



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년02월19일

(11) 등록번호 10-1359152

(24) 등록일자 2014년01월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)

C12N 15/13 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-7006831

(22) 출원일자(국제) 2006년08월28일

심사청구일자 2011년08월26일

(85) 번역문제출일자 2008년03월20일

(65) 공개번호 10-2008-0059379

(43) 공개일자 2008년06월27일

(86) 국제출원번호 PCT/US2006/033763

(87) 국제공개번호 WO 2007/027713

국제공개일자 2007년03월08일

(30) 우선권주장

제 60/713,433 호 2005년08월31일 미국(US)

제 60/713,478 호 2005년08월31일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

Nature Medicine. 2001, Vol. 7, No. 8,
pp.954-960

전체 청구항 수 : 총 29 항

심사관 : 이미옥

(54) 발명의 명칭 종양 괴사 인자 (TNF) -관련 세포사멸-유도성리간드 수용체 2 폴리펩티드 및 항체

(57) 요약

본 발명에 따르면, 폴리펩티드가 제공되며, 상기한 폴리펩티드에 결합하는 항체 또는 항원 결합 도메인이 제공된다. 또한, 적어도 1 종의 상기한 폴리펩티드를 동물에게 투여하고, 이 동물로부터 종양 괴사 인자(TNF)-관련 세포사멸-유도성 리간드("TRAIL") 수용체-2(TR-2)에 결합하는 항체를 취득함을 포함하여, 상기 TR-2에 결합하는 항체를 수득하는 방법이 제공된다. 본 발명에 따르면, TR-2와 반응성을 나타내는 항체가 제공되며, 또한 TR-2와 반응성을 나타내는 항체를 생산하는 세포, TR-2와 반응성을 나타내는 항체를 포함하는 약학적 조성물, TR-2와 반응성을 나타내는 항체를 사용하는 방법 및 TR-2와 반응성을 나타내는 항체를 포함하는 키트가 제공된다. 또한, 상기한 폴리펩티드를 투여함으로써, TR-2에 대한 항체의 결합을 감소시키거나 또는 저해하는 방법이 제공된다.

(72) 발명자

옹-매든 샤론

미국 워싱턴 98006 벨뷰 사우스이스트 퍼프티나인
스스트리트 17008

풀츠 이안

캐나다 브리티쉬 콜롬비아 브이5에이 4비9 버나비
나이츠우드 플레이스 2108

펭 지아오

미국 텍사스 77382 더 우드랜즈 콩코드 벨리 씨클
162 이]

피치 엘리슨

미국 워싱턴 98102 시애틀 어파트먼트 115 브로드
웨이이스트 700

포스터 스티븐

미국 캘리포니아 91320 뉴버리 파크 와우네타 스트
리트2956

케찹 랜들 알

미국 워싱턴 98269 스노호미쉬 원핸드레드퍼프티세
컨드스트리트 6332

특허청구의 범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

SEQ ID NO: 30 의 아미노산 26 내지 37 을 갖는 CDR1, SEQ ID NO: 30 의 아미노산 52 내지 67 을 갖는 CDR2 및 SEQ ID NO: 30 의 아미노산 100 내지 111 을 갖는 CDR3 을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 64 의 아미노산 24 내지 35 를 갖는 CDR1, SEQ ID NO: 64 의 아미노산 51 내지 57 을 갖는 CDR2 및 SEQ ID NO: 64 의 아미노산 90 내지 98 을 갖는 CDR3 을 포함하는 경쇄를 포함하는, TRAIL 수용체-2 (TR-2) 에 결합하는 분리된 항체.

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

SEQ ID NO: 30 의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 64 의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, TRAIL 수용체-2 (TR-2) 에 결합하는 분리된 항체.

청구항 120

제 116 항 또는 제 119 항에 있어서, 항체는 완전 인간 항체임을 특징으로 하는 분리된 항체.

청구항 121

제 116 항 또는 제 119 항의 분리된 항체 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 환자의 암을 치료하기 위한 약학적 조성물.

청구항 122

SEQ ID NO: 30 의 아미노산 26 내지 37 을 갖는 CDR1, SEQ ID NO: 30 의 아미노산 52 내지 67 을 갖는 CDR2 및 SEQ ID NO: 30 의 아미노산 100 내지 111 을 갖는 CDR3 을 포함하는 중쇄를 코드하는 분리된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 조성물.

청구항 123

SEQ ID NO: 64 의 아미노산 24 내지 35 를 갖는 CDR1, SEQ ID NO: 64 의 아미노산 51 내지 57 을 갖는 CDR2 및 SEQ ID NO: 64 의 아미노산 90 내지 98 을 갖는 CDR3 을 포함하는 경쇄를 코드하는 분리된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 조성물.

청구항 124

SEQ ID NO: 30 의 아미노산 26 내지 37 을 갖는 CDR1, SEQ ID NO: 30 의 아미노산 52 내지 67 을 갖는 CDR2 및 SEQ ID NO: 30 의 아미노산 100 내지 111 을 갖는 CDR3 을 포함하는 중쇄를 코드하는 제 1 분리된 폴리뉴클레오티드 ; 및 SEQ ID NO: 64 의 아미노산 24 내지 35 를 갖는 CDR1, SEQ

SEQ ID NO: 64 의 아미노산 51 내지 57 을 갖는 CDR2 및 SEQ ID NO: 64 의 아미노산 90 내지 98 을 갖는 CDR3 을 포함하는 경쇄를 코드하는 제 2 분리된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 조성물.

청구항 125

SEQ ID NO: 30 의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 코드하는 분리된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 조성물.

청구항 126

SEQ ID NO: 64 의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 코드하는 분리된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 조성물.

청구항 127

SEQ ID NO: 30 의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 코드하는 제 1 분리된 폴리뉴클레오티드 ; 및 SEQ ID NO: 64 의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 코드하는 제 2 분리된 폴리뉴클레오티드를 포함하는 조성물.

청구항 128

제 123 항 또는 제 126 항에 있어서, 분리된 폴리뉴클레오티드는 발현 벡터의 일부임을 특징으로 하는 조성물.

청구항 129

제 124 항 또는 제 127 항에 있어서, 제 1 분리된 폴리뉴클레오티드는 제 1 발현 벡터의 일부이고, 제 2 분리된 폴리뉴클레오티드는 제 2 발현 벡터의 일부임을 특징으로 하는 조성물.

청구항 130

제 124 항 또는 제 127 항에 있어서, 제 1 분리된 폴리뉴클레오티드 및 제 2 분리된 폴리뉴클레오티드는 동일한 발현 벡터의 일부임을 특징으로 하는 조성물.

청구항 131

제 122 항 또는 제 125 항에 있어서, 분리된 폴리뉴클레오티드는 발현 벡터의 일부임을 특징으로 하는 조성물.

청구항 132

SEQ ID NO: 30 의 아미노산 26 내지 37 을 갖는 CDR1, SEQ ID NO: 30 의 아미노산 52 내지 67 을 갖는 CDR2 및 SEQ ID NO: 30 의 아미노산 100 내지 111 을 갖는 CDR3 을 포함하는 중쇄를 코드하는 제 1 폴리뉴클레오티드 및 SEQ ID NO: 64 의 아미노산 24 내지 35 를 갖는 CDR1, SEQ ID NO: 64 의 아미노산 51 내지 57 을 갖는 CDR2 및 SEQ ID NO: 64 의 아미노산 90 내지 98 을 갖는 CDR3 을 포함하는 경쇄를 코드하는 제 2 폴리뉴클레오티드를 포함하는 분리된 숙주 세포이되, 여기에서 항체는 TRAIL 수용체-2 (TR-2) 에 결합함을 특징으로 하는 분리된 숙주 세포.

청구항 133

제 132 항에 있어서, 중쇄는 SEQ ID NO: 30 의 아미노산 서열을 포함함을 특징으로 하는 숙주 세포.

청구항 134

삭제

청구항 135

제 133 항에 있어서, 경쇄는 SEQ ID NO: 64 의 아미노산 서열을 포함함을 특징으로 하는 숙주 세포.

청구항 136

삭제

청구항 137

삭제

청구항 138

제 132 항, 제 133 항 및 제 135 항 중 어느 한 항에 있어서, 제 1 폴리뉴클레오티드 및 제 2 폴리뉴클레오티드는 발현 백터의 일부임을 특징으로 하는 숙주 세포.

청구항 139

제 132 항, 제 133 항 및 제 135 항 중 어느 한 항에 있어서, 제 1 폴리뉴클레오티드는 제 1 발현 백터의 일부이고, 제 2 폴리뉴클레오티드는 제 2 발현 백터의 일부임을 특징으로 하는 숙주 세포.

청구항 140

항체 생산을 위해 숙주 세포 내의 제 1 폴리뉴클레오티드 및 제 2 폴리뉴클레오티드가 발현하는 조건 하에서 제 132 항, 제 133 항 및 제 135 항 중 어느 한 항의 숙주 세포를 배양함을 포함하는, 항체를 제조하는 방법.

청구항 141

항체 생산을 위해 숙주 세포 내의 제 1 폴리뉴클레오티드 및 제 2 폴리뉴클레오티드가 발현하는 조건 하에서 제 138 항의 숙주 세포를 배양함을 포함하는, 항체를 제조하는 방법.

청구항 142

항체 생산을 위해 숙주 세포 내의 제 1 폴리뉴클레오티드 및 제 2 폴리뉴클레오티드가 발현하는 조건 하에서 제 139 항의 숙주 세포를 배양함을 포함하는, 항체를 제조하는 방법.

청구항 143

SEQ ID NO: 30 의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 64 의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체에 의해 특이적으로 결합되는 TRAIL 수용체-2 (TR-2)의 에피토프에 특이적으로 결합하는 분리된 항체이되, 여기에서 항체는 TRAIL 수용체-2 (TR-2)에 결합함을 특징으로 하는 분리된 항체.

청구항 144

삭제

청구항 145

삭제

청구항 146

삭제

청구항 147

삭제

청구항 148

환자의 암을 치료하기 위한, 제 116 항 또는 제 119 항의 분리된 항체.

청구항 149

제 121 항에 있어서, 상기 암이 간암, 뇌암, 신장암, 결장직장암, 폐암, 비장암, 흉선 또는 혈액 세포암 (즉, 백혈병), 전립선암, 고환암, 난소암, 자궁암, 유방암, 췌장암, 위 암종, 두경부 편평세포 암종 및 림프종 중 적어도 1 종으로부터 선택됨을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 150

제 116 항 또는 제 119 항에 있어서, 항체는 환자의 암을 치료하기 위한 약제의 제조시 사용됨을 특징으로 하는 분리된 항체.

청구항 151

제 150 항에 있어서, 상기 암이 간암, 뇌암, 신장암, 결장직장암, 폐암, 비장암, 흉선 또는 혈액 세포암 (즉, 백혈병), 전립선암, 고환암, 난소암, 자궁암, 유방암, 췌장암, 위 암종, 두경부 편평세포 암종 및 림프종 중 적어도 1 종으로부터 선택됨을 특징으로 하는 분리된 항체.

청구항 152

제 120 항의 분리된 항체 및 약학적으로 허용가능한 탑체를 포함하는 환자의 암을 치료하기 위한 약학적 조성물.

청구항 153

제 152 항에 있어서, 상기 암이 간암, 뇌암, 신장암, 결장직장암, 폐암, 비장암, 흉선 또는 혈액 세포암 (즉, 백혈병), 전립선암, 고환암, 난소암, 자궁암, 유방암, 췌장암, 위 암종, 두경부 편평세포 암종 및 림프종 중 적어도 1 종으로부터 선택됨을 특징으로 하는 약학적 조성물.

명세서**[0001]**

본 출원은 2005년 8월 31일자로 제출된 미국 가출원 제 60/713,433 호 및 2005년 8월 31일자로 제출된 미국 가출원 제 60/713,478 호를 우선권으로 주장하고 있다. 상기 미국 가출원 제 60/713,433 호 및 제 60/713,478 호는 어떠한 목적에 대해서도 전문이 본원에서 참고로 인용된 것이다.

기술 분야**[0002]**

본 발명에 따르면, 폴리펩티드가 제공되며, 상기한 폴리펩티드에 결합하는 항체 또는 항원 결합 도메인이 제공된다. 또한, 적어도 1 종의 상기한 폴리펩티드를 동물에게 투여하고, 이 동물로부터 종양 괴사 인자(TNF)-관련 세포사멸-유도성 리간드("tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL") 수용체-2(TR-2)에 결합하는 항체를 취득함을 포함하여, 상기 TR-2에 결합하는 항체를 수득하는 방법이 제공된다. 본 발명에 따르면, TR-2 와 반응성을 나타내는 항체가 제공되며, 또한 TR-2 와 반응성을 나타내는 항체를 생산하는 세포, TR-2 와 반응성을 나타내는 항체를 포함하는 약학적 조성물, TR-2 와 반응성을 나타내는 항체를 사용하는 방법 및 TR-2 와 반응성을 나타내는 항체를 포함하는 키트가 제공된다. 또한, 상기한 폴리펩티드를 투여함으로써, TR-2에 대한 항체의 결합을 감소시키거나 또는 저해하는 방법이 제공된다.

배경 기술**[0003]**

TR-2 와 이것의 리간드인 TRAIL 간의 상호작용은 세포사멸(apoptosis)의 유도에 있어서 일정 역할을 담당하고 있다 [참조예, Almasan 외 다수, Cytokine & Growth Factor Reviews 14 : 337-348 (2003)]. Apo2 리간드로도 공지된 TRAIL은 TNF-수용체 슈퍼페밀리 중 4 종 (TRAIL 수용체 ("TR") 1 내지 4), 뿐만 아니라, 이와 관련된 가용성 오스테오프로테이린 (osteoprotegerin, "OPG") 수용체와 상호작용하는

동형의 리간드이다. 세포 표면에서 TR-1 또는 TR-2로의 TRAIL의 결합은 해당 세포의 세포사멸을 유발시킨다. TR-1 또는 TR-2로의 TRAIL의 결합 개시 후, 세포 내 단백질은 수용체의 세포 내 사멸 도메인으로 보급되어 신호전달 복합체를 형성한다. 특정 세포 내 카스파제(caspase)는 상기 복합체로 보급되어, 자가활성화되고, 부가적인 카스파제들과 세포 내 세포사멸 케스케이드를 차례로 활성화시킨다. TR-3와 TR-4 및 OPG에는 세포사멸 신호의 송신 역할을 하는 세포 내 도메인이 결여되어 있다. 따라서, TR-3, TR-4 또는 OPG로의 TRIL의 결합으로는 세포사멸이 유발되지 않는다. TR-3 및 TR-4는 또한 "디코이(decoy)" 수용체로도 지칭되며, 이들의 과다발현이 세포를 TRAIL에 의한 세포사멸 유도로부터 보호하는 것으로 밝혀졌다. TR-2는 간, 대뇌, 유방, 신장, 결장, 폐, 비장, 흉선, 말초 혈액 림프구, 전립선, 고환, 난소, 자궁 및 위장관에 따라 위치한 각종 조직을 포함한 다양한 세포에서 발현되고 있다 [참조예, Walczak 외 다수, EMBO J. 16 : 5386-5397 (1997) ; Spierings 외 다수, J. Histochem. Cytochem. 52 : 821-831 (2004)]. TRAIL 및 TRAIL 수용체는 광범위하게 발현되는 것임에도 불구하고, 형질전환된 세포 내 세포사멸 유도에 있어서 가장 활성적이다 [참조예, Daigle 외 다수, Swiss Med. Wkly. 131 : 231-237 (2001)].

[0004] 발명의 요약

특정 실시형태에서는, CDR1a, CDR2a 및 CDR3a 중에서 선택된 적어도 1종의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 것으로서, 항체 경쇄와 함께 TRAIL 수용체-2(TR-2)에 결합함을 특징으로 하는 분리된 폴리펩티드가 제공된다 :

여기에서, 상기 CDR1a는 아미노산 서열 a b c d e f g h i j k l을 포함하며, 이때 아미노산 a는 글리신이고 ; 아미노산 b는 글리신, 티로신 및 페닐알라닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 c는 세린 및 트레오닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 d는 이소루이신 및 페닐알라닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 e는 세린, 트레오닌 및 아스파라긴 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 f는 세린, 아스파르트산, 티로신, 아스파라긴, 트레오닌 및 글리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 g는 글리신, 아스파르트산 및 티로신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 h는 글리신, 아스파르트산, 티로신, 아스파라긴 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 i는 티로신, 이소루이신, 히스티딘, 메티오닌 및 트립토판 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 j는 아스파라긴, 티로신, 히스티딘, 세린 및 페닐알라닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 k는 트립토판이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 l은 세린이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ;

상기 CDR2a는 아미노산 서열 m n o p q r s t u v w x y z a' b' c'를 포함하며, 이때 아미노산 m은 트립토판, 티로신, 히스티딘, 발린, 글루탐산 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 n은 메티오닌 및 이소루이신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 o는 아스파라긴, 티로신, 세린, 트립토판 및 히스티딘 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 p는 프롤린, 티로신, 세린, 아르기닌, 히스티딘 및 아스파라긴 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 q는 아스파라긴, 세린 및 아스파르트산 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 r은 세린 및 글리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 s는 아스파르트산, 세린, 트레오닌 및 아르기닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 t는 아스파라긴, 트레오닌, 알라닌, 이소루이신 및 티로신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 u는 트레오닌, 티로신, 루이신, 리신, 아스파라긴 및 이소루이신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 v는 글리신, 티로신, 아스파르트산 및 시스테인 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 w는 티로신 및 아스파라긴 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 x는 알라닌 및 프롤린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 y는 글루타민, 세린 및 아스파르트산 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 z는 리신, 루이신 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 a'는 페닐알라닌, 리신 및 발린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 b'는 글루타민, 세린 및 리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 c'는 글리신이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ;

상기 CDR3a는 아미노산 서열 d' e' f' g' h' i' j' k' l' m' n' o' p' q' r' s' t' u' v' w'를 포함하며, 이때 아미노산 d'는 트립토판, 아스파르트산, 글리신, 세린 및 글루탐산 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 e'는 아스파라긴, 아스파르트산, 글리신, 아르기닌, 세린, 발린 및 루이신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 f'는 히스티딘, 세린, 알라닌, 티로신, 프롤린, 아스파라긴, 글리신 및

트레오닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 g' 는 티로신, 세린, 알라닌, 아르기닌, 트립토판, 글리신 및 발린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 h' 는 글리신, 알라닌, 세린, 아스파라긴, 메티오닌, 티로신, 트립토판, 시스테인 및 아스파르트산 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 i' 는 세린, 트립토판, 글리신, 페닐알라닌, 아스파르트산, 티로신 및 트레오닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 j' 는 글리신, 트레오닌, 세린, 루이신, 발린, 아스파라긴, 트립토판 및 티로신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 k' 는 세린, 페닐알라닌, 아스파르트산, 트립토판, 글리신 및 티로신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 l' 는 히스티딘, 아스파르트산, 알라닌, 트립토판, 티로신, 세린, 페닐알라닌, 발린 및 글리신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 m' 는 페닐알라닌, 티로신, 글루탐산, 프롤린, 아스파르트산, 시스테인, 이소루이신 및 메티오닌 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 n' 는 아스파르트산, 페닐알라닌, 알라닌, 루이신 및 세린 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 o' 는 티로신, 루이신, 아스파르트산, 페닐알라닌, 프롤린 및 발린 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 p' 는 루이신, 아스파르트산 및 티로신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 q' 는 세린 및 티로신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 r' 는 티로신이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 s' 는 글리신 및 티로신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 t' 는 글리신 및 메티오닌 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 u' 는 메티오닌 및 아스파르트산 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 v' 는 아스파르트산 및 발린 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 w' 는 발린이거나 또는 존재하지 않음을 나타낸다.

[0006] 특정 실시형태에서는, 다음의 아미노산 중에서 선택된 적어도 1 종의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 것으로서, 항체 경쇄와 함께 TR-2 에 결합함을 특징으로 하는 분리된 폴리펩티드가 제공된다 :

SEQ ID NO: 2 의 아미노산 26-35 ;
 SEQ ID NO: 2 의 아미노산 50-66 ;
 SEQ ID NO: 2 의 아미노산 99-110 ;
 SEQ ID NO: 4 의 아미노산 26-37 ;
 SEQ ID NO: 4 의 아미노산 52-67 ;
 SEQ ID NO: 4 의 아미노산 100-109 ;
 NO: 6 의 아미노산 26-37 ;
 아미노산 52-67 ;
 산 100-109 ;
 ;
 SEQ ID NO: 6 의 아미노산 26-37 ;
 SEQ ID NO: 8 의 아미노산 26-37 ;
 SEQ ID NO: 8 의 아미노산 52-67 ;
 SEQ ID NO: 8 의 아미노산 100-109 ;
 SEQ ID NO: 10 의 아미노산 26-35 ;
 SEQ ID NO: 10 의 아미노산 50-66 ;
 SEQ ID NO: 10 의 아미노산 99-110 ;
 SEQ ID NO: 12 의 아미노산 26-35 ;
 SEQ ID NO: 12 의 아미노산 50-66 ;
 SEQ ID NO: 12 의 아미노산 99-111 ;
 SEQ ID NO: 14 의 아미노산 26-35 ;
 NO: 14 의 아미노산 50-65 ;
 의 아미노산 98-111 ;
 노산 26-37 ;
 67 ;
 SEQ ID NO: 14 의 아미노산 52-
 SEQ ID NO: 16 의 아미노산 100-109 ;
 SEQ ID NO: 16 의 아미노산 26-35 ;
 SEQ ID NO: 18 의 아미노산 50-66 ;
 SEQ ID NO: 18 의 아미노산 99-105 ;
 SEQ ID NO: 20 의 아미노산 26-35 ;
 SEQ ID NO: 20 의 아미노산 50-66 ;

SEQ ID NO: 20 의 아미노산 99-118 ;
 SEQ ID NO: 22 의 아미노산 26-35 ;
 NO: 22 의 아미노산 50-66 ;
 의 아미노산 99-118 ;
 노산 26-35 ;
 65 ;
 SEQ ID NO: 24 의 아미노산 50-
 SEQ ID NO: 24 의 아미노산 98-108 ;
 SEQ ID NO: 26 의 아미노산 26-35 ;
 SEQ ID NO: 26 의 아미노산 50-66 ;
 SEQ ID NO: 26 의 아미노산 99-110 ;
 SEQ ID NO: 28 의 아미노산 26-35 ;
 SEQ ID NO: 28 의 아미노산 50-66 ;
 SEQ ID NO: 28 의 아미노산 99-117 ;
 SEQ ID NO: 30 의 아미노산 26-37 ;
 SEQ ID NO: 30 의 아미노산 52-67 ;
 NO: 30 의 아미노산 100-111 ;
 노산 26-37 ;
 67 ;
 SEQ ID NO: 32 의 아미노산 52-
 SEQ ID NO: 32 의 아미노산 100-111 ;
 SEQ ID NO: 34 의 아미노산 26-37 ;
 SEQ ID NO: 34 의 아미노산 52-67 ; 및
 SEQ ID NO: 34 의 아미노산 100-111.

[0007] 특정 실시형태에서는, CDR1b, CDR2b 및 CDR3b 중에서 선택된 적어도 1 종의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 것으로서, 항체 중쇄와 함께 TR-2에 결합함을 특징으로 하는 분리된 폴리펩티드가 제공된다 :

여기에서, 상기 CDR1b는 아미노산 서열 a1 b1 c1 d1 e1 f1 g1 h1 i1 j1 k1 l1 m1 n1 o1 p1 q1을 포함하며, 이때 아미노산 a1은 아르기닌 및 리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 b1은 트레오닌, 알라닌 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 c1은 세린이고 ; 아미노산 d1은 글루타민이고 ; 아미노산 e1은 세린 및 글리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 f1은 이소루이신, 루이신 및 발린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 g1은 세린, 루이신 및 아르기닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 h1은 트레오닌, 세린, 이소루이신, 아스파라긴, 아르기닌, 히스티딘 및 티로신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 i1은 티로신, 아르기닌, 트립토판, 아스파르트산 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 j1은 루이신, 이소루이신, 아스파라긴, 티로신 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 k1은 아스파라긴, 글리신, 발린, 알라닌 및 루이신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 l1은 티로신, 알라닌 및 아스파라긴 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 m1은 아스파라긴 및 리신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 n1은 티로신, 아스파라긴 및 이소루이신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 o1은 루이신 및 티로신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 p1은 아스파르트산 및 루이신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 q1은 발린, 알라닌 및 트레오닌 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ;

상기 CDR2b는 아미노산 서열 r1 s1 t1 u1 v1 w1 x1을 포함하며, 이때 아미노산 r1은 알라닌, 아스파르트산, 루이신, 트립토판, 글리신 및 발린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 s1은 트레오닌, 발린, 글리신 및 알라닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 t1은 세린이고 ; 아미노산 u1은 세린, 아스파라긴 및 트레오닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 v1은 루이신, 페닐알라닌 및 아르기닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 w1은 글루타민, 알라닌 및 글루탐산 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 x1은 세린, 아르기닌 및 트레오닌 중에서 선택된 것이고 ;

상기 CDR3b는 아미노산 서열 y1 z1 a1' b1' c1' d1' e1' f1' g1'를 포함하며, 이때 아미노산 y1은 글루타민, 메티오닌, 루이신 및 히스티딘 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 z1은 글루타민 및 리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 a1'은 세린, 트레오닌, 알라닌, 히스티딘, 티로신

NO: 66 의 아미노산 24-34 ;
 의 아미노산 50-57 ;
 노산 89-97 ;
 34 ;

SEQ ID NO: 66
 SEQ ID NO: 66 의 아미
 SEQ ID NO: 68 의 아미노산 24-
 SEQ ID NO: 68 의 아미노산 50-56 ; 및
 SEQ ID NO: 68 의 아미노산 89-97.

[0009] 특정 실시형태에서는, CDR1a, CDR2a 및 CDR3a 중에서 선택된 적어도 1 종의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 것으로서, 항체 경쇄와 함께 TR-2에 결합함을 특징으로 하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함하는 분리된 폴리뉴클레오티드가 제공된다 :

여기에서, 상기 CDR1a 는 아미노산 서열 a b c d e f g h i j k l 을 포함하며, 이때 아미노산 a 는 글리신이고 ; 아미노산 b 는 글리신, 티로신 및 페닐알라닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 c 는 세린 및 트레오닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 d 는 이소루이신 및 페닐알라닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 e 는 세린, 트레오닌 및 아스파라긴 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 f 는 세린, 아스파르트산, 티로신, 아스파라긴, 트레오닌 및 글리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 g 는 글리신, 아스파르트산 및 티로신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 h 는 글리신, 아스파르트산, 티로신, 아스파라긴 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 i 는 티로신, 이소루이신, 히스티딘, 메티오닌 및 트립토판 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 j 는 아스파라긴, 티로신, 히스티딘, 세린 및 페닐알라닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 k 는 트립토판이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 l 은 세린이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ;

상기 CDR2a 는 아미노산 서열 m n o p q r s t u v w x y z a' b' c' 를 포함하며, 이때 아미노산 m 은 트립토판, 티로신, 히스티딘, 발린, 글루탐산 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 n 은 메티오닌 및 이소루이신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 o 는 아스파라긴, 티로신, 세린, 트립토판 및 히스티딘 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 p 는 프롤린, 티로신, 세린, 아르기닌, 히스티딘 및 아스파라긴 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 q 는 아스파라긴, 세린 및 아스파르트산 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 r 은 세린 및 글리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 s 는 아스파르트산, 세린, 트레오닌 및 아르기닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 t 는 아스파라긴, 트레오닌, 알라닌, 이소루이신 및 티로신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 u 는 트레오닌, 티로신, 루이신, 리신, 아스파라긴 및 이소루이신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 v 는 글리신, 티로신, 아스파르트산 및 시스테인 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 w 는 티로신 및 아스파라긴 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 x 는 알라닌 및 프롤린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 y 는 글루타민, 세린 및 아스파르트산 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 z 는 리신, 루이신 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 a' 는 페닐알라닌, 리신 및 발린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 b' 는 글루타민, 세린 및 리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 c' 는 글리신이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ;

상기 CDR3a 는 아미노산 서열 d' e' f' g' h' i' j' k' l' m' n' o' p' q' r' s' t' u' v' w' 를 포함하며, 이때 아미노산 d' 는 트립토판, 아스파르트산, 글리신, 세린 및 글루탐산 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 e' 는 아스파라긴, 아스파르트산, 글리신, 아르기닌, 세린, 발린 및 루이신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 f' 는 히스티딘, 세린, 알라닌, 티로신, 프롤린, 아스파라긴, 글리신 및 트레오닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 g' 는 티로신, 세린, 알라닌, 아르기닌, 트립토판, 글리신 및 발린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 h' 는 글리신, 알라닌, 세린, 아스파라긴, 메티오닌, 티로신, 트립토판, 시스테인 및 아스파르트산 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 i' 는 세린, 트립토판, 글리신, 페닐알라닌, 아스파르트산, 티로신 및 트레오닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 j' 는 글리신, 트레오닌, 세린, 루이신, 발린, 아스파라긴, 트립토판 및 티로신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 k' 는 세린, 페닐알라닌, 아스파르트산, 트립토판, 글리신 및 티로신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 l' 는 히스티딘, 아스파르트산, 알라닌, 트립토판, 티로신, 세린, 페닐알라닌, 발린 및 글리신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 m' 는 페닐알라닌, 티로신, 글루탐산, 프롤린, 아스파르트산, 시스테인, 이소루이신 및 메티오닌 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 n' 는 아스파르트산, 페닐알라닌,

알라닌, 루이신 및 세린 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 o' 는 티로신, 루이신, 아스파르트산, 페닐알라닌, 프롤린 및 발린 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 p' 는 루이신, 아스파르트산 및 티로신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 q' 는 세린 및 티로신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 r' 는 티로신이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 s' 는 글리신 및 티로신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 t' 는 글리신 및 메티오닌 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 u' 는 메티오닌 및 아스파르트산 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 v' 는 아스파르트산 및 발린 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 w' 는 발린이거나 또는 존재하지 않음을 나타낸다.

[0010] 특정 실시형태에서는, CDR1b, CDR2b 및 CDR3b 중에서 선택된 적어도 1 종의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 것으로서, 항체 중쇄와 함께 TR-2에 결합함을 특징으로 하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함하는 분리된 폴리뉴클레오티드가 제공된다 :

여기에서, 상기 CDR1b 는 아미노산 서열 a1 b1 c1 d1 e1 f1 g1 h1 i1 j1 k1 l1 m1 n1 o1 p1 q1 을 포함하며, 이때 아미노산 a1 은 아르기닌 및 리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 b1 은 트레오닌, 알라닌 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 c1 은 세린이고 ; 아미노산 d1 은 글루타민이고 ; 아미노산 e1 은 세린 및 글리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 f1 은 이소루이신, 루이신 및 발린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 g1 은 세린, 루이신 및 아르기닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 h1 은 트레오닌, 세린, 이소루이신, 아스파라긴, 아르기닌, 히스티딘 및 티로신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 i1 은 티로신, 아르기닌, 트립토판, 아스파르트산 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 j1 은 루이신, 이소루이신, 아스파라긴, 티로신 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 k1 은 아스파라긴, 글리신, 발린, 알라닌 및 루이신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 l1 은 티로신, 알라닌 및 아스파라긴 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 m1 은 아스파라긴 및 리신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 n1 은 티로신, 아스파라긴 및 이소루이신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 o1 은 루이신 및 티로신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 p1 은 아스파르트산 및 루이신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 q1 은 발린, 알라닌 및 트레오닌 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ;

상기 CDR2b 는 아미노산 서열 r1 s1 t1 u1 v1 w1 x1 을 포함하며, 이때 아미노산 r1 은 알라닌, 아스파르트산, 루이신, 트립토판, 글리신 및 발린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 s1 은 트레오닌, 발린, 글리신 및 알라닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 t1 은 세린이고 ; 아미노산 u1 은 세린, 아스파라긴 및 트레오닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 v1 은 루이신, 페닐알라닌 및 아르기닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 w1 은 글루타민, 알라닌 및 글루탐산 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 x1 은 세린, 아르기닌 및 트레오닌 중에서 선택된 것이고 ;

상기 CDR3b 는 아미노산 서열 y1 z1 a1' b1' c1' d1' e1' f1' g1' 를 포함하며, 이때 아미노산 y1 은 글루타민, 메티오닌, 루이신 및 히스티딘 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 z1 은 글루타민 및 리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 a1' 는 세린, 트레오닌, 알라닌, 히스티딘, 티로신 및 페닐알라닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 b1' 는 티로신, 루이신, 아스파라긴 및 글리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 c1' 는 세린, 글루타민, 이소루이신 및 리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 d1' 는 트레오닌, 페닐알라닌, 티로신, 알라닌 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 e1' 는 프롤린이고 ; 아미노산 f1' 는 루이신, 페닐알라닌, 트립토판, 세린 및 아르기닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 g1' 는 트레오닌 및 세린 중에서 선택된 것이다.

[0011] 특정 실시형태에서는, 가변 영역 및 불변 영역을 포함하는 분리된 항-TR-2 항체가 제공되며, 여기에서 상기 항체는 다음의 (i) 제 1 폴리펩티드 및 (ii) 제 2 폴리펩티드를 포함한다 :

(i) CDR1a, CDR2a 및 CDR3a 중에서 선택된 적어도 1 종의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하며, 항체 경쇄와 함께 TR-2에 결합하는 제1 폴리펩티드

여기에서, 상기

CDR1a는 아미노산 서열 a b c d e f g h i j k l 을 포함하며, 이때 아미노산 a는 글리신이고 ; 아미노산 b는 글리신, 티로신 및 페닐알라닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 c는 세린 및 트레오닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 d는 이소루이신 및 페닐알라닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 e는 세린, 트레오닌 및 아스파라긴 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 f는 세린, 아스파르트산, 티로신, 아스파라긴, 트레오닌 및 글리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 g는 글리신, 아스파르트산 및 티로신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 h는 글리신, 아스파르트산, 티로신, 아스파라긴 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 i는 티로신, 이소루이신, 히스티딘, 메티오닌 및 트립토판 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 j는 아스파라긴, 티로신, 히스티딘, 세린 및 페닐알라닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 k는 트립토판이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 l은 세린이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ;

상기 CDR2a는 아미노산 서열 m n o p q r s t u v w x y z a' b' c' 를 포함하며, 이때 아미노산 m은 트립토판, 티로신, 히스티딘, 발린, 글루탐산 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 n은 메티오닌 및 이소루이신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 o는 아스파라긴, 티로신, 세린, 아르기닌, 히스티딘 및 아스파라긴 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 p는 프롤린, 티로신, 세린, 아르기닌, 히스티딘 및 아스파라긴 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 q는 아스파라긴, 세린 및 아스파르트산 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 r은 세린 및 글리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 s는 아스파르트산, 세린, 트레오닌 및 아르기닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 t는 아스파라긴, 트레오닌, 알라닌, 이소루이신 및 티로신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 u는 트레오닌, 티로신, 루이신, 리신, 아스파라긴 및 이소루이신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 v는 글리신, 티로신, 아스파르트산 및 시스테인 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 w는 티로신 및 아스파라긴 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 x는 알라닌 및 프롤린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 y는 글루타민, 세린 및 아스파르트산 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 z는 리신, 루이신 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 a'는 페닐알라닌, 리신 및 발린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 b'는 글루타민, 세린 및 리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 c'는 글리신이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ;

상기 CDR3a는 아미노산 서열 d' e' f' g' h' i' j' k' l' m' n' o' p' q' r' s' t' u' v' w' 를 포함하며, 이때 아미노산 d'는 트립토판, 아스파르트산, 글리신, 세린 및 글루탐산 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 e'는 아스파라긴, 아스파르트산, 글리신, 아르기닌, 세린, 발린 및 루이신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 f'는 히스티딘, 세린, 알라닌, 티로신, 프롤린, 아스파라긴, 글리신 및 트레오닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 g'는 티로신, 세린, 알라닌, 아르기닌, 트립토판, 글리신 및 발린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 h'는 글리신, 알라닌, 세린, 아스파라긴, 메티오닌, 티로신, 트립토판 시스테인 및 아스파르트산 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 i'는 세린, 트립토판, 글리신, 페닐알라닌, 아스파르트산, 티로신 및 트레오닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 j'는 글리신, 트레오닌, 세린, 루이신, 발린, 아스파라긴, 트립토판 및 티로신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 k'는 세린, 페닐알라닌, 아스파르트산, 트립토판, 글리신 및 티로신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 l'는 히스티딘, 아스파르트산, 알라닌, 트립토판, 티로신, 세린, 페닐알라닌, 발린 및 글리신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 m'는 페닐알라닌, 티로신, 글루탐산, 프롤린, 아스파르트산, 시스테인, 이소루이신 및 메티오닌 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 n'은 아스파르트산, 페닐알라닌, 알라닌, 루이신 및 세린 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 o'는 티로신, 루이신, 아스파르트산, 페닐알라닌, 프롤린 및 발린 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 p'는 루이신,

아스파르트산 및 티로신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 q' 는 세린 및 티로신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 r' 는 티로신이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 s' 는 글리신 및 티로신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 t' 는 글리신 및 메티오닌 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 u' 는 메티오닌 및 아스파르트산 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 v' 는 아스파르트산 및 발린 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 w' 는 발린이거나 또는 존재하지 않음을 나타낸다 ;

(ii) CDR1b, CDR2b 및 CDR3b 중에서 선택된 적어도 1 종의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하며, 항체 중쇄와 함께 TR-2에 결합하는 제 2 폴리펩티드

여기에서, 상기 CDR1b 는 아미노산 서열 a1 b1 c1 d1 e1 f1 g1 h1 i1 j1 k1 l1 m1 n1 o1 p1 q1 을 포함하며, 이때 아미노산 a1 은 아르기닌 및 리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 b1 은 트레오닌, 알라닌 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 c1 은 세린이고 ; 아미노산 d1 은 글루타민이고 ; 아미노산 e1 은 세린 및 글리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 f1 은 이소루이신, 루이신 및 발린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 g1 은 세린, 루이신 및 아르기닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 h1 은 트레오닌, 세린, 이소루이신, 아스파라긴, 아르기닌, 히스티딘 및 티로신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 i1 은 티로신, 아르기닌, 트립토판, 아스파르트산 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 j1 은 루이신, 이소루이신, 아스파라긴, 티로신 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 k1 은 아스파라긴, 글리신, 발린, 알라닌 및 루이신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 l1 은 티로신, 알라닌 및 아스파라긴 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 m1 은 아스파라긴 및 리신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 n1 은 티로신, 아스파라긴 및 이소루이신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 o1 은 루이신 및 티로신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 p1 은 아스파르트산 및 루이신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 q1 은 발린, 알라닌 및 트레오닌 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ;

상기 CDR2b 는 아미노산 서열 r1 s1 t1 u1 v1 w1 x1 을 포함하며, 이때 아미노산 r1 은 알라닌, 아스파르트산, 루이신, 트립토판, 글리신 및 발린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 s1 은 트레오닌, 발린, 글리신 및 알라닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 t1 은 세린이고 ; 아미노산 u1 은 세린, 아스파라긴 및 트레오닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 v1 은 루이신, 페닐알라닌 및 아르기닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 w1 은 글루타민, 알라닌 및 글루탐산 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 x1 은 세린, 아르기닌 및 트레오닌 중에서 선택된 것이고 ;

상기 CDR3b 는 아미노산 서열 y1 z1 a1' b1' c1' d1' e1' f1' g1' 를 포함하며, 이때 아미노산 y1 은 글루타민, 메티오닌, 루이신 및 히스티딘 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 z1 은 글루타민 및 리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 a1' 는 세린, 트레오닌, 알라닌, 히스티딘, 티로신 및 페닐알라닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 b1' 는 티로신, 루이신, 아스파라긴 및 글리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 c1' 는 세린, 글루타민, 이소루이신 및 리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 d1' 는 트레오닌, 페닐알라닌, 티로신, 알라닌 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 e1' 는 프롤린이고 ; 아미노산 f1' 는 루이신, 페닐알라닌, 트립토판, 세린 및 아르기닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 g1' 는 트레오닌 및 세린 중에서 선택된 것이다.

[0012] 특정 실시형태에서는, 가변 영역 및 불변 영역을 포함하는 분리된 항-TR-2 항체가 제공되며, 여기에

서 상기 항체는 다음의 제 1 폴리펩티드 및 제 2 폴리펩티드를 포함한다 :

SEQ ID NO: 2 에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제 1 폴리펩티드 및 SEQ ID NO: 36 에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제 2 폴리펩티드 ; SEQ ID NO: 4 에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제 1 폴리펩티드 및 SEQ ID NO: 38 에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제 2 폴리펩티드 ; SEQ ID NO: 6 에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제 1 폴리펩티드 및 SEQ ID NO: 40 에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제 2 폴리펩티드 ; SEQ ID NO: 8 에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제 1 폴리펩티드 및 SEQ ID NO: 42 에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제 2 폴리펩티드 ; SEQ ID NO: 10 에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제 1 폴리펩티드 및 SEQ ID NO: 44 에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제 2 폴리펩티드 ; SEQ ID NO: 12 에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제 1 폴리펩티드 및 SEQ ID NO: 46 에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제 2 폴리펩티드 ; SEQ ID NO: 14 에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제 1 폴리펩티드 및 SEQ ID NO: 48 에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제 2 폴리펩티드 ; SEQ ID NO: 16 에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제 1 폴리펩티드 및 SEQ ID NO: 50 에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제 2 폴리펩티드 ; SEQ ID NO: 18 에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제 1 폴리펩티드 및 SEQ ID NO: 52 에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제 2 폴리펩티드 ; SEQ ID NO: 20 에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제 1 폴리펩티드 및 SEQ ID NO: 54 에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제 2 폴리펩티드 ; SEQ ID NO: 22 에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제 1 폴리펩티드 및 SEQ ID NO: 56 에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제 2 폴리펩티드 ; SEQ ID NO: 24 에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제 1 폴리펩티드 및 SEQ ID NO: 58 에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제 2 폴리펩티드 ; SEQ ID NO: 26 에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제 1 폴리펩티드 및 SEQ ID NO: 60 에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제 2 폴리펩티드 ; SEQ ID NO: 28 에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제 1 폴리펩티드 및 SEQ ID NO: 62 에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제 2 폴리펩티드 ; SEQ ID NO: 30 에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제 1 폴리펩티드 및 SEQ ID NO: 64 에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제 2 폴리펩티드 ; SEQ ID NO: 32 에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제 1 폴리펩티드 및 SEQ ID NO: 66 에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제 2 폴리펩티드 ; 또는 SEQ ID NO: 34 에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제 1 폴리펩티드 및 SEQ ID NO: 68 에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제 2 폴리펩티드.

[0013] 특정 실시형태에서는, 다음의 (a) 제 1 폴리뉴클레오티드 및 (b) 제 2 폴리뉴클레오티드를 포함하는 세포가 제공된다 :

(a) CDR1a, CDR2a 및 CDR3a 중에서 선택된 적어도 1 종의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하며, 항체 경쇄와 함께 TR-2에 결합하는 제 1 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함하는 제 1 폴리뉴클레오티드
서, 상기 CDR1a 는 아미노산 서열 a b c d e f g h i j k l 을 포함하며, 이때 아미노산 a 는 글리신이고 ; 아미노산 b 는 글리신, 티로신 및 페닐알라닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 c 는 세린 및 트레오닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 d 는 이소루이신 및 페닐알라닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 e 는 세린, 트레오닌 및 아스파라긴 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 f 는 세린, 아스파르트산, 티로신, 아스파라긴, 트레오닌 및 글리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 g 는 글리신, 아스파르트산 및 티로신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 h 는 글리신, 아스파르트산, 티로신, 아스파라긴 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 i 는 티로신, 이소루이신, 히스티딘, 메티오닌 및 트립토판 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 j 는 아스파라긴, 티로신, 히스티딘, 세린 및 페닐알라닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 k 는 트립토판이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 l 은 세린이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ;

상기 CDR2a 는 아미노산 서열 m n o p q r s t u v w x y z a' b' c' 를 포함하며, 이때 아미노산 m 은 트립토판, 티로신, 히스티딘, 발린, 글루탐산 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 n 은 메티오닌 및 이소루이신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 o 는 아스파라긴,

티로신, 세린, 트립토판 및 히스티딘 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 p 는 프롤린, 티로신, 세린, 아르기닌, 히스티딘 및 아스파라긴 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 q 는 아스파라긴, 세린 및 아스파르트산 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 r 은 세린 및 글리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 s 는 아스파르트산, 세린, 트레오닌 및 아르기닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 t 는 아스파라긴, 아미노산 u 는 트레오닌, 티로신, 루이신, 리신, 아스파라긴 및 이소루이신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 v 는 글리신, 티로신, 아스파르트산 및 시스테인 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 w 는 티로신 및 아스파라긴 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 x 는 알라닌 및 프롤린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 y 는 글루타민, 세린 및 아스파르트산 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 z 는 리신, 루이신 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 a' 는 페닐알라닌, 리신 및 발린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 b' 는 글루타민, 세린 및 리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 c' 는 글리신이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ;

상기 CDR3a 는 아미노산 서열 d' e' f' g' h' i' j' k' l' m' n' o' p' q' r' s' t' u' v' w' 를 포함하며, 이때 아미노산 d' 는 트립토판, 아스파르트산, 글리신, 세린 및 글루탐산 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 e' 는 아스파라긴, 아스파르트산, 글리신, 아르기닌, 세린, 발린 및 루이신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 f' 는 히스티딘, 세린, 알라닌, 티로신, 프롤린, 아스파라긴, 글리신 및 트레오닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 g' 는 티로신, 세린, 알라닌, 아르기닌, 트립토판, 글리신 및 발린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 h' 는 글리신, 알라닌, 세린, 아스파라긴, 메티오닌, 티로신, 트립토판, 시스테인 및 아스파르트산 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 i' 는 세린, 트립토판, 글리신, 페닐알라닌, 아스파르트산, 티로신 및 트레오닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 j' 는 글리신, 트레오닌, 세린, 루이신, 발린, 아스파라긴, 트립토판 및 티로신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 k' 는 세린, 페닐알라닌, 아스파르트산, 트립토판, 글리신 및 티로신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 l' 는 히스티딘, 아스파르트산, 알라닌, 트립토판, 티로신, 세린, 페닐알라닌, 발린 및 글리신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 m' 는 페닐알라닌, 티로신, 글루탐산, 프롤린, 아스파르트산, 시스테인, 이소루이신 및 메티오닌 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 n' 는 아스파르트산, 페닐알라닌, 알라닌, 루이신 및 세린 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 o' 는 티로신, 루이신, 아스파르트산, 페닐알라닌, 프롤린 및 발린 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 p' 는 루이신, 아스파르트산 및 티로신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 q' 는 세린 및 티로신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 r' 는 티로신이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 s' 는 글리신 및 티로신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 t' 는 글리신 및 메티오닌 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 u' 는 메티오닌 및 아스파르트산 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 v' 는 아스파르트산 및 발린 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 w' 는 발린이거나 또는 존재하지 않음을 나타낸다 ;

(b) CDR1b, CDR2b 및 CDR3b 중에서 선택된 적어도 1 종의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하며, 항체 중쇄와 함께 TR-2 에 결합하는 제 2 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함하는 제 2 폴리뉴클레오티드

여기에서, 상기 CDR1b 는 아미노산 서열 a1 b1 c1 d1 e1 f1 g1 h1 i1 j1 k1 l1 m1 n1 o1 p1 q1 를 포함하며, 이때 아미노산 a1 은 아르기닌 및 리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 b1 은 트레오닌, 알라닌 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 c1 은 세린이고 ; 아미노산 d1 은 글루타민이고 ; 아미노산 e1 은 세린 및 글리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 f1 은 이소루이신, 루이신 및 발린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 g1 은 세린, 루이신 및 아르기닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 h1 은 트레오닌, 세린, 이소루이신, 아스파라긴, 아르

기닌, 히스티딘 및 티로신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 i1 은 티로신, 아르기닌, 트립토판, 아스파르트산 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 j1 은 루이신, 이소루이신, 아스파라긴, 티로신 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 k1 은 아스파라긴, 글리신, 발린, 알라닌 및 루이신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 l1 은 티로신, 아스파라긴 및 아스파라긴 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 m1 은 아스파라긴 및 리신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 n1 은 티로신, 아스파라긴 및 이소루이신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 o1 은 루이신 및 티로신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 p1 은 아스파르트산 및 루이신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 q1 은 발린, 알라닌 및 트레오닌 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ;

상기 CDR2b 는 아미노산 서열 r1 s1 t1 u1 v1 w1 x1 을 포함하며, 이때 아미노산 r1 은 알라닌, 아스파르트산, 루이신, 트립토판, 글리신 및 발린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 s1 은 트레오닌, 발린, 글리신 및 알라닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 t1 은 세린이고 ; 아미노산 u1 은 세린, 아스파라긴 및 트레오닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 v1 은 루이신, 페닐알라닌 및 아르기닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 w1 은 글루타민, 알라닌 및 글루탐산 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 x1 은 세린, 아르기닌 및 트레오닌 중에서 선택된 것이고 ;

상기 CDR3b 는 아미노산 서열 y1 z1 a1' b1' c1' d1' e1' f1' g1' 를 포함하며, 이때 아미노산 y1 은 글루타민, 메티오닌, 루이신 및 히스티딘 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 z1 은 글루타민 및 리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 a1' 는 세린, 트레오닌, 알라닌, 히스티딘, 티로신 및 페닐알라닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 b1' 는 티로신, 루이신, 아스파라긴 및 글리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 c1' 는 세린, 글루타민, 이소루이신 및 리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 d1' 는 트레오닌, 페닐알라닌, 티로신, 알라닌 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 e1' 는 프롤린이고 ; 아미노산 f1' 는 루이신, 페닐알라닌, 트립토판, 세린 및 아르기닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 g1' 는 트레오닌 및 세린 중에서 선택된 것이다.

[0014] 특정 실시형태에서는, Ab A, Ab B, Ab C, Ab D, Ab E, Ab F, Ab G, Ab H, Ab I, Ab J, Ab K, Ab L, Ab M, Ab N, Ab O, Ab P 및 Ab Q 중에서 선택된 적어도 1 종의 항체에 의해 특이적으로 결합되는 에피토프에 특이적으로 결합하는 분리된 항체가 제공된다.

[0015] 특정 실시형태에서는, SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 95 및 SEQ ID NO: 96 중에서 선택된 적어도 1 종의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드가 제공된다.

[0016] 특정 실시형태에서는, 필수적으로 SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 95 및 SEQ ID NO: 96 중에서 선택된 적어도 1 종의 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩티드가 제공된다.

[0017] 특정 실시형태에서는, SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 95 및 SEQ ID NO: 96 중에서 선택된 적어도 1 종의 아미노산 서열에 결합하는 항체 또는 항원 결합 도메인이 제공된다.

[0018] 특정 실시형태에서는, SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 95 및 SEQ ID NO: 96 중에서 선택된 적어도 1 종의 폴리펩티드를 동물에게 투여하고, 이 동물로부터 TR-2 에 결합하는 항체를 취득함을 포함하여, TR-2 에 결합하는 항체를 수득하는 방법이 제공된다.

[0019] 특정 실시형태에서는, SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 95 및 SEQ ID NO: 96 중에서 선택된 적어도 1 종의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 투여함으로써, TR-2에 대한 항체의 결합을 감소 또는 저해하는 방법이 제공된다.

[0020] 특정 실시형태에서는, SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 95 및 SEQ ID NO: 96 중에서 선택된 적어도 1 종의 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩티드를 투여함으로써, TR-2에 대한 항체의 결합을 감소 또는 저해하는 방법이 제공된다.

발명의 상세한 설명

[0048] 본원에 사용된 색션별 표제는 단지 구성상의 목적으로 제시된 것인 바, 기술되어 있는 주제를 한정하는 것으로서 해석하지 않아야 한다. 특히, 특히 출원, 논문, 서적 및 저작물을 포함하나, 이들로만 한정되지 않은, 본 출원에 인용된 모든 문헌 및 해당 문헌의 일부분은 어떠한 목적에 대해서도 전문이 본원에 참고로 인용된 것임이 명백하다.

정의

[0050] 제조합 DNA, 올리고뉴클레오티드 합성, 및 조직 배양과 형질변환에는 표준 기술 (예, 전기천공법 (electroporation), 리포감염법 (lipofection))을 이용할 수 있다. 효소 반응 및 정제 기술은 제조업자의 설명서를 따르거나, 본 분야에서 보편적으로 실시하는 바와 같이, 또는 본원에 기술된 바와 같이 수행할 수 있다. 상기 기술 및 절차는 일반적으로 본 분야에 널리 공지되어 있는 통상의 방법에 따라서 그리고, 본 명세서 전반에 걸쳐 인용 및 논의된 일반적이고 보다 구체적인 각종 참고문헌에 기술되어 있는 바와 같이 수행할 수 있다 [참조예, Sambrook 외 다수, Molecular Cloning : A Laboratory Manual (2nd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989))]. 특정하여 정의하지 않았다면, 본원에 기술된 분석 화학, 합성 유기 화학 및 의약품 화학과 관련하여 사용된 용어 및 실험 절차와 기술들은 본 분야에 널리 공지되고 보편적으로 사용되는 것을 의미한다. 표준 기술이 화학적 합성, 화학적 분석, 약학적 제조, 제형화, 전달 및 환자 치료에 사용될 수도 있다.

[0051] 본 명세서에서, 단수형의 사용은 달리 특정하여 언급하지 않았다면, 복수형을 포함한다. 본 명세서에서, "또는"의 사용은 다른 언급이 없다면 "및/또는"을 의미한다. 또한, 용어 "포함한" 뿐만 아니라, "포함하는" 및 "포함된"과 같은 다른 형태의 이 용어에 대한 사용은 비-한정적임을 의미한다. "요소" 또는 "성분" 같은 용어는 달리 특정하여 언급하지 않았다면, 하나의 단위체를 포함하는 요소 및 성분과 하나 이상의 소단위체를 포함하는 요소 및 성분 양자 모두를 포괄한다.

[0052] 본 명세서에 따라 사용된 하기의 용어들은, 별다른 명시가 없다면, 다음과 같은 의미를 지니는 것으로 이해한다 :

[0053] 본원에 사용된 용어 "분리된 폴리뉴클레오티드"는 게놈, cDNA 또는 합성 기원의 폴리뉴클레오티드 또는 이의 조합체를 의미하는 것으로, 이의 기원에 따라 이를 "분리된 폴리뉴클레오티드"는 (1) 자연 상태에서 발견되는 "분리된 폴리뉴클레오티드"가 속하는 폴리뉴클레오티드 전체 또는 그 일부분과 결합하지 않거나, (2) 자연 상태에서는 결합하지 않는 폴리뉴클레오티드에 결합하거나, 또는 (3) 자연 상태에서 대형 서열의 일부분으로서 존재하지 않는다.

[0054] 용어 "폴리뉴클레오티드" 및 "올리고뉴클레오티드"는 혼용하여 사용되며, 본원에 지칭된 바로는 길이

가 적어도 10 염기인 뉴클레오티드의 중합체 형태를 의미한다. 특정 실시형태에서, 이 염기들은 리보뉴클레오티드, 데옥시리보뉴클레오티드 및 이들 뉴클레오티드 중 한 가지 유형의 변형 형태 중에서 적어도 1 종을 포함할 수 있다. 상기 용어는 단일 가닥형 및 이중 가닥형의 DNA를 포함한다. 용어 "폴리뉴클레오티드"는 또한 SEQ ID NOS: 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65 및 67 중 하나 또는 그 이상을 포함한 서열들을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 도 3-19에 개시된 뉴클레오티드 서열과 약 90%, 또는 약 95%, 또는 약 96%, 또는 약 97%, 또는 약 98%, 또는 약 99% 동일한 뉴클레오티드 서열을 가진다. 특정 실시형태에서는, 본원에 개시된 특정 폴리펩티드를 코드하는 특이적 폴리뉴클레오티드와 상보성을 가진 폴리뉴클레오티드가 제공된다.

[0055] 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 CDR1a, CDR2a 및 CDR3a 중에서 선택된 적어도 1 종의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 것으로서, 항체 경쇄와 함께 TR-2에 결합함을 특징으로 하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다 :

여기에서, 상기 CDR1a는 아미노산 서열 a b c d e f g h i j k l을 포함하며, 이때 아미노산 a는 글리신이고 ; 아미노산 b는 글리신, 티로신 및 페닐알라닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 c는 세린 및 트레오닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 d는 이소루이신 및 페닐알라닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 e는 세린, 트레오닌 및 아스파라긴 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 f는 세린, 아스파르트산, 티로신, 아스파라긴, 트레오닌 및 글리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 g는 글리신, 아스파르트산 및 티로신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 h는 글리신, 아스파르트산, 티로신, 아스파라긴 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 i는 티로신, 이소루이신, 히스티딘, 메티오닌 및 트립토판 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 j는 아스파라긴, 티로신, 히스티딘, 세린 및 페닐알라닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 k는 트립토판이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 l은 세린이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ;

상기 CDR2a는 아미노산 서열 m n o p q r s t u v w x y z a' b' c'를 포함하며, 이때 아미노산 m은 트립토판, 티로신, 히스티딘, 발린, 글루탐산 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 n은 메티오닌 및 이소루이신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 o는 아스파라긴, 티로신, 세린, 트립토판 및 히스티딘 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 p는 프롤린, 티로신, 세린, 아르기닌, 히스티딘 및 아스파라긴 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 q는 아스파라긴, 세린 및 아스파르트산 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 r은 세린 및 글리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 s는 아스파르트산, 세린, 트레오닌 및 아르기닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 t는 아스파라긴, 트레오닌, 알라닌, 이소루이신 및 티로신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 u는 트레오닌, 티로신, 루이신, 리신, 아스파라긴 및 이소루이신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 v는 글리신, 티로신, 아스파르트산 및 시스테인 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 w는 티로신 및 아스파라긴 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 x는 알라닌 및 프롤린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 y는 글루타민, 세린 및 아스파르트산 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 z는 리신, 루이신 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 a'는 페닐알라닌, 리신 및 발린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 b'는 글루타민, 세린 및 리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 c'는 글리신이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ;

상기 CDR3a는 아미노산 서열 d' e' f' g' h' i' j' k' l' m' n' o' p' q' r' s' t' u' v' w'를 포함하며, 이때 아미노산 d'는 트립토판, 아스파르트산, 글리신, 세린 및 글루탐산 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 e'는 아스파라긴, 아스파르트산, 글리신, 아르기닌, 세린, 발린 및 루이신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 f'는 히스티딘, 세린, 알라닌, 티로신, 프롤린, 아스파라긴, 글리신 및 트레오닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 g'는 티로신, 세린, 알라닌, 아르기닌, 트립토판, 글리신 및 발린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 h'는 글리신, 알라닌, 세린, 아스파라긴, 메티오닌, 티로신, 트립토판, 시스테인 및 아스파르트산 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 i'는 세린, 트립토판, 글리신, 페닐알라닌, 아스파르트산, 티로신 및 트레오닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 j'는 글리신, 트레오닌, 세린, 루이신, 발린, 아스파라긴, 트립토판 및 티로신 중에서 선택된 것이고 ; 아미-

노산 k' 는 세린, 페닐알라닌, 아스파르트산, 트립토판, 글리신 및 티로신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 l' 는 히스티딘, 아스파르트산, 알라닌, 트립토판, 티로신, 세린, 페닐알라닌, 발린 및 글리신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 m' 는 페닐알라닌, 티로신, 글루탐산, 프롤린, 아스파르트산, 시스테인, 이소루이신 및 메티오닌 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 n' 는 아스파르트산, 페닐알라닌, 알라닌, 루이신 및 세린 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 o' 는 티로신, 루이신, 아스파르트산, 페닐알라닌, 프롤린 및 발린 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 p' 는 루이신, 아스파르트산 및 티로신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 q' 는 세린 및 티로신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 r' 는 티로신이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 s' 는 글리신 및 티로신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 t' 는 글리신 및 메티오닌 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 u' 는 메티오닌 및 아스파르트산 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 v' 는 아스파르트산 및 발린 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 w' 는 발린이거나 또는 존재하지 않음을 나타낸다.

[0056] 특정 실시형태에서는, 폴리뉴클레오티드가 CDR2a 를 코드하는 서열을 포함한다 : 여기에서, 상기 CDR2a 는 아미노산 서열 m n o p q r s t u v w x y z a' b' c' 를 포함하며, 이때 아미노산 m 은 트립토판, 티로신, 히스티딘, 발린, 글루탐산 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 n 은 메티오닌 및 이소루이신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 o 는 아스파라긴, 티로신, 세린, 트립토판 및 히스티딘 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 p 는 프롤린, 티로신, 세린, 아르기닌, 히스티딘 및 아스파라긴 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 q 는 아스파라긴, 세린 및 아스파르트산 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 r 은 세린 및 글리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 s 는 아스파르트산, 세린, 트레오닌 및 아르기닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 t 는 아스파라긴, 트레오닌, 알라닌, 이소루이신 및 티로신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 u 는 트레오닌, 티로신, 루이신, 리신, 아스파라긴 및 이소루이신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 v 는 글리신, 티로신, 아스파르트산 및 시스테인 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 w 는 티로신 및 아스파라긴 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 x 는 알라닌 및 프롤린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 y 는 글루타민, 세린 및 아스파르트산 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 z 는 리신, 루이신 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 a' 는 페닐알라닌, 리신 및 발린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 b' 는 글루타민, 세린 및 리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 c' 는 글리신이거나 또는 존재하지 않음을 나타낸다.

[0057] 특정 실시형태에서는, 폴리뉴클레오티드가 아미노산 서열 d' e' f' g' h' i' j' k' l' m' n' o' p' q' r' s' t' u' v' w' 를 포함하는 CDR3a 를 코드하는 서열을 포함한다 : 이때 아미노산 d' 는 트립토판, 아스파르트산, 글리신, 세린 및 글루탐산 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 e' 는 아스파라긴, 아스파르트산, 글리신, 아르기닌, 세린, 발린 및 루이신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 f' 는 히스티딘, 세린, 알라닌, 티로신, 프롤린, 아스파라긴, 글리신 및 트레오닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 g' 는 티로신, 세린, 알라닌, 아르기닌, 트립토판, 글리신 및 발린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 h' 는 글리신, 알라닌, 세린, 아스파라긴, 메티오닌, 티로신, 트립토판, 시스테인 및 아스파르트산 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 i' 는 세린, 트립토판, 글리신, 페닐알라닌, 아스파르트산, 티로신 및 트레오닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 j' 는 글리신, 트레오닌, 세린, 루이신, 발린, 아스파라긴, 트립토판 및 티로신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 k' 는 세린, 페닐알라닌, 아스파르트산, 트립토판, 글리신 및 티로신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 l' 는 히스티딘, 아스파르트산, 알라닌, 트립토판, 티로신, 세린, 페닐알라닌, 발린 및 글리신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 m' 는 페닐알라닌, 티로신, 글루탐산, 프롤린, 아스파르트산, 시스테인, 이소루이신 및 메티오닌 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 n' 는 아스파르트산, 페닐알라닌, 알라닌, 루이신 및 세린 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 o' 는 티로신, 루이신, 아스파르트산, 페닐알라닌, 프롤린 및 발린 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 p' 는

루이신, 아스파르트산 및 티로신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 q' 는 세린 및 티로신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 r' 는 티로신이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 s' 는 글리신 및 티로신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 t' 는 글리신 및 메티오닌 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 u' 는 메티오닌 및 아스파르트산 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 v' 는 아스파르트산 및 발린 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 w' 는 발린이거나 또는 존재하지 않음을 나타낸다.

[0058] 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 CDR1a, CDR2a 및 CDR3a 중에서 선택된 적어도 2 종의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 것으로서, 항체 경쇄와 함께 TR-2에 결합함을 특징으로 하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 CDR1a, CDR2a 및 CDR3a를 포함하는 것으로서, 항체 경쇄와 함께 TR-2에 결합함을 특징으로 하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다.

[0059] 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 항체 중쇄 가변 영역을 포함하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 인간 항체 중쇄 가변 영역을 포함하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 중쇄 불변 영역을 포함하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 인간 중쇄 불변 영역을 포함하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, 또는 SEQ ID NO: 34에 개시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 비-인간 중쇄 불변 영역을 포함하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 인간 외 기타 다른 종의 중쇄 불변 영역을 포함하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다.

[0060] 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 2의 아미노산 26-35 ; SEQ ID NO: 2의 아미노산 50-66 ; SEQ ID NO: 2의 아미노산 99-110 ; SEQ ID NO: 4의 아미노산 26-37 ; SEQ ID NO: 4의 아미노산 52-67 ; SEQ ID NO: 4의 아미노산 100-109 ; SEQ ID NO: 6의 아미노산 26-37 ; SEQ ID NO: 6의 아미노산 52-67 ; SEQ ID NO: 6의 아미노산 100-109 ; SEQ ID NO: 8의 아미노산 26-37 ; SEQ ID NO: 8의 아미노산 52-67 ; SEQ ID NO: 8의 아미노산 100-109 ; SEQ ID NO: 10의 아미노산 26-35 ; SEQ ID NO: 10의 아미노산 50-66 ; SEQ ID NO: 10의 아미노산 99-110 ; SEQ ID NO: 12의 아미노산 26-35 ; SEQ ID NO: 12의 아미노산 50-66 ; SEQ ID NO: 12의 아미노산 99-111 ; SEQ ID NO: 14의 아미노산 26-35 ; SEQ ID NO: 14의 아미노산 50-65 ; SEQ ID NO: 14의 아미노산 98-111 ; SEQ ID NO: 16의 아미노산 26-37 ; SEQ ID NO: 16의 아미노산 52-67 ; SEQ ID NO: 16의 아미노산 100-109 ; SEQ ID NO: 18의 아미노산 26-35 ; SEQ ID NO: 18의 아미노산 50-66 ; SEQ ID NO: 18의 아미노산 99-105 ; SEQ ID NO: 20의 아미노산 26-35 ; SEQ ID NO: 20의 아미노산 50-66 ; SEQ ID NO: 20의 아미노산 99-118 ; SEQ ID NO: 22의 아미노산 26-35 ; SEQ ID NO: 22의 아미노산 50-66 ; SEQ ID NO: 22의 아미노산 99-118 ; SEQ ID NO: 24의 아미노산 26-35 ; SEQ ID NO: 24의 아미노산 50-65 ; SEQ ID NO: 24의 아미노산 98-108 ; SEQ ID NO: 26의 아미노산 26-35 ; SEQ ID NO: 26의 아미노산 50-66 ; SEQ ID NO: 26의 아미노산 99-110 ; SEQ ID NO: 28의 아미노산 26-35 ; SEQ ID NO: 28의 아미노산 50-66 ; SEQ ID NO: 28의 아미노산 99-117 ; SEQ ID NO: 30의 아미노산 26-37 ; SEQ ID NO: 30의 아미노산 52-67 ; SEQ ID NO: 30의 아미노산 100-111 ; SEQ ID NO: 32의 아미노산 26-37 ; SEQ ID NO: 32의 아미노산 52-67 ; SEQ ID NO: 32의 아미노산 100-111 ; SEQ ID NO: 34의 아미노산 26-37 ; SEQ ID NO: 34의 아미노산 52-67 ; 및 SEQ ID NO: 34의 아미노산 100-111 중에서 선택된 적어도 1 종의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 것으로서, 항체 경쇄와 함께 TR-2에 결합함을 특징으로 하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 SEQ ID NOs. 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32 또는 34의 CDR 중에서

적어도 2 종을 포함하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 SEQ ID NOs. 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32 또는 34 의 CDR 중에서 3 종을 포함하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다.

