 375 380

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

385 390 395 400

Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp

405 410 415

Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp

420 425 430

Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His

435

440

445

Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys

450

455

460

<210> 50

<211> 240

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M284 Light Chain Protein

<400> 50

Met Asp Ser Gln Ala Gln Val Leu Met Leu Leu Leu Trp Val Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Ser Val Gly Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser

35 40 45

Leu Leu Tyr Ser Arg Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp

85 90 95

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr

100 105 110

Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Ser Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Thr

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile

165 170 175

Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln
 180 185 190

Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr
 195 200 205

Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His
 210 215 220

Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230 235 240

<210> 51

<211> 463

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M285 Heavy Chain Protein

<400> 51

Met Asn Leu Gly Leu Ser Phe Ile Phe Leu Val Leu Ile Leu Lys Gly
 1 5 10 15

Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln
 20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
 35 40 45

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

Glu Leu Val Ala Thr Val Lys Ser Asn Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro
 65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys
 85 90 95

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
 115 120 125

Val Thr Val Ser Ser Ala Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu
 130 135 140

Val Pro Gly Cys Ser Asp Thr Ser Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys
 145 150 155 160
 Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Lys Trp Asn Tyr
 165 170 175

 Gly Ala Leu Ser Ser Gly Val Arg Thr Val Ser Ser Val Leu Gln Ser
 180 185 190
 Gly Phe Tyr Ser Leu Ser Ser Leu Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp
 195 200 205
 Pro Ser Gln Thr Val Ile Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Lys Thr
 210 215 220
 Glu Leu Ile Lys Arg Ile Glu Pro Arg Ile Pro Lys Pro Ser Thr Pro
 225 230 235 240

 Pro Gly Ser Ser Cys Pro Pro Gly Asn Ile Leu Gly Gly Pro Ser Val
 245 250 255
 Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Ala Leu Met Ile Ser Leu Thr
 260 265 270
 Pro Lys Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp
 275 280 285
 Val His Val Ser Trp Phe Val Asp Asn Lys Glu Val His Thr Ala Trp
 290 295 300

 Thr Gln Pro Arg Glu Ala Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
 305 310 315 320
 Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Arg Gly Lys Glu Phe Lys
 325 330 335
 Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile
 340 345 350
 Ser Lys Pro Lys Gly Arg Ala Gln Thr Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro
 355 360 365

 Pro Pro Arg Glu Gln Met Ser Lys Lys Lys Val Ser Leu Thr Cys Leu
 370 375 380
 Val Thr Asn Phe Phe Ser Glu Ala Ile Ser Val Glu Trp Glu Arg Asn

385	390	395	400
Gly Glu Leu Glu Gln Asp Tyr Lys Asn Thr Pro Pro Ile Leu Asp Ser			
405	410	415	
Asp Gly Thr Tyr Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Thr Asp Ser			
420	425	430	
Trp Leu Gln Gly Glu Ile Phe Thr Cys Ser Val Val His Glu Ala Leu			
435	440	445	
His Asn His His Thr Gln Lys Asn Leu Ser Arg Ser Pro Gly Lys			
450	455	460	
<210> 52			
<211> 238			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> H2M285 Light Chain Protein			
<400> 52			
Met Gly Ile Lys Met Glu Thr His Ser Gln Val Phe Val Tyr Met Leu			
1	5	10	15
Leu Trp Leu Ser Gly Val Glu Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His			
20	25	30	
Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys			
35	40	45	
Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro			
50	55	60	
Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Thr Ser Thr Arg His Thr			
65	70	75	80
Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr			
85	90	95	
Leu Thr Ile Arg Asn Val Gln Ser Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys			
100	105	110	
Gln Gln Tyr Asn Arg Asn Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Arg Leu			
115	120	125	
Glu Leu Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro			

130 135 140
 Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu

 145 150 155 160
 Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly
 165 170 175
 Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser
 180 185 190
 Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp
 195 200 205
 Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr

 210 215 220
 Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230 235
 <210> 53
 <211> 455
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> H2M286 Heavy Chain Protein
 <400> 53
 Met Arg Val Leu Ile Leu Leu Trp Leu Phe Thr Ala Phe Pro Gly Ile
 1 5 10 15
 Leu Ser Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro
 20 25 30

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

Phe Phe Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr
 100 105 110
 Tyr Cys Thr Arg Glu Val Leu Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr
 115 120 125
 Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro
 130 135 140
 Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val
 145 150 155 160

 Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser
 165 170 175
 Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu
 180 185 190
 Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser
 195 200 205
 Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val
 210 215 220

 Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys
 225 230 235 240
 Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 245 250 255
 Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val
 260 265 270
 Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp
 275 280 285

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

340	345	350
-----	-----	-----

Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys

355	360	365
-----	-----	-----

Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp

370	375	380
-----	-----	-----

Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys

385	390	395	400
-----	-----	-----	-----

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

405	410	415
-----	-----	-----

Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr

420	425	430
-----	-----	-----

Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser

435	440	445
-----	-----	-----

Leu Ser His Ser Pro Gly Lys

450	455
-----	-----

<210> 54

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M286 Light Chain Protein

<400> 54

Met Lys Leu Pro Val Arg Leu Leu Val Leu Met Phe Trp Ile Pro Ala

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

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

20	25	30
----	----	----

Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu

35	40	45
----	----	----

Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Phe Leu Gln Lys Pro

50	55	60
----	----	----

Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

65	70	75	80
----	----	----	----

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

85 90 95

Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys

100 105 110

Ser Gln Ser Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu

115 120 125

Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro

130 135 140

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

145 150 155 160

Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly

165 170 175

Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser

180 185 190

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp

195 200 205

Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr

210 215 220

Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

225 230 235

<210> 55

<211> 457

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M287 Heavy Chain Protein

<400> 55

Met Asn Phe Gly Leu Arg Leu Ile Phe Leu Val Leu Thr Leu Lys Gly

1 5 10 15

Val Gln Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Lys

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Tyr Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu
 50 55 60
 Glu Trp Val Ala Ile Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Ile Phe Tyr Pro
 65 70 75 80
 Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
 85 90 95
 Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Thr Arg Glu Ala Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 115 120 125
 Leu Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu
 130 135 140
 Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys
 145 150 155 160
 Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser
 165 170 175
 Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 180 185 190
 Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp
 195 200 205
 Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr
 210 215 220
 Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys
 225 230 235 240
 Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys
 245 250 255
 Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val
 260 265 270
 Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe
 275 280 285
 Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu

290	295	300
Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His		
305	310	315
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala		
325	330	335
Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg		
340	345	350
Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met		
355	360	365
Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro		
370	375	380
Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn		
385	390	395
Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val		400
405	410	415
Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr		
420	425	430
Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu		
435	440	445
Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys		
450	455	
<210> 56		
<211> 238		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> H2M287 Light Chain Protein		
400> 56		
Met Met Ser Pro Ala Gln Phe Leu Phe Leu Leu Val Leu Trp Ile Arg		
1	5	10
Glu Thr Asn Gly Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser		15
20	25	30
Val Thr Ile Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser		

35 40 45

Leu Leu His Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe

85 90 95

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

100 105 110

Cys Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu

115 120 125

Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro

130 135 140

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

145 150 155 160

Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly

165 170 175

Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser

180 185 190

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp

195 200 205

Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr

210 215 220

Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

225 230 235

<210> 57

<211> 457

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M288 Heavy Chain Protein

<400> 57

Met Asn Phe Gly Leu Arg Leu Ile Phe Leu Val Leu Thr Leu Lys Gly

1	5	10	15
Val Gln Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly	Lys	Leu Val Lys	
20	25	30	
Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser	Gly	Phe Thr Phe	
35	40	45	
Ser Arg Tyr Ser Leu Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro	Glu Lys Arg Leu		
50	55	60	
Glu Trp Val Ala Val Ile Ser Ser Gly Gly Arg Tyr	Thr Phe Tyr Pro		
65	70	75	80
Asp Gly Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp	Ala Lys Asn		
85	90	95	
Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp	Thr Ala Met		
100	105	110	
Tyr Phe Cys Thr Arg Glu Ala Gly Asp Tyr Trp Gly	Gln Gly Thr Pro		
115	120	125	
Leu Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val	Tyr Pro Leu		
130	135	140	
Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr	Leu Gly Cys		
145	150	155	160
Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr	Trp Asn Ser		
165	170	175	
Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val	Gln Ser		
180	185	190	
Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser	Ser Thr Trp		
195	200	205	
Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala	Ser Ser Thr		
210	215	220	
Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly	Cys Lys Pro Cys		
225	230	235	240
Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile	Phe Pro Pro Lys		

245	250	255
Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val		
260	265	270
Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe		
275	280	285
Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu		
290	295	300
Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His		
305	310	315
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala		
325	330	335
Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg		
340	345	350
Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met		
355	360	365
Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro		
370	375	380
Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn		
385	390	395
Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val		
405	410	415
Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr		
420	425	430
Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu		
435	440	445
Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys		
450	455	

<210> 58
<211> 238
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M288 Light Chain Protein

<400> 58

Met Met Ser Pro Ala Gln Phe Leu Phe Leu Leu Val Leu Trp Ile Arg

1 5 10 15

Glu Thr Asn Gly Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser

20 25 30

Val Thr Ile Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser

35 40 45

Leu Leu His Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe

85 90 95

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

100 105 110

Cys Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu

115 120 125

Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro

130 135 140

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

145 150 155 160

Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly

165 170 175

Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser

180 185 190

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp

195 200 205

Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr

210 215 220

Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

225 230 235

<210> 59

<211> 464

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M289 Heavy Chain Protein

<400> 59

Met Gly Trp Ser Trp Ile Phe Leu Ser Leu Leu Ser Val Thr Ala Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe

35 40 45

Thr Gly Phe Phe Met Asn Trp Val Met Gln Ser His Gly Lys Ser Leu

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Ala His Met Asp Leu Arg Asn Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val

100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Thr Ile Ser Gly Asn Tyr Arg Gly Tyr Ala Met Asp

115 120 125

Asn Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro

165 170 175

Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr

180 185 190

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val
 195 200 205
 Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val
 210 215 220
 Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg
 225 230 235 240

 Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser
 245 250 255
 Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu
 260 265 270
 Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro
 275 280 285
 Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala
 290 295 300

 Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val
 305 310 315 320
 Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Glu Phe
 325 330 335
 Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 340 345 350
 Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile
 355 360 365

 Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys
 370 375 380
 Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp
 385 390 395 400
 Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp
 405 410 415
 Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser
 420 425 430

 Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly

435

440

445

Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys

450

455

460

<210> 60

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M289 Light Chain Protein

<400> 60

Met Lys Leu Pro Val Arg Leu Leu Val Met Phe Trp Ile Pro Ala

1

5

10

15

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

20

25

30

Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Thr Ile

35

40

45

Leu His Thr Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro

50

55

60

Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

65

70

75

80

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

85

90

95

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

100

105

110

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

115

120

125

Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro

130

135

140

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

145 150 155 160

Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly

165

170

175

Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser

180	185	190
Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp		
195	200	205
Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr		
210	215	220
Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys		
225	230	235
<210> 61		
<211> 457		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> H2M290 Heavy Chain Protein		
<400> 61		
Met Asn Phe Gly Leu Arg Leu Ile Phe Leu Val Leu Thr Leu Lys Gly		
1	5	10
Val Gln Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Lys		
20 25 30		
Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe		
35	40	45
Ser Ser Tyr Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu		
50	55	60
Glu Trp Val Ala Ile Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Ile Phe Tyr Pro		
65	70	75
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn		
85 90 95		
Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met		
100	105	110
Tyr Tyr Cys Thr Arg Glu Ala Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr		
115	120	125
Leu Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu		
130	135	140

Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys

145 150 155 160

Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr

210 215 220

Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys

225 230 235 240

Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys

245 250 255

Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val

260 265 270

Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe

275 280 285

Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu

290 295 300

Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His

305 310 315 320

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala

325 330 335

Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg

340 345 350

Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met

355 360 365

Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro

370 375 380

Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn

385 390 395 400

Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val

405 410 415

Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr

420 425 430

Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu

435 440 445

Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 62

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M290 Light Chain Protein

<400> 62

Met Met Ser Pro Ala Gln Phe Leu Phe Leu Leu Val Leu Trp Ile Arg

1 5 10 15

Glu Thr Asn Gly Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser

20 25 30

Val Thr Ile Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser

35 40 45

Leu Leu His Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe

85 90 95

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

100 105 110

Cys Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu

115 120 125

Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro

130 135 140

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

145 150 155 160

Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly

165 170 175

Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser

180 185 190

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp

195 200 205

Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr

210 215 220

Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

225 230 235

<210> 63

<211> 463

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M291 Heavy Chain Protein

<400> 63

Met Gly Trp Ser Trp Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Gly Ala Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe

35 40 45

Thr Gly Tyr Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu

50 55 60

Glu Trp Ile Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Asn Thr Arg Tyr Asn

65 70 75 80

Gln Lys Phe Gln Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Arg Ser Ser Ser

85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Leu Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Val Lys Glu Pro Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 115 120 125
 Leu Thr Val Ser Ser Ala Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu
 130 135 140
 Val Pro Gly Cys Ser Asp Thr Ser Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys
 145 150 155 160
 Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Lys Trp Asn Tyr
 165 170 175
 Gly Ala Leu Ser Ser Gly Val Arg Thr Val Ser Ser Val Leu Gln Ser
 180 185 190
 Gly Phe Tyr Ser Leu Ser Ser Leu Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp
 195 200 205
 Pro Ser Gln Thr Val Ile Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Lys Thr
 210 215 220
 Glu Leu Ile Lys Arg Ile Glu Pro Arg Ile Pro Lys Pro Ser Thr Pro
 225 230 235 240
 Pro Gly Ser Ser Cys Pro Pro Gly Asn Ile Leu Gly Gly Pro Ser Val
 245 250 255
 Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Ala Leu Met Ile Ser Leu Thr
 260 265 270
 Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp
 275 280 285
 Val His Val Ser Trp Phe Val Asp Asn Lys Glu Val His Thr Ala Trp
 290 295 300
 Thr Gln Pro Arg Glu Ala Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
 305 310 315 320
 Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Arg Gly Lys Glu Phe Lys
 325 330 335
 Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile

340	345	350
Ser Lys Pro Lys Gly Arg Ala Gln Thr Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro		
355	360	365
Pro Pro Arg Glu Gln Met Ser Lys Lys Val Ser Leu Thr Cys Leu		
370	375	380
Val Thr Asn Phe Phe Ser Glu Ala Ile Ser Val Glu Trp Glu Arg Asn		
385	390	395
Gly Glu Leu Glu Gln Asp Tyr Lys Asn Thr Pro Pro Ile Leu Asp Ser		
405	410	415
Asp Gly Thr Tyr Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Thr Asp Ser		
420	425	430
Trp Leu Gln Gly Glu Ile Phe Thr Cys Ser Val Val His Glu Ala Leu		
435	440	445
His Asn His His Thr Gln Lys Asn Leu Ser Arg Ser Pro Gly Lys		
450	455	460
<210> 64		
<211> 238		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> H2M291 Light Chain Protein		
<400> 64		
Met Lys Leu Pro Val Arg Leu Leu Val Leu Met Phe Trp Ile Pro Ala		
1	5	10
Ser Ser Ser Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val		
20	25	30
Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu		
35	40	45
Val His Ile Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro		
50	55	60
Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Lys Arg Phe Ser		
65	70	75
Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr		

85	90	95
Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Ala Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys		
100	105	110
Ser Gln Ser Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu		
115	120	125
Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro		
130	135	140
Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu		
145	150	155
Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly		
165	170	175
Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser		
180	185	190
Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp		
195	200	205
Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr		
210	215	220
Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys		
225	230	235
<210> 65		
<211> 463		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> H2M292 Heavy Chain Protein		
<400> 65		
Met Gly Trp Ser Trp Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly		
1	5	10
Val His Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys		
20	25	30
Pro Gly Ala Ser Arg Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe		
35	40	45

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

Tyr Tyr Cys Val Lys Glu Pro Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 115 120 125
 Leu Thr Val Ser Ser Ala Thr Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu
 130 135 140
 Val Pro Gly Cys Ser Asp Thr Ser Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys
 145 150 155 160
 Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Lys Trp Asn Tyr
 165 170 175

Gly Ala Leu Ser Ser Gly Val Arg Thr Val Ser Ser Val Leu Gln Ser
 180 185 190
 Gly Phe Tyr Ser Leu Ser Ser Leu Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp
 195 200 205
 Pro Ser Gln Thr Val Ile Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Lys Thr
 210 215 220
 Glu Leu Ile Lys Arg Ile Glu Pro Arg Ile Pro Lys Pro Ser Thr Pro
 225 230 235 240

Pro Gly Ser Ser Cys Pro Pro Gly Asn Ile Leu Gly Gly Pro Ser Val
 245 250 255
 Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Ala Leu Met Ile Ser Leu Thr
 260 265 270
 Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp
 275 280 285
 Val His Val Ser Trp Phe Val Asp Asn Lys Glu Val His Thr Ala Trp

