



(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) 2008년08월28일
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

(73) 특허권자
암젠 인코포레이티드
미국 캘리포니아 91320-1789 사우전드 오크스 원
암젠 센터 드라이브 암젠센터
(72) 발명자
글리니아크 브라이언
미국 워싱턴 98112 시애틀 서티식스스 애비뉴 이
스트 219
양 지아오-동
미국 캘리포니아 94306 팔로 알토 브라이언트 스
트리트2833
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
황광현

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

웅-매든 샤론

미국 워싱턴 98006 벨뷰 사우스이스트 피프티나인
스트리트 17008

폴츠 이안

캐나다 브리티쉬 콜롬비아 브이5에이 4비9 버나비
나이츠우드 플레이스 2108

펑 지아오

미국 텍사스 77382 더 우드랜즈 콩코드 밸리 씨클
162 이

피치 엘리슨

미국 워싱턴 98102 시애틀 어파트먼트 115 브로드
웨이스트 700

포스터 스티븐

미국 캘리포니아 91320 뉴버리 파크 와우네타 스트
리트2956

캐츨 랜들 알

미국 워싱턴 98269 스노호미쉬 원헌드레드피프티세
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

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 코딩하는 제 2 분리된 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 조성물.

청구항 125

SEQ ID NO: 30 의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 코딩하는 분리된 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 조성물.

청구항 126

SEQ ID NO: 64 의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 코딩하는 분리된 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 조성물.

청구항 127

SEQ ID NO: 30 의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 코딩하는 제 1 분리된 폴리뉴클레오타이드 ; 및 SEQ ID NO: 64 의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 코딩하는 제 2 분리된 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 조성물.

청구항 128

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

청구항 129

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

청구항 130

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

청구항 131

제 122 항 또는 제 125 항에 있어서, 분리된 폴리뉴클레오타이드는 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 코딩하는 제 1 폴리뉴클레오타이드 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 코딩하는 제 2 폴리뉴클레오타이드를 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 벡터의 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 벡터의 일부이고, 제 2 폴리뉴클레오티드는 제 2 발현 벡터의 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 담체를 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 2005 년 8 월 31 일자로 제출된 미국 가출원 제 60/713,433 호 및 2005 년 8 월 31 일자로 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-2 에 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-2 에 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 TRAIL 은 TNF-수용체 슈퍼패밀리 중 4 종 (TRAIL 수용체 ("TR") 1 내지 4), 뿐만 아니라, 이와 관련된 가용성 오스테오프로테게린 (osteoprotegerin, "OPG") 수용체와 상호작용하는

동형의 리간드이다. 세포 표면에서 TR-1 또는 TR-2 로의 TRAIL 의 결합은 해당 세포의 세포사멸을 유발시킨다. TR-1 또는 TR-2 로의 TRAIL 의 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 캐스케이드를 차례로 활성화시킨다. TR-3 와 TR-4 및 OPG 에는 세포사멸 신호의 송신 역할을 하는 세포 내 도메인이 결여되어 있다. 따라서, TR-3, TR-4 또는 OPG 로의 TRIL 의 결합으로는 세포사멸이 유발되지 않는다. TR-3 및 TR-4 는 또한 "디코이(decoy)" 수용체로도 지칭되며, 이들의 과다발현이 세포를 TRAIL 에 의한 세포사멸 유도로부터 보호하는 것으로 밝혀졌다. TR-2 는 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

[0005] 특정 실시형태에서는, CDR1a, CDR2a 및 CDR3a 중에서 선택된 적어도 1 종의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 것으로서, 항체 경쇄와 함께 TRAIL 수용체-2(TR-2)에 결합함을 특징으로 하는 분리된 폴리펩티드가 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.

[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 ;

SEQ ID

NO: 6 의 아미노산 26-37 ;

SEQ ID NO: 6 의

아미노산 52-67 ;

SEQ ID NO: 6 의 아미노

산 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 아미

노산 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 ;

의 아미노산 99-118 ;

노산 26-35 ;

65 ;

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 ;

노산 26-37 ;

67 ;

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.

SEQ ID

SEQ ID NO: 22

SEQ ID NO: 24 의 아미

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

SEQ ID NO: 32 의 아미

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-2 에 결합함을 특징으로 하는 분리된 폴리펩티드가 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 이소류이신, 류이신 및 발린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 g1 은 세린, 류이신 및 아르기닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 h1 은 트레오닌, 세린, 이소류이신, 아스파라긴, 아르기닌, 히스티딘 및 티로신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 i1 은 티로신, 아르기닌, 트립토판, 아스파르트산 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 j1 은 류이신, 이소류이신, 아스파라긴, 티로신 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 k1 은 아스파라긴, 글리신, 발린, 알라닌 및 류이신 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 이소류이신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 o1 은 류이신 및 티로신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 p1 은 아스파르트산 및 류이신 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, 류이신, 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 류이신, 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, 류이신 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.