[0061]

특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 2 의 아미노산 26-35, SEQ ID NO: 2 의 아미노산 50-66 및 SEQ ID NO: 2 의 아미노산 99-110 을 포함하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 4 의 아미노산 26-37, SEQ ID NO: 4 의 아미노산 52-67 및 SEQ ID NO: 4 의 아미노산 100-109 를 포함하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 6 의 아미노산 26-37, SEQ ID NO: 6 의 아미노산 52-67 및 SEQ ID NO: 6 의 아미노산 100-109 를 포함하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 8 의 아미노산 26-37, SEQ ID NO: 8 의 아미노산 52-67 및 SEQ ID NO: 8 의 아미노산 100-109 를 포함하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 10 의 아미노산 26-35, SEQ ID NO: 10 의 아미노산 50-66 및 SEQ ID NO: 10 의 아미노산 99-110 을 포함하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 12 의 아미노산 26-35, SEQ ID NO: 12 의 아미노산 50-66 및 SEQ ID NO: 12 의 아미노산 99-111 을 포함하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 14 의 아미노산 26-35, SEQ ID NO: 14 의 아미노산 50-65 및 SEQ ID NO: 14 의 아미노산 98-111 을 포함하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 16 의 아미노산 26-37, SEQ ID NO: 16 의 아미노산 52-67 및 SEQ ID NO: 16 의 아미노산 100-109 를 포함하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 18 의 아미노산 26-35, SEQ ID NO: 18 의 아미노산 50-66 및 SEQ ID NO: 18 의 아미노산 99-105 를 포함하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 20 의 아미노산 26-35, SEQ ID NO: 20 의 아미노산 50-66 및 SEQ ID NO: 20 의 아미노산 99-118 을 포함하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 22 의 아미노산 26-35, SEQ ID NO: 22 의 아미노산 50-66 및 SEQ ID NO: 22 의 아미노산 99-118 을 포함하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 24 의 아미노산 26-35, SEQ ID NO: 24 의 아미노산 50-65 및 SEQ ID NO: 24 의 아미노산 98-108 을 포함하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 26 의 아미노산 26-35, SEQ ID NO: 26 의 아미노산 50-66 및 SEQ ID NO: 26 의 아미노산 99-110 을 포함하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 28 의 아미노산 26-35, SEQ ID NO: 28 의 아미노산 50-66 및 SEQ ID NO: 28 의 아미노산 99-117 을 포함하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 30 의 아미노산 26-37, SEQ ID NO: 30 의 아미노산 52-67 및 SEQ ID NO: 30 의 아미노산 100-111 을 포함하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 32 의 아미노산 26-37, SEQ ID NO: 32 의 아미노산 52-67 및 SEQ ID NO: 32 의 아미노산 100-111 을 포함하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 34 의 아미노산 26-37, SEQ ID NO: 34 의 아미노산 52-67 및 SEQ ID NO: 34 의 아미노산 100-111 을 포함하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다.

[0062]

특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 CDR1b, CDR2b 및 CDR3b 중에서 선택된 적어도 1 종의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 것으로서, 항체 중쇄와 함께 TR-2 에 결합함을 특징으로 하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다 :

여기에서, 상기 CDR1b 는 아미노산 서열 a1 b1 c1 d1 e1 f1 g1 h1 i1 j1 k1 l1 m1 n1 o1 p1 q1 을 포함하며, 이때 아미노산 a1 은 아르기닌 및 리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 b1 은 트레오닌, 알라닌 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 c1 은 세린이고 ; 아미노산 d1 은 글루타민이고 ; 아미노산 e1 은 세린 및 글리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 f1 은 이소루이신, 루이신 및 발린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 g1 은 세린, 루이신 및 아르기닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 h1 은 트레오닌, 세린, 이소루이신, 아스파라긴, 아르기닌, 히스티딘 및 티로신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 i1 은 티로신, 아르기닌, 트립토판, 아스파르트산 및 세

린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 j1 은 루이신, 이소루이신, 아스파라긴, 티로신 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 k1 은 아스파라긴, 글리신, 발린, 알라닌 및 루이신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 l1 은 티로신, 알라닌 및 아스파라긴 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 m1 은 아스파라긴 및 리신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 n1 은 티로신, 아스파라긴 및 이소루이신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 o1 은 루이신 및 티로신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 p1 은 아스파르트산 및 루이신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 q1 은 발린, 알라닌 및 트레오닌 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ;

상기 CDR2b 는 아미노산 서열 r1 s1 t1 u1 v1 w1 x1 을 포함하며, 이때 아미노산 r1 은 알라닌, 아스파르트산, 루이신, 트립토판, 글리신 및 발린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 s1 은 트레오닌, 발린, 글리신 및 알라닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 t1 은 세린이고 ; 아미노산 u1 은 세린, 아스파라긴 및 트레오닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 v1 은 루이신, 페닐알라닌 및 아르기닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 w1 은 글루타민, 알라닌 및 글루탐산 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 x1 은 세린, 아르기닌 및 트레오닌 중에서 선택된 것이고 ;

상기 CDR3b 는 아미노산 서열 y1 z1 a1' b1' c1' d1' e1' f1' g1' 를 포함하며, 이때 아미노산 y1 은 글루타민, 메티오닌, 루이신 및 히스티딘 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 z1 은 글루타민 및 리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 a1' 는 세린, 트레오닌, 알라닌, 히스티딘, 티로신 및 페닐알라닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 b1' 는 티로신, 루이신, 아스파라긴 및 글리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 c1' 는 세린, 글루타민, 이소루이신 및 리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 d1' 는 트레오닌, 페닐알라닌, 티로신, 알라닌 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 e1' 는 프롤린이고 ; 아미노산 f1' 는 루이신, 페닐알라닌, 트립토판, 세린 및 아르기닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 g1' 는 트레오닌 및 세린 중에서 선택된 것이다.

[0063]

특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 CDR1b, CDR2b 및 CDR3b 중에서 선택된 적어도 2 종의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 것으로서, 항체 중쇄와 함께 TR-2 에 결합함을 특징으로 하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 CDR1b, CDR2b 및 CDR3b 를 포함하는 것으로서, 항체 중쇄와 함께 TR-2 에 결합함을 특징으로 하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다.

[0064]

특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 항체 경쇄 가변 영역을 포함하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 인간 항체 경쇄 가변 영역을 포함하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 경쇄 불변 영역을 포함하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 인간 경쇄 불변 영역을 포함하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 66, 또는 SEQ ID NO: 68 에 개시된 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 비-인간 경쇄 불변 영역을 포함하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 인간 외 기타 다른 종의 경쇄 불변 영역을 포함하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다.

[0065]

특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 36 의 아미노산 24-34 ; SEQ ID NO: 36 의 아미노산 50-56 ; SEQ ID NO: 36 의 아미노산 89-97 ; SEQ ID NO: 38 의 아미노산 24-34 ; SEQ ID NO: 38 의 아미노산 50-56 ; SEQ ID NO: 38 의 아미노산 89-97 ; SEQ ID NO: 40 의 아미노산 24-34 ; SEQ ID NO: 40 의 아미노산 50-56 ; SEQ ID NO: 40 의 아미노산 89-97 ; SEQ ID NO: 42 의 아미노산 24-34 ; SEQ ID NO: 42 의 아

미노산 50-56 ; SEQ ID NO: 42 의 아미노산 89-97 ; SEQ ID NO: 44 의 아미노산 24-34 ; SEQ ID NO: 44 의 아미노산 50-56 ; SEQ ID NO: 44 의 아미노산 89-97 ; SEQ ID NO: 46 의 아미노산 24-34 ; SEQ ID NO: 46 의 아미노산 50-56 ; SEQ ID NO: 46 의 아미노산 89-97 ; SEQ ID NO: 48 의 아미노산 24-40 ; SEQ ID NO: 48 의 아미노산 56-62 ; SEQ ID NO: 48 의 아미노산 95-103 ; SEQ ID NO: 50 의 아미노산 24-39 ; SEQ ID NO: 50 의 아미노산 55-61 ; SEQ ID NO: 50 의 아미노산 94-102 ; SEQ ID NO: 52 의 아미노산 24-40 ; SEQ ID NO: 52 의 아미노산 56-62 ; SEQ ID NO: 52 의 아미노산 95-103 ; SEQ ID NO: 54 의 아미노산 24-34 ; SEQ ID NO: 54 의 아미노산 50-56 ; SEQ ID NO: 54 의 아미노산 89-97 ; SEQ ID NO: 56 의 아미노산 24-34 ; SEQ ID NO: 56 의 아미노산 50-56 ; SEQ ID NO: 56 의 아미노산 89-97 ; SEQ ID NO: 58 의 아미노산 24-40 ; SEQ ID NO: 58 의 아미노산 56-62 ; SEQ ID NO: 58 의 아미노산 95-103 ; SEQ ID NO: 60 의 아미노산 24-34 ; SEQ ID NO: 60 의 아미노산 50-56 ; SEQ ID NO: 60 의 아미노산 89-97 ; SEQ ID NO: 62 의 아미노산 24-34 ; SEQ ID NO: 62 의 아미노산 50-56 ; SEQ ID NO: 62 의 아미노산 89-97 ; SEQ ID NO: 64 의 아미노산 24-35 ; SEQ ID NO: 64 의 아미노산 51-57 ; SEQ ID NO: 64 의 아미노산 90-88 ; SEQ ID NO: 66 의 아미노산 24-34 ; SEQ ID NO: 66 의 아미노산 50-57 ; SEQ ID NO: 66 의 아미노산 89-97 ; SEQ ID NO: 68 의 아미노산 24-34 ; SEQ ID NO: 68 의 아미노산 50-56 ; 및 SEQ ID NO: 68 의 아미노산 89-97 중에서 선택된 적어도 1 종의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 것으로서, 항체 중쇄와 함께 TR-2에 결합함을 특징으로 하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 SEQ ID NOs. 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64 또는 68 의 CDR 중에서 적어도 2 종을 포함하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 SEQ ID NOs. 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64 또는 68 의 CDR 중에서 3 종을 포함하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다.

[0066] 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 36 의 아미노산 24-34, SEQ ID NO: 36 의 아미노산 50-56 및 SEQ ID NO: 36 의 아미노산 89-97 를 포함하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 38 의 아미노산 24-34, SEQ ID NO: 38 의 아미노산 50-56 및 SEQ ID NO: 38 의 아미노산 89-97 를 포함하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 40 의 아미노산 24-34, SEQ ID NO: 40 의 아미노산 50-56 및 SEQ ID NO: 40 의 아미노산 89-97 를 포함하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 42 의 아미노산 24-34, SEQ ID NO: 42 의 아미노산 50-56 및 SEQ ID NO: 42 의 아미노산 89-97 를 포함하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 44 의 아미노산 24-34, SEQ ID NO: 44 의 아미노산 50-56 및 SEQ ID NO: 44 의 아미노산 89-97 를 포함하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 46 의 아미노산 24-34, SEQ ID NO: 46 의 아미노산 50-56 및 SEQ ID NO: 46 의 아미노산 89-97 를 포함하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 48 의 아미노산 24-40, SEQ ID NO: 48 의 아미노산 56-62 및 SEQ ID NO: 48 의 아미노산 95-103 를 포함하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 50 의 아미노산 24-39, SEQ ID NO: 50 의 아미노산 55-61 및 SEQ ID NO: 50 의 아미노산 94-102 를 포함하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 52 의 아미노산 24-40, SEQ ID NO: 52 의 아미노산 56-62 및 SEQ ID NO: 52 의 아미노산 95-103 를 포함하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 54 의 아미노산 24-34, SEQ ID NO: 54 의 아미노산 50-56 및 SEQ ID NO: 54 의 아미노산 89-97 를 포함하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 56 의 아미노산 24-34, SEQ ID NO: 56 의 아미노산 50-56 및 SEQ ID NO: 56 의 아미노산 89-97 를 포함하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 58 의 아미노산 24-40, SEQ ID NO: 58 의 아미노산 56-62 및 SEQ ID NO: 58 의 아미노산 95-103 를 포함하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 60 의 아미노산 24-34, SEQ ID NO: 60 의 아미노산 50-56 및 SEQ ID NO: 60 의 아미노산 89-97 를 포함하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 62 의 아미노산 24-34, SEQ ID NO: 62 의 아미노산 50-56 및 SEQ ID NO: 62 의 아미노산 89-97 를 포함하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클

레오티드는 SEQ ID NO: 64 의 아미노산 24-35, SEQ ID NO: 64 의 아미노산 51-57 및 SEQ ID NO: 64 의 아미노산 90-88 을 포함하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 66 의 아미노산 24-34, SEQ ID NO: 66 의 아미노산 50-57 및 SEQ ID NO: 66 의 아미노산 89-97 을 포함하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 SEQ ID NO: 68 의 아미노산 24-34, SEQ ID NO: 68 의 아미노산 50-56 및 SEQ ID NO: 68 의 아미노산 89-97 을 포함하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다.

[0067]

특정 실시형태에서, 본 출원은 항체 중쇄 및 경쇄를 코드하는 특정 폴리뉴클레오티드에 대해 논의한다. 특정 실시형태에서, 본 출원은 항체 중쇄 가변 영역을 코드하는 특정 폴리뉴클레오티드에 대해 논의한다. 특정 실시형태에서, 본 출원은 인간 항체 중쇄 가변 영역을 코드하는 특정 폴리뉴클레오티드에 대해 논의한다. 특정 실시형태에서, 본 출원은 항체 경쇄 가변 영역을 코드하는 특정 폴리뉴클레오티드에 대해 논의한다. 특정 실시형태에서, 본 출원은 인간 항체 경쇄 가변 영역을 코드하는 특정 폴리뉴클레오티드에 대해 논의한다. 특정 실시형태에서, 본 출원은 항체 중쇄 불변 영역을 코드하는 특정 폴리뉴클레오티드에 대해 논의한다. 특정 실시형태에서, 본 출원은 인간 항체 중쇄 불변 영역을 코드하는 특정 폴리뉴클레오티드에 대해 논의한다. 특정 실시형태에서, 본 출원은 인간 외 기타 다른 종의 항체 중쇄 불변 영역을 코드하는 특정 폴리뉴클레오티드에 대해 논의한다. 특정 실시형태에서, 본 출원은 항체 경쇄 불변 영역을 코드하는 특정 폴리뉴클레오티드에 대해 논의한다. 특정 실시형태에서, 본 출원은 인간 항체 경쇄 불변 영역을 코드하는 특정 폴리뉴클레오티드에 대해 논의한다. 특정 실시형태에서, 본 출원은 인간 외 기타 다른 종의 항체 경쇄 불변 영역을 코드하는 특정 폴리뉴클레오티드에 대해 논의한다. 특정 실시형태에서, 본 출원은 단일-쇄 항체를 코드하는 특정 폴리뉴클레오티드에 대해 논의한다.

[0068]

특정 실시형태에서, 이들 항체 중쇄 및 경쇄 폴리뉴클레오티드와 폴리펩티드는 인간 항체 중쇄 및 경쇄 폴리뉴클레오티드와 폴리펩티드이다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 SEQ ID NOs : 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65 또는 67 에 개시된 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 상기 서열의 1 종 또는 그 이상의 상기 뉴클레오티드에서 1 회 또는 그 이상의 결실, 부가 및/또는 치환이 이루어진 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 SEQ ID NOs : 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66 또는 68 에 개시된 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 코드하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서는, 상보성 결정 영역(CDR), 예를 들면 CDR1 내지 CDR3 을 포함하는 가변 영역 서열이 제공된다. 특정 실시형태에서, 가변 영역 폴리뉴클레오티드 및 폴리펩티드는 인간 가변 영역 폴리뉴클레오티드 및 폴리펩티드이다.

[0069]

용어 "자생적인(naturally occurring) 뉴클레오티드" 는 데옥시리보뉴클레오티드 및 리보뉴클레오티드를 포함한다. 데옥시리보뉴클레오티드에는 아데노신, 구아닌, 시토신 및 티미딘이 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다. 리보뉴클레오티드에는 아데노신, 시토신, 티미딘 및 우라실이 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다. 용어 "변형 뉴클레오티드"에는 변형 또는 치환된 당기(sugar group) 등을 갖는 뉴클레오티드가 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다. 용어 "폴리뉴클레오티드 결합"으로는 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 포스포로셀레노에이트, 포스포로디셀레노에이트, 포스포로아닐로티오에이트, 포스포로아닐라데이트, 포스포로아미데이트 등과 같은 폴리뉴클레오티드 결합이 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다 [참조예, LaPlanche 외 다수, *Nucl. Acids Res.* 14:9081 (1986) ; Stec 외 다수, *J. Am. Chem. Soc.* 106:6077 (1984) ; Stein 외 다수, *Nucl. Acids Res.* 16:3209 (1988) ; Zon 외 다수, *Anti-Cancer Drug Design* 6:539 (1991) ; Zon 외 다수, *Oligonucleotides and Analogues: A Practical Approach*, pp. 87-108 (F. Eckstein, Ed., Oxford University Press, Oxford England (1991)) ; Stec 외 다수, 미국 특허 제 5,151,510 호 ; Uhlmann 및 Peyman, *Chemical Reviews* 90:543 (1990)]. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 검출용 표지를 포함할 수 있다.

[0070]

용어 "분리된 폴리펩티드" 는 (1) 보통 발견되는 단백질의 적어도 일부가 부재하거나, (2) 동일 공급

원, 예를 들면 동일 종으로부터 유래된 다른 단백질이 본질적으로 부재하거나, (3) 다른 종으로부터 유래된 세포에 의해 발현되거나, 또는 (4) 자연 상태에서는 존재하지 않는 임의의 폴리펩티드를 지칭한다.

[0071] 용어 "폴리펩티드", "펩티드" 및 "단백질"은 본원에서 혼용하여 사용되며, 펩티드 결합 또는 변형 펩티드 결합에 의해 둘 또는 그 이상의 아미노산이 서로 결합되어 있는 중합체 즉, 펩티드 동위체(isostere)를 지칭한다. 이 용어는 자생적인 아미노산을 포함하는 아미노산 중합체 뿐만 아니라, 하나 또는 그 이상의 아미노산 잔기가 비-자생적인 아미노산이거나 또는 자생적 아미노산의 화학적 유사체인 아미노산 중합체에 적용된다. 아미노산 중합체는 사후-해독 프로세스 같은 하나 또는 그 이상의 자연적 프로세스에 의해 변형된 바 있는 하나 또는 그 이상의 아미노산 잔기 및/또는 본 분야에 공지된 한 가지 또는 그 이상의 화학적 변형 기술에 의해 변형된 바 있는 하나 또는 그 이상의 아미노산 잔기를 포함할 수도 있다.

[0072] 기준 폴리펩티드의 "단편"은 기준 폴리펩티드의 임의 부분으로부터 유래된 연속 범위의 아미노산을 지칭한다. 단편은 기준 폴리펩티드의 길이보다는 작은 임의의 길이를 가질 수 있다.

[0073] 기준 폴리펩티드의 "변이체"는 기준 폴리펩티드에 대하여 1회 또는 그 이상의 아미노산 치환, 결실 또는 삽입이 이루어진 폴리펩티드를 지칭한다. 특정 실시형태에서, 기준 폴리펩티드의 변이체는 변형된 사후-해독 변형 부위(즉, 글리코실화 부위)를 가진다. 특정 실시형태에서, 기준 폴리펩티드 및 기준 폴리펩티드 변이체는 둘다 특이 결합체이다. 특정 실시형태에서는, 기준 폴리펩티드 및 기준 폴리펩티드의 변이체 양자 모두가 항체이다.

[0074] 기준 폴리펩티드의 변이체에는 글리코실화 변이체가 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다. 글리코실화 변이체로는 기준 폴리펩티드 대비, 글리코실화 부위의 갯수 및/또는 유형이 변화된 변이체가 포함된다. 특정 실시형태에서, 기준 폴리펩티드의 글리코실화 변이체는 기준 폴리펩티드에 비해 갯수가 많거나 적은 N-결합된 글리코실화 부위를 포함한다. 특정 실시형태에서, N-결합된 글리코실화 부위는 서열 Asn-X-Ser 또는 Asn-X-Thr에 의해 특징지어지며, 이때 X로 명시된 아미노산 잔기는 프롤린을 제외한 아미노산 잔기는 어떠한 것도 무방하다. 특정 실시형태에서, 기준 폴리펩티드의 글리코실화 변이체는 하나 또는 그 이상의 N-결합된 글리코실화 부위(일반적으로 자생적인 것)가 제거되고, 하나 또는 그 이상의 새로운 N-결합된 부위가 생성됨을 특징으로 하는 N-결합된 탄수화물 연쇄의 재배치를 포함한다.

[0075] 기준 폴리펩티드의 변이체로는 시스테인 변이체가 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다. 특정 실시형태에서, 시스테인 변이체는 기준 폴리펩티드에서 하나 또는 그 이상의 시스테인 잔기가 하나 또는 그 이상의 비-시스테인 잔기로 대체된 변이체; 및/또는 기준 폴리펩티드에서 하나 또는 그 이상의 비-시스테인 잔기가 하나 또는 그 이상의 시스테인 잔기로 대체된 변이체를 포함한다. 특정 실시형태에서, 시스테인 변이체는 예를 들어 불용성 봉입체 분리 후, 해당 폴리펩티드가 생물학적으로 활성인 입체구조 내로 되집힘되어야 하는 경우에 유용할 수 있다. 특정 실시형태에서, 기준 폴리펩티드의 시스테인 변이체는 기준 폴리펩티드에 비해 적은 수의 시스테인 잔기를 가진다. 특정 실시형태에서, 기준 폴리펩티드의 시스테인 변이체는 쌍을 이루지 못한 시스테인으로 인해 야기되는 상호작용을 최소한으로 하고자, 짹수의 시스테인을 가진다. 특정 실시형태에서, 시스테인 변이체는 천연 단백질에 비해 더 많은 수의 시스테인 잔기를 가진다.

[0076] 기준 폴리펩티드의 "유도체"는 (1) 기준 폴리펩티드에서 하나 또는 그 이상의 아미노산 잔기의 변형을 하나 또는 그 이상 가진 폴리펩티드; 및/또는 (2) 하나 또는 그 이상의 펩티딜 결합이 하나 또는 그 이상의 비-펩티딜 결합으로 대체된 폴리펩티드; 및/또는 (3) N-말단부 및/또는 C-말단부가 변형된 폴리펩티드를 지칭한다. 특정의 전형적인 변형으로는 아세틸화반응, 아실화반응, ADP-

리보실화반응, 아미드화반응, 비오티닐화반응, 플라빈의 공유 부착반응, 헴(heme) 부분의 공유 부착반응, 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드 유도체의 공유 부착반응, 지질 또는 지질 유도체의 공유 부착반응, 포스포티딜이노시톨의 공유 부착반응, 가교반응, 고리화반응, 디술피드 결합 형성반응, 탈메틸화반응, 공유 가교의 형성반응, 시스틴 형성반응, 피로글루탐산염 형성반응, 포르밀화반응, 감마-카르복실화반응, 글리코실화반응, GPI 앵커(anchor) 형성반응, 수산화반응, 요오드화반응, 메틸화반응, 미리스토일화반응, 산화반응, 단백질분해성 프로세싱, 인산화반응, 프레닐화반응, 라세미화반응, 셀레노일화반응, 황산화반응, 아르기닐화반응과 같이 단백질로의 아미노산의 전달-RNA 매개된 부가반응 및 유비큐틴화반응이 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다. 특정 실시형태에서, 기준 폴리펩티드와 기준 폴리펩티드 유도체는 둘다 특이 결합체이다. 특정 실시형태에서는, 기준 폴리펩티드 및 기준 폴리펩티드 유도체 양자 모두 항체이다.

[0077]

폴리펩티드에는 사후-해독 프로세싱과 같은 자연적인 프로세스에 의하거나 또는 본 분야에 널리 공지된 화학적 변형 기술에 의해 변형된 아미노산 서열이 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다. 특정 실시형태에서, 변형은 웨이프티드 골격, 아미노산 측쇄, 및 아미노 또는 카르복실 말단부를 포함하여 폴리펩티드 내 어느 위치에서든지 발생할 수 있다. 특정의 이러한 실시형태에서, 변형은 해당 폴리펩티드 내 여러 위치에서 동일한 또는 다양한 수준으로 존재할 수 있다. 특정 실시형태에 있어서, 해당 폴리펩티드는 천연 서열 중에 하나 또는 그 이상의 아미노산에서 결실, 부가 및/또는 치환이 일어나는 것과 같은 많은 유형의 변형을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 가지형 및/또는 고리형이 가능하다. 고리형, 가지형 및 가지난 고리형의 폴리펩티드는 자연적인 사후-해독 프로세스(유비퀴틴화를 포함하지만 이것으로만 한정되지 않음) 결과 생성될 수 있거나 또는 화학적 방법에 의해 생성될 수 있다. 용어 "폴리펩티드"는 또한 하기 개시된 바와 같이, Ab A, Ab B, Ab C, Ab D, Ab E, Ab F, Ab G, Ab H, Ab I, Ab J, Ab K, Ab L, Ab M, Ab N, Ab O, Ab P 및 Ab Q 중에서 선택된 항체의 중쇄 및/또는 경쇄의 아미노산 서열(SEQ ID Nos : 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66 및 68 참조)을 포함하는 서열들을 포함한다. 용어 "폴리펩티드"는 또한 상기한 서열 내 하나 또는 그 이상의 아미노산에서 1회 또는 그 이상의 결실, 부가 및/또는 치환이 이루어진 서열들도 포함한다. 특정 실시형태에서, 특정 폴리펩티드 서열은 적어도 하나의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함한다.

[0078]

특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 CDR1a, CDR2a 및 CDR3a 중에서 선택된 적어도 1종의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 것으로서, 항체 경쇄와 함께 TR-2에 결합함을 특징으로 한다 :

여기에서, 상기 CDR1a는 아미노산 서열 a b c d e f g h i j k l을 포함하며, 이때 아미노산 a는 글리신이고 ; 아미노산 b는 글리신, 티로신 및 페닐알라닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 c는 세린 및 트레오닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 d는 이소루이신 및 페닐알라닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 e는 세린, 트레오닌 및 아스파라긴 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 f는 세린, 아스파르트산, 티로신, 아스파라긴, 트레오닌 및 글리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 g는 글리신, 아스파르트산 및 티로신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 h는 글리신, 아스파르트산, 티로신, 아스파라긴 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 i는 티로신, 이소루이신, 히스티딘, 메티오닌 및 트립토판 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 j는 아스파라긴, 티로신, 히스티딘, 세린 및 페닐알라닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 k는 트립토판이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 l은 세린이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ;

상기 CDR2a는 아미노산 서열 m n o p q r s t u v w x y z a' b' c'를 포함하며, 이때 아미노산 m은 트립토판, 티로신, 히스티딘, 발린, 글루탐산 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 n은 메티오닌 및 이소루이신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 o는 아스파라긴, 티로신, 세린, 트립토판 및 히스티딘 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 p는 프롤린, 티로신, 세린, 아르기닌, 히스티딘 및 아스파라긴 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 q는 아스파라긴, 세린 및 아스파르트산 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 r은 세린 및 글리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 s는 아스파르트산, 세린, 트

레오닌 및 아르기닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 t 는 아스파라긴, 트레오닌, 알라닌, 이소루이신 및 티로신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 u 는 트레오닌, 티로신, 루이신, 리신, 아스파라긴 및 이소루이신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 v 는 글리신, 티로신, 아스파르트산 및 시스테인 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 w 는 티로신 및 아스파라긴 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 x 는 알라닌 및 프롤린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 y 는 글루타민, 세린 및 아스파르트산 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 z 는 리신, 루이신 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 a' 는 페닐알라닌, 리신 및 발린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 b' 는 글루타민, 세린 및 리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 c' 는 글리신이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ;

상기 CDR3a 는 아미노산 서열 d' e' f' g' h' i' j' k' l' m' n' o' p' q' r' s' t' u' v' w' 를 포함하며, 이때 아미노산 d' 는 트립토판, 아스파르트산, 글리신, 세린 및 글루탐산 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 e' 는 아스파라긴, 아스파르트산, 글리신, 아르기닌, 세린, 발린 및 루이신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 f' 는 히스티딘, 세린, 알라닌, 티로신, 프롤린, 아스파라긴, 글리신 및 트레오닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 g' 는 티로신, 세린, 알라닌, 아르기닌, 트립토판, 글리신 및 발린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 h' 는 글리신, 알라닌, 세린, 아스파라긴, 메티오닌, 티로신, 트립토판, 시스테인 및 아스파르트산 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 i' 는 세린, 트립토판, 글리신, 페닐알라닌, 아스파르트산, 티로신 및 트레오닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 j' 는 글리신, 트레오닌, 세린, 루이신, 발린, 아스파라긴, 트립토판 및 티로신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 k' 는 세린, 페닐알라닌, 아스파르트산, 트립토판, 글리신 및 티로신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 l' 는 히스티딘, 아스파르트산, 알라닌, 트립토판, 티로신, 세린, 페닐알라닌, 발린 및 글리신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 m' 는 페닐알라닌, 티로신, 글루탐산, 프롤린, 아스파르트산, 시스테인, 이소루이신 및 메티오닌 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 n' 는 아스파르트산, 페닐알라닌, 알라닌, 루이신 및 세린 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 o' 는 티로신, 루이신, 아스파르트산, 페닐알라닌, 프롤린 및 발린 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 p' 는 루이신, 아스파르트산 및 티로신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 q' 는 세린 및 티로신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 r' 는 티로신이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 s' 는 글리신 및 티로신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 t' 는 글리신 및 메티오닌 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 u' 는 메티오닌 및 아스파르트산 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 v' 는 아스파르트산 및 발린 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 w' 는 발린이거나 또는 존재하지 않음을 나타낸다.

[0079]

특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 CDR1a, CDR2a 및 CDR3a 중에서 선택된 적어도 2 종의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 것으로서, 항체 경쇄와 함께 TR-2 에 결합함을 특징으로 한다. 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 CDR1a, CDR2a 및 CDR3a 를 포함하는 것으로서, 항체 경쇄와 함께 TR-2 에 결합함을 특징으로 한다.

[0080]

특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 항체 중쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 인간 항체 중쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 중쇄 불변 영역을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 인간 중쇄 불변 영역을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, 또는 SEQ ID NO: 34 에 개시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 비-인간 중쇄 불변 영역을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 인간 외 기타 다른 종의 중쇄 불변 영역을 포함한다.

[0081]

특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 2 의 아미노산 26-35 ; SEQ ID NO: 2 의 아미노산 50-66 ; SEQ ID NO: 2 의 아미노산 99-110 ; SEQ ID NO: 4 의 아미노산 26-37 ; SEQ ID NO: 4 의 아미노산 52-67 ; SEQ ID NO: 4 의 아미노산 100-109 ; SEQ ID NO: 6 의 아미노산 26-37 ; SEQ ID NO: 6 의 아미노산 52-67 ; SEQ ID NO: 6 의 아미노산 100-109 ; SEQ ID NO: 8 의 아미노산 26-37 ; SEQ ID NO: 8 의 아미노산 52-67 ; SEQ ID NO: 8 의 아미노산 100-109 ; SEQ ID NO: 10 의 아미노산 26-35 ; SEQ ID NO: 10 의 아미노산 50-66 ; SEQ ID NO: 10 의 아미노산 99-110 ; SEQ ID NO: 12 의 아미노산 26-35 ; SEQ ID NO: 12 의 아미노산 50-66 ; SEQ ID NO: 12 의 아미노산 99-111 ; SEQ ID NO: 14 의 아미노산 26-35 ; SEQ ID NO: 14 의 아미노산 50-65 ; SEQ ID NO: 14 의 아미노산 98-111 ; SEQ ID NO: 16 의 아미노산 26-37 ; SEQ ID NO: 16 의 아미노산 52-67 ; SEQ ID NO: 16 의 아미노산 100-109 ; SEQ ID NO: 18 의 아미노산 26-35 ; SEQ ID NO: 18 의 아미노산 50-66 ; SEQ ID NO: 18 의 아미노산 99-105 ; SEQ ID NO: 20 의 아미노산 26-35 ; SEQ ID NO: 20 의 아미노산 50-66 ; SEQ ID NO: 20 의 아미노산 99-118 ; SEQ ID NO: 22 의 아미노산 26-35 ; SEQ ID NO: 22 의 아미노산 50-66 ; SEQ ID NO: 22 의 아미노산 99-118 ; SEQ ID NO: 24 의 아미노산 26-35 ; SEQ ID NO: 24 의 아미노산 50-65 ; SEQ ID NO: 24 의 아미노산 98-108 ; SEQ ID NO: 26 의 아미노산 26-35 ; SEQ ID NO: 26 의 아미노산 50-66 ; SEQ ID NO: 26 의 아미노산 99-110 ; SEQ ID NO: 28 의 아미노산 26-35 ; SEQ ID NO: 28 의 아미노산 50-66 ; SEQ ID NO: 28 의 아미노산 99-117 ; SEQ ID NO: 30 의 아미노산 26-37 ; SEQ ID NO: 30 의 아미노산 52-67 ; SEQ ID NO: 30 의 아미노산 100-111 ; SEQ ID NO: 32 의 아미노산 26-37 ; SEQ ID NO: 32 의 아미노산 52-67 ; SEQ ID NO: 32 의 아미노산 100-111 ; SEQ ID NO: 34 의 아미노산 26-37 ; SEQ ID NO: 34 의 아미노산 52-67 ; 및 SEQ ID NO: 34 의 아미노산 100-111 중에서 선택된 적어도 1 종의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 것으로서, 항체 경쇄와 함께 TR-2 에 결합함을 특징으로 한다. 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 SEQ ID NOs. 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32 또는 34 의 CDR 중에서 적어도 2 종을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 SEQ ID NOs. 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32 또는 34 의 CDR 중에서 3 종을 포함한다.

[0082]

특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 2 의 아미노산 26-35, SEQ ID NO: 2 의 아미노산 50-66 및 SEQ ID NO: 2 의 아미노산 99-110 을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 4 의 아미노산 26-37, SEQ ID NO: 4 의 아미노산 52-67 및 SEQ ID NO: 4 의 아미노산 100-109 를 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 6 의 아미노산 26-37, SEQ ID NO: 6 의 아미노산 52-67 및 SEQ ID NO: 6 의 아미노산 100-109 를 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 8 의 아미노산 26-37, SEQ ID NO: 8 의 아미노산 52-67 및 SEQ ID NO: 8 의 아미노산 100-109 를 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 10 의 아미노산 26-35, SEQ ID NO: 10 의 아미노산 50-66 및 SEQ ID NO: 10 의 아미노산 99-110 을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 12 의 아미노산 26-35, SEQ ID NO: 12 의 아미노산 50-66 및 SEQ ID NO: 12 의 아미노산 99-111 을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 14 의 아미노산 26-35, SEQ ID NO: 14 의 아미노산 50-65 및 SEQ ID NO: 14 의 아미노산 98-111 을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 16 의 아미노산 26-37, SEQ ID NO: 16 의 아미노산 52-67 및 SEQ ID NO: 16 의 아미노산 100-109 를 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 18 의 아미노산 26-35, SEQ ID NO: 18 의 아미노산 50-66 및 SEQ ID NO: 18 의 아미노산 99-105 를 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 20 의 아미노산 26-35, SEQ ID NO: 20 의 아미노산 50-66 및 SEQ ID NO: 20 의 아미노산 99-118 을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 22 의 아미노산 26-35, SEQ ID NO: 22 의 아미노산 50-66 및 SEQ ID NO: 22 의 아미노산 99-118 을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 24 의 아미노산 26-35, SEQ ID NO: 24 의 아미노산 50-65 및 SEQ ID NO: 24 의 아미노산 98-108 을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 26 의 아미노산 26-35, SEQ ID NO: 26 의 아미노산 50-66 및 SEQ ID NO: 26 의 아미노산 99-110 을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 28 의 아미노산 26-35, SEQ ID NO: 28 의 아미노산 50-66 및 SEQ ID NO: 28 의 아미노산 99-117 을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 30 의 아미노산 26-37, SEQ ID NO: 30 의 아미노산 52-67 및 SEQ ID NO: 30 의 아미노산 100-111 을 포함한다. 특

정 실시형태에서, 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 32 의 아미노산 26-37, SEQ ID NO: 32 의 아미노산 52-67 및 SEQ ID NO: 32 의 아미노산 100-111 을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 34 의 아미노산 26-37, SEQ ID NO: 34 의 아미노산 52-67 및 SEQ ID NO: 34 의 아미노산 100-111 을 포함한다.

[0083] 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 CDR1b, CDR2b 및 CDR3b 중에서 선택된 적어도 1 종의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 것으로서, 항체 중쇄와 함께 TR-2 에 결합함을 특징으로 한다 :

여기에서, 상기 CDR1b 는 아미노산 서열 a1 b1 c1 d1 e1 f1 g1 h1 i1 j1 k1 l1 m1 n1 o1 p1 q1 을 포함하며, 이때 아미노산 a1 은 아르기닌 및 리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 b1 은 트레오닌, 알라닌 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 c1 은 세린이고 ; 아미노산 d1 은 글루타민이고 ; 아미노산 e1 은 세린 및 글리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 f1 은 이소루이신, 루이신 및 발린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 g1 은 세린, 루이신 및 아르기닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 h1 은 트레오닌, 세린, 이소루이신, 아스파라긴, 아르기닌, 히스티딘 및 티로신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 i1 은 티로신, 아르기닌, 트립토판, 아스파르트산 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 j1 은 루이신, 이소루이신, 아스파라긴, 티로신 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 k1 은 아스파라긴, 글리신, 발린, 알라닌 및 루이신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 l1 은 티로신, 알라닌 및 아스파라긴 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 m1 은 아스파라긴 및 리신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 n1 은 티로신, 아스파라긴 및 이소루이신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 o1 은 루이신 및 티로신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 p1 은 아스파르트산 및 루이신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 q1 은 발린, 알라닌 및 트레오닌 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 상기 CDR2b 는 아미노산 서열 r1 s1 t1 u1 v1 w1 x1 을 포함하며, 이때 아미노산 r1 은 알라닌, 아스파르트산, 루이신, 트립토판, 글리신 및 발린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 s1 은 트레오닌, 발린, 글리신 및 알라닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 t1 은 세린이고 ; 아미노산 u1 은 세린, 아스파라긴 및 트레오닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 v1 은 루이신, 페닐알라닌 및 아르기닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 w1 은 글루타민, 알라닌 및 글루탐산 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 x1 은 세린, 아르기닌 및 트레오닌 중에서 선택된 것이다 ;

상기 CDR3b 는 아미노산 서열 y1 z1 a1' b1' c1' d1' e1' f1' g1' 를 포함하며, 이때 아미노산 y1 은 글루타민, 메티오닌, 루이신 및 히스티딘 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 z1 은 글루타민 및 리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 a1' 는 세린, 트레오닌, 알라닌, 히스티딘, 티로신 및 페닐알라닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 b1' 는 티로신, 루이신, 아스파라긴 및 글리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 c1' 는 세린, 글루타민, 이소루이신 및 리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 d1' 는 트레오닌, 페닐알라닌, 티로신, 알라닌 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 e1' 는 프롤린이고 ; 아미노산 f1' 는 루이신, 페닐알라닌, 트립토판, 세린 및 아르기닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 g1' 는 트레오닌 및 세린 중에서 선택된 것이다.

[0084] 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 CDR1b, CDR2b 및 CDR3b 중에서 선택된 적어도 2 종의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 것으로서, 항체 중쇄와 함께 TR-2 에 결합함을 특징으로 한다. 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 CDR1b, CDR2b 및 CDR3b 를 포함하는 것으로서, 항체 중쇄와 함께 TR-2 에 결합함을 특징으로 한다.

[0085] 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 항체 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 인간 항체 경쇄 가변 영역을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 경쇄 불변 영역을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 인간 경쇄 불변 영역을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO:

58, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 66, 또는 SEQ ID NO: 68 에 개시된 바와 같은 아미노산 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 비-인간 경쇄 불변 영역을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 인간 외 기타 다른 종의 경쇄 불변 영역을 포함한다.

[0086] 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 36 의 아미노산 24-34 ; SEQ ID NO: 36 의 아미노산 50-56 ; SEQ ID NO: 36 의 아미노산 89-97 ; SEQ ID NO: 38 의 아미노산 24-34 ; SEQ ID NO: 38 의 아미노산 50-56 ; SEQ ID NO: 38 의 아미노산 89-97 ; SEQ ID NO: 40 의 아미노산 24-34 ; SEQ ID NO: 40 의 아미노산 50-56 ; SEQ ID NO: 40 의 아미노산 89-97 ; SEQ ID NO: 42 의 아미노산 24-34 ; SEQ ID NO: 42 의 아미노산 50-56 ; SEQ ID NO: 42 의 아미노산 89-97 ; SEQ ID NO: 44 의 아미노산 24-34 ; SEQ ID NO: 44 의 아미노산 50-56 ; SEQ ID NO: 44 의 아미노산 89-97 ; SEQ ID NO: 46 의 아미노산 24-34 ; SEQ ID NO: 46 의 아미노산 50-56 ; SEQ ID NO: 46 의 아미노산 89-97 ; SEQ ID NO: 48 의 아미노산 24-40 ; SEQ ID NO: 48 의 아미노산 56-62 ; SEQ ID NO: 48 의 아미노산 95-103 ; SEQ ID NO: 50 의 아미노산 24-39 ; SEQ ID NO: 50 의 아미노산 55-61 ; SEQ ID NO: 50 의 아미노산 94-102 ; SEQ ID NO: 52 의 아미노산 24-40 ; SEQ ID NO: 52 의 아미노산 56-62 ; SEQ ID NO: 52 의 아미노산 95-103 ; SEQ ID NO: 54 의 아미노산 24-34 ; SEQ ID NO: 54 의 아미노산 50-56 ; SEQ ID NO: 54 의 아미노산 89-97 ; SEQ ID NO: 56 의 아미노산 24-34 ; SEQ ID NO: 56 의 아미노산 50-56 ; SEQ ID NO: 56 의 아미노산 89-97 ; SEQ ID NO: 58 의 아미노산 24-40 ; SEQ ID NO: 58 의 아미노산 56-62 ; SEQ ID NO: 58 의 아미노산 95-103 ; SEQ ID NO: 60 의 아미노산 24-34 ; SEQ ID NO: 60 의 아미노산 50-56 ; SEQ ID NO: 60 의 아미노산 89-97 ; SEQ ID NO: 62 의 아미노산 24-34 ; SEQ ID NO: 62 의 아미노산 50-56 ; SEQ ID NO: 62 의 아미노산 89-97 ; SEQ ID NO: 64 의 아미노산 24-35 ; SEQ ID NO: 64 의 아미노산 51-57 ; SEQ ID NO: 64 의 아미노산 90-88 ; SEQ ID NO: 66 의 아미노산 24-34 ; SEQ ID NO: 66 의 아미노산 50-57 ; SEQ ID NO: 66 의 아미노산 89-97 ; SEQ ID NO: 68 의 아미노산 24-34 ; SEQ ID NO: 68 의 아미노산 50-56 ; 및 SEQ ID NO: 68 의 아미노산 89-97 중에서 선택된 적어도 1 종의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 것으로서, 항체 중쇄와 함께 TR-2 에 결합함을 특징으로 한다. 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 SEQ ID NOS. 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64 또는 68 의 CDR 중에서 적어도 2 종을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 SEQ ID NOS. 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64 또는 68 의 CDR 중에서 3 종을 포함한다.

[0087] 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 36 의 아미노산 24-34, SEQ ID NO: 36 의 아미노산 50-56 및 SEQ ID NO: 36 의 아미노산 89-97 를 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 38 의 아미노산 24-34, SEQ ID NO: 38 의 아미노산 50-56 및 SEQ ID NO: 38 의 아미노산 89-97 을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 40 의 아미노산 24-34, SEQ ID NO: 40 의 아미노산 50-56 및 SEQ ID NO: 40 의 아미노산 89-97 을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 42 의 아미노산 24-34, SEQ ID NO: 42 의 아미노산 50-56 및 SEQ ID NO: 42 의 아미노산 89-97 을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 44 의 아미노산 24-34, SEQ ID NO: 44 의 아미노산 50-56 및 SEQ ID NO: 44 의 아미노산 89-97 을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 46 의 아미노산 24-34, SEQ ID NO: 46 의 아미노산 50-56 및 SEQ ID NO: 46 의 아미노산 89-97 을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 48 의 아미노산 24-40, SEQ ID NO: 48 의 아미노산 56-62 및 SEQ ID NO: 48 의 아미노산 95-103 을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 50 의 아미노산 24-39, SEQ ID NO: 50 의 아미노산 55-61 및 SEQ ID NO: 50 의 아미노산 94-102 를 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 52 의 아미노산 24-40, SEQ ID NO: 52 의 아미노산 56-62 및 SEQ ID NO: 52 의 아미노산 95-103 을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 54 의 아미노산 24-34, SEQ ID NO: 54 의 아미노산 50-56 및 SEQ ID NO: 54 의 아미노산 89-97 을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 56 의 아미노산 24-34, SEQ ID NO: 56 의 아미노산 50-56 및 SEQ ID NO: 56 의 아미노산 89-97 을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 58 의 아미노산 24-40, SEQ ID NO: 58 의 아미노산 56-62 및 SEQ ID NO: 58 의 아미노산 95-103 을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 60 의 아미노산 24-34, SEQ ID NO: 60 의 아미노-

산 50-56 및 SEQ ID NO: 60 의 아미노산 89-97 을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 62 의 아미노산 24-34, SEQ ID NO: 62 의 아미노산 50-56 및 SEQ ID NO: 62 의 아미노산 89-97 을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 64 의 아미노산 24-35, SEQ ID NO: 64 의 아미노산 51-57 및 SEQ ID NO: 64 의 아미노산 90-88 을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 66 의 아미노산 24-34, SEQ ID NO: 66 의 아미노산 50-57 및 SEQ ID NO: 66 의 아미노산 89-97 을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 SEQ ID NO: 68 의 아미노산 24-34, SEQ ID NO: 68 의 아미노산 50-56 및 SEQ ID NO: 68 의 아미노산 89-97 을 포함한다.

[0088] 특정 물질에 대해 적용된 용어 "자생적인(naturally-occurring)" 은 해당 물질이 자연 상태에서 발견될 수 있음을 의미한다. 예를 들어, 천연 공급원으로부터 분리가능한 유기체(바이러스 포함) 내에 존재하는 것으로, 실험실에서 또는 다른 방식에 의해 사람이 의도적으로 변형시키지 않은 폴리펩티드 또는 폴리뉴클레오티드 서열을 자생적이라고 한다.

[0089] 본원에 사용된 용어 "작동가능하게 결합된" 은 어떤 성분들이 의도하는 방식으로 기능하도록 하는 관계에 있음을 지칭한다. 예를 들어, 폴리뉴클레오티드 서열과 관련하여, 조절 서열이 기능하도록 하는 조건하에서 코딩 서열의 발현이 이루어지도록 하는 방식으로, 조절 서열과 코딩 서열이 상호 연관 관계에 있을 때, 이러한 조절 서열은 코딩 서열에 "작동가능하게 결합된" 것이라 할 수 있다.

[0090] 용어 "조절 서열" 은 상호 연관 관계에 있는 코딩 서열의 발현 및 프로세싱을 실행시킬 수 있는 폴리뉴클레오티드 서열을 지칭한다. 이러한 조절 서열의 특성은 숙주 유기체에 따라 다를 수 있다. 원핵생물에 대한 특정의 전형적인 조절 서열에는 프로모터, 리보솜 결합 부위 및 전사 종결 서열이 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다. 진핵생물에 대한 특정의 전형적인 조절 서열에는 프로모터, 인핸서(enancers) 및 전사 종결 서열이 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다. 특정 실시형태에서는, "조절 서열"로서 선도 서열 및/또는 융합 파트너 서열이 포함될 수 있다.

[0091] 특정 실시형태에서, 제 1 폴리뉴클레오티드 코딩 서열과 제 2 폴리뉴클레오티드 코딩 서열이 단일의 연속 mRNA 로 전사되어 이후 단일의 연속 폴리펩티드로 해독될 때, 상기 제 1 폴리뉴클레오티드 코딩 서열은 제 2 폴리뉴클레오티드 코딩 서열에 작동가능하게 결합되어 있다.

[0092] 폴리펩티드와 관련하여, 2 개 또는 그 이상의 폴리펩티드는 각각의 결합된 폴리펩티드가 의도하는 방식으로 기능할 수 있다면, 서로 "작동가능하게 결합된" 것이다. 다른 폴리펩티드에 작동가능하게 결합된 상태일 때 의도하는 방식으로 기능할 수 있는 폴리펩티드가, 다른 폴리펩티드에 작동가능하게 결합되지 않은 상태일 때는 의도하는 방식으로 기능이 가능할 수도 또는 기능이 불가능할 수도 있다. 예를 들어, 특정 실시형태에서, 제 1 폴리펩티드는 비결합 시에는 의도하는 방식으로 기능이 불가능할 수 있으나, 제 2 폴리펩티드와의 결합에 의해 안정화됨으로써 의도하는 방식으로 기능 가능한 상태가 될 수도 있다. 이와 달리, 특정 실시형태에서는, 제 1 폴리펩티드가 비결합시에 의도하는 방식으로 기능할 수 있으며, 제 2 폴리펩티드에 작동가능하게 결합한 이후에도 계속 그 능력을 보유할 수 있다.

[0093] 본원에서 사용된 바와 같이, 2 개 또는 그 이상의 폴리펩티드가 단일의 연속된 폴리펩티드 서열로 해독됨으로써 또는 단일의 연속된 폴리펩티드 서열로 합성됨으로써 서로 결합되어 있을 때, 이를 2 개 또는 그 이상의 폴리펩티드는 "융합된" 것이라 한다. 특정 실시형태에서, 2 개 또는 그 이상의 융합된 폴리펩티드는 작동가능하게 결합된 2 개 또는 그 이상의 폴리뉴클레오티드 코딩 서열로부터 생체 내에서 해독된 것일 수 있다. 특정 실시형태에서, 2 개 또는 그 이상의 융합된 폴리펩티드는 작동가능하게 결합된 2 개 또는 그 이상의 폴리뉴클레오티드 코딩 서열로부터 생체

외에서 해독된 것일 수도 있다.

[0094] 본원에서 사용된 바와 같이, 2 개 또는 그 이상의 폴리펩티드는 각각의 결합된 폴리펩티드가 의도하는 방식으로 기능할 수 있다면, 서로 "작동가능하게 융합된" 것이라 한다.

[0095] 특정 실시형태에서, 2 개 또는 그 이상의 별개의 폴리펩티드 단위체를 포함하는 제 1 폴리펩티드에서 별개의 폴리펩티드 단위체 중 적어도 하나가 제 2 폴리펩티드에 결합되어 있으면, 상기 제 1 폴리펩티드는 제 2 폴리펩티드에 결합되어 있는 것으로 간주된다. 특정 실시형태에서는, 비-한정적 예시로서, 항체를 다음의 모든 경우에서 제 2 폴리펩티드에 결합된 것으로 간주한다 : (a) 제 2 폴리펩티드가 항체의 중쇄 폴리펩티드 중 하나에 결합되어 있는 경우 ; (b) 제 2 폴리펩티드가 항체의 경쇄 폴리펩티드 중 하나에 결합되어 있는 경우 ; (c) 제 2 폴리펩티드의 첫번째 분자가 항체의 중쇄 폴리펩티드 중 하나에 결합되어 있고, 제 2 폴리펩티드의 두번째 분자가 항체의 경쇄 폴리펩티드 중 하나에 결합되어 있는 경우 ; 및 (d) 제 2 폴리펩티드의 첫번째 분자와 두번째 분자가 항체의 제 1 중쇄 폴리펩티드와 제 2 중쇄 폴리펩티드에 결합되어 있고, 제 2 폴리펩티드의 세번째 분자와 네번째 분자가 항체의 제 1 경쇄 폴리펩티드와 제 2 경쇄 폴리펩티드에 결합되어 있는 경우.

[0096] 특정 실시형태에서, 문구 "제 2 폴리펩티드에 결합된 제 1 폴리펩티드" 는 다음의 경우들을 포함한다 : (a) 제 1 폴리펩티드의 단지 하나의 분자가 제 2 폴리펩티드의 단지 하나의 분자에 결합되어 있는 경우 ; (b) 제 1 폴리펩티드의 단지 하나의 분자가 제 2 폴리펩티드의 하나 이상의 분자에 결합되어 있는 경우 ; (c) 제 1 폴리펩티드의 하나 이상의 분자가 제 2 폴리펩티드의 단지 하나의 분자에 결합되어 있는 경우 ; 및 (d) 제 1 폴리펩티드의 하나 이상의 분자가 제 2 폴리펩티드의 하나 이상의 분자에 결합되어 있는 경우. 특정 실시형태에서, 결합 분자가 제 1 폴리펩티드의 하나 이상의 분자 및 제 2 폴리펩티드의 단지 하나의 분자를 포함할 때, 이들 제 1 폴리펩티드의 분자 모두 또는 그중 소수는 제 2 폴리펩티드에 공유 또는 비공유 결합될 수 있다. 특정 실시형태에서, 결합 분자가 제 1 폴리펩티드의 하나 이상의 분자를 포함할 때, 이들 제 1 폴리펩티드의 하나 이상의 분자는 제 1 폴리펩티드의 다른 분자에 공유 또는 비공유 결합될 수 있다.

[0097] 본원에 사용된 바와 같이, "가요성 링커" 는 화학 구조상 3-차원 공간에서 고정될 것으로 예측되지 않는 임의의 링커를 지칭한다. 본 분야에서 숙련된 자는 의도된 상황에서 특정 링커의 가요성 여부를 예측할 수 있다. 특정 실시형태에서, 3 개 또는 그 이상의 아미노산을 포함하는 웨პ티드 링커는 가요성 링커이다.

[0098] 본원에서 사용된 바와 같이, 20 종의 통상적 아미노산 및 그 약어는 통상적인 범례를 따른다 [참조, Immunology--A synthesis (2nd Edition, E. S. Golub and D. R. Gren, Eds., Sinauer Associates, Sunderland, Mass. (1991))]. 특정 실시형태에서는, 하나 또는 그 이상의 비통상적 아미노산이 폴리펩티드 내로 편입될 수도 있다. 용어 "비통상적 아미노산" 은 20 종의 통상적 아미노산 중 1 종이 아닌 임의의 아미노산을 지칭한다. 용어 "비-자생적 아미노산" 은 자연 상태에서 발견되지 않는 아미노산을 지칭한다. 비-자생적 아미노산은 비통상적 아미노산의 일부분이다. 비통상적 아미노산에는 20 종의 통상적 아미노산의 입체이성체(예, D-아미노산), 비천연 아미노산, 예를 들면 α -, α -이치환된 아미노산, N-알킬 아미노산, 락트산, 호모세린, 호모시스테인, 4-히드록시프롤린, γ -카르복시글루탐산염, ϵ -N,N,N-트리메틸리신, ϵ -N-아세틸리신, O-포스포세린, N-아세틸세린, N-포르밀메티오닌, 3-메틸히스티딘, 5-히드록시리신, σ -N-메틸아르기닌 및 기타 본 분야에 공지된 유사 아미노산 및 이미노산(예, 4-히드록시프롤린)이 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다. 본 원에 사용된 폴리펩티드 표기에 있어서, 표준 범례에 따라, 좌측 방향은 아미노 말단 방향이고, 우측 방향은 카르복시 말단 방향이다.

- [0099] 특정 실시형태에서, 보존성(conservative) 아미노산 치환으로는 하나 또는 그 이상의 비통상적 아미노산 잔기에 의한 치환이 포함된다. 특정 실시형태에서, 비통상적 아미노산 잔기는 생물계 내에서의 합성에 의해서라기 보다는 화학적 펩티드 합성에 의해 편입된다.
- [0100] 용어 "산성 잔기"는 폴리펩티드 내 동일 또는 상이한 2개의 다른 아미노산 잔기 사이로 편입시, 적어도 하나의 산성 그룹을 포함하는 D-형 또는 L-형의 아미노산 잔기를 지칭한다. 특정 실시형태에서, 산성 잔기는 적어도 하나의 산성 그룹을 함유한 측쇄를 포함한다. 전형적인 산성 잔기로는 아스파르트산(D) 및 글루탐산(E)이 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다. 특정 실시형태에서는, 산성 잔기로 비통상적 아미노산도 가능하다.
- [0101] 용어 "방향족 잔기"는 적어도 하나의 방향족 그룹을 포함하는 D-형 또는 L-형의 아미노산 잔기를 지칭한다. 특정 실시형태에서, 방향족 잔기는 적어도 하나의 방향족 그룹을 함유한 측쇄를 포함한다. 전형적인 방향족 잔기로는 페닐알라닌(F), 티로신(Y) 및 트립토판(W)이 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다. 특정 실시형태에서는, 방향족 잔기로 비통상적 아미노산도 가능하다.
- [0102] 용어 "염기성 잔기"는 폴리펩티드 내 동일 또는 상이한 하나 또는 그 이상의 아미노산 잔기 다음으로 편입시, 적어도 하나의 염기성 그룹을 포함할 수 있는 F-형 또는 L-형의 아미노산 잔기를 지칭한다. 특정 실시형태에서, 염기성 잔기는 적어도 하나의 염기성 그룹을 함유한 측쇄를 포함한다. 전형적인 염기성 잔기로는 히스티딘(H), 리신(K) 및 아르기닌(R)이 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다. 특정 실시형태에서는, 염기성 잔기로 비통상적 아미노산도 가능하다.
- [0103] 용어 "중성의 친수성 잔기"는 폴리펩티드 내 동일 또는 상이한 하나 또는 그 이상의 아미노산 잔기 다음으로 편입시, 적어도 하나의 친수성 및/또는 극성 그룹을 포함하되, 산성 또는 염기성 그룹을 포함하지 않는 D-형 또는 L-형의 아미노산 잔기를 지칭한다. 전형적인 중성의 친수성 잔기로는 알라닌(A), 시스테인(C), 세린(S), 트레오닌(T), 아스파라긴(N) 및 글루타민(Q)이 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다. 특정 실시형태에서는, 중성의 친수성 잔기로 비통상적 아미노산도 가능하다.
- [0104] 용어 "친지성(lipophilic) 잔기" 및 "Laa"는 적어도 하나의 비전하성의, 지방족 및/또는 방향족 그룹을 가진 D-형 또는 L-형의 아미노산 잔기를 지칭한다. 특정 실시형태에서, 친지성 잔기는 적어도 하나의 비전하성의, 지방족 및/또는 방향족 그룹을 함유한 측쇄를 포함한다. 전형적인 친지성 잔기로는 알라닌(A), 페닐알라닌(F), 이소루이신(I), 루이신(L), 노르루이신(Nle), 메티오닌(M), 발린(V), 트립토판(W) 및 티로신(Y)이 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다. 특정 실시형태에서는, 친지성 잔기로 비통상적 아미노산도 가능하다.
- [0105] 용어 "양친매성(amphiphilic) 잔기"는 친수성 또는 친지성 잔기 중 어느 하나로 될 수 있는 D-형 또는 L-형의 아미노산 잔기를 지칭한다. 전형적인 양친매성 잔기로는 알라닌(A)이 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다. 특정 실시형태에서는, 양친매성 잔기로 비통상적 아미노산도 가능하다.
- [0106] 용어 "비작용성 잔기"는 폴리펩티드 내 동일 또는 상이한 하나 또는 그 이상의 아미노산 잔기 다음으로 편입시, 산성, 염기성 및 방향족 그룹이 결여된 D-형 또는 L-형의 아미노산 잔기를 지칭한다. 전형적인 비작용성 아미노산 잔기로는 메티오닌(M), 글리신(G), 알라닌(A), 발린(V), 이소루이신(I), 루이신(L) 및 노르루이신(Nle)이 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다. 특정 실시형태에서는, 비작용성 잔기로 비통상적 아미노산도 가능하다.
- [0107] 특정 실시형태에서, 글리신(G) 및 프롤린(P)은 폴리펩티드 연쇄 방향에 영향을 줄 수 있는 아미노

산 잔기로 간주된다.

[0108] 특정 실시형태에서, 보존적 치환은 특정 잔기 유형에 속하는 일원을 동일한 잔기 유형에 속하는 일원으로 대체하는 것을 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서는, 보존적 치환에 대한 비-한정적 예시로서, D 와 같은 산성 잔기를 E 와 같은 다른 산성 잔기로 대체하는 것을 포함할 수 있다.

특정 실시형태에서, 비-보존적 치환은 특정 잔기 유형에 속하는 일원을 상이한 잔기 유형에 속하는 일원으로 대체하는 것을 포함할 수도 있다. 특정 실시형태에서는, 비-보존적 치환에 대한 비-한정적 예시로서, D 와 같은 산성 잔기를 K 와 같은 염기성 잔기로 대체하는 것을 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서는, 시스테인 잔기를 폴리펩티드 내 해당 위치에서 디슬피드 결합 형성을 저해하는 다른 아미노산 잔기로 치환한다.

[0109] 특정 실시형태에 따라, 보존적 또는 비-보존적 치환을 시행함에 있어서, 아미노산의 수치료적 수치 (hydropathic index)를 고려할 수 있다. 각 아미노산별로 이의 소수성 및 전하 특성을 근거로 한 수치료적 수치가 부여된 바 있다. 20 종의 자생적 아미노산에 대한 수치료적 수치는 다음과 같다 : 이소루이신 (+4.5) ; 발린 (+4.2) ; 루이신 (+3.8) ; 페닐알라닌 (+2.8) ; 시스테인/시스틴 (+2.5) ; 메티오닌 (+1.9) ; 알라닌 (+1.8) ; 글리신 (-0.4) ; 트레오닌 (-0.7) ; 세린 (-0.8) ; 트립토판 (-0.9) ; 티로신 (-1.3) ; 프롤린 (-1.6) ; 히스티딘 (-3.2) ; 글루탐산염 (-3.5) ; 글루타민(-3.5) ; 아스파르트산염 (-3.5) ; 아스파라긴 (-3.5) ; 리신 (-3.9) ; 및 아르기닌 (-4.5).

[0110] 단백질에 상호작용적 생물학적 기능을 부여하는 데 있어서 아미노산의 수치료적 수치는 본 분야에서 그 중요성이 인정되고 있다 [Kyte 외 다수, *J. Mol. Biol.* 157:105-131 (1982)]. 특정한 경우에 서, 특정 아미노산은 유사한 수치료적 수치나 등급을 가진 다른 아미노산으로 치환되어도 유사한 생물학적 활성을 여전히 보유할 수 있다는 사실이 공지되어 있다. 특정 실시형태에서, 수치료적 수치를 근거로 한 치환에 있어서는, 수치료적 수치가 ± 2 이내인 아미노산의 치환이 포함된다. 특정 실시형태에서는, 수치가 ± 1 이내인 것들이 포함되며, 또 다른 특정 실시형태에서는, ± 0.5 이내인 것들이 포함된다.

[0111] 유사 아미노산의 치환은, 특히 이것에 의해 생성되는 생물학적 기능성 단백질 또는 웨პ티드가 본원에서와 같이 면역학적 실시형태에서의 사용을 목적으로 하는 경우, 친수성에 의거할 때 효과적으로 이루어질 수 있다는 사실 또한 본 분야에서 인정되고 있다. 특정 실시형태에서, 단백질의 국소적 평균 친수성은 인접 아미노산의 친수성에 의해 좌우되는 바, 그 최대치는 해당 단백질의 면역원성 및 항원성, 즉 폴리펩티드의 생물학적 특성과 관련이 있다.

[0112] 이들 아미노산 잔기별로 다음과 같은 친수성 수치가 부여되었다 : 아르기닌 (+3.0) ; 리신 (+3.0) ; 아스파르트산염 ($+3.0 \pm 1$) ; 글루탐산염 ($+3.0 \pm 1$) ; 세린 (+0.3) ; 아스파라긴 (+0.2) ; 글루타민 (+0.2) ; 글리신 (0) ; 트레오닌 (-0.4) ; 프롤린 (-0.5 ± 1) ; 알라닌 (-0.5) ; 히스티딘 (-0.5) ; 시스테인 (-1.0) ; 메티오닌 (-1.3) ; 발린 (-1.5) ; 루이신 (-1.8) ; 이소루이신 (-1.8) ; 티로신 (-2.3) ; 페닐알라닌 (-2.5) ; 및 트립토판 (-3.4). 특정 실시형태에서, 유사한 친수성 수치에 의거하여 치환을 수행함에 있어서는, 친수성 수치가 ± 2 이내인 아미노산의 치환이 포함되고, 특정 실시형태에서는, 수치가 ± 1 이내인 것들이 포함되며, 또 다른 특정 실시형태에서는, ± 0.5 이내인 것들이 포함된다. 특정 경우에 있어서는, 친수성에 의거하여 1 차 아미노산 서열로부터 에피토프를 동정할 수도 있다. 이러한 영역은 또한 "에피토프 코어 영역"으로 지칭된다.

[0113] 전형적인 아미노산 치환이 하기 표 1에 제시되어 있다.

표 1

아미노산 치환기

기존의 잔기	전형적인 치환기	좀 더 특이적으로 전형적인 치환기
Ala	Val, Leu, Ile	Val
Arg	Lys, Gln, Asn	Lys
Asn	Gln	Gln
Asp	Glu	Glu
Cys	Ser, Ala	Ser
Gln	Asn	Asn
Glu	Asp	Asp
Gly	Pro, Ala	Ala
His	Asn, Gln, Lys, Arg	Arg
Ile	Leu, Val, Met, Ala, Phe, 노르루이신	Leu
Leu	노르루이신, Ile, Val, Met, Ala, Phe	Ile
Lys	Arg, 1,4 디아미노-부티르산, Gln, Asn	Arg
Met	Leu, Phe, Ile	Leu
Phe	Leu, Val, Ile, Ala, Tyr	Leu
Pro	Ala	Gly
Ser	Thr, Ala, Cys	Thr
Thr	Ser	Ser
Trp	Tyr, Phe	Tyr
Tyr	Trp, Phe, Thr, Ser	Phe
Val	Ile, Met, Leu, Phe, Ala, 노르루이신	Leu

[0114]

[0115] 본원에서 사용된 바와 유사하게, 달리 규정하지 않았다면, 단일-가닥형 폴리뉴클레오티드 서열의 좌측 단부는 5' 단부이고 ; 이중 가닥형 폴리뉴클레오티드 서열의 좌측 방향은 5' 방향으로 지칭된다. 새로 생성된 RNA 전사물의 5'에서 3'로의 부가 방향을 본원에서는 전사 방향으로 지칭하며 ; RNA 와 동일한 서열을 가지고 RNA 전사물의 5'에서 5' 단부인 DNA 가닥 상의 서열 영역을 본원에서는 "상류 서열"로 지칭하고 ; RNA 와 동일한 서열을 가지고 RNA 전사물의 3'에서 3' 단부인 DNA 가닥 상의 서열 영역을 본원에서 "하류 서열"로 지칭한다.

[0116]

특정 실시형태에서, 보존적 아미노산 치환은 일반적으로 생물계 내에서의 합성에 의해서라기 보다는 화학적 웨티드 합성에 의해 편입되는, 비-자생적 아미노산 잔기도 포함한다. 이들 비-자생적 아미노산 잔기에는 웨티도유사체(peptidomimetics) 및 기타 아미노산 부분의 역상 형태가 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다.

[0117]

숙련된 전문가라면 널리 공지된 기술을 이용하여 본원에 기술되어 있는 바에 따라, 기준 폴리웨티드의 적합한 치환 변이체를 결정할 수 있을 것이다. 특정 실시형태에서, 본 분야의 숙련자들은 활성면에서 중요성이 인정되지 않는 영역을 표적으로 함으로써, 활성 파괴없이 변화될 수 있는 문자의 적정 부분을 동정할 수 있다. 특정 실시형태에서는, 유사 폴리웨티드 중에서 보존된 문자의 잔기 및 부분을 동정할 수 있다. 또 다른 특정 실시형태에서는, 항체의 CDR 을 포함하여(이것으로만 한정되지 않음), 생물학적 활성면에서 중요성이 인정되거나 또는 구조상 중요할 수 있는 부분에 대해, 생물학적 활성 파괴 없이 또는 폴리웨티드 구조에 나쁜 영향을 미치는 일 없

이 보존적 아미노산 치환을 실시하는 것도 가능하다.

[0118] 부가적으로, 특정 실시형태에 있어서, 본 분야의 숙련자라면 활성 및/또는 구조상 중요성이 인정되는 유사 폴리펩티드 내 잔기들을 동정하는 구조-기능 연구를 검토할 수 있다. 특정 실시형태에서는, 이러한 비교를 통해, 유사 폴리펩티드 내에서 활성 또는 구조상 중요성이 인정되는 아미노산 잔기에 대응하는 폴리펩티드 내 아미노산 잔기의 중요성을 예측할 수 있다. 특정 실시형태에 있어서, 본 분야의 숙련자들은 이렇게 예측된 중요한 아미노산 잔기를 대신하여 화학적으로 유사한 아미노산을 채택 치환할 수 있다.