290	295	300
Thr Gln Pro Arg Glu Ala Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser		
305	310	315
Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Arg Gly Lys Glu Phe Lys		
325	330	335
Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile		
340	345	350
Ser Lys Pro Lys Gly Arg Ala Gln Thr Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro		
355	360	365
Pro Pro Arg Glu Gln Met Ser Lys Lys Lys Val Ser Leu Thr Cys Leu		
370	375	380
Val Thr Asn Phe Phe Ser Glu Ala Ile Ser Val Glu Trp Glu Arg Asn		
385	390	395
Gly Glu Leu Glu Gln Asp Tyr Lys Asn Thr Pro Pro Ile Leu Asp Ser		
405	410	415
Asp Gly Thr Tyr Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Thr Asp Ser		
420	425	430
Trp Leu Gln Gly Glu Ile Phe Thr Cys Ser Val Val His Glu Ala Leu		
435	440	445
His Asn His His Thr Gln Lys Asn Leu Ser Arg Ser Pro Gly Lys		
450	455	460
<210> 66		
<211> 238		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> H2M292 Light Chain Protein		
<400> 66		
Met Lys Leu Pro Val Arg Leu Leu Val Leu Met Phe Trp Ile Pro Ala		
1	5	10
Ser Ser Ser Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val		
20	25	30

Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu
 35 40 45
 Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro
 50 55 60
 Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
 65 70 75 80
 Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Arg Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 85 90 95
 Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Phe Cys
 100 105 110
 Ser Gln Ser Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu
 115 120 125
 Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro
 130 135 140
 Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu
 145 150 155 160
 Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly
 165 170 175
 Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser
 180 185 190
 Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp
 195 200 205
 Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr
 210 215 220
 Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230 235
 <210> 67
 <211> 463
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> H2M293 Heavy Chain Protein
 <400> 67

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

1 5 10 15

Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln

20 25 30

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

35 40 45

Ser Asn Tyr Gly Ile Phe Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu

50 55 60

Glu Leu Val Ala Thr Val Lys Ser Asn Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro

65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys

85 90 95

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met

100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser

115 120 125

Val Thr Val Ser Ser Ala Thr Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu

130 135 140

Val Pro Gly Cys Ser Asp Thr Ser Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys

145 150 155 160

Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Lys Trp Asn Tyr

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Pro Ser Gln Thr Val Ile Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Lys Thr

210 215 220

Glu Leu Ile Lys Arg Ile Glu Pro Arg Ile Pro Lys Pro Ser Thr Pro

225 230 235 240

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

245	250	255
Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Ala Leu Met Ile Ser Leu Thr		
260	265	270
Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp		
275	280	285
Val His Val Ser Trp Phe Val Asp Asn Lys Glu Val His Thr Ala Trp		
290	295	300
Thr Gln Pro Arg Glu Ala Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser		
305	310	315
Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Arg Gly Lys Glu Phe Lys		
325	330	335
Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile		
340	345	350
Ser Lys Pro Lys Gly Arg Ala Gln Thr Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro		
355	360	365
Pro Pro Arg Glu Gln Met Ser Lys Lys Val Ser Leu Thr Cys Leu		
370	375	380
Val Thr Asn Phe Phe Ser Glu Ala Ile Ser Val Glu Trp Glu Arg Asn		
385	390	395
Gly Glu Leu Glu Gln Asp Tyr Lys Asn Thr Pro Pro Ile Leu Asp Ser		
405	410	415
Asp Gly Thr Tyr Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Thr Asp Ser		
420	425	430
Trp Leu Gln Gly Glu Ile Phe Thr Cys Ser Val Val His Glu Ala Leu		
435	440	445
His Asn His His Thr Gln Lys Asn Leu Ser Arg Ser Pro Gly Lys		
450	455	460
<210> 68		
<211> 238		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> H2M293 Light Chain Protein		

<400> 68

Met Gly Ile Lys Met Glu Thr His Ser Gln Val Phe Val Tyr Met Leu

1 5 10 15

Leu Trp Leu Ser Gly Val Glu Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

85 90 95

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

100 105 110

Gln Gln Tyr Ser Lys Asn Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly

165 170 175

Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser

180 185 190

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp

195 200 205

Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr

210 215 220

Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

225 230 235

<210> 69

<211> 468

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M294 Heavy Chain Protein

<400> 69

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

1 5 10 15

Ile Phe Leu Ala Leu Ile Leu Lys Gly Val Gln Cys Glu Val Gln Leu

20 25 30

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

35 40 45

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met Ser Trp

50 55 60

Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu Glu Leu Val Ala Thr Ile Asn

65 70 75 80

Ser Asn Gly Gly Thr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe

85 90 95

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser

100 105 110

Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Ser Pro Gly

115 120 125

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

130 135 140

Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala

145 150 155 160

Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr

165 170 175

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

180 185 190

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu

195	200	205
-----	-----	-----

Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val
 210 215 220
 Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys
 225 230 235 240
 Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro
 245 250 255
 Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu
 260 265 270

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

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

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

Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His
 450 455 460

Ser Pro Gly Lys

465

<210> 70

<211> 239

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M294 Light Chain Protein

<400> 70

Met Met Ser Pro Ala Gln Phe Leu Phe Leu Leu Val Leu Trp Ile Arg
 1 5 10 15

Glu Thr Asn Gly Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser
 20 25 30
 Val Thr Ile Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser
 35 40 45

Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu His Trp Leu Leu Gln Arg
 50 55 60

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

Cys Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Gln Thr Phe Gly Gly Thr Lys
 115 120 125

Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro
 130 135 140
 Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe
 145 150 155 160
 Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp

165	170	175
-----	-----	-----

Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp

180	185	190
-----	-----	-----

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys

195	200	205
-----	-----	-----

Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys

210	215	220
-----	-----	-----

Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

225	230	235
-----	-----	-----

<210> 71

<211> 457

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M295 Heavy Chain Protein

<400> 71

Met Gly Trp Ser Trp Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Ala Gly

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

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

20	25	30
----	----	----

Pro Gly Ala Ser Arg Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe

35	40	45
----	----	----

Thr Gly Tyr Thr Met Asn Trp Val Lys Lys Ser His Gly Lys Asn Leu

50	55	60
----	----	----

Glu Trp Ile Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Arg Tyr Asn

65	70	75	80
----	----	----	----

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser

85	90	95
----	----	----

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

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

Tyr Tyr Cys Val Lys Glu Pro Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

115	120	125
-----	-----	-----

Leu Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu
 130 135 140
 Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys
 145 150 155 160
 Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser
 165 170 175

 Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 180 185 190
 Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp
 195 200 205
 Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr
 210 215 220
 Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys
 225 230 235 240

 Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys
 245 250 255
 Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val
 260 265 270
 Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe
 275 280 285
 Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu
 290 295 300

 Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His
 305 310 315 320
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala
 325 330 335
 Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg
 340 345 350
 Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met
 355 360 365

 Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro

370	375	380
Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn		
385	390	395
Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val		
405	410	415
Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr		
420	425	430

Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu		
435	440	445
Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys		
450	455	

<210> 72

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M295 Light Chain Protein

<400> 72

Met Lys Leu Pro Val Arg Leu Leu Val Leu Met Phe Trp Ile Pro Ala		
1	5	10
Ser Ser Ser Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val		

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

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

115	120	125
Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro		
130	135	140
Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu		
145	150	155
Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly		
165	170	175
Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser		
180	185	190
Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp		
195	200	205
Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr		
210	215	220
Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys		
225	230	235
<210> 73		
<211> 462		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220><223> H2M296 Heavy Chain Protein		
<400> 73		
Met Gly Arg Leu Thr Ser Ser Phe Leu Leu Leu Ile Val Pro Ala Tyr		
1	5	10
Val Leu Ser Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln		
20	25	30
Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu		
35	40	45
Ser Thr Ser Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys		
50	55	60
Gly Leu Glu Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr		
65	70	75
Asn Pro Ala Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser		

85	90	95
----	----	----

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

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

Thr Tyr Tyr Cys Ser Arg Ile Glu Gly Gln Arg Gly Phe Ala Tyr Trp

115	120	125
-----	-----	-----

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

130	135	140
-----	-----	-----

Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met

145	150	155	160
-----	-----	-----	-----

Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr

165	170	175
-----	-----	-----

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

180	185	190
-----	-----	-----

Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val

195	200	205
-----	-----	-----

Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His

210	215	220
-----	-----	-----

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

225	230	235	240
-----	-----	-----	-----

Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe

245	250	255
-----	-----	-----

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

260	265	270
-----	-----	-----

Lys Val Thr Cys Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val

275	280	285
-----	-----	-----

Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr

290	295	300
-----	-----	-----

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

305	310	315	320
-----	-----	-----	-----

Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys

325	330	335
-----	-----	-----

Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

340 345 350

Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro

355 360 365

Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile

370 375 380

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

385 390 395 400

Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp

405 410 415

Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp

420 425 430

Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His

435 440 445

Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys

450 455 460

<210> 74

<211> 240

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M296 Light Chain Protein

<400> 74

Met Asp Ser Gln Ala Gln Val Leu Met Leu Leu Leu Trp Val Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Ser Val Gly Glu Met Ile Thr Met Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser

35 40 45

Leu Leu Tyr Ser Arg Asn Gln Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln

50 55 60

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

65	70	75	80
Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp			
85	90	95	
Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr			
100	105	110	
Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Gln Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Thr			
115	120	125	
Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe			
130	135	140	
Pro Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys			
145	150	155	160
Phe Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile			
165	170	175	
Asp Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln			
180	185	190	
Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr			
195	200	205	
Lys Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His			
210	215	220	
Lys Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys			
225	230	235	240
<210> 75			
<211> 463			
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220><223> H2M297 Heavy Chain Protein			
<400> 75			
Met Asn Leu Gly Leu Ser Phe Ile Phe Leu Ala Leu Ile Leu Lys Gly			
1	5	10	15
Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln			
20	25	30	
Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe			

35	40	45
Ser Ser Tyr Gly Ile Phe Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu		
50	55	60
Glu Leu Val Ala Thr Ile Lys Ser Asn Gly Gly Arg Thr Tyr Tyr Pro		
65	70	75
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn		
85	90	95
Thr Leu His Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met		
100	105	110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser		
115	120	125
Val Thr Val Ser Ser Ala Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu		
130	135	140
Val Pro Gly Cys Ser Asp Thr Ser Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys		
145	150	155
Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Lys Trp Asn Tyr		
165	170	175
Gly Ala Leu Ser Ser Gly Val Arg Thr Val Ser Ser Val Leu Gln Ser		
180	185	190
Gly Phe Tyr Ser Leu Ser Ser Leu Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp		
195	200	205
Pro Ser Gln Thr Val Ile Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Lys Thr		
210	215	220
Glu Leu Ile Lys Arg Ile Glu Pro Arg Ile Pro Lys Pro Ser Thr Pro		
225	230	235
Pro Gly Ser Ser Cys Pro Pro Gly Asn Ile Leu Gly Gly Pro Ser Val		
245	250	255
Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Ala Leu Met Ile Ser Leu Thr		
260	265	270
Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp		
275	280	285

Val His Val Ser Trp Phe Val Asp Asn Lys Glu Val His Thr Ala Trp

290 295 300

Thr Gln Pro Arg Glu Ala Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser

305 310 315 320

Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Arg Gly Lys Glu Phe Lys

325 330 335

Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile

340 345 350

Ser Lys Pro Lys Gly Arg Ala Gln Thr Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro

355 360 365

Pro Pro Arg Glu Gln Met Ser Lys Lys Val Ser Leu Thr Cys Leu

370 375 380

Val Thr Asn Phe Phe Ser Glu Ala Ile Ser Val Glu Trp Glu Arg Asn

385 390 395 400

Gly Glu Leu Glu Gln Asp Tyr Lys Asn Thr Pro Pro Ile Leu Asp Ser

405 410 415

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

420 425 430

Trp Leu Gln Gly Glu Ile Phe Thr Cys Ser Val Val His Glu Ala Leu

435 440 445

His Asn His His Thr Gln Lys Asn Leu Ser Arg Ser Pro Gly Lys

450 455 460

<210> 76

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M297 Light Chain Protein

<400> 76

Met Lys Leu Pro Val Arg Leu Leu Val Met Phe Trp Ile Pro Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Leu Gly Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Val

35 40 45

Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro

50 55 60

Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

65 70 75 80

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro

130 135 140

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

145 150 155 160

Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly

165 170 175

Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser

180 185 190

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp

195 200 205

Glu Tyr Glu Arg His Asn Asn Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr

210 215 220

Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

225 230 235

<210> 77

<211> 457

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M298 Heavy Chain Protein

<400> 77

Met Asn Phe Gly Leu Arg Leu Ile Phe Leu Val Leu Thr Leu Lys Gly

1 5 10 15

Val Gln Cys Asp Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Lys

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Glu Trp Val Ala Ile Ile Ser Thr Gly Gly Ser Tyr Met Phe Tyr Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met

100 105 110

Tyr Tyr Cys Thr Arg Glu Ala Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

115 120 125

Leu Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu

130 135 140

Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys

145 150 155 160

Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr

210 215 220

Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys

225 230 235 240

Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys

245 250 255

Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val

260 265 270

Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe

275 280 285

Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu

290 295 300

Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His

305 310 315 320

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala

325 330 335

Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg

340 345 350

Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met

355 360 365

Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro

370 375 380

Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn

385 390 395 400

Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val

405 410 415

Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr

420 425 430

Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu

435 440 445

Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 78

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M298 Light Chain Protein

<400> 78

Met Met Ser Pro Ala Gln Phe Leu Phe Leu Leu Val Leu Trp Ile Arg

1 5 10 15

Glu Thr Asn Gly Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser

20 25 30

Val Thr Ile Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser

35 40 45

Leu Leu His Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe

85 90 95

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

100 105 110

Cys Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu

115 120 125

Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro

130 135 140

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

145 150 155 160

Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly

165 170 175

Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser

180 185 190

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp

195 200 205

Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr

210 215 220

Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

225 230 235
 <210> 79
 <211> 457
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> H2M299 Heavy Chain Protein
 <400> 79
 Met Asn Leu Gly Leu Ser Phe Ile Phe Leu Ala Leu Ile Leu Lys Gly
 1 5 10 15
 Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
 20 25 30

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

 Thr Leu Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
 115 120 125
 Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu
 130 135 140
 Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys
 145 150 155 160

 Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser
 165 170 175
 Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 180 185 190
 Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp

195	200	205
Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr		
210	215	220
Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys		
225	230	235
Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys		
245	250	255
Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val		
260	265	270
Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe		
275	280	285
Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu		
290	295	300
Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His		
305	310	315
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala		
325	330	335
Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg		
340	345	350
Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met		
355	360	365
Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro		
370	375	380
Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn		
385	390	395
Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val		
405	410	415
Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr		
420	425	430
Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu		
435	440	445

Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 80

<211> 238

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M299 Light Chain Protein

<400> 80

Met Gly Ile Lys Met Glu Thr His Ser Gln Val Phe Val Tyr Met Leu

1 5 10 15

Leu Trp Leu Ser Gly Val Glu Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

85 90 95

Leu Thr Ile Asn Asn Val Leu Ser Glu Asp Leu Val Asp Tyr Phe Cys

100 105 110

Gln Gln Tyr Arg Arg Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly

165 170 175

Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser

180 185 190

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp

195

200

205

Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr

210

215

220

Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

225

230

235

<210> 81

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M279H-CDR1

<400> 81

Ser Tyr Gly Ile Phe

1 5

<210> 82

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M279H-CDR2

<400> 82

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

1 5 10 15

Gly

<210> 83

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M279H-CDR3

<400> 83

Glu Gly Gly Asp Tyr

1 5

<210> 84

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M279L-CDR1

<400> 84

Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala Val Ala

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

<210> 85

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M279L-CDR2

<400> 85

Trp Ala Ser Thr Arg His Thr

1	5	
---	---	--

<210> 86

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M279L-CDR3

<400> 86

Gln Gln Tyr Lys Ser Asn Pro Leu Thr

1	5	
---	---	--

<210> 87

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M280H-CDR1

<400> 87

Ser Tyr Ser Met Ser

1	5	
---	---	--

<210> 88

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M280H-CDR2

<400> 88

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

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

Gly

<210> 89

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M280H-CDR3

<400> 89

Glu Ala Gly Asp Tyr

1	5
---	---

<210> 90

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M280L-CDR1

<400> 90

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn

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

<210> 91

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M280L-CDR2

<400> 91

Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser

1	5
---	---

<210> 92

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M280L-CDR3

<400> 92

Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Thr

1 5

<210> 93

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M281H-CDR1

<400> 93

Ser Tyr Ser Met Ser

1 5

<210> 94

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M281H-CDR2

<400> 94

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

1 5 10 15

Gly

<210> 95

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M281H-CDR3

<400> 95

Glu Ala Gly Asp Tyr

1 5

<210> 96

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M281L-CDR1

<400> 96

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn

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

<210> 97

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M281L-CDR2

<400> 97

Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser

1	5
---	---

<210> 98

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M281L-CDR3

<400> 98

Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Thr

1	5
---	---

<210> 99

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M282H-CDR1

<400> 99

Ser Tyr Met Ile His

1	5
---	---

<210> 100

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M282H-CDR2

<400> 100

Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Ser Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