[0008]

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

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 ;

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-2 에 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-2 에 결합함을 특징으로 하는 폴리펩티드를 코딩하는 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, 여기서 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-2 에 결합하는 제 1 폴리펩티드

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 ;

(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 이소류이신, 류이신 및 발린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 g1 은 세린, 류이신 및 아르기닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 h1 은 트레오닌, 세린, 이소류이신, 아스파라긴, 아르기닌, 히스티딘 및 티로신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 i1 은 티로신, 아르기닌, 트립토판, 아스파르트산 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 j1 은 류이신, 이소류이신, 아스파라긴, 티로신 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 k1 은 아스파라긴, 글리신, 발린, 알라닌 및 류이신 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 이소류이신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 o1 은 류이신 및 티로신 중에서 선택된 것이거나 또는 존재하지 않음을 나타내고 ; 아미노산 p1 은 아스파르트산 및 류이신 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, 류이신, 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 류이신, 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, 류이신 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, 류이신, 아스파라긴 및 글리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 c1' 는 세린, 글루타민, 이소류이신 및 리신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 d1' 는 트레오닌, 페닐알라닌, 티로신, 알라닌 및 세린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 e1' 는 프롤린이고 ; 아미노산 f1' 는 류이신, 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 세 포가 제공된다 :

(a) CDR1a, CDR2a 및 CDR3a 중에서 선택된 적어도 1 종의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하며, 항체 경쇄와 함께 TR-2 에 결합하는 제 1 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함하는 제 1 폴리뉴클레오티드
여기에
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, 트레오닌, 알라닌, 이소류이신 및 티로신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 u 는 트레오닌, 티로신, 루이신, 리신, 아스파라긴 및 이소류이신 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, 이소류이신 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 폴리뉴클레오타이드

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 이소류이신, 루이신 및 발린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 g1 은 세린, 루이신 및 아르기닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 h1 은 트레오닌, 세린, 이소류이신, 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, 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.

[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-2 에 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-2 에 대한 항체의 결합을 감소 또는 저해하는 방법이 제공된다.

발명의 상세한 설명

[0048] 본원에 사용된 섹션별 표제는 단지 구성상의 목적으로 제시된 것인 바, 기술되어 있는 주제를 한정하는 것으로서 해석하지 않아야 한다. 특히, 특허 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.

[0049] 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 계능, cDNA 또는 합성 기원의 폴리뉴클레오티드 또는 이의 조합체를 의미하는 것으로, 이의 기원에 따라 이들 "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 뉴클레오타이드의 중합체 형태를 의미한다. 특정 실시형태에서, 이 염기들은 리보뉴클레오타이드, 데옥시리보뉴클레오타이드 및 이들 뉴클레오타이드 중 한 가지 유형의 변형 형태 중에서 적어도 1 종을 포함할 수 있다. 상기 용어는 단일 가닥형 및 이중 가닥형의 DNA 를 포함한다. 용어 "폴리뉴클레오타이드" 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 포괄한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 도 3-19 에 개시된 뉴클레오타이드 서열과 약 90 %, 또는 약 95 %, 또는 약 96 %, 또는 약 97 %, 또는 약 98 %, 또는 약 99 % 동일한 뉴클레오타이드 서열을 가진다. 특정 실시형태에서는, 본원에 개시된 특정 폴리펩티드를 코드하는 특이적 폴리뉴클레오타이드와 상보성을 가진 폴리뉴클레오타이드가 제공된다.

[0055]

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

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 ; 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-2 에 결합함을 특징으로 하는 폴리펩티드를 코드하는 서열을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리뉴클레오티드는 CDR1a, CDR2a 및 CDR3a 를 포함하는 것으로서, 항체 경쇄와 함께 TR-2 에 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: 34 에 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: 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 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 34 의 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 이소류이신, 류이신 및 발린 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 g1 은 세린, 류이신 및 아르기닌 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 h1 은 트레오닌, 세린, 이소류이신, 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-2 에 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 을 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 을 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 을 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 을 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 을 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 을 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 을 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 을 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 을 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 을 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 을 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 을 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 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 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, 포스포로아닐라테이트, 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 프로세싱 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 1 회 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 결합제이다. 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-Thr 에 의해 특징지어지며, 이때 X 로 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 되접힘되어야 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, 짝수의 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, 아마이드화반응, 비오틴화반응, 플라빈의 공유 부착반응, 헴(heme) 부분의 공유 부착반응, 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드 유도체의 공유 부착반응, 지질 또는 지질 유도체의 공유 부착반응, 포스포티딜이노시톨의 공유 부착반응, 가교반응, 고리화반응, 디설피드 결합 형성반응, 탈메틸화반응, 공유 가교의 형성반응, 시스틴 형성반응, 피로글루탐산염 형성반응, 포르밀화반응, 감마-카복실화반응, 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 유비퀴틴화반응이 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다. 특정 실시형태에서, 기준 폴리펩티드와 기준 폴리펩티드 유도체는 둘다 특이 결합제이다. 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 펩티드 골격, 아미노산 측쇄, 및 아미노 또는 카복실 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 포괄한다. 용어 "폴리펩티드"는 또한 상기한 서열 내 하나 또는 그 이상의 아미노산에서 1 회 또는 그 이상의 결실, 부가 및/또는 치환이 이루어진 서열들도 포괄한다. 특정 실시형태에서, 특정 폴리펩티드 서열은 적어도 하나의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함한다.

[0078]

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

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 이소류이신 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, 이소류이신, 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 이소류이신 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, 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 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 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.

[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 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 경제 불변 영역을 포함한다. 특정 실시형태에서, 폴리펩티드는 인간 외 기타 다른 종의 경제 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 아미노산

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 특성의 전형적인 조절 서열에는 프로모터, 리보솜 결합 부위 및 전사 종결 서열이 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다. 진핵생물에 대한 특성의 전형적인 조절 서열에는 프로모터, 인핸서(enhancers) 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, 이들 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 포괄한다 : (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 펩티드 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. 본원에 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 2 개의 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 결합된 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 디설피드 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 경우에서, 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, 또다른 특정 실시형태에서는, ± 0.5 이내인 것들이 포함된다.

[0111] 유사 아미노산의 치환은, 특히 이것에 의해 생성되는 생물학적 기능성 단백질 또는 펩티드가 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 \pm 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, 또다른 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 1 에 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 펩티드 합성에 의해 편입되는, 비-자생적 아미노산 잔기도 포괄한다. 이들 비-자생적 아미노산 잔기에는 펩티도유사체(peptidomimetics) 및 기타 아미노산 부분의 역상 형태가 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다.