[0119] 특정 실시형태에서, 본 분야의 숙련자들은 또한 유사 폴리펩티드의 구조와 관련하여 3-차원적 구조와 아미노산 서열을 분석할 수 있다. 본 분야의 숙련자들은 이러한 정보를 통해, 3-차원적 구조와 관련하여 항체의 아미노산 잔기에 대한 배열을 예측할 수 있다. 특정 실시형태에서, 단백질의 표면 상에서의 존재 가능성이 예측되는 아미노산 잔기는 다른 분자와의 중요한 상호작용에 관여할 수 있기 때문에, 본 분야의 숙련자라면 이러한 아미노산 잔기로의 극단적 변화가 일어나지 않도록 선택할 수 있다. 또한, 특정 실시형태에서, 본 분야의 숙련자들은 각각의 목적하는 아미노산 잔기에서 단일 아미노산을 치환시킨 시험 변이체를 생성할 수도 있다. 특정 실시형태에서는, 본 분야의 숙련자들에게 공지된 활성도 분석법을 이용하여, 이후 이를 변이체를 스크리닝할 수 있다. 예를 들어, 특정 실시형태에서, 이를 변이체는 TR-2에 대한 결합 능력에 대해 스크리닝할 수 있다. 특정 실시형태에서는, 이러한 변이체를 적당한 변이체에 관한 정보를 수집하는 데 이용할 수 있다. 예를 들어, 특정 실시형태에서, 특정 아미노산 잔기로의 변이로 활성도의 파괴, 바람직하지 않은 감소 또는 부적합화가 초래되었음이 발견된 경우라면, 이러한 변이를 갖는 변이체는 제외시킬 수도 있다. 다시 말해, 본 분야의 숙련자들이라면 상기한 일상적 실험으로부터 수집한 정보를 토대로, 단독으로 또는 다른 돌연변이와 함께 추가 치환이 이루어지지 않아야 하는 경우의 아미노산을 용이하게 결정할 수 있다.

[0120] 2 차 구조 추정에 관한 다수의 과학적 저서들이 발표된 바 있다 [참조, Moult J., *Curr. Op. in Biotech.*, 7(4):422-427 (1996) ; Chou 외 다수, *Biochemistry*, 13(2):222-245 (1974) ; Chou 외 다수, *Biochemistry*, 113(2):211-222 (1974) ; Chou 외 다수, *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.*, 47:45-148 (1978) ; Chou 외 다수, *Ann. Rev. Biochem.*, 47:251-276 및 Chou 외 다수, *Biophys. J.*, 26:367-384 (1979)]. 또한, 2 차 구조 추정에 현행 컴퓨터 프로그램을 이용하는 것도 가능하다. 2 차 구조 추정을 위한 한 방법은 상동성 모델링에 기초하는 방법이다. 예를 들어, 30 % 이상의 서열 동일성 또는 40 % 이상의 서열 유사성을 가진 두 폴리펩티드 또는 단백질은 종종 구조적으로 유사한 위상을 갖는다. 단백질 구조적 데이터베이스(PDB)의 최근 발달로 폴리펩티드나 단백질 구조 내 잠재적 접힘 횟수를 비롯하여 2 차 구조의 추정가능성이 높아졌다 [참조, Holm 외 다수, *Nucl. Acid. Res.*, 27(1):244-247 (1999)]. 해당 폴리펩티드 또는 단백질 내 접힘 횟수에는 제한이 있으며, 구조의 임계수(critical number)가 일단 정해지면 구조 추정에 대한 정확성이 현저히 높아지게 된다는 사실이 제시된 바 있다 [참조예, Brenner 외 다수, *Curr. Op. Struct. Biol.*, 7(3):369-376 (1997)].

[0121] 2 차 구조의 추정을 위한 또다른 전형적인 방법으로는 "트레딩(threading)" [Jones, D., *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 7(3):377-87 (1997) ; Sippel 외 다수, *Structure*, 4(1):15-19 (1996)], "프로필 분석" [Bowie 외 다수, *Science*, 253:164-170 (1991) ; Grabskov 외 다수, *Meth. Enzym.* 183:146-159 (1990) ; Grabskov 외 다수, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 84 (13):4355-4358 (1987)] 및 "진화론적 결합" [참조, Holm 외 상기 문헌 (1999) 및 Brenner 외 상기 문헌 (1997)]이 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다.

[0122] 특정 실시형태에 있어서, 관련 폴리펩티드의 동일성 및 유사성은 공지 방법에 의해 쉽게 산출할 수 있다. 이러한 방법으로는 하기의 문헌에 개시되어 있는 방법이 포함되나, 이들로만 한정되지 않

는다 : [Computational Molecular Biology, Lesk, A.M., ed., Oxford University Press, New York (1988) ; Biocomputing: Informatics and Genome Projects, Smith, D.W., ed., Academic Press, New York (1993) ; Computer Analysis of Sequence Data, Part 1, Griffin, A.M. 및 Griffin, H.G., eds., Humana Press, New Jersey (1994) ; Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heinje, G., Academic Press (1987) ; Sequence Analysis Primer, Gribskov, M. 및 Devereux, J., eds., M. Stockton Press, New York (1991) ; 및 Carillo 외 다수, *SIAM J. Applied Math.*, 48:1073 (1988)]. 특정 실시형태에 있어서, 폴리펩티드는 도 3-19에 기재된 아미노산 서열과 약 90 %, 또는 약 95 %, 또는 약 96 %, 또는 약 97 %, 또는 약 98 %, 또는 약 99 % 동일한 아미노산 서열을 가진다.

특정 실시형태에 있어서, 시험 서열간 최대 많이 매치되도록 하는 동일성 결정 방법이 고안되었다. 특정 실시형태에 있어서, 특정의 동일성 결정 방법은 공개적으로 입수 가능한 컴퓨터 프로그램으로 기재되어 있다. 두 서열 간의 동일성을 결정하기 위한 특정 컴퓨터 프로그램 방법으로는 GAP 을 포함한 GCG 프로그램 패키지 [Devereux 외 다수, *Nucl. Acid. Res.*, 12:387 (1984) ; Genetics Computer Group, University of Wisconsin, Madison], WI, BLASTP, BLASTN 및 FASTA [Altschul 외 다수, *J. Mol. Biol.*, 215:403-410 (1990)]가 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다. BLASTX 프로그램은 국립 생명공학 정보 센터(the National Center for Biotechnology Information(NCBI)) 및 다른 정보원 [BLAST Manual, Altschul 외 다수 NCB/NLM/NIH Bethesda, MD 20894 ; Altschul 의 상기 문헌 (1990)] 으로부터 공개적으로 입수 가능하다. 특정 실시형태에서는, 동일성 결정에 본 분야에 공지된 스미스 워터맨 알고리즘을 사용할 수도 있다.

두 아미노산 서열을 정렬시키기 위한 특정한 정렬 계획은 두 서열 내 짧은 영역만을 매칭시키는 결과를 냉을 수 있으며, 전장의 두 서열 간에는 관련성이 거의 없을지라도 이렇게 정렬된 작은 영역은 매우 높은 서열 동일성을 지닐 수 있다. 따라서 특정 실시형태에서는, 선택한 정렬 방법 (GAP 프로그램)의 시행 결과, 표적 폴리펩티드의 적어도 50 개의 연속 아미노산에 대한 정렬이 이루어진 것이다.

예를 들어, 컴퓨터 알고리즘 GAP (Genetics Computer Group, University of Wisconsin, Madison, WI) 을 사용하여, 서열 동일성(%)을 결정하고자 하는 두 폴리펩티드를 이들 개별적 아미노산이 최적으로 매칭되도록 정렬한다 (알고리즘에 의해 결정된 바와 같은 "매칭 범위"). 특정 실시형태에서는, 갭 개시 폐널티(gap opening penalty)(3X 평균 대각으로 산출된 것 ; "평균 대각" 은 사용되는 비교 행렬 대각의 평균이고 ; "대각" 은 특정한 비교 행렬에 의한 각각의 완벽한 아미노산 매치에 대해 부과된 점수 또는 수치임) 및 갭 연장 폐널티 (보통 갭 개시 폐널티의 1/10 배) 뿐만 아니라, PAM 250 또는 BLOSUM 62 와 같은 비교 행렬을 알고리즘과 함께 사용한다. 특정 실시형태에서는, 표준 비교 행렬이 알고리즘에 의해 사용되기도 한다 [참조예, PAM 250 비교 행렬에 관해서는 Dayhoff 외 다수, *Atlas of Protein Sequence and Structure* 5(3)(1978) ; BLOSUM 62 비교 행렬에 관해서는 Henikoff 외 다수, *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 89:10915-10919 (1992)].

특정 실시형태에서, 폴리펩티드 서열 비교에 대한 매개변수로는 다음과 같은 것들이 포함된다 :
 알고리즘 : Needleman 외 다수,
J. Mol. Biol., 48:443-453 (1970) ; 비교 행렬 : Henikoff 외 다수의 상기 문헌
 (1992)으로부터의 BLOSUM 62 ; 캡 패널티 : 12
 캡 길이 패널티 : 4
 유사성의 역치 : 0.

특정 실시형태에 있어서, GAP 프로그램은 상기 매개변수와 함께 사용할 수 있다. 특정 실시 형태에서, 전술한 매개변수는 GAP 알고리즘을 사용하는 폴리펩티드 비교 (단부 캡에 대해서는 패널티

가 없음)를 위한 기본 매개변수(default parameter)이다.

[0128] 특정 실시형태에 따르면, 아미노산 치환은 (1) 단백질분해에 대한 감수성을 감소시키고, (2) 산화에 대한 감수성을 감소시키고, (3) 단백질 복합체 형성을 위한 결합 친화성을 변화시키고, (4) 결합 친화성을 변화시키고/시키거나, (5) 이러한 폴리펩티드에 다른 물리화학적 또는 기능적 특성을 부여하거나 변형시킨다. 특정 실시형태에 따르면, 단일 또는 다중 아미노산 치환 (특정 실시형태에서는, 보존적 아미노산 치환)은 자생적 서열에서 (특정 실시형태에서는, 문자 간 접촉을 형성하는 도메인 외부의 폴리펩티드 일부분에서) 이루어질 수 있다.

[0129] 특정 실시형태에서, 보존적 아미노산 치환은 일반적으로 모 서열의 구조적 특징을 실질적으로 변화시킬 수 없다 (예를 들어, 아미노산 대체가 모 서열에 존재하는 나선을 파괴하거나, 또는 모 서열을 특징짓는 다른 유형의 2 차 구조를 붕괴시키면 안된다). 본 분야에 인정된 폴리펩티드 2 차 구조 및 3 차 구조에 대한 예시는 예를 들면 문헌 [Proteins, Structures and Molecular Principles (Creighton, Ed., W. H. Freeman and Company, New York (1984); Introduction to Protein Structure (C. Branden 및 J. Tooze, eds., Garland Publishing, New York, N.Y. (1991) ; 및 Thornton 외 다수, Nature 354:105 (1991)]에 기재되어 있다.

[0130] 본원에 사용된 용어 "폴리펩티드 단편"은 아미노-말단 및/또는 카르복시-말단이 결실된 폴리펩티드를 지칭한다. 특정 실시형태에서, 단편은 적어도 5 내지 500 개의 아미노산 길이를 가진다. 특정 실시형태에서, 단편은 적어도 5, 6, 8, 10, 14, 20, 50, 70, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 또는 500 개의 아미노산 길이를 가진다.

[0131] 웨프티드 유사체는 주형 웨프티드의 특성과 유사한 특성을 지니는 비-웨프티드 약물로서 약학 업계에 보편적으로 사용된다. 이러한 유형의 비-웨프티드 화합물은 "웨프티드 유사체" 또는 "웨프티도유사체"로 지칭된다 [Fauchere, *J. Adv. Drug Res.* 15:29 (1986) ; Veder 및 Freidinger TINS p.392 (1985) ; 및 Evans 외 다수, *J. Med. Chem.* 30:1229 (1987)]. 이러한 화합물은 종종 컴퓨터화된 문자적 모델링의 도움으로 개발이 이루어지기도 한다. 치료용으로 유용한 웨프티드와 구조상 유사한 웨프티드 유사체는 유사한 치료 효과나 예방 효과를 산출하는데 사용될 수 있다. 일반적으로, 웨프티도유사체는 인간 항체와 같은 전형적인 폴리웨프티드 (즉, 생화학적 특성 또는 약리학적 활성을 갖는 폴리웨프티드)와 구조적으로 유사하지만, 본 분야에 널리 공지되어 있는 방법에 의해 $--\text{CH}_2\text{--NH--}$, $--\text{CH}_2\text{--S--}$, $--\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--}$, $--\text{CH}=\text{CH}-$ (시스 및 트랜스), $--\text{COCH}_2\text{--}$, $--\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{--}$ 및 $--\text{CH}_2\text{SO--}$ 중에서 선택한 결합으로 임의 대체된 하나 이상의 웨프티드 결합을 가진다. 특정 실시형태에서는 보다 안정한 웨프티드를 생성하고자, 공통 서열(consensus sequence) 중 하나 또는 그 이상의 아미노산을 동일한 유형의 D-아미노산 (예, L-리신 대신 D-리신)으로 체계적으로 치환하는 과정을 실시할 수도 있다. 또한, 본 분야에 공지되어 있는 방법 [Rizo 및 Giersch, *Ann. Rev. Biochem.* 61:387 (1992)]에 의해 ; 예를 들면, 웨프티드가 고리형이 되도록 하는 문자 내 디슬피드 다리를 형성할 수 있는 내부 시스테인 잔기를 첨가함으로써 (이것으로만 한정되지 않음), 공통 서열 또는 실질적으로 동일한 공통 서열 변이체를 포함하는 제한된 웨프티드를 생성할 수도 있다.

[0132] 용어 "특이 결합제"는 표적에 특이적으로 결합하는 천연 또는 비-천연 분자를 지칭한다. 특이 결합제에는 단백질, 웨프티드, 핵산, 탄수화물, 지질 및 소 분자 화합물이 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다. 특정 실시형태에서, 특이 결합제는 항체이다. 특정 실시형태에서, 특이 결합제는 항원 결합 영역이다.

[0133] 용어 "특이적으로 결합하는" 이란 비-표적에 결합할 때에 비해 보다 큰 친화력으로 표적에 결합하는

특이 결합체의 능력을 지칭하는데 사용된다. 특정 실시형태에서, 특이적 결합은 비-표적에 대한 친화력에 비해 적어도 10 배, 50 배, 100 배, 250 배, 500 배 또는 1000 배 더 큰 친화력으로 표적에 결합함을 의미한다. 특정 실시형태에서, 이러한 친화력은 친화성 ELISA 분석법에 의해 측정된다. 특정 실시형태에서는, 친화력을 BIA 코어 분석법에 의해 측정한다. 특정 실시형태에서는, 친화력을 동역학적 방법에 의해 측정한다. 특정 실시형태에서는, 친화력을 평형/용액 방법에 의해 측정한다.

[0134] 용어 "TR-2"에 대한 특이 결합체"는 TR-2의 임의의 부분에 특이적으로 결합하는 특이 결합체를 지칭한다. 특정 실시형태에서, TR-2에 대한 특이 결합체는 TR-2에 대한 항체이다. 특정 실시형태에서, 특이 결합체는 항원 결합 영역이다.

[0135] 용어 "항체" 또는 "항체 캡티드(류)"는 둘다 완전형 항체 또는 이의 단편을 지칭한다. 특정 실시형태에서, 항체 단편은 상기 완전형 항체와 특이적 결합에 대해 경합하는 결합 단편일 수 있다. 용어 "항체"는 또한 폴리클로날 항체 및 모노클로날 항체를 포함한다. 특정 실시형태에서, 결합 단편은 재조합 DNA 기술에 의해 생산된다. 특정 실시형태에서, 결합 단편은 완전형 항체의 효소적 또는 화학적 절단에 의해 생산된다. 특정 실시형태에서는, 결합 단편을 재조합 DNA 기술에 의해 생산한다. 결합 단편으로는 Fab, Fab', F(ab')2, Fv 및 단일-쇄 항체가 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다. 비-항원 결합 단편으로는 Fc 단편이 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다. 특정 실시형태에서, 항체는 Ab A, Ab B, Ab C, Ab D, Ab E, Ab F, Ab G, Ab H, Ab I, Ab J, Ab K, Ab L, Ab M, Ab N, Ab O, Ab P 및 Ab Q 중에서 선택된 적어도 1종의 항체에 의해 특이적으로 결합되는 에피토프에 특이적으로 결합한다. 용어 "항체"는 또한 다른 항체의 가변 영역에 특이적으로 결합하는 항-이디오타입(anti-idiotypic) 항체를 포함한다. 특정 실시형태에서, 항-이디오타입 항체는 항-TR-2 항체의 가변 영역에 특이적으로 결합한다. 특정 실시형태에서, 항-이디오타입 항체는 시료 내에서 특정 항-TR-2 항체의 존재를 검출하거나 또는 항-TR-2 항체의 활성을 차단하는데 사용할 수도 있다.

[0136] 본원에 사용된 용어 "항-TR-2 항체"는 TR-2에 특이적으로 결합하는 항체를 의미한다. 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 Ab A 내지 Ab Q 중에서 선택된 적어도 1종의 항체에 결합되는 TR-2 에피토프에 결합한다. 다양한 실시형태에서, TR-2는 인간, 사이노몰구스 원숭이, 마우스 및 토끼를 포함하되, 이들로만 한정되지 않는 임의의 종으로부터 유래된 TR-2일 수 있다. 항체의 특이성 측정을 위한 특정 분석법이 본 분야의 숙련자들에게 널리 공지되어 있으며, 이러한 것으로는 ELISA, ELISPOT, 웨스턴 블로트, BIA 코어 분석법, 용액 친화성 결합 분석법, T 세포 공자극 분석법 및 T 세포 이동 분석법이 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다.

[0137] 본원에 사용된 용어 "분리된 항체"는 (1) 정상적으로는 발견되는 단백질의 적어도 일부가 부재하거나, (2) 동일 공급원, 예를 들면 동일 종으로부터 유래된 다른 단백질이 본질적으로 부재하거나, (3) 상이한 종으로부터 유래된 세포에 의해 발현되거나, 또는 (4) 자연 상태에서는 존재하지 않는 항체를 의미한다.

[0138] 용어 "폴리클로날 항체"는 동일 항원의 상이한 에피토프에 결합하는 항체들의 이종 혼합물을 지칭한다.

[0139] 용어 "모노클로날 항체"는 동일한 핵산 분자에 의해 코딩된 항체 집단을 지칭한다. 특정 실시형태에서, 모노클로날 항체는 단일 하이브리도마 또는 다른 세포주에 의해, 또는 형질전환 포유동물에 의해 생산된다. 모노클로날 항체는 일반적으로 동일한 에피토프를 인식한다.

용어 "모노클로날"은 항체 제조를 위한 임의의 특정 방법으로만 한정되지 않는다.

[0140] 용어 "CDR 그래프팅된 항체"는 하나의 항체로부터 유래된 CDR이 다른 항체의 골격내로 삽입되어 이루어진 항체를 지칭한다. 특정 실시형태에서, CDR의 유래가 되는 항체와 골격의 유래가 되는 항체는 상이한 종이다. 특정 실시형태에서, CDR의 유래가 되는 항체와 골격의 유래가 되는 항체는 상이한 아이소타입이다.

[0141] 용어 "다중-특이성 항체"는 2개 또는 그 이상의 가변 영역이 상이한 에피토프에 결합하는 항체를 지칭한다. 이러한 에피토프는 동일 또는 상이한 표적 상에 존재할 수 있다. 특정 실시형태에서는, 다중-특이성 항체가 동일 또는 상이한 항원 상에서 2개의 상이한 에피토프를 인식하는 이-특이성 항체이다.

[0142] 용어 "촉매성 항체"는 하나 또는 그 이상의 촉매 부위가 부착된 항체를 지칭한다. 특정 실시형태에서는, 촉매성 항체가 세포독성 부위를 포함하는 세포독성 항체이다.

[0143] 용어 "인간화된 항체"는 항체 골격 영역의 전부 또는 일부가 인간으로부터 유래한 것이지만, 하나 또는 그 이상의 CDR 영역의 전부 또는 일부는 다른 종, 예를 들면 마우스로부터 유래한 것인 항체를 지칭한다.

[0144] 용어 "인간 항체" 및 "완전 인간 항체"는 혼용하여 사용되며, CDR 및 골격 둘다 실질적으로 인간 서열을 포함하는 항체를 지칭한다. 특정 실시형태에서, 완전 인간 항체는 마우스, 랙트 및 라고모프(lagomorph)를 포함하되, 이들로만 한정되지 않는 비-인간 포유동물에서 생산된다. 특정 실시형태에서, 완전 인간 항체는 하이브리도마 세포에서 생산된다. 특정 실시형태에서는, 완전 인간 항체를 재조합 방식으로 제조한다.

[0145] 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 다음의 (i) 제 1 폴리펩티드 및 (ii) 제 2 폴리펩티드를 포함한다 :

(i) CDR1a, CDR2a 및 CDR3a 중에서 선택된 적어도 1종의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하며, 항체 경쇄와 함께 TR-2에 결합하는 제 1 폴리펩티드

여기에서, 상기 CDR1a는 아미노산 서열 a b c d e f g h i j k l 을 포함하며, 이때 아미노산 a는 글리신이고 ; 아미노산 b는 글리신, 티로신 및 페닐알라닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 c는 세린 및 트레오닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 d는 이소루이신 및 페닐알라닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 e는 세린, 트레오닌 및 아스파라긴 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 f는 세린, 아스파르트산, 티로신, 아스파라긴, 트레오닌 및 글리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 g는 글리신, 아스파르트산 및 티로신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 h는 글리신, 아스파르트산, 티로신, 아스파라긴 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 i는 티로신, 이소루이신, 히스티딘, 메티오닌 및 트립토판 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 j는 아스파라긴, 티로신, 히스티딘, 세린 및 페닐알라닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 k는 트립토판이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 l은 세린이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ;

상기 CDR2a는 아미노산 서열 m n o p q r s t u v w x y z a' b' c' 를 포함하며, 이때 아미노산 m은 트립토판, 티로신, 히스티딘, 발린, 글루탐산 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 n은 메티오닌 및 이소루이신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 o는 아스파라긴, 티로신, 세린, 트립토판 및 히스티딘 중에서 선택된 것이고 ; 아미노

산 p 는 프롤린, 티로신, 세린, 아르기닌, 히스티딘 및 아스파라긴, 세린 및 글리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 q 는 아스파라긴, 세린 및 글리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 r 은 세린 및 글리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 s 는 아스파르트산, 세린, 트레오닌 및 아르기닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 t 는 아스파라긴, 트레오닌, 알라닌, 이소루이신 및 티로신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 u 는 트레오닌, 티로신, 루이신, 리신, 아스파라긴 및 이소루이신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 v 는 글리신, 티로신, 아스파르트산 및 시스테인 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 w 는 티로신 및 아스파라긴 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 x 는 알라닌 및 프롤린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 y 는 글루타민, 세린 및 아스파르트산 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 z 는 리신, 루이신 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 a' 는 페닐알라닌, 리신 및 발린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 b' 는 글루타민, 세린 및 리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 c' 는 글리신이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ;

라긴 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 d' 는 트립토판, 아스파르트산, 글리신, 세린 및 글루탐산 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 e' 는 아스파라긴, 아스파르트산, 글리신, 아르기닌, 세린, 발린 및 루이신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 f' 는 히스티딘, 세린, 알라닌, 티로신, 프롤린, 아스파라긴, 글리신 및 트레오닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 g' 는 티로신, 세린, 알라닌, 아르기닌, 트립토판, 글리신 및 발린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 h' 는 글리신, 알라닌, 세린, 아스파라긴, 메티오닌, 티로신, 트립토판, 시스테인 및 아스파르트산 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 i' 는 세린, 트립토판, 글리신, 페닐알라닌, 아스파르트산, 티로신 및 트레오닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 j' 는 글리신, 트레오닌, 세린, 루이신, 발린, 아스파라긴, 트립토판 및 티로신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 k' 는 세린, 페닐알라닌, 아스파르트산, 트립토판, 글리신 및 티로신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 l' 는 히스티딘, 아스파르트산, 알라닌, 트립토판, 티로신, 세린, 페닐알라닌, 발린 및 글리신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 m' 는 페닐알라닌, 티로신, 글루탐산, 프롤린, 아스파르트산, 시스테인, 이소루이신 및 메티오닌 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 n' 는 아스파르트산, 페닐알라닌, 알라닌, 루이신 및 세린 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 o' 는 티로신, 루이신, 아스파르트산, 페닐알라닌, 프롤린 및 발린 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 p' 는 루이신, 아스파르트산 및 티로신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 q' 는 세린 및 티로신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 r' 는 티로신이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 s' 는 글리신 및 티로신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 t' 는 글리신 및 메티오닌 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 u' 는 메티오닌 및 아스파르트산 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 v' 는 아스파르트산 및 발린 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타낸다 ;

(ii) CDR1b, CDR2b 및 CDR3b 중에서 선택된 적어도 1 종의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하며, 항체 중쇄와 함께 TR-2 에 결합하는 제 2 폴리펩티드

여기에서, 상기 CDR1b 는 아미노산 서열 a1 b1 c1 d1 e1 f1 g1 h1 i1 j1 k1 l1 m1 n1 o1 p1 q1 을 포함하며, 이때 아미노산 a1 은 아르기닌 및 리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 b1 은 트레오닌, 알라닌 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 c1 은 세린이고 ; 아미노산 d1 은 글루타민이고 ; 아미노산 e1 은 세린 및 글리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 f1 은 이소루이신, 루이신 및 발린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 g1 은 세린, 루이신 및 아르기닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 h1 은 트레오닌,

세린, 이소루이신, 아스파라긴, 아르기닌, 히스티딘 및 티로신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 i1 은 티로신, 아르기닌, 트립토판, 아스파르트산 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 j1 은 루이신, 이소루이신, 아스파라긴, 티로신 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 k1 은 아스파라긴, 글리신, 발린, 알라닌 및 루이신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 l1 은 티로신, 알라닌 및 아스파라긴 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 m1 은 아스파라긴 및 리신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 n1 은 티로신, 아스파라긴 및 이소루이신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 o1 은 루이신 및 티로신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 p1 은 아스파르트산 및 루이신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 q1 은 발린, 알라닌 및 트레오닌 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ;

상기 CDR2b 는 아미노산 서열 r1 s1 t1 u1 v1 w1 x1 을 포함하며, 이때 아미노산 r1 은 알라닌, 아스파르트산, 루이신, 트립토판, 글리신 및 발린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 s1 은 트레오닌, 발린, 글리신 및 알라닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 t1 은 세린이고 ; 아미노산 u1 은 세린, 아스파라긴 및 트레오닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 v1 은 루이신, 페닐알라닌 및 아르기닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 w1 은 글루타민, 알라닌 및 글루탐산 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 x1 은 세린, 아르기닌 및 트레오닌 중에서 선택된 것이고 ;

상기 CDR3b 는 아미노산 서열 y1 z1 a1' b1' c1' d1' e1' f1' g1' 를 포함하며, 이때 아미노산 y1 은 글루타민, 메티오닌, 루이신 및 히스티딘 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 z1 은 글루타민 및 리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 a1' 는 세린, 트레오닌, 알라닌, 히스티딘, 티로신 및 페닐알라닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 b1' 는 티로신, 루이신, 아스파라긴 및 글리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 c1' 는 세린, 글루타민, 이소루이신 및 리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 d1' 는 트레오닌, 페닐알라닌, 티로신, 알라닌 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 e1' 는 프롤린이고 ; 아미노산 f1' 는 루이신, 페닐알라닌, 트립토판, 세린 및 아르기닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 g1' 는 트레오닌 및 세린 중에서 선택된 것이다.

[0146] 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 SEQ ID NO: 2 에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제 1 폴리펩티드 및 SEQ ID NO: 36 에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제 2 폴리펩티드를 포함한다. 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 SEQ ID NO: 4 에 개시된 상보성 결정영역(CDR)을 포함하는 제 1 폴리펩티드 및 SEQ ID NO: 38 에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제 2 폴리펩티드를 포함한다. 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 SEQ ID NO: 6 에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제 1 폴리펩티드 및 SEQ ID NO: 40 에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제 2 폴리펩티드를 포함한다. 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 SEQ ID NO: 8 에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제 1 폴리펩티드 및 SEQ ID NO: 42 에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제 2 폴리펩티드를 포함한다. 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 SEQ ID NO: 10 에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제 1 폴리펩티드 및 SEQ ID NO: 44 에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제 2 폴리펩티드를 포함한다. 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 SEQ ID NO: 12 에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제 1 폴리펩티드 및 SEQ ID NO: 46 에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제 2 폴리펩티드를 포함한다. 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 SEQ ID NO: 14 에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제 1 폴리펩티드 및 SEQ ID NO: 48 에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제 2 폴리펩티드를 포함한다. 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 SEQ ID NO: 16 에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제 1 폴리펩티드 및 SEQ ID NO: 50 에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제 2 폴리펩티드를 포함한다. 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 SEQ ID NO: 18 에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제 1 폴리펩티드 및 SEQ ID NO: 52 에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제 2 폴리

펩티드를 포함한다. 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 SEQ ID NO: 20에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 SEQ ID NO: 54에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함한다. 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 SEQ ID NO: 22에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 SEQ ID NO: 56에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함한다. 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 SEQ ID NO: 24에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 SEQ ID NO: 58에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함한다. 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 SEQ ID NO: 26에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 SEQ ID NO: 60에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함한다. 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 SEQ ID NO: 28에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 SEQ ID NO: 62에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함한다. 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 SEQ ID NO: 30에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 SEQ ID NO: 64에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함한다. 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 SEQ ID NO: 32에 개시된 상보성 결정 영역을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 SEQ ID NO: 66에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함한다. 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 SEQ ID NO: 34에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제1 폴리펩티드 및 SEQ ID NO: 68에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함한다. 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 본 명세서에 기재된 상기 식별번호 <81>에 개시된 제1 폴리펩티드와 상기 식별번호 <86>에 개시된 제2 폴리펩티드를 포함한다. 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 상기 식별번호 <82>에 개시된 제1 폴리펩티드와 상기 식별번호 <87>에 개시된 제2 폴리펩티드를 포함한다. 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 검출가능한 표지를 포함한다. 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 키메라 항체이다.

[0147] "키메라 항체"는 제1 종의 항체 가변 영역이 다른 분자, 예를 들면 제2의 다른 종의 항체 불변 영역에 융합된 항체를 지칭한다 [참조예, 미국 특허 제4,816,567호 및 Morrison 외 다수, *Proc Natl Acad Sci (US)*, 81:6851-6855 (1985)]. 특정 실시형태에서, 제1 종은 제2 종과 상이한 것일 수 있다. 특정 실시형태에서, 제1 종은 제2 종과 동일한 것일 수 있다. 특정 실시형태에서, 키메라 항체는 서열이 공지된 항-TR-2 항체 가변 영역의 일부와 매칭되도록 돌연변이유발 또는 CDR 그래프팅을 통해 제조할 수 있다. CDR 그래프팅은 일반적으로 목적하는 특이성을 가진 항체로부터 유래된 CDR을 다른 항체의 골격 영역(FR) 상으로 그래프팅하는 것을 포함한다.

[0148] 특정 실시형태에서, "다중특이성" 또는 "다기능성" 항체와는 다른 이가 항체는 일반적으로 각각의 결합 부위가 동일한 것으로 이해된다.

[0149] 잉여 항체로 인해 리간드에 결합된 수용체의 양이 적어도 약 20%, 40%, 60%, 80%, 85% 또는 그 이상 (생체 외 경쟁적 결합 분석법으로 측정) 감소되는 경우에, 항체는 수용체로의 리간드 결합을 실질적으로 저해한다.

[0150] 용어 "에피토프"는 특이 결합제가 결합할 수 있는 분자의 일부분을 지칭한다. 전형적인 에피토프는 면역글로불린 및/또는 T-세포 수용체에 특이적으로 결합할 수 있는 임의의 폴리펩티드 결정기를 포함할 수 있다. 전형적인 에피토프 결정기에는 분자의 화학적으로 활성인 표면기, 예를 들면 아미노산, 당 측쇄, 포스포릴기 또는 술포닐기 (이들로만 한정되지 않음)이 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다. 특정 실시형태에서, 에피토프 결정기는 3 차원 구조적 특성 및/또는 특이적 전하 특성을 가질 수 있다. 특정 실시형태에서, 에피토프는 항체가 결합하는 항원의 영역이다. 에피토프는 연속성 또는 비-연속성일 수 있다. 특정 실시형태에서, 에피토

프는 항체 생성에 사용된 에피토프와 3 차원적 구조면에서 유사성을 가지고 있으나, 항체 생성에 사용된 상기 에피토프에서 발견된 아미노산 잔기를 전혀 포함하지 않거나 단지 일부만을 포함하는 유사체일 수 있다.

[0151] 용어 "저해 및/또는 중화 에피토프"는 특이 결합체 결합시, 생체 내에서, 생체 외에서 및/또는 원 위치에서 생물학적 활성의 감소를 야기시키는 에피토프를 지칭한다. 특정 실시형태에서, 중화 에피토프는 표적의 생물학적 활성 영역 상에 위치하거나 또는 이와 결합 상태에 있다.

[0152] 용어 "활성화 에피토프"는 특이 결합체 결합시, 생체 내에서, 생체 외에서 및/또는 원 위치에서 생물학적 활성의 활성화 또는 유지를 가능케 하는 에피토프를 지칭한다. 특정 실시형태에서, 활성화 에피토프는 표적의 생물학적 활성 영역 상에 위치하거나 또는 이와 결합 상태에 있다.

[0153] 특정 실시형태에서, 에피토프는 Ab A, Ab B, Ab C, Ab D, Ab E, Ab F, Ab G, Ab H, Ab I, Ab J, Ab K, Ab L, Ab M, Ab N, Ab O, Ab P 및 Ab Q 중에서 선택된 적어도 1 종의 항체에 의해 특이적으로 결합된다. 특정의 이러한 실시형태에서, 상기 에피토프는 실질적으로 순수한 것이다. 특정의 이러한 실시형태에서, 상기 에피토프의 농도는 적어도 1 nM이다. 특정의 이러한 실시형태에서, 상기 에피토프의 농도는 1 nM 내지 5 nM의 범주이다. 특정의 이러한 실시형태에서, 상기 에피토프의 농도는 5 nM 내지 10 nM의 범주이다. 특정의 이러한 실시형태에서, 상기 에피토프의 농도는 10 nM 내지 15 nM의 범주이다.

[0154] 특정 실시형태에서, 항체는 Ab A, Ab B, Ab C, Ab D, Ab E, Ab F, Ab G, Ab H, Ab I, Ab J, Ab K, Ab L, Ab M, Ab N, Ab O, Ab P 및 Ab Q 중에서 선택된 적어도 1 종의 항체에 의해 특이적으로 결합되고, 실질적으로 순수한 에피토프에 특이적으로 결합한다. 특정의 이러한 실시형태에서, 상기 항체의 농도는 적어도 1 nM이다. 특정의 이러한 실시형태에서, 상기 항체의 농도는 1 nM 내지 5 nM의 범주이다. 특정의 이러한 실시형태에서, 상기 항체의 농도는 5 nM 내지 10 nM의 범주이다. 특정의 이러한 실시형태에서, 상기 항체의 농도는 10 nM 내지 15 nM의 범주이다.

[0155] 특정 실시형태에서, 항체는 성숙된 인간 TR-2의 아미노산 1-85에 특이적으로 결합하고 실질적으로 순수한 것이다. 특정의 이러한 실시형태에서, 상기 항체의 농도는 적어도 1 nM이다. 특정의 이러한 실시형태에서, 상기 항체의 농도는 1 nM 내지 5 nM의 범주이다. 특정의 이러한 실시형태에서, 상기 항체의 농도는 5 nM 내지 10 nM의 범주이다. 특정의 이러한 실시형태에서, 상기 항체의 농도는 10 nM 내지 15 nM의 범주이다.

[0156] 특정 실시형태에서, 항체는 에피토프로의 결합에 대해 Ab A, Ab B, Ab C, Ab D, Ab E, Ab F, Ab G, Ab H, Ab I, Ab J, Ab K, Ab L, Ab M, Ab N, Ab O, Ab P 및 Ab Q 중에서 선택된 적어도 1 종의 항체와 서로 결합한다. 특정의 이러한 실시형태에서, 상기 항체는 실질적으로 순수한 것이다. 특정의 이러한 실시형태에서, 상기 항체의 농도는 적어도 1 nM이다. 특정의 이러한 실시형태에서, 상기 항체의 농도는 1 nM 내지 5 nM의 범주이다. 특정의 이러한 실시형태에서, 상기 항체의 농도는 5 nM 내지 10 nM의 범주이다. 특정의 이러한 실시형태에서, 상기 항체의 농도는 10 nM 내지 15 nM의 범주이다.

[0157] 특정 실시형태에서, 항체는 성숙된 인간 TR-2의 아미노산 1-85로의 결합에 대해 Ab A, Ab B, Ab C, Ab D, Ab E, Ab F, Ab G, Ab H, Ab I, Ab J, Ab K, Ab L, Ab M, Ab N, Ab O, Ab P 및 Ab Q 중에서 선택된 적어도 1 종의 항체와 서로 결합한다. 특정의 이러한 실시형태에서, 상기 항체는 실질적으로 순수한 것이다. 특정의 이러한 실시형태에서, 상기 항체의 농도는 적어도 1 nM이다. 특정의 이러한 실시형태에서, 상기 항체의 농도는 1 nM 내지 5 nM의 범주이다. 특정의 이러한 실시형태에서, 상기 항체의 농도는 5 nM 내지 10 nM의 범주이다.

이러한 실시형태에서, 상기 항체의 농도는 5 nM 내지 10 nM의 범주이다. 시형태에서, 상기 항체의 농도는 10 nM 내지 15 nM의 범주이다.

특정의 이러한 실

[0158] 용어 "제제"는 본원에서 화학적 화합물, 화학적 화합물들의 혼합물, 생물학적 고분자 또는 생물학적 물질로부터 유래된 추출물을 나타내는데 사용한다.

[0159] 본원에서 사용된 용어 "표지"는 검출할 수 있는 임의의 분자를 지칭한다. 특정 실시형태에서, 항체는 방사선표지된 아미노산의 편입에 의해 표지할 수 있다. 특정 실시형태에서는, 마킹된 아비딘(예, 광학적 방법 또는 비색법으로 검출할 수 있는 형광 마커, 또는 효소 마커를 포함하는 스트렙타비딘)에 의해 검출할 수 있는 비오틴 성분을 항체에 부착할 수 있다. 특정 실시형태에서는, 표지를 다른 시약 내로 편입하거나 또는 부착시키고, 이를 관심 항체에 결합시킨다. 특정 실시형태에서는, 표지를 항체 내로 편입하거나 또는 부착시키고, 이를 관심 항체에 특이적으로 결합시킨다. 특정 실시형태에서, 표지 또는 마커는 또한 치료용일 수도 있다.

폴리펩티드 및 당단백질을 표지하는 다양한 방법이 본 분야에 공지되어 있어, 이를 이용할 수 있다. 특정의 일반적인 표지 분류에는 효소 표지, 형광 표지, 화학발광 표지 및 방사성 표지가 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다. 폴리펩티드에 대한 표지의 특정 예시로는 방사성 동위원소 또는 방사성 핵종(예, ³H, ¹⁴C, ¹⁵N, ³⁵S, ⁹⁰Y, ⁹⁹Tc, ¹¹¹In, ¹²⁵I, ¹³¹I), 형광 표지(예, 플루오레세인 이소티오시아네이트(FITC), 로다민 또는 란탄족 인, 피코에리트린(PE)), 효소 표지(예, 호스래디쉬 페옥시다제, β -갈락토시다제, 루시페라제, 알칼리성 포스파타제, 글루코즈 옥시다제, 글루코즈-6-포스페이트 디히드로게나제, 알코올 디히드로게나제, 말레이트 디히드로게나제, 페니실리나제, 루시페라제), 화학발광 표지, 비오티닐기 및 2차 리포터(예, 루이신 지페 쌍 서열, 2차 항체에 대한 결합 부위, 금속 결합 도메인, 애피토프 태그)에 의해 인지되는 소정의 폴리펩티드 애피토프가 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다. 특정 실시형태에서는, 입체 장애의 가능성을 감소시키고자 표지에 다양한 길이의 스페이서 암(spacer arm)을 부착시킨다.

[0160] 본원에 사용된 용어 "시료"는 생물체 또는 이전에 생물체였던 것으로부터 수득한 소정량의 물질을 포함하나, 이들로만 한정되지 않는다. 이러한 생물체에는 인간, 마우스, 원숭이, 렛트, 토끼 및 기타 동물이 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다. 상기 물질로는 혈액, 혈청, 소변, 세포, 기관, 조직, 골, 콜수, 림프절 및 피부가 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다.

[0161] 본원에 사용된 용어 "약학적 제제 또는 약물"은 환자에게 적절히 투여하였을 때, 목적하는 치료 효과를 유도해낼 수 있는 화학적 화합물 또는 조성물을 지칭한다.

[0162] 본원에 사용된 용어 "조절인자(modulator)"는 분자의 활성 또는 기능을 변화 또는 변경시키는 화합물이다. 예를 들어, 조절인자는 분자의 특정 활성 또는 기능의 정도를, 조절인자 부재시 관찰되는 활성 또는 기능의 정도에 대비하여 증가시키거나 감소시킬 수 있다. 특정 실시형태에서, 조절인자는 분자의 적어도 하나의 활성 또는 기능의 정도를 감소시키는 저해제이다. 특정의 전형적인 분자의 활성 및 기능으로는 결합 친화성, 효소 활성 및 신호 변환이 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다. 특정의 전형적인 저해제에는 단백질, 웨პ티드, 항체, 웨პ티바디, 탄수화물 및 소형 유기 분자가 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다. 전형적인 웨პ티바디에 대해서는 예를 들어, 제 WO 01/83525 호에 기재되어 있다.

[0163] 본원에 사용된 바와 같이, "실질적으로 순수한"은 목적으로 하는 종이 우세한 종로서 존재함(즉, 조성물 내 다른 개별적인 종에 비해, 물 기준으로 그 양이 풍부함)을 의미한다. 특정 실시형태에서, 실질적으로 정제된 분획은 목적으로 하는 종이 존재하는 모든 고분자 종의 적어도 약

50 % (물 기준) 를 차지하는 조성물이다. 특정 실시형태에서는, 실질적으로 순수한 조성물이 조성물 내에 존재하는 모든 고분자 종의 약 80 %, 85 %, 90 %, 95 % 또는 99 % 이상을 차지하게 된다. 특정 실시형태에서, 목적으로 하는 종은 조성물이 본질적으로 단일 고분자 종으로 이루어진 본질적 균질상태 (통상의 검출 방법으로는 조성물 내에서 오염 종을 검출할 수 없는 상태)로 정제된다.

[0164] 용어 "환자" 는 인간 및 동물 개체를 포함한다.

[0165] 특정 실시형태에 따르면, 항-TR-2 항체를 발현하는 세포주가 제공된다.

[0166] 특정 실시형태에서는, 인체 서열의 적어도 일부분과 다른 종의 서열을 포함하는 키메라 항체가 제공된다. 특정 실시형태에서, 이러한 키메라 항체는 해당 숙주의 항체 서열 없이도, 숙주 내에서 항체에 비해 저하된 면역 반응을 야기시킬 수 있다. 예를 들어, 특정 경우에는, 관심 동물을 특정 인체 질환에 대한 모델로서 사용할 수 있다. 동물 숙주 내에서 상기 질환에 미치는 항체의 효과에 대한 연구를 위해, 상이한 종으로부터 유래한 항체를 사용할 수 있다. 그러나, 특정 경우에는, 다른 종으로부터 유래된 상기한 항체가 숙주 동물 내에서 항체 자체에 대한 면역 반응을 유도하여, 이들 항체에 대한 평가를 방해할 수도 있다. 특정 실시형태에서는, 항-TR-2 항체의 아미노산 서열 부분을 숙주 동물로부터 유래된 항체 아미노산 서열로 대체함으로써, 숙주 동물의 항-항체 반응의 정도를 감소시킬 수 있다.

[0167] 특정 실시형태에서, 키메라 항체는 중쇄와 경쇄를 포함하며, 이때 경쇄와 중쇄의 가변 영역은 제 1 종으로부터 유래한 것이고, 경쇄와 중쇄의 불변 영역은 제 2 종으로부터 유래한 것이다. 특정 실시형태에서, 항체 중쇄 불변 영역은 인간 이외 다른 종의 항체 중쇄 불변 영역이다.

특정 실시형태에서, 항체 경쇄 불변 영역은 인간 이외 다른 종의 항체 경쇄 불변 영역이다. 특정 실시형태에서는, 항체 중쇄 불변 영역이 인간 항체 중쇄 불변 영역이고, 항체 중쇄 가변 영역은 인간 이외 다른 종의 항체 중쇄 가변 영역이다. 특정 실시형태에서는, 항체 경쇄 불변 영역이 인간 항체 경쇄 불변 영역이고, 항체 경쇄 가변 영역은 인간 이외 다른 종의 항체 경쇄 가변 영역이다. 전형적인 항체 불변 영역으로는 인간 항체 불변 영역, 사이노몰구스 원숭이 항체 불변 영역, 마우스 항체 불변 영역 및 토끼 항체 불변 영역이 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다. 전형적인 항체 가변 영역으로는 인간 항체 가변 영역, 마우스 항체 가변 영역, 돼지 항체 가변 영역, 기니 피그 항체 가변 영역, 사이노몰구스 원숭이 항체 가변 영역 및 토끼 항체 가변 영역이 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다. 특정 실시형태에서, 중쇄 및 경쇄 내 가변 영역의 골격 영역은 다른 항체 서열로부터 유래된 골격 영역으로 대체할 수 있다.

[0168] 특정의 전형적인 키메라 항체는 본 분야의 숙련자들에게 널리 공지된 방법에 의해 생산할 수 있다. 특정 실시형태에서는, 중쇄 가변 영역을 코드하는 제 1 종의 폴리뉴클레오티드와 중쇄 불변 영역을 코드하는 제 2 종의 폴리뉴클레오티드를 융합할 수 있다.

특정 실시형태에서는, 경쇄 가변 영역을 코드하는 제 1 종의 폴리뉴클레오티드와 경쇄 불변 영역을 코드하는 제 2 종의 폴리뉴클레오티드 서열을 융합할 수 있다. 특정 실시형태에서는, 이를 융합된 뉴클레오티드 서열을 세포 내 단일 발현 벡터 (예, 플라스미드) 또는 다중 발현 벡터 내로 도입할 수 있다.

특정 실시형태에서는, 적어도 하나의 발현 벡터를 포함하는 세포를 폴리펩티드 제조에 사용할 수 있다. 특정 실시형태에서, 이를 융합된 뉴클레오티드 서열은 세포 내 별개의 발현 벡터

또는 단일 발현 벡터 내로 도입할 수 있다. 특정 실시형태에서, 이 숙주 세포는 중쇄와 경쇄 둘다를 발현하고, 이를 결합하여 항체를 생산한다. 특정 실시형태에서는, 적어도 하나의 발현 벡터를 포함하는 세포를 항체 제조에 사용할 수 있다. 항체 생산 및 발현을 위

한 전형적인 방법은 하기에 논의된다.

- [0169] 특정 실시형태에서, 항-TR2 항체의 중쇄 및 경쇄에 대한 보존적 변형 (및 코딩 뉴클레오티드에 대한 대응 변형) 결과, 원래의 항체와 유사한 기능적 및 화학적 특성을 갖는 항체가 생산된다. 대조적으로, 특정 실시형태에서는, (a) 예를 들면 시트(sheet) 또는 나선 입체구조와 같은 치환 부위 내 문자 골격의 구조, (b) 표적 부위에서의 문자의 전하 또는 소수성, 또는 (c) 측쇄의 벌크성을 유지하는데에 미치는 영향력이 현저히 다른 중쇄 및 경쇄의 아미노산 서열에서 치환을 선택함으로써, 항-TR2 항체의 기능적 및/또는 화학적 특성에 대한 실질적인 변형을 달성할 수 있다.
- [0170] 본 분야의 숙련자들이라면 특정의 목적하는 아미노산 치환 (보존성 또는 비-보존성)을 이러한 치환이 요구되는 시점에 결정할 수 있다. 특정 실시형태에서, 아미노산 치환은 TR-2에 대한 항체의 친화성 또는 항체의 작동인자 기능을 증대시키거나 또는 감소시키는 것과 같이, 중요한 기능을 하는 항-TR-2 항체의 잔기를 동정하는데 사용할 수 있다.
- [0171] 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체의 효과는 질환의 증상 감소 정도를 측정함으로써 평가할 수 있다. 특정 실시형태에서, 문제의 질환은 병원체에 의해 발병될 수 있다. 특정 실시형태에서, 질환은 물질 (예, 발암물질)의 침입 또는 유전적 조작을 비롯한 기타 다른 방법에 의해 동물 숙주 내에서 발병될 수도 있다. 특정 실시형태에서는, 동물 숙주 내에서 한 가지 또는 그 이상의 반대 현상을 검출해 냄으로써 그 효과를 평가할 수 있다. 용어 "반대 현상"에는 항체를 제공받은 동물 숙주에는 존재하지 않는 항체를 수여받은 동물 숙주에게서 나타나는 역 반응이 포함되나, 이것으로만 한정되지 않는다. 특정 실시형태에서, 이러한 반대 현상으로는 발열, 항체에 대한 면역 반응, 염증 및/또는 동물 숙주의 사망이 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다.
- [0172] 항원에 대해 특이성을 나타내는 다양한 항체들은 다수의 방법으로 생산할 수 있다. 특정 실시형태에서는, 관심 에피토프를 함유하는 항원을 동물 숙주 (예, 마우스) 내로 도입하여 해당 에피토프에 특이성을 나타내는 항체를 생산할 수 있다. 특정 경우에 있어서, 관심 에피토프에 특이성을 나타내는 항체는 이 에피토프에 자연적으로 노출된 숙주로부터 채취한 생체 시료로부터 수득할 수 있다. 특정 경우에는, 내인성 Ig 유전자를 불활성화된 마우스 내로 인간 면역글로불린 (Ig) 콰를 도입함으로써 인간 모노클로날 항체 (Mab)를 수득할 수 있는 기회를 제공한다.
- [0173] **자생적 항체 구조**
- [0174] 자생적 항체 구조 단위는 일반적으로 사합체를 포함한다. 일반적으로 이러한 사합체 각각은 동일한 두 쌍의 폴리펩티드 연쇄로 구성되며, 각각의 쌍은 하나의 전장의 "경"쇄 (특정 실시형태에서, 약 25 kDa) 및 하나의 전장의 "중"쇄 (특정 실시형태에서, 약 50-70 kDa)를 가진다. 용어 "중쇄"는 특정 항원에 대해 특이성을 부여하기에 충분한 가변 영역 서열을 가진 임의의 폴리펩티드를 포함한다. 전장의 중쇄는 하나의 가변 영역 도메인, V_H 및 세 개의 불변 영역 도메인, C_H1 , C_H2 및 C_H3 을 포함한다. V_H 도메인은 폴리펩티드의 아미노-말단부이며, C_H3 도메인은 카르복시-말단부이다. 본원에 사용된 용어 "중쇄"는 전장의 항체 중쇄 및 이것의 단편을 포함한다.
- [0175] 용어 "경쇄"는 특정 항원에 대해 특이성을 부여하기에 충분한 가변 영역 서열을 가진 임의의 폴리펩티드를 포함한다. 전장의 경쇄는 하나의 가변 영역 도메인 V_L 및 하나의 불변 영역 도메인 C_L 을 포함한다. 중쇄와 마찬가지로, 경쇄의 가변 영역 도메인은 폴리펩티드의 아미노-말단부이다. 본원에서 사용된 용어 "경쇄"는 전장의 경쇄 및 이것의 단편을 포함한다.

[0176]

각 사슬의 아미노-말단 부분은 일반적으로 항원 인지 역할을 하는 약 100 내지 110 또는 그 이상의 아미노산으로 이루어진 가변 영역(중쇄의 V_H 및 경쇄의 V_L)을 포함한다. 각 사슬의 카르복시-말단 부분은 일반적으로 작동인자 기능 역할을 할 수 있는 불변 영역(중쇄의 C_H 도메인 및 경쇄의 C_L)을 규정한다. 항체 작동인자 기능으로는 보체의 활성화와 보체식세포작용(opsonophagocytosis)의 자극이 포함된다. 인간 경쇄는 일반적으로 κ 및 λ 경쇄로 분류된다. 중쇄는 일반적으로 μ , σ , γ , α 또는 ϵ 으로 분류되며, 이들은 각각 IgM, IgD, IgG, IgA 및 IgE와 같은 항체 아이소타입으로 규정된다. IgG는 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4를 포함하나, 이들로만 한정되지 않는 여러 서브클래스를 가진다. IgM은 IgM1 및 IgM2를 포함하나, 이들로만 한정되지 않는 서브클래스를 가진다. IgA는 IgA1 및 IgA2를 포함하나 이들로만 한정되지 않는 서브클래스로 유사하게 세분된다. 일반적으로 전장의 경쇄 및 중쇄 내에서, 불변 영역과 가변 영역은 약 12 개 또는 그 이상의 아미노산으로 이루어진 "J" 영역에 의해 연결되어 있으며, 중쇄는 또한 약 10 개 또는 그 이상의 아미노산으로 이루어진 "D" 영역을 포함하고 있다 [참조예, Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989)]. 각각의 경쇄/중쇄 쌍의 가변 영역은 일반적으로 항원 결합 부위를 형성한다.

[0177]

가변 영역은 통상, 상대적으로 보존된 골격 영역(FR)이 상보성 결정 영역 또는 CDR로도 불리는 3 개의 초가변 영역에 의해 연결된 동일한 일반적 구조를 나타낸다. 각 쌍의 중쇄 및 경쇄로부터 유래된 CDR은 골격 영역에 의해 배열되며, 특이적 에피토프로의 결합을 가능하게 할 수 있다. N-말단에서 C-말단에 이르기까지, 경쇄 및 중쇄 가변 영역은 둘다 일반적으로 도메인 FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 및 FR4를 포함한다. 각 도메인으로의 아미노산 지정은 일반적으로 면역학적 관심 단백질에 대한 카밧 서열(Kabat Sequences) [National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987 및 1991)] 또는 문헌 [Chothia & Lesk J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987) ; Chothia 외 다수, Nature 342:878-883 (1989)]에 정의되어 있는 바에 따른다.

[0178]

상기 논의된 바와 같이, 항체 단편에는 여러 유형이 있다. Fab 단편은 하나의 경쇄 및 하나의 중쇄의 C_H1 과 가변 영역으로 이루어져 있다. Fab 분자의 중쇄는 다른 중쇄 분자와 디슬피드 결합을 형성할 수가 없다. Fab' 단편은 하나의 경쇄, 및 C_H1 도메인과 C_H2 도메인 사이에 불변 영역의 부가부분을 함유하는 하나의 중쇄를 포함하고 있어서, 두 중쇄 사이에 연쇄간 디슬피드 결합을 형성함으로써 $F(ab')2$ 분자를 형성할 수 있다. Fab 단편은 분자의 중쇄 내 불변 영역이 C_H2 도메인의 단부까지 연장되어 있다는 점만을 제외하고는 $F(ab')2$ 분자와 유사하다. Fv 영역은 중쇄와 경쇄 둘다로부터 유래된 가변 영역을 포함하되, 불변 영역이 결여되어 있다. 단일-쇄 항체는 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역이 가요성 링커에 의해 연결되어 항원-결합 영역을 형성하는 단일의 폴리펩티드 연쇄를 형성하는 Fv 분자이다. 전형적인 단일 쇄 항체는 예를 들면 제 WO 88/01649 호 및 미국 특허 제 4,946,778 호와 제 5,260,203 호에 상세하게 논의되어 있다. Fc 단편은 중쇄의 C_H2 및 C_H3 도메인을 포함하고 있으며, C_H1 도메인과 C_H2 도메인 사이에 불변 영역의 부가부분을 포함하고 있어서, 두 중쇄 사이에 연쇄간 디슬피드 결합을 형성할 수 있다.

[0179]

특정 실시형태에서는, 기능성 도메인, C_H1 , C_H2 , C_H3 및 개재 서열(intervening sequence)이 셔플링되어 상이한 항체 불변 영역을 창출할 수 있다. 예를 들어, 특정 실시형태에서, 이러한 하이브리드 불변 영역은 혈청 내 반감기를 위해, 항체 사합체의 조립 및 접힘을 위해 및/또는 작동인자 기능의 향상을 위해 최적화할 수 있다. 특정 실시형태에서, 하나의 점 돌연변이를 불변 영역의 아미노산 서열 내로 도입하고, 결과된 항체를 질적 향상, 예를 들면 전술한 것들 중 하나 이상에 대해 시험함으로써 변형 항체 불변 영역을 생산할 수 있다.

[0180] 특정 실시형태에서, 하나의 아이소타입 항체는 특정 표적 분자에 대한 특이성의 소실 없이 아이소타입 스위칭에 의해 다른 아이소타입으로 전환된다. 아이소타입 스위칭 방법으로는 다른 것들 중에서도 직접 재조합 기술 [참조예, 미국 특허 제 4,816,397 호] 및 세포-세포 융합 기술 [참조예, 미국 특허 제 5,916,771 호]이 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다. 특정 실시형태에서, 항체는 전술한 기술 또는 본 분야에 공지된 다른 기술을 이용하여 특정 표적 분자에 대한 특이성의 소실 없이, IgG2로 서브클래스로부터 IgG1, IgG3 또는 IgG4 서브클래스로의 전환을 포함하나, 이들로만 한정되지 않는 것과 같이, 하나의 서브클래스로부터 다른 서브클래스로 전환시킬 수 있다.

[0181] 이특이성 또는 이기능성 항체

[0182] 이특이성 또는 이기능성 항체는 일반적으로 2 개의 상이한 중쇄/경쇄 쌍 및 2 개의 상이한 결합 부위를 가진 인공적 하이브리드 항체이다. 이특이성 항체는 하이브리도마 융합 또는 Fab' 단편의 결합을 포함하나 이들로만 한정되지 않는 다양한 방법들에 의해 생산할 수 있다 [참조예, Songsivilai & Lachmann, *Clin. Exp. Immunol.* 79:315-321 (1990), Kostelny 외 다수, *J. Immunol.* 148:1547-1553 (1992)].

[0183] 특정 항체의 제조

[0184] 특정 실시형태에서, 항체는 하이브리도마 세포주 이외에 다른 세포주에서 발현될 수 있다. 특정 실시형태에서, 키메라 항체를 비롯하여 특정 항체를 코드하는 서열을 적절한 포유동물 숙주 세포의 형질전환을 위해 사용할 수 있다. 특정 실시형태에 따라서, 예를 들어 바이러스 (또는 바이러스성 벡터)에 폴리뉴클레오티드를 팩키징하여 숙주 세포를 이 바이러스로 형질도입함을 포함하여, 숙주 세포 내로 폴리뉴클레오티드를 도입하기 위한 임의의 공지 방법에 의하거나 또는 미국 특허 제 4,399,216 호 ; 제 4,912,040 호 ; 제 4,740,461 호 ; 및 제 4,959,455 호에 예시된 바와 같이, 본 분야에 공지된 절차를 이용하여 벡터를 형질감염시킴으로써 형질전환을 수행할 수 있다.

[0185] 특정 실시형태에서, 발현 벡터는 본원에서 논의된 폴리뉴클레오티드 서열 중 임의의 것을 포함한다. 특정 실시형태에서는, 폴리펩티드 생산을 위해 내부에 함유된 폴리뉴클레오티드를 발현하기 적합한 조건에서, 상기 발현 벡터 중 임의의 것을 포함하는 세포에서 폴리펩티드를 생산함을 포함하여, 폴리펩티드를 제조하는 방법이 제공된다.

[0186] 특정 실시형태에서, 발현 벡터는 CDR1a, CDR2a 및 CDR3a 중에서 선택된 적어도 1 종의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 것으로서, 항체 경쇄와 함께 TR-2에 결합함을 특징으로 하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한 폴리뉴클레오티드를 포함한다 :

여기에서, 상기 CDR1a는 아미노산 서열 a b c d e f g h i j k l을 포함하며, 이때 아미노산 a는 글리신이고 ; 아미노산 b는 글리신, 티로신 및 페닐알라닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 c는 세린 및 트레오닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 d는 이소루이신 및 페닐알라닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 e는 세린, 트레오닌 및 아스파라긴 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 f는 세린, 아스파르트산, 티로신, 아스파라긴, 트레오닌 및 글리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 g는 글리신, 아스파르트산 및 티로신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 h는 글리신, 아스파르트산, 티로신, 아스파라긴 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 i는 티로신, 이소루이신, 히스티딘, 메티오닌 및 트립토판 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 j는 아스파라긴, 티로신, 히스티딘, 세린 및 페닐알라닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 k는 트립토판이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 l은 세린이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ;

상기 CDR2a는 아미노산 서열 m n o p q r s t u v w x y z a' b' c'를 포함하며, 이때 아미노산 m은 트립토판, 티로신, 히스티딘, 발린, 글루탐산 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 n은 메티오닌 및 이소

루이신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 o 는 아스파라긴, 티로신, 세린, 트립토판 및 히스티딘 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 p 는 프롤린, 티로신, 세린, 아르기닌, 히스티딘 및 아스파라긴 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 q 는 아스파라긴, 세린 및 아스파르트산 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 s 는 아스파르트산, 세린, 트레오닌 및 아르기닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 t 는 아스파라긴, 트레오닌, 알라닌, 이소루이신 및 티로신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 u 는 트레오닌, 티로신, 루이신, 리신, 아스파라긴 및 이소루이신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 v 는 글리신, 티로신, 아스파르트산 및 시스테인 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 w 는 티로신 및 아스파라긴 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 x 는 알라닌 및 프롤린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 y 는 글루타민, 세린 및 아스파르트산 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 z 는 리신, 루이신 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 a' 는 페닐알라닌, 리신 및 발린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 b' 는 글루타민, 세린 및 리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 c' 는 글리신이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ;

상기 CDR3a 는 아미노산 서열 d' e' f' g' h' i' j' k' l' m' n' o' p' q' r' s' t' u' v' w' 를 포함하며, 이때 아미노산 d' 는 트립토판, 아스파르트산, 글리신, 세린 및 글루탐산 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 e' 는 아스파라긴, 아스파르트산, 글리신, 아르기닌, 세린, 발린 및 루이신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 f' 는 히스티딘, 세린, 알라닌, 티로신, 프롤린, 아스파라긴, 글리신 및 트레오닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 g' 는 티로신, 세린, 알라닌, 아르기닌, 트립토판, 글리신 및 발린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 h' 는 글리신, 알라닌, 세린, 아스파라긴, 메티오닌, 티로신, 트립토판, 시스테인 및 아스파르트산 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 i' 는 세린, 트립토판, 글리신, 페닐알라닌, 아스파르트산, 티로신 및 트레오닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 j' 는 글리신, 트레오닌, 세린, 루이신, 발린, 아스파라긴, 트립토판 및 티로신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 k' 는 세린, 페닐알라닌, 아스파르트산, 트립토판, 글리신 및 티로신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 l' 는 히스티딘, 아스파르트산, 알라닌, 트립토판, 티로신, 세린, 페닐알라닌, 발린 및 글리신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 m' 는 페닐알라닌, 티로신, 글루탐산, 프롤린, 아스파르트산, 시스테인, 이소루이신 및 메티오닌 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 n' 는 아스파르트산, 페닐알라닌, 알라닌, 루이신 및 세린 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 o' 는 티로신, 루이신, 아스파르트산, 페닐알라닌, 프롤린 및 발린 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 p' 는 루이신, 아스파르트산 및 티로신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 q' 는 세린 및 티로신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 r' 는 티로신이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 s' 는 글리신 및 티로신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 t' 는 글리신 및 메티오닌 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 u' 는 메티오닌 및 아스파르트산 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 v' 는 아스파르트산 및 발린 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 w' 는 발린이거나 또는 존재하지 않음을 나타낸다.

특정 실시형태

에서는, 폴리펩티드 생산을 위해 내부에 함유된 폴리뉴클레오티드를 발현하기 적합한 조건에서, 상기 발현 벡터를 포함하는 세포에서 폴리펩티드를 생산함을 포함하여, 폴리펩티드를 제조하는 방법이 제공된다.

[0187] 특정 실시형태에서, 발현 벡터는 CDR1b, CDR2b 및 CDR3b 중에서 선택된 적어도 1 종의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 것으로서, 항체 중쇄와 함께 TR-2 에 결합함을 특징으로 하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한 폴리뉴클레오티드를 포함한다 :

여기에서, 상기 CDR1b 는 아미노산 서열 a1 b1 c1 d1 e1 f1 g1 h1 i1 j1 k1 l1 m1 n1 o1 p1 q1 을 포함하며, 이때 아미노산 a1 은 아르기닌 및 리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 b1 은 트레오닌, 알라닌 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 c1 은 세린이고 ; 아미노산 d1 은 글루타민이고 ; 아미노산 e1 은 세린 및 글리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 f1 은 이소루이신, 루이신 및 발린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 g1 은 세린, 루이신 및 아르기닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 h1 은 트레오닌, 세린, 이소루이신, 아스파라긴, 아르기닌, 히스티딘 및 티로신 중에서 선택된 것이

고 ; 아미노산 i1 은 티로신, 아르기닌, 트립토판, 아스파르트산 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 j1 은 루이신, 이소루이신, 아스파라긴, 티로신 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 k1 은 아스파라긴, 글리신, 발린, 알라닌 및 루이신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 l1 은 티로신, 알라닌 및 아스파라긴 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 m1 은 아스파라긴 및 리신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 n1 은 티로신, 아스파라긴 및 이소루이신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 o1 은 루이신 및 티로신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 p1 은 아스파르트산 및 루이신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 q1 은 발린, 알라닌 및 트레오닌 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ;

상기 CDR2b 는 아미노산 서열 r1 s1 t1 u1 v1 w1 x1 을 포함하며, 이때 아미노산 r1 은 알라닌, 아스파르트산, 루이신, 트립토판, 글리신 및 발린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 s1 은 트레오닌, 발린, 글리신 및 알라닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 t1 은 세린이고 ; 아미노산 u1 은 세린, 아스파라긴 및 트레오닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 v1 은 루이신, 페닐알라닌 및 아르기닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 w1 은 글루타민, 알라닌 및 글루탐산 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 x1 은 세린, 아르기닌 및 트레오닌 중에서 선택된 것이고 ;

상기 CDR3b 는 아미노산 서열 y1 z1 a1' b1' c1' d1' e1' f1' g1' 를 포함하며, 이때 아미노산 y1 은 글루타민, 메티오닌, 루이신 및 히스티딘 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 z1 은 글루타민 및 리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 a1' 는 세린, 트레오닌, 알라닌, 히스티딘, 티로신 및 페닐알라닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 b1' 는 티로신, 루이신, 아스파라긴 및 글리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 c1' 는 세린, 글루타민, 이소루이신 및 리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 d1' 는 트레오닌, 페닐알라닌, 티로신, 알라닌 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 e1' 는 프롤린이고 ; 아미노산 f1' 는 루이신, 페닐알라닌, 트립토판, 세린 및 아르기닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 g1' 는 트레오닌 및 세린 중에서 선택된 것이다.

특정 실시형태에서는, 폴리펩티드 생산을 위해 내부에 함유된 폴리뉴클레오티드를 발현하기 적합한 조건에서, 상기 발현 벡터를 포함하는 세포에서 폴리펩티드를 생산함을 포함하여, 폴리펩티드를 제조하는 방법이 제공된다. 특정 실시형태에서는, 상기 발현 벡터 중 적어도 하나를 포함하는 세포가 제공된다. 특정 실시형태에서는, 폴리펩티드 생산을 위해 내부에 함유된 폴리뉴클레오티드를 발현하기 적합한 조건에서, 상기 발현 벡터를 포함하는 세포에서 폴리펩티드를 생산함을 포함하여, 폴리펩티드를 제조하는 방법이 제공된다.

[0188] 특정 실시형태에서, 발현 벡터는 항-TR-2 항체 중쇄를 발현한다. 특정 실시형태에서, 발현 벡터는 항-TR-2 항체 경쇄를 발현한다. 특정 실시형태에서, 발현 벡터는 항-TR-2 항체 중쇄와 항-TR-2 항체 경쇄 둘다를 발현한다. 특정 실시형태에서는, 항체 생산을 위해 내부에 함유된 폴리뉴클레오티드를 발현하기 적합한 조건에서, 본원에 기술된 발현 벡터 중 적어도 하나를 포함하는 세포에서 항체를 생산함을 포함하여, 항-TR-2 항체를 제조하는 방법이 제공된다.