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

Asp

<210> 101

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M282H-CDR3

<400> 101

Tyr Asp Tyr Asp Gly Asp

1	5		
---	---	--	--

<210> 102

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M282L-CDR1

<400> 102

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Phe His Ser Asp Gly Arg Thr Phe Leu Asn

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

<210> 103

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M282L-CDR2

<400> 103

Lys Val Ser Lys Leu Asp Ser

1	5		
---	---	--	--

<210> 104

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M282L-CDR3

<400> 104

Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Trp Thr

1 5

<210> 105

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M283H-CDR1

<400> 105

Ser Tyr Gly Met Ser

1 5

<210> 106

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M283H-CDR2

<400> 106

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

1 5 10 15

Gly

<210> 107

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M283H-CDR3

<400> 107

Pro Gly Ser Trp Phe Pro Tyr

1 5

<210> 108

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M283L-CDR1

<400> 108

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu His

1 5 10 15

<210> 109

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M283L-CDR2

<400> 109

Leu Val Ser His Leu Asp Ser

1 5

<210> 110

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M283L-CDR3

<400> 110

Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Gln Thr

1 5

<210> 111

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M284H-CDR1

<400> 111

Thr Ser Gly Val Gly Val Gly

1 5

<210> 112

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M284H-CDR2

<400> 112

His Ile Trp Trp Asp Asp Lys Asn Tyr Asn Pro Ala Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 113

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M284H-CDR3

<400> 113

Ile Glu Gly Gln Lys Gly Phe Ala Tyr

1 5

<210> 114

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M284L-CDR1

<400> 114

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Arg Asn Gln Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 115

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M284L-CDR2

<400> 115

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 116

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M284L-CDR3

<400> 116

Gln Gln Tyr Tyr Ser Ser Pro Tyr Thr

1 5

<210> 117

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M285H-CDR1

<400> 117

Asn Tyr Gly Ile Phe

1 5

<210> 118

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M285H-CDR2

<400> 118

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

1 5 10 15

Gly

<210> 119

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M285H-CDR3

<400> 119

Glu Gly Gly Asp Tyr

1 5

<210> 120

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M285L-CDR1

<400> 120

Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 121

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M285L-CDR2

<400> 121

Trp Thr Ser Thr Arg His Thr

1 5

<210> 122

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M285L-CDR3

<400> 122

Gln Gln Tyr Asn Arg Asn Pro Leu Thr

1 5

<210> 123

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M286H-CDR1

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(5)

<223> CDR1 has not yet determined

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(5)

<223> CDR1 has not yet determined. The length of this sequence does not mean the length of actual CDR1.

<220><221> misc_feature

<222> (6)..(6)

<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 123

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 124

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M286H-CDR2

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(10)

<223> CDR2 has not yet determined. The length of this sequence does not mean the length of actual CDR2.

<400> 124

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 125

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M286H-CDR3

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(5)

<223> CDR3 has not yet determined. The length of this sequence does not mean the length of actual CDR3.

<400> 125

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 126

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M286L-CDR1

<400> 126

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His

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

<210> 127

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M286L-CDR2

<400> 127

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

1	5
---	---

<210> 128

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M286L-CDR3

<400> 128

Ser Gln Ser Thr His Val Pro Pro Thr

1	5
---	---

<210> 129

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M287H-CDR1

<400> 129

Ser Tyr Ser Met Ser

1	5
---	---

<210> 130

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M287H-CDR2

<400> 130

Ile Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Ile Phe Tyr Pro Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 131

<211> 5
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M287H-CDR3

<400> 131

Glu Ala Gly Asp Tyr

1 5

<210> 132

<211> 16
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M287L-CDR1

<400> 132

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn

1 5 10 15

<210> 133

<211> 7
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M287L-CDR2

<400> 133

Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser

1 5

<210> 134

<211> 8
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M287L-CDR3

<400> 134

Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Thr

1 5

<210> 135

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M288H-CDR1

<400> 135

Arg Tyr Ser Leu Ser

1 5

<210> 136

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M288H-CDR2

<400> 136

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

1 5 10 15

Gly

<210> 137

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M288H-CDR3

<400> 137

Glu Ala Gly Asp Tyr

1 5

<210> 138

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M288L-CDR1

<400> 138

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn

1 5 10 15

<210> 139

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M288L-CDR2

<400> 139

Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser

1 5

<210> 140

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M288L-CDR3

<400> 140

Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Thr

1 5

<210> 141

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M289H-CDR1

<400> 141

Gly Phe Phe Met Asn

1 5

<210> 142

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M289H-CDR2

<400> 142

Arg Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Asp Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe Asn

1	5	10	15
Asp			

<210> 143

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M289H-CDR3

<400> 143

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

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

<210> 144

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M289L-CDR1

<400> 144

Arg Ser Ser Gln Thr Ile Leu His Thr Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu

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

<210> 145

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M289L-CDR2

<400> 145

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

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

<210> 146

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M289L-CDR3

<400> 146

Phe Gln Gly Ser Arg Val Pro Pro Thr

1 5

<210> 147

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M290H-CDR1

<400> 147

Ser Tyr Ser Met Ser

1 5

<210> 148

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M290H-CDR2

<400> 148

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

1 5 10 15

Gly

<210> 149

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M290H-CDR3

<400> 149

Glu Ala Gly Asp Tyr

1 5

<210> 150

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M290L-CDR1

<400> 150

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn

1 5 10 15

<210> 151

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M290L-CDR2

<400> 151

Leu Val Ser Asn Leu Asp Ser

1 5

<210> 152

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M290L-CDR3

<400> 152

Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Thr

1 5

<210> 153

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M291H-CDR1

<400> 153

Gly Tyr Thr Met Asn

1 5

<210> 154

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M291H-CDR2

<400> 154

Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Asn Thr Arg Tyr Asn Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Asp