[0117]

숙련된 전문가라면 널리 공지된 기술을 이용하여 본원에 기술되어 있는 바에 따라, 기준 폴리펩티드의 적합한 치환 변이체를 결정할 수 있을 것이다. 특정 실시형태에서, 본 분야의 숙련자들은 활성면에서 중요성이 인정되지 않는 영역을 표적으로 함으로써, 활성 파괴없이 변화될 수 있는 분자의 적정 부분을 동정할 수 있다. 특정 실시형태에서는, 유사 폴리펩티드 중에서 보존된 분자의 잔기 및 부분을 동정할 수 있다. 또다른 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 폴리펩티드 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 이들 변이체를 스크리닝할 수 있다. 예를 들어, 특정 실시형태에서, 이들 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 숙련자라면 상기한 일상적 실험으로부터 수집한 정보를 토대로, 단독으로 또는 다른 돌연변이와 함께 추가 치환이 이루어지지 않아야 하는 경우의 아미노산을 용이하게 결정할 수 있다.
- [0120] 2차 구조 추정과 관련한 다수의 과학적 저서들이 발표된 바 있다 [참조, Moulton 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, 2차 구조 추정에 현행 컴퓨터 프로그램을 이용하는 것도 가능하다. 2차 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 2차 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] 2차 구조의 추정을 위한 또다른 전형적인 방법으로는 "트래딩(threading)" [Jones, D., *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 7(3):377-87 (1997); Sippl 외 다수, *Structure*, 4(1):15-19 (1996)], "프로필 분석" [Bowie 외 다수, *Science*, 253:164-170 (1991); Gribskov 외 다수, *Meth. Enzym.* 183:146-159 (1990); Gribskov 외 다수, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 84 (13):4355-4358 (1987)] 및 "진화론적 결합" [참조, Holm 외 다수, *Science*, 253:164-170 (1991) 및 Brenner 외 다수, *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 7(3):369-376 (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 3-19 에 기재된 아미노산 서열과 약 90 %, 또는 약 95 %, 또는 약 96 %, 또는 약 97 %, 또는 약 98 %, 또는 약 99 % 동일한 아미노산 서열을 가진다.

[0123] 특정 실시형태에 있어서, 시험 서열간 최대 많이 매치되도록 하는 동일성 결정 방법이 고안되었다. 특정 실시형태에 있어서, 특정의 동일성 결정 방법은 공개적으로 입수가능한 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 외 다수 (1990)] 으로부터 공개적으로 입수가능하다. 특정 실시형태에서는, 동일성 결정에 본 분야에 공지된 스미스 워터맨 알고리즘을 사용할 수도 있다.

[0124] 두 아미노산 서열을 정렬시키기 위한 특정한 정렬 계획은 두 서열 내 짧은 영역만을 매치시키는 결과를 낼 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.

[0125] 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 패널티(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 패널티 (보통 갭 개시 패널티의 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)].

[0126] 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 ; 갭 패널티 : 12 ; 갭 길이 패널티 : 4 ; 유사성의 역치 : 0.

[0127] 특정 실시형태에 있어서, GAP 프로그램은 상기 매개변수와 함께 사용할 수 있다. 특정 실시형태에서, 전술한 매개변수는 GAP 알고리즘을 사용하는 폴리펩티드 비교 (단부 갭에 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, 분자 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] 펩티드 유사체는 주형 펩티드의 특성과 유사한 특성을 지니는 비-펩티드 약물로서 약학 업계에 보편적으로 사용된다. 이러한 유형의 비-펩티드 화합물은 "펩티드 유사체" 또는 "펩티도유사체"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 분자적 모델링의 도움으로 개발이 이루어지기도 한다. 치료용으로 유용한 펩티드와 구조상 유사한 펩티드 유사체는 유사한 치료 효과나 예방 효과를 산출하는데 사용될 수 있다. 일반적으로, 펩티도유사체는 인간 항체와 같은 전형적인 폴리펩티드 (즉, 생화학적 특성 또는 약리학적 활성을 갖는 폴리펩티드)와 구조적으로 유사하지만, 본 분야에 널리 공지되어 있는 방법에 의해 $--CH_2-NH--$, $--CH_2-S--$, $--CH_2-CH_2--$, $--CH=CH-$ (시스 및 트랜스), $--COCH_2--$, $--CH(OH)CH_2--$ 및 $--CH_2SO--$ 중에서 선택한 결합으로 임의 대체된 하나 이상의 펩티드 결합을 가진다. 특정 실시형태에서는 보다 안정한 펩티드를 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 Gierasch, *Ann. Rev. Biochem.* 61:387 (1992)]에 의해 ; 예를 들면, 펩티드가 고리형이 되도록 하는 분자 내 디설피드 다리를 형성할 수 있는 내부 시스테인 잔기를 첨가함으로써 (이것으로만 한정되지 않음), 공통 서열 또는 실질적으로 동일한 공통 서열 변이체를 포함하는 제한된 펩티드를 생성할 수도 있다.
- [0132] 용어 "특이 결합제"는 표적에 특이적으로 결합하는 천연 또는 비-천연 분자를 지칭한다. 특이 결합제에는 단백질, 펩티드, 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-2 의 임의의 부분에 특이적으로 결합하는 특이 결합체를 지칭한다. 특정 실시형태에서, TR-2 에 대한 특이 결합체는 TR-2 에 대한 항체이다. 특정 실시형태에서, 특이 결합체는 항원 결합 영역이다.