[0189] 특정 실시형태에서, 사용된 형질감염 절차는 형질전환하고자 하는 숙주에 따라 결정된다. 이 종의 폴리뉴클레오티드를 포유동물의 세포 내로 도입하는 특정 방법은 본 분야에서 공지되어 있으며, 이러한 것으로는 텍스트란-매개 형질감염, 인산 칼슘 침전, 폴리브렌 매개 형질감염, 원형질 용합, 전기천공, 리포좀 내 폴리뉴클레오티드(들)의 캡슐화 및 핵 내로의 DNA 직접 미량주사가 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다.

[0190] 발현용 숙주로서 이용가능한 특정 포유동물의 세포주는 본 분야에서 공지되어 있으며, 이러한 것으로는 차이니즈 햄스터 난소 (CHO) 세포, E5 세포, HeLa 세포, 베이비 햄스터 신장 (BHK) 세포, 원숭이 신장 세포 (COS), 인간 간세포성의 암종 세포 (예, Hep G2), NS0 세포, SP20 세포, Per C6 세포, 293 세포 및 기타 다수의 세포주를 포함하되, 이들로만 한정되지 않는, ATCC (American Type Culture

Collection)로부터 입수 가능한 다수의 불사화 세포주가 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다. 특정 실시형태에서는, 높은 발현 수준을 지니고 있어 구성적 항원 결합 특성을 가진 항체를 생산하는 세포주에 대한 결정을 통해 세포주 선택을 시행할 수 있다.

[0191] 특정 실시형태에서, 숙주 세포 내로 형질감염될 수 있는 벡터는 항-TR-2 항체를 코드하는 폴리뉴클레오티드로 작동가능하게 결합된 조절 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 조절 서열은 결합된 폴리뉴클레오티드의 발현을 촉진하고, 그 결과, 상기 결합된 폴리뉴클레오티드에 의해 코딩된 폴리펩티드를 생산한다. 특정 실시형태에서, 상기 벡터는 숙주 세포 내에서 염색체-비의존적 복제를 가능하게 하는 폴리뉴클레오티드 서열을 또한 포함한다. 전형적인 벡터로는 플라스미드 (예, BlueScript, puc, 등), 코스미드 및 YACS 가 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다.

[0192] 특정 항체 용도

[0193] 특정 실시형태에 따르면, 시료 내 특정 항원의 검출에 항체가 유용하다. 특정 실시형태에서, 항체는 단백질을 생산하는 세포 또는 조직의 동정을 가능하게 한다. 예를 들어, 특정 실시형태에서는, 항-TR-2 항체를 사용하여 시료 내 TR-2의 존재를 검출할 수 있다. 특정 실시형태에서, 시료 내 항-TR-2 항체의 존재 또는 부재를 검출하는 방법은 (a) 항-TR-2 항체와 시료를 혼합하고 ; (b) 항원에 결합된 항체를 미결합 항체로부터 분리해내며 ; (c) 항원에 결합된 항체의 존재 또는 부재를 검출하는 것을 포함한다.

[0194] 항체를 사용하여 항원의 존재 또는 부재를 검출하는 분석법으로는 ELISA 및 웨스턴 블로트가 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다. 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 표지될 수 있다. 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 항-TR-2 항체에 결합하는 표지된 항체에 의해 검출할 수 있다. 특정 실시형태에서는, 시료 내 TR-2의 존재 또는 부재를 검출하기 위한 용도의 키트가 제공된다. 특정 실시형태에서, 이 키트는 항-TR-2 항체 및 항체 검출용 시약을 포함한다.

[0195] 특정 실시형태에서, 항체는 단백질과 같은 그러나 이것으로만 한정되는 것은 아닌 화학적 성분을 실질적으로 분리하는데 사용할 수 있다. 특정 실시형태에서는, 항체를 고정시키는데 사용된 지지물질인 "기질"에 항체를 부착한다. 이러한 기질에는 튜브, 플레이트 (즉, 다중-웰 플레이트), 마이크로비드 같은 비드, 필터, 볼 및 멤브레인이 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다. 특정 실시형태에서, 기질은 폴리카보네이트 수지, 실리콘 수지 또는 나일론 수지와 같은 그러나 이것으로만 한정되는 것은 아닌 수-불용성 소재로 만든 것일 수 있다. 친화성 크로마토그래피에 사용하기 위한 전형적인 기질에는 셀룰로즈, 아가로즈, 폴리아크릴아미드, 벡스트란, 폴리스티렌, 폴리비닐 알코올 및 다공성 실리카가 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다. 세파로즈 2B, 세파로즈 4B, 세파로즈 6B 및 기타 세파로즈 형태 (Pharmacia) ; 바이오-겔 (및 바이오겔 A, P 또는 CM 과 같은 다양한 바이오-겔 형태), 셀렉스 (셀렉스 AE 또는 셀렉스-CM 과 같은 다양한 셀렉스 형태), 크로마겔 A, 크로마겔 P 및 엔자픽스 (Wako Chemical Indus.)를 포함하나, 이들로만 한정되지 않는 다수의 시판용 크로마토그래피 기질이 있다. 항체 친화성 컬럼의 사용에 관한 사항은 본 분야의 숙련자들에게 공지되어 있다. 특정 실시형태에서, TR-2를 분리하는 방법은 (a) 항-TR-2 항체를 기질에 부착시키고 ; (b) TR-2를 함유한 시료를 상기 (a)의 항체에 노출시키며 ; (c) TR-2를 분리해내는 것을 포함한다. 특정 실시형태에서는, TR-2를 분리하기 위한 용도의 키트가 제공된다. 특정 실시형태에서, 이 키트는 기질에 부착된 항-TR-2 항체 및 TR-2 분리용 시약을 포함한다.

[0196] 본원에서 사용된 용어 "친화성 크로마토그래피"는 항원과 항체, 효소와 기질 또는 수용체와 리간드 같이 짹을 이루는 물질 간의 상호작용 (예, 친화성)을 이용함으로써, 시료 내 관심 물질을 분리해내거나 또는 정제하는 방법을 의미한다.

[0197]

특정 실시형태에서, 특정 단백질에 결합하여 기타 결합 화합물과의 상호작용을 차단하는 항체는 치료 용도를 가질 수 있다. 본 분야에서, 항-TR-2 항체의 질환 또는 증상 치료에 대한 용도를 논의함에 있어서, 이러한 용도로는 항-TR-2 항체 자체의 용도 ; 항-TR-2 항체를 포함하는 조성물의 용도 ; 및/또는 항-TR-2 항체 및 1 종 또는 그 이상의 부가적 활성 성분을 포함하는 병합 요법의 용도가 포함될 수 있다. 항-TR-2 항체를 사용하여 질환 또는 증상을 치료함에 있어서, 이러한 치료는 질환 또는 증상의 예방을 포함할 수도 또는 포함하지 않을 수도 있다. 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 TR-2 수용체와 해당 리간드, TRAIL 의 상호작용을 차단할 수 있다. 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 TR-2 수용체를 활성화시킬 수 있다. 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 TR-2 수용체를 구조적으로 활성화시킬 수 있다. TR-2 는 세포사멸과 관련이 있기 때문에, 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 세포 사멸 또는 세포 사멸의 예방이 요구되는 질환의 치료에서 치료적 용도를 가질 수 있다. 이러한 질환으로는 TR-2 를 발현하는 임의 조직과 관련된 암, 염증 및 바이러스성 감염이 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다.

[0198]

특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 단독으로 투여한다. 적어도 1 종의 다른 치료제 투여 이전에 투여한다. 적어도 1 종의 다른 치료제 투여와 동시에 투여한다. 적어도 1 종의 다른 치료제 투여 이후에 투여한다. 다른 암 치료제가 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다. 및 화학요법이 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다.

특정 실시형태에서는, 항-TR-2 항체를 특정 실시형태에서는, 항-TR-2 항체를 특정 실시형태에서는, 항-TR-2 항체를 전형적인 치료제에는 적어도 1 종의 다른 암 치료제로는 방사선 요법

[0199]

특정 실시형태에서는, 항-TR-2 항체 약학적 조성물을 병합 요법으로, 즉 다른 약제와 병용 투여할 수 있다. 특정 실시형태에서, 병합 요법은 적어도 1 종의 항-혈관형성제와 병용하여 항-TR-2 항체를 포함한다. 전형적인 약제로는 생체 외에서 합성방식으로 제조된 화학 조성물, 항체, 항원 결합 영역, 방사성 핵종, 및 이들의 복합물 및 콘쥬게이트가 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다.

특정 실시형태에서, 약제는 작용물질, 길항물질, 알로스테릭 조절인자 또는 독소로서 작용할 수도 있다. 특정 실시형태에서, 약제는 해당 표적 (예, 수용체 또는 효소 활성화 또는 저해)을 저해하거나 또는 자극함으로써 세포 사멸을 촉진시키거나 또는 세포 성장을 저지하도록 작용할 수 있다.

[0200]

전형적인 화학요법 치료제는 다음 물질들을 포함하되, 이들로만 한정되지 않는 알킬화제를 포함하지만, 이것으로만 한정되지 않는 항-종양제가 포함되나, 이것으로만 한정되지 않는다 : 메클로르에타민, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란 및 클로람부실을 포함하나 이들로만 한정되지 않는 질소 머스터드류 ; 카르무스틴 BCNU, 로무스틴, CCNU 및 세무스틴, 메틸-CCNU 를 포함하나 이들로만 한정되지 않는 니트로소우레이류 ; Temodal™, 테모졸아미드 ; 트리에틸렌멜라민 (TEM), 트리에틸렌, 티오포스포르아미드, 티오텐파, 헥사메틸멜라민 (HMM) 및 알트레타민을 포함하나 이들로만 한정되지 않는 에틸렌이민류/메틸멜라민 ; 부술판을 포함하나 이것으로만 한정되지 않는 알킬 술포네이트류 ; 다카르바진 (DTIC)을 포함하나 이들로만 한정되지 않는 트리아진류 ; 메토트렉세이트 및 트리메트렉세이트 같은 엽산 유사체류를 포함하나 이들로만 한정되지 않는 항대사물질류 ; 5-플루오로우라실 (5FU), 플루오로데옥시우리딘, 쟈시타빈, 시토신 아라비노사이드 (AraC, 시타라빈), 5-아자시티딘 및 2,2'-디플루오로데옥시시티딘을 포함하나 이들로만 한정되지 않는 피리미딘 유사체류 ; 6-미캅토퓨린, 6-티오구아닌, 아자티오프린, 2'-데옥시코포르마이신 (펜토스타틴), 에리트로히드록시노닐아데닌 (EHNA), 플루다라빈 포스페이트, 클라드리빈 및 2-클로로데옥시아데노신 (2-CdA)을 포함하나 이들로만 한정되지 않는 퓨린 유사체류 ; 파클리탁셀 같은 항유사분열 약물류를 포함하나 이들로만 한정되지 않는 천연 산물류 ; 빈블라스틴 (VLB), 빈크리스틴 및 비노렐빈을 포함하나 이들로만 한정되지 않는 빈카 알칼로이드류 ; 탁소테레 ; 에스트라무스틴 및 에스트라무스틴 포스페이트 ; 에토포시드 및 테니포시드를 포함하나 이들로만 한정되지 않는 피포도필로톡신류 ; 악티노마이신 D, 다우노마이신, 루비도마이신, 독소루비신, 마이토크산트론, 이다루비신, 블레오마이신스, 플리카마이신, 미트라마이신, 마이토마이신 C 및 악티노마이

신을 포함하나 이들로만 한정되지 않는 항생제류 ; L-아스파라지나제를 포함하나 이것으로만 한정되지 않는 효소류 ; 인터페론-알파, IL-2, G-CSF 및 GM-CSF 를 포함하나 이들로만 한정되지 않는 생체 반응 조절물질류 ; 시스플라틴 및 카보플라틴 같은 플래티늄 배위결합 복합체류를 포함하나 이들로만 한정되지 않는 잡제류 (miscellaneous agents) ; 마이토크산트론을 포함하나 이것으로만 한정되지 않는 안트라세네디온류 ; 히드록시우레아를 포함하나 이들로만 한정되지 않는 치환 우레아류 ; N-메틸히드라진 (MIH) 및 프로카르바진을 포함하나 이들로만 한정되지 않는 메틸히드라진 유도체류 ; 마이토테인 (o,p'-DDD) 및 아미노글루테티미드를 포함하나 이들로만 한정되지 않는 부신피질 억제제류 ; 프레드니손 및 등가물 같은 부신피질스테로이드 길항물질류, 텍사메타손 및 아미노글루테티미드를 포함하나 이들로만 한정되지 않는 호르몬류 및 길항물질류 ; GemzarTM, 쟈시타빈 ; 히드록시프로게스테론 카프로에이트, 메드록시프로게스테론 아세테이트 및 메제스트롤 아세테이트를 포함하나 이들로만 한정되지 않는 프로제스틴 ; 디에틸스틸베스트롤 및 에티닐 에스트라디올 등가물을 포함하나 이들로만 한정되지 않는 에스트로겐 ; 타목시펜을 포함하나 이것으로만 한정되지 않는 항에스트로겐 ; 테스토스테론 프로페오네이트 및 플루옥시메스테론/등가물을 포함하나 이들로만 한정되지 않는 안드로겐류 ; 플루타미드, 성선자극호르몬-방출 호르몬 유사체 및 류프롤리드를 포함하나 이들로만 한정되지 않는 항안드로겐류 ; 및 플루타미드를 포함하나 이들로만 한정되지 않는 비-스테로이드성 항안드로겐류.

[0201]

항-TR-2 항체와 함께 투여가능한 전형적인 암 요법에는 표적 요법이 포함되나, 이것으로만 한정되지 않는다. 표적 요법의 일례로는 치료용 항체를 사용하는 것이 포함되나, 이것으로만 한정되지 않는다. 전형적인 치료용 항체에는 마우스 항체, 마우스-인간 키메라 항체, CDR-그래프팅된 항체, 인간화 항체, 인간 항체, 및 항체 라이브러리 스크리닝 결과 선별된 것을 포함하나 이것으로만 한정되지 않는 합성 항체가 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다. 전형적인 항체에는 종양 세포 상에 존재하는 세포 표면 단백질 Her2, CDC20, CDC33, 뮤신(mucin)-유사 당단백질 및 상피 성장 인자 수용체 (EGFr)에 결합하고, 이러한 단백질을 제시하는 종양 세포에 세포증식억제성 및/또는 세포독성 효과를 임의로 유도해내는 것이 포함되나, 이것으로만 한정되지 않는다. 전형적인 항체에는 다음과 같은 것들이 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다 : 유방암 및 기타 형태의 암 치료용으로 사용가능한 HERCEPTINTTM, 트라스투주맙; 비-호지킨 림프종 및 기타 형태의 암 치료용으로 사용가능한 RITUXANTTM, 리툭시맙, ZEVALINTTM, 이브리투모맙 티우크세탄 및 LYMPHOCIDETM, 에프라투주맙 ; 만성 골수성 백혈병 및 위장관 기질적 종양 치료용으로 사용가능한 GLEEVECTTM, 이마티닙 메실레이트 ; 및 비-호지킨 림프종 치료용으로 사용가능한 BEXXARTTM, 요오딘 131 토시투모랩. 특정의 전형적인 항체에는 또한 다음과 같은 것들이 포함된다 : ERBITUXTM ; IMC-C225 ; IressaTM ; 계피티닙 ; TARCEVATM, 에르티노립 ; KDR (키나제 도메인 수용체) 저해제 ; 항 VEGF 항체 및 길항물질 (예, AvastinTM 및 VEGF-TRAP) ; 항 VEGF 수용체 항체 및 항원 결합 영역 ; 항-Ang-1 및 Ang-2 항체 및 항원 결합 영역 ; Tie-2, 및 기타 Ang-1 및 Ang-2 수용체에 대한 항체 ; Tie-2 리간드 ; Tie-2 키나제 저해제에 대한 항체 ; 및 Campath[®], 알렘투주맙. 특정 실시형태에서, 암 치료제는 종양 세포 내에서 세포사멸을 선택적으로 유도해내는 기타 다른 폴리펩티드이며, 이러한 것으로는 TRAIL 같은 TNF-관련 폴리펩티드가 포함되나, 이것으로만 한정되지 않는다.

[0202]

특정 실시형태에서, 인슐린-유사 성장 인자-1 수용체 ("IGF-1R")로의 리간드 IGF-1 및/또는 IGF-2의 결합을 길항작용하여 IGF-1R 발현 세포의 세포사멸을 촉진하는 특이 결합제 (항-IGF-R1 항체가 포함되나 이것으로만 한정되지 않음)는 TRAIL-R2 를 발현하는 세포의 세포사멸을 길항작용함으로써 이를 촉진하는 특이 결합제 (TRAIL 및 항-TR-2 항체가 포함되나 이들로만 한정되지 않음)와 병용하여 제형화되거나 또는 투여된다. 전형적인 항-IGF-1R 항체는 본 분야에 공지되어 있으며, 예를 들면 어떠한 목적에 대해서도 본원에서 참고로 인용된 문헌인, 2005년 12월 25일자 제출된 제 WO 2006/069202 호에 개시되어 있다.

[0203]

특정 실시형태에서, 암 치료제는 혈관형성을 감소시키는 항-혈관형성제이다. 특정의 상기한 항-혈관형성제로는 다음과 같은 것들이 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다 : ERBITUXTM, IMC-C225 ; KDR (키나제 도메인 수용체) 저해제 (예, 키나제 도메인 수용체에 특이적으로 결합하는 항체 및 항원

결합 영역) ; AVASTIN™ 또는 VEGF-TRAP™ 같은 항-VEGF 제제 (예, VEGF에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 영역, 또는 가용성 VEGF 수용체 또는 이의 리간드 결합 영역) ; 항-VEGF 수용체 제제 (예, 이에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 영역) ; ABX-EGF, 패니투무맙, IRESSA™, 게피티닙, TARCEVA™, 에르로티닙 같은 EGFR 저해성 제제 (예, 이에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 영역) ; 항-Ang-1 및 항-Ang-2 제제 (예, 이것에 또는 이의 수용체, 예를 들면 Tie-2/TEK에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 영역) ; 및 항-Tie-2-키나제 저해성 제제 (예, 이에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 영역). 특정 실시형태에서, 약학적 조성물은 또한 간세포 성장 인자 (HGF, 산란 인자로도 공지됨)의 길항물질 및 이의 수용체 "c-met"에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 영역과 같이, 성장 인자에 특이적으로 결합하여 이 성장 인자의 활성을 저해하는 1종 또는 그 이상의 제제 (예, 항체, 항체, 항원 결합 영역 또는 가용성 수용체)를 포함할 수도 있다.

[0204] 전형적인 항-혈관형성제에는 다음과 같은 것들이 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다 : 캠패스, IL-8, B-FGF, Tek 길항물질 [미국 특허 출원 공개 제 2003/0162712 호 ; 미국 특허 제 6,413,932 호] ; 항-TWEAK 제제 (예, 특이적 결합 항체 및 항원 결합 영역, 또는 가용성 TWEAK 수용체 길항물질) [참조 예, Wiley, 미국 특허 제 6,727,225 호] ; 해당 리간드에의 인테그린 결합을 길항작용하는 ADAM 디스인테그린 도메인 [Fanslow 외 다수, 미국 특허 출원 공개 제 2002/0042368 호] ; 특이적 결합 항-eph 수용체 및/또는 항-에프린 항체 또는 항원 결합 영역 [미국 특허 제 5,981,245 호 ; 제 5,728,813 호 ; 제 5,969,110 호 ; 제 6,596,852 호 ; 제 6,232,447 호 ; 제 6,057,124 호 및 이들의 관련 특허] ; 항-PDGF-BB 길항물질 (예, 특이적 결합 항체 또는 항원 결합 영역) 뿐만 아니라 PDGF-BB 리간드에 특이적으로 결합하는 항체 및 항원 결합 영역, 및 PDGFR 키나제 저해제 (예, 이에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 영역).

[0205] 전형적인 항-혈관형성제/항-종양제에는 다음과 같은 것들이 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다 : SF-7784 (Pfizer, 미국) ; 실렌지티드 (Merck KgaA, 독일, EPO 770622) ; 폐갑타닙 옥타소듐 (Gilead Sciences, 미국) ; 알파스타틴 (BioActa, 영국) ; M-PGA (Celgene, 미국, 미국 특허 제 5,712,291 호) ; 일로마스탯 (Arriva, 미국, 미국 특허 제 5,892,112 호) ; 에막사닙 (Pfizer, 미국, 미국 특허 제 5,792,783 호) ; 바탈라닙 (Novartis, 스위스) ; 2-메톡시에스트라디올 (EntreMed, 미국) ; TLC ELL-12 (Elan, 아일랜드) ; 아네코르 테이브 아세테이트 (Alcon, 미국) ; 알파-D148 Mab (Amgen, 미국) ; CEP-7055 (Cephalon, 미국) ; 항-Vn Mab (Cruce11, 네덜란드) ; DAC:항혈관형성제 (ConjuChem, 캐나다) ; 안지오시딘 (InKine Pharmaceutical, 미국) ; KM-2550 (Kyowa Hakko, 일본) ; SU-0879 (Pfizer, 미국) ; CGP-79787 (Novartis, 스위스, EP 970070) ; ARGENT 테크놀로지 (Ariad, 미국) ; YIGSR-스트렐스 (Johnson & Johnson, 미국) ; 피브리노겐-E 단편 (BioActa, 영국) ; 혈관형성 저해제 (Trigen, 영국) ; TBC-1635 (Encysive Pharmaceuticals, 미국) ; SC-236 (Pfizer, 미국) ; ABT-567 (Abbott, 미국) ; 메타스타틴 (EntreMed, 미국) ; 혈관형성 저해제 (Tripep, 스웨덴) ; 매스핀 (Sosei, 일본) ; 2-메톡시에스트라디올 (Oncology Sciences Corporation, 미국) ; ER-68203-00 (IVAX, 미국) ; 베네핀 (Lane Labs, 미국) ; Tz-93 (Tsumura, 일본) ; TAN-1120 (Takeda, 일본) ; FR-111142 (Fujisawa, 일본, JP 02233610) ; 혈소판 인자 4 (RepliGen, 미국, EP 407122) ; 혈관 상피 성장 인자 길항물질 (Borean, 덴마크) ; 템시롤리무스 (CCI-779) (University of South Carolina, 미국) ; 베바시주맙 (p1NN) (Genentech, 미국) ; 혈관형성 저해제 (SUGEN, 미국) ; XL 784 (Exelixis, 미국) ; XL 647 (Exelixis, 미국) ; Mab, 알파5베타3 인테그린, 비탁신 및 제 2 세대 비탁신 (Applied Molecular Evolution, 미국 및 MedImmune, 미국) ; Retinostat® 유전자 요법 (Oxford BioMedica, 영국) ; 엔자스타우린 하이드로클로라이드 (USAN) (Lilly, 미국) ; CEP 7055 (Cephalon, 미국 및 Sanofi-Synthelabo, 프랑스) ; BC 1 (Genoa Institute of Cancer Research, 이탈리아) ; 혈관형성 저해제 (Alchemia, 오스트레일리아) ; VEGF 길항물질 (Regeneron, 미국) ; rBPI 21 및 BPI-유도된 항혈관형성제 (XOMA, 미국) ; PI 88 (Progen, 오스트레일리아) ; 실렌지티드 (pINN) (Merck KgaA, 독일 ; Munich Technical University, 독일 ; Scripps Clinic and Research Foundation, 미국) ; 세톡시맙 (INN) (Aventis, 프랑스) ; AVE 8062 (Ajinomoto, 일본) ; AS 1404 (Cancer Research Laboratory, 뉴질랜드) ; SG 292 (Telios, 미국) ; 엔도스타틴 (Boston Children's Hospital, 미국) ; 2-메톡시에스트라디올 (Boston Children's Hospital, 미국) ; ZD 6474 (AstraZeneca, 영국) ; ZD 6126 (Angiogene Pharmaceuticals, 영국) ; PPI 2458 (Praecis, 미국) ; AZD 9935 (AstraZeneca, 영국)

; AZD 2171 (AstraZeneca, 영국) ; 바탈라닙 (pINN) (Novartis, 스위스 및 Schering AG, 독일) ; 조직 인자 경로 저해제 (EntraMed, 미국) ; 페갑타닙 (Pinn) (Gilead Sciences, 미국) ; 크산토르히졸 (연세대학교, 대한민국) ; 백신, 유전자-기초, VEGF-2 (Scripps Clinic and Research Foundation, 미국) ; SPV5.2 (Supratek, 캐나다) ; SDX 103 (University of California at San Diego, 미국) ; PX 478 (Pro1X, 미국) ; 메타스타틴 (EntreMed, 미국) ; 트로포닌 I (Harvard University, 미국) ; SU 6668 (SUGEN, 미국) ; OXI 4503 (OXiGENE, 미국) ; o-구아니딘 (Dimensional Pharmaceuticals, 미국) ; 모투포라민 C (British Columbia University, 캐나다) ; CDP 791 (Celltech Group, 영국) ; 아티프리모드 (pINN) (GlaxoSmithKline, 영국) ; E 7820 (Eisai, 일본) ; CYC 381 (Harvard University, 미국) ; AE 941 (Aeterna, 캐나다) ; FGF2 암 백신 (EntreMed, 미국) ; 유로키나제 플라스미노겐 활성제 저해제 (Dendreon, 미국) ; 오글루파니드 (pINN) (Melmotte, 미국) ; HIF-1 알파 저해제 (Xenova, 영국) ; CEP 5214 (Cephalon, 미국) ; BAY RES 2622 (Bayer, 독일) ; 안지오시딘 (InKine, 미국) ; A6 (Angstrom, 미국) ; KR 31372 (한국 화학 연구원, 대한민국) ; GW 2286 (GlaxoSmithKline, 영국) ; EHT 0101 (ExonHit, 프랑스) ; CP 868596 (Pfizer, 미국) ; CP 564959 (OSI, 미국) ; CP 547632 (Pfizer, 미국) ; 786034 (GlaxoSmithKline, 영국) ; KRN 633 (Kirin Brewery, 일본) ; 약물 전달 시스템, 안구 내, 2-메톡시에스트라디올 (EntreMed, 미국) ; 안지넥스 (Maastricht University, 네덜란드 및 Minnesota University, 미국) ; ABT 510 (Abbott, 미국) ; AAL 993 (Novartis, 스위스) ; VEGI (ProteomTech, 미국) ; 종양 의사 인자-알파 저해제 (National Institute on Aging, 미국) ; SU 11248 (Pfizer, 미국 및 SUGEN 미국) ; ABT 518 (Abbott, 미국) ; YH16 (Yantai Rongchang, 중국) ; S-3APG (Boston Childrens Hospital, 미국 및 EntreMed, 미국) ; Mab, KDR (ImClone Systems, 미국) ; Mab, 알파5 베타1 (Protein Design, 미국) ; KDR 키나제 저해제 (Celltech Group, 영국 및 Johnson & Johnson, 미국) ; GFB 116 (South Florida University, 미국 및 Yale University, 미국) ; CS 706 (Sankyo, 일본) ; 콤브레타스타틴 A4 전구약물 (Arizona State University, 미국) ; 콘드로이티나제 AC (IBEX, 캐나다) ; BAY RES 2690 (Bayer, 독일) ; AGM 1470 (Harvard University, 미국, Takeda, 일본 및 TAP, 미국) ; AG 13925 (Agouron, 미국) ; 테트라티오몰리브레이트 (University of Michigan, 미국) ; GCS 100 (Wayne State University, 미국) ; CV 247 (Ivy Medical, 영국) ; CKD 732 (종근당, 대한민국) ; Mab, 혈관 상피 성장 인자 (Xenova, 영국) ; 이르소글라린 (INN) (Nippon Shinyaku, 일본) ; RG 13577 (Aventis, 프랑스) ; WX 360 (Wilex, 독일) ; 스쿠알라민 (pINN) (Genaera, 미국) ; RPI 4610 (Sirna, 미국) ; 갈락토 푸칸 숀페이트 (Marinova, 오스트레일리아) ; 헤파라나제 저해제 (InSight, 이스라엘) ; KL 3106 (코오롱, 대한민국) ; 호노키올 (Emory University, 미국) ; ZK CDK (Schering AG, 독일) ; ZK 안지오 (Schering AG, 독일) ; ZK 229561 (Novartis, 스위스 및 Schering AG, 독일) ; XMP 300 (XOMA, 미국) ; VGA 1102 (Taisho, 일본) ; VEGF 수용체 조절인자 (Pharmacopeia, 미국) ; VE-카드헤린-2 길항물질 (ImClone Systems, 미국) ; 바소스타틴 (National Institutes of Health, 미국) ; 백신, Flk-1 (ImClone Systems, 미국) ; TZ 93 (Tsumura, 일본) ; 툼스타틴 (Beth Israel Hospital, 미국) ; 절단형 가용성 FLT 1 (혈관 상피 성장 인자 수용체 1) (Merck & Co, 미국) ; Tie-2 리간드 (Regeneron, 미국) ; 및 트롬보스폰딘 1 저해제 (Allegheny Health, Education and Research Foundation, 미국).

[0206]

특정 암 치료제로는 다음과 같은 것들이 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다 : 탈리도미드 및 탈리도미드 유사체 (N-(2,6-디옥소-3-페페리딜)프탈이미드) ; 테코갈란 소듐 (황산화된 다당류 패티도글리칸) ; Velcade® ; 보르테조닙 ; TAN 1120 (8-아세틸-7,8,9,10-테트라히드로-6,8,11-트리히드록시-1-메톡시-10-[[옥타히드로-5-히드록시-2-(2-히드록시프로필)-4,10-디메틸파라노[3,4-d]-1,3,6-디옥사조신-8-일]옥시]-5,12-나프타센디온) ; 수라디스타 (7,7'-[카르보닐비스[이미노(1-메틸-1H-페롤-4,2-디일)카르보닐이미노(1-메틸-1H-페롤-4,2-디일)카르보닐이미노]]비스-1,3-나프탈렌디술폰산 테트라소듐 염) ; SU 302 ; SU 301 ; SU 1498 ((E)-2-시아노-3-[4-히드록시-3,5-비스(1-메틸에틸)페닐]-N-(3-페닐프로필)-2-프로펜아미드) ; SU 1433 (4-(6,7-디메틸-2-퀴노살리닐)-1,2-벤젠디올) ; ST 1514 ; SR 25989 ; 가용성 Tie-2 ; SERM 유도체 ; 팜모스 ; 세마사닙 (pINN) (3-[(3,5-디메틸-1H-페롤-2-일)메틸렌]-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온) ; S 836 ; RG 8803 ; RESTIN ; R 440 (3-(1-메틸-1H-인돌-3-일)-4-(1-메틸-6-니트로-1H-인돌-3-일)-1H-페롤-2,5-디온) ; R 123942 (1-[6-(1,2,4-티아디아졸-5-일)-3-페리다진일]-N-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-4-페페리딘아민) ; 프롤릴 히드록실라제 저해제 ; 진행 증대된 유전자(progression elevated gene) ; 프리노마스타트 (INN) ((S)-2,2-디메틸-4-[[p-(4-페리딜옥시)페닐]술포닐]-3-티오모르폴린카르보히드록산산) ; NV 1030 ; NM 3 (8-히드록시-6-메톡시-알파-메틸-1-옥소-1H-2-벤조페란-3-아세트산) ; NF 681 ; NF 050 ; MIG ; METH 2 ; METH 1 ; 마나스싼틴 B (알파-[1-[4-[5-[4-[2-(3,4-디메톡시페닐)-2-히드록시]-1-메틸에톡시]-3-메톡시페닐]테트라히드로-3,4-디메틸-2-푸

란일]-2-메톡시페녹시]에틸]-1,3-벤조디옥솔-5-메탄올) ; KDR 모노클로날 항체 ; 알파5베타3 인테그린 모노클로날 항체 ; LY 290293 (2-아미노-4-(3-페리딘일)-4H-나프토[1,2-b]페란-3-카르보니트릴) ; KP 0201448 ; KM 2550 ; 인테그린-특이성 웨티드류 ; INGN 401 ; GYKI 66475 ; GYKI 66462 ; 그린스타틴 (101-354-플라즈미노겐 (인체)) ; 류마티스성 관절염, 전립선암, 난소암, 신경교종, 엔도스타틴, 결장직장암, ATF BTPI, 항혈관형성 유전자, 혈관형성 저해제 또는 혈관형성에 대한 유전자 요법 ; 젤라티나제 저해제, FR 111142 (4,5-디히드록시-2-헥세노산 5-메톡시-4-[2-메틸-3-(3-메틸-2-부텐일)옥시란일]-1-옥사스피로[2.5]옥트-6-일-에스테르) ; 포르페니맥스 (pINN) (S)-알파-아미노-3-히드록시-4-(히드록시메틸)벤젠아세트산) ; 피브로넥틴 길항물질 (1-아세틸-L-프롤릴-L-히스티딜-L-세릴-L-시스텐인일-L-아스파르트아미드) ; 섬유아세포 성장 인자 수용체 저해제 ; 섬유아세포 성장 인자 길항물질 ; FCE 27164 (7,7'-[카르보닐비스[이미노(1-메틸-1H-페롤-4,2-디일)카르보닐이미노(1-메틸-1H-페롤-4,2-디일)카르보닐이미노]]비스-1,3,5-나프탈렌트리술폰산 헥사소듐 염) ; FCE 26752 (8,8'-[카르보닐비스[이미노(1-메틸-1H-페롤-4,2-디일)카르보닐이미노(1-메틸-1H-페롤-4,2-디일)카르보닐이미노]]비스-1,3,6-나프탈렌트리술폰산) ; 내피성 단핵구 활성화 폴리펩티드 II ; VEGFR 안티센스 올리고뉴클레오티드 ; 항-혈관형성 및 영양성(trophic) 인자 ; ANCHOR 혈관억제제 ; 엔도스타틴 ; Del-1 혈관형성 단백질 ; CT 3577 ; 콘토르트로스타틴 ; CM 101 ; 콘드로이티나제 AC ; CDP 845 ; 칸스타틴 ; BST 2002 ; BST 2001 ; BLS 0597 ; BIBF 1000 ; ARRESTIN ; 아포미그렌 (1304-1388-형 XV 콜라겐 (인간 유전자 COL15A1 알파1-쇄 전구물질)) ; 안지오인하빈 ; aaATIII ; A 36 ; 9알파-플루오로메드록시프로게스테론 아세테이트 ((6-알파)-17-(아세틸옥시)-9-플루오로-6-메틸-프레그-4-년-3,20-디온) ; 2-메틸-2-프탈이미디노-글루타르산 (2-(1,3-디히드로-1-옥소-2H-이소인돌-2-일)-2-메틸펜탄디오산) ; 이트륨 90 표지된 모노클로날 항체 BC-1 ; 세막사님 (3-(4,5-디메틸페롤-2-일메틸렌)인돌린-2-온) (C15 H14 N2 O) ; PI 88 (포스포만노펜타오스 술페이트) ; 알보시덤 (4H-1-벤조페란-4-온, 2-(2-클로로페닐)-5,7-디히드록시-8-(3-히드록시-1-메틸-4-페리딘일)-시스-(-) (C21 H20 C1N 05) ; E 7820 ; SU 11248 (5-[3-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로인돌-(3Z)-일이덴메틸]-2,4-디메틸-1H-페롤-3-카르복실산 (2-디에틸아미노에틸)아미드) (C22 H27 F N4 O2) ; 스쿠알라민 (콜레스탄-7,24-디올, 3-[3-[(4-아미노부틸)아미노프로필]아미노]-, 24-(황산 수소염), (3.베타., 5.알파., 7.알파.)-) (C34 H65 N3 O5 S) ; 에리오크롬 블랙 T ; AGM 1470 (카르밤산, (클로로아세틸)-, 5-메톡시-4-[2-메틸-3-(3-메틸-2-부텐일)옥시란일]-1-옥사스피로[2.5]옥트-6-일 에스테르, [3R-[3알파, 4알파(2R, 3R), 5베타, 6베타]]) (C19 H28 C1 N 06) ; AZD 9935 ; BIBF 1000 ; AZD 2171 ; ABT 828 ; KS-인터류킨-2 ; 유테로글로빈 ; A 6 ; NSC 639366 (1-[3-(디에틸아미노)-2-히드록시프로필아미노]-4-(옥시란-2-일메틸아미노)안트라퀴논 푸메레이트) (C24 H29 N3 O4. C4 H4 O4) ; ISV 616 ; 항-ED-B 융합 단백질 ; HUI 77 ; 트로포닌 I ; BC-1 모노클로날 항체 ; SPV 5.2 ; ER 68203 ; CKD 731 (3-(3,4,5-트리메톡시페닐)-2(E)-프로페노산 (3R,4S,5S,6R)-4-[2(R)-메틸-3(R)-3(R)-(3-메틸-2-부텐일)옥시란-2-일]-5-메톡시-1-옥사스피로[2.5]옥트-6-일-에스테르) (C28 H38 O8) ; IMC-1C11 ; aaATIII ; SC 7 ; CM 101 ; 안지오콜 ; 크링글 5 ; CKD 732 (3-[4-[2-(디메틸아미노)에톡시]페닐]-2(E)-프로페노산) (C29 H41 N 06) ; U 995 ; 칸스타틴 ; SQ 885 ; CT 2584 (1-[11-(도데실아미노)-10-히드록시운데실]-3,7-디메틸크산틴) (C30 H55 N5 O3) ; 살모신 ; EMAP II ; TX 1920 (1-(4-메틸페리아제)-2-(2-니트로-1H-1-이미다조일)-1-에탄온) (C10 H15 N5 O3) ; 알파-v 베타-x 저해제 ; CHIR 11509 (N-(1-프로핀일)글리실-[N-(2-나프틸)]글리실-[N-(카르바모일메틸)]글리신 비스(4-메톡시페닐)메틸아미드) (C36 H37 N5 O6) ; BST 2002 ; BST 2001 ; B 0829 ; FR 111142 ; 4,5-디히드록시-2(E)-헥세노산 (3R, 4S, 5S, 6R)-4-[1(R),2(R)-에폭시]-1,5-디메틸-4-헥센일]-5-메톡시-1-옥사스피로[2.5]옥탄-6-일 에스테르 (C22 H34 O7) ; 및 다음과 같은 것들을 포함하나 이들로만 한정되지 않는 키나제 저해제류 : N-(4-클로로페닐)-4-(4-페리딘일메틸)-1-프탈라진아민 ; 4-[4-[[[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]아미노]카르보닐]아미노]페녹시]-N-메틸-2-페리딘카르복스아미드 ; N-[2-(디에틸아미노)에틸]-5-[5-(플루오로-1,2-디히드로-2-옥소-3H-인돌-3-일이덴)메틸]-2,4-디메틸-1H-페롤-3-카르복스아미드 ; 3-[(4-브로모-2,6-디플루오로페닐)메톡시]-5-[[[4-(1-페리딘일)부틸]아미노]카르보닐]아미노]-4-이소티아졸카르복스아미드 ; N-(4-브로모-2-플루오로페닐)-6-메톡시-7-[(1-메틸-4-페리딘일)메톡시]-4-퀴나졸린아민 ; 3-[5,6,7,13-테트라하이드로-9-[(1-메틸에톡시)메틸]-5-옥소-12H-인데노[2,1-a]페롤로[3,4-c]카르바졸-12-일]프로필 에스테르 N,N-디메틸-글리신 ; N-[5-[[5-(1,1-디메틸에틸)-2-옥사졸일]메틸]티오]-2-티아졸일]-4-페리딘카르복스아미드 ; N-[3-클로로-4-[(3-플루오로페닐)메톡시]페닐]-6-[5-[[2-(메틸솔포닐)에틸]아미노]메틸]-2-푸란일]-4-퀴나졸린아민 ; 4-[(4-메틸-1-페리아제)-1-에틸]페닐]-N-[4-메틸-3-[(4-(3-페리딘일)-2-페리미딘일)아미노]페닐]벤즈아미드 ; N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-[3-(4-모르폴린일)프로폭시]-4-퀴나졸린아민 ; N-(3-에틴일페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)-4-퀴나졸린아민 ; N-(3-(((2R)-1-메틸-2-페리딘일)메틸)옥시)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-2-((3-(1,3-옥사졸-5-일)페닐)아미노)-3-페리딘카르복스아미드 ; 2-(((4-플루오로페닐)메틸)아미노)-N-(3-(((2R)-1-메틸-2-페리딘일)메틸)옥시)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-페리딘카르복스아미드 ; N-[3-(아

제티딘-3-일메톡시)-5-트리플루오로메틸-페닐]-2-(4-플루오로-벤질아미노)-니코틴아미드 ; 6-플루오로-N-(4-(1-메틸에틸)페닐)-2-((4-파리딘일메틸)아미노)-3-파리딘카르복스아미드 ; 2-((4-파리딘일메틸)아미노)-N-(3-((2S)-2-파롤리딘일메틸)옥시)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-파리딘카르복스아미드 ; N-(3-(1,1-디메틸에틸)-1H-파라졸-5-일)-2-((4-파리딘일메틸)아미노)-3-파리딘카르복스아미드 ; N-(3-((1,1-디메틸에틸)-1H-파라졸-5-일)-2-((4-파리딘일메틸)아미노)-3-파리딘카르복스아미드 ; N-(3-((2S)-1-메틸-2-3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)-2-((4-파리딘일메틸)아미노)-3-파리딘카르복스아미드 ; N-(3-(((2S)-1-메틸-2-3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)-2-((4-파리딘일메틸)아미노)-3-파리딘카르복스아미드 ; 2-((4-파리딘일메틸)아미노)-N-(3-((2-((1-파롤리딘일)에틸)옥시)-4-(트리플루오로메틸)페닐)-3-파리딘카르복스아미드 ; N-(3-3-디메틸-2-3-디히드로-1H-인돌-6-일)-2-((4-파리딘일메틸)아미노)-3-파리딘카르복스아미드 ; N-(4-(펜타플루오로에틸)-3-((2S)-2-파롤리딘일메틸)옥시)-2-((4-파리딘일메틸)아미노)-3-파리딘카르복스아미드 ; N-(3-((3-아세티딘일메틸)옥시)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-2-((4-파리딘일메틸)아미노)-3-파리딘카르복스아미드 ; N-(3-((4-파페리딘일)옥시)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-2-((2-(3-파리딘일)에틸)아미노)-3-파리딘카르복스아미드 ; N-(4,4-디메틸-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일)-2-(1H-인다졸-6-일아미노)-니코틴아미드 ; 2-(1H-인다졸-6-일아미노)-N-[3-(1-메틸파롤리딘-2-일메톡시)-5-트리플루오로메틸-페닐]-니코틴아미드 ; N-[1-(2-디메틸아미노-아세틸)-3,3-디메틸-2,3-디히드로-1H-인돌-6-일]-2-(1H-인다졸-6-일아미노)-니코틴아미드 ; 2-(1H-인다졸-6-일아미노)-N-[3-(파롤리딘-2-일메톡시)-5-트리플루오로메틸-페닐]-니코틴아미드 ; N-(1-아세틸-3,3-디메틸-2,3-디히드로-1H-인돌-6-일)-2-(1H-인다졸-6-일아미노)-니코틴아미드 ; N-(4,4-디메틸-1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-이소퀴놀린-7-일)-2-(1H-인다졸-6-일아미노)-니코틴아미드 ; N-(4-(3차-부틸)-3-(3-파페리딜프로필)페닐)[2-(1H-인다졸-6-일아미노)(3-파리딜)]카르복스아미드 ; N-[5-(3차-부틸)이소옥사졸-3-일][2-(1H-인다졸-6-일아미노)(3-파리딜)]카르복스아미드 ; 및 N-[4-(3차-부틸)페닐][2-(1H-인다졸-6-일아미노)(3-파리딜)]카르복스아미드 ; 및 각각 어떠한 목적에 대해서도 본원에 참고로 인용된 다음 문헌에 기재된 키나제 저해제류 : 미국 특허 제 6,258,812 호 ; 제 6,235,764 호 ; 제 6,630,500 호 ; 제 6,515,004 호 ; 제 6,713,485 호 ; 제 5,521,184 호 ; 제 5,770,599 호 ; 제 5,747,498 호 ; 제 5,990,141 호 ; 미국 특허 출원 공개 제 US2003/0105091 호 ; 및 특허 협력 조약 공개 번호 제 WO 01/37820 호 ; 제 WO 01/32651 호 ; 제 WO 02/68406 호 ; 제 WO 02/66470 호 ; 제 WO 02/55501 호 ; 제 WO 04/05279 호 ; 제 WO 04/07481 호 ; 제 WO 04/07458 호 ; 제 WO 04/09784 호 ; 제 WO 02/59110 호 ; 제 WO 99/45009 호 ; 제 WO 98/35958 호 ; 제 WO 00/59509 호 ; 제 WO 99/61422 호 ; 제 WO 00/12089 호 ; 및 제 WO 00/02871 호.

[0207] TR-2 는 간, 대뇌, 신장, 결장, 유방, 폐, 비장, 흉선, 말초 혈액 램프구, 췌장, 전립선, 고환, 난소, 자궁 및 위장관에 걸친 각종 조직을 포함한 다양한 세포에서 발현된다. 전형적인 TR-2 관련 암에는 간암, 뇌암, 신장암, 유방암, 췌장암, 결장직장암, 폐암(소 세포 폐암 및 비-소-세포 폐암), 비장암, 흉선 또는 혈액 세포암(즉, 백혈병), 전립선암, 고환암, 난소암, 자궁암, 위 암종, 두경부 편평세포 암종, 흑색종 및 램프종이 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다.

[0208] 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 암 치료를 위해 단독으로 또는 적어도 1 종의 부가적 치료제와 함께 사용할 수 있다. 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 치료적 유효량의 부가적 치료제와 함께 사용할 수 있다. 항-TR-2 항체와 함께 투여할 수 있는 전형적인 치료제로는 다음과 같은 것들이 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다 : 아니사마이신 항생제의 겔다나마이신 부류에 속하는 일원 ; Pro-HGF ; NK2 ; c-Met 웨티드 저해제 ; Grb2 Src 상동성 2 의 길항물질 ; Gab1 조절인자 ; 우성-음성 Src ; 위트민단을 포함하나 이것으로만 한정되지 않는 본-히펠-란다우(von-Hippe1-Landau) 저해제 ; P13 키나제 저해제류, 기타 항-수용체 치료제, 항 EGFr, COX-2 저해제, Celebrex™, 셀레콕십, Vioxx™, 로페콕십 ; 혈관 내피 성장 인자(VEGF), VEGF 조절인자, 섬유아세포 성장 인자(FGF), FGF 조절인자, 상피 성장 인자(EGF) ; EGF 조절인자 ; 케라틴세포 성장 인자(KGF), KGF-관련 분자, KGF 조절인자 ; 및 매트릭스 금속단백질분해효소(MMP) 조절인자.

[0209] 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 각종 암 치료를 위한 특정 치료제와 함께 사용된다. 특정 실시형태에서는, 증상 및 목적하는 치료 수준을 고려하여, 2 종, 3 종 또는 그 이상의 약제를 투여할 수도 있다. 화합물을 1 종 또는 그 이상의 기타 성분들과 함께 사용하는 경우, 이 화합물과 1 종 또는 그 이상의 기타 성분들은 함께, 개별적으로 또는 연속적으로 (예, 약학적 제형

형태로) 투여할 수 있다. 특정 실시형태에서, 상기한 약제는 동일 제형 내에 봉입하여 함께 제공할 수 있다. 특정 실시형태에서는, 상기한 약제 및 항-TR-2 항체를 동일한 제형 내에 봉입하여 함께 제공할 수 있다. 특정 실시형태에서, 상기한 약제는 개별적으로 제형화시키고 이를 치료용 키트 내에 봉입하여 함께 제공할 수도 있다. 특정 실시형태에서는, 상기한 약제 및 항-TR-2 항체를 개별적으로 제형화시키고 이들을 치료용 키트 내에 봉입하여 함께 제공할 수 있다. 특정 실시형태에서는, 상기한 약제를 개별적으로 제공할 수도 있다.

[0210] 특정 실시형태에서, 유전자 요법에 의한 투여시, 단백질 제제 및/또는 항-TR-2 항체를 코드하는 유전자들은 동일한 벡터 내에 포함시킬 수 있다. 특정 실시형태에서, 단백질 제제 및/또는 항-TR-2 항체를 코드하는 유전자들은 동일 프로모터 영역의 제어하에 있을 수 있다. 특정 실시형태에서, 단백질 제제 및/또는 항-TR-2 항체를 코드하는 유전자들은 별개의 벡터 내에 존재할 수 있다.

[0211] 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 애완동물 (개, 고양이, 조류, 영장류 등) 같은 비-인간 동물 및 농장용 가축 동물 (말, 소, 양, 돼지, 조류 등)의 치료에 사용할 수도 있다. 특정의 상기한 경우에서, 적정 용량은 동물의 체중에 따라 결정할 수 있다. 예를 들어, 특정 실시형태에서는, 0.2-1 mg/kg 의 용량을 사용할 수 있다. 특정 실시형태에서는, 용량을 동물의 표면적에 따라 결정하기도 하며, 전형적인 용량이 0.1 내지 20 mg/in², 또는 5 내지 12 mg/m² 의 범주에 속한다. 특정 실시형태에서, 개 또는 고양이와 같은 소형 동물의 경우는 적합한 용량이 0.4 mg/kg 이다. 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 동물의 증상이 호전될 때까지 주당 1 회 또는 그 이상, 주사 또는 기타 적당한 경로를 통해 투여하거나, 또는 무기한으로 투여할 수도 있다.

[0212] 전술한 약물치료 또는 병합 요법에 대한 반응은 환자별로 다를 수 있으므로, 각 환자에 대한 약물의 효과적인 적정 배합은 담당 의사에 의해 결정될 수 있는 것으로 이해한다.

[0213] 사이노몰구스 원숭이는 특정 질환에 유용한 모델을 제공한다. 전형적인 질환에는 이식 거부 증후군 및 염증성 장 질환-유사 질환이 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다. 특정 실시형태에 있어서, 사이노몰구스 원숭이 인체 질환 모델에서 인간 MAb 의 효능을 시험하는 경우는, 인체 및 사이노몰구스 원숭이 내에서 항-TR-2 항체가 TR-2 에 비교가능한 수준으로 결합하는지의 여부를 결정하는 것이 유용하다.

[0214] 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 항-TR-2 항체 전체 또는 일부와 세포독성 제제를 포함하는 콘쥬게이트 분자의 일부를 이룰 수 있다. 용어 "세포독성 제제"는 세포의 기능을 억제하거나 또는 저해하고/하거나 세포의 사멸 또는 파괴를 야기시키는 물질을 지칭한다. 이 용어에는 방사성 동위원소 (예, I¹³¹, I¹²⁵, Y⁹⁰ 및 Re¹⁸⁶), 화학치료제, 및 박테리아, 진균, 식물 또는 동물 기원의 효소 활성 독소와 같은 독소류 또는 이들의 단편이 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다. 전형적인 세포독성 제제로는 다음과 같은 것들이 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다 : 아드리아마이신, 독소루비신, 5-플루오로우라실, 시토신 아리비노시드 ("Ara-C"), 시클로포스파미드, 티오테파, 탁소테레 (도세탁셀), 부술판, 사이톡신, 탁솔, 메토트렉세이트, 시스플라틴, 멜팔란, 빈블라스틴, 블레오마이신, 에토포시드, 이포스파미드, 미토마이신 C, 미토크산트론, 빙크레이스틴, 비노렐빈, 카르보플라틴, 테니포시드, 다우노마이신, 카르미노마이신, 아미노프테린, 닥티노마이신, 미토마이신류, 에스페라마이신류, 멜팔란 및 기타 관련 질소 머스터드류.

[0215] 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 항-TR-2 항체 전체 또는 일부와 전구약물을 포함하는 콘쥬게이트

분자의 일부를 이를 수 있다. 특정 실시형태에서, 용어 "전구약물"은 약학적 활성 물질의 전구체 또는 유도체 형태를 지칭한다. 특정 실시형태에서, 전구약물은 모체 약물에 비해 세포에 대한 세포독성이 미약하므로, 효소에 의해 더욱 활성적인 세포독성 모체 형태로 활성화되거나 또는 전환될 수 있다. 전형적인 전구약물에는 더욱 활성적인 세포독성 유리 약물로 전환 가능한 다음과 같은 것들이 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다 : 포스페이트-함유 전구약물, 티오포스페이트-함유 전구약물, 술페이트-함유 전구약물, 웨티드-함유 전구약물, D-아미노산-변형 전구약물, 글리코실화 전구약물, 베타-락탐-함유 전구약물, 임의 치환된 펜옥시아세트아미드-함유 전구약물 및 임의 치환된 페닐아세트아미드-함유 전구약물, 5-플루오로시토신 및 기타 5-플루오로우리딘 전구약물. 전구약물 형태로 유도체화가능한 세포독성 약물의 일례로는 전술한 세포독성 제제가 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다 [참조예, 미국 특허 제 6,702,705 호].

[0216] 특정 실시형태에서, 항체 콘쥬게이트는 환자 내에서 특정 세포 집단으로 분자의 세포독성 부분 또는 전구약물 부분을 표적화하는 분자의 항체 부분을 보유함으로써, 기능을 수행한다. 항-TR-2 항체의 경우에 있어서, 상기한 콘쥬게이트 분자는 예를 들어, 특정 실시형태에서 암 세포 같이 비정상적으로 증식하는 세포를 파괴하는데 사용할 수 있다.

[0217] 특정 실시형태에서는, 치료적 유효량의 항-TR-2 항체를 투여함을 포함하여, 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 특정 실시형태에서는 치료적 유효량의 항체 콘쥬게이트를 투여함을 포함하여, 환자를 치료하는 방법이 제공된다. 특정 실시형태에서, 항체는 상기에서 논의한 바와 같이, 치료적 유효량의 적어도 1 종의 부가적 치료제와 함께 사용된다.

[0218] 상기에서 논의한 바와 같이, 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 동일 환자에게 투여되는 1 종 또는 그 이상의 기타 약물과 동시에 투여할 수 있는데, 이때 각 약물은 이 약물에 적합한 섭생법에 따라 투여한다. 이러한 치료는 사전-치료, 동시 치료, 연속 치료 및 교번 치료를 포함한다. 상기한 약물을 추가적으로 예시하면, 항바이러스제, 항생제, 진통제, 부신피질호르몬, 염증성 사이토카인의 길항물질, DMARD, 비스테로이드성 항-염증제, 화학치료제, 혈관형성 저해제 및 혈관형성 자극제가 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다.

[0219] 특정 실시형태에서, 각종 의학적 질환은 항-TR-2 항체를, 기타 세포사멸 자극제와 병용하여, 치료한다. 예를 들어, 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 하나 또는 그 이상의 세포의 세포사멸을 자극하는 화합물을 또한 함유하는 조성물로 투여할 수 있다. 특정 실시형태에서는, 항-TR-2 항체 및 세포사멸 자극제를 별도의 조성물 형태로 투여할 수 있으며, 이들을 동일 또는 상이한 경로에 의해 투여할 수도 있다.

[0220] 특정 실시형태에서는, 약학적으로 허용가능한 희석제, 담체, 가용화제, 유화제, 방부제 및/또는 애쥬번트(adjuvant)와 함께, 치료적 유효량의 항체를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0221] 특정 실시형태에서는, 약학적으로 허용가능한 희석제, 담체, 가용화제, 유화제, 방부제 및/또는 애쥬번트와 함께, 치료적 유효량의 항체와 치료 유효량의 적어도 1 종의 부가적 치료제를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0222] 특정 실시형태에서, 허용가능한 제형화 물질은 사용된 용량 및 농도에서 수혜자에게 무독성인 것이 바람직하다. 특정 실시형태에서, 본 발명의 항체는 어떠한 목적에 대해서도 본원에 참고로 인용된 문헌인, 2006년 6월 8일자로 제출된 PCT/US06/22599에 개시된 바와 같이 무완충 제형으로 제공된다.

[0223]

특정 실시형태에서, 약학적 조성물은 예를 들어 조성물의 pH, 몰삼투압농도, 점도, 투명도, 색상, 등장성, 향, 무균상태, 안정성, 용해 또는 방출 속도, 흡착성 또는 투과성을 개질, 유지 또는 보존하기 위한 제형화 물질을 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 적합한 제형화 물질로는 다음과 같은 것들이 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다 : 아미노산 (예, 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 아르기닌 또는 리신) ; 항미생물제 ; 항산화제 (예, 아스코르브산, 아황산 나트륨 또는 아황산 수소 나트륨) ; 완충제 (예, 붕산염, 중탄산염, 트리스-HCl, 시트레이트, 포스페이트 또는 기타 유기 산) ; 팽화제 (예, 만니톨 또는 글리신) ; 퀼레이트제 (예, 에틸렌디아민 테트라아세트산 (EDTA)) ; 착화제 (예, 카페인, 폴리비닐피롤리돈, 베타-시클로덱스트린 또는 히드록시프로필-베타-시클로덱스트린) ; 충전제 ; 단당류 ; 이당류 ; 및 그외 탄수화물류 (예, 글루코즈, 만노즈 또는 덱스트린) ; 단백질류 (예, 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린) ; 착색제, 향미제 및 희석제 ; 유화제 ; 친수성 중합체 (예, 폴리비닐피롤리돈) ; 저분자량 폴리펩티드류 ; 염-형성 반대이온 (예, 나트륨) ; 방부제 (예, 벤잘코늄 클로라이드, 벤조산, 살리실산, 티메로살, 펜에틸 알코올, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 클로르헥시딘, 소르브산 또는 과산화 수소) ; 용매류 (예, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜) ; 당알코올류 (예, 만니톨 또는 소르비톨) ; 혼탁화제 ; 계면활성제 또는 습윤제 (예, 플루로닉, PEG, 소르비탄 에스테르, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80 같은 폴리소르베이트류, 트리톤, 트로메타민, 레시틴, 콜레스테롤 및 텔옥사팔) ; 안정성 증강제 (예, 수크로즈 또는 소르비톨) ; 장도 증강제 (예, 알칼리 금속 할로겐화물, 바람직하게는 염화 나트륨 또는 염화 칼륨, 만니톨 소르비톨) ; 전달 비히클 ; 희석제 ; 부형제 및/또는 약학적 애쥬번트 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, A.R. Gennaro, ed., Mack Publishing Company (1990)].

[0224]

특정 실시형태에서, 항체 및/또는 부가적 치료제 분자는 본 분야에 공지된 반감기 연장 비히클에 결합된다. 이러한 비히클에는 Fc 도메인, 폴리에틸렌 글리콜 및 덱스트란이 포함되나 이들로만 한정되지 않는다. 이러한 비히클은 예를 들어, 미국 특허 제 6,660,843 호 및 공개된 PCT 출원 번호 제 WO 99/25044 호에 개시되어 있다.

[0225]

특정 실시형태에서, 최적의 약학적 조성물은 예를 들면, 의도하는 투여 경로, 전달 방식 및 목적하는 투여용량에 따라 본 분야의 숙련자들에 의해 결정될 것이다. [참조예, 상기의 Remington's Pharmaceutical Sciences]. 특정 실시형태에서, 상기 조성물은 항체의 물리적 상태, 안정성, 생체 내 방출 속도 및 생체 내 소멸 속도에 영향을 미칠 수 있다.

[0226]

특정 실시형태에서, 약학적 조성물 내의 1 차적 비히클 또는 담체는 자연 상태에서 수성이거나 비수성으로 존재할 수 있다. 예를 들어, 특정 실시형태에서는, 적합한 비히클 또는 담체로, 비경구 투여용 조성물에서 보편적으로 사용되는 다른 물질이 가능한 보충된 주사용 수, 생리 식염용액 또는 인공 뇌척수액이 가능할 수 있다. 특정 실시형태에서는, 중성의 완충 식염수 또는 혈청 알부민과 혼합된 식염수가 또다른 전형적인 비히클이다. 특정 실시형태에서, 약학적 조성물은 약 pH 7.0-8.5 의 트리스 완충제 또는 약 pH 4.0-5.5 의 아세테이트 완충제를 포함하며, 이는 추가로 소르비톨 또는 적합한 이의 대체물질을 포함할 수도 있다. 특정 실시형태에서, 약학적 조성물은 약 pH 4.0-5.5 의 아세테이트 완충제, 폴리올 (폴리알코올), 및 입의로 계면활성제를 포함하는 수성 및 액형 제제이며, 이 조성물은 염 (예, 염화 나트륨)을 포함하지 않고, 또 이 조성물은 환자에 대해 등장성이다. 전형적인 폴리올류로는 수크로즈, 글루코즈, 소르비톨 및 만니톨이 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다. 전형적인 계면활성제로는 폴리소르베이트가 포함되나, 이것으로만 한정되지 않는다. 특정 실시형태에서는, 약학적 조성물이 약 pH 5.0 의 아세테이트 완충제, 소르비톨 및 폴리소르베이트를 포함하는 수성 및 액형 제제이며, 이 조성물은 염 (예, 염화 나트륨)을 포함하지 않고, 또 이 조성물은 환자에 대해 등장성이다. 특정의 전형적인 조성물은 예를 들어 미국 특허 제 6,171,586 호에 개시되어 있다. 부가적인 약학적 담체에는 석유, 동물성 오일, 식물성 오일, 땅콩유, 대두유, 미네랄 오일, 참기름 등을 비롯한 오일류가 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다. 특정 실시형태에서는, 수성 덱스트로즈 및 글리세롤 용액을 특히 주사용 용액에서 액형 담체로서 또한 사용할 수 있다. 특정 실시형태

에서, 적어도 1 종의 부가적 치료제와 함께 또는 이러한 치료제 없이 항체를 포함하는 조성물은 목적하는 순도를 가진 선별된 조성물을 임의의 제형화 제제 [상기의 Remington's Pharmaceutical Sciences]와 혼합함으로써, 동결건조된 케이크 또는 수용액의 형태로서 보관용으로 제조할 수 있다.

게다가, 특정 실시형태에서, 적어도 1 종의 부가적 치료제와 함께 또는 이러한 치료제 없이 항체를 포함하는 조성물은 희석제와 같은 적당한 부형제 용액 (예, 수크로즈)을 사용하여 동결건조물로서 제형화할 수 있다.

[0227] 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 생리적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제와 함께, 정제된 재조합 단백질을 포함하는 생리적으로 허용가능한 조성물의 형태로 투여된다. 특정 실시형태에서, 이러한 담체는 사용된 투여용량 및 농도에서 수혜자에게 무독성이다. 특정 실시형태에서, 이러한 조성물을 제조함에는 완충제, 항산화제, 예를 들면 아스코르브산, 저 분자량 폴리펩티드 (예, 10 개 미만의 아미노산을 가진 것들), 단백질, 아미노산, 글루코즈, 수크로즈 또는 텍스트린 같은 탄수화물, EDTA 같은 칼레이트화제, 글루타티온 및/또는 기타 안정화제, 및 부형제와 함께, 항-TR-2 항체를 혼합하는 것을 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 적정 투여용량은 표준 투여 시도에 의해 결정되며, 이는 선택된 투여 경로에 따라 달라질 수 있다. 특정 실시형태에서는, 적절한 업계 표준에 따라서, 벤질 알코올을 포함하나, 이것으로만 한정되지 않는 방부제를 또한 첨가할 수도 있다. 특정 실시형태에서, 투여량 및 투여 빈도는 치료하고자 하는 질환의 특성과 중증도, 목적하는 반응, 환자의 연령과 증상 등과 같은 요인들을 토대로 결정할 수 있다.

[0228] 특정 실시형태에서, 본 발명의 약학적 조성물은 비경구적 전달에 맞게 선택할 수 있다. 이러한 약학적으로 허용가능한 조성물의 제조는 본 분야의 기술 범주 내에 속한다.

[0229] 특정 실시형태에서, 제형화 성분은 투여 부위에 허용가능한 농도로 존재한다. 특정 실시형태에서는, 완충제를 사용하여 일반적으로 약 5 내지 약 8 의 pH 범위 내에서 생리학적 pH 또는 이보다 다소 낮은 pH로 조성물을 유지한다.

[0230] 특정 실시형태에서, 비경구적 투여를 고려할 때, 치료용 조성물은 약학적으로 허용가능한 비히클 내에 부가적 치료제와 함께 또는 이러한 치료제 없이 목적하는 항체를 포함하는, 비경구적으로 허용 가능한 피로겐-부재의 수용액 형태로 존재할 수 있다. 특정 실시형태에서, 비경구적 주사용 비히클은 적어도 1 종의 부가적 치료제와 함께 또는 이러한 치료제 없이 항체를 멀균 등장액으로서 제형화하고, 적절히 보존하는 멀균 중류수이다. 특정 실시형태에서, 상기한 제조는 데포 주사 (depot injection)를 통해 이후에 전달이 이루어지도록 제품의 조절성 방출 또는 서방성 방출을 제공할 수 있는 주사용 미립자, 생체-부식성(bio-erodible) 입자, 중합체 화합물 (예, 폴리락트산 및 폴리글리콜산), 비드 또는 리포좀과 같은 제제로 목적하는 분자를 제형화하는 것을 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 히알루론산을 또한 사용할 수 있으며, 이는 순환시 지속시간을 증가시키는 효과를 나타낼 수 있다. 특정 실시형태에서는, 또한 목적하는 분자의 도입을 위해 삽입가능한 약물 전달 장치를 이용할 수도 있다.

[0231] 특정 실시형태에서, 약학적 조성물은 흡입용으로 제형화할 수 있다. 특정 실시형태에서, 적어도 1 종의 부가적 치료제와 함께 또는 이러한 치료제 없이 항체는 흡입용 건식 분말로 제형화할 수 있다. 특정 실시형태에서는, 적어도 1 종의 부가적 치료제와 함께 또는 이러한 치료제 없이 항체를 포함하는 흡입 용액을 에어로졸 전달용 분사제를 사용하여 제형화할 수 있다. 특정 실시형태에서는, 용액을 분무할 수도 있다. 폐내 투여는 화학적 변형 단백질의 폐내 전달에 대해 기재한 PCT 공개 번호 제 WO 94/20069 호에 추가로 기술되어 있다.

[0232]

특정 실시형태에서는, 제형을 경구적으로 투여하는 것도 고려된다. 특정 실시형태에서, 이러한 방식으로 투여되는 적어도 1 종의 부가적 치료제와 함께 또는 이러한 치료제 없이 항체는, 정제 및 캡슐과 같은 고형의 투여용량 형태의 조제시에 통상적으로 사용되는 담체를 사용하거나 또는 이러한 담체 없이 제형화할 수 있다. 특정 실시형태에서, 캡슐은 생체이용률을 최대로 높이고, 사전-전신성 분해는 최소로 줄이는 위장관 내 지점에서 제형의 활성 부분이 방출되도록 설계될 수 있다. 특정 실시형태에서는, 항체 및/또는 임의의 부가적 치료제의 흡수를 촉진하도록 적어도 1 종의 부가적 약제를 포함시킬 수 있다. 특정 실시형태에서는, 희석제, 향미제, 저 용점 약스, 식물성 오일, 윤활제, 혼탁화제, 정제 봉해제 및/또는 결합제를 또한 사용할 수 있다.

[0233]

특정 실시형태에서, 약학적 조성물은 정제 제조에 적합한 무-독성의 부형제와의 혼합물 내에, 적어도 1 종의 부가적 치료제와 함께 또는 이러한 치료제 없이 유효량의 항체를 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서는, 정제를 멸균수 또는 다른 적절한 비히클에 용해시킴으로써, 용액을 단위-투여분 형태로 제조할 수 있다. 적합한 부형제에는 탄산 칼슘, 탄산 나트륨, 중탄산 나트륨, 락토즈 또는 인산 칼슘 같은 불활성 희석제 ; 및 전분, 젤라틴 및 아카시아 같은 결합제 ; 및 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 및 활석과 같은 윤활제가 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다.