<210> 155

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M291H-CDR3

<400> 155

Glu Pro Ser Asp Tyr

1 5

<210> 156

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M291L-CDR1

<400> 156

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ile Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His

1 5 10 15

<210> 157

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M291L-CDR2

<400> 157

Lys Val Ser Lys Arg Phe Ser

1 5

<210> 158

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M291L-CDR3

<400> 158

Ser Gln Ser Thr His Val Pro Pro Thr

1 5

<210> 159

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M292H-CDR1

<400> 159

Gly Tyr Thr Met Asn

1 5

<210> 160

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M292H-CDR2

<400> 160

Leu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Arg Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 161

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M292H-CDR3

<400> 161

Glu Pro Ser Asp Tyr

1 5

<210> 162

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M292L-CDR1

<400> 162

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His

1 5 10 15

<210> 163

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M292L-CDR2

<400> 163

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 164

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M292L-CDR3

<400> 164

Ser Gln Ser Thr His Val Pro Pro Thr

1 5

<210> 165

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M293H-CDR1

<400> 165

Asn Tyr Gly Ile Phe

1 5

<210> 166

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M293H-CDR2

<400> 166

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

1 5 10 15

Gly

<210> 167

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M293H-CDR3

<400> 167

Glu Gly Gly Asp Tyr

1 5

<210> 168

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M293L-CDR1

<400> 168

Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 169

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M293L-CDR2

<400> 169

Trp Thr Ser Thr Arg His Ile

1 5

<210> 170

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M293L-CDR3

<400> 170

Gln Gln Tyr Ser Lys Asn Pro Leu Thr

1 5

<210> 171

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M294H-CDR1

<400> 171

Ser Tyr Gly Met Ser

1 5

<210> 172

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M294H-CDR2

<400> 172

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

1 5 10 15

Gly

<210> 173

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M294H-CDR3

<400> 173

Pro Gly Ser Trp Phe Pro Tyr

1 5

<210> 174

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M294L-CDR1

<400> 174

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu His

1 5 10 15

<210> 175

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M294L-CDR2

<400> 175

Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser

1 5

<210> 176

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M294L-CDR3

<400> 176

Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Gln Thr

1 5

<210> 177

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M295H-CDR1

<400> 177

Gly Tyr Thr Met Asn

1 5

<210> 178

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M295H-CDR2

<400> 178

Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Arg Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 179

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M295H-CDR3

<400> 179

Glu Pro Ser Asp Tyr

1 5

<210> 180

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M295L-CDR1

<400> 180

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His

1 5 10 15

<210> 181

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M295L-CDR2

<400> 181

Lys Val Ser Lys Arg Phe Ser

1 5

<210> 182

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M295L-CDR3

<400> 182

Ser Gln Ser Ser His Val Pro Pro Thr

1 5

<210> 183

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M296H-CDR1

<400> 183

Thr Ser Gly Met Gly Val Gly

1 5

<210> 184

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M296H-CDR2

<400> 184

His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ala Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 185

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M296H-CDR3

<400> 185

Ile Glu Gly Gln Arg Gly Phe Ala Tyr

1 5

<210> 186

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M296L-CDR1

<400> 186

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Arg Asn Gln Lys Asn Tyr Leu

1 5 10 15

Ala

<210> 187

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M296L-CDR2

<400> 187

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 188

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M296L-CDR3

<400> 188

Gln Gln Tyr Tyr Ser Gln Pro Tyr Thr

1 5

<210

> 189

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M297H-CDR1

<400> 189

Ser Tyr Gly Ile Phe

1 5

<210> 190

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M297H-CDR2

<400> 190

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

1 5 10 15

Gly

<210> 191
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> H2M297H-CDR3
<400> 191
Glu Gly Gly Asp Tyr

1 5

<210> 192
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> H2M297L-CDR1
<400> 192

Arg Ser Ser Gln Ser Val Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu

1 5 10 15

<210> 193
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> H2M297L-CDR2
<400> 193

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 194
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> H2M297L-CDR3

<400> 194

Phe Gln Gly Ser Arg Val Pro Pro Thr

1 5

<210> 195

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M298H-CDR1

<400> 195

Arg Tyr Ser Met Ser

1 5

<210> 196

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M298H-CDR2

<400> 196

Ile Ile Ser Thr Gly Ser Tyr Met Phe Tyr Pro Asp Ser Ala Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 197

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M298H-CDR3

<400> 197

Glu Ala Gly Asp Tyr

1 5

<210> 198

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M298L-CDR1

<400> 198

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn

1 5 10 15

<210> 199

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M298L-CDR2

<400> 199

Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser

1 5

<210> 200

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M298L-CDR3

<400> 200

Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Thr

1 5

<210> 201

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M299H-CDR1

<400> 201

Ile Tyr Gly Ile Phe

1 5

<210> 202

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M299H-CDR2

<400> 202

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

1 5 10 15

Gly

<210> 203

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M299H-CDR3

<400> 203

Glu Gly Gly Asp Tyr

1	5
---	---

<210> 204

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M299L-CDR1

<400> 204

Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala Val Ala

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

<210> 205

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M299L-CDR2

<400> 205

Trp Ala Ser Thr Arg His Thr

1	5
---	---

<210> 206

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> H2M299L-CDR3

<400> 206

Gln Gln Tyr Arg Arg Tyr Pro Leu Thr

1	5
---	---