[0135] 용어 "항체" 또는 "항체 펩티드(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 포괄한다. 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 1 종의 항체에 의해 특이적으로 결합되는 에피토프에 특이적으로 결합한다. 용어 "항체" 는 또한 다른 항체의 가변 영역에 특이적으로 결합하는 항-이디오타입(anti-idiotypic) 항체를 포괄한다. 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-2 에 특이적으로 결합하는 항체를 의미한다. 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 Ab A 내지 Ab Q 중에서 선택된 적어도 1 종의 항체에 결합되는 TR-2 에피토프에 결합한다. 다양한 실시형태에서, TR-2 는 인간, 사이노몰구스 원숭이, 마우스 및 토끼를 포함하되, 이들로만 한정되지 않는 임의의 종으로부터 유래된 TR-2 일 수 있다. 항체의 특이성 측정을 위한 특정 분석법이 본 분야의 숙련자들에게 널리 공지되어 있으며, 이러한 것으로는 ELISA, ELISPOT, 웨스턴 블롯, 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 이중 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 포유 동물에 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 CDR 이 다른 항체의 골격내로 삽입되어 이루어진 항체를 지칭한다. 특정 실시형태에서, CDR 의 유래가 되는 항체와 골격의 유래가 되는 항체는 상이한 종이다. 특정 실시형태에서, CDR 의 유래가 되는 항체와 골격의 유래가 되는 항체는 상이한 아이소타입이다.
- [0141] 용어 "다중-특이성 항체" 는 2 개 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 2 개의 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, 랫트 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 중에
- 서 선택된 적어도 1 종의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하며, 항체 경쇄와 함께 TR-2 에 결합하는 제 1 폴리펩티드
- 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 이소류이신 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, 이소류이신, 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 이소류이신 중에서 선택된 것이고 ; 아미노산 o 는 아스파라긴, 티로신, 세린, 트립토판 및 히스티딘 중에서 선택된 것이고 ; 아미노

산 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 ;

(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: 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 폴리펩티드를 포함한다. 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 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 폴리펩티드를 포함한다. 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 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 폴리펩티드를 포함한다. 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 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 폴리펩티드를 포함한다. 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 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 폴리펩티드를 포함한다. 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 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 폴리펩티드를 포함한다. 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 SEQ ID NO: 32 에 개시된 상보성 결정 영역을 포함하는 제 1 폴리펩티드 및 SEQ ID NO: 66 에 개시된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 제 2 폴리펩티드를 포함한다. 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 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 폴리펩티드를 포함한다. 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 본 명세서에 기재된 상기 식별번호 <81> 에 개시된 제 1 폴리펩티드와 상기 식별번호 <86> 에 개시된 제 2 폴리펩티드를 포함한다. 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 상기 식별번호 <82> 에 개시된 제 1 폴리펩티드와 상기 식별번호 <87> 에 개시된 제 2 폴리펩티드를 포함한다. 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 인간 항체이다. 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 검출가능한 표지를 포함한다. 특정 실시형태에서, 항-TR-2 항체는 키메라 항체이다.

[0147] "키메라 항체" 는 제 1 종의 항체 가변 영역이 다른 분자, 예를 들면 제 2 의 다른 종의 항체 불변 영역에 융합된 항체를 지칭한다 [참조예, 미국 특허 제 4,816,567 호 및 Morrison 외 다수, *Proc Natl Acad Sci* (US), 81:6851-6855 (1985)]. 특정 실시형태에서, 제 1 종은 제 2 종과 상이한 것일 수 있다. 특정 실시형태에서, 제 1 종은 제 2 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 CDR 을 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 결합체가 결합할 수 있는 분자의 일부분을 지칭한다. 전형적인 에피토프는 면역글로블린 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 술폰닐기 (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, 에피토프

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

[0151] 용어 "저해 및/또는 중화 에피토프" 는 특이 결합제 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 결합제 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 nM 이다. 특정의 이러한 실시형태에서, 상기 에피토프의 농도는 1 nM 내지 5 nM 의 범주이다. 특정의 이러한 실시형태에서, 상기 에피토프의 농도는 5 nM 내지 10 nM 의 범주이다. 특정의 이러한 실시형태에서, 상기 에피토프의 농도는 10 nM 내지 15 nM 의 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 nM 이다. 특정의 이러한 실시형태에서, 상기 항체의 농도는 1 nM 내지 5 nM 의 범주이다. 특정의 이러한 실시형태에서, 상기 항체의 농도는 5 nM 내지 10 nM 의 범주이다. 특정의 이러한 실시형태에서, 상기 항체의 농도는 10 nM 내지 15 nM 의 범주이다.

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

[0157] 특정 실시형태에서, 항체는 성숙된 인간 TR-2 의 아미노산 1-85 로의 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 경합한다. 특정의 이러한 실시형태에서, 상기 항체는 실질적으로 순수한 것이다. 특정의 이러한 실시형태에서, 상기 항체의 농도는 적어도 1 nM 이다. 특정의 이러한 실시형태에서, 상기 항체의 농도는 1 nM 내지 5 nM 의 범주이다. 특정의

이러한 실시형태에서, 상기 항체의 농도는 5 nM 내지 10 nM 의 범주이다. 특정의 이러한 실시형태에서, 상기 항체의 농도는 10 nM 내지 15 nM 의 범주이다.