[0234]

본 분야의 숙련자들이라면, 서방성-전달 또는 조절성-전달 제형 내에 적어도 1 종의 부가적 치료제와 함께 또는 이러한 치료제 없이 항체를 포함하는 제형을 비롯한 또다른 약학적 조성물을 쉽게 알 수 있을 것이다. 특정의 전형적인 서방성-전달 또는 조절성-전달 제형에는 리포좀 담체, 생체-부식성 미립자, 다공성 비드 및 데포 주사제가 포함되나 이들로만 한정되지 않는다. 특정 제형 제조를 위한 특정의 전형적인 기술은 본 분야의 숙련자들에게 공지되어 있다. [참조예, 약학적 조성물의 전달을 위한 다공성 중합체 미립자의 조절성 방출에 대해 기재한 PCT 공개 번호 제 WO 93/15722 호]. 특정 실시형태에서, 서방성-방출 제제는 형태가 제품 (예, 필름 또는 마이크로캡슐)의 형태 내에 반투성의 중합체 매트릭스를 포함할 수 있다. 서방성 방출 매트릭스에는 다음과 같은 것들이 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다 : 폴리에스테르, 히드로겔, 폴리락티드 [참조, 미국 특허 제 3,773,919 호 및 EP 058,481], L-글루탐산 및 감마 에틸-L-글루탐산염의 공중합체 [Sidman 외 다수, *Biopolymers*, 22:547-556 (1983)], 폴리 (2-히드록시에틸-메타크릴레이트) [Langer 외 다수, *J. Biomed. Mater. Res.*, 15:167-277 (1981) 및 Langer, *Chem. Tech.*, 12:98-105 (1982)], 에틸렌 비닐 아세테이트 [Langer 외 다수의 상기 문헌] 및 폴리-D(-)-3-히드록시부티르산 [EP 133,988]. 특정 실시형태에서, 서방성 방출 조성물은 또한 리포좀을 포함할 수 있으며, 이는 특정 실시형태에서 본 분야에 공지된 여러 방법 중 어떠한 것에 의해서도 제조할 수 있다. [참조예, Eppstein 외 다수, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 82:3688-3692 (1985) ; EP 036,676 ; EP 088,046 및 EP 143,949].

[0235]

특정 실시형태에서, 생체 내 투여에 사용되는 약학적 조성물은 멸균된 것이다. 특정 실시형태에서, 생체 내 투여에 사용되는 약학적 조성물은 멸균 여과 막을 통해 여과시킴으로써 멸균상태로 만든다. 특정 실시형태에서, 조성물을 동결건조시키는 경우에는, 동결건조 및 재구성 이전 또는 이후에 멸균 여과 막을 이용하여 멸균을 실시할 수 있다. 특정 실시형태에서, 비경구 투여용 조성물은 동결건조된 형태 또는 용액으로 보관할 수 있다. 특정 실시형태에서, 비경구 조성물은 일반적으로 멸균된 접근구(access port)를 구비한 용기, 예를 들면 피하 주사 바늘로 찔러 넣을 수 있는 스토퍼(stopper)를 구비한 정맥용 용액 백 또는 바이알 내에 수용한다.

[0236]

특정 실시형태에서, 약학적 조성물이 제형화된 후에는, 용액, 혼탁액, 겔, 에멀젼, 고형물 또는 탈수소화되거나 동결건조된 분말의 형태로 멸균 바이알에 보관할 수 있다. 특정 실시형태에서는, 이러한 제형을 바로 사용가능한(ready-to-use) 형태 또는 투여 전에 재구성되는 형태 (예, 동결건조된 형태)로 보관할 수 있다.

[0237] 특정 실시형태에서는, 1 회분 투여 단위를 제조하는 키트가 제공된다. 특정 실시형태에서, 이 키트는 각각 건조된 단백질을 함유하는 제 1 용기 및 수성 제형을 함유하는 제 2 용기 둘 다를 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서는, 단실 및/또는 다실의 사전-충전된 주사기 (예, 액체 주사기 및 라이오주사기(lyosyringes))를 함유하는 키트가 포함된다.

[0238] 특정 실시형태에서, 치료용으로 사용하고자 하는 적어도 1 종의 부가적 치료제와 함께 또는 이러한 치료제 없이 항체를 포함하는 약학적 조성물의 유효량은 예를 들면, 치료 상황 및 대상에 따라 좌우된다. 그러므로, 본 분야의 숙련자들이라면, 치료를 위한 적정 투여용량 수준이, 특정 실시형태에 따라, 전달된 분자, 적어도 1 종의 부가적 치료제와 함께 또는 이러한 치료제 없이 항체를 사용하고자 하는 경우, 투여 경로, 및 환자의 체형(체중, 체 표면적 또는 기관 크기) 및/또는 상태(연령 및 종체적인 건강상태)에 의해 부분적으로 달라지게 된다는 사실을 알게 될 것이다. 특정 실시형태에서, 임상의는 최적의 치료 효과를 얻도록 투여용량을 적정하고 투여 경로를 변경할 수 있다. 특정 실시형태에서, 일반적인 투여용량은 상기에서 언급한 요인에 따라, 약 $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 $100 \text{ mg}/\text{kg}$ 또는 그 이상의 범위일 수 있다. 특정 실시형태에서, 투여용량의 범위는 $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 $100 \text{ mg}/\text{kg}$; 또는 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 $100 \text{ mg}/\text{kg}$; 또는 $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 내지 약 $100 \text{ mg}/\text{kg}$; 또는 $0.1 \text{ mg}/\text{kg}$ 내지 약 $100 \text{ mg}/\text{kg}$ 이 가능하다.

[0239] 특정 실시형태에서, 투여 빈도는 사용된 제형 내 항체 및/또는 임의의 부가적 치료제의 약물동력학적 매개변수를 고려해야 할 것이다. 특정 실시형태에서, 임상의는 투여용량이 목적하는 효과 달성을 도달할 때까지 조성물을 투여하게 된다. 그러므로 특정 실시형태에서, 조성물은 1 회분으로서, 또는 시간에 따라 2 회분 또는 그 이상으로서 (동일량의 목적하는 분자를 포함할 수도 또는 포함하지 않을 수도 있음), 또는 삽입 장치 또는 카테터를 통한 연속 주입제의 형태로 투여 할 수 있다. 적합한 투여용량을 추가 정제하는 특정 방법은 본 분야의 기술 내에 속한다. 특정 실시형태에서, 적정 투여용량은 적절한 투여분-반응 데이터를 이용하여 확정할 수 있다.

[0240] 특정 실시형태에서, 약학적 조성물의 투여 경로는 공지된 방법에 따르며, 그 일례로는 경구 투여 ; 정맥 내, 복강 내, 뇌 내(뇌실질 내), 뇌실 내, 근육 내, 안내, 동맥 내, 문맥 내, 병변 내 경로에 의한 주사 ; 서방성 방출 시스템에 의한 주사 또는 삽입 장치에 의한 주사를 통한 방법이 있다. 특정 실시형태에서, 조성물을 볼루스 주사 또는 연속적인 점적주입에 의한 연속 투여를 통해 또는 삽입 장치를 통해 투여할 수도 있다.

[0241] 상기에서 논의한 바와 같이, 다양한 실시형태에 있어서는, 항-TR-2 항체 투여에 임의의 효과적인 투여 경로를 이용할 수 있다. 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 주사시 예를 들면, 볼루스 주사에 의하거나 또는 연속적인 점적주입에 의해, 동맥 내, 정맥 내, 근육 내, 병변 내, 복강 내, 두개 내, 비강 내, 흡입 또는 피하 경로로 투여할 수 있다. 전형적인 투여 방법으로는 삽입 물로부터의 서방성 방출, 에어로졸 흡입, 점안제, 경구 제제, 예를 들면 환제, 시럽, 로젠지 및 쥬잉 껌, 및 국소형 제제, 예를 들면 로션, 젤, 스프레이, 연고 및 기타 적절한 기술이 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다.

[0242] 특정 실시형태에서, 폐 질병 관련 질환 치료 시에는 흡입 투여가 유리하다. 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 항체 발현 배양 세포를 이식함으로써 투여하는 것도 가능하다. 특정 실시형태에서는, 항-TR-2 항체를 코드하는 하나 또는 그 이상의 벡터로 생체 내 또는 생체 외에서 형질감염을 수행함으로써 환자 자신의 세포에서 생산을 유도해낸다. 특정 실시형태에서는, 예를 들면 항-TR-2 항체를 코드하는 네이키드(naked) DNA 또는 리포좀-캡슐화 DNA를 주사함으로써, 또는 기타 형질감염 방법에 의해, 벡터를 환자의 세포 내로 도입할 수 있다. 특정

실시형태에서, 항-TR-2 항체를 1 종 또는 그 이상의 다른 생물학적 활성 화합물과 병용하여 투여하는 경우, 항-TR-2 항체는 동일 또는 상이한 경로에 의해 투여할 수 있으며, 또한 함께, 개별적으로 또는 연속적으로 투여할 수 있다.

[0243] 특정 실시형태에서, 조성물은 목적 분자의 흡수 또는 캡슐화가 이루어진 멤브레인, 스폰지 또는 기타 적당한 물질의 삽입을 통하여 국소적으로 투여할 수 있다. 특정 실시형태에서, 삽입 장치를 사용할 경우, 이 장치는 임의의 적합한 조직 또는 기관 내로 삽입할 수 있으며, 확산, 지효성-방출 볼루스 또는 연속 투여를 통해 목적하는 분자의 전달이 이루어질 수 있다.

[0244] 특정 실시형태에서는, 적어도 1 종의 부가적 치료제와 함께 또는 이러한 치료제 없이 항체를 포함하는 약학적 조성물을 생체 외 방식으로 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 실시형태에서는, 환자로부터 제거한 세포, 조직 및/또는 기관을 적어도 1 종의 부가적 치료제와 함께 또는 이러한 치료제 없이 항체를 포함하는 약학적 조성물에 노출시킨 후에, 연속해서 상기 세포, 조직 및/또는 기관을 다시 환자에게 이식한다.

[0245] 특정 실시형태에서는, 본원에 기술된 바와 같은 방법을 이용하여, 유전적으로 조작된 특정 세포를 이식하여 폴리펩티드를 발현 및 분비하도록 함으로써 항체 및 임의의 부가적 치료제를 전달할 수 있다. 특정 실시형태에서, 이러한 세포로는 동물 세포 또는 인간 세포가 가능하며, 이들은 자가 세포, 이종성 세포 또는 이종발생성 세포일 수 있다. 특정 실시형태에서, 이를 세포는 불사화시킬 수도 있다. 특정 실시형태에서는, 면역 반응의 기회를 줄이기 위해, 세포를 캡슐화하여 주변 조직의 침윤을 피하게 할 수도 있다. 특정 실시형태에서, 캡슐화 물질로는 일반적으로 단백질 산물의 방출은 허용하지만, 환자의 면역계에 의한 또는 주변 조직으로부터의 다른 유해인자에 의한 세포의 파괴를 저해하는 생체적합성의, 반투성 중합체 봉입체(enclosures) 또는 멤브레인이 있다.

실시 예

[0246] **실시예 1**

특정 인간 모노클로날 항체의 생산

[0247] 인간 항-TR-2 항체를 둘 중 한 가지 방법으로 생성하였다. 인간 면역 글로불린 유전자를 발현하는 형질전환 마우스 (Xenomouse®)를 인간 TR-2에 노출시켰다. 하이브리도마 기술을 이용하여 상기 마우스로부터 특정 인간 항-TR-2 모노클로날 항체를 생산하였다. 선별된 림프구 항체 방법 ("SLAM") 기술을 결합시킨 제노맥스 (XenoMax) 기술을 이용하여, 상기 마우스로부터 특정의 다른 인간 항-TR-2 모노클로날 항체를 생산하였다 [참조예, 미국 특허 제 5,627,052 호 ; 및 Babcock 외 다수, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:7843-7848 (1996)].

[0248] 인간 면역글로불린 유전자를 발현하는 형질전환 마우스에서 인간 항-TR-2 모노클로날 항체를 생산하는데 사용된 방법은 다음과 같다. 5 그룹의 마우스를, 도 1 제시된 바와 같이, C-말단 헥사히스티딘 태그를 가진 재조합 인간 TR-2 (TR-2-His) (성숙된 아미노산 서열 : ALITQQDLAPQQKRAAPQQKRSSPSEGKCPPGHHISEDGRDCISCKYQDYSTHWNDLLFCLRTRCDSGEVELSPCTTRNTVCQCEEGTFREEDSPEMCRK CRTGCPGRGMVKVGDCTPWSDIECVHKESGTHSGEAPAVEETVTSSPGTPASRGSSHHHHH (SEQ ID NO: 140)) (Genbank Reference Number NM-003842)으로 면역화시켰다. 그룹 1, 그룹 3, 그룹 4 및 그룹 5의 마우스는 IgG2 아이소타입의 항체를 생산하도록 조작하였다 (도 2). 그룹 2의 마우스는 IgG4 아이소타입의 항체를 생산하도록 조작하였다. 그룹 1에는 7 마리의 마우스를, 그룹 2에는 8 마리의 마우스를, 그룹 3에는 8 마리의 마우스를, 그룹 4에는 10 마리의 마우스를, 그리고 그룹 5에는 5 마리의 마우스를 포함시켰다. 그룹 1, 그룹 2, 및 그룹 3의 마우스는 족저 내로 TR-2-His를 주사

하여 면역화 (주사당 10 μg) 시키는 반면, 그룹 4 및 그룹 5 의 마우스는 복장 내로 TR-2-His 로 면역화 (주사당 10 μg) 시켰다. 0 일에, 상기 경로에 의해 10 μg 의 항원을 투여하였다. 지정된 간격을 두고, 마우스에 부스터 주사(추가 면역이라고도 함)를 투여하였다. 그룹 1 의 마우스에게는 5 일, 11 일, 14 일, 18 일, 24 일, 28 일, 34 일, 42 일 및 46 일에 9 차례 부스터 주사를 실시하였다. 그룹 2 의 마우스에게는 3 일, 7 일, 10 일, 14 일, 17 일, 24 일 및 27 일에, 그리고 그룹 3 의 마우스에게는 5 일, 8 일, 15 일, 21 일, 26 일, 30 일 및 33 일에, 7 차례 부스터 주사를 실시하였다. 그룹 4 의 마우스와 그룹 5 의 마우스에게는 14 일, 28 일, 42 일, 56 일 및 72 일에 5 차례 부스터 주사를 실시하였다. 1 차 주사와 부스터 주사는 매번 10 μg 의 TR-2-His 를 애쥬번트로서, 타이터맥스 골드(Titermax Gold) (그룹 1, 그룹 2 및 그룹 3), 명반 젤 (그룹 1, 그룹 2 및 그룹 3), 완전 프로인트 애쥬번트 (CFA) (그룹 4 및 그룹 5), 불완전 프로인트 애쥬번트 (IFA) (그룹 4 및 그룹 5), 또는 둘레코 포스페이트-완충 식염수 (D-PBS) (그룹 1, 그룹 2, 그룹 3, 그룹 4 및 그룹 5)와 함께 포함하였다 (도 1 참조). 3 차례 주사 후 (그룹 4 및 그룹 5), 4 차례 주사 후 (그룹 1, 그룹 2 및 그룹 5), 6 차례 주사 후 (그룹 1 및 그룹 2) 그리고 10 차례 주사 후 (그룹 1), 마우스로부터 채혈을 실시하였다. TR-2-His 에 대한 각 혈액의 반응성을 도 2 에 제시된 바와 같이, ELISA 에 의해 평가하였다.

[0250]

ELISA 분석은 다음과 같이 수행하였다. 다중웰 플레이트에 가용성 TR-2-His (0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$)을 4 $^{\circ}\text{C}$ 에서 밤새 수동적 흡착에 의해 코팅하였다. 코팅된 웰을 세척하고 우유를 사용하여 30 분 동안 블로킹하였다. 10 μl 의 각 마우스 혈청을 40 μl 의 우유와 배합하고 이를 다른 플레이트의 웰에서 1 시간 동안, 1.25 시간 동안 또는 2 시간 동안 배양하였다. 상기 플레이트를 물로 5 차례 세척하였다. 이후 상기 플레이트를 실온에서 1 시간 동안 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 최종 농도로 염소 항-인간 IgG Fc-특이적 호스래디쉬 퍼옥시다제-결합 항체 (Pierce)와 함께 배양하였다. 이 플레이트를 물로 5 차례 세척하였다. 상기 플레이트를 30 분 동안 K 블루 기질 (Neogen)과 함께 배양하였다. 음성 대조군에는 TR-2-His 가 결여된 블랭크 웰과 TR-2-His 를 포함한 항-TR-2 항체 결여가 예상되는 미경험(naive) G2 혈청과 함께 배양한 웰을 포함시켰다.

[0251]

인간 항-TR-2 모노클로날 항체 생산에 사용된 방법은 다음과 같았다. 제노맥스 기술의 경우, 면역화 개시 후 37 일째에 (그룹 3 의 마우스 M712-7) 또는 76 일째에 (그룹 4 의 마우스 M564-1, 그리고 그룹 5 의 마우스 M564-3, M564-5 및 M563-5) 수확한 과면역 형질전환 마우스로부터 CD19+ B 세포를 분리하였다. 이 B 세포를 팽창하도록 하고, 그 결과 혈장 세포로 분화가 이루어지도록 1 주일 동안 배양하였다. 분비된 항체를 함유하는 상층액을 차후 분석용으로 보관하고, 각 웰에 있는 혈장 세포는 10 % DMSO 및 90 % FCS 를 함유하는 배지에서 -80°C 로 동결시켰다. 하이브리도마 기술의 경우에는, 도 1 에 제시된 바와 같이 차후 분석용으로, 나머지 과면역 형질전환 마우스로부터 세포를 31 일, 37 일 또는 46 일에 수확하였다.

[0252]

제노맥스 기술의 경우, B 세포 배양물로부터의 상층액을 TR-2 에 대한 항체의 존재에 대해 ELISA 로 스크리닝하였다. 항-TR-2 항체는 다음과 같이 항-인간 IgG 항체 검출용 시약을 사용하여, 고정된 TR-2-His 에 대한 결합을 평가함으로써 검출하였다. 플레이트에 가용성 TR-2-His (0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$)를 4 $^{\circ}\text{C}$ 에서 밤새 수동적 흡착에 의해 코팅하였다. 상기 플레이트를 물로 5 차례 세척하고, 우유를 사용하여 30 분 동안 이 플레이트 내 웰을 블로킹한 후, 각 개별 하이브리도마로부터의 10 μl 세포 배양물 상층액을 40 μl 의 우유와 배합하고 이를 다른 플레이트의 웰에서 1 시간 동안, 1.25 시간 동안 또는 2 시간 동안 배양하였다. 상기 플레이트를 물로 5 차례 세척하고, 이 플레이트를 실온에서 1 시간 동안 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 최종 농도로 염소 항-인간 IgG Fc-특이적 호스래디쉬 퍼옥시다제 (Pierce)-결합 항체와 함께 배양하였다. 이 플레이트를 물로 5 차례 세척한 후, 플레이트를 30 분 동안 K 블루 기질 (Neogen)과 함께 배양하였다. 음성 대조군에는 TR-2-His 가 결여된 블랭크 웰과 항-TR-2 항체 결여가 예상되는 미경험 G2 혈청을 사용한 웰을 포함시켰다. TR-2 특이성 항체를 생산하는 세포의 존재를 확인하고자 양성 시료를 TR-2-His 에 대해 ELISA 로 2 차로 스크리닝하였다.

[0253]

세포사멸 분석법을 이용하여, 상기에서 확인된 TR-2 반응성 항체를, WM-266 흑색종 세포 (ATCC 제 CRL-1676 호)의 세포사멸을 유도할 수 있는 능력에 대해 스크리닝하였다. ATCC의 권고에 따라, WM-266 세포를 미량적정 플레이트 내에서 4500 세포수/웰의 농도로 정상 배양 배지 중에 밤새 배양하였다. B 세포 배양물의 경우, 20 μ l 의 항원-특이적 B 세포 배양 상층액 또는 대조용 B 세포 배양 상층액을 180 μ l 의 세포사멸 배지 혼합물 (1 μ g/ml 시클로헥시미드 (CHX) 및 0.5 % 우태아 혈청 ("FCS")을 함유하는 세포 배양 배지)에 첨가하였다. WM-266 세포로부터 배양 배지를 제거하고, 항체-세포사멸 배지 혼합물을 한번에 일렬씩 이 세포에 첨가하였다. 상기 세포를 20 시간 동안 항체-세포사멸 배지와 함께 배양하여 세포사멸이 일어나도록 하였다. DNA-결합 형광 염료 프로피듐 요오다이드 (Sigma) 및 흐스트 (Hoechst) 33342 (Molecular Probes)를 각 웰에 각각 0.5 μ g/ml 및 2.5 μ g/ml의 최종 농도로 첨가하였다. 흐스트 33342는 막-투과성이어서, 생존 세포 및 사멸 세포 둘 다를 표지하고; 프로피듐 요오다이드는 막-불투과성이어서, 단지 사멸 세포만을 표지한다. 37 °C에서 1 시간 후, 각 웰의 영상을 캡처링하여 전체 세포 수 (흐스트 표지의 양을 평가함으로써) 및 전체 사멸 세포수 (프로피듐 요오다이드 표지의 양을 평가함으로써)에 대해 평가를 실시하였다. 세포사멸률은 (프로피듐 요오다이드-양성 세포수/흐스트-양성 세포수) X 100으로 산정하였다.

[0254]

제노맥스 기술의 경우, 최상의 세포사멸 유도를 나타낸 여러 개의 웰로부터 수득한 항체를 용혈성 플라크 분석법에 의해 구제용으로 선별하였다. TR-2-His를 비오티닐화시켜 스트렙타비딘-코팅된 양(sheep) 적혈구 상에 코팅하였다. 항원-특이성 웰에 대응하는 혈장 세포를 해동시키고, 이를 보체 및 기니 피그 항-인간 IgG 증강 혈청의 존재하에서 항원-코팅된 적혈구와 함께 배양하였다. TR-2-His에 대한 항체를 생산하는 혈장 세포는 그 주변의 양 적혈구의 용해를 야기시키고, 이에 따라 혼합물 내에서 항원-특이성 혈장 세포의 동정이 가능해졌다. 상기 혼합물로부터 단일 세포의 미세조작에 의해 상기 혈장 세포를 분리해냈다.

[0255]

목적하는 단일의 혈장 세포 분리 후, 이를 세포로부터 mRNA를 추출하였다. 중쇄 가변 서열 및 경쇄 가변 서열을 코드하는 mRNA를 cDNA로 전환시키고, 선도 서열에 특이성을 나타내는 축퇴성(degenerate) 안티센스 프라이머 및 인간 IgG2의 불변 영역 및 인간 카파 mRNA를 이용하여 역 전사효소 PCR에 의해 증폭시켰다. 해당 프라이머 서열이 하기 표 2에 제시되어 있다 :

표 2A

프라이머 명칭	프라이머 서열
AS-Ck RT	5' GTA GGT GCT GTC CT 3' (SEQ ID NO: 97)
AS- γ CH1 RT	5' TGA GTT CCA CGA CA 3' (SEQ ID NO: 98)
AS-C 랍타 RT	5' CTT CCA AGC CACT 3' (SEQ ID NO: 99)
AS-C 랍타 RT	5' CA (GA) GC ACT GTC A 3' (SEQ ID NO: 100)
AS-Ck outer	5' GTA GGT GCT GTC CTT GCT 3' (SEQ ID NO: 101)
AS-Ck middle	5' CTC TGT GAC ACT CTC CTC GGA 3' (SEQ ID NO: 102)
AS-Ck inner with Xba I	5' GCT CTA GAT TGG AGG GCG TTA TCC ACC TTC CAC T 3' (SEQ ID NO: 103)
AS-Ck inner with Nhe I	5' AAC TAG CTA GCA GTT CCA GAT TTC AAC TGC TCA TCA GAT 3' (SEQ ID NO: 104)
AS-CL outer	5' GCT CCC GGG TAG AAG TCA 3' (SEQ ID NO: 105)
AS-CL middle	5' AC(CT) AGT GTG GGC TTG TTG GCT T 3' (SEQ ID NO: 106)
AS-CL inner	5' GCT CTA GAG GGC(CT) GGG AAC AGA GTG AC 3' (SEQ ID NO: 107)
AS- γ CH1 outer	5' ACG ACA CCG TCA CCG GTT 3' (SEQ ID NO: 108)
AS- γ CH1 middle	5' AAG TAG TCC TTG ACC AGG CAG CCC A 3' (SEQ ID NO: 109)
AS- γ CH1 inner with Xba I (G1 specific)	5' GCT CTA GAG GGT GCC AGG GGG AAG ACC GAT 3' (SEQ ID NO: 110)
AS- γ CH1 inner with Xba I (G2, G3 & G4 specific)	5' GCT CTA GAG CAG GGC GCC AGG GGG AAG A 3' (SEQ ID NO: 111)
S-Vk1&2 Leader outer	5' ATG AGG (CG)TC CC(CT) GCT CAG CT 3' (SEQ ID NO: 112)

અ 2B

S-VK3 Leader outer	5' ATG GAA (AG)CC CCC GC(GT) CAG CTT 3' (SEQ ID NO: 113)
S-VK4 Leader outer	5' ATG GTG TTG CAG ACG CAG GTC T 3' (SEQ ID NO: 114)
S-VK1&2 Leader inner with Bgl II	5' GAA GAT CTC ACC ATG AGG (CG)TC CC(CT) GCT CAG CT(CT) CT 3' (SEQ ID NO: 115)
S-VK3 Leader inner with Bgl II	5' GAA GAT CTC ACC ATG GAA (AG)CC CCA GC(GT) CAG CTT CTC TT 3' (SEQ ID NO: 116)
S-VK4 Leader inner with Bgl II	5' GAA GAT CTC ACC ATG GTG TTG CAG ACC CAG GTC TTC AT 3' (SEQ ID NO: 117)
S-VL1-4 Leader outer	5' C(GA)T C(AT)C CAC CAT G(GA)C (CA)(TA)G 3' (SEQ ID NO: 118)
S-VL1 Leader outer	5' CAC CAT G(GA)C CT(TA)G (GC)T(CT) CCC T 3' (SEQ ID NO: 119)
S-VL2 Leader outer	5' ACC ATG GCC TGG (GA)CT C(TC)(GT) CT 3' (SEQ ID NO: 120)
S-VL3 Leader outer	5' CAC CAT GGC (CA)TG G(GA)(TC) C(CGA)(CT) T 3' (SEQ ID NO: 121)
S-VL4 Leader outer	5' CAC CAT GGC (CT)TG G(GA)(TC) CC(CA) A(CT)T 3' (SEQ ID NO: 122)
S-VL1 Leader inner with Bgl II	5' GAA GAT CTC ACC ATG (GA)CC (TA)G(GC) T(CTC) CCT CT 3' (SEQ ID NO: 123)
S-VL2 Leader inner with Bgl II	5' GAA GAT CTC ACC ATG GCC TGG (GA)CT C(TC) (GT) CT(CG) (TC)T 3' (SEQ ID NO: 124)
(Also amplifies VL5-7,9,10)	
S-VL3 Leader inner with Bgl II	5' GAA GAT CTC ACC ATG GC(CA) TGG (GA)(TC)C (CGA)(CT) CTC 3' (SEQ ID NO: 125)
S-VL4 Leader inner with Bgl II	5' GAA GAT CTC ACC ATG GC(CT) TGG (GA)(TC)C (CA)A (CT)TC 3' (SEQ ID NO: 126)

표 2c

S-VH1 Leader outer	5' CAC CAT GGA (GC)TG GAC CTG GAG (GCA)(AGTC)CT C 3' (SEQ ID NO: 127)
S-VH2 Leader outer	5' CAC CAT GGA CAT ACT TTG (CT)TC CAC GCT C 3' (SEQ ID NO: 128)
S-VH3 Leader outer	5' CAC CAT GGA [AG]TT TG[G]GG [AG]CT [GCT][ACT]G CT 3' (SEQ ID NO: 129)
S-VH4 Leader outer	5' CAC CAT GAA [AG]CA [TC]CT GTG GTT CCT CCT [TC]CT 3' (SEQ ID NO: 130)
S-VH5 Leader outer	5' CAC CAT GGG GTC AAC CG[CT] CAT CCT 3' (SEQ ID NO: 131)
S-VH6 Leader outer	5' CAC CAT GTC TGT CTC CTT CCT CAT CCT C 3' (SEQ ID NO: 132)
S-VH1 Leader inner with Bgl II	5' GAA GAT CTC ACC ATG GA[GC] TGG ACC TGG AG[GCA] [AGTC]TC C 3' (SEQ ID NO: 133)
S-VH2 Leader inner with Bgl II	5' GAA GAT CTC ACC ATG GAC ATA CTT TG[CT] TCC ACG CTC C 3' (SEQ ID NO: 134)
S-VH3 Leader inner with Bgl II	5' GAA GAT CTC ACC ATG GA[AG]TT TG[GG][AG] CT[GCT] [ACT]GCTGG (GAC)TT TT(CT) CT 3' (SEQ ID NO: 135)
S-VH4 Leader inner with Bgl II	5' GAA GAT CTC ACC ATG AAA[AG] CA[TC] CTG TGG TTC TTC CT[GCT] CTC 3' (SEQ ID NO: 136)
S-VH5 Leader inner with Bgl II	5' GAA GAT CTC ACC ATG GGG TCA ACC G[CT]C ATC CT 3' (SEQ ID NO: 137)
S-VH6 Leader inner with Bgl II	5' GAA GAT CTC ACC ATG TCT GTC TCC TTC CTC ATC TTCT 3' (SEQ ID NO: 138)
S-VH7 Leader inner with Bgl II	5' GAA GAT CTC ACC ATG GAC TGG ACC TGG AGG ATC CTC TCC TTG GT 3' (SEQ ID NO: 139)

[0258]

[0259]

상기 프라이머들은 중쇄 cDNA의 5' 단부 (BglIII) 및 3' 단부 (XbaI)에 상기 제한 부위를 도입시켰다. 마찬가지로, 상기 프라이머는 카파쇄 cDNA의 5' 단부 (BglIII) 및 3' 단부 (NheI)에 상기 제한 부위를 도입시켰다.

[0260]

가변 중쇄 cDNA 앰플리콘(amplicon)을 PCR 반응 중에 첨가된, 제한 효소 부위에 적합한 제한 효소로 분해하였다. 이러한 분해의 산물을 클로닝을 위한 양립성 돌출부(compatible overhangs)를 지닌 IgG1, IgG2 및 IgG4 발현 벡터 내로 각각 클로닝하였다. IgG2 및 IgG4 발현 벡터를 BamHI 및 XbaI으로 분해하여 서브-클로닝을 위한 양립성 돌출부를 생성하였다. G1 발현 구성을을 BamHI 및 NheI으로 분해하여 서브-클로닝을 위한 양립성 돌출부를 생성하였다. 인간 IgG1, IgG2 또는 IgG4의 불변 도메인을 벡터 pcDNA3.1+/Hygro (Invitrogen)의 다중 클로닝 부위

내로 클로닝함으로써, 해당 벡터를 생성하였다.

- [0261] 가변 경쇄 cDNA 앰플리콘은 또한 PCR 반응 중에 첨가된 제한 효소 부위에 적합한 제한 효소로 분해하였다. 이러한 분해의 산물을 서브-클로닝을 위한 양립성 돌출부를 제공하도록 BamHI 및 NheI 으로 분해한 바 있는 IgK 발현 벡터 내로 클로닝하였다. 인간 IgK 의 불변 도메인을 벡터 pcDNA4.1+/Neo (Invitrogen)의 다중 클로닝 부위 내로 클로닝함으로써, 해당 벡터를 생성하였다.
- [0262] 이후 70 % 충만상태의(confluent) 인간 배아성 신장 293 세포 (ATCC 제 CRL-1573 호)를 포함하는 60 mm 접시 내로 상기 경쇄 발현 벡터 및 경쇄 발현 벡터를 공동-리포감염시켰다. 24 시간 동안, 형질감염된 세포로 하여금 원래의 혈장 세포와 동일한 특이성을 가진 재조합 항체를 분비하도록 하였다. HEK 293 세포로부터 상층액 (3 ml)을 수거하고, 인간 IgG 를 특이적으로 검출하는 샌드위치 ELISA 에 의해 원상태 항체의 분비를 입증하였다. 대조용 플레이트는 플레이트 결합용으로서 2 mg/ml 염소 항-인간 IgG H + L O/N 을 사용하여 코팅하였다. 상기 플레이트를 물로 5 차례 세척하였다. 미희석된 리포감염 상층액으로부터 7 웨л에 대해 재조합 항체를 1:2 적정하였다. 이 플레이트를 dH2O 로 5 차례 세척하였다. 분비용 및 두 결합 분석용으로 실온에서 1 시간 동안 1 μ g/ml 의 최종 농도로 염소 항-인간 IgG Fc-특이성 HRP-결합 항체를 첨가하였다. 이 플레이트를 dH2O 로 5 차례 세척하였다. 30 분 동안 테트라메틸벤지딘 (TMB)을 첨가하여 플레이트 발색을 진행시키고, 1 M 인산을 첨가하여 ELISA 를 중단시켰다.
- [0263] 전술한 제노맥스 방법 이외에도, 하이브리도마 기술을 이용하여 특정 항체를 수득하였다. 면역화된 마우스를 경추 탈구에 의해 희생시키고, 각 집단으로부터 배출되는 림프절을 수거하여 모았다. 둘째코 변형 이글 배지 ("DMEM")에서 분쇄하여 조직으로부터 세포가 방출되도록 함으로써, 림프성 세포를 분리하였다. 회수된 세포를 DMEM 에 혼탁하였다. 세포를 계수하고, 이 세포 펠럿에 100,000,000 개의 림프구당 0.9 ml DMEM 을 첨가하여 세포를 부드럽게 그러나 완전히 재현탁시켰다. 재현탁된 세포를 4 °C 에서 15 분 동안 100,000,000 개의 세포당 100 μ L 의 CD90⁺ 자성 비드와 함께 배양하였다. 자성적으로-표지된 세포 혼탁액 (최대 10^8 개의 양성 세포 (또는 최대 전체 2×10^9 개의 세포) 함유)을 LS⁺ 컬럼 상으로 로딩하였다. 이 컬럼을 DMEM 으로 세척하였다. 전체 유출물을 대부분 B 세포를 포함할 것으로 예상되는 CD90⁻ 음성 분획으로서 수집하였다.
- [0264] 상기로부터의 세척 및 농축된 B 세포와 비분비성 골수종 P3X63Ag^{*}.653 세포 (ATCC 제 CRL 1580 호 [참조 예, Kearney 외 다수, J. Immunol. 123, 1979, 1548-1550])를 1:1 의 비율로 혼합함으로써 융합을 수행하였다. 800 x g 에서 원심분리하여 세포 혼합물을 조심스럽게 펠렛화시켰다. 세포로부터 상층액 을 완전히 제거한 후에, 이 세포를 최대 2 분 동안 2 내지 4 ml 의 프로나제 용액 (CalBiochem ; 포스페이트-완충 식염수 ("PBS") 중 0.5 mg/ml)으로 처리하였다. 3 내지 5 ml 의 우 태아 혈청 ("FBS")을 첨가하여 효소 활성을 중단시키고, 전기 세포 융합 용액 ("ECFS") (0.3 M 수크로즈, 0.1 mM 마그네슘 아세테이트, 0.1 mM 칼슘 아세테이트)을 사용하여 총 용적이 40 ml 가 되도록 혼탁액을 조정하였다. 원심분리 후, 상층액을 제거하고, 세포를 40 ml 의 ECFS 중에 재현탁시켰다. 이러한 세척 단계를 반복 실시하고, 세포를 2×10^6 세포수/ml 의 농도가 되도록 재차 40 ml 의 ECFS 중에 재현탁시켰다.
- [0265] 융합 발생기 (model ECM2001, Genetronic, Inc.)를 이용하여 전기-세포 융합을 실시하였다. 사용된 융합실의 크기는 2.0 ml 로, 다음과 같이 기구를 세팅하였다 : 배열 상태 : 50 V, 50 초 ; 3000

V에서 막 파열, 30 마이크로초 ; 융합 후 유지 시간 : 3 초.

[0266] 전기-세포 융합 발생 후, 멸균 조건 하에서 융합실로부터 세포 혼탁액을 조심스럽게 제거하고, 이를 DMEM (JRH Biosciences), L-글루타민이 보강된 5 % FBS (Hyclone), 페니실린/스트렙토마이신, OPI (옥살로아세테이트, 피루베이트, 우인슐린) 및 IL-6 (Boehringer Mannheim)을 함유하는 동일 용적의 하이브리도마 배양 배지를 포함하는 멸균 튜브 내로 이전하였다. 이 세포들을 37 °C에서 15 내지 30 분 동안 배양한 후, 5 분 동안 400 xg (1000 rpm)에서 원심분리하였다. 세포를 소량의 하이브리도마 선별용 배지 (0.5 x 히알루론산 (Sigma)이 보강된 하이브리도마 배양 배지) 중에 부드럽게 재현탁시켰다. 96-웰 플레이트당 총 5×10^6 B 세포수 및 웰당 200 μL 의 최종 도말 용적을 기준으로 보다 많은 하이브리도마 선별용 배지를 사용하여 전체 용적을 적절히 조정하였다. 세포를 부드럽게 혼합하고, 이를 96-웰 플레이트 내로 피펫팅하여 성장하도록 하였다. 7 일에 또는 10 일에, 배지의 절반을 제거하고, 세포에 신선한 하이브리도마 선별용 배지를 재공급하였다.

[0267] 배양 14 일 후에, TR2-특이성 모노클로날 항체에 대해 ELISA로 하이브리도마 상충액을 스크리닝하였다. 1 차 스크린에서, ELISA 플레이트 (Fisher, Cat. No. 12-565-136)를 코팅 완충액 (0.1 M 카보네이트 완충제, pH 9.6, NaHCO₃ 8.4 g/L) 중에서 50 μl /웰의 TR2 단백질 (2 $\mu\text{g}/\text{mL}$)로 코팅한 후, 이를 4 °C에서 밤새 배양하였다. 배양 후, 이 플레이트를 세척용 완충제 (PBS 중 0.05 % Tween 20)로 한 차례 세척하였다. 200 μl /웰 차단용 완충제 (0.5 % BSA, 0.1 % Tween 20, 1 x PBS 중 0.01 % Thimerosal)를 첨가하고, 이 플레이트를 실온에서 1 시간 동안 배양하였다. 배양 후, 이 플레이트는 세척용 완충제로 한 차례 세척하였다. 분취량 (50 $\mu\text{L}/\text{웰}$)의 하이브리도마 상충액과 양성 및 음성 대조군을 첨가하고, 이 플레이트를 실온에서 2 시간 동안 배양하였다. 전체에 걸쳐 사용된 양성 대조군은 과면역 제노마우스 동물로부터 채취한 혈청이었으며, 음성 대조군은 KLH-면역화된 제노마우스 동물로부터 채취한 혈청이었다. 배양 후, 플레이트를 세척용 완충제로 세 차례 세척하였다. 100 μl /웰의 검출용 항체 염소 항-huIgGFc-HRP (Caltag Inc., Cat. No. H10507, 사용 농도 1:2000 희석)를 첨가하고, 이 플레이트를 실온에서 1 시간 동안 배양하였다. 배양 후, 플레이트를 세척용 완충제로 세 차례 세척하였다. 100 μl /웰의 TMB (BioFX Lab. Cat. No. TMSK-0100-01)를 첨가하고, 이 플레이트를 약 10 분 동안 발색되도록 하였다 (음성 대조군 웰이 겨우 발색되기 시작할 때까지). 50 μl /웰의 종결 용액 (TMB 종결 용액 (BioFX Lab. Cat. No. STPR-0100-01))을 첨가한 후, 이 플레이트를 450 nM의 과장에서 ELISA 플레이트 리더기 상에서 판독을 실시하였다.

[0268] 하이브리도마에 의해 생산된 항체는 전술한 바와 동일한 세포사멸 분석법을 이용하여 분석하였다. WM-266 세포를 미량적정 플레이트 내에 정상 배양 배지 중에서 밤새 4500 세포수/웰의 밀도로 배양하였다. FCS 없이 그리고 부가적으로 1.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 시클로헥시미드 및 0.9 % FCS를 포함시킨 세포 배양 배지를 이용하여 2 x 세포사멸 배지 혼합물을 제조하였다. 아이소타입-매칭된 음성 대조용 항-KLH 항체를 사용하여 하이브리도마 상충액 1:2 (2 x 세포사멸 배지 혼합물 중)을 병행 적정하기 위해 별도의 미량적정 플레이트를 사용하였다. WM-266 세포로부터 배양 배지를 제거하고, 각각의 세포-함유 웰에 100 μl 의 항체-세포사멸 배지 혼합물을 한번에 일렬씩 첨가하였다. 미량적정 플레이트를 20 시간 동안 배양하여 세포사멸이 일어나도록 하였다. DNA-결합 형광 염료 프로피碇 요오다이드 (Sigma) 및 퀘스트 33342 (Molecular Probes)를 각각 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 및 2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 최종 농도로 각 웰에 첨가하였다. 37 °C에서 1 시간 후, 각 웰의 형광 영상을 캡처링하여 전체 사멸 세포수 (PI)와 전체 세포수 (Hoechst)에 대해 분석을 실시하였다. 세포사멸률을 (PI-양성 세포수/Hoechst-양성 세포수) x 100으로 산정하였다.

[0269] 제노백스 또는 하이브리도마 방법을 이용하여 17 종의 상이한 항-TR-2 항체 (항체 A-Q)를 수득하였다. 모든 항체를 서열결정하고, 중쇄 가변 영역과 경쇄 가변 영역의 서열을 동정하였다 (도 3-19

참조). 17 종 항체의 중쇄와 경쇄의 배열상태는 도 20 및 21에 제시되어 있다.

[0270] 전술한 방법과 유사한 세포사멸 분석법을 이용하여 특정 항체를, 세포 내에서 세포사멸을 유도할 수 있는 능력에 대해 스크리닝하였다. WM-266 흑색종 세포를 미량적정 플레이트 내에서 4500 세포 수/웰의 농도로 정상 배양 배지 중에 밤새 배양하였다. 별도의 미량적정 플레이트에서, 최종 항체의 농도가 $0.0001 \mu\text{g}/\text{ml}$ 내지 $5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 의 범위에 이르도록, 시험하고자 하는 재조합 항체, 적절한 양성 대조군 (M413, 다음의 중쇄 가변 서열 : MEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSTYGMSWVRQTPDKRLELVALINSQGGSTYNNSDSVKGRFTI SRDNARNTLYLQMSSLKSEDTAMYCARRDY ESLDSWGQGTSVTVSSG (SEQ ID NO: 141) 및 다음의 경쇄 가변 서열 : DIVLTQSPASLPVSLGQRATISCRASESVEYSGTSLI QWYRQKPGQPKLLIYAASNVDSEVPARFSGSGSGTDFSLYIHPVEEDDIAMYFCQQSRKVPWTF GGGTKLEIKRTDAAPGLEAA (SEQ ID NO: 142)을 가진 마우스 IgG1 항-TR-2 항체), 및 아이소타입-매칭된 음성 대조용 항체 (활성 발현에 실패한 잠재적 항-TR2 항체)를 적정하였다. $0.9 \mu\text{g}/\text{ml}$ CHX 및 0.45 % FCS의 최종 농도를 함유하는 세포사멸용 배지 중에 상기 항체들을 혼합하였다. WM-266 세포로부터 배양 배지를 제거하고, 항체-세포사멸 배지 혼합물을 이들 세포에 첨가하였다. 20 시간 배양 후, 상기 세포를 프로파이드 요오다이드 (Sigma) 및 퀘스트 33342 (Molecular Probes)로 염색하였다. 37°C 에서 1 시간 후, 각 웰의 영상을 캡처링하여 전체 세포수 (PI) 및 전체 세포수 (Hoechst)에 대해 평가를 실시하였다. 세포사멸률을 (PI-양성 세포수/Hoechst-양성 세포수) $\times 100$ 으로 산정하였다. M413으로 처리하거나 또는 전술한 특정 항-TR-2 항체로 처리한 세포에서 유의적인 세포 사멸이 관찰되었다.

실시예 2

TR-2에 대한 항-TR-2 항체 결합의 동역학적 분석

[0271] TR-2에 대한 항-TR-2 항체 A-Q 결합의 동역학은 Biacore® 2000 기구를 이용하여 분석하였다. 통상적인 아민 결합을 이용하여, CM-5 Biacore® 칩 상에 고-밀도 염소 항-인간 항체 표면을 제조하였다. $100 \mu\text{g}/\text{ml}$ BSA를 함유하는 HBS-P 전개용 완충제 중에서 각각의 정제된 항-TR-2 항체를 대략 $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 희석하였다. 2분의 접촉 시간과 5분의 세척을 통해 각각의 항-TR-2 항체를 별도의 표면 상에서 포획하여 칩 상에 항-TR-2 항체 표면을 안정화시켰다.

[0274] 각각의 개별적인 항-TR-2 항체에 대한 TR-2 결합의 동역학 분석을 위해, 226 nM 재조합 인간 TR-2-His (실시예 1에 기술됨)을 25°C 에서 1분 동안 각각의 항-TR-2 항체 표면 상에 역학적으로 주사하고, 이후 5분의 분리 기간을 가졌다. 항-TR-2 항체 표면에 대해 TR-2가 결여된 완충 주사액으로부터 결과되는 기준선 상승치를 각각의 다른 표면 상에서 관찰된 결합으로부터 공제하였다. 부가적으로, 항-TR-2 항체로의 TR-2 결합에 대한 데이터는 각 표면 상에 포획된 모노클로날 항체의 양에 대해 표준화시켰다. 결합 동역학 산정을 위해, 각 데이터는 전세계적으로 1:1 상호작용 모델에 맞추었다. 각 항체별로 수득한 k_a , k_d 및 K_d 수치는 하기 표 3에 제시되어 있다.

표 3

25 °C에서 항-TR-2 항체에 결합하는 TR-2의 동역학

항체	k_a ($M^{-1}s^{-1}$)	k_d (s^{-1})	K_d (nM)
A	5.3×10^5	3.7×10^{-3}	6.9
B	5.7×10^5	1.1×10^{-2}	19
C	6.8×10^5	2.6×10^{-3}	3.9
D	6.2×10^5	2.7×10^{-3}	4.5
E	8.7×10^5	1.8×10^{-3}	2.1
F	3.8×10^5	5.0×10^{-3}	13
G	6.0×10^5	1.9×10^{-2}	31
H	8.6×10^5	8.4×10^{-3}	9.8
I	2.9×10^5	1.3×10^{-3}	4.4
J	5.7×10^5	7.1×10^{-3}	12
K	6.8×10^5	1.2×10^{-2}	18
L	6.0×10^5	1.1×10^{-2}	18
M	3.4×10^5	1.2×10^{-2}	37
N	8.1×10^5	5.5×10^{-2}	68*
O	4.4×10^5	8.4×10^{-3}	19
P	8.1×10^5	2.7×10^{-2}	33*
Q	1.2×10^6	1.6×10^{-2}	13*

*샘플에 대한 데이터는 이질성을 나타내며, 1:1 모델에 불완전하게 맞추었다.

[0275]

[0276]

실시예 3

[0277]

세포 살상 분석

[0278]

각 항체가 세포사멸과 세포 사멸을 유도해내는 정도를 결정하고자, 실시예 2에 기술된 특정 인간 항-TR-2 항체를 사용하여 세포 살상 분석을 수행하였다. 특정 인간 항-TR-2 항체 뿐만 아니라, 마우스 항-TR-2 항체 M412 및 M413을 96-웰 단백질 G-코팅된 플레이트 (리액틴-결합 단백질 G 코팅된 플레이트, Pierce Cat. No. 15131)의 개별 웰에 고정시켰다. M412는 다음의 중쇄 가변 서열 :

KVQLQQSGTELVKPGASVKSCKASGYTFTEYIHWVKQRSGQGLEWIGWFYPGSGYIKYNEKFKDKATMTADKSSSTVYMELSRLTSEDSAVYFCTRHEED
GYYAAYWGQGTLTVSA (SEQ ID NO: 143) 및 다음의 경쇄 가변 서열 :
DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVSSAVAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDFRTGSGSGTDYTLTISVVAEDLALYYCQQHYSTPYTFGGGT
KLEIKR (SEQ ID NO: 144)을 가진 마우스 IgG1 항-TR-2 항체이었다. M413은 상기 실시예 1에 개시된 바와 같은 마우스 IgG1 항-TR-2 항체이었다. 각 항체를 첫 번째 웰에 $50 \mu\text{g}/\text{ml}$ 의 농도로 첨가하고, 7 개의 부가적 웰 각각에 1:3 x 으로 계열 회석하였다. 각 항체별로 회석을 3 중으로 실시하였다. 사용 전에 플레이트를 4 °C에서 24 시간 동안 배양하였다. 각 웰을 배양 배지 (RPMI 플러스 10 % FBS)로 세척한 후, 4 개의 상이한 세포주 중 하나를 각각의 고정 항체 상에, 전체 $200 \mu\text{l}$ 의 용적 중 웰당 50,000 세포수의 밀도로 도말하였다. 시험 세포주는 COLO 205 세포 (인체 결장 선암, ATCC 제 CCL-222 호), MDA-231 세포 (인체 유방암, ATCC 제 HTB-26 호), WM35 세포 (인체 흑색종, ATCC 제 CRL-2807 호) 및 WM793 세포 (인체 흑색종, ATCC 제 CRL-2806 호)이었다. 세포를 37 °C/6 % CO_2 에서 24 시간 동안 배양한 후, ^3H -티미딘과 함께 6 시간 동안 배양하였다.

무처리 세포 내로 편입된 ^3H -티미딘의 레벨 대비, 처리 세포 내로 편입된 ^3H -티미딘의 레벨을 측정함으로써, 생존 세포의 비율을 산정하였다. 무처리 세포 대비, 처리 세포의 생존률을 50 % 감소시킨 항체의 농도를 측정함으로써, 세포 생존률 적정 곡선으로부터 각 항체에 대한 ED_{50} 을 산출하였다. COLO 205 세포에 대한 인간 항체의 ED_{50} 은 $0 \mu\text{g}/\text{ml}$ 내지 $3.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ 의 범위로 나타났다. 이들 세포에 대한 마우스 항체 M412 및 M413의 ED_{50} 은 각각 $1.85 \mu\text{g}/\text{ml}$ 및 $0.07 \mu\text{g}/\text{ml}$ 이었다. MDA-231 세포에 대한 인간 항체의 ED_{50} 은 $0.05 \mu\text{g}/\text{ml}$ 내지 $0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 의 범위로 나타났다. 이들 세포에 대한 마우스 항체 M412 및 M413의 ED_{50}

은 각각 $0.6 \mu\text{g}/\text{ml}$ 및 $0.07 \mu\text{g}/\text{ml}$ 이었다.
내지 $0.6 \mu\text{g}/\text{ml}$ 의 범위로 나타났다.
은 각각 $1.85 \mu\text{g}/\text{ml}$ 및 $0.07 \mu\text{g}/\text{ml}$ 이었다.
 $/\text{ml}$ 내지 $0.2 \mu\text{g}/\text{ml}$ 의 범위로 나타났다.
ED₅₀ 은 각각 $1.85 \mu\text{g}/\text{ml}$ 및 $0.05 \mu\text{g}/\text{ml}$ 이었다.

WM35 세포에 대한 인간 항체의 ED₅₀ 은 $0.1 \mu\text{g}/\text{ml}$
이들 세포에 대한 마우스 항체 M412 및 M413 의 ED₅₀
WM793 세포에 대한 인간 항체의 ED₅₀ 은 $0.02 \mu\text{g}$
이들 세포에 대한 마우스 항체 M412 및 M413 의
ED₅₀ 은 각각 $1.85 \mu\text{g}/\text{ml}$ 및 $0.05 \mu\text{g}/\text{ml}$ 이었다.

[0279]

실시예 4

[0280]

종양 세포주 내 인간 TR-2 발현

[0281]

TR-2 의 발현에 대해 인간 종양 세포주를 스크리닝하였다. 사용된 세포주에는 유방암, 중추 신경계암, 결장암, 간암, 폐암, 경부암, 자궁암, 난소암, 췌장암, 전립선암 및 신장암 뿐만 아니라 백혈병 및 흑색종으로부터 유래된 것들이 포함된다.

[0282]

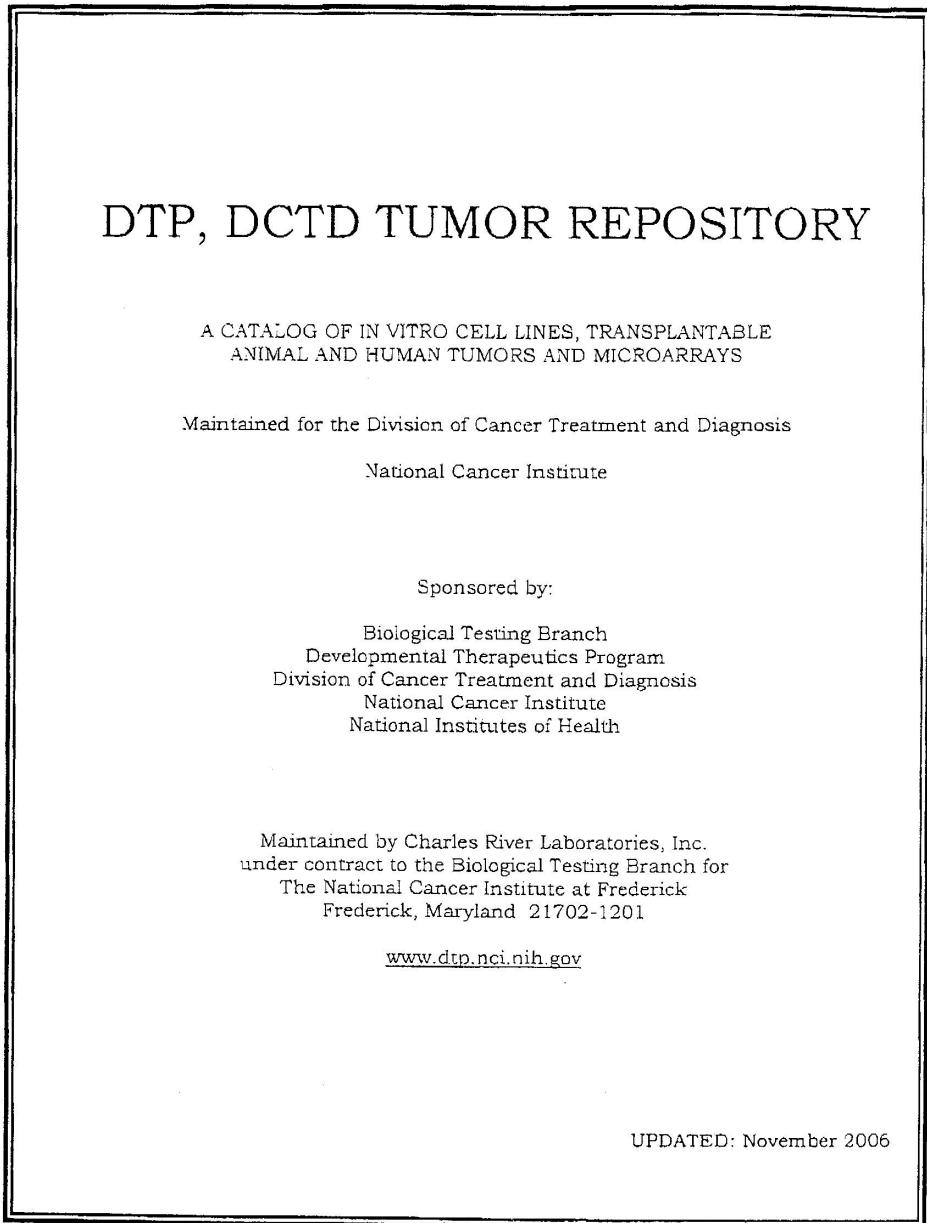
세포-기반 에레이를 이용하여 인체 종양 세포 상에 TR-2 의 발현을 측정하였다. 간단히 설 명하자면, 100 MI CBA 완충제 (PBS, 3 % FBS, 0.02 % 아지드) 중의 4×10^5 개의 세포를 20 V-바닥 96-웰 플레이트의 각각의 웰 내로 분배하였다. 각 웰에 CBA 완충제 ($150 \mu\text{l}$)를 첨가하고, 세 포가 침강되도록 이 플레이트를 원심분리하였다. 배지를 폐기하고, $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ 의 항체 용액 (항체 A-Q 중 1 종) $100 \mu\text{l}$ 를, 2 % PBS 를 함유하는 PBS ("분석용 완충제") 중에 재현탁시킨 세포 펠릿에 첨가하였다. 빙상에서 25 분 배양한 후, 세포를 분석용 완충제 중에서 한 차례 세척하였다. $100 \mu\text{l}$ 의 2 차 염소 항-인간 IgG Fc-특이성 호스래디쉬 페옥시다제 (HRP, Pierce)를 상기 웰에 첨가하고, 이 플레이트를 빙상에서 20 분 동안 배양하였다. 상기 플레이트를 분석용 완충제로 두 차례 세척하고, $100 \mu\text{l}$ 의 TMB 기질 (ZYMED)을 실온에서 10 분 동안 첨가하였다. 플레이트를 원심분리하고, $50 \mu\text{l}$ 의 종결 용액 (BioFX Laboratories)을 함유하는 깨끗한 플레이트 내로 $50 \mu\text{l}$ 의 각 상층액을 이전시켰다. 스펙트라맥스/플러스 리더 (Molecular Devices)를 이용하여, 450 nm 에서 광학적 밀도 판독을 수행하였다. 아이소타입 대조용 항체로부터 수득한 광학적 밀도 수치를 공제함으로써 데이터를 표준화시켰다.

[0283]

유방암 세포주 HS 578.T (OD : 0.122, ATCC 제 HTB-126™ 호) 및 T-47D (OD : 0.112, ATCC 제 HTB-133™ 호), 결장암 세포주 TE 671(u) (OD : 0.109) [미국 메릴랜드 21702-1201 프레데릭에 소재하는 National Cancer Institute's DTP, DCTD TUMOR REPOSITORY로부터 입수(www.dtp.nci.nih.gov)], HT-29 (OD : 0.193, ATCC 제 HTB-38™ 호), SW-948 (OD : 0.122, ATCC 제 CCL-237™ 호), KM-12 (OD : 0.354, DTP, DCTD TUMOR REPOSITORY로부터 입수) 및 HCC-2998 (OD : 0.133, DTP, DCTD TUMOR REPOSITORY로부터 입수), 간암 세포주 NCI-N87 (OD : 0.154, ATCC 제 CRL-5822™ 호) 및 NCI-SNU-5 (OD : 0.137, ATCC 제 CRL-5973™ 호), 백혈병 세포주 HL-60 (OD : 0.233, ATCC 제 CCL-240™ 호) 및 hPBMC (OD : 0.131, DTP, DCTD TUMOR REPOSITORY로부터 입수), 비-소형-세포 폐암 세포주 JY (OD : 0.118, DTP, DCTD TUMOR REPOSITORY로부터 입수), CCRF-CEM (OD : 0.106, ATCC 제 CCL-119™ 호), NCI-H2126 (OD : 0.108, ATCC 제 CCL-256™ 호) 및 NCI-H460 (OD : 0.122, ATCC 제 HTB-177™ 호), 흑색종 세포주 SK-me1-5 (OD : 0.131, ATCC 제 HTB-70™ 호), LOX IMVI (OD : 0.102, DTP, DCTD TUMOR REPOSITORY로부터 입수), RPMI 7951 (OD : 0.101, ATCC 제 HTB-66™ 호) 및 UACC-62 (OD : 0.127, DTP, DCTD TUMOR REPOSITORY로부터 입수), 췌장암 세포주 HPAF II (OD : 0.117, ATCC 제 CRL-1997™ 호) 및 CAPAN-1 (OD : 0.101, ATCC 제 HTB-79™ 호), 전립선암 세포주 LNCaP (OD : 0.174, ATCC 제 CRL-1740™ 호), 및 신장 암종 세포주 Caki-1 (OD : 0.148, ATCC 제 HTB-46™ 호) 및 UO-31 (OD : 0.104, DTP, DCTD TUMOR REPOSITORY로부터 입수)를 포함하여 여러 세포주가 분석 결과 0.1 이상의 OD₄₅₀ 을 나타냈다. 연구 대상 종양 세포주 중에 결장암 세포주 KM-12 및 HT-29, 그리고 백혈병 세포주 HL-60 에서, 최대 TR-2 발현이 나타났다. 연구된 중추 신경계암 세포주, 소형-세포 간암 세포주, 경부암 세포주, 자궁암 세포주 또는 난소암 세포주 중 어느 것도 배경치 이상의 OD₄₅₀ 을 나타내지 않았다.

[0284]

상기의 입수처 National Cancer Institute's DTP, DCTD TUMOR REPOSITORY 의 상세한 정보는 다음과 같다 :



[0285]

인체 종양 세포주 상에 TR-2 발현 프로필을 결정하기 위한 목적으로, 상기 인체 종양 세포주에 대해 마우스 항-TR-2 항체 M412 를 사용하여 분석을 실시하였다. 세포-기반 어레이를 이용하여 인체 종양 세포 상에 TR-2 의 발현을 측정하였다. 간단히 설명하자면, 100 MI CBA 완충제 (PBS, 3 % FBS, 0.02 % 아지드) 중의 4×10^5 개의 세포를 20 V-바닥 96-웰 플레이트의 각각의 웰 내로 분배하였다. 각 웰에 CBA 완충제 (150 μ l)를 첨가하고, 세포가 침강되도록 이 플레이트를 원심분리하였다. 배지를 폐기하고, 10 μ g/ml 의 마우스 항-TR-2 모노클로날 항체 M412 100 μ l 를, 2 % PBS 를 함유하는 PBS ("분석용 완충제") 중에 재현탁시킨 세포 펠릿에 첨가하였다. 빙상에서 25 분 배양한 후, 세포를 분석용 완충제 중에서 한 차례 세척하였다. 100 μ l 의 2 차 염소 항-마우스 IgG Fc-특이성 호스래디쉬 퍼옥시다제 (HRP, Pierce) 를 상기 웰에 첨가하고, 이 플레이트를 빙상에서 20 분 동안 배양하였다. 상기 플레이트를 분석용 완충제로 두 차례 세척하고, 100 μ l 의 TMB 기질 (ZYMED)을 실온에서 10 분 동안 첨가하였다. 플레이트를

원심분리하고, 50 μ l 의 종결 용액 (BioFX Laboratories)을 함유하는 깨끗한 플레이트 내로 50 μ l 의 각 상층액을 이전시켰다. 스펙트라맥스/플러스 리더 (Molecular Devices)를 이용하여, 450 nm에서 광학적 밀도 판독을 수행하였다. 아이소타입 대조용 항체로부터 수득한 광학적 밀도 수치를 공제함으로써 데이터를 표준화시켰다.

- [0286] 다수의 세포주가 TR-2 발현을 나타냈다. 최고의 발현인자 (0.3 이상의 OD_{450 nm}를 가지는 것 들)에는 유방암 세포주 HS 578.T (OD : 0.403, ATCC 제 HTB-126™ 호), MDA-MB-231 (OD : 0.408, ATCC 제 HTB-26™ 호) 및 T-47D (OD : 0.366, ATCC 제 HTB-133™ 호), CNS 암 세포주 SF-295 (OD : 0.354, DTP, DCTD TUMOR REPOSITORY로부터 입수) 및 U251 (OD : 0.323, DTP, DCTD TUMOR REPOSITORY로부터 입수), 결장암 세포주 HCT-116 (OD : 0.41, ATCC 제 CCL-247™ 호), HT-29 (OD : 0.869, ATCC 제 HTB-38™ 호), SW-707 (OD : 0.323, DTP, DCTD TUMOR REPOSITORY로부터 입수), SW-948 (OD : 0.423, ATCC 제 CCL-237™ 호), KM-12 (OD : 0.77, DTP, DCTD TUMOR REPOSITORY로부터 입수) 및 HCC-2998 (OD : 0.635, DTP, DCTD TUMOR REPOSITORY로부터 입수), 간암 세포주 NCI-SNU-1 (OD : 0.354, ATCC 제 CRL-5971™ 호), 백혈병 세포주 A 673 (OD : 0.347, ATCC 제 CRL-1598™ 호), 비-소형-세포 폐암 세포주 HOP-62 (OD : 0.313, DTP, DCTD TUMOR REPOSITORY로부터 입수), HOP-92 (OD : 0.47, DTP, DCTD TUMOR REPOSITORY로부터 입수), NCI-H2126 (OD : 0.501, ATCC 제 CCL-256™ 호), NCI-H460 (OD : 0.326, ATCC 제 HTB-177™ 호), 소형 세포 폐암 세포주 A549 (OD : 0.381, ATCC 제 CCL-185™ 호), 흑색종 세포주 LOX IMVI (OD : 0.573, DTP, DCTD TUMOR REPOSITORY로부터 입수), RPMI 7951 (OD : 0.322, ATCC 제 HTB-66™ 호) 및 UACC-62 (OD : 0.319, DTP, DCTD TUMOR REPOSITORY로부터 입수), 난소암 세포주 IGROV1 (OD : 0.312, DTP, DCTD TUMOR REPOSITORY로부터 입수), 전립선암 세포주 DU 145 (OD : 0.372, ATCC 제 HTB-81™ 호), 22Rv1 (OD : 0.301, ATCC 제 CRL-2505™ 호) 및 LNCaP (OD : 0.63, ATCC 제 CRL-1740™ 호), 및 신장 암종 세포주 Caki-1 (OD : 0.93, ATCC 제 HTB-46™ 호), Caki-2 (OD : 0.443, ATCC 제 HTB-47™ 호), SN12C (OD : 0.313, DTP, DCTD TUMOR REPOSITORY로부터 입수) 및 UO-31 (OD : 0.331, DTP, DCTD TUMOR REPOSITORY로부터 입수)이 포함되었다. 마우스 항-TR-2 항체 처리된 종양 세포주 중에 신장 암종 세포주 Caki-1에서 그리고 결장암 세포주 HT-29 및 KM-12에서 TR-2의 최대 발현이 나타났다.

실시예 5

항체 교차-반응성

- [0287]
- [0288]
- [0289] 문현 [Jia 외 다수, J. Immunol. Methods 288: 91-98 (2004)]에 기술된 바와 같이, TR-2에 다른 것들이 결합하는 것을 차단하는 특정 인체 항-TR-2 항체의 능력을 평가하였다. 루미넥스 (Luminex) 100 사용자의 안내서 버전 1.7로부터 직접 입수한 커플링 절차를 이용하여 비드를 항-인체 IgG 항체와 결합시켰다. 비드 활성화 후, 이를 파민겐 (Pharmingen) 마우스 항-hIgG mAb에, 제조업자의 지시에 따라 커플링시켰다. 이차에 걸쳐 실험을 수행하였다. 첫 번째 실험에서는, 코팅된 비드를 실온에서 2 시간 동안 배양하였다. 두 번째 실험에서는, 코팅된 비드를 4 °C에서 밤새 배양하였다. 배양 말기에, 코팅된 비드를 블로킹한 후, 콜터 (Coulter) 세포 계수기를 이용하여 계수를 실시하였다. 결합된 비드는 즉시 사용하거나 또는 차후 사용을 위해 암실 하에 4 °C에서 보관하였다.

- [0290] 에피토프 교차-반응성을 토대로 항-TR-2 항체의 분류를 다음과 같은 단계에 의해 수행하였다. 일차적으로, 상기로부터 취득한 비드-마우스 항-hIgG 복합체 각 세트를 개별적으로 4 °C에서 밤새, 회전기 상에서 기준 항체 ("기준 항체")와 함께 배양하였다. 전술한 항-TR-항체 A-Q로부터 기준 항체를 선별하였다. 항체 포획 후, 각 비드-마우스 항-hIgG-기준 Ab 복합체 2000 개를 하나의 투브에 함께 모은 다음, 곧바로 이를 96-웰 플레이트의 각 웰에 첨가하고 흡인하였다. TR-2 (50 ng)를 각 웰에 첨가하여 실온에서 1 시간 동안 배양하였다. 웰 세척 후, 100-500 ng/ml의 다른 인간 항-TR-2 항체 ("프로브 항체")를 각 웰에 첨가하고 실온에서 2 시간 동안 배양하였다. 웰 세척 후, 상기 기준 항체를 포획하는데 사용된 것과 동일한

1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 모노클로날 마우스 항-hIgG 의 비오티닐화 변형체를 사용하여 결합 프로브 항체를 검출하였다. 웰 배양 및 세척 후, 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 스트렙타비딘-파이코에리트린을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30 분 동안 배양한 후, 루미넥스 100 을 사용하여 파이코에리트린 신호를 검출하였다. 테이타 분석시 보조를 위한 음성 대조군으로서, 항원이 결여된 부가적 웰 셋트를 사용하였다.