[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 , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I), 형광 표지 (예, 플루오레세인 이소티오시아네이트 (FITC), 로다민 또는 탄탄족 인, 피코에리트린 (PE)), 효소 표지 (예, 호스래디쉬 퍼옥시다제, β -갈락토시다제, 루시페라제, 알칼리성 포스파타제, 글루코즈 옥시다제, 글루코즈-6-포스페이트 디히드로게나제, 알코올 디히드로게나제, 말레이트 디히드로게나제, 페니실리나제, 루시페라제), 화학발광 표지, 비오틴닐기 및 2 차 리포터 (예, 루이신 지퍼 쌍 서열, 2 차 항체에 대한 결합 부위, 금속 결합 도메인, 에피토프 태그)에 의해 인지되는 소정의 폴리펩티드 에피토프가 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, 랫트, 토끼 및 기타 동물이 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다. 상기 물질로는 혈액, 혈청, 소변, 세포, 기관, 조직, 골, 골수, 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, 펩티드, 항체, 펩티바디, 탄수화물 및 소형 유기 분자가 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다. 전형적인 펩티바디에 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, 몰 기준으로 그 양이 풍부함) 을 의미한다. 특정 실시형태에서, 실질적으로 정제된 분획은 목적으로 하는 종이 존재하는 모든 고분자 종의 적어도 약

50 % (몰 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, 이들 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, 이들 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 분자 골격의 구조, (b) 표적 부위에서의 분자의 전하 또는 소수성, 또는 (c) 측쇄의 벌크성을 유지하는데 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-2 에 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 유전자가 불활성화된 마우스 내로 인간 면역글로불린 (Ig) 좌를 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 포괄한다.

[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 포괄한다.

- [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 IgE 와 같은 항체 아이소타입으로 규정된다. IgG 는 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4 를 포함하나, 이들로만 한정되지 않는 여러 서브클래스를 가진다. IgM 은 IgM1 및 IgM2 를 포함하나, 이들로만 한정되지 않는 서브클래스를 가진다. IgA 는 IgA1 및 IgA2 를 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 CDR 로도 불리는 3 개의 초가변 영역에 의해 연결된 동일한 일반적 구조를 나타낸다. 각 쌍의 중쇄 및 경쇄로부터 유래된 CDR 은 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 FR4 를 포함한다. 각 도메인으로서의 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 디설피드 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 디설피드 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 쇠 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 디설피드 결합을 형성할 수 있다.
- [0179] 특정 실시형태에서는, 기능성 도메인, C_H1 , C_H2 , C_H3 및 개재 서열(intervening sequence)이 서플링되어 상이한 항체 불변 영역을 창출할 수 있다. 예를 들어, 특정 실시형태에서, 이러한 하이브리드 불변 영역은 혈청 내 반감기를 위해, 항체 사합체의 조립 및 접합을 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, IgG2 로 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 코딩하는 서열을 적절한 포유동물 숙주 세포의 형질전환을 위해 사용할 수 있다. 특정 실시형태에 따라서, 예를 들어 바이러스 (또는 바이러스성 벡터)에 폴리뉴클레오티드를 패키징하여 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-2 에 결합함을 특징으로 하는 폴리펩티드를 코딩하는 서열을 포함한 폴리뉴클레오티드를 포함한다 :
- 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 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 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.

특정 실시형태에서는, 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 a1은 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 것

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 융합, 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 입수가 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-2 의 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 블롯이 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-2 의 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 지지 물질인 "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, 텍스트란, 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-2 를 분리하는 방법은 (a) 항-TR-2 항체를 기질에 부착시키고 ; (b) TR-2 를 함유한 시료를 상기 (a) 의 항체에 노출시키며 ; (c) TR-2 를 분리해내는 것을 포함한다. 특정 실시형태에서는, TR-2 를 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 짝을 이루는 물질 간의 상호작용 (예, 친화성)을 이용함으로써, 시료 내 관심 물질을 분리해 내거나 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. 특정 실시형태에서는, 항-TR-2 항체를 적어도 1 종의 다른 치료제 투여 이전에 투여한다. 특정 실시형태에서는, 항-TR-2 항체를 적어도 1 종의 다른 치료제 투여와 동시에 투여한다. 특정 실시형태에서는, 항-TR-2 항체를 적어도 1 종의 다른 치료제 투여 이후에 투여한다. 전형적인 치료제에는 적어도 1 종의 다른 암 치료제가 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다. 전형적인 암 치료제로는 방사선 요법 및 화학요법이 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다.
- [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 콘주게이트가 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 니트로소우레아류 ; Temodal™, 테모졸라미드 ; 트리에틸렌멜라민 (TEM), 트리에틸렌, 티오포스포라미드, 티오테파, 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 ; 메토크세이트 및 트리메트렉세이트 같은 엽산 유사체류를 포함하나 이들로만 한정되지 않는 항대사물질류 ; 5-플루오로우라실 (5FU), 플루오로데옥시우리딘, 젤시타빈, 시토신 아라비노사이드 (AraC, 시타라빈), 5-아자시티딘 및 2,2'-디플루오로데옥시시티딘을 포함하나 이들로만 한정되지 않는 피리미딘 유사체류 ; 6-머캅토피린, 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 피토포필로톡신류 ; 악티노마이신 D, 다우노마이신, 루비도마이신, 독소루비신, 마이토칸트론, 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 ; Gemzar™, 켄시타빈 ; 히드록시프로게스테론 카프로에이트, 메드록시프로게스테론 아세테이트 및 메세스트롤 아세테이트를 포함하나 이들로만 한정되지 않는 프로세스틴 ; 디에틸stil베스트롤 및 에티닐 에스트라디올 등가물을 포함하나 이들로만 한정되지 않는 에스트로겐 ; 타목시펜을 포함하나 이것으로만 한정되지 않는 항에스트로겐 ; 테스토스테론 프로피오네이트 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 HERCEPTIN™, 트라스투주맵; 비-호지킨 림프종 및 기타 형태의 암 치료용으로 사용가능한 RITUXAN™, 리툽시맵, ZEVALIN™, 이브리투모맵 티우크세탄 및 LYMPHOCIDE™, 에프라투주맵 ; 만성 골수성 백혈병 및 위장관 기질적 종양 치료용으로 사용가능한 GLEEVEC™, 이마티닙 메실레이트 ; 및 비-호지킨 림프종 치료용으로 사용가능한 BEXXAR™, 요오딘 131 토시투모맵. 특정의 전형적인 항체에는 또한 다음과 같은 것들이 포함된다 : ERBITUX™ ; IMC-C225 ; Iressa™ ; 게피티닙 ; TARCEVA™, 에르티노립 ; KDR (키나제 도메인 수용체) 저해제 ; 항 VEGF 항체 및 길항물질 (예, Avastin™ 및 VEGAF-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®, 알렘투주맵. 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-2 의 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, 2005 년 12 월 25 일자 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 : ERBITUX™, 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, VEGF 에 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, 패니투무맵, 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/TEK 에 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 1 종 또는 그 이상의 제제 (예, 항체, 항원 결합 영역 또는 가용성 수용체)를 포함할 수도 있다.

[0204]

전형적인 항-혈관형성제에는 다음과 같은 것들이 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다 : 캠페스, 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) ; 일로마스텐 (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) ; 아네코르테이브 아세테이트 (Alcon, 미국) ; 알파-D148 Mab (Amgen, 미국) ; CEP-7055 (Cephalon, 미국) ; 항-Vn Mab (Crucell, 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) ; 피브리노젠-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) ; 베네피 (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 (Boreau, 덴마크) ; 템시롤리무스 (CCI-779) (University of South Carolina, 미국) ; 베바시주맵 (p1NN) (Genentech, 미국) ; 혈관형성 저해제 (SUGEN, 미국) ; XL 784 (Exelixis, 미국) ; XL 647 (Exelixis, 미국) ; Mab, 알파5베타3 인테그린, 비타신 및 제 2 세대 비타신 (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 (p1NN) (Merck KgaA, 독일 ; Munich Technical University, 독일 ; Scripps Clinic and Research Foundation, 미국) ; 세특시맵 (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); 폐갑타닙 (Pinn) (Gilead Sciences, 미국); 크산트르히졸 (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 (ProIX, 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 압 백신 (EntreMed, 미국); 유로키나제 플라스미노겐 활성화제 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); 중앙 피사 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); 테트라티오몰리브데이트 (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); 이르소글라딘 (INN) (Nippon Shinyaku, 일본); RG 13577 (Aventis, 프랑스); WX 360 (Wilex, 독일); 스쿠알라민 (pINN) (Genaera, 미국); RPI 4610 (Sirna, 미국); 갈락토 푸칸 술페이트 (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); 톱스타틴 (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 압 치료제로는 다음과 같은 것들이 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다: 탈리도미드 및 탈리도미드 유사체 (N-(2,6-디옥소-3-피페리딜)프탈이미드); 테코갈란 소듐 (황산화된 다당류 펩티도글리칸); Velcade®; 보르테조미드; TAN 1120 (8-아세틸-7,8,9,10-테트라히드로-6,8,11-트리히드록시-1-메톡시-10-[[옥타히드로-5-히드록시-2-(2-히드록시프로필)-4,10-디메틸피라노[3,4-d]-1,3,6-디옥사조신-8-일]옥시]-5,12-나프탈렌디온); 수라디스타 (7,7'-[카르보닐비스[이미노(1-메틸-1H-피롤-4,2-디일)카르보닐이미노(1-메틸-1H-피롤-4,2-디일)카르보닐이미노]]비스-1,3-나프탈렌디술포산 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-퀴녹살리닐)-1,2-벤젠디올); ST 1514; SR 25989; 가용성 Tie-2; SERM 유도체; 팜모스; 세마사닙 (pINN) (3-[(3,5-디메틸-1H-피롤-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-피롤-2,5-디온); R 123942 (1-[6-(1,2,4-티아디아졸-5-일)-3-피리다진일]-N-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-4-피페리딘아민); 프롤릴 히드록실라제 저해제; 진행 증대된 유전자(progression elevated gene); 프리노마스타트 (INN) ((S)-2,2-디메틸-4-[[p-(4-피리딜옥시)페닐]술포닐]-3-티오모르폴린카르보히드록삼산); NV 1030; NM 3 (8-히드록시-6-메톡시-알파-메틸-1-옥소-1H-2-벤조피란-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-피리딘일)-4H-나프토[1,2-b]피란-3-카르보닐트릴); KP 0201448; KM 2550; 인테그린-특이성 펩티드류; INGN 401; GYKI 66475; GYKI 66462; 그린스타틴 (101-354-플라스미노겐 (인체)); 류마티스성 관절염, 전립선암, 난소암, 신경교종, 엔도스타틴, 결장직장암, ATF BTPI, 항혈관형성 유전자, 혈관형성 저해제 또는 혈관형성에 대한 유전자 요법; 겔라티나제 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-히스티딘-L-세릴-L-시스테인일-L-아스파르트아미드); 섬유아세포 성장 인자 수용체 저해제; 섬유아세포 성장 인자 길항물질; FCE 27164 (7,7'-[카르보닐비스[이미노(1-메틸-1H-피롤-4,2-디일)카르보닐이미노(1-메틸-1H-피롤-4,2-디일)카르보닐이미노]]비스-1,3,5-나프탈렌트리술포산 헥사소듐 염); FCE 26752 (8,8'-[카르보닐비스[이미노(1-메틸-1H-피롤-4,2-디일)카르보닐이미노(1-메틸-1H-피롤-4,2-디일)카르보닐이미노]]비스-1,3,6-나프탈렌트리술포산); 내피성 단핵구 활성화 폴리펩티드 II; VEGFR 안티센스 올리고뉴클레오타이드; 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)); 안지오토향빈; aaATIII; A 36; 9알파-플루오로메드록시프로게스테론 아세테이트 ((6-알파)-17-(아세틸옥시)-9-플루오로-6-메틸-프레그-4-넨-3,20-디온); 2-메틸-2-프탈이미디노-글루타르산 (2-(1,3-디히드로-1-옥소-2H-이소인돌-2-일)-2-메틸펜탄디오산); 이트름 90 표지된 모노클로날 항체 BC-1; 세막사닙 (3-(4,5-디메틸피롤-2-일메틸렌)인돌란-2-온) (C15 H14 N2 O); PI 88 (포스포만노헨타오스 술페이트); 알보시딕 (4H-1-벤조피란-4-온,2-(2-클로로페닐)-5,7-디히드록시-8-(3-히드록시-1-메틸-4-피페리딘일)-시스(-)-) (C21 H20 ClN O5); E 7820; SU 11248 (5-[3-플루오로-2-옥소-1,2-디히드로인돌-(3Z)-일]에틸메틸]-2,4-디메틸-1H-피롤-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 (카르바산, (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), 5 베타, 6베타]]) (C19 H28 Cl N O6); 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; 안지오킨; 크랑글 5; CKD 732 (3-[4-[2-(디메틸아미노)에톡시]페닐]-2(E)-프로페노산) (C29 H41 N O6); 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-메틸피페라지노)-2-(2-니트로-1H-1-이미다조일)-1-에탄올) (C10 H15 N5 O3); 알파-v 베타-x 저해제; CHIR 11509 (N-(1-프로판일)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-피리딘일메틸)-1-프탈라진아민; 4-[4-[[[4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐]아미노]카르보닐]아미노]페녹시]-N-메틸-2-피리딘카르복사미드; N-[2-(디에틸아미노)에틸]-5-[[5-플루오로-1,2-디히드로-2-옥소-3H-인돌-3-일]에틸]메틸]-2,4-디메틸-1H-피롤-3-카르복사미드; 3-[[4-브로모-2,6-디플루오로페닐]메톡시]-5-[[[4-(1-피롤리딘일)부틸]아미노]카르보닐]아미노]-4-이소티아졸카르복사미드; N-(4-브로모-2-플루오로페닐)-6-메톡시-7-[[1-메틸-4-피페리딘일]메톡시]-4-퀴나졸린아민; 3-[5,6,7,13-테트라히드로-9-[[1-메틸에톡시]메틸]-5-옥소-12H-인덴노[2,1-a]피롤로[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-피페리딘카르복사미드; N-[3-클로로-4-[[3-플루오로페닐]메톡시]페닐]-6-[5-[[2-(메틸술포닐)에틸]아미노]메틸]-2-푸란일]-4-퀴나졸린아민; 4-[[4-메틸-1-피페라진일]메틸]-N-[4-메틸-3-[[4-(3-피리딘일)-2-피리미딘일]아미노]-페닐]벤즈아미드; N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-[3-(4-모르폴린일)프로폭시]-4-퀴나졸린아민; N-(3-에틸일페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)-4-퀴나졸린아민; N-(3-(((2R)-1-메틸-2-피롤리딘일)메틸)옥시)-5-(트리플루오로메틸)페닐]-2-((3-(1,3-옥사졸-5-일)페닐)아미노)-3-피리딘카르복사미드; 2-(((4-플루오로페닐)메틸)아미노)-N-(3-(((2R)-1-메틸-2-피롤리딘일)메틸)옥시)-5-(트리플루오로메틸)페닐]-3-피리딘카르복사미드; N-[3-(아