[0291] 데이타는 두-단계 과정으로 분석하였다. 1 단계로, 음성 대조군 수치를 이용하여 데이타를 표준화시켰다. 2 단계로, 하나 또는 그 이상의 다른 항-TR-2 항체의 결합을 저해하는 능력에 따라 항-TR-2 항체를 클러스터링하였다. 클러스터링 분석용으로, 표준화된 강도 행렬로부터 비유사성 행렬을 산출하였다. 실제의 평균 비유사성 행렬의 입력 비유사성 행렬을 사용하는 맨하탄 메트릭 (Manhattan metric)으로 SPLUS 2000 병합성 네스팅 계층적 클러스터링 서브루틴 (agglomerative nesting hierarchical clustering subroutine)을 이용하여, 평균 비유사성 행렬 내 수치를 토대로 항체를 클러스터링하였다.

[0292] 이러한 결과를 기초로, 항체를 4 가지 상이한 에피토프 그룹으로 분류하였다. 임의의 한 그룹 내에서, 해당 그룹 일원중 하나가 TR-2에 결합하면 동일 그룹의 다른 일원이 TR-2에 결합하는 것이 블로킹된다. 그러나, 그룹 1의 일원 중 하나가 TR-2에 결합하는 것은 예를 들어 그룹 2, 그룹 3, 또는 그룹 4의 일원 중 하나가 TR-2에 결합하는 것을 블로킹하지 못한다. 이러한 그룹들은 도 22에 제시되어 있다.

실시예 6

에피토프 맵핑

[0293] 특정의 전술된 항-TR-2 항체로의 결합에 중요한 TR-2의 특이성 영역을 동정하기 위한 목적으로, 에피토프 맵핑 연구를 수행하였다. 주형 공급원으로부터 얻은 성숙된 TR-2 (MacFarlane, 1997)에 대한 코딩 서열을 PCR-증폭시키고, HindIII 부위에 삽입시, TR-2 서열이 아비딘 서열의 C-말단부에 연결되도록 하는 방향으로, 치킨 아비딘 서열을 함유하는 pCEP4 벡터 (Invitrogen) 내에 클로닝함으로써 N-아비딘-TR-2 구성물을 제조하였다. 성숙된 TR-2 코딩 서열에 대한 정방향 프라이머는 다음의 서열 : GTAAGCAAGCTTGGCTCTGATCACCCAACAAGA (SEQ ID NO: 145)을 가지며, 역방향 프라이머는 다음의 서열 : GATTAGGGATCCAGAGGCAGGAGTCCCTGG (SEQ ID NO: 146)을 가진다. 결과된 아비딘-TR-2 융합 단백질의 아미노산 서열은 다음과 같다 :

MVHATSPLLLLLSSLALVAPGLSARKCSLTGKWTNDGSNMTIGAVNSKGEFTGTYTTAVTATSNEIKESPLHGTQNTINKRTQPTFGFTVNWKFSESTTVFTGQCFIDRNGKEVLKTMWLLRSSVNDIGDDWKATRVGINIFTRLRTQKEQLLASLALITQQQLAPQQRAAPQQKRSSPSEGLCPPGHHISEDGRDCISCKYQDYSTHWNDLLFCLRCTRCDSGEVELSPCTTRNTVCQCEEGTFREEDSPEMCRKCRTGCPRGMVKGDCTPWSDIECVHKESGKHSGEAPAVEETVTSSPGTPAS (SEQ ID NO: 69).

[0296] N-아비딘 및 인간 TR-2의 절단형태를 포함하는 12 종의 분자를 이하에 기술된 바와 같이 합성하였다. 3 종의 분자는 인간 TR-2의 C-말단 절단형태만을 포함하였으며 (TR-2-1 내지 TR-2-3), 9 종의 분자는 인간 TR-2의 N-말단부 및 C-말단부의 절단형태를 포함하였다 (TR-2-4 내지 TR-2-13) (도 23에 도식적으로 제시됨). 이하에 기술된 프라이머를 사용하는 PCR 증폭에 의해, 인간 TR-2 절단형태를 코드하는 폴리뉴클레오티드를 제조하였다. 각각의 12 종의 분자를 형성하고자, 증폭 결과 수득된 절단형 인간 TR-2를 전술한 치킨 아비딘 서열을 함유하는 pCEP4 벡터 (Invitrogen) 내로 삽입하였다. 다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : GTAAGCAAGCTTGGCTCTGATCACCCAACAAGA (SEQ ID NO: 145) 및 다음의 서열을 갖는 역방향 프라이머 : TAGTTGGGATCCTCAGGAGATGCAATCTCTACCGT (SEQ ID NO: 147)를 사용하여, 성숙된 TR-2의 아미노산 1-43 을 코드하는 폴리뉴클레오티드를 증폭시켰다. TR-2-1의 아미노산 서열은 다음과 같았다 :

MVHATSPLLLLLSSLALVAPGLSARKCSLTGKWTNDGSNMTIGAVNSKGEFTGTYTTAVTATSNEIKESPLHGTQNTINKRTQPTFGFTVNWKFSESTTVFTGQCFIDRNGKEVLKTMWLLRSSVNDIGDDWKATRVGINIFTRLRTQKEQLLASLALITQQQLAPQQRAAPQQKRSSPSEGLCPPGHHISEDGRDCIS (SEQ ID NO: 70).

- [0297] 다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : GTAAGCAAGCTTGGCTCTGATCACCAACAAGA (SEQ ID NO: 145) 및 다음의 서열을 갖는 역방향 프라이머 : GGTAGTGGATCCTCACTGACACACTGTGTTCTGG (SEQ ID NO: 148)를 사용하여, 성숙된 TR-2 의 아미노산 1-85 를 코드하는 폴리뉴클레오티드를 증폭시켰다. TR-2-2 의 아미노산 서열은 다음과 같다 :
MVHATSPLLLLLSSLALVAPGLSARKCSLTGKWTNDLGSNMTIGAVNSKGEFTGTYTTAVTATSNEIKESPLHGTQNTINKRTQPTFGFTVNWKFSESTTVFTGQCFIDRNGKEVLKTMWLLRSSVNDIGDDWKATRVGINIFTRLRTQKEQLLASLALITQQDLAPQQRAAPQQKRSSPSEGLCPPGHHISEDGRDCISCKYQGDYTHONDLLFCLRTRCDSGEVELSPCTTRNTVCQ (SEQ ID NO: 71).
- [0298] 다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : GTAAGCAAGCTTGGCTCTGATCACCAACAAGA (SEQ ID NO: 145) 및 다음의 서열을 갖는 역방향 프라이머 : GTAATGGGATCCTCAGACACATTGATGTCACTCC (SEQ ID NO: 149)를 사용하여, 성숙된 TR-2 의 아미노산 1-126 을 코드하는 폴리뉴클레오티드를 증폭시켰다. TR-2-3 의 아미노산 서열은 다음과 같다 :
MVHATSPLLLLLSSLALVAPGLSARKCSLTGKWTNDLGSNMTIGAVNSKGEFTGTYTTAVTATSNEIKESPLHGTQNTINKRTQPTFGFTVNWKFSESTTVFTGQCFIDRNGKEVLKTMWLLRSSVNDIGDDWKATRVGINIFTRLRTQKEQLLASLALITQQDLAPQQRAAPQQKRSSPSEGLCPPGHHISEDGRDCISCKYQGDYTHONDLLFCLRTRCDSGEVELSPCTTRNTVCQCEEGTFREEDSPEMCRKRTGCPGRMVKGDCTPWSIECV (SEQ ID NO: 72).
- [0299] 다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : GTAATGAAGCTTGCCACAACAAAAGAGGTCCAG (SEQ ID NO: 150) 및 다음의 서열을 갖는 역방향 프라이머 : TAGTGGGATCCTCAGGAGATGCAATCTCTACCGT (SEQ ID NO: 147)를 사용하여, 성숙된 TR-2 의 아미노산 16-43 을 코드하는 폴리뉴클레오티드를 증폭시켰다. TR-2-4 의 아미노산 서열은 다음과 같다 :
MVHATSPLLLLLSSLALVAPGLSARKCSLTGKWTNDLGSNMTIGAVNSKGEFTGTYTTAVTATSNEIKESPLHGTQNTINKRTQPTFGFTVNWKFSESTTVFTGQCFIDRNGKEVLKTMWLLRSSVNDIGDDWKATRVGINIFTRLRTQKEQLLASLPQQKRSSPSEGLCPPGHHISEDGRDCIS (SEQ ID NO: 73).
- [0300] 다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : GTAATGAAGCTTGCCACAACAAAAGAGGTCCAG (SEQ ID NO: 150) 및 다음의 서열을 갖는 역방향 프라이머 : GGTAGTGGATCCTCACTGACACACTGTGTTCTGG (SEQ ID NO: 148)를 사용하여, 성숙된 TR-2 의 아미노산 16-85 를 코드하는 폴리뉴클레오티드를 증폭시켰다. TR-2-5 의 아미노산 서열은 다음과 같다 :
MVHATSPLLLLLSSLALVAPGLSARKCSLTGKWTNDLGSNMTIGAVNSKGEFTGTYTTAVTATSNEIKESPLHGTQNTINKRTQPTFGFTVNWKFSESTTVFTGQCFIDRNGKEVLKTMWLLRSSVNDIGDDWKATRVGINIFTRLRTQKEQLLASLPQQKRSSPSEGLCPPGHHISEDGRDCISCKYQGDYTHONDLLFCLRTRCDSGEVELSPCTTRNTVCQ (SEQ ID NO: 74).
- [0301] 다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : GTAATGAAGCTTGCCACAACAAAAGAGGTCCAG (SEQ ID NO: 150) 및 다음의 서열을 갖는 역방향 프라이머 : GTAATGGGATCCTCAGACACATTGATGTCACTCC (SEQ ID NO: 149)를 사용하여, 성숙된 TR-2 의 아미노산 16-126 을 코드하는 폴리뉴클레오티드를 증폭시켰다. TR-2-6 의 아미노산 서열은 다음과 같다 :
MVHATSPLLLLLSSLALVAPGLSARKCSLTGKWTNDLGSNMTIGAVNSKGEFTGTYTTAVTATSNEIKESPLHGTQNTINKRTQPTFGFTVNWKFSESTTVFTGQCFIDRNGKEVLKTMWLLRSSVNDIGDDWKATRVGINIFTRLRTQKEQLLASLPQQKRSSPSEGLCPPGHHISEDGRDCISCKYQGDYTHONDLLFCLRTRCDSGEVELSPCTTRNTVCQCEEGTFREEDSPEMCRKRTGCPGRMVKGDCTPWSIECV (SEQ ID NO: 75).
- [0302] 다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : GATTGAAAGCTTGATCTCCTGCAAATATGGACAG (SEQ ID NO: 151) 및 다음의 서열을 갖는 역방향 프라이머 : GGTAGTGGATCCTCACTGACACACTGTGTTCTGG (SEQ ID NO: 148)를 사용하여, 성숙된 TR-2 의 아미노산 42-85 를 코드하는 폴리뉴클레오티드를 증폭시켰다. TR-2-7 의 아미노산 서열은 다음과 같다 :
MVHATSPLLLLLSSLALVAPGLSARKCSLTGKWTNDLGSNMTIGAVNSKGEFTGTYTTAVTATSNEIKESPLHGTQNTINKRTQPTFGFTVNWKFSESTTVFTGQCFIDRNGKEVLKTMWLLRSSVNDIGDDWKATRVGINIFTRLRTQKEQLLASLISCKYQGDYTHONDLLFCLRTRCDSGEVELSPCTTRNTVCQ

(SEQ ID NO: 76).

[0303] 다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : GATTGAAAGCTTGATCTCCTGCAAATATGGACAG (SEQ ID NO: 151) 및 다음의 서열을 갖는 역방향 프라이머 : GTAATGGATCCTCAGACACATTGATGTCCTCC (SEQ ID NO: 149)를 사용하여, 성숙된 TR-2 의 아미노산 42-126 을 코드하는 폴리뉴클레오티드를 증폭시켰다. TR-2-9 의 아미노산 서열은 다음과 같았다 :

MVHATSPLLLLLSSLALVAPGLSARKCSLTGKWTNDLGSNMTIGAVNSKGEFTGTYTTAVTATSNEIKESPLHGTQNTINKRTQPTFGFTVNWKFSESTTV
FTGQCFIDRNGKEVLKTMWLLRSSVNDIGDDWKATRVGINIFTRLRTQKEQLLASLISCKYQDYSTHWNLLFCLRCRCDSGEVELSPCTTRNTVCQCE
EGTFREEDSPEMCRKCRTGCPGMVKVGDCPWSDIECV (SEQ ID NO: 77).

[0304] 다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : GTAATGAAGCTTGCAAGAGGACACCT (SEQ ID NO: 152) 및 다음의 서열을 갖는 역방향 프라이머 : GATTAGGGATCCAGAGGCAGGAGTCCCTGG (SEQ ID NO: 146)를 사용하여, 성숙된 TR-2 의 아미노산 85-154 를 코드하는 폴리뉴클레오티드를 증폭시켰다. TR-2-10 의 아미노산 서열은 다음과 같았다 :

MVHATSPLLLLLSSLALVAPGLSARKCSLTGKWTNDLGSNMTIGAVNSKGEFTGTYTTAVTATSNEIKESPLHGTQNTINKRTQPTFGFTVNWKFSESTTV
FTGQCFIDRNGKEVLKTMWLLRSSVNDIGDDWKATRVGINIFTRLRTQKEQLLASLISCKYQDYSTHWNLLFCLRCRCDSGEVELSPCTTRNTVCQCE
GTKHSGEAPAVEETVTSSPGTPAS (SEQ ID NO: 78).

[0305] 다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : GATTGAAAGCTTGATCTCCTGCAAATATGGACAG (SEQ ID NO: 151) 및 다음의 서열을 갖는 역방향 프라이머 : GATTAGGGATCCAGAGGCAGGAGTCCCTGG (SEQ ID NO: 146)를 사용하여, 성숙된 TR-2 의 아미노산 42-154 를 코드하는 폴리뉴클레오티드를 증폭시켰다. TR-2-11 의 아미노산 서열은 다음과 같았다 :

MVHATSPLLLLLSSLALVAPGLSARKCSLTGKWTNDLGSNMTIGAVNSKGEFTGTYTTAVTATSNEIKESPLHGTQNTINKRTQPTFGFTVNWKFSESTTV
FTGQCFIDRNGKEVLKTMWLLRSSVNDIGDDWKATRVGINIFTRLRTQKEQLLASLISCKYQDYSTHWNLLFCLRCRCDSGEVELSPCTTRNTVCQCE
EGTFREEDSPEMCRKCRTGCPGMVKVGDCPWSDIECVHKESGTKHSGEAPAVEETVTSSPGTPAS (SEQ ID NO: 79).

[0306] 다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : TGATTGAAGCTGCCACAACAAAAGAGGTCCAG (SEQ ID NO: 150) 및 다음의 서열을 갖는 역방향 프라이머 : GATGGAGGATCCTCAACACCTGGTGAGCGCAAG (SEQ ID NO: 153)를 사용하여, 성숙된 TR-2 의 아미노산 16-66 을 코드하는 폴리뉴클레오티드를 증폭시켰다. TR-2-12 의 아미노산 서열은 다음과 같았다 :

MVHATSPLLLLLSSLALVAPGLSARKCSLTGKWTNDLGSNMTIGAVNSKGEFTGTYTTAVTATSNEIKESPLHGTQNTINKRTQPTFGFTVNWKFSESTTV
FTGQCFIDRNGKEVLKTMWLLRSSVNDIGDDWKATRVGINIFTRLRTQKEQLLASLPQQKRSSPSEGLCPPGHIESEDRDCISYKYQDYSTHWNLLFCL
RCTRC (SEQ ID NO: 80).

[0307] 다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : TGATTGAAGCTGCCACAACAAAAGAGGTCCAG (SEQ ID NO: 150) 및 다음의 서열을 갖는 역방향 프라이머 : GTAAGTGGATCCTCAGCAGGGACTTAGCTCCACT (SEQ ID NO: 154)를 사용하여, 성숙된 TR-2 의 아미노산 16-74 를 코드하는 폴리뉴클레오티드를 증폭시켰다. TR-2-13 의 아미노산 서열은 다음과 같았다 :

MVHATSPLLLLLSSLALVAPGLSARKCSLTGKWTNDLGSNMTIGAVNSKGEFTGTYTTAVTATSNEIKESPLHGTQNTINKRTQPTFGFTVNWKFSESTTV
FTGQCFIDRNGKEVLKTMWLLRSSVNDIGDDWKATRVGINIFTRLRTQKEQLLASLPQQKRSSPSEGLCPPGHIESEDRDCISCKYQDYSTHWNLLFCL
RCTRCDSGEVELS (SEQ ID NO: 81). N-아비딘 및 사이노몰구스 원숭이로부터 취득한 TR-2 의 절단

형태를 포함하는 4 종의 분자를 이하에 기술된 바와 같이 합성하였다. 다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : GTTAGTAAGCTTGGCTCCAATCACCGAC (SEQ ID NO: 155) 및 다음의 서열을 갖는 역방향 프라이머 : GTTGATGGATCCTCTTGTGGACACTCGAT (SEQ ID NO: 156)를 사용하여, 성숙된 cyano TR-2 의 아미노산 1-132 를 코드하는 폴리뉴클레오티드를 증폭시켰다. cyano TR-2 (단형)의 아미노산 서열은 다음과 같았다 :

MVHATSPLLLLLSSLALVAPGLSARKCSLTGKWTNDLGSNMTIGAVNSKGEFTGTYTTAVTATSNEIKESPLHGTQNTINKRTQPTFGFTVNWKFSESTTV

FTGQCF IDRNGKEVLKTMWLLRSSVNDIGDDWKATRGINIFTRLRTQKEQLLASLAPI TRQSLDPQRRAAPQQKRSSPTEGLCPPGHHS EDSRDC ISCKY GQDYSTHWNDFLFCLRCKCDSGEVEVSSCTTRNTVCQCEEGTFREEDSPEICRKCRTGCPGRMVVKDCTPWS DIECPQRRIQT (SEQ ID NO: 82).

[0308] 다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : GTTAGTAAGCTGGCTCCAATCACCGAC (SEQ ID NO: 155) 및 다음의 서열을 갖는 역방향 프라이머 : GTAGTTGGATCCTCAAGAACAGGAGTCCCAGGG (SEQ ID NO: 157)를 사용하여, 성숙된 cyno TR-2 의 아미노산 1-154 를 코드하는 폴리뉴클레오티드를 증폭시켰다. cyno TR-2 (장형) 의 아미노산 서열은 다음과 같았다 :
 MVHATSPLLLLLSSLALVAPGLSARKCSLTGKWTNDLGSNMTIGAVNSKGEFTGTYTTAVTATSNEIKESPLHGTQNTINKRTQPTFGFTVNWKFSESTTV FTGQCF IDRNGKEVLKTMWLLRSSVNDIGDDWKATRGINIFTRLRTQKEQLLASLAPI TRQSLDPQRRAAPQQKRSSPTEGLCPPGHHS EDSRDC ISCKY GQDYSTHWNDFLFCLRCKCDSGEVEVSSCTTRNTVCQCEEGTFREEDSPEICRKCRTGCPGRMVVKDCTPWS DIECVHKESGTKHTGEVPAVEKTVTTS PGTPAS (SEQ ID NO: 83).

[0309] 다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : GTTAGTAAGCTGGCTCCAATCACCGAC (SEQ ID NO: 155) 및 다음의 서열을 갖는 역방향 프라이머 : GTATGAGGGATCCTCACTGACACACCGTGTTCCTGG (SEQ ID NO: 158)를 사용하여, 성숙된 cyno TR-2 의 아미노산 1-85 를 코드하는 폴리뉴클레오티드를 증폭시켰다. cyno 1-85 의 아미노산 서열은 다음과 같았다 :
 MVHATSPLLLLLSSLALVAPGLSARKCSLTGKWTNDLGSNMTIGAVNSKGEFTGTYTTAVTATSNEIKESPLHGTQNTINKRTQPTFGFTVNWKFSESTTV FTGQCF IDRNGKEVLKTMWLLRSSVNDIGDDWKATRGINIFTRLRTQKEQLLASLAPI TRQSLDPQRRAAPQQKRSSPTEGLCPPGHHS EDSRDC ISCKY GQDYSTHWNDFLFCLRCKCDSGEVEVSSCTTRNTVCQ (SEQ ID NO: 84).

[0310] 다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : GTATGGAAGCTTGCCACAACAAAAGAGATCCAGC (SEQ ID NO: 159) 및 다음의 서열을 갖는 역방향 프라이머 : GTATGAGGGATCCTCACTGACACACCGTGTTCCTGG (SEQ ID NO: 158)를 사용하여, 성숙된 cyno TR-2 의 아미노산 16-85 를 코드하는 폴리뉴클레오티드를 증폭시켰다. cyno 16-85 의 아미노산 서열은 다음과 같았다 :
 MVHATSPLLLLLSSLALVAPGLSARKCSLTGKWTNDLGSNMTIGAVNSKGEFTGTYTTAVTATSNEIKESPLHGTQNTINKRTQPTFGFTVNWKFSESTTV FTGQCF IDRNGKEVLKTMWLLRSSVNDIGDDWKATRGINIFTRLRTQKEQLLASLPQQKRSSPIEGLCPPGHHS EDSRDC ISCKY GQDYSTHWNDFLFCLRCKCDSGEVEVSSCTTRNTVCQ (SEQ ID NO: 85).

[0311] 도 25 에 제시된 바와 같이 인간 TR-2 및 cyno TR-2 의 상이한 부분들을 이용하여 4 종의 N-아비딘-융합된 키메라를 제조하였다. 각각의 키메라는 중첩하는 단부를 가진 2 개의 PCR 산물을 제조하고, 이를 동일한 5' 프라이머 및 3' 프라이머를 사용하여 함께 증폭시킴으로써 구성하였다. 각각의 키메라 형성을 위해, 증폭된 폴리뉴클레오티드를 이후, 전술한 치킨 아비딘 서열을 포함하는 pCEP4 벡터 (Invitrogen) 내로 서브클로닝하였다. 인간 TR-2 서열, cyno (단형) TR-2 서열 및 마우스 TR-2 서열의 배열은 도 26 에 제시되어 있다.

[0312] 다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : GTTAGTAAGCTGGCTCCAATCACCGAC (SEQ ID NO: 155) 및 다음의 서열을 갖는 역방향 프라이머 : GGACCTCTTTGTTGTGGAGCCGCTTCGCTGG (SEQ ID NO: 159)를 사용하여 아미노산 1-16 에 대응하는 성숙된 cyno TR-2 의 영역을 증폭시키고, 다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : CAGCGAAGAGCGGCTCCACAACAAAAGAGGTCAG (SEQ ID NO: 160) 및 다음의 서열을 갖는 역방향 프라이머 : GGTAGTGGATCCTCACTGACACACTGTGTTCCTGG (SEQ ID NO: 148)를 사용하여 아미노산 17-85 에 대응하는 성숙된 인간 TR-2 의 영역을 증폭시킴으로써 cyno/인간 키메라 #1 을 제조하였다. cyno TR-2 아미노산 1-16 단편에 대한 정방향 프라이머인, 상기 (SEQ ID NO: 155) 및 인간 TR-2 아미노산 17-85 단편에 대한 역방향 프라이머인, 상기 (SEQ ID NO: 148)를 사용하여 cyno 및 인간 TR-2 단편의 중첩 PCR 을 수행하였다. cyno/인간 키메라 #1 에 대한 아미노산 서열은 다음과 같았다 :
 MVHATSPLLLLLSSLALVAPGLSARKCSLTGKWTNDLGSNMTIGAVNSKGEFTGTYTTAVTATSNEIKESPLHGTQNTINKRTQPTFGFTVNWKFSESTTV FTGQCF IDRNGKEVLKTMWLLRSSVNDIGDDWKATRGINIFTRLRTQKEQLLASLAPI TRQSLDPQRRAAPQQKRSSPTEGLCPPGHHS EDSRDC ISCKY

GQDYSTHWNDLLFCLRCTRCDSGEVELSPCTTRNTVCQ (SEQ ID NO: 86).

[0313] 다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : GTTAGTAAGCTTGGCTCCAATCACCGAC (SEQ ID NO: 155) 및 다음의 서열을 갖는 역방향 프라이머 : GGACCTCTTGTGTGGAGCCGCTTCGCTGG (SEQ ID NO: 159)를 사용하여 아미노산 1-16에 대응하는 성숙된 cyno TR-2의 영역을 증폭시키고, 다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : CAGCGAAGAGCGGCTCCACAACAAAGAGGTCCAG (SEQ ID NO: 160) 및 다음의 서열을 갖는 역방향 프라이머 : GATTAGGATCCTCAAGAGGCAGGGAGTCCCTGG (SEQ ID NO: 146)를 사용하여 아미노산 17-154에 대응하는 성숙된 인간 TR-2의 영역을 증폭시킴으로써 cyno/인간 키메라 #2을 제조하였다. cyno TR-2 아미노산 1-16 단편에 대한 정방향 프라이머인, 상기 (SEQ ID NO: 155) 및 인간 TR-2 아미노산 17-154 단편에 대한 역방향 프라이머인, 상기 (SEQ ID NO: 146)을 사용하여 cyno 및 인간 TR-2 단편의 중첩 PCR을 수행하였다. cyno/인간 키메라 #2에 대한 아미노산 서열은 다음과 같았다 : MVHATSPLLLLLSSALVAPGLSARKCSLTGKWTNDGSNMTIGAVNSKGEFTGTYTTAVTATSNEIKESPLHGTQNTINKRTQPTFGFTVNWKFSESTTV FTGQCFIDRNGKEVLKTMWLLRSSVNDIGDDWKATRVGINIFTRLRTQKEQLLASLAPITRQSLDPQRRAAPQQKRSSPSEGLCPPGHHISEDGRDYISCKY GQDYSTHWNDLLFCLRCTRCDSGEVELSPCTTRNTVCQCEEGTFREEDSPEMCRKRTGCPGMVKVGDCTPWSIEDCVHKESGKHSGEAPAVEETVTSS PGTPAS (SEQ ID NO: 87).

[0314] 다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : GTAAGCAAGCTTGGCTCTGATCACCAACAAGA (SEQ ID NO: 145) 및 다음의 서열을 갖는 역방향 프라이머 : GGATCTCTTGTGTGGGCCGCTCTGCTGGG (SEQ ID NO: 161)를 사용하여 아미노산 1-16에 대응하는 성숙된 인간 TR-2의 영역을 증폭시키고, 다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : CAGCAGAGAGCGGCCACAACAAAGAGATCCAGC (SEQ ID NO: 162) 및 다음의 서열을 갖는 역방향 프라이머 : GTATGAGGGATCCTCACTGACACACCGGTGTTCTGG (SEQ ID NO: 158)를 사용하여 아미노산 17-85에 대응하는 성숙된 cyno TR-2의 영역을 증폭시킴으로써 cyno/인간 키메라 #3을 제조하였다. 인간 TR-2 아미노산 1-16 단편에 대한 정방향 프라이머인, 상기 (SEQ ID NO: 145) 및 cyno TR-2 아미노산 17-85 단편에 대한 역방향 프라이머인, 상기 (SEQ ID NO: 158)을 사용하여 cyno 및 인간 TR-2 단편의 중첩 PCR을 수행하였다. cyno/인간 키메라 #3에 대한 아미노산 서열은 다음과 같았다 : MVHATSPLLLLLSSALVAPGLSARKCSLTGKWTNDGSNMTIGAVNSKGEFTGTYTTAVTATSNEIKESPLHGTQNTINKRTQPTFGFTVNWKFSESTTV FTGQCFIDRNGKEVLKTMWLLRSSVNDIGDDWKATRVGINIFTRLRTQKEQLLASLAIITQQDLAPQRRAAPQQKRSSPTEGLCPPGHHISEDSRDCISCKY GQDYSTHWNDLFLCLRCKCDSGEVEVSSCTTRNTVCQ (SEQ ID NO: 88).

[0315] 다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : GTAAGCAAGCTTGGCTCTGATCACCAACAAGA (SEQ ID NO: 145) 및 다음의 서열을 갖는 역방향 프라이머 : GGATCTCTTGTGTGGGCCGCTCTGCTGGG (SEQ ID NO: 161)를 사용하여 아미노산 1-16에 대응하는 성숙된 인간 TR-2의 영역을 증폭시키고, 다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : CAGCAGAGAGCGGCCACAACAAAGAGATCCAGC (SEQ ID NO: 162) 및 다음의 서열을 갖는 역방향 프라이머 : GTAGTTGGATCCTCAAGAAGCAGGAGTCCAGGG (SEQ ID NO: 157)를 사용하여 아미노산 17-154에 대응하는 성숙된 cyno TR-2의 영역을 증폭시킴으로써 cyno/인간 키메라 #4를 제조하였다. 인간 TR-2 아미노산 1-16 단편에 대한 정방향 프라이머인, 상기 (SEQ ID NO: 145) 및 cyno TR-2 아미노산 17-154 단편에 대한 역방향 프라이머인, 상기 (SEQ ID NO: 157)을 사용하여 cyno 및 인간 TR-2 단편의 중첩 PCR을 수행하였다. cyno/인간 키메라 #4에 대한 아미노산 서열은 다음과 같았다 : MVHATSPLLLLLSSALVAPGLSARKCSLTGKWTNDGSNMTIGAVNSKGEFTGTYTTAVTATSNEIKESPLHGTQNTINKRTQPTFGFTVNWKFSESTTV FTGQCFIDRNGKEVLKTMWLLRSSVNDIGDDWKATRVGINIFTRLRTQKEQLLASLAIITQQDLAPQRRAAPQQKRSSPTEGLCPPGHHISEDSRDCISCKY GQDYSTHWNDLFLCLRCKCDSGEVEVSSCTTRNTVCQCEEGTFREEDSPEICRKRTGCPGMVKVGDCTPWSIEDCVHKESGKHTGEPAVEKTVTTS PGTPAS (SEQ ID NO: 89). N-아미딘 융합과 관련하여, 인간 TR-2의 단형 영역을, 대응 마우스 TR-2 서열로 대체함으로써, 4종의 부가적인 변형 TR-2 단백질을 구성하였다. 인간/마우스 TR-2 #1에는 아미노산 1-22로부터의 마우스 TR-2 서열 및 아미노산 23-150으로부터의 인간 TR-2 서열이 포함되었다. 인간/마우스 TR-2 #2에는 아미노산 1-28와 35-150으로부터의 인간 TR-2 서열 및 아미노산 29-34로부터의 마우스 TR-2 서열이 포함되었다. 인간/마우스 TR-2 #3에는 아미노산 1-53과 60-150으로부터의 인간 TR-2 서열 및 아미노산 54-59로부터의 마우스 TR-2 서열이 포함되었다. 인간/마우스 TR-2 #4에는 아미노산 1-66와 76-150으로부터의 인간 TR-2 서열

및 아미노산 67-75로부터의 마우스 TR-2 서열이 포함되었다. 각각의 변형 단백질의 형성을 위해, 증폭된 폴리뉴클레오티드를 이후, 전술한 치킨 아비딘 서열을 포함하는 pCEP4 벡터 (Invitrogen) 내로 서브클로닝하였다.

[0316] 다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : CAGCGGCCGGAGGAGAGCCCCCTCAGAGGGATTGT (SEQ ID NO: 163) 및 다음의 서열을 갖는 역방향 프라이머 : GATTGAGGATCCCTAACAGAGCAGGAGTCCCTGG (SEQ ID NO: 164)를 사용하여 아미노산 23-150에 대응하는 성숙된 인간 TR-2의 영역을 증폭시키고, 다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : TGAATGAAGCTTGGTCCAGTAACAGCTAACCCA (SEQ ID NO: 165) 및 다음의 서열을 갖는 역방향 프라이머 : TCCCTCTGAGGGCTCTCCTCCGGCCGCTGTAG (SEQ ID NO: 166)를 사용하여 아미노산 1-22에 대응하는 성숙된 마우스 TR-2의 영역을 증폭시킴으로써 인간/마우스 TR-2 #1을 제조하였다. 마우스 TR-2 아미노산 1-22 단편에 대한 정방향 프라이머인, 상기 (SEQ ID NO: 165) 및 인간 TR-2 아미노산 23-150 단편에 대한 역방향 프라이머인, 상기 (SEQ ID NO: 164)를 사용하여 인간 및 마우스 TR-2 단편의 중첩 PCR을 수행하였다. 인간/마우스 TR-2 #1에 대한 아미노산 서열은 다음과 같았다 : MVHATSPLLLLLSSLALVAPGLSARKCSLTGKWTNDLGSNMTIGAVNSKGEFTGTYTTAVTATSNEIKESPLHGTQNTINKRTQPTFGFTVNWKFSESTTV FTGQCFIDRNGKEVLKTMWLLRSSVNDIGDDWKATRVGINIFTRLRTQKEQLLASLVPVTANPAHNRPAGLQRPEESPSEGLCPPGHHISEDGRDCISCKYQ QDYSTHWNDDLLFCLRTRCDSGEVELSPCTTRNTVCQCEEGTFREEDSPEMCRKCRTGCPRGMVKVGDCPWSDIECVHKESGKHSGEAPAVEETVTSS GTPAS (SEQ ID NO: 90).

[0317] 다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : GTAAGCAAGCTTGGCTCTGATCACCCAACAAGA (SEQ ID NO: 145) 및 다음의 서열을 갖는 역방향 프라이머 : CAGGTACTGGCCTGCTAGACACAATCCCTCTGAGGGG (SEQ ID NO: 167)를 사용하여 아미노산 1-28에 대응하는 성숙된 인간 TR-2의 영역을 증폭시키고, 다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : CTAGCAGGCCAGTACCTGTCAGAAGACGGTAGAGATTGC (SEQ ID NO: 168) 및 다음의 서열을 갖는 역방향 프라이머 : GATTGAGGATCCCTAACAGAGCAGGAGTCCCTGG (SEQ ID NO: 164)를 사용하여 아미노산 35-150에 대응하는 성숙된 마우스 TR-2의 영역을 증폭시키고, 다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : CAGGTACTGGCCTGCTAGACACAATCCCTCTGAGGGG (SEQ ID NO: 169) 및 다음의 서열을 갖는 역방향 프라이머 : CTAGCAGGCCAGTACCTGTCAGAAGACGGTAGAGATTGC (SEQ ID NO: 170)을 증폭시킴으로써 인간/마우스 TR-2 #2를 제조하였다. 인간 TR-2 아미노산 1-28 단편에 대한 정방향 프라이머인, 상기 (SEQ ID NO: 145) 및 인간 TR-2 아미노산 35-150 단편에 대한 역방향 프라이머인, 상기 (SEQ ID NO: 170)를 사용하여 인간 및 마우스 TR-2 단편의 중첩 PCR을 수행하였다. 인간/마우스 TR-2 #2에 대한 아미노산 서열은 다음과 같았다 : MVHATSPLLLLLSSLALVAPGLSARKCSLTGKWTNDLGSNMTIGAVNSKGEFTGTYTTAVTATSNEIKESPLHGTQNTINKRTQPTFGFTVNWKFSESTTV FTGQCFIDRNGKEVLKTMWLLRSSVNDIGDDWKATRVGINIFTRLRTQKEQLLASLALITQQD LAPQQRAAPQQKRSSPSEGCLAGQYLSEDGRDCISCKYQ QDYSTHWNDDLLFCLRTRCDSGEVELSPCTTRNTVCQCEEGTFREEDSPEMCRKCRTGCPRGMVKVGDCPWSDIECVHKESGKHSGEAPAVEETVTSS PGTPAS (SEQ ID NO: 91).

[0318] 다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : GTAAGCAAGCTTGGCTCTGATCACCCAACAAGA (SEQ ID NO: 145) 및 다음의 서열을 갖는 역방향 프라이머 : TGAATCCAGAGAATGGTGGAGTGAGTGCTATAGCCTGTC (SEQ ID NO: 171)를 사용하여 아미노산 1-53에 대응하는 성숙된 인간 TR-2의 영역을 증폭시키고, 다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : TCCAACCATTCTCTGGATTCATGCTGCGCTGCACCAGG (SEQ ID NO: 172) 및 다음의 서열을 갖는 역방향 프라이머 : GATTGAGGATCCCTAACAGAGCAGGAGTCCCTGG (SEQ ID NO: 173)를 사용하여 아미노산 60-154에 대응하는 성숙된 인간 TR-2의 영역을 증폭시킴으로써 인간/마우스 TR-2 #3을 제조하였다. 상기 프라이머에는 아미노산 54-59에 대응하는 마우스 TR-2를 코드하는 뉴클레오티드가 포함된다. 인간 TR-2 아미노산 1-53 단편에 대한 정방향 프라이머인, 상기 (SEQ ID NO: 145) 및 인간 TR-2 아미노산 60-154 단편에 대한 역방향 프라이머인, 상기 (SEQ ID NO: 173)를 사용하여 인간 및 마우스 TR-2 단편의 중첩 PCR을 수행하였다. 인간/마우스 TR-2 #3에 대한 아미노산 서열은 다음과 같았다 : MVHATSPLLLLLSSLALVAPGLSARKCSLTGKWTNDLGSNMTIGAVNSKGEFTGTYTTAVTATSNEIKESPLHGTQNTINKRTQPTFGFTVNWKFSESTTV FTGQCFIDRNGKEVLKTMWLLRSSVNDIGDDWKATRVGINIFTRLRTQKEQLLASLALITQQD LAPQQRAAPQQKRSSPSEGCLAGQYLSEDGRDCISCKYQ QDYSTHWNDDLLFCLRTRCDSGEVELSPCTTRNTVCQCEEGTFREEDSPEMCRKCRTGCPRGMVKVGDCPWSDIECVHKESGKHSGEAPAVEETVTSS

PGTPAS (SEQ ID NO: 92).

[0319] 다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : GTAAGCAAGCTTGGCTCTGATCACCAACAAGA (SEQ ID NO: 145) 및 다음의 서열을 갖는 역방향 프라이머 : TCGGGTTCTACGACTTATCTCCTACACCTGGTGCAGCGAAG (SEQ ID NO: 174) 을 사용하여 아미노산 1-66 에 대응하는 성숙된 인간 TR-2 의 영역을 증폭시키고, 다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : AAGGAAGATAAAGTCGTAGAAACCCGATGCACCACGACCAGAACAC (SEQ ID NO: 175) 및 다음의 서열을 갖는 역방향 프라이머 : GATTGAGGATCCCTAAGAGGCAGGAGTCCCTGG (SEQ ID NO: 176) 를 사용하여 아미노산 76-154 에 대응하는 성숙된 인간 TR-2 의 영역을 증폭시킴으로써 인간/마우스 TR-2 #4 를 제조하였다. 상기 프라이머에는 아미노산 67-75 에 대응하는 마우스 TR-2 를 코드하는 뉴클레오티드가 포함된다. 인간 TR-2 아미노산 1-66 단편에 대한 정방향 프라이머인, 상기 (SEQ ID NO: 145) 및 인간 TR-2 아미노산 76-154 단편에 대한 역방향 프라이머인, 상기 (SEQ ID NO: 176) 을 사용하여 인간 및 마우스 TR-2 단편의 중첩 PCR 을 수행하였다. 인간/마우스 TR-2 #4 에 대한 아미노산 서열은 다음과 같았다 : MVHATSPLLLSSALVAPGLSARKCSLTGKWTNDLGSNMTIGAVNSKGEFTGTYTTAVTATSNEIKESPLHGTQNTINKRTQPTGFTVNWKFSESTTV FTGQCFIDRNGKEVLKTMWLLRSSVNDIGDDWKATRVRGINIFTRLRTQKEQLLASLALITQQQLAPQQRAAPQQKRSSPSEGLCPPGHHIESDGRDCISCKY GQDYSTHSNHSLDCLRCTRCDSGEVELSPCTTRNTVCQCEEGTFREEDSPEMCRKCRTGCPGMVKVGDCTPWSDIECVHKESGKHSGEAPAVEETVTS SPGTPAS (SEQ ID NO: 93).

[0320] 통기형 T75 조직 배양 플라스크에서 인간 293T 부착성 세포(ATCC 제 CRL-11268™ 호)를 일시적으로 형질감염시킴으로써 아비딘 용합 단백질의 발현을 수행하였다. 37 °C에서 5 % CO₂ 와 함께 10 % 투석된 FBS 및 1x 펜-스텝-글루타민(pen-step-glutamine)을 포함하는 DMEM에서 세포를 성장 및 유지시켰다. 형질감염용으로 제조하기 위해, 대략 2 x 10⁶ 개의 293T 세포를 15 ml 성장 배지를 포함하는 각각의 일련의 깨끗한 T75 플라스크 내로 접종시키고, 모든 플라스크를 대략 20 시간 동안 밤새 성장시켰다. 각각의 pCEP4-아비딘(N)-TR-2 구성물을 다음과 같이, 상이한 세포 내로 형질감염시켰다. 15 µg 의 DNA 를 Opti-MEM 배지 (Invitrogen)의 존재하에서 75 µl 의 리포펙타민 2000 (Invitrogen)과 혼합하여 DNA-리포펙타민 복합체가 형성되도록 하였다. 이 복합체를 20 분 동안 배양하였다. 배양 기간 중에, 성장 배지를 T75 플라스크로부터 흡인하고, 15 ml 의 Opti-MEM 으로 교체하였다. 배양 후, 각 형질감염 복합체를 다른 플라스크 내로 접종시키고, 이를 37 °C에서 4 내지 5 시간 동안 배양하였다. 배양 기간 말기에, 각 플라스크 내에 있는 Opti-MEM 배지를 신선한 성장 배지로 교체하였다. 형질감염시킨지 대략 48 시간 후, 조절 배지를 수거하여 50 ml 투브 (Falcon)로 이전시켰다. 이 투브를 4 °C에서 10 분 동안 2000 x g 로 원심분리하여 세포와 그 잔해물을 제거한 후, 이를 깨끗한 50 ml 투브로 이전시켰다. 동일한 프로토콜에 따라, 형질감염된 DNA 가 없는 대조용 플라스크를 또한 제조하여 결합실험에 대한 음성 대조용 조절 배지를 수득하였다.

[0321] 정량적 FACS-기반 분석법을 이용하여 각 N-아비딘-TR-2 용합 단백질의 농도를 측정하였다. 6.7 µm 비오틴 폴리스티렌 비드 (Spherotech, Inc.) 상에 아비딘 용합 단백질이 포획되었다. 용합 단백질별로, 다음과 같은 2 종의 시료를 준비하였다 : 5 µl (대략 3.5 x 10⁵)의 비드 혼탁액 플러스 20 µl 의 1 x 조절 배지, 및 5 µl 의 비드 혼탁액 플러스 200 µl 의 1 x 조절 배지. 모든 시료들을 회전시키면서 실온에서 1 시간 동안 배양하였다. 원심분리 후, 0.5 % BSA 를 함유하는 PBS (BPBS)로 세척함으로써, 각 시료로부터 조절 배지를 제거하였다. BPBS 중 염소 FITC-표지된 항-아비딘 항체 (Vector Labs, Burlingame, CA)의 0.5 µg/ml 용액으로 아비딘 비드를 염색하였다. 반응 투브를 호일로 덮어서 실온에서 45 분 동안 방치하여 반응이 진행되도록 하였다. 배양 후, 원심분리시키고 BPBS로 세척함으로써, 이 비드를 재차 수거하고, 분석용으로 0.5 ml 의 BPBS 중에 혼탁시켰다. FACScan (Becton Dickinson Bioscience) 을 사용하여 FITC 형광도를 검출하였다. 대조함 아비딘으로 유도된 표준 곡선을 이용하여 신호를 단백질 질량으로 변환시켰다.

- [0322] 각각의 인간 TR-2 절단형태, 인간 TR-2 및 사이노몰구스 원숭이로부터 유래된 TR-2에 대한 2종의 인간 항-TR-2 항체의 결합에 대해 평가하였다. 결합 분석은 다음과 같이 수행되었다. 전술한 비오틴 비드를 3.5×10^5 개의 비드 당 대략 100 ng의 1종의 N-아비딘 TR-2 융합 단백질과 함께 로딩하고, 성장 배지를 사용하여 용적을 조정하였다. 이 비드를 0.2 ml의 BPBS 중에서 1 μg 의 FITC-결합된 인간 항-TR-2 모노클로날 항체와 혼합하였다. 실온에서 1시간 동안 배양한 후, 3 ml의 BPBS를 첨가하고, 750 x g에서 5분 동안 원심분리하여 항체-비드 복합체를 수거하였다. 펠렛을 3 ml의 BPBS 중에서 세척하였다. 아비딘-비드 복합체에 결합된 항체를 FACS 분석에 의해 검출하였다. 각 시료별로 평균 형광 강도를 기록하였다. TR-2가 결여된 조절 배지에 대한 상기 항체의 결합을 음성 대조군 ("Neg CM")으로 사용하였다. 그 결과가 도 24에 제시되어 있다.
- [0323] 두 항체의 결합 패턴에 대한 관찰 결과는 유사하게 나타났다. 양성 대조군인, 인간 TR-2 이, 7349의 평균 형광 강도로, 가장 강력한 결합이 관찰되었다. 절단형 TR-2-2로의 항체 결합은 (형광 강도 측정시) 6561-6693으로, 절단형 TR-2-3 및 TR-2-5로의 항체 결합은 3158-3866으로, 절단형 TR-2-6으로의 항체 결합은 1959-2202로, 그리고 절단형 TR-2-1로의 항체 결합은 662-759로 관찰되었다. 사이노몰구스 원숭이로부터의 전장 TR-2로의 항체 결합은 (형광 강도 측정시) 666-764이었다. 결합 수치가 실험에 대한 배경 수치와 유사하게 나타났다는 사실로 판단하였을 때, 항체는 마우스 TR-2나 랫트 TR-2에, 또는 절단형 TR-2-4, TR-2-7, TR-2-9, TR-2-10, TR-2-11, TR-2-12 또는 TR-2-13에는 결합하지 않았다.
- [0324] TR-2-1은 아미노산 43 이후 TR-2의 C-말단 절단형태이고, TR-2-2, TR-2-3, TR-2-5 및 TR-2-6은 모두 적어도 아미노산 16-85를 포함한다. 아미노산 1-85로부터의 전 영역이 존재하는 경우, 결합이 일어났다 (TR-2-2에 대한 결과 참조). 아미노산 86-126의 부가는 결합을 대략 2배 정도 (TR-2-2 내지 TR-2-3에 대한 결과 대비) 감소시켰다. TR-2-2에서 TR-2의 N-말단부로부터 아미노산 1-15의 부재는 결합을 대략 2배 정도 (TR-2-2 내지 TR-2-5에 대한 결과 대비) 감소시켰다. 아미노산 1-15의 부재와 동시에 아미노산 86-126의 부가는 결합을 대략 3배 정도 (TR-2-2 내지 TR-2-6에 대한 결과 대비) 감소시켰다. 잔기 44-85의 제거 (TR-2-1)는 TR-2-2에서 관찰된 것의 약 11%로 결합을 저하시켰다. 이러한 결과들은, 아미노산 1-15의 영역 (SEQ ID NO: 94 ; ALITQQQLAPQQRAA) 및 아미노산 44-85의 영역 (SEQ ID NO: 95 ; CKYQGDYSTHWNDLFLRCLTRCDSGEVELSPCTTRNTVCQ)에서 하나 또는 그 이상의 잔기가 이를 두 인간 항-TR-2 항체와 인간 TR-2의 결합에 중요함을 시사한다.
- [0325] 각각의 cyno TR-2 절단형태, 인간/cyno 키메라 및 특정 마우스 TR-2 도메인을 포함한 인간 TR-2에 대한 인간 항-TR-2 항체의 결합에 대해서도 또한 평가를 실시하였다. 항-TR-2 항체는 전장 인간 TR-2에 강력하게 결합하였다 (형광 강도 ("FI") 5681). cyno TR-2의 전장 장형 변형체로의 항-TR-2 항체의 결합은 전장 인간 TR-2에 대한 결합에서 약 5배 감소되었다 (FI 1573). cyno TR-2의 전장 단형 변형체 (FI 209) 그리고 cyno TR-2 절단형태 17-154 (FI 51), cyno 1-85 (FI 11) 및 cyno 17-85 (FI 8)에서는 단지 결합의 배경 수치만이 관찰되었다.
- [0326] cyno/인간 TR-2 키메라에 대한 특정 인간 항-TR-2 항체의 결합에 대해서도 또한 평가를 실시하였다 (도 27 참조). 4종의 키메라에 대한 항체 결합 (FI)에 대한 관찰 결과는 다음과 같았다 : cyno/인간 키메라 #1 : FI 5977 ; cyno/인간 키메라 #2 : FI 47 ; cyno/인간 키메라 #3 : FI 12 ; cyno/인간 키메라 #4 : FI 1507. 상기한 바와 같이, 전장 인간 TR-2로의 항체 결합은 5681로 관찰된 반면, 전장 cyno TR-2로의 항체 결합은 1573 (장형) 및 209 (단형)로 나타났다.
- [0327] cyno/인간 키메라 #1에 대한 항체 결합은 절단형 TR-2-5에 대한 항체 결합과 유사하게 나타났기

때문에, 아미노산 1-16 을 대응 cyno 서열로 대체하는 것은 인간 아미노산 17-85 와 관련하여 항체 결합에 영향을 미치지 않음을 알 수 있다. 그러나, 전장 인간 TR-2 (cyno/인간 #2)와 관련하여 아미노산 1-16 을 대응 cyno 서열로 대체하는 것은 결합을 현저히 저하시키는 바, 이는 1-16 으로부터의 영역 내 적어도 하나의 아미노산이 에피토프의 일부를 형성함을 입증하는 것이다. cyno/인간 키메라 #3 및 #4 에 대한 결합은 전장 인간 TR-2 에 대한 결합에 비해 현저히 약화되는 바, 이는 인간 서열의 아미노산 17-85 가 결합에 중요한 것임을 시사한다. 전반적으로, 인간 서열의 1-85 영역(SEQ ID NO: 96 ; ALITQQDLAPQQRAAPQQKRSSPSEGLCPPGHHIESDGRDCISCKYQGDYSTHWNDLLFCLRCTRCDSGEVELSPCTTRNTVCQ) 에서 하나 또는 그 이상의 아미노산이 에피토프 결합에 관여한다. 유사하게, 아미노산 1-85 의 영역 내에 서 다양한 인간 서열을 대응 마우스 서열로 대체하는 것은 항체 결합을 현저히 약화시키는 바 (도 27 참조), 이 또한 상기 영역 내 하나 또는 그 이상의 아미노산이 에피토프 결합에 관여함을 입증하는 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0021] 도 1 은 족저(footpad) 접종 (그룹 1, 그룹 2 및 그룹 3) 또는 복강 내 주사 (그룹 4 및 그룹 5)를 통해 인간 면역글로불린 유전자를 발현하는 형질전환 마우스에서 TR-2-His 구성물을 면역화시키는 과정과 관련하여 실시예 1에서 사용된 면역화 스캐줄을 나타내는 도면이다.
- [0022] 도 2 는 실시예 1 에 기술된 작업에 따라서, 도 1 에 개시된 선별 마우스로부터 채취한 특정 혈액 시료의 항원 TR-2 에 대한 반응성을 측정하는 ELISA 분석 결과를 나타내는 도면이다.
- [0023] 도 3 은 항-TR-2 항체 A 의 중쇄 가변 영역을 코드하는 뉴클레오티드 서열 (SEQ ID NO: 1) 및 경쇄 가변 영역을 코드하는 뉴클레오티드 서열 (SEQ ID NO: 35), 그리고 상기 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (SEQ ID NO: 2) 및 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (SEQ ID NO: 36)을 나타내는 도면이다.
- [0024] 도 4 는 항-TR-2 항체 B 의 중쇄 가변 영역을 코드하는 뉴클레오티드 서열 (SEQ ID NO: 3) 및 경쇄 가변 영역을 코드하는 뉴클레오티드 서열 (SEQ ID NO: 37), 그리고 상기 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (SEQ ID NO: 4) 및 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (SEQ ID NO: 38)을 나타내는 도면이다.
- [0025] 도 5 는 항-TR-2 항체 C 의 중쇄 가변 영역을 코드하는 뉴클레오티드 서열 (SEQ ID NO: 5) 및 경쇄 가변 영역을 코드하는 뉴클레오티드 서열 (SEQ ID NO: 39), 그리고 상기 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (SEQ ID NO: 6) 및 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (SEQ ID NO: 40)을 나타내는 도면이다.
- [0026] 도 6 은 항-TR-2 항체 D 의 중쇄 가변 영역을 코드하는 뉴클레오티드 서열 (SEQ ID NO: 7) 및 경쇄 가변 영역을 코드하는 뉴클레오티드 서열 (SEQ ID NO: 41), 그리고 상기 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (SEQ ID NO: 8) 및 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (SEQ ID NO: 42)을 나타내는 도면이다.
- [0027] 도 7 은 항-TR-2 항체 E 의 중쇄 가변 영역을 코드하는 뉴클레오티드 서열 (SEQ ID NO: 9) 및 경쇄 가변 영역을 코드하는 뉴클레오티드 서열 (SEQ ID NO: 43), 그리고 상기 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (SEQ ID NO: 10) 및 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (SEQ ID NO: 44)을 나타내는 도면이다.
- [0028] 도 8 은 항-TR-2 항체 F 의 중쇄 가변 영역을 코드하는 뉴클레오티드 서열 (SEQ ID NO: 11) 및 경쇄 가변 영역을 코드하는 뉴클레오티드 서열 (SEQ ID NO: 45), 그리고 상기 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (SEQ ID NO: 12) 및 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (SEQ ID NO: 46)을 나타내는 도면이다.
- [0029] 도 9 는 항-TR-2 항체 G 의 중쇄 가변 영역을 코드하는 뉴클레오티드 서열 (SEQ ID NO: 13) 및 경쇄 가변 영역을 코드하는 뉴클레오티드 서열 (SEQ ID NO: 47), 그리고 상기 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (SEQ ID NO: 14) 및 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (SEQ ID NO: 48)을 나타내는 도면이다.

- [0030] 도 10 은 항-TR-2 항체 H 의 중쇄 가변 영역을 코드하는 뉴클레오티드 서열 (SEQ ID NO: 15) 및 경쇄 가변 영역을 코드하는 뉴클레오티드 서열 (SEQ ID NO: 49), 그리고 상기 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (SEQ ID NO: 16) 및 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (SEQ ID NO: 50)을 나타내는 도면이다.
- [0031] 도 11 은 항-TR-2 항체 I 의 중쇄 가변 영역을 코드하는 뉴클레오티드 서열 (SEQ ID NO: 17) 및 경쇄 가변 영역을 코드하는 뉴클레오티드 서열 (SEQ ID NO: 51), 그리고 상기 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (SEQ ID NO: 18) 및 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (SEQ ID NO: 52)을 나타내는 도면이다.
- [0032] 도 12 는 항-TR-2 항체 J 의 중쇄 가변 영역을 코드하는 뉴클레오티드 서열 (SEQ ID NO: 19) 및 경쇄 가변 영역을 코드하는 뉴클레오티드 서열 (SEQ ID NO: 53), 그리고 상기 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (SEQ ID NO: 20) 및 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (SEQ ID NO: 54)을 나타내는 도면이다.
- [0033] 도 13 은 항-TR-2 항체 K 의 중쇄 가변 영역을 코드하는 뉴클레오티드 서열 (SEQ ID NO: 21) 및 경쇄 가변 영역을 코드하는 뉴클레오티드 서열 (SEQ ID NO: 55), 그리고 상기 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (SEQ ID NO: 22) 및 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (SEQ ID NO: 56)을 나타내는 도면이다.
- [0034] 도 14 는 항-TR-2 항체 L 의 중쇄 가변 영역을 코드하는 뉴클레오티드 서열 (SEQ ID NO: 23) 및 경쇄 가변 영역을 코드하는 뉴클레오티드 서열 (SEQ ID NO: 57), 그리고 상기 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (SEQ ID NO: 24) 및 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (SEQ ID NO: 58)을 나타내는 도면이다.
- [0035] 도 15 는 항-TR-2 항체 M 의 중쇄 가변 영역을 코드하는 뉴클레오티드 서열 (SEQ ID NO: 25) 및 경쇄 가변 영역을 코드하는 뉴클레오티드 서열 (SEQ ID NO: 59), 그리고 상기 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (SEQ ID NO: 26) 및 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (SEQ ID NO: 60)을 나타내는 도면이다.
- [0036] 도 16 은 항-TR-2 항체 N 의 중쇄 가변 영역을 코드하는 뉴클레오티드 서열 (SEQ ID NO: 27) 및 경쇄 가변 영역을 코드하는 뉴클레오티드 서열 (SEQ ID NO: 61), 그리고 상기 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (SEQ ID NO: 28) 및 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (SEQ ID NO: 62)을 나타내는 도면이다.
- [0037] 도 17 은 항-TR-2 항체 O 의 중쇄 가변 영역을 코드하는 뉴클레오티드 서열 (SEQ ID NO: 29) 및 경쇄 가변 영역을 코드하는 뉴클레오티드 서열 (SEQ ID NO: 63), 그리고 상기 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (SEQ ID NO: 30) 및 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (SEQ ID NO: 64)을 나타내는 도면이다.
- [0038] 도 18 은 항-TR-2 항체 P 의 중쇄 가변 영역을 코드하는 뉴클레오티드 서열 (SEQ ID NO: 31) 및 경쇄 가변 영역을 코드하는 뉴클레오티드 서열 (SEQ ID NO: 65), 그리고 상기 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (SEQ ID NO: 32) 및 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (SEQ ID NO: 66)을 나타내는 도면이다.
- [0039] 도 19 는 항-TR-2 항체 Q 의 중쇄 가변 영역을 코드하는 뉴클레오티드 서열 (SEQ ID NO: 33) 및 경쇄 가변 영역을 코드하는 뉴클레오티드 서열 (SEQ ID NO: 67), 그리고 상기 항체의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (SEQ ID NO: 34) 및 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (SEQ ID NO: 68)을 나타내는 도면이다.
- [0040] 도 20 은 항-TR-2 항체 A-Q 에 대한 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (SEQ ID NOs : 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30, 32 및 34)의 배열을 나타내는 도면이다. 각 서열별로 골격 영역 1-3 (FR1, FR2 및 FR3) 및 상보성 결정 영역 1-3 (CDR 1, CDR 2 및 CDR 3) 이 제시되어 있다.
- [0041] 도 21 은 항-TR-2 항체 A-Q 에 대한 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열 (SEQ ID NOs : 36, 38, 40, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66 및 68)의 배열을 나타내는 도면이다. 각 서

열별로 골격 영역 1-3 (FR 1, FR 2 및 FR 3) 및 상보성 결정 영역 1-3 (CDR 1, CDR 2 및 CDR 3)이 제시되어 있다.

- [0042] 도 22 는 실시예 5에 기술된 작업에 따라서, 절단형 및 키메라형 N-아비딘 TR-2 단백질에 결합할 수 있는 개별 능력에 의해, 특정 인간 항-TR-2 항체를 4 개의 반응성 그룹 중 하나로 분류한 것을 나타내는 표이다.
- [0043] 도 23 은 실시예 6에 기술된 작업에 따라서, 에피토프 맵핑(mapping)에 사용된 13 종의 인간 N-아비딘-TR-2 절단형태를 도식적으로 나타내는 도면이다.
- [0044] 도 24 는 실시예 6에 기술된 작업에 따라서, N-아비딘-TR-2 절단형태에 특정 인간 항-TR-2 항체가 결합하는 것을 나타내는 막대 그래프이다.
- [0045] 도 25 는 실시예 6에 기술된 작업에 따라서, 에피토프 맵핑에 사용된 N-아비딘 cyno TR-2 절단형태 및 N-아비딘-cyno/인간 TR-2 키메라를 도식적으로 나타내는 도면이다.
- [0046] 도 26 은 실시예 6에 기술된 작업에 따라서, 인간 TR-2, cyno TR-2 (단형) 및 마우스 TR-2 서열의 배열을 나타내는 도면이다.
- [0047] 도 27 은 실시예 6에 기술된 작업에 따라서, N-아비딘-TR-2 절단형태, 키메라 및 도메인 대체물에 특정 인간 항-TR-2 항체가 결합하는 것을 나타내는 막대 그래프이다.