제티딘-3-일메톡시)-5-트리플루오로메틸-페닐]-2-(4-플루오로-벤질아미노)-니코틴아미드 ; 6-플루오로-N-(4-(1-메틸에틸)페닐)-2-((4-피리딘일메틸)아미노)-3-피리딘카르복스아미드 ; 2-((4-피리딘일메틸)아미노)-N-(3-(((2S)-2-피롤리딘일메틸)옥시)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-3-피리딘카르복스아미드 ; N-(3-(1,1-디메틸에틸)-1H-피라졸-5-일)-2-((4-피리딘일메틸)아미노)-3-피리딘카르복스아미드 ; N-(3,3-디메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-6-일)-2-((4-피리딘일메틸)아미노)-3-피리딘카르복스아미드 ; N-(3-(((2S)-1-메틸-2-피롤리딘일)메틸)옥시)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-2-((4-피리딘일메틸)아미노)-3-피리딘카르복스아미드 ; 2-((4-피리딘일메틸)아미노)-N-(3-((2-(1-피롤리딘일)에틸)옥시)-4-(트리플루오로메틸)페닐)-3-피리딘카르복스아미드 ; N-(3,3-디메틸-2,3-디히드로-1H-인돌-6-일)-2-((4-피리딘일메틸)아미노)-3-피리딘카르복스아미드 ; N-(4-(헨타플루오로에틸)-3-(((2S)-2-피롤리딘일메틸)옥시)페닐)-2-((4-피리딘일메틸)아미노)-3-피리딘카르복스아미드 ; N-(3-((3-아세티딘일메틸)옥시)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-2-((4-피리딘일메틸)아미노)-3-피리딘카르복스아미드 ; N-(3-(4-피페리딘일옥시)-5-(트리플루오로메틸)페닐)-2-((2-(3-피리딘일)에틸)아미노)-3-피리딘카르복스아미드 ; 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-메틸피롤리딘-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-(피롤리딘-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-피페리딜프로필)페닐][2-(1H-인다졸-6-일아미노)(3-피리딜)]카르복스아미드 ; N-[5-(3차-부틸)이소옥사졸-3-일][2-(1H-인다졸-6-일아미노)(3-피리딜)]카르복스아미드 ; 및 N-[4-(3차-부틸)페닐][2-(1H-인다졸-6-일아미노)(3-피리딜)]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 림프구, 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 림프종이 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 펩티드 저해제 ; Grb2 Src 상동성 2 의 길항물질 ; Gab1 조절인자 ; 우성-음성 Src ; 위트만닌을 포함하나 이것으로만 한정되지 않는 본-히펠-란다우(von-Hippel-Landau) 저해제 ; P13 키나제 저해제류, 기타 항-수용체 치료제, 항 EGFR, COX-2 저해제, Celebrex™, 셀레코싹, Vioxx™, 로페코싹 ; 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 코딩하는 유전자들은 동일한 벡터 내에 포함시킬 수 있다. 특정 실시형태에서, 단백질 제제 및/또는 항-TR-2 항체를 코딩하는 유전자들은 동일 프로모터 영역의 제어하에 있을 수 있다. 특정 실시형태에서, 단백질 제제 및/또는 항-TR-2 항체를 코딩하는 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 MAbs 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 콘주게이트 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 : 아드리마이신, 독소루비신, 5-플루오로우라실, 시토신 아리비노시드 ("Ara-C"), 시클로포스파미드, 티오테파, 탁소테레 (도세탁셀), 부술판, 사이톡신, 탁술, 메토크렉세이트, 시스플라틴, 멜팔란, 빈블라스틴, 블레오마이신, 에토포시드, 이포스파미드, 미토마이신 C, 미토크산트론, 빈크레이스틴, 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 콘주게이트