도면

도면1

그룹 번호#	면역 방법	스트레인 마우스 번호#	1차 주사 면역	2차 주사 면역	3차 주사 면역	4차 주사 면역	5차 주사 면역	제법	6차 주사 면역	7차 주사 면역	8차 주사 면역	9차 주사 면역	10차 주사 면역
1	죽지 접종 XMG2	7	10 ug Imouse Thierry Gold 0일	10 ug Imouse Thierry Gold 5일	10 ug Imouse Thierry Gold 11일	10 ug Imouse Thierry Gold 18일	10 ug Imouse Thierry Gold 24일	제법	10 ug Imouse Thierry Gold 28일	10 ug Imouse Thierry Gold 34일	10 ug Imouse Thierry Gold 42일	10 ug Imouse Thierry Gold 48일	10 ug Imouse Thierry Gold 46일
2	죽지 접종 3C-4	8	10 ug Imouse Thierry Gold 0일	10 ug Imouse Thierry Gold 3일	10 ug Imouse Thierry Gold 7일	10 ug Imouse Thierry Gold 10일	10 ug Imouse Thierry Gold 14일	제법	10 ug Imouse Thierry Gold 17일	10 ug Imouse Thierry Gold 21일	10 ug Imouse Thierry Gold 27일	10 ug Imouse Thierry Gold 31일	10 ug Imouse Thierry Gold 37일
3	죽지 접종 XMG2	8	10 ug Imouse Thierry Gold 0일	10 ug Imouse Thierry Gold 5일	10 ug Imouse Thierry Gold 8일	10 ug Imouse Thierry Gold 15일	10 ug Imouse Thierry Gold 21일	제법	10 ug Imouse Thierry Gold 21일	10 ug Imouse Thierry Gold 26일	10 ug Imouse Thierry Gold 30일	10 ug Imouse Thierry Gold 33일	10 ug Imouse Thierry Gold 37일
4	방법	스트레이 마우스 번호#	1차 죽지 주사 면역	2차 죽지 주사 면역	3차 죽지 주사 면역	4차 죽지 주사 면역	5차 죽지 주사 면역	제법	6차 죽지 주사 면역	7차 죽지 주사 면역	8차 죽지 주사 면역	9차 죽지 주사 면역	10차 죽지 주사 면역
5	IF/IF	XMG2	10	10 ug Imouse CFA 0일	10 ug Imouse CFA 14일	10 ug Imouse IF/IF 25일	10 ug Imouse IF/IF 37일	제법	10 ug Imouse IF/IF 42일	10 ug Imouse IF/IF 54일	10 ug Imouse D-PBS 72일	10 ug Imouse D-PBS 76일	10 ug Imouse D-PBS 76일
그룹 번호#	면역 방법	스트레이 마우스 번호#	1차 죽지 주사 면역	2차 죽지 주사 면역	3차 죽지 주사 면역	4차 죽지 주사 면역	5차 죽지 주사 면역	제법	6차 죽지 주사 면역	7차 죽지 주사 면역	8차 죽지 주사 면역	9차 죽지 주사 면역	10차 죽지 주사 면역
번호#	면역 방법	스트레이 마우스 번호#	1차 죽지 주사 면역	2차 죽지 주사 면역	3차 죽지 주사 면역	4차 죽지 주사 면역	5차 죽지 주사 면역	제법	6차 죽지 주사 면역	7차 죽지 주사 면역	8차 죽지 주사 면역	9차 죽지 주사 면역	10차 죽지 주사 면역
4	IF/IF	XMG2	10	10 ug Imouse CFA 0일	10 ug Imouse IF/IF 14일	10 ug Imouse IF/IF 25일	10 ug Imouse IF/IF 37일	제법	10 ug Imouse IF/IF 42일	10 ug Imouse IF/IF 54일	10 ug Imouse D-PBS 72일	10 ug Imouse D-PBS 76일	10 ug Imouse D-PBS 76일
5	IF/IF	XMG2	5	10 ug Imouse CFA 0일	10 ug Imouse IF/IF 14일	10 ug Imouse IF/IF 25일	37일	제법	10 ug Imouse IF/IF 42일	10 ug Imouse IF/IF 54일	10 ug Imouse D-PBS 72일	10 ug Imouse D-PBS 76일	10 ug Imouse D-PBS 76일

Titermax Gold : 타이터맥스 골드

Alum Gel : 明電

도면2

TR-2로 면역화시킨 제노마우스의 혈청 역가

그룹 1의 면역화시킨 제노마우스

마우스 ID	18일 채혈 (4회 주사 후)	28일 채혈 (5회 주사 후)	46일 융합 (10회 주사 후)
	hIgG에 의한 TR-2 반응성의 역가 (Reactivity to TR-2) (Titers via hIgG)		
M560-1	50	1,000	-
M560-2	24,000	40,000	73,000
M560-3	400	12,000	80,000
M560-4	2,500	16,000	80,000
M560-5	200	16,000	150,000
M560-6	1,200	50,000	300,000
M560-7	<100	1,000	-
NC	40	50	210
PC	4,100	3,500	24,000

그룹 2의 면역화시킨 제노마우스

마우스 ID	14일 채혈 (4회 주사 후)	23일 채혈 (6회 주사 후)
	hIgG에 의한 TR-2 반응성의 역가	
L475-6	75	350
L568-7	50	175
L569-7	50	<100
M050-4	50	25
M057-6	50	40
M184-3	50	110
M230-5	50	25
M365-4	50	<100
NC	50	<100
PC	3,500	11,000

그룹 3의 면역화시킨 제노마우스

마우스 ID	21일 채혈 (4회 주사 후)
	hIgG에 의한 TR-2 반응성의 역가
M712-1	75
M712-2	2,400
M712-3	800
M712-4	2,700
M712-5	1,800
M712-6	290
M712-7	7,500
M712-8	800
NC	<100
PC	24,000

그룹 5의 면역화시킨 제노마우스

마우스 ID	37일 채혈 (3회 주사 후)
	hIgG에 의한 TR-2 반응성의 역가
M564-1	100
M564-2	100,000
M564-3	200
M564-4	80
M564-5	60
NC	210
PC	24,000

그룹 4의 면역화시킨 제노마우스

마우스 ID	37일 채혈 (3회 주사 후)
	hIgG에 의한 TR-2 반응성의 역가
M563-1	300
M563-2	100
M563-3	200
M563-4	250,000
M563-5	700
M563-6	<100
M563-7	120
M563-8	130
M563-9	<100
M563-10	<100
NC	225
PC	36,000

음성 대조군(NG)

TR-2로 면역화시키지 않은
마우스로부터 채혈

양성 대조군(PC)

그룹 1 마우스로부터 TR-2+ 1:50으로
채혈하였다

도면3

항체 A

증쇄 가변 영역의 뉴클레오티드 서열:

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGCCTC
AGTGAAGGTCTCTGCAAGGCTCTGGATACACCTCACCAGTTATGATAT
CAACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGATGG
ATGAACCCCTAACAGTGATAACACAGGCTATGCACAGAAGTCCAGGGCAG
AGTCACCATGACCAGGAACACCTCCATAAGCACAGCCTACATGGAGTTGA
GCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCGTGTATTACTGTGCGAGATGGAAT
CACTATGGTCGGGGAGTCATTTGACTACTGGGCCAGGGAACCTGGT
CACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 1)

증쇄 가변 영역의 단백질 서열:

QVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYTFTSYDINWVRQATGQGLEWMGW
MNPNSDNTGYAQKFQGRVTMTRNTSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCARWNH
YGSGSHFDYWQGTLTVSS (SEQ ID NO: 2)

경쇄 가변 영역의 뉴클레오티드 서열:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
AGAGTCACCATCACTGCCGGCAAGTCAGAGCATTAGCATTATTAA
TTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGGCCCTAAGCTCCTGATCTGCTG
CATCCAGTTGCAAAGTGGGGTCCCATTAAAGTTCACTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTCACTCTACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATATTGC
AACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAAAACCCGCTCACTTCGGCGGAG
GGACCAAGGTGGAGATCAA (SEQ ID NO: 35)

경쇄 가변 영역의 단백질 서열:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL
QSGVPLRFSGSGSGTDFLTISLQPEDIATYYCQQSYKPLTFGGGTKEIK
(SEQ ID NO: 36)

도면4

항체 B

증쇄 가변 영역의 뉴클레오티드 서열:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGAC
CCTGTCCCTCACCTGCACGTCTCTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTCA
CTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAAGGGCCTGGAGTGGATTG
GGTACATCTATTACAGTGGAGCACCTACTACAACCCGTCCTCAAGAGT
CGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAAGTTCTCCCTGAAGCT
GAGCTCTGTGACTGCCGGACACGGCCGTGTATTATTGTGCGAGAGATG
ACAGCAGTGGCTGGGTTTGACTACTGGGCCAGGGAACTCTGGTCACC
GTCTCCTCA (SEQ ID NO: 3)

증쇄 가변 영역의 단백질 서열:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGHYWSWIRQHPGKGLEWIGYI
YYSGSTYYNPSLKSRSVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDDSSGW
GFDYWGQGILTVSS (SEQ ID NO: 4)

경쇄 가변 영역의 뉴클레오티드 서열:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTTGGAGAC
AGAGTCACCATCACTTGCCGGCAAGTCAGGGCTTAGAAATGATTAGG
CTGGTTTCAGCAGAAACCAGGGAAAGTCACTAAGCGCCTGATCTATGCTG
CATCCAGTTGCAAAGAGGGGTCCCCTCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCT
GGGACAGAAATTCACTCTACAATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTCGC
AACTTATTACTGTCTACAGCATTATAGTTCCCGTGGACGTTGGCCAAGG
GACCAAGGTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 37)

경쇄 가변 영역의 단백질 서열:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGLRNDLGWFQQKPGKVTKRLIYAASS
LQRGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHYSFPWTFGQQGTKVEIK
(SEQ ID NO: 38)

도면5

항체 C

증쇄 가변 영역의 뉴클레오티드 서열:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGAC
CCTGTCCTCACCTGCACTGTCTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTCA
CTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAAGGGCCTGGAGTGGATTG
GGTACATCTATTACAGTGGGAGCGCCTACTACAACCCGTCCTCAAGAGT
CGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAAGTTCTCCCTGAAGCT
GAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATG
ACAGCAGTGGCTGGGTTTGACTACTGGGCCAGGGAACTCTGGTCACC
GTCTCCTCA (SEQ ID NO: 5)

증쇄 가변 영역의 단백질 서열:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGSISSGGHYWSWIRQHPGKGLEWIGYI
YYSGSAYYNPSLKSRTVTISVDTSKNQSLKLSSVTAADTAVYYCARDDSSGW
GFDYWGQGILVTVSS (SEQ ID NO: 6)

경쇄 가변 영역의 뉴클레오티드 서열:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTTGGAGAC
AGAGTCACCATCACTGCCGGCAAGTCAGGGCTTAGAAATGATTTAGG
CTGGTTTCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAACGCCTGATCTATGCTG
CATCCAGTTGCAAAGAGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCT
GGGACAGAAATTCACTCTCACAAATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTAC
AACTTATTTCTGTCTACAGCATAATAGTTCCCGTGGACGTTGGCCAAGG
GACCAAGGTGAAATCAA (SEQ ID NO: 39)

경쇄 가변 영역의 단백질 서열:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGLRNDLGWFQQKPGKAPKRLIYAASS
LQRGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFTTYFCLQHNSFPWTFGQGTKVEIK
(SEQ ID NO: 40)

도면6

항체 D

증쇄 가변 영역의 뉴클레오티드 서열:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTCACAGAC
CCTGTCCTCACCTGCACTGTCTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTCA
CTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGAAGGGCTGGAGTGGATTG
GGTACATCTATTACAGTGGGAGCGCCTACTACAACCCGTCCTCAAGAGT
CGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAAGTTCTCCCTGAAGCT
GAGCTCTGTGACTGCCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATG
ACAGCAGTGGCTGGGTTTGACTACTGGGCCAGGAATCCTGGTCACC
GTCTCCTCA (SEQ ID NO: 7)

증쇄 가변 영역의 단백질 서열:

QVQLQESGPGLVKPSQLS廖CTVSGGSISSGGHYWSWIRQHPGKGLEWIGYI
YYSGSAYYNPSLKSRTVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDDSSGW
GFDYWGQGILTVSS (SEQ ID NO: 8)

경쇄 가변 영역의 뉴클레오티드 서열:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTTGGAGAC
AGAGTCACCATCACTGCCGGCAAGTCAGGGCCTAGAAATGATTAGG
CTGGTTTCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTG
CATCCAGTTGCAAAGAGGGGTCCCCTCAAGGTTAGCGGGCAGTGGATCT
GGGACAGAATTCACTCTACAATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTAC
AACTTATTCGTCTACAGCATAATAGTTCCCGTGGACGTTGGCCAAGG
GACCAAGGTGGAAATCAAA (SEQ ID NO: 41)

경쇄 가변 영역의 단백질 서열:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGLRNDLGWFQQKPGKAPKRLIYAASS
LQRGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFTYFCLQHNSFPWTFGQGTKVEIK
(SEQ ID NO: 42)

도면7

항체 E

증쇄 가변 영역의 뉴클레오티드 서열:

CAGGTGCAGCTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTC
CCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTCAGTGACTACTACAT
GAACCTGGATCCGCCAGGCCTCAGGAAGGGACTGGAGTGGGTTACACA
TTAGTAGTACTGGTAGTATCTTAGACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGA
TTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAA
CAGCCTGAGAGTCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAGATGGGG
CTGCAGCTGGTACGGATGCTTTGATCTCTGGGCCAAGGGACAATGGTC
ACCGTCTCTCA (SEQ ID NO: 9)

증쇄 가변 영역의 단백질 서열:

QVQLVESGGGLVKPGSRLSCAASGFTFSDDYYMNWIRQAPGKGLEWVSHIS
SSGSILDYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRVEDTAVYYCARDGAAAG
TDAFDLWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 10)

경쇄 가변 영역의 뉴클레오티드 서열:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
AGAGTCACCACACTTGCCGGTCAAGTCAGAGCATTAGTAACATATAAAA
TTGGTATCAACAGAGACCAGGGAAAGCCCCAACCTCCTGATCCATGATG
TATCCAGTTCCAAAGTGCAGGTCCCATCAAGGTTCAAGTCAGTCGCAGTGGATCTG
GGACAGTTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTGCAA
CTTACTTCTGTCAACAGACTTACATTACCCATTCACTTCACTTCACTGGCCCTGGGA
CCAAAGTGGATATCAA (SEQ ID NO: 43)

경쇄 가변 영역의 단백질 서열:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSISNYINWYQQRPGKAPNLLIHDVSSF
QSAVPSRFSRSGSGTVFTLTISLQPEDFATYFCQQTYITPFTFGPGTKVDIK
(SEQ ID NO: 44)

도면8

항체 F

증쇄 가변 영역의 뉴클레오티드 서열:

CAGGTGCAGCTGGTGGAGCTGGGGGAGGCCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTC
CCTGAGACTCTCTGTGCAGCGTCTGGATTCACCTTCAGTTACTATGGCAT
ACACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTA
TATGGTATGATGGAAGTAATAAAACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGA
TTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAA
CAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTATTACTGTGCGAGAGGGAGGT
ATAGCAGCTCGCCTGGTACTTCGATCTGGGCCGTGGCACCCCTGG
TCACTGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 11)

증쇄 가변 영역의 단백질 서열:

QVQLVESGGVVQPGRSRLSCAASGFTFSYYGIHWVRQAPGKGLEWVAVI
WYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRYS
SSSWWYFDLWGRGLTVSS (SEQ ID NO: 12)

경쇄 가변 영역의 뉴클레오티드 서열:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
AGAGTCACCATCACTGCCGGCGAGTCAGGGCATTAGCAATTATTTAGC
CTGGTATCAGCAGAAACCAGGAAAGTCTCTAAGCTCCTGATCTATGCTG
CATCCACTTGCAATCAGGGGTCCCCTCGGTTAGTGGCAGTGGATCTG
GGACAGATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCA
ACTTATTACTGTCAAAAGTATAACAGTGCCCCGCTCACTTCGGCGGAGG
GACCAAGGTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 45)

경쇄 가변 영역의 단백질 서열:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLIYAAST
LQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDVATYYCQKYNNSAPLTFGGGTKVEIK
(SEQ ID NO: 46)

도면9

항체 G

증쇄 가변 영역의 뉴클레오티드 서열:

CAGGTGCAGGCTGAGCAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTCGGAGAC
CCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTGGTGGCTCCATCAGTAATTACTACTG
GAGCTGGATCCGGCAGCCCCCAGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTAT
ATCTATTACAGTGGGAGCACCAAGTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGT
CACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAAGTTCTCCCTGAAGCTAACCT
CTGTGACCACTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGACTCCCCT
CGTGGATTAGTGGCTACGAGGCTTGACTCCTGGGCCAGGAACCCCT
GGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 13)

증쇄 가변 영역의 단백질 서열:

QVQAEQSGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISNYYWSWIRQPPGKGLEWIGYIYY
SGSTKYNPSLKSRTVTISVDTSKNQFSLKLTSVTTADTAVYYCARDSPRGFSGY
EAFDSWGQGTLTVVSS (SEQ ID NO: 14)

경쇄 가변 영역의 뉴클레오티드 서열:

GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTGGCGAG
AGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTATACAGGTCAA
CAATAAGATCTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTA
AGCTGCTCATTACTGGGCATCGACCCGGGAATCCGGGTCCCTGACCGA
TTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTCACTCTACCACAGCAGCCT
GCTGGCTGAAGATGTGGCAGTTATTACTGTCAAGCAATTATAGTACTCC
ATTCACTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA (SEQ ID NO: 47)

경쇄 가변 영역의 단백질 서열:

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYRSNNKIYLAWYQQKPGQPPKLL
IYWASTRESGPDRFSGSGSGTDFTLTISLLAEDVAVYYCQQYYSTPFTFGPG
TKVDIK (SEQ ID NO: 48)

도면10

항체 H

증쇄 가변 영역의 뉴클레오티드 서열:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGAC
CCTGTCCTCACCTGCACTGTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGATAATT
CTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTG
GGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCTCAAGAGT
CGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAAGTCTCCCTGAAGCT
GAGCTCTGTGACTGCCGCGACACGGCGTGTATTACTGTGCGAGAGGAG
TTAAGTGGAACTTCTTTGATATCTGGGCCAAGGGACAATGGTCACCG
TCTCTCA (SEQ ID NO: 15)

증쇄 가변 영역의 단백질 서열:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSDNYYWSWIRQHPGKGLEWIGYI
YYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSKLSSVTAADTAVYYCARGVNWNF
LFDIWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO: 16)

경쇄 가변 영역의 뉴클레오티드 서열:

GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCGTACCCCTGGAGAG
CCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCTGCGTCGTAATGGA
TACAACATTTGGATTGGTACCTGCAGAACGCAGGGCAGCTCCACAACT
CCTGATCTATTTGGGTTCTAATCGGCCCTCCGGGGTCCCAGACAGGTTCA
TGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGG
CTGAGGATGTTGGGGTTATTACTGCATGCAAGCTCTACAAACTCCGCTCA
CTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGAGATCAA (SEQ ID NO: 49)

경쇄 가변 영역의 단백질 서열:

DIVMTQSPLSLPVTPGEAPASISCRSSQSLRRNGYNLDWYLQKPGQSPQLIY
LGSNRASGVDPDRFSGSGSTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPLTFGGG
TEVEIK (SEQ ID NO: 50)

도면11

항체 I

증쇄 가변 영역의 뉴클레오티드 서열:

CAGGTGCAGCTGGAGCTGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTC
CCTGAGACTCTCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTGACTACTACAT
GAGCTGGATCCGCCAGGCCTCAGGGAAGGGCTGGAGTGGGTTTACATACA
TTAGTAGAAGTGGTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGA
TTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAA
CAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATTACTGTGCGAGATCTTAG
GCGGTATGGACGTCTGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
(SEQ ID NO: 17)

증쇄 가변 영역의 단백질 서열:

QVQLVESGGGLVKPGGLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYIS
RSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSLLGGMD
VWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 18)

경쇄 가변 영역의 뉴클레오티드 서열:

GACATCGTGATGACCCAGTTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGCGAG
AGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTACACAGCTCCAA
CAATAAGAACTACTTAACCTGGTACCACTGAAACCAGGACAGCCTCCTA
AGTTGCTCATTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGAT
TCAGTGGCAGCGGGCTGGGACAGATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGGCTGAAGATGTGGCAGTTATTACTGTACCAATATTATAGTACTCCG
TCCAGTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAA (SEQ ID NO: 51)

경쇄 가변 영역의 단백질 서열:

DIVMTQFPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLHSSNNKNYLTWYQLKPGQPPKLL
IYWASTRESGPDRFSGSGSGTDFLTISLQAEDVAVYYCHQYYSTPSSFGQ
GTKLEIK (SEQ ID NO: 52)

도면12

항체 J

증쇄 가변 영역의 뉴클레오티드 서열:

CAGGTGCAGCTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGAGGTC
 CCTGAGACTCTCTGTGCAGCGTCTGGATTCAACCTCAATAACTATGGCAT
 GCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTA
 TATGGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGA
 TTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAA
 CAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTATTACTGTGCGAGAGATAGGA
 CCGTATATAGCAACTCGTACCCCTTACTACTACTACGGTATGGACG
 TCTGGGCCAAGGGACCACGGTACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 19)

증쇄 가변 영역의 단백질 서열:

QVQLVESGGVVQPGRSRLSCAASGFTNNYGMHWVRQAPGKGLEWVAV
 IWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRT
 VYSNSSPFYYYYYYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 20)

경쇄 가변 영역의 뉴클레오티드 서열:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTTGGAGAC
 AGAGTCACCATCACTGCCGGACAAGTCAGAGCATTAGCACCTATTTAAA
 TTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAACGCTCCTGATCTGCTA
 CATCCAGTTGCAAAGTGGGGTCCCCTAACGGITCAGTGGCAGTGGATCT
 GGGACAGATTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTGCA
 ACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCGCTACTTCGGCGAGG
 GACCAAGGTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 53)

경쇄 가변 영역의 단백질 서열:

DIQMTQSPSSLSAVGDRVTICRTSQSISTYLNWYQQKPGKAPKLLISATSSL
 QSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKEIK
 (SEQ ID NO: 54)

도면13

항체 K

증쇄 가변 영역의 뉴클레오티드 서열:

CAGGTGCAGCTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTC
CCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTACCTATGGCAT
GCACTGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTA
TATGGTATGATGGAAGTAATAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGA
TTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAA
CAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTATTATTGTGCGAGAGATAGGA
CCGTATATAGCAGCTCGTCACCCCTTACTACTACTACGGTATGGACG
TCTGGGCCAAGGGACCACGGTACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 21)

증쇄 가변 영역의 단백질 서열:

QVQLVESGGVVQPGRSRLSCAASGFTFSTYGMHWVRQAPGKGLEWVAI
WYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRTV
YSSSSPYYYYYGMVDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 22)

정쇄 가변 영역의 뉴클레오티드 서열:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
AGAGTCACCACATCACTGCCGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTAAA
TTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAACGCTCCTGATCTGCTA
CATCCAGTTTCAAAGTGGGGTCCCCTAACAGGTTCAAGGTCAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTCACTCTCACCACAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTGCA
GCTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCGCTACTTCGGCGGAGG
GACCAAGGTGGAGATCAA (SEQ ID NO: 55)

정쇄 가변 영역의 단백질 서열:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLISATSSF
QSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFAAYYCQQSYSTPLTFGGTKVEIK
(SEQ ID NO: 56)

도면14

항체 L

증쇄 가변 영역의 뉴클레오티드 서열:

CAGGTGCAGCTACAGCAGTGGGGCGCACGACTGTTGAAGCCTTCGGAGAC
 CCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTATGGTGGGTCTTCAGTGGTTACTACTG
 GAGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGAA
 ATCAATCATAGTGGAAAGCACCAACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGT
 CACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACAGAGTCTCCCTGAAGAGTCGAGGT
 CTGTGACCGCCGCCGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGGGGAAAGC
 AGTGGCTACTGGTACTCGATCTGGGCGTGGCACCCGGTCACTGTC
 TCCTCA (SEQ ID NO: 23)

증쇄 가변 영역의 단백질 서열:

QVQLQQW GARLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIN
 HSGSTNYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLRSVTAA DTAVYYCARGGSSGYW
 YFDLWGRGTLTVSS (SEQ ID NO: 24)

경쇄 가변 영역의 뉴클레오티드 서열:

GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCCTGGGCGAG
 AGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGT TACACAGCTCCAA
 CAATAAGAATTATTAGTTGGTAC CAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTA
 AGCTGCTCATTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGAT
 TCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTCACTCTACCACATCAGCAGCCTG
 CAGGCTGAAGATGTGGCAGTTATTACTGTCA GCAATATTATAGTACTCCT
 CTCACTTGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAA (SEQ ID NO: 57)

경쇄 가변 영역의 단백질 서열:

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLHSSNNKNYLVWYQQKPGQPPKL
 LIYWASTRESGVPDFRFSGSQGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQYYSTPLTFG
 GGTKEIK (SEQ ID NO: 58)

도면15

항체 M

중쇄 가변 영역의 뉴클레오티드 서열:

GAGGTGCAGGTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGT
CCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATAGCA
TGAACCTGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGCTGGAGTGGTCTCATCC
ATTAGTAGTAGTAGTTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCG
ATTCAACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGA
ACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTATTACTGTGCGAGGGGGGC
AGCAGCTGGTACGGGACTGGTCACCCCTGGGCCAGGGAACCTGGT
CACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 25)

중쇄 가변 영역의 단백질 서열:

EVQVVESGGGLVKPGSRLSCAASGFTFSSYSMNVRQAPGKGLEWVSSIS
SSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGSSWY
GDWFDPWGQGTLTVSS (SEQ ID NO: 26)

경쇄 가변 영역의 뉴클레오티드 서열:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCATCTGTAGGAGAC
AGAGTCACCACATCACTTGTGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGT
CTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTGCTG
CATCCAGTTGCAAAGTGGGTCCCATCAAGGTTAGCGGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTGC
AACTTACTATTGTCAGCAGGCTAACAGTTCCCTTCACTTCGCGGGAGG
GACCAAGGTGGAGATCAA (SEQ ID NO: 59)

경쇄 가변 영역의 단백질 서열:

DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLWVYQQKPGKAPKLLIYAASS
LQSGVPSRFSGSQGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPFTFGGGTKVEIK
(SEQ ID NO: 60)

도면16

항체 N

증쇄 가변 영역의 뉴클레오티드 서열:

CAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCAGTGGTCCAGCCTGGAGGTCCCTGAG
ACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCAC TG
GGTCCGCCAGGCAGGCTCCAGGAAGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGT
ATGATGGAAGAAATAATACATATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCA CC
ATCTCCAGAGACAAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCT
GAGAGCCGAGGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAAAGTGGGATATT
GTACTAATGGTGTATGCTCCTACTACTACCGGTATGGACGTCTGGGCC
AAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 27)

증쇄 가변 영역의 단백질 서열:

QLVESGGGVVQPGRSRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWY
DGRNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREVGYCT
NGVCSYYYYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 28)

정쇄 가변 영역의 뉴클레오티드 서열:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
AGAGTCACCATCACTTGTCCGGCGAGTCAGGGCATTAGCAATTATTTAGC
CTGGTTTCAGCAGAAACCAGGGAAAGGCCCTAAGTCCCTGATCTATGCTG
CATCCAGTTGCAAAGTGGGGTCCCCTCAAAATTAGCAGCGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTGC
AACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGTTACCCCTCACTTCGGCGGAGG
GACCAAGGTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 61)

정쇄 가변 영역의 단백질 서열:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLAWFQQKPGKAPKSLIYAASSL
QSGVPSKFSGSQSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQYNSYPLTFGGGTKEIK
(SEQ ID NO: 62)

도면17

항체 0

증쇄 가변 영역의 뉴클레오티드 서열:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGAC
CCTGTCCTCACCTGCACTGTCTGGCTCCATCAGCAGTGGTGA
CTTCTGGAGCTGGATCCGCCAGCTCCAGGGAAAGGGCTGGAGTGCATTG
GGCACATCCATAACAGTGGGACCACTACTACAATCCGTCCCTCAAGAGT
CGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACGAGTCTCCCTGAGGCT
GAGTTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCGTATATTACTGTGCGAGAGATC
GAGGGGGTGA
CTACTATGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACG
GTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 29)

증쇄 가변 영역의 아미노산 서열:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGDYFWSWIRQLPGKGLECIGHIH
NSGTTYYNPSLKSRTVTISVDTSKKQFSRLSSVTAADTAVYYCARDRGGDYY
YGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 30)

정쇄 가변 영역의 뉴클레오티드 서열:

GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCCTGTCTTGTCTCCAGGGAA
AGAGCCACCCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGGGTATTAGTAGAACGCTACTT
AGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGCCTCCTCATCTATG
GTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATTCCAGACAGGTTCA
GTGGCAGTGGGG
TCTGGG
ACAGACTTC
ACTCTACC
CATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTCAGT
GTATTACTGTCAACAATTGGTAGTT
CACC
GTGGACGTT
CGGCCAAGGG
CCAAGGTGGAAATCAA (SEQ ID NO: 63)

정쇄 가변 영역의 아미노산 서열:

EIVLTQSPGTL
LSPGERATLSCRASQGISRSYLA
WYQQKPGQAPSLIY
GASS
RATGIPDRFSGSGSGTDF
TLTISRLE
PEDFAVYYCQQFGSSP
WTFGQG
TKVEIK
(SEQ ID NO: 64)

도면18

항체 P

증쇄 가변 영역의 뉴클레오티드 서열:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGAC
CCTGTCCTCACCTGCAGTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTTA
CTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAAGGGCCTGGAGTGGATTG
GGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTACTGCAACCCGTCCTCAAGAGT
CGAGTTACCATATCAGTCGACACGTCTAAGAACCAAGTCTCCCTGAAGCT
GAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGACA
ATGGTTCGGGGAGTTATGACTGGTCGACCCCTGGGCCAGGAAATCCTG
GTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 31)

증쇄 가변 영역의 아미노산 서열:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCSVSGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYI
YYSGSTYCNPSLKSRTVTISVDTSKNQFLKLSSVTAADTAVYYCARDNGSGSY
DWFDPWGQGILTVSS (SEQ ID NO: 32)

경쇄 가변 영역의 뉴클레오티드 서열:

GACATTAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
AGAGTCACCATCACTTGTCCGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTAGC
CTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCAAAGTTCTGATCTTGTG
CATCCAGTTCCAAAGTGGGGTCCCCTCAAGGTTCAGCGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTGC
AACTTACTATTGTCAACAGGCTAACAGTTCCCTGGACGTTGGCCAAGG
GACCAAGGTGAAATCAA (SEQ ID NO: 65)

경쇄 가변 영역의 아미노산 서열:

DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKFLIFVASS
FQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQANSFRTFGQGTKVEIK
(SEQ ID NO: 66)

도면19

항체 Q

증쇄 가변 영역의 뉴클레오티드 서열:

CAGGTGCAGATGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGAC
CCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTATT
CTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAAGAACCTGGAGTGGATTG
GGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGT
CGAGT
TACCATATCAGTAGACACCGTCTAAGAACCAAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCT
CTGTGACTGCCGCGGACACGGCGTGTATTACTGTGCGAGAGACAATGGT
TCGGGGAGTTATGACTGGTCGACCCCTGGGCCAGGGAAACCCTGGTCAC
CGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 33)

증쇄 가변 영역의 아미노산 서열:

QVQMQUESGPGLVKPSQLS廖CTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKNLEWIGYI
YYSGSTYYNPSLKSRTVTISVDTSKNQFLKLSSVTAADTAVYYCARDNGSGS
YDWFDPWGQGTLTVSS (SEQ ID NO: 34)

정쇄 가변 영역의 뉴클레오티드 서열:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTTGGAGAC
AGAGTCACCATCACTTGTCCGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGC
CTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAACAGTTCTGATCTTGTG
CATCCAGTTGCAAAGTGGGGTCCCCTAACAGGTTCAGCGGCAGTGGATCT
GGG
ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTGCAACT
TACTATTGTCAACAGGCTAACAGITTCCTCGGACGTTGGCCAAGGGAC
CAAGGTGGAAATCAAA (SEQ ID NO: 67)

정쇄 가변 영역의 아미노산 서열:

DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKFLIFVASS
LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFRTFGQGTKVEIK
(SEQ ID NO: 68)

도면20A

항체	V	D	J	Seq. ID No	FRL	CDR1	FR2	
A	VH1-8	Germeline	D3-10	JH4B	177	QVOLVVGAEVKKPGASVWCKAS	GYTFPSYDIN	WVQATGQGLEWNG
B	VH4-31	Germeline	D6-19	JH4B	178	QVOLQPSGEGIVVPSQSPSITCIVS	GGSISGAYMS	WVQHPSKGLEWIG
C	"	"	"	"	4	--	--	--
D	"	"	"	"	5	--	--	--
E	VH3-11	Germeline	D6-13	JH3B	179	QVOLVVGAEVKKPGASVWCKAS	GFTFSDDYMS	WVQAPSKGLEWVS
F	VH3-33	Germeline	D6-6	JH2	180	QVOLVVGEGVQPGESIRLSCAS	GFTFSYMH	WVQAPSKGLEWVA
G	VH4-59	D5-12	JH4B	14	QVOLQPSGEGIVVPSQSPSITCIVS	GCSISGAYMS	WVQAPSKGLEWIG	
H	VH4-31	Germeline	D1-7	JH3B	182	QVOLVVGEGVQPGESIRLSCAS	GFTFSYMH	WVQHPSKGLEWIG
I	VH3-11	Germeline	" NA "	JH6B	183	QVOLVVGEGVQPGESIRLSCAS	GFTFSYMS	WVQAPSKGLEWVS
J	VH3-33	Germeline	D6-6	JH6B	184	QVOLVVGEGVQPGESIRLSCAS	GFTFSYMH	WVQAPSKGLEWVA
K	"	"	"	"	22	--	--	--
L	VH4-34	Germeline	D6-19	JH2	24	QVOLVVGEGVQPGESIRLSCAS	GCSISGAYMS	WVQHPSKGLEWIG
M	VH3-21	D6-13	JH5B	26	QVOLVVGEGVQPGESIRLSCAS	GFTFSYMH	WVQAPSKGLEWVS	
N	VH3-33	Germeline	D2-8	JH6B	187	QVOLVVGEGVQPGESIRLSCAS	GFTFSYMH	WVQAPSKGLEWVA
O	VH4-31	" NA "	JH6B	30	QVOLVVGEGVQPGESIRLSCAS	GCSISGAYMS	WVQHPSKGLEWIG	
P	VH4-31	Germeline	D3-10	JH5B	189	QVOLVVGEGVQPGESIRLSCAS	GGSISGAYMS	WVQHPSKGLEWIG
Q	"	"	"	"	32	--	--	--
					34	--M--	--N--	--D--

. Germeline : 생식계열

도면20B

CDR2	FR3	CDR3	FR4
WMMENSENTYADSKOG	RUTMARNTSISRYMELSSRSEDTAVYCAR	##YGSSE#FDR	WGGCTIVTWSA
-D-	RUTISUDTSKOFISKSSVTRATAVYCAR	##SSSE#FDR	-H-
VISSGSTYVNPISKS	RUTISUDTSKOFISKSSVTRATAVYCAR	##SSSE#FDR	WGGCTIVTWSA
-A-	RUTISUDTSKOFISKSSVTRATAVYCAR	##SSSE#FDR	-I-
VISSGSTYVADSKOG	RUTISUDTSKOFISKSSVTRATAVYCAR	##SSSE#FDR	-I-
-H-	RUTISUDTSKOFISKSSVTRATAVYCAR	##AAG#FDR	WGGCTIVTWSA
VIWUDGSKYADSKOG	RUTISUDTSKOFISKSSVTRATAVYCAR	##SSS#FDR	WGGCTIVTWSA
-K-	RUTISUDTSKOFISKSSVTRATAVYCAR	##SSS#FDR	WGGCTIVTWSA
VIYSSSTYVNPISKS	RUTISUDTSKOFISKSSVTRATAVYCAR	##SSS#FDR	WGGCTIVTWSA
-R-	RUTISUDTSKOFISKSSVTRATAVYCAR	##SSS#FDR	WGGCTIVTWSA
VIYSSSTYVADSKOG	RUTISUDTSKOFISKSSVTRATAVYCAR	##SSS#FDR	WGGCTIVTWSA
-T-	RUTISUDTSKOFISKSSVTRATAVYCAR	##SSS#FDR	WGGCTIVTWSA
VIYSSSTYVNPISKS	RUTISUDTSKOFISKSSVTRATAVYCAR	##SSS#FDR	WGGCTIVTWSA
-R-	RUTISUDTSKOFISKSSVTRATAVYCAR	##SSS#FDR	WGGCTIVTWSA
VIWUDGSKYADSKOG	RUTISUDTSKOFISKSSVTRATAVYCAR	##SSS#FDR	WGGCTIVTWSA
-K-	RUTISUDTSKOFISKSSVTRATAVYCAR	##SSS#FDR	WGGCTIVTWSA
VIYSSSTYVNPISKS	RUTISUDTSKOFISKSSVTRATAVYCAR	##SSS#FDR	WGGCTIVTWSA
-R-	RUTISUDTSKOFISKSSVTRATAVYCAR	##SSS#FDR	WGGCTIVTWSA
VIWUDGSKYADSKOG	RUTISUDTSKOFISKSSVTRATAVYCAR	##SSS#FDR	WGGCTIVTWSA
-T-	RUTISUDTSKOFISKSSVTRATAVYCAR	##SSS#FDR	WGGCTIVTWSA
VIYSSSTYVNPISKS	RUTISUDTSKOFISKSSVTRATAVYCAR	##SSS#FDR	WGGCTIVTWSA
-R-	RUTISUDTSKOFISKSSVTRATAVYCAR	##SSS#FDR	WGGCTIVTWSA
VIWUDGSKYADSKOG	RUTISUDTSKOFISKSSVTRATAVYCAR	##SSS#FDR	WGGCTIVTWSA
-K-	RUTISUDTSKOFISKSSVTRATAVYCAR	##SSS#FDR	WGGCTIVTWSA
VIYSSSTYVNPISKS	RUTISUDTSKOFISKSSVTRATAVYCAR	##SSS#FDR	WGGCTIVTWSA
-C-	RUTISUDTSKOFISKSSVTRATAVYCAR	##SSS#FDR	WGGCTIVTWSA

도면21A

생식계	V	J	Seq. ID No	FRL	CDR1	FR2
J	O12	Germline	190	DIQWQPSRSSLSASVGRVITC	RASQISSSYAN	WYQQKPGPKKILY
J	JK4		54	-T-----T-----	-T-----T-----	-T-----T-----
K	"		56	-	-	-S-----S-----
A	"		36	-	-	-
E	O12	Germline	191	DIQWQPSRSSLSASVGRVITC	RASQISSSYAN	WYQQKPGPKKILY
E	JK3		44	-S-----N-----I-----	-S-----N-----I-----	-S-----N-----I-----
H	A3	Germline	192	DIWMSQSPSLAVSPGRPASIC	RSSQSLRHSNGYNTD	WYQQKPGPKKILY
H	JK4		50	-	-R-----R-----	-R-----R-----
M	LS	Germline	193	DIQWQPSRSSLSASVGRVITC	RASQISSMIA	WYQQKPGPKKILY
M	JK4		60	-	-	-
D	A30	Germline	194	DIQWQPSRSSLSASVGRVITC	RASQISSVIA	WYQQKPGPKKILY
D	JKL		42	-	-V-----V-----	-F-----F-----
C	"		40	-	-L-----L-----	-F-----F-----
B	"		38	-	-L-----L-----	-V-----V-----
N	LS	Germline	195	DIQWQPSRSSLSASVGRVITC	RASQISSNTIA	WYQQKPGPKKILY
N	JK4		62	-	-	-
L	B3	Germline	196	DIWMSQSPSLAVSPGRATINC	KSSQSYLNSNNKTYLA	WYQQKPGPKKILY
L	JK4		58	-	-H-----V-----	-H-----V-----
G	B3	Germline	197	DIWMSQSPSLAVSLGERATINC	KSSQSYLNSNNKTYLA	WYQQKPGPKKILY
G	JK3		48	-	-R-----I-----	-R-----I-----
P	A20	Germline	198	DIQWQPSRSSLSASVGRVITC	RASQISSNTIA	WYQQKPGPKKILY
P	JK4		46	-	-	-
I	B3	Germline	199	DIWMSQSPSLAVSLGERATINC	KSSQSYLNSNNKTYLA	WYQQKPGPKKILY
I	JKL		52	-	-H-----T-----	-L-----T-----
O	A27	Germline	200	EIVLWQSPGTLSLSPGRATINC	RASQISSNTIA	WYQQKPGPKKILY
O	JKL		64	-	-GT-----R-----	-GT-----R-----
P	LS	Germline	201	DIQWQPSRSSLSASVGRVITC	RASQISSMIA	WYQQKPGPKKILY
P	"		66	-	-	-F-----F-----
Q	"		68	-	-	-F-----F-----
. Germline : 생식계열						

도면21B

도면22

특정 인간 항-TR-2 항체의 에피토프 결합 그룹

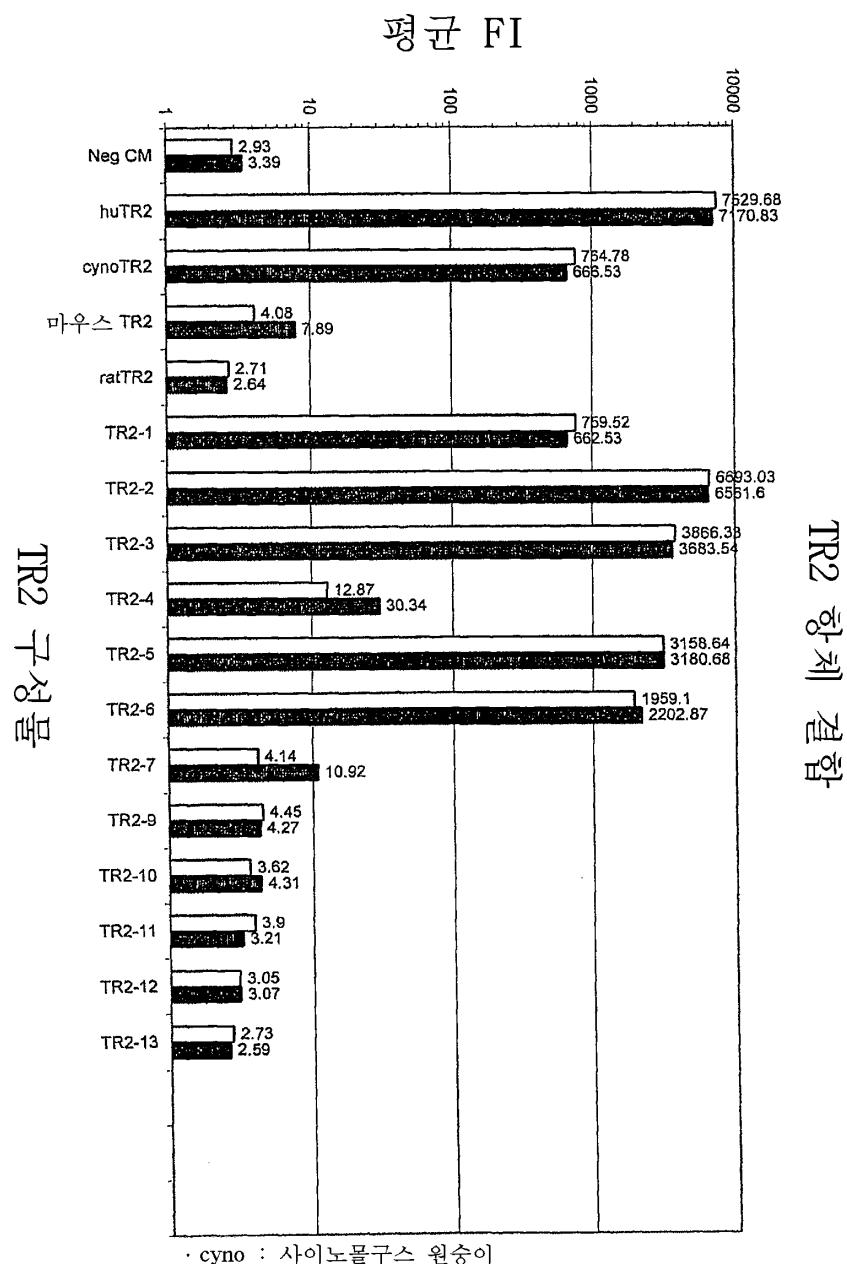
그룹 1	그룹 2	그룹 3	그룹 4
Ab B	Ab A	Ab G	Ab N
Ab C	Ab E	Ab O	
Ab D	Ab H		
Ab F			
Ab I			
Ab J			
Ab K			
Ab L			
Ab M			

에코토프 땅콩에 사용된 N-아미딘-TR2 절단물(절단형태)

FL/TR2	ALTRQ	C100	C103	C107	C117	C125	GTPAS	SEQ ID NO:			
ECD	C28	C41	C44	C60	C63	C66	C76	C84	C86	154	69
TR2-1	1			43							70
TR2-2	1								85		71
TR2-3	1									126	72
TR2-4	16			43							73
TR2-5	16				85						74
TR2-6	16					126				126	75
TR2-7		42			85						76
TR2-9		42				126				126	77
TR2-10			85				154			154	78
TR2-11		42								154	79
TR2-12	16								66		80
TR2-13	16									74	81

도면23

도면24



Cyno 절단물 및 Cyno/인간 TR-2 키메라

Cyno TR-2 (단형)	1APIT	RIQT132
Cyno TR-2 (장형)	1APIT	TPAS154
Cyno TR-2 1-85	1APIT	TVCQ85
Cyno TR-2 16-85	16PQQK	TVCQ85
Cyno TR-2 16-154 (장형)	16PQQK	TPAS154
CynoTR-2 1-16, hu17-85	1APIT AAP16 17QOKR	TVCQ85
CynoTR-2 1-16, hu17-154	1APIT AAP16 17QOKR	TPAS154
Hu TR-21-16, Cyno TR-2 17-85	1APIT AAP16 17QOKR	TVCQ85
Hu TR-21-16, Cyno TR-2 17-154	1APIT AAP16 17QOKR	TPAS154
단부 (장형)		

범례 : Cyno 서열은 단일선으로 표시하였고, 인간 서열은 이중선으로 표시하였다.

Cyno : 사이노몰구스 원숭이

도면26

```

1 50
Cyno_TR2_Pep -APITRQSLD PQRRAAPQQK RSSPTEGLCP PGHHISEDSR DCISCKYQQD
huTR2_ECD_Pe -ALITQQDLA PQQRAAPQQK RSSPSEGICP PGHHISEDGR DCISCKYQQD
muTR2_ECD --PVTANP.A HNRPAGLQRP EESPSRGPCP AGQYLSE..G NCKPCREGID

51 100
Cyno_TR2_Pep YSTHWNDFL. FCLRCTKCD S GEVEVSSCTT TRNTVCQCEE GTFREEDSPE
huTR2_ECD_Pe YSTHWNDLL. FCLRCTRCD S GEVELSPCTT TRNTVCQCEE GTFREEDSPE
muTR2_ECD YTSKHSNHSLSD SCILCTVCKE DKVVETRCNI TTNTVCRCKP GTFEDKDSPE

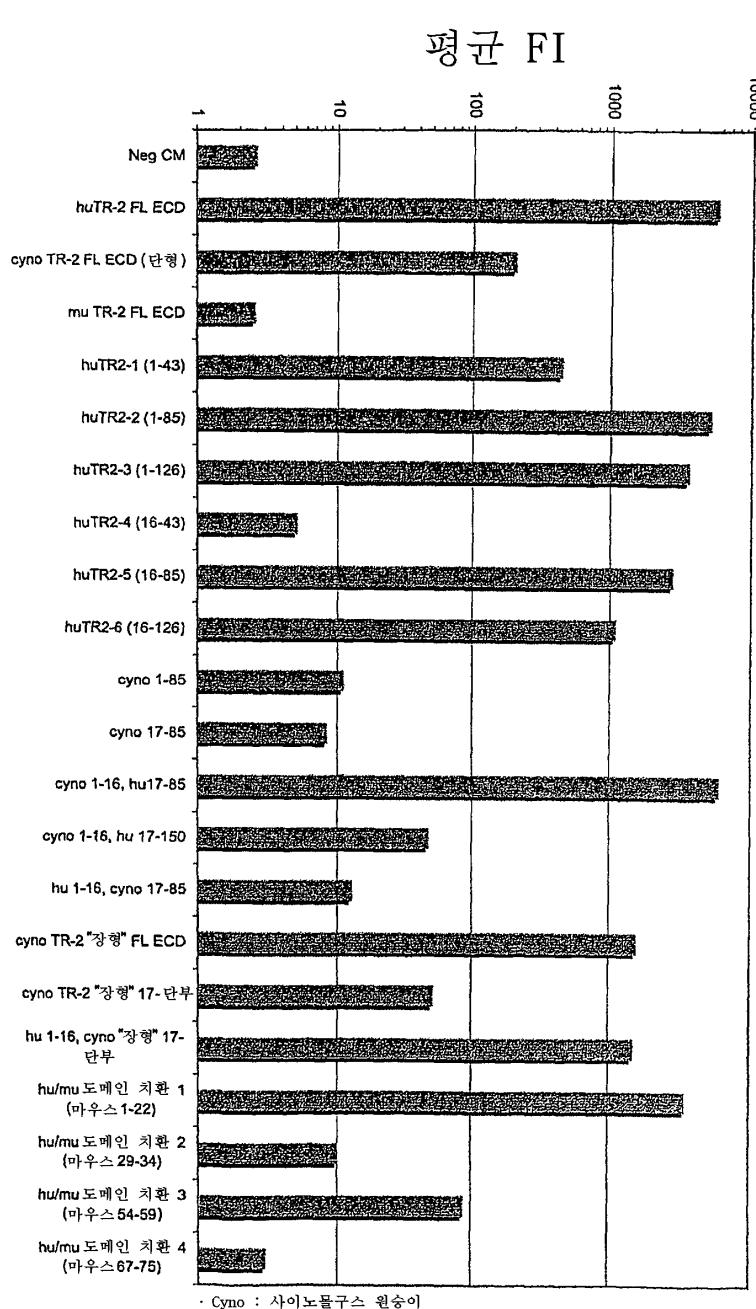
101 150
Cyno_TR2_Pep ICRKCRTGCP RGMVKVKDCT PWSDIECVHK E~~~~~ ~~~~~
huTR2_ECD_Pe MCRKCRTGCP RGMVKVGDCP PWSDIECVHK ESGTKHSGEA PAVEETVTSS
muTR2_ECD ICQSC.SNCT DGEEELTSCT PRENRKCVSK TAWASWHKL~ ~~~~~

151
Cyno_TR2_Pep ~~~~~ SEQ ID NO: 202
huTR2_ECD_Pe PGTPAS SEQ ID NO: 203
muTR2_ECD ~~~~~ SEQ ID NO: 204

```

. cyno : 사이노몰구스 원숭이

도면27



TR-2 구성물과 인간 항-TR-2 모노클로날 항체의 결합, 1ug/mL FITC Ab

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> AMGEN INC.

<120> POLYPEPTIDES AND ANTIBODIES

<130> 06843.0109-00304

<140>
<141><150> 60/713,433
<151> 2005-08-31<150> 60/713,478
<151> 2005-08-31

<160> 204

<170> Patent In Ver. 3.3

<210> 1
<211> 363
<212> DNA
<213> Homo sapiens<400> 1
caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggc 60
tcctgcaagg cttctggata caccttcacc agttatgata tcaactgggt gcgacaggcc 120
actggacaag ggcttgagtg gatggatgg atgaacccta acagtgataa cacaggctat 180
gcacagaagt tccaggcgcag agtcaccatg accaggaaca cctccataag cacagcctac 240
atgggatgttgc gcagcctgag atctgaggac acggccgtgtt attactgtgc gagatggat 300
cactatggttt cggggagtca ttttgactac tggggccagg gaaccctggtt caccgttcc 360
tca 363<210> 2
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo sapiens<400> 2
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Trp Asn His Tyr Gly Ser Gly Ser His Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 3
 <211> 360
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 3
 cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtaaagc cttcacagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctgggtgg ctccatcagc agtgggtggc actactggag ctggatccgc 120
 cagcacccag ggaaggccct ggagtggatt gggtaatctt attacagtgg gagcacctac 180
 tacaaccctt ccccaagag tgcgttacc atatcgttag acacgtctaa gaaccaggta 240
 tccctgaagc tgactctgt gactgcccg gacacggccg tgtattattt tgccgagat 300
 gacagcagt gctgggttt tgactactgg ggccaggaa tcctggcac cgttcctca 360

<210> 4
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 4
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

Gly His Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

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

50

55

60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Arg Asp Asp Ser Ser Gly Trp Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 5

<211> 360

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 5

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtaaagc cttcacagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctgggtgg ctccatcagc agtgggtggtc actactggag ctggatccgc 120
 cagcacccag ggaaggccct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcgcctac 180
 tacaaccctg ccccaagag tgcaggattacc atatcagtagt acacgtctaa gaaccaggta 240
 tccctgaagc tgagctctgt gactgcccg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat 300
 gacagcagtg gctgggttt tgactactgg ggccaggaa tcctggcac cgttcctca 360

<210> 6

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

Gly His Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ala Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Arg Asp Asp Ser Ser Gly Trp Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 7

<211> 360

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 7

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtaaagc cttcacagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctgggtgg ctccatcagc agtgggtggtc actactggag ctggatccgc 120
 cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcgcctac 180
 tacaaccctgt ccctcaagag tgcgtttacc atatcgttag acacgtctaa gaaccaggta 240
 tccctgaagc tgagctctgt gactgcccg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat 300
 gacagcagtg gctgggttt tgactactgg ggccaggaa tcctggcac cgttcctca 360

<210> 8

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

Gly His Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ala Tyr Tyr Asn Pro Ser

50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Arg Asp Asp Ser Ser Gly Trp Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 9

<211> 363

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 9

cagggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttgggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgaactggat ccgcgcaggct 120
 ccagggaagg gactggagtg ggttcacac attagtagta gtggtagtat ctttagactac 180
 gcagactctg tgaaggggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240
 ctgc当地atga acagccttag agtgcgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatggg 300
 gctgcagctg gtacggatgc tttgatctc tggggccaag ggacaatggt caccgtctct 360
 tca 363

<210> 10

<211> 121

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30

Tyr Met Asn Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser His Ile Ser Ser Ser Gly Ser Ile Leu Asp Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Gly Ala Ala Gly Thr Asp Ala Phe Asp Leu Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 11
 <211> 366
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 11
 caggtgcagc tggtgagtc tggggaggc gtggtccagc ctgggaggc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt tactatggca tacactgggt ccgcaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagt atatggatg atgaaagtaa taaatactat 180
 gcagactccg tgaaggcccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgcgttat 240
 ctgcataatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgtt attactgtgc gagagggagg 300
 tatagcagct cgtcctgggt gtacttcgtat ctctgggccc gtggcacccct ggtcactgtc 360
 tcctca 366

<210> 12
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 12
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 13
 <211> 366
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 13
 caggtgcagg ctgaggcagtc gggcccagga ctggtaaagc cttcgagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctgggtgg ctccatcagt aattactact ggagctggat ccggcagcccc 120
 ccagggaaagg gactggagtg gattgggtat atctattaca gtgggagcac caagtacaac 180
 ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
 aagctaacct ctgtgaccac tgccggacacg gcccgtgtatt actgtgcgag agactcccct 300
 cgtggattta gtggctacga ggctttgac tcctggggcc agggaaacct ggtcaccgtc 360
 tcctca 366

<210> 14
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 14
 Gln Val Gln Ala Glu Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30

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

35

40

45

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60

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

Lys Leu Thr Ser Val Thr Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

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

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 15

<211> 360

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 15

cagggtgcagc tgccaggagtc gggcccgagga ctgggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctgggtgg ctccatcagc agtgataatt actactggag ctggatccgc 120
 cagcacccag ggaagggcct ggagtggttggatt gggtacatctt attacagtgg gagcacctac 180
 tacaaccgtt ccccaagag tcgagttacc atatcgttag acacgtctaa gaaccaggta 240
 tccctgaagc tgtagctctgt gactgcccg gacacggccg tgtattactg tgccgagagga 300
 gttttttttt tgatatctgg ggccaaaggga caatggcac cgtctttca 360

<210> 16

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 16

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Asp
 20 25 30

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

35

40

45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Arg Gly Val Asn Trp Asn Phe Leu Phe Asp Ile Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 17

<211> 348

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 17

cagggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttgggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacctcagt gactactaca tgagctggat ccgcgcaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggttcatac attagtagaa gtggtagtac catatactac 180
 gcagactctg tgaaggggccg attcaccatc tccaggagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
 ctgcataatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagatctta 300
 ggcgttatgg acgtctgggg ccaagggacc acggtcaccc ttcctca 348

<210> 18

<211> 116

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 18

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30

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

35

40

45

Ser Tyr Ile Ser Arg Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

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

Thr Val Ser Ser
 115

<210> 19
 <211> 387
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 19
 cagggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctggggaggc cctggagactc 60
 tcctgtgcag cgtctggatt caccttcaat aactatggca tgcactgggt ccggccaggct 120
 ccaggcaagg ggcttgagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180
 gcagactccg tgaaggggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgtgttat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgtt attactgtgc gagagatagg 300
 accgtatata gcaactcgtc accctttac tactactact acggtatgga cgtctggggc 360
 caagggacca cggtcaccgt ctccctca 387

<210> 20
 <211> 129
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 20
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr
 20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg Asp Arg Thr Val Tyr Ser Asn Ser Ser Pro Phe Tyr Tyr Tyr
 100 105 110

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
 115 120 125

Ser

<210> 21
 <211> 387
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 21
 caggtgcagc tgggggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt acctatggca tgcactgggt ccgcaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagt atatggatg atgaaagtaa taaatactat 180
 gcagactccg tgaaggggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgtt attattgtgc gagagatagg 300
 accgtatata gcagctcgtc accctttac tactactact acggtatgga cgtctgggc 360
 caagggacca cggtcaccgt ctccctca 387

<210> 22
 <211> 129
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 22
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Arg Thr Val Tyr Ser Ser Ser Pro Phe Tyr Tyr Tyr
 100 105 110

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
 115 120 125

Ser

<210> 23
 <211> 357
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 23
 caggtgcagc tacagcagt gggcgcacga ctgttgaagc cttcgagac cctgtccctc 60
 acctgcgtg tctatggtg gtcctcagt ggttactact ggagctggat ccgcgcagccc 120
 ccagggagg ggctggagtg gattggggaa atcaatcata gtggaaagcac caactacaac 180
 ccgtccctca agagtgcagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gtttcctc 240
 aagctgaggt ctgtgaccgc cgccggacacg gctgtgtatt actgtgcgag aggggaaagc 300
 agtggctact ggtacttcga tctctggggc cgtggcaccc tggtaactgt ctcctca 357

<210> 24
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 24

Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Trp	Gly	Ala	Arg	Leu	Leu	Lys	Pro	Ser	Glu
1															
														15	

Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Ala	Val	Tyr	Gly	Gly	Ser	Phe	Ser	Gly	Tyr
														30	
20					25										

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

Gly	Glu	Ile	Asn	His	Ser	Gly	Ser	Thr	Asn	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys
														60	
50					55										

Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser	Leu
														80	
65					70										

Lys	Leu	Arg	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala
														95	
85					90										

Arg	Gly	Gly	Ser	Ser	Gly	Tyr	Trp	Tyr	Phe	Asp	Leu	Trp	Gly	Arg	Gly
														110	
100					105										

Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser
115						

<210> 25

<211> 363

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 25

gaggtgcagg	tggtgaggc	tgggggagc	ctggtaagc	ctgggggtc	cctgagactc	60
tcctgtcag	cctctggatt	cacttcagt	agctatagca	tgaactgggt	ccgcccaggct	120
ccagggagg	ggctggagtg	ggtctcatcc	attagtagta	gtagtagtta	catatactac	180
gcagactcg	tgaaggcccg	attcaccatc	tccagagaca	acgccaagaa	ctcaactgtat	240
ctgc当地	acagcctgag	agccgaggac	acggctgtgt	attactgtgc	gagggggggc	300
acgagcttgt	acggggactg	gttcgacccc	tggggccagg	gaacccttgt	caccgtctcc	360
tca						363

<210> 26

<211> 121

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 26

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

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

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

Ser	Ser	Ile	Ser	Ser	Ser	Ser	Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
								50			55		60	

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

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

Ala	Arg	Gly	Gly	Ser	Ser	Trp	Tyr	Gly	Asp	Trp	Phe	Asp	Pro	Trp	Gly
								100			105		110		

Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser
							115	120

<210> 27

<211> 378

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 27

cagctggtgg	agtctgggg	aggcgtggc	cagcctggga	ggtccttag	acttcctgt	60
gcagcgtctg	gattcacctt	cagtagctat	ggcatgcact	gggtccgcca	ggctccaggc	120
aagggctgg	agtgggtggc	agtttatatgg	tatgtatggaa	gaaataaata	ctatgcagac	180
tccgtgaagg	gccgattcac	catctccaga	gacaattcca	agaacacgct	gtatctgcaa	240
atgaacagcc	ttagagccga	ggacacggct	gtgtattact	gtgcgagaga	agtgggat	300
tgtactaatg	gtgtatgctc	ctactactac	tacggtatgg	acgtctgggg	ccaagggacc	360
acggtcaccc	tctcttca					378

<210> 28

<211> 126

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 28

Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg	Ser	Leu
1			5					10					15		

Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr	Gly	Met
						20			25			30			

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

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

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

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

Glu	Val	Gly	Tyr	Cys	Thr	Asn	Gly	Val	Cys	Ser	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Gly
					100			105			110				

Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	
					115			120			125			

<210> 29

<211> 366

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 29

cagggtcagtc	tgcaggagtc	gggcccagga	ctggtaaagc	cttcacagac	cctgtccctc	60
acctgcactg	tctctggtgg	ctccatcagc	agtggtgatt	acttctggag	ctggatccgc	120
cagctcccgag	ggaaggccct	ggagtgcatt	gggcacatcc	ataacagtgg	gaccacactac	180
tacaatccgt	ccctcaagag	tgcagttacc	atatcgttag	acacgtctaa	gaagcagtcc	240
tccctgaggc	tgagttctgt	gactgcccg	gacacggccg	tatattactg	tgcgagagat	300
cgaggggtgt	actactacta	tgttatggac	gtctggggcc	aagggaccac	ggtcaccgtc	360
tcctca						366

<210> 30

<211> 122
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 30
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

Asp Tyr Phe Trp Ser Trp Ile Arg Gln Leu Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Cys Ile Gly His Ile His Asn Ser Gly Thr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Lys Gln Phe
 65 70 75 80

Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Arg Asp Arg Gly Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 31
 <211> 366
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 31
 caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtaagc cttcacagac cctgtccctc 60
 acctgcagt tctctgggtt ctccatcagc agtgggtgtt actactggag ctggatccgc 120
 cagcaccagg ggaaggccct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 180
 tgcaaccgtt ccccaagag tcgagttacc atatcgtcg acacgtctaa gaaccaggtc 240
 tccctgaagc tgagctctgt gactgcccg gacacggccg tgattactg tgcgagagac 300
 aatggttcgg ggagttatga ctggttcgac ccctggggcc agggaatctt ggtcaccgtc 360
 tcctca 366

<210> 32
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 32
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Cys Asn Pro Ser
 50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Arg Asp Asn Gly Ser Gly Ser Tyr Asp Trp Phe Asp Pro Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 33
 <211> 366
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 33
 caggcaga tgccggatc gggcccgagga ctggtaaagc cttcacagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctggatc ctccatcgc agtgggtatt actactggatc ctggatccgc 120
 cagcacccag ggaagaacct ggatggatt gggatcatct attacatggatc gagcacatc 180
 tacaaccgt ccctcaagatc tcgatgttacc atatcgttacc acatgttacc 240
 tccctgaagc tgatgttacc gactgcccg gacacggccg tgtattactg tgccggatc 300
 aatggatcgat ggatgttatga ctggatcgac ccctggggcc agggaaacctt ggtcaccgtc 360
 tcctca 366

<210> 34
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 34
 Gln Val Gln Met Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Asn Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Arg Asp Asn Gly Ser Gly Ser Tyr Asp Trp Phe Asp Pro Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 35
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 35
 gacatccaga tgaccaggc tccatctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcaacttgc gggcaagtca gaggcatttc atttattttaa atggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctct gatctatgct gcatccagg tgcaaagtgg ggtccattta 180
 aggttcaggc gcaggatggat tgggacagat ttcaacttca ccatcagcag tctgcaacct 240
 gaagatatttcaacttacta ctgtcaacag agttacaaa ccccgctcac tttccggcgg 300
 gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 36
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 36
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ile Tyr
 20 25 30

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Leu Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

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

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

<210> 37
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 37
 gacatccaga tgaccaggc tccatctcc ctgtctgcat ctgttgaga cagagtacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gggccttaga aatgatttag gctggttca gcagaaacca 120
 gggaaagtca ctaagcgcct gatctatgct gcatccagg tgcaaagagg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcaactctca caatcagcag cctgcagect 240
 gaagatttg caacttatta ctgtctacag cattatagtt tccctggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 38

<211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 38
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Leu Arg Asn Asp
 20 25 30

Leu Gly Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Thr Lys Arg Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

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

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

<210> 39
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 39
 gacatccaga tgaccaggc tccatcctcc ctgtctgcat ctgttgaga cagagtacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gggccttaga aatgatttag gctggttca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaaggcct gatctatgtt gcatccagg tgcaaagagg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggtc tgggacagaa ttcaactctca caatcagcag cctgcagect 240
 gaagattta caacttattt ctgtctacag cataatagtt tcccggtggac gttcgccaa 300
 gggaccaagg tgaaatcaa a 321

<210> 40
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 40

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1															
														15	

Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Gly	Leu	Arg	Asn	Asp
														30	
20															

Leu	Gly	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Arg	Leu	Ile
														45	
35															

Tyr	Ala	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Arg	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
														60	
50															

Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
														80	
65															

Glu	Asp	Phe	Thr	Thr	Tyr	Phe	Cys	Leu	Gln	His	Asn	Ser	Phe	Pro	Trp
														95	
85															

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

<210> 41

<211> 321

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 41

gacatccaga	tgaccaggc	tccatcctcc	ctgtctgcat	ctgttggaga	cagagtccacc	60
atcaactgccc	gggcaggatca	gggcctttaga	aatgattttag	gctggttca	gcagaaacca	120
gggaaagccc	ctaaggcgct	gatctatgtt	gcatccagg	tgcaaagagg	ggtcccatca	180
aggttcagcg	gcagtggtc	tgggacagaaa	ttcactctca	caatcagcag	cctgcagect	240
gaagatttta	caacttattt	ctgtctacag	cataatagtt	tcccggtggac	gttcggccaa	300
gggaccaagg	tggaaatcaa	a				321

<210> 42

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 42

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

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Leu Arg Asn Asp			
20	25	30	

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
50	55	60	

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

Glu Asp Phe Thr Thr Tyr Phe Cys Leu Gln His Asn Ser Phe Pro Trp			
85	90	95	

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

<210> 43

<211> 321

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 43

gacatccaga tgaccaggc tccatcctcc ctgtctgcat ctgttaggaga cagagtacc 60			
atcacttgcc ggtcaagtca gaggcattgt aactatataa attggtatca acagagacca 120			
ggaaaggccc cgaacctctt gatccatgtat gtatccagg tccaaagtgc ggtccatca 180			
aggttcagtc gcagtggtatc tggacatgtt ttcaactctca ccatcagcag tctgcaacct 240			
gaagattttcaacttactt ctgtcaacag acttacatata cccattcac ttccggccct 300			
gggaccaaaatggatataa a	321		

<210> 44

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 44

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

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

20 25 30

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

His Asp Val Ser Ser Phe Gln Ser Ala Val Pro Ser Arg Phe Ser Arg
 50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
 100 105

<210> 45

<211> 321

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 45

gacatccaga tgaccaggc tccatcctcc ctgtctgcat ctgttaggaga cagagtacc 60
 atcacttgcc gggcgagtca gggcattagc aattatttag cctggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagttc ctaagctct gatctatgtc gcatccactt tgcaatcagg ggtccatct 180
 cggtcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcaactctca ccatcagcag cctgcagect 240
 gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaag tataacagtg cccgctcac tttcggcgg 300
 gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 46

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 46

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30

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

35

40

45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

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

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

<210> 47

<211> 339

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 47

gacatcgtga tgaccaggc tccagactcc ctggctgtgt ctctggcgaa gagggccacc 60
 atcaactgca agtccagcca gagtgttta tacaggcca acaataagat ctacttagct 120
 tggtaccaggc agaaaccagg acagcctctt aagctgtctt tttactggc atcgaccgg 180
 gaatccgggg tccctgaccg attcgtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
 atcagcagcc tgcgtggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagtact 300
 ccattcaattt tcggccctgg gaccaaagtg gatataaaa 339

<210> 48

<211> 113

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 48

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Arg
 20 25 30

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

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

50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80

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

Tyr Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile
 100 105 110

Lys

<210> 49
 <211> 336
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 49
 gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgccccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtca gaggcctcctg cgtcgtaatg gataacaacta tttggattgg 120
 tacctgcaga agccaggcga gtctccacaa ctcctgtatct atttgggttc taatcgggcc 180
 tccgggttcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagatttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggctgagga ttttgggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
 ctcactttcg gcgaggac cgaggtggag atcaaa 336

<210> 50
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 50
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Arg Arg
 20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95

Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Thr Glu Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 51
 <211> 339
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 51
 gacatcgta tgaccagtt tccagactcc ctggctgtgt ctctggcgaa gagggccacc 60
 atcaactgca agtccagccaa gagtgtttacacagctca acaataagaa ctacttaact 120
 tggtaccaggc tggaaaccagg acagcctcttca aagttgtctca ttactggc atctacccgg 180
 gaatccgggg tccctgaccg attcagtgcc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
 atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcaccaata ttatagact 300
 ccgtccagtt tggccaggg gaccaagctg gagatcaaa 339

<210> 52
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 52
 Asp Ile Val Met Thr Gln Phe Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu His Ser
 20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60

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

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

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln	85	90	95
---	----	----	----

Tyr Tyr Ser Thr Pro Ser Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile	100	105	110
---	-----	-----	-----

Lys

<210> 53

<211> 321

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 53

gacatccaga tgaccaggc tccatcctcc ctgtctgcat ctgttggaga cagagtcacc 60			
atcaactggcc ggacaagtca gagcattagc acctattaa atggatataca gcagaaacca 120			
gggaaagccc ctaagctct gatctctgt acatccagg tggaaagtgg ggtcccatca 180			
agggtcagtgc gcaatggatc tgggacagat ttcaactctca ccatcagcag tctgcaacct 240			
gaagattttgc caactacta ctgtcaacag agttacagta ccccgctcac tttcgccgga 300			
gggaccaagg tggagatcaa a		321	

<210> 54

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 54

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Gln Ser Ile Ser Thr Tyr	20	25	30
---	----	----	----

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

Ser Ala Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly	50	55	60
---	----	----	----

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

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

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

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

<210> 55
<211> 321
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 55
gacatccaga tgaccaggc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gaggcatttc agctatattaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctctt gatctctgt acatccagg ttcaaagtgg ggtccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcaacttca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagatttt cagcttacta ctgtcaacag agttacagta ccccgctcac tttcggcgg 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 56
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 56
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Ser	Ser	Tyr
20									25				30		

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

Ser	Ala	Thr	Ser	Ser	Phe	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
50									55				60		

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

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

85	90	95
----	----	----

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys	100	105
---	-----	-----

<210> 57

<211> 339

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 57

gacatcgta tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctggcga gagggccacc 60	339
atcaactgca agtccagcca gagtgttta cacagtcac acaataagaa ttatttagtt 120	
tggtaccagg agaaaccagg acagcctct aagctgctca tttactggc atctaccgg 180	
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240	
atcagcagcc tcgaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagact 300	
cctctactt tcggcggagg gaccaaggtg gagatcaaa	339

<210> 58

<211> 113

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 58

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu His Ser	20	25	30
---	----	----	----

Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln	35	40	45
---	----	----	----

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val	50	55	60
---	----	----	----

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr	65	70	75	80
---	----	----	----	----

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

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

100 105 110

Lys

<210> 59
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 59
 gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgttaggaga cagagtacc 60
 atcacttgc gggcgagtca gggatttagc agctggtag tctggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctct gatctatgt gcatccagg tgcggatgg ggtccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcaactca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagatttt caactacta ttgtcagcag gctaacagtt tcccttcac tttcggcgg 300
 gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 60
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 60
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
 20 25 30

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 61
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 61
 gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtacc 60
 atcaactgtc gggcgagtca gggcattagc aattatttag cctggttca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagtccct gatctatgtt gcatccagg tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aaattcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcaactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagatttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt accctctcac tttcggcgg 300
 gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 62
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 62
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly
 50 55 60

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

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

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

<210> 63
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 63
 gaaatttgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtcttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctctgca gggcagtca gggtattagt agaagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
 cctggccagg ctcccagcct cctcatctat ggtgcaccca gcagggccac tggcatccca 180
 gacaggtca gtggcagtgg gtctggaca gacttcactc tcaccatcg cagactggag 240
 cctgaagatt ttgcagtta ttactgtcaa caatggta gttcaccgtg gacgttcggc 300
 caagggacca aggtggaaat caaa 324

<210> 64
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 64
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Arg Ser
 20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ser Leu Leu
 35 40 45

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

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

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

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

<210> 65
 <211> 321
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 65
 gacattcaga tgacccagtc tccatcctcc gtgtctgcat ctgttaggaga cagagtacc 60
 atcaattgtc gggcgagtca gggatttgc agctggtag cctggatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc caaaatccct gatcttgc ttccatccgtt tccaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcaactca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagatttg caactacta ttgtcaacag gctaacagg tccctggac gttcgccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 66
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 66
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
 20 25 30

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

Phe Val Ala Ser Ser Phe Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

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

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

<210> 67
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 67

gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgttgaga cagagtacc 60
 atcaattgtc gggcgagtca gggatttagc agctggtag cctggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagttcct gatcttggtt gcatccagg tgcggatgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcaactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagatttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagg tccctggac gttcgccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 68
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 68
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
 20 25 30

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

Phe Val Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

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

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

<210> 69
 <211> 312
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 69

Met	Val	His	Ala	Thr	Ser	Pro	Leu	Leu	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu
1													15

Ala	Leu	Val	Ala	Pro	Gly	Leu	Ser	Ala	Arg	Lys	Cys	Ser	Leu	Thr	Gly
20								25					30		

Lys	Trp	Thr	Asn	Asp	Leu	Gly	Ser	Asn	Met	Thr	Ile	Gly	Ala	Val	Asn
35								40					45		

Ser	Lys	Gly	Glu	Phe	Thr	Gly	Thr	Tyr	Thr	Ala	Val	Thr	Ala	Thr
50						55				60				

Ser	Asn	Glu	Ile	Lys	Glu	Ser	Pro	Leu	His	Gly	Thr	Gln	Asn	Thr	Ile
65						70			75				80		

Asn	Lys	Arg	Thr	Gln	Pro	Thr	Phe	Gly	Phe	Thr	Val	Asn	Trp	Lys	Phe
85						90				95					

Ser	Glu	Ser	Thr	Thr	Val	Phe	Thr	Gly	Gln	Cys	Phe	Ile	Asp	Arg	Asn
100						105						110			

Gly	Lys	Glu	Val	Leu	Lys	Thr	Met	Trp	Leu	Leu	Arg	Ser	Ser	Val	Asn
115						120						125			

Asp	Ile	Gly	Asp	Asp	Trp	Lys	Ala	Thr	Arg	Val	Gly	Ile	Asn	Ile	Phe
130						135						140			

Thr	Arg	Leu	Arg	Thr	Gln	Lys	Glu	Gln	Leu	Leu	Ala	Ser	Leu	Ala	Leu
145						150			155			160			

Ile	Thr	Gln	Gln	Asp	Leu	Ala	Pro	Gln	Gln	Arg	Ala	Ala	Pro	Gln	Gln
165						170				175					

Lys	Arg	Ser	Ser	Pro	Ser	Glu	Gly	Leu	Cys	Pro	Pro	Gly	His	His	Ile
180						185				190					

Ser	Glu	Asp	Gly	Arg	Asp	Cys	Ile	Ser	Cys	Lys	Tyr	Gly	Gln	Asp	Tyr
195						200				205					

Ser Thr His Trp Asn Asp Leu Leu Phe Cys Leu Arg Cys Thr Arg Cys

210	215	220	
Asp Ser Gly Glu Val Glu Leu Ser Pro Cys Thr Thr Thr Arg Asn Thr			
225	230	235	240

Val Cys Gln Cys Glu Glu Gly Thr Phe Arg Glu Glu Asp Ser Pro Glu			
245	250	255	

Met Cys Arg Lys Cys Arg Thr Gly Cys Pro Arg Gly Met Val Lys Val			
260	265	270	

Gly Asp Cys Thr Pro Trp Ser Asp Ile Glu Cys Val His Lys Glu Ser			
275	280	285	

Gly Thr Lys His Ser Gly Glu Ala Pro Ala Val Glu Glu Thr Val Thr			
290	295	300	

Ser Ser Pro Gly Thr Pro Ala Ser			
305	310		

<210> 70
 <211> 201
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 70			
Met Val His Ala Thr Ser Pro Leu Leu Leu Leu Leu Ser Leu			
1	5	10	15

Ala Leu Val Ala Pro Gly Leu Ser Ala Arg Lys Cys Ser Leu Thr Gly			
20	25	30	

Lys Trp Thr Asn Asp Leu Gly Ser Asn Met Thr Ile Gly Ala Val Asn			
35	40	45	

Ser Lys Gly Glu Phe Thr Gly Thr Tyr Thr Ala Val Thr Ala Thr			
50	55	60	

Ser Asn Glu Ile Lys Glu Ser Pro Leu His Gly Thr Gln Asn Thr Ile
 65 70 75 80

Asn Lys Arg Thr Gln Pro Thr Phe Gly Phe Thr Val Asn Trp Lys Phe
 85 90 95

Ser Glu Ser Thr Thr Val Phe Thr Gly Gln Cys Phe Ile Asp Arg Asn
 100 105 110

Gly Lys Glu Val Leu Lys Thr Met Trp Leu Leu Arg Ser Ser Val Asn
 115 120 125

Asp Ile Gly Asp Asp Trp Lys Ala Thr Arg Val Gly Ile Asn Ile Phe
 130 135 140

Thr Arg Leu Arg Thr Gln Lys Glu Gln Leu Leu Ala Ser Leu Ala Leu
 145 150 155 160

Ile Thr Gln Gln Asp Leu Ala Pro Gln Gln Arg Ala Ala Pro Gln Gln
 165 170 175

Lys Arg Ser Ser Pro Ser Glu Gly Leu Cys Pro Pro Gly His His Ile
 180 185 190

Ser Glu Asp Gly Arg Asp Cys Ile Ser
 195 200

<210> 71
 <211> 243
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 71
 Met Val His Ala Thr Ser Pro Leu Leu Leu Leu Leu Ser Leu
 1 5 10 15

Ala Leu Val Ala Pro Gly Leu Ser Ala Arg Lys Cys Ser Leu Thr Gly
20 25 30

Lys Trp Thr Asn Asp Leu Gly Ser Asn Met Thr Ile Gly Ala Val Asn
35 40 45

Ser Lys Gly Glu Phe Thr Gly Thr Tyr Thr Ala Val Thr Ala Thr
50 55 60

Ser Asn Glu Ile Lys Glu Ser Pro Leu His Gly Thr Gln Asn Thr Ile
65 70 75 80

Asn Lys Arg Thr Gln Pro Thr Phe Gly Phe Thr Val Asn Trp Lys Phe
85 90 95

Ser Glu Ser Thr Thr Val Phe Thr Gly Gln Cys Phe Ile Asp Arg Asn
100 105 110

Gly Lys Glu Val Leu Lys Thr Met Trp Leu Leu Arg Ser Ser Val Asn
115 120 125

Asp Ile Gly Asp Asp Trp Lys Ala Thr Arg Val Gly Ile Asn Ile Phe
130 135 140

Thr Arg Leu Arg Thr Gln Lys Glu Gln Leu Leu Ala Ser Leu Ala Leu
145 150 155 160

Ile Thr Gln Gln Asp Leu Ala Pro Gln Gln Arg Ala Ala Pro Gln Gln
165 170 175

Lys Arg Ser Ser Pro Ser Glu Gly Leu Cys Pro Pro Gly His His Ile
180 185 190

Ser Glu Asp Gly Arg Asp Cys Ile Ser Cys Lys Tyr Gly Gln Asp Tyr
195 200 205

Ser Thr His Trp Asn Asp Leu Leu Phe Cys Leu Arg Cys Thr Arg Cys
210 215 220

Asp Ser Gly Glu Val Glu Leu Ser Pro Cys Thr Thr Arg Asn Thr
225 230 235 240

Val Cys Gln

<210> 72
 <211> 284
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 72
 Met Val His Ala Thr Ser Pro Leu Leu Leu Leu Leu Ser Leu
 1 5 10 15

Ala Leu Val Ala Pro Gly Leu Ser Ala Arg Lys Cys Ser Leu Thr Gly
 20 25 30

Lys Trp Thr Asn Asp Leu Gly Ser Asn Met Thr Ile Gly Ala Val Asn
 35 40 45

Ser Lys Gly Glu Phe Thr Gly Thr Tyr Thr Ala Val Thr Ala Thr
 50 55 60

Ser Asn Glu Ile Lys Glu Ser Pro Leu His Gly Thr Gln Asn Thr Ile
 65 70 75 80

Asn Lys Arg Thr Gln Pro Thr Phe Gly Phe Thr Val Asn Trp Lys Phe
 85 90 95

Ser Glu Ser Thr Thr Val Phe Thr Gly Gln Cys Phe Ile Asp Arg Asn
 100 105 110

Gly Lys Glu Val Leu Lys Thr Met Trp Leu Leu Arg Ser Ser Val Asn
 115 120 125

Asp Ile Gly Asp Asp Trp Lys Ala Thr Arg Val Gly Ile Asn Ile Phe
 130 135 140

Thr Arg Leu Arg Thr Gln Lys Glu Gln Leu Leu Ala Ser Leu Ala Leu
 145 150 155 160

Ile Thr Gln Gln Asp Leu Ala Pro Gln Gln Arg Ala Ala Pro Gln Gln
 165 170 175

Lys Arg Ser Ser Pro Ser Glu Gly Leu Cys Pro Pro Gly His His Ile
 180 185 190

Ser Glu Asp Gly Arg Asp Cys Ile Ser Cys Lys Tyr Gly Gln Asp Tyr
 195 200 205

Ser Thr His Trp Asn Asp Leu Leu Phe Cys Leu Arg Cys Thr Arg Cys
 210 215 220

Asp Ser Gly Glu Val Glu Leu Ser Pro Cys Thr Thr Arg Asn Thr
 225 230 235 240

Val Cys Gln Cys Glu Glu Gly Thr Phe Arg Glu Glu Asp Ser Pro Glu
 245 250 255

Met Cys Arg Lys Cys Arg Thr Gly Cys Pro Arg Gly Met Val Lys Val
 260 265 270

Gly Asp Cys Thr Pro Trp Ser Asp Ile Glu Cys Val
 275 280

<210> 73

<211> 186

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide sequence

<400> 73

Met Val His Ala Thr Ser Pro Leu Leu Leu Leu Leu Ser Leu
 1 5 10 15

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

20	25	30
Lys Trp Thr Asn Asp Leu Gly Ser Asn Met Thr Ile Gly Ala Val Asn		
35	40	45
Ser Lys Gly Glu Phe Thr Gly Thr Tyr Thr Ala Val Thr Ala Thr		
50	55	60
Ser Asn Glu Ile Lys Glu Ser Pro Leu His Gly Thr Gln Asn Thr Ile		
65	70	75
Asn Lys Arg Thr Gln Pro Thr Phe Gly Phe Thr Val Asn Trp Lys Phe		
85	90	95
Ser Glu Ser Thr Thr Val Phe Thr Gly Gln Cys Phe Ile Asp Arg Asn		
100	105	110
Gly Lys Glu Val Leu Lys Thr Met Trp Leu Leu Arg Ser Ser Val Asn		
115	120	125
Asp Ile Gly Asp Asp Trp Lys Ala Thr Arg Val Gly Ile Asn Ile Phe		
130	135	140
Thr Arg Leu Arg Thr Gln Lys Glu Gln Leu Leu Ala Ser Leu Pro Gln		
145	150	155
Gln Lys Arg Ser Ser Pro Ser Glu Gly Leu Cys Pro Pro Gly His His		
165	170	175
Ile Ser Glu Asp Gly Arg Asp Cys Ile Ser		
180	185	
<210> 74		
<211> 228		
<212> PRT		
<213> Artificial Sequence		
<220>		
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide sequence		

<400> 74

Met	Val	His	Ala	Thr	Ser	Pro	Leu	Leu	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu
1													15

Ala	Leu	Val	Ala	Pro	Gly	Leu	Ser	Ala	Arg	Lys	Cys	Ser	Leu	Thr	Gly
20								25					30		

Lys	Trp	Thr	Asn	Asp	Leu	Gly	Ser	Asn	Met	Thr	Ile	Gly	Ala	Val	Asn
35								40					45		

Ser	Lys	Gly	Glu	Phe	Thr	Gly	Thr	Tyr	Thr	Ala	Val	Thr	Ala	Thr
50						55				60				

Ser	Asn	Glu	Ile	Lys	Glu	Ser	Pro	Leu	His	Gly	Thr	Gln	Asn	Thr	Ile
65						70			75				80		

Asn	Lys	Arg	Thr	Gln	Pro	Thr	Phe	Gly	Phe	Thr	Val	Asn	Trp	Lys	Phe
85						90				95					

Ser	Glu	Ser	Thr	Thr	Val	Phe	Thr	Gly	Gln	Cys	Phe	Ile	Asp	Arg	Asn
100						105				110					

Gly	Lys	Glu	Val	Leu	Lys	Thr	Met	Trp	Leu	Leu	Arg	Ser	Ser	Val	Asn
115						120							125		

Asp	Ile	Gly	Asp	Asp	Trp	Lys	Ala	Thr	Arg	Val	Gly	Ile	Asn	Ile	Phe
130						135			140						

Thr	Arg	Leu	Arg	Thr	Gln	Lys	Glu	Gln	Leu	Leu	Ala	Ser	Leu	Pro	Gln
145						150			155			160			

Gln	Lys	Arg	Ser	Ser	Pro	Ser	Glu	Gly	Leu	Cys	Pro	Pro	Gly	His	His
165						170				175					

Ile	Ser	Glu	Asp	Gly	Arg	Asp	Cys	Ile	Ser	Cys	Lys	Tyr	Gly	Gln	Asp
180						185			190						

Tyr	Ser	Thr	His	Trp	Asn	Asp	Leu	Leu	Phe	Cys	Leu	Arg	Cys	Thr	Arg
195						200			205						

Cys	Asp	Ser	Gly	Glu	Val	Glu	Leu	Ser	Pro	Cys	Thr	Thr	Arg	Asn

210

215

220

Thr Val Cys Gln
225

<210> 75
<211> 269
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

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

<400> 75
Met Val His Ala Thr Ser Pro Leu Leu Leu Leu Leu Ser Leu
1 5 10 15

Ala Leu Val Ala Pro Gly Leu Ser Ala Arg Lys Cys Ser Leu Thr Gly
20 25 30

Lys Trp Thr Asn Asp Leu Gly Ser Asn Met Thr Ile Gly Ala Val Asn
35 40 45

Ser Lys Gly Glu Phe Thr Gly Thr Tyr Thr Ala Val Thr Ala Thr
50 55 60

Ser Asn Glu Ile Lys Glu Ser Pro Leu His Gly Thr Gln Asn Thr Ile
65 70 75 80

Asn Lys Arg Thr Gln Pro Thr Phe Gly Phe Thr Val Asn Trp Lys Phe
85 90 95

Ser Glu Ser Thr Thr Val Phe Thr Gly Gln Cys Phe Ile Asp Arg Asn
100 105 110

Gly Lys Glu Val Leu Lys Thr Met Trp Leu Leu Arg Ser Ser Val Asn
115 120 125

Asp Ile Gly Asp Asp Trp Lys Ala Thr Arg Val Gly Ile Asn Ile Phe
130 135 140

Thr Arg Leu Arg Thr Gln Lys Glu Gln Leu Leu Ala Ser Leu Pro Gln
 145 150 155 160

Gln Lys Arg Ser Ser Pro Ser Glu Gly Leu Cys Pro Pro Gly His His
 165 170 175

Ile Ser Glu Asp Gly Arg Asp Cys Ile Ser Cys Lys Tyr Gly Gln Asp
 180 185 190

Tyr Ser Thr His Trp Asn Asp Leu Leu Phe Cys Leu Arg Cys Thr Arg
 195 200 205

Cys Asp Ser Gly Glu Val Glu Leu Ser Pro Cys Thr Thr Arg Asn
 210 215 220

Thr Val Cys Gln Cys Glu Glu Gly Thr Phe Arg Glu Glu Asp Ser Pro
 225 230 235 240

Glu Met Cys Arg Lys Cys Arg Thr Gly Cys Pro Arg Gly Met Val Lys
 245 250 255

Val Gly Asp Cys Thr Pro Trp Ser Asp Ile Glu Cys Val
 260 265

<210> 76
 <211> 202
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 76
 Met Val His Ala Thr Ser Pro Leu Leu Leu Leu Leu Ser Leu
 1 5 10 15

Ala Leu Val Ala Pro Gly Leu Ser Ala Arg Lys Cys Ser Leu Thr Gly
 20 25 30

Lys Trp Thr Asn Asp Leu Gly Ser Asn Met Thr Ile Gly Ala Val Asn
 35 40 45

Ser Lys Gly Glu Phe Thr Gly Thr Tyr Thr Ala Val Thr Ala Thr
 50 55 60

Ser Asn Glu Ile Lys Glu Ser Pro Leu His Gly Thr Gln Asn Thr Ile
 65 70 75 80

Asn Lys Arg Thr Gln Pro Thr Phe Gly Thr Val Asn Trp Lys Phe
 85 90 95

Ser Glu Ser Thr Thr Val Phe Thr Gly Gln Cys Phe Ile Asp Arg Asn
 100 105 110

Gly Lys Glu Val Leu Lys Thr Met Trp Leu Leu Arg Ser Ser Val Asn
 115 120 125

Asp Ile Gly Asp Asp Trp Lys Ala Thr Arg Val Gly Ile Asn Ile Phe
 130 135 140

Thr Arg Leu Arg Thr Gln Lys Glu Gln Leu Leu Ala Ser Leu Ile Ser
 145 150 155 160

Cys Lys Tyr Gly Gln Asp Tyr Ser Thr His Trp Asn Asp Leu Leu Phe
 165 170 175

Cys Leu Arg Cys Thr Arg Cys Asp Ser Gly Glu Val Glu Leu Ser Pro
 180 185 190

Cys Thr Thr Thr Arg Asn Thr Val Cys Gln
 195 200

<210> 77
 <211> 243
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 77

Met	Val	His	Ala	Thr	Ser	Pro	Leu	Leu	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu
1													15

Ala	Leu	Val	Ala	Pro	Gly	Leu	Ser	Ala	Arg	Lys	Cys	Ser	Leu	Thr	Gly
														25	30

Lys	Trp	Thr	Asn	Asp	Leu	Gly	Ser	Asn	Met	Thr	Ile	Gly	Ala	Val	Asn	
														35	40	45

Ser	Lys	Gly	Glu	Phe	Thr	Gly	Thr	Tyr	Thr	Ala	Val	Thr	Ala	Thr		
														50	55	60

Ser	Asn	Glu	Ile	Lys	Glu	Ser	Pro	Leu	His	Gly	Thr	Gln	Asn	Thr	Ile		
														65	70	75	80

Asn	Lys	Arg	Thr	Gln	Pro	Thr	Phe	Gly	Phe	Thr	Val	Asn	Trp	Lys	Phe	
														85	90	95

Ser	Glu	Ser	Thr	Thr	Val	Phe	Thr	Gly	Gln	Cys	Phe	Ile	Asp	Arg	Asn	
														100	105	110

Gly	Lys	Glu	Val	Leu	Lys	Thr	Met	Trp	Leu	Leu	Arg	Ser	Ser	Val	Asn	
														115	120	125

Asp	Ile	Gly	Asp	Asp	Trp	Lys	Ala	Thr	Arg	Val	Gly	Ile	Asn	Ile	Phe	
														130	135	140

Thr	Arg	Leu	Arg	Thr	Gln	Lys	Glu	Gln	Leu	Leu	Ala	Ser	Leu	Ile	Ser		
														145	150	155	160

Cys	Lys	Tyr	Gly	Gln	Asp	Tyr	Ser	Thr	His	Trp	Asn	Asp	Leu	Leu	Phe	
														165	170	175

Cys	Leu	Arg	Cys	Thr	Arg	Cys	Asp	Ser	Gly	Glu	Val	Glu	Leu	Ser	Pro	
														180	185	190

Cys	Thr	Thr	Thr	Arg	Asn	Thr	Val	Cys	Gln	Cys	Glu	Glu	Gly	Thr	Phe	
														195	200	205

Arg Glu Glu Asp Ser Pro Glu Met Cys Arg Lys Cys Arg Thr Gly Cys
 210 215 220

Pro Arg Gly Met Val Lys Val Gly Asp Cys Thr Pro Trp Ser Asp Ile
 225 230 235 240

Glu Cys Val

<210> 78

<211> 228

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide sequence

<400> 78

Met Val His Ala Thr Ser Pro Leu Leu Leu Leu Leu Ser Leu
 1 5 10 15

Ala Leu Val Ala Pro Gly Leu Ser Ala Arg Lys Cys Ser Leu Thr Gly
 20 25 30

Lys Trp Thr Asn Asp Leu Gly Ser Asn Met Thr Ile Gly Ala Val Asn
 35 40 45

Ser Lys Gly Glu Phe Thr Gly Thr Tyr Thr Thr Ala Val Thr Ala Thr
 50 55 60

Ser Asn Glu Ile Lys Glu Ser Pro Leu His Gly Thr Gln Asn Thr Ile
 65 70 75 80

Asn Lys Arg Thr Gln Pro Thr Phe Gly Phe Thr Val Asn Trp Lys Phe
 85 90 95

Ser Glu Ser Thr Thr Val Phe Thr Gly Gln Cys Phe Ile Asp Arg Asn
 100 105 110

Gly Lys Glu Val Leu Lys Thr Met Trp Leu Leu Arg Ser Ser Val Asn

115

120

125

Asp Ile Gly Asp Asp Trp Lys Ala Thr Arg Val Gly Ile Asn Ile Phe
 130 135 140

Thr Arg Leu Arg Thr Gln Lys Glu Gln Leu Leu Ala Ser Leu Gln Cys
 145 150 155 160

Glu Glu Gly Thr Phe Arg Glu Glu Asp Ser Pro Glu Met Cys Arg Lys
 165 170 175

Cys Arg Thr Gly Cys Pro Arg Gly Met Val Lys Val Gly Asp Cys Thr
 180 185 190

Pro Trp Ser Asp Ile Glu Cys Val His Lys Glu Ser Gly Thr Lys His
 195 200 205

Ser Gly Glu Ala Pro Ala Val Glu Glu Thr Val Thr Ser Ser Pro Gly
 210 215 220

Thr Pro Ala Ser
 225

<210> 79
 <211> 271
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 79
 Met Val His Ala Thr Ser Pro Leu Leu Leu Leu Leu Ser Leu
 1 5 10 15

Ala Leu Val Ala Pro Gly Leu Ser Ala Arg Lys Cys Ser Leu Thr Gly
 20 25 30

Lys Trp Thr Asn Asp Leu Gly Ser Asn Met Thr Ile Gly Ala Val Asn
 35 40 45

Ser Lys Gly Glu Phe Thr Gly Thr Tyr Thr Ala Val Thr Ala Thr
 50 55 60

Ser Asn Glu Ile Lys Glu Ser Pro Leu His Gly Thr Gln Asn Thr Ile
 65 70 75 80

Asn Lys Arg Thr Gln Pro Thr Phe Gly Phe Thr Val Asn Trp Lys Phe
 85 90 95

Ser Glu Ser Thr Thr Val Phe Thr Gly Gln Cys Phe Ile Asp Arg Asn
 100 105 110

Gly Lys Glu Val Leu Lys Thr Met Trp Leu Leu Arg Ser Ser Val Asn
 115 120 125

Asp Ile Gly Asp Asp Trp Lys Ala Thr Arg Val Gly Ile Asn Ile Phe
 130 135 140

Thr Arg Leu Arg Thr Gln Lys Glu Gln Leu Leu Ala Ser Leu Ile Ser
 145 150 155 160

Cys Lys Tyr Gly Gln Asp Tyr Ser Thr His Trp Asn Asp Leu Leu Phe
 165 170 175

Cys Leu Arg Cys Thr Arg Cys Asp Ser Gly Glu Val Glu Leu Ser Pro
 180 185 190

Cys Thr Thr Thr Arg Asn Thr Val Cys Gln Cys Glu Glu Gly Thr Phe
 195 200 205

Arg Glu Glu Asp Ser Pro Glu Met Cys Arg Lys Cys Arg Thr Gly Cys
 210 215 220

Pro Arg Gly Met Val Lys Val Gly Asp Cys Thr Pro Trp Ser Asp Ile
 225 230 235 240

Glu Cys Val His Lys Glu Ser Gly Thr Lys His Ser Gly Glu Ala Pro
 245 250 255

Ala Val Glu Glu Thr Val Thr Ser Ser Pro Gly Thr Pro Ala Ser

260 265 270

<210> 80
 <211> 209
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 80
 Met Val His Ala Thr Ser Pro Leu Leu Leu Leu Leu Ser Leu
 1 5 10 15

Ala Leu Val Ala Pro Gly Leu Ser Ala Arg Lys Cys Ser Leu Thr Gly
 20 25 30

Lys Trp Thr Asn Asp Leu Gly Ser Asn Met Thr Ile Gly Ala Val Asn
 35 40 45

Ser Lys Gly Glu Phe Thr Gly Thr Tyr Thr Ala Val Thr Ala Thr
 50 55 60

Ser Asn Glu Ile Lys Glu Ser Pro Leu His Gly Thr Gln Asn Thr Ile
 65 70 75 80

Asn Lys Arg Thr Gln Pro Thr Phe Gly Phe Thr Val Asn Trp Lys Phe
 85 90 95

Ser Glu Ser Thr Thr Val Phe Thr Gly Gln Cys Phe Ile Asp Arg Asn
 100 105 110

Gly Lys Glu Val Leu Lys Thr Met Trp Leu Leu Arg Ser Ser Val Asn
 115 120 125

Asp Ile Gly Asp Asp Trp Lys Ala Thr Arg Val Gly Ile Asn Ile Phe
 130 135 140

Thr Arg Leu Arg Thr Gln Lys Glu Gln Leu Leu Ala Ser Leu Pro Gln
 145 150 155 160

Gln Lys Arg Ser Ser Pro Ser Glu Gly Leu Cys Pro Pro Gly His His
 165 170 175

Ile Ser Glu Asp Gly Arg Asp Cys Ile Ser Tyr Lys Tyr Gly Gln Asp
 180 185 190

Tyr Ser Thr His Trp Asn Asp Leu Leu Phe Cys Leu Arg Cys Thr Arg
 195 200 205

Cys

<210> 81
 <211> 217
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 81
 Met Val His Ala Thr Ser Pro Leu Leu Leu Leu Leu Ser Leu
 1 5 10 15

Ala Leu Val Ala Pro Gly Leu Ser Ala Arg Lys Cys Ser Leu Thr Gly
 20 25 30

Lys Trp Thr Asn Asp Leu Gly Ser Asn Met Thr Ile Gly Ala Val Asn
 35 40 45

Ser Lys Gly Glu Phe Thr Gly Thr Tyr Thr Ala Val Thr Ala Thr
 50 55 60

Ser Asn Glu Ile Lys Glu Ser Pro Leu His Gly Thr Gln Asn Thr Ile
 65 70 75 80

Asn Lys Arg Thr Gln Pro Thr Phe Gly Phe Thr Val Asn Trp Lys Phe
 85 90 95

Ser Glu Ser Thr Thr Val Phe Thr Gly Gln Cys Phe Ile Asp Arg Asn
 100 105 110

Gly Lys Glu Val Leu Lys Thr Met Trp Leu Leu Arg Ser Ser Val Asn
 115 120 125

Asp Ile Gly Asp Asp Trp Lys Ala Thr Arg Val Gly Ile Asn Ile Phe
 130 135 140

Thr Arg Leu Arg Thr Gln Lys Glu Gln Leu Leu Ala Ser Leu Pro Gln
 145 150 155 160

Gln Lys Arg Ser Ser Pro Ser Glu Gly Leu Cys Pro Pro Gly His His
 165 170 175

Ile Ser Glu Asp Gly Arg Asp Cys Ile Ser Cys Lys Tyr Gly Gln Asp
 180 185 190

Tyr Ser Thr His Trp Asn Asp Leu Leu Phe Cys Leu Arg Cys Thr Arg
 195 200 205

Cys Asp Ser Gly Glu Val Glu Leu Ser
 210 215

<210> 82
 <211> 290
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 82
 Met Val His Ala Thr Ser Pro Leu Leu Leu Leu Leu Ser Leu
 1 5 10 15

Ala Leu Val Ala Pro Gly Leu Ser Ala Arg Lys Cys Ser Leu Thr Gly
 20 25 30

Lys Trp Thr Asn Asp Leu Gly Ser Asn Met Thr Ile Gly Ala Val Asn

35

40

45

Ser Lys Gly Glu Phe Thr Gly Thr Tyr Thr Thr Ala Val Thr Ala Thr
 50 55 60

Ser Asn Glu Ile Lys Glu Ser Pro Leu His Gly Thr Gln Asn Thr Ile
 65 70 75 80

Asn Lys Arg Thr Gln Pro Thr Phe Gly Phe Thr Val Asn Trp Lys Phe
 85 90 95

Ser Glu Ser Thr Thr Val Phe Thr Gly Gln Cys Phe Ile Asp Arg Asn
 100 105 110

Gly Lys Glu Val Leu Lys Thr Met Trp Leu Leu Arg Ser Ser Val Asn
 115 120 125

Asp Ile Gly Asp Asp Trp Lys Ala Thr Arg Val Gly Ile Asn Ile Phe
 130 135 140

Thr Arg Leu Arg Thr Gln Lys Glu Gln Leu Leu Ala Ser Leu Ala Pro
 145 150 155 160

Ile Thr Arg Gln Ser Leu Asp Pro Gln Arg Arg Ala Ala Pro Gln Gln
 165 170 175

Lys Arg Ser Ser Pro Thr Glu Gly Leu Cys Pro Pro Gly His His Ile
 180 185 190

Ser Glu Asp Ser Arg Asp Cys Ile Ser Cys Lys Tyr Gly Gln Asp Tyr
 195 200 205

Ser Thr His Trp Asn Asp Phe Leu Phe Cys Leu Arg Cys Thr Lys Cys
 210 215 220

Asp Ser Gly Glu Val Glu Val Ser Ser Cys Thr Thr Arg Asn Thr
 225 230 235 240

Val Cys Gln Cys Glu Glu Gly Thr Phe Arg Glu Glu Asp Ser Pro Glu
 245 250 255

Ile Cys Arg Lys Cys Arg Thr Gly Cys Pro Arg Gly Met Val Lys Val
 260 265 270

Lys Asp Cys Thr Pro Trp Ser Asp Ile Glu Cys Pro Gln Arg Arg Ile
 275 280 285

Gln Thr
 290

<210> 83
 <211> 312
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 83
 Met Val His Ala Thr Ser Pro Leu Leu Leu Leu Leu Ser Leu
 1 5 10 15

Ala Leu Val Ala Pro Gly Leu Ser Ala Arg Lys Cys Ser Leu Thr Gly
 20 25 30

Lys Trp Thr Asn Asp Leu Gly Ser Asn Met Thr Ile Gly Ala Val Asn
 35 40 45

Ser Lys Gly Glu Phe Thr Gly Thr Tyr Thr Ala Val Thr Ala Thr
 50 55 60

Ser Asn Glu Ile Lys Glu Ser Pro Leu His Gly Thr Gln Asn Thr Ile
 65 70 75 80

Asn Lys Arg Thr Gln Pro Thr Phe Gly Phe Thr Val Asn Trp Lys Phe
 85 90 95

Ser Glu Ser Thr Thr Val Phe Thr Gly Gln Cys Phe Ile Asp Arg Asn
 100 105 110

Gly Lys Glu Val Leu Lys Thr Met Trp Leu Leu Arg Ser Ser Val Asn

115

120

125

Asp Ile Gly Asp Asp Trp Lys Ala Thr Arg Val Gly Ile Asn Ile Phe
 130 135 140

Thr Arg Leu Arg Thr Gln Lys Glu Gln Leu Leu Ala Ser Leu Ala Pro
 145 150 155 160

Ile Thr Arg Gln Ser Leu Asp Pro Gln Arg Arg Ala Ala Pro Gln Gln
 165 170 175

Lys Arg Ser Ser Pro Thr Glu Gly Leu Cys Pro Pro Gly His His Ile
 180 185 190

Ser Glu Asp Ser Arg Asp Cys Ile Ser Cys Lys Tyr Gly Gln Asp Tyr
 195 200 205

Ser Thr His Trp Asn Asp Phe Leu Phe Cys Leu Arg Cys Thr Lys Cys
 210 215 220

Asp Ser Gly Glu Val Glu Val Ser Ser Cys Thr Thr Thr Arg Asn Thr
 225 230 235 240

Val Cys Gln Cys Glu Glu Gly Thr Phe Arg Glu Glu Asp Ser Pro Glu
 245 250 255

Ile Cys Arg Lys Cys Arg Thr Gly Cys Pro Arg Gly Met Val Lys Val
 260 265 270

Lys Asp Cys Thr Pro Trp Ser Asp Ile Glu Cys Val His Lys Glu Ser
 275 280 285

Gly Thr Lys His Thr Gly Glu Val Pro Ala Val Glu Lys Thr Val Thr
 290 295 300

Thr Ser Pro Gly Thr Pro Ala Ser
 305 310

<210> 84
 <211> 243
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide sequence

<400> 84

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

Lys Arg Ser Ser Pro Thr Glu Gly Leu Cys Pro Pro Gly His His Ile

180 185 190

Ser Glu Asp Ser Arg Asp Cys Ile Ser Cys Lys Tyr Gly Gln Asp Tyr
 195 200 205

Ser Thr His Trp Asn Asp Phe Leu Phe Cys Leu Arg Cys Thr Lys Cys
 210 215 220

Asp Ser Gly Glu Val Glu Val Ser Ser Cys Thr Thr Thr Arg Asn Thr
 225 230 235 240

Val Cys Gln

<210> 85
 <211> 228
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide sequence

<400> 85
 Met Val His Ala Thr Ser Pro Leu Leu Leu Leu Leu Ser Leu
 1 5 10 15

Ala Leu Val Ala Pro Gly Leu Ser Ala Arg Lys Cys Ser Leu Thr Gly
 20 25 30

Lys Trp Thr Asn Asp Leu Gly Ser Asn Met Thr Ile Gly Ala Val Asn
 35 40 45

Ser Lys Gly Glu Phe Thr Gly Thr Tyr Thr Ala Val Thr Ala Thr
 50 55 60

Ser Asn Glu Ile Lys Glu Ser Pro Leu His Gly Thr Gln Asn Thr Ile
 65 70 75 80

Asn Lys Arg Thr Gln Pro Thr Phe Gly Phe Thr Val Asn Trp Lys Phe
 85 90 95

Ser Glu Ser Thr Thr Val Phe Thr Gly Gln Cys Phe Ile Asp Arg Asn
 100 105 110

Gly Lys Glu Val Leu Lys Thr Met Trp Leu Leu Arg Ser Ser Val Asn
 115 120 125

Asp Ile Gly Asp Asp Trp Lys Ala Thr Arg Val Gly Ile Asn Ile Phe
 130 135 140

Thr Arg Leu Arg Thr Gln Lys Glu Gln Leu Leu Ala Ser Leu Pro Gln
 145 150 155 160

Gln Lys Arg Ser Ser Pro Ile Glu Gly Leu Cys Pro Pro Gly His His
 165 170 175

Ile Ser Glu Asp Ser Arg Asp Cys Ile Ser Cys Lys Tyr Gly Gln Asp
 180 185 190

Tyr Ser Thr His Trp Asn Asp Phe Leu Phe Cys Leu Arg Cys Thr Lys
 195 200 205

Cys Asp Ser Gly Glu Val Glu Val Ser Ser Cys Thr Thr Arg Asn
 210 215 220

Thr Val Cys Gln
 225

<210> 86
 <211> 243
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 86
 Met Val His Ala Thr Ser Pro Leu Leu Leu Leu Leu Ser Leu
 1 5 10 15

Ala Leu Val Ala Pro Gly Leu Ser Ala Arg Lys Cys Ser Leu Thr Gly
20 25 30

Lys Trp Thr Asn Asp Leu Gly Ser Asn Met Thr Ile Gly Ala Val Asn
35 40 45

Ser Lys Gly Glu Phe Thr Gly Thr Tyr Thr Ala Val Thr Ala Thr
50 55 60

Ser Asn Glu Ile Lys Glu Ser Pro Leu His Gly Thr Gln Asn Thr Ile
65 70 75 80

Asn Lys Arg Thr Gln Pro Thr Phe Gly Phe Thr Val Asn Trp Lys Phe
85 90 95

Ser Glu Ser Thr Thr Val Phe Thr Gly Gln Cys Phe Ile Asp Arg Asn
100 105 110

Gly Lys Glu Val Leu Lys Thr Met Trp Leu Leu Arg Ser Ser Val Asn
115 120 125

Asp Ile Gly Asp Asp Trp Lys Ala Thr Arg Val Gly Ile Asn Ile Phe
130 135 140

Thr Arg Leu Arg Thr Gln Lys Glu Gln Leu Leu Ala Ser Leu Ala Pro
145 150 155 160

Ile Thr Arg Gln Ser Leu Asp Pro Gln Arg Arg Ala Ala Pro Gln Gln
165 170 175

Lys Arg Ser Ser Pro Ser Glu Gly Leu Cys Pro Pro Gly His His Ile
180 185 190

Ser Glu Asp Gly Arg Asp Cys Ile Ser Cys Lys Tyr Gly Gln Asp Tyr
195 200 205

Ser Thr His Trp Asn Asp Leu Leu Phe Cys Leu Arg Cys Thr Arg Cys
210 215 220

Asp Ser Gly Glu Val Glu Leu Ser Pro Cys Thr Thr Arg Asn Thr
225 230 235 240

Val Cys Gln

<210> 87
 <211> 312
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 87
 Met Val His Ala Thr Ser Pro Leu Leu Leu Leu Leu Ser Leu
 1 5 10 15

Ala Leu Val Ala Pro Gly Leu Ser Ala Arg Lys Cys Ser Leu Thr Gly
 20 25 30

Lys Trp Thr Asn Asp Leu Gly Ser Asn Met Thr Ile Gly Ala Val Asn
 35 40 45

Ser Lys Gly Glu Phe Thr Gly Thr Tyr Thr Ala Val Thr Ala Thr
 50 55 60

Ser Asn Glu Ile Lys Glu Ser Pro Leu His Gly Thr Gln Asn Thr Ile
 65 70 75 80

Asn Lys Arg Thr Gln Pro Thr Phe Gly Phe Thr Val Asn Trp Lys Phe
 85 90 95

Ser Glu Ser Thr Thr Val Phe Thr Gly Gln Cys Phe Ile Asp Arg Asn
 100 105 110

Gly Lys Glu Val Leu Lys Thr Met Trp Leu Leu Arg Ser Ser Val Asn
 115 120 125

Asp Ile Gly Asp Asp Trp Lys Ala Thr Arg Val Gly Ile Asn Ile Phe
 130 135 140

Thr Arg Leu Arg Thr Gln Lys Glu Gln Leu Leu Ala Ser Leu Ala Pro
145 150 155 160

Ile Thr Arg Gln Ser Leu Asp Pro Gln Arg Arg Ala Ala Pro Gln Gln
165 170 175

Lys Arg Ser Ser Pro Ser Glu Gly Leu Cys Pro Pro Gly His His Ile
180 185 190

Ser Glu Asp Gly Arg Asp Tyr Ile Ser Cys Lys Tyr Gly Gln Asp Tyr
195 200 205

Ser Thr His Trp Asn Asp Leu Leu Phe Cys Leu Arg Cys Thr Arg Cys
210 215 220

Asp Ser Gly Glu Val Glu Leu Ser Pro Cys Thr Thr Arg Asn Thr
225 230 235 240

Val Cys Gln Cys Glu Glu Gly Thr Phe Arg Glu Glu Asp Ser Pro Glu
245 250 255

Met Cys Arg Lys Cys Arg Thr Gly Cys Pro Arg Gly Met Val Lys Val
260 265 270

Gly Asp Cys Thr Pro Trp Ser Asp Ile Glu Cys Val His Lys Glu Ser
275 280 285

Gly Thr Lys His Ser Gly Glu Ala Pro Ala Val Glu Glu Thr Val Thr
290 295 300

Ser Ser Pro Gly Thr Pro Ala Ser
305 310

<210> 88
<211> 243
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

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

<400> 88

Met	Val	His	Ala	Thr	Ser	Pro	Leu	Leu	Leu	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu
1														15

Ala	Leu	Val	Ala	Pro	Gly	Leu	Ser	Ala	Arg	Lys	Cys	Ser	Leu	Thr	Gly
														25	30

Lys	Trp	Thr	Asn	Asp	Leu	Gly	Ser	Asn	Met	Thr	Ile	Gly	Ala	Val	Asn	
														35	40	45

Ser	Lys	Gly	Glu	Phe	Thr	Gly	Thr	Tyr	Thr	Ala	Val	Thr	Ala	Thr		
														50	55	60

Ser	Asn	Glu	Ile	Lys	Glu	Ser	Pro	Leu	His	Gly	Thr	Gln	Asn	Thr	Ile		
														65	70	75	80

Asn	Lys	Arg	Thr	Gln	Pro	Thr	Phe	Gly	Phe	Thr	Val	Asn	Trp	Lys	Phe	
														85	90	95

Ser	Glu	Ser	Thr	Thr	Val	Phe	Thr	Gly	Gln	Cys	Phe	Ile	Asp	Arg	Asn	
														100	105	110

Gly	Lys	Glu	Val	Leu	Lys	Thr	Met	Trp	Leu	Leu	Arg	Ser	Ser	Val	Asn	
														115	120	125

Asp	Ile	Gly	Asp	Asp	Trp	Lys	Ala	Thr	Arg	Val	Gly	Ile	Asn	Ile	Phe	
														130	135	140

Thr	Arg	Leu	Arg	Thr	Gln	Lys	Glu	Gln	Leu	Leu	Ala	Ser	Leu	Ala	Leu		
														145	150	155	160

Ile	Thr	Gln	Gln	Asp	Leu	Ala	Pro	Gln	Gln	Arg	Ala	Ala	Pro	Gln	Gln	
														165	170	175

Lys	Arg	Ser	Ser	Pro	Thr	Glu	Gly	Leu	Cys	Pro	Pro	Gly	His	His	Ile	
														180	185	190

Ser	Glu	Asp	Ser	Arg	Asp	Cys	Ile	Ser	Cys	Lys	Tyr	Gly	Gln	Asp	Tyr	
														195	200	205

Ser Thr His Trp Asn Asp Phe Leu Phe Cys Leu Arg Cys Thr Lys Cys
 210 215 220

Asp Ser Gly Glu Val Glu Val Ser Ser Cys Thr Thr Thr Arg Asn Thr
 225 230 235 240

Val Cys Gln

<210> 89

<211> 312

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide sequence

<400> 89

Met Val His Ala Thr Ser Pro Leu Leu Leu Leu Leu Ser Leu
 1 5 10 15

Ala Leu Val Ala Pro Gly Leu Ser Ala Arg Lys Cys Ser Leu Thr Gly
 20 25 30

Lys Trp Thr Asn Asp Leu Gly Ser Asn Met Thr Ile Gly Ala Val Asn
 35 40 45

Ser Lys Gly Glu Phe Thr Gly Thr Tyr Thr Thr Ala Val Thr Ala Thr
 50 55 60

Ser Asn Glu Ile Lys Glu Ser Pro Leu His Gly Thr Gln Asn Thr Ile
 65 70 75 80

Asn Lys Arg Thr Gln Pro Thr Phe Gly Phe Thr Val Asn Trp Lys Phe
 85 90 95

Ser Glu Ser Thr Thr Val Phe Thr Gly Gln Cys Phe Ile Asp Arg Asn
 100 105 110

Gly Lys Glu Val Leu Lys Thr Met Trp Leu Leu Arg Ser Ser Val Asn

115

120

125

Asp Ile Gly Asp Asp Trp Lys Ala Thr Arg Val Gly Ile Asn Ile Phe
 130 135 140

Thr Arg Leu Arg Thr Gln Lys Glu Gln Leu Leu Ala Ser Leu Ala Leu
 145 150 155 160

Ile Thr Gln Gln Asp Leu Ala Pro Gln Gln Arg Ala Ala Pro Gln Gln
 165 170 175

Lys Arg Ser Ser Pro Thr Glu Gly Leu Cys Pro Pro Gly His His Ile
 180 185 190

Ser Glu Asp Ser Arg Asp Cys Ile Ser Cys Lys Tyr Gly Gln Asp Tyr
 195 200 205

Ser Thr His Trp Asn Asp Phe Leu Phe Cys Leu Arg Cys Thr Lys Cys
 210 215 220

Asp Ser Gly Glu Val Glu Val Ser Ser Cys Thr Thr Thr Arg Asn Thr
 225 230 235 240

Val Cys Gln Cys Glu Glu Gly Thr Phe Arg Glu Glu Asp Ser Pro Glu
 245 250 255

Ile Cys Arg Lys Cys Arg Thr Gly Cys Pro Arg Gly Met Val Lys Val
 260 265 270

Lys Asp Cys Thr Pro Trp Ser Asp Ile Glu Cys Val His Lys Glu Ser
 275 280 285

Gly Thr Lys His Thr Gly Glu Val Pro Ala Val Glu Lys Thr Val Thr
 290 295 300

Thr Ser Pro Gly Thr Pro Ala Ser
 305 310

<210> 90
 <211> 311
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide sequence

<400> 90

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

Glu Glu Ser Pro Ser Glu Gly Leu Cys Pro Pro Gly His His Ile Ser

180 185 190

Glu Asp Gly Arg Asp Cys Ile Ser Cys Lys Tyr Gly Gln Asp Tyr Ser
 195 200 205

Thr His Trp Asn Asp Leu Leu Phe Cys Leu Arg Cys Thr Arg Cys Asp
 210 215 220

Ser Gly Glu Val Glu Leu Ser Pro Cys Thr Thr Arg Asn Thr Val
 225 230 235 240

Cys Gln Cys Glu Glu Gly Thr Phe Arg Glu Glu Asp Ser Pro Glu Met
 245 250 255

Cys Arg Lys Cys Arg Thr Gly Cys Pro Arg Gly Met Val Lys Val Gly
 260 265 270

Asp Cys Thr Pro Trp Ser Asp Ile Glu Cys Val His Lys Glu Ser Gly
 275 280 285

Thr Lys His Ser Gly Glu Ala Pro Ala Val Glu Glu Thr Val Thr Ser
 290 295 300

Ser Pro Gly Thr Pro Ala Ser
 305 310

<210> 91
 <211> 312
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 91
 Met Val His Ala Thr Ser Pro Leu Leu Leu Leu Leu Ser Leu
 1 5 10 15

Ala Leu Val Ala Pro Gly Leu Ser Ala Arg Lys Cys Ser Leu Thr Gly
 20 25 30

Lys Trp Thr Asn Asp Leu Gly Ser Asn Met Thr Ile Gly Ala Val Asn
 35 40 45

Ser Lys Gly Glu Phe Thr Gly Thr Tyr Thr Ala Val Thr Ala Thr
 50 55 60

Ser Asn Glu Ile Lys Glu Ser Pro Leu His Gly Thr Gln Asn Thr Ile
 65 70 75 80

Asn Lys Arg Thr Gln Pro Thr Phe Gly Phe Thr Val Asn Trp Lys Phe
 85 90 95

Ser Glu Ser Thr Thr Val Phe Thr Gly Gln Cys Phe Ile Asp Arg Asn
 100 105 110

Gly Lys Glu Val Leu Lys Thr Met Trp Leu Leu Arg Ser Ser Val Asn
 115 120 125

Asp Ile Gly Asp Asp Trp Lys Ala Thr Arg Val Gly Ile Asn Ile Phe
 130 135 140

Thr Arg Leu Arg Thr Gln Lys Glu Gln Leu Leu Ala Ser Leu Ala Leu
 145 150 155 160

Ile Thr Gln Gln Asp Leu Ala Pro Gln Gln Arg Ala Ala Pro Gln Gln
 165 170 175

Lys Arg Ser Ser Pro Ser Glu Gly Leu Cys Leu Ala Gly Gln Tyr Leu
 180 185 190

Ser Glu Asp Gly Arg Asp Cys Ile Ser Cys Lys Tyr Gly Gln Asp Tyr
 195 200 205

Ser Thr His Trp Asn Asp Leu Leu Phe Cys Leu Arg Cys Thr Arg Cys
 210 215 220

Asp Ser Gly Glu Val Glu Leu Ser Pro Cys Thr Thr Arg Asn Thr
 225 230 235 240

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

245

250

255

Met Cys Arg Lys Cys Arg Thr Gly Cys Pro Arg Gly Met Val Lys Val
 260 265 270

Gly Asp Cys Thr Pro Trp Ser Asp Ile Glu Cys Val His Lys Glu Ser
 275 280 285

Gly Thr Lys His Ser Gly Glu Ala Pro Ala Val Glu Glu Thr Val Thr
 290 295 300

Ser Ser Pro Gly Thr Pro Ala Ser
 305 310

<210> 92

<211> 312

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide sequence

<400> 92

Met Val His Ala Thr Ser Pro Leu Leu Leu Leu Leu Ser Leu
 1 5 10 15

Ala Leu Val Ala Pro Gly Leu Ser Ala Arg Lys Cys Ser Leu Thr Gly
 20 25 30

Lys Trp Thr Asn Asp Leu Gly Ser Asn Met Thr Ile Gly Ala Val Asn
 35 40 45

Ser Lys Gly Glu Phe Thr Gly Thr Tyr Thr Ala Val Thr Ala Thr
 50 55 60

Ser Asn Glu Ile Lys Glu Ser Pro Leu His Gly Thr Gln Asn Thr Ile
 65 70 75 80

Asn Lys Arg Thr Gln Pro Thr Phe Gly Phe Thr Val Asn Trp Lys Phe
 85 90 95

Ser Glu Ser Thr Thr Val Phe Thr Gly Gln Cys Phe Ile Asp Arg Asn
 100 105 110

Gly Lys Glu Val Leu Lys Thr Met Trp Leu Leu Arg Ser Ser Val Asn
 115 120 125

Asp Ile Gly Asp Asp Trp Lys Ala Thr Arg Val Gly Ile Asn Ile Phe
 130 135 140

Thr Arg Leu Arg Thr Gln Lys Glu Gln Leu Leu Ala Ser Leu Ala Leu
 145 150 155 160

Ile Thr Gln Gln Asp Leu Ala Pro Gln Gln Arg Ala Ala Pro Gln Gln
 165 170 175

Lys Arg Ser Ser Pro Ser Glu Gly Leu Cys Pro Pro Gly His His Ile
 180 185 190

Ser Glu Asp Gly Arg Asp Cys Ile Ser Cys Lys Tyr Gly Gln Asp Tyr
 195 200 205

Ser Thr His Trp Asn Asp Leu Leu Phe Cys Leu Arg Cys Thr Arg Cys
 210 215 220

Asp Ser Gly Glu Val Glu Leu Ser Pro Cys Thr Thr Thr Arg Asn Thr
 225 230 235 240

Val Cys Gln Cys Glu Glu Gly Thr Phe Arg Glu Glu Asp Ser Pro Glu
 245 250 255

Met Cys Arg Lys Cys Arg Thr Gly Cys Pro Arg Gly Met Val Lys Val
 260 265 270

Gly Asp Cys Thr Pro Trp Ser Asp Ile Glu Cys Val His Lys Glu Ser
 275 280 285

Gly Thr Lys His Ser Gly Glu Ala Pro Ala Val Glu Glu Thr Val Thr
 290 295 300

Ser Ser Pro Gly Thr Pro Ala Ser

305

310

<210> 93

<211> 313

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide sequence

<400> 93

Met	Val	His	A1a	Thr	Ser	Pro	Leu	Leu	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu
1													

5

10

15

Ala	Leu	Val	A1a	Pro	Gly	Leu	Ser	A1a	Arg	Lys	Cys	Ser	Leu	Thr	Gly
20															

25

30

Lys	Trp	Thr	Asn	Asp	Leu	Gly	Ser	Asn	Met	Thr	I1e	Gly	A1a	Val	Asn
35															

35

40

45

Ser	Lys	Gly	Glu	Phe	Thr	Gly	Thr	Tyr	Thr	A1a	Val	Thr	A1a	Thr
50														

55

60

Ser	Asn	Glu	I1e	Lys	Glu	Ser	Pro	Leu	His	Gly	Thr	Gln	Asn	Thr	I1e
65															

65

70

75

80

Asn	Lys	Arg	Thr	Gln	Pro	Thr	Phe	Gly	Phe	Thr	Val	Asn	Trp	Lys	Phe
85															

85

90

95

Ser	Glu	Ser	Thr	Thr	Val	Phe	Thr	Gly	Gln	Cys	Phe	I1e	Asp	Arg	Asn
100															

100

105

110

Gly	Lys	Glu	Val	Leu	Lys	Thr	Met	Trp	Leu	Leu	Arg	Ser	Ser	Val	Asn
115															

115

120

125

Asp	I1e	Gly	Asp	Asp	Trp	Lys	A1a	Thr	Arg	Val	Gly	I1e	Asn	I1e	Phe
130															

130

135

140

Thr	Arg	Leu	Arg	Thr	Gln	Lys	Glu	Gln	Leu	Leu	A1a	Ser	Leu	A1a	Leu
145															

145

150

155

160

Ile Thr Gln Gln Asp Leu Ala Pro Gln Gln Arg Ala Ala Pro Gln Gln
 165 170 175

Lys Arg Ser Ser Pro Ser Glu Gly Leu Cys Pro Pro Gly His His Ile
 180 185 190

Ser Glu Asp Gly Arg Asp Cys Ile Ser Cys Lys Tyr Gly Gln Asp Tyr
 195 200 205

Ser Thr His Ser Asn His Ser Leu Asp Ser Cys Leu Arg Cys Thr Arg
 210 215 220

Cys Asp Ser Gly Glu Val Glu Leu Ser Pro Cys Thr Thr Arg Asn
 225 230 235 240

Thr Val Cys Gln Cys Glu Glu Gly Thr Phe Arg Glu Glu Asp Ser Pro
 245 250 255

Glu Met Cys Arg Lys Cys Arg Thr Gly Cys Pro Arg Gly Met Val Lys
 260 265 270

Val Gly Asp Cys Thr Pro Trp Ser Asp Ile Glu Cys Val His Lys Glu
 275 280 285

Ser Gly Thr Lys His Ser Gly Glu Ala Pro Ala Val Glu Glu Thr Val
 290 295 300

Thr Ser Ser Pro Gly Thr Pro Ala Ser
 305 310

<210> 94
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 94
 Ala Leu Ile Thr Gln Gln Asp Leu Ala Pro Gln Gln Arg Ala Ala
 1 5 10 15

<210> 95
 <211> 42
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 95
 Cys Lys Tyr Gly Gln Asp Tyr Ser Thr His Trp Asn Asp Leu Leu Phe
 1 5 10 15

Cys Leu Arg Cys Thr Arg Cys Asp Ser Gly Glu Val Glu Leu Ser Pro
 20 25 30

Cys Thr Thr Thr Arg Asn Thr Val Cys Gln
 35 40

<210> 96
 <211> 85
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 96
 Ala Leu Ile Thr Gln Gln Asp Leu Ala Pro Gln Gln Arg Ala Ala Pro
 1 5 10 15

Gln Gln Lys Arg Ser Ser Pro Ser Glu Gly Leu Cys Pro Pro Gly His
 20 25 30

His Ile Ser Glu Asp Gly Arg Asp Cys Ile Ser Cys Lys Tyr Gly Gln
 35 40 45

Asp Tyr Ser Thr His Trp Asn Asp Leu Leu Phe Cys Leu Arg Cys Thr
 50 55 60

Arg Cys Asp Ser Gly Glu Val Glu Leu Ser Pro Cys Thr Thr Thr Arg
 65 70 75 80

Asn Thr Val Cys Gln
 85

<210> 97
 <211> 14
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 97

gtaggtgctg tcct

14

<210> 98

<211> 14

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 98

tgagttccac gaca

14

<210> 99

<211> 13

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 99

cttccaagcc act

13

<210> 100

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 100
cargcactgt ca 12

<210> 101
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 101
gttagtgctg tccttgct 18

<210> 102
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 102
ctctgtgaca ctctcctggg a 21

<210> 103
<211> 34
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 103
gctctagatt ggagggcggtt atccacacctc cact 34

<210> 104
<211> 39
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 104

aactagctag cagttccaga tttcaactgc tcatacagat

39

<210> 105

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 105

gctcccggtt agaagtca

18

<210> 106

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 106

acyagtgtgg ccttgttggc tt

22

<210> 107

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 107
gctctagagg gygggaacag agtgac 26

<210> 108
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 108
acgacaccgt caccgtt 18

<210> 109
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 109
aagttagtcct tgaccaggca gccca 25

<210> 110
<211> 30
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 110
gctctagagg gtgccagggg gaagaccgat 30

<210> 111
<211> 28
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 111

gctctagagc agggcgccag ggggaaga

28

<210> 112

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 112

atgaggstcc cygctcagct

20

<210> 113

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 113

atggaarccc cagckcagct t

21

<210> 114

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 114
atgggtttgc agacccaggt ct 22

<210> 115
<211> 35
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 115
gaagatctca ccatgaggst cccygctcag ctyct 35

<210> 116
<211> 38
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 116
gaagatctca ccatggaarc cccagckcag cttctttt 38

<210> 117
<211> 38
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 117
gaagatctca ccatggtgtt gcagacccag gtcttcatt 38

<210> 118
<211> 18
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 118

crtcwccacc atgrcmwg

18

<210> 119

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 119

caccatgrcc wgstyccct

19

<210> 120

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 120

accatggcct ggretcykct

20

<210> 121

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 121
caccatggcm tggrycvyt 19

<210> 122
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 122
caccatggcy tggryccmay t 21

<210> 123
<211> 29
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 123
gaagatctca ccatgrccwg styccctct 29

<210> 124
<211> 32
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 124
gaagatctca ccatggcctg grctcykcts yt 32

<210> 125
<211> 30
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 125

gaagatctca ccatggcmtg grycvytctc

30

<210> 126

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 126

gaagatctca ccatggcytg gryccmaytc

30

<210> 127

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<220>

<221> modified_base

<222> (23)

<223> a, c, g or t

<400> 127

caccatggas tggacctgga gvntc

25

<210> 128

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 128

caccatggac atacttgyt ccacgctc

28

<210> 129

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 129

caccatggar ttgggrctbh gct

23

<210> 130

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 130

caccatgaar cayctgtggc tttccctyct

30

<210> 131

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 131

caccatgggg tcaaccgyca tcct 24

<210> 132
 <211> 28
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 132
 caccatgtct gtctccttcc tcatcttc 28

<210> 133
 <211> 34
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

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

<220>
 <221> modified_base
 <222> (30)
 <223> a, c, g or t

<400> 133
 gaagatctca ccatggastg gacctggagv ntcc 34

<210> 134
 <211> 37
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 134
 gaagatctca ccatggacat actttgytcc acgctcc 37

<210> 135
 <211> 41
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 135
 gaagatctca ccatggartt kggrctbhgc tggvtttgc t 41

<210> 136
 <211> 39
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 136
 gaagatctca ccatgaarca yctgtggttc ttcctyctc 39

<210> 137
 <211> 32
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 137
 gaagatctca ccatgggtc aaccgycatc ct 32

<210> 138
 <211> 37
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 138

gaagatctca ccatgtctgt ctccttcctc atcttct 37

<210> 139

<211> 44

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 139

gaagatctca ccatggactg gacctggagg atcctttct tggt 44

<210> 140

<211> 165

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 140

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

Asn Thr Val Cys Gln Cys Glu Glu Gly Thr Phe Arg Glu Glu Asp Ser
 85 90 95

Pro Glu Met Cys Arg Lys Cys Arg Thr Gly Cys Pro Arg Gly Met Val
 100 105 110

Lys Val Gly Asp Cys Thr Pro Trp Ser Asp Ile Glu Cys Val His Lys
 115 120 125

Glu Ser Gly Thr Lys His Ser Gly Glu Ala Pro Ala Val Glu Glu Thr
 130 135 140

Val Thr Ser Ser Pro Gly Thr Pro Ala Ser Arg Ser Gly Ser Ser His
 145 150 155 160

His His His His
 165

<210> 141
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

<400> 141
 Met Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
 1 5 10 15

Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr
 20 25 30

Tyr Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu Glu Leu
 35 40 45

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

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

Tyr Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr
 85 90 95

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

Ser Val Thr Val Ser Ser Gly
 115

<210> 142
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

<400> 142
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Tyr Ser
 20 25 30

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

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Val Asp Ser Glu Val Pro Ala
 50 55 60

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

Pro Val Glu Glu Asp Asp Ile Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Arg
 85 90 95

Lys Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

Thr Asp Ala Ala Pro Gly Leu Glu Ala Ala
 115 120

<210> 143
 <211> 119
 <212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 143

Lys	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Thr	Glu	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Ala
1															
															15

Ser	Val	Lys	Leu	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Glu	Tyr
															30
20															

Ile	Ile	His	Trp	Val	Lys	Gln	Arg	Ser	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
															45
35															

Gly	Trp	Phe	Tyr	Pro	Gly	Ser	Gly	Tyr	Ile	Lys	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe
															60
50															

Lys	Asp	Lys	Ala	Thr	Met	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Val	Tyr
															80
65															

Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys
															95
85															

Thr	Arg	His	Glu	Glu	Asp	Gly	Tyr	Tyr	Ala	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
															110
100															

Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ala									
															115

<210> 144

<211> 108

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 144

Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	His	Lys	Phe	Met	Ser	Thr	Ser	Val	Gly
1															
															15

Asp	Arg	Val	Ser	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln	Asp	Val	Ser	Ser	Ala
															30
20															

Val	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
															45
35															

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
 65 70 75 80

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

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

<210> 145

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer

<400> 145

gtaagcaagc ttggctctga tcacccaaca aga 33

<210> 146

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer

<400> 146

gattaggat ccagaggcag gagtccctgg 30

<210> 147

<211> 35

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 147

tagtgtggat cctcaggaga tgcaatctct accgt

35

<210> 148

<211> 35

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 148

ggtagtgtggat cctcaactgac acactgtgtt tctgg

35

<210> 149

<211> 35

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 149

gtaatggat cctcagacac attcgatgtc actcc

35

<210> 150

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 150

gtaatgaagc ttgccacaac aaaagaggtc cag 33

<210> 151
 <211> 34
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 151
 gattgaaagc ttgatctcct gcaaataatgg acag 34

<210> 152
 <211> 32
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 152
 gtaatgaagc ttgcagtgcg aagaaggcac ct 32

<210> 153
 <211> 34
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

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

<400> 153
 gatggaggat cctcaacacc tggcgcgcg caag 34

<210> 154
 <211> 34
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 154

gtaagtggat cctcagcagg gacttagctc cact

34

<210> 155

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 155

gttagtaagc ttggctcaa tcacccgac

29

<210> 156

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 156

gttgatggat ccttctttgt ggacactcga t

31

<210> 157

<211> 34

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 157
gtagttggat cctcaagaag caggagtccc aggg 34

<210> 158
<211> 36
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 158
gtatgaggga tcctcactga cacaccgtgt ttctgg 36

<210> 159
<211> 34
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 159
gtatggaagc ttgccacaac aaaagagatc cagc 34

<210> 160
<211> 35
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 160
cagcgaagag cggctccaca acaaaagagg tccag 35

<210> 161
<211> 35
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 161

ggatcttt tttttttttt ccgtttttttt ctgggg

35

<210> 162

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 162

cagcagagag cggcccccaca aaaaaagaga tccagc

36

<210> 163

<211> 34

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 163

cagcgccgg aggagagccc ctcagaggga ttgt

34

<210> 164

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 164
gattgaggat ccctaagagg caggagtccc tgg 33

<210> 165
<211> 34
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 165
tgaatgaagc ttggttccag taacagctaa ccca 34

<210> 166
<211> 33
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 166
tccctctgag gggctctcct ccggccgctg tag 33

<210> 167
<211> 37
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 167
caggtaactgg cctgcttagac acaatccctc tgagggg 37

<210> 168
<211> 39
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 168

ctagcaggcc agtacctgtc agaagacggt agagattgc

39

<210> 169

<211> 37

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 169

caggtactgg cctgctagac acaatccctc tgaggggg

37

<210> 170

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 170

ctagcaggcc agtacctgtc agaagacggt agagattgc

39

<210> 171

<211> 41

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 171
tgaatccaga gaatgggtgg agtgagtgct atagtcctgt c 41

<210> 172
<211> 39
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 172
tccaaaccatt ctctggattc atgcttgcgc tgcaccagg 39

<210> 173
<211> 33
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 173
gattgaggat ccctaagagg caggagtccc tgg 33

<210> 174
<211> 46
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 174
tcgggttct acgactttat cttccttaca cctgggtgcag cgcaag 46

<210> 175
<211> 47
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 175

aaggaagata aagtctgat aacccgatgc accacgatca gaaacac

47

<210> 176

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 176

gattgaggat ccctaagagg caggagtccc tgg

33

<210> 177

<211> 118

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 177

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser Ala
 115

<210> 178
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 178
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser Ala
 115

<210> 179
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 179
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

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

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

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

Ala Arg Ala Ala Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala
 115

<210> 180
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 180
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
 115

<210> 181
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 181
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

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

Thr Val Ser Ser Ala
 115

<210> 182
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 182
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Arg Asn Trp Asn Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala
 115

<210> 183
 <211> 114
 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 183

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Gly	Gly
1															
															15

Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asp	Tyr
															30
20															

Tyr	Met	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
															45
35															

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

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

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

Ser Ala

<210> 184

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 184

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
1															
															15
5															
10															

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

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

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

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

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

Ala Arg Tyr Ser Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala
 115 120

<210> 185
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 185
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
 20 25 30

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

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala
115

<210> 186
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 186
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Thr Val Ser Ser Ala
115

<210> 187
<211> 126
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 187

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Tyr Cys Thr Asn Gly Val Cys Tyr Tyr Tyr Gly Met
 100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala
 115 120 125

<210> 188
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 188
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Arg Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala
 115

<210> 189
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 189
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
 20 25 30

Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Arg Gly Ser Gly Ser Tyr Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

115

120

<210> 190
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 190
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Thr Phe
 85 90 95

Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 191
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 191
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
 100 105

<210> 192

<211> 111

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 192

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95

Leu Gln Thr Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

<210> 193
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 193
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
 20 25 30

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

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

Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 194
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 194
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
 20 25 30

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

35

40

45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

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

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 195

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 195

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30

Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 196
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 196
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
 20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80

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

Tyr Tyr Ser Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
 100 105 110

Lys Arg

<210> 197
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 197
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

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

20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80

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

Tyr Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile
 100 105 110

Lys Arg

<210> 198
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 198
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30

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

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Thr Phe
 85 90 95

Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 199
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 199
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
 20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80

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

Tyr Tyr Ser Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 100 105 110

<210> 200
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 200
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 201
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<400> 201
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
 20 25 30

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

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

85 90 95

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

<210> 202
<211> 129
<212> PRT
<213> *Macaca fascicularis*

<400> 202
Ala Pro Ile Thr Arg Gln Ser Leu Asp Pro Gln Arg Arg Ala Ala Pro
1 5 10 15

Gln Gln Lys Arg Ser Ser Pro Thr Glu Gly Leu Cys Pro Pro Gly His
20 25 30

His Ile Ser Glu Asp Ser Arg Asp Cys Ile Ser Cys Lys Tyr Gly Gln
35 40 45

Asp Tyr Ser Thr His Trp Asn Asp Phe Leu Phe Cys Leu Arg Cys Thr
50 55 60

Lys Cys Asp Ser Gly Glu Val Glu Val Ser Ser Cys Thr Thr Thr Arg
65 70 75 80

Asn	Thr	Val	Cys	Gln	Cys	Glu	Glu	Gly	Thr	Phe	Arg	Glu	Glu	Asp	Ser
						85					90				95

Pro Glu Ile Cys Arg Lys Cys Arg Thr Gly Cys Pro Arg Gly Met Val
 100 105 110

Glu

<210> 203
<211> 154
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 203

Ala	Leu	Ile	Thr	Gln	Gln	Asp	Leu	Ala	Pro	Gln	Gln	Arg	Ala	Ala	Pro
1				5				10				15			

Gln	Gln	Lys	Arg	Ser	Ser	Pro	Ser	Glu	Gly	Leu	Cys	Pro	Pro	Gly	His
		20				25						30			

His	Ile	Ser	Glu	Asp	Gly	Arg	Asp	Cys	Ile	Ser	Cys	Lys	Tyr	Gly	Gln
						35			40			45			

Asp	Tyr	Ser	Thr	His	Trp	Asn	Asp	Leu	Leu	Phe	Cys	Leu	Arg	Cys	Thr
						50			55			60			

Arg	Cys	Asp	Ser	Gly	Glu	Val	Glu	Leu	Ser	Pro	Cys	Thr	Thr	Thr	Arg
						65			70			75			80

Asn	Thr	Val	Cys	Gln	Cys	Glu	Glu	Gly	Thr	Phe	Arg	Glu	Glu	Asp	Ser
						85			90			95			

Pro	Glu	Met	Cys	Arg	Lys	Cys	Arg	Thr	Gly	Cys	Pro	Arg	Gly	Met	Val
							100		105			110			

Lys	Val	Gly	Asp	Cys	Thr	Pro	Trp	Ser	Asp	Ile	Glu	Cys	Val	His	Lys
							115			120			125		

Glu	Ser	Gly	Thr	Lys	His	Ser	Gly	Glu	Ala	Pro	Ala	Val	Glu	Glu	Thr
							130			135			140		

Val	Thr	Ser	Ser	Pro	Gly	Thr	Pro	Ala	Ser						
							145		150						

<210> 204

<211> 133

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 204

Pro	Val	Thr	Ala	Asn	Pro	Ala	His	Asn	Arg	Pro	Ala	Gly	Leu	Gln	Arg
1				5				10				15			

Pro Glu Glu Ser Pro Ser Arg Gly Pro Cys Leu Ala Gly Gln Tyr Leu
20 25 30

Ser Glu Gly Asn Cys Lys Pro Cys Arg Glu Gly Ile Asp Tyr Thr Ser
35 40 45

His Ser Asn His Ser Leu Asp Ser Cys Ile Leu Cys Thr Val Cys Lys
50 55 60

Glu Asp Lys Val Val Glu Thr Arg Cys Asn Ile Thr Thr Asn Thr Val
65 70 75 80

Cys Arg Cys Lys Pro Gly Thr Phe Glu Asp Lys Asp Ser Pro Glu Ile
85 90 95

Cys Gln Ser Cys Ser Asn Cys Thr Asp Gly Glu Glu Leu Thr Ser
100 105 110

Cys Thr Pro Arg Glu Asn Arg Lys Cys Val Ser Lys Thr Ala Trp Ala
115 120 125

Ser Trp His Lys Leu
130