분자의 일부를 이룰 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 전환가능한 다음과 같은 것들이 포함되나, 이들로만 한정되지 않는다: 포스페이트-함유 전구약물, 티오포스페이트-함유 전구약물, 술페이트-함유 전구약물, 펩티드-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 콘주게이트는 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 콘주게이트 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 콘주게이트를 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 포괄한다. 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 애주번트(adjutant)와 함께, 치료적 유효량의 항체를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0221] 특정 실시형태에서는, 약학적으로 허용가능한 희석제, 담체, 가용화제, 유화제, 방부제 및/또는 애주번트와 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, 2006 년 6 월 8 일자로 제출된 PCT/US06/22599 에 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 유기산) ; 팽화제 (예, 만니톨 또는 글리신) ; 킬레이트제 (예, 에틸렌디아민 테트라아세트산 (EDTA)) ; 착화제 (예, 카페인, 폴리비닐피롤리돈, 베타-시클로덱스트린 또는 히드록시프로필-베타-시클로덱스트린) ; 충전제 ; 단당류 ; 이당류 ; 및 그외 탄수화물류 (예, 글루코즈, 만노즈 또는 텍스트린) ; 단백질을 (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, 페닐 알코올, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 클로르헥시딘, 소르브산 또는 과산화 수소) ; 용매류 (예, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜) ; 당 알코올류 (예, 만니톨 또는 소르비톨) ; 현탁화제 ; 계면활성제 또는 습윤제 (예, 플루로닉, PEG, 소르비탄 에스테르, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80 같은 폴리소르베이트류, 트리톤, 트로메타민, 레시틴, 콜레스테롤 및 킬옥사팔) ; 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 애썬먼트 [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 텍스트린이 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 식염 용액 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 임의로 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 텍스트로즈 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 킬레이트화제, 글루타틴 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 pH 로 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 허용가능한 피로젠-부재의 수용액 형태로 존재할 수 있다. 특정 실시형태에서, 비경구적 주사용 비히클은 적어도 1 종의 부가적 치료제와 함께 또는 이러한 치료제 없이 항체를 멸균 등장액으로서 제형화하고, 적절히 보존하는 멸균 증류수이다. 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 리포솜과 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 삼입가능한 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 융점 왁스, 식물성 오일, 윤활제, 현탁화제, 정제 분해제 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 리포솜 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 리포솜을 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 스톱퍼(stopper)를 구비한 정맥용 용액 백 또는 바이알 내에 수용한다.
- [0236] 특정 실시형태에서, 약학적 조성물이 제형화된 후에는, 용액, 현탁액, 겔, 에멀전, 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, 단일 및/또는 다량의 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 징후, 투여 경로, 및 환자의 체형 (체중, 체 표면적 또는 기관 크기) 및/또는 상태 (연령 및 총체적인 건강상태)에 의해 부분적으로 달라지게 된다는 사실을 알게 될 것이다. 특정 실시형태에서, 임상적의 최적의 치료 효과를 얻도록 투여용량을 적정하고 투여 경로를 변경할 수 있다. 특정 실시형태에서, 일반적인 투여용량은 상기에서 언급한 요인에 따라, 약 0.1 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 100 mg/kg 또는 그 이상의 범위일 수 있다. 특정 실시형태에서, 투여용량의 범위는 0.1 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 100 mg/kg ; 또는 1 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 100 mg/kg ; 또는 5 $\mu\text{g/kg}$ 내지 약 100 mg/kg ; 또는 0.1 mg/kg 내지 약 100 mg/kg 이 가능하다.
- [0239] 특정 실시형태에서, 투여 빈도는 사용된 제형 내 항체 및/또는 임의의 부가적 치료제의 약물동력학적 매개변수를 고려해야 할 것이다. 특정 실시형태에서, 임상적의 투여용량이 목적하는 효과 달성에 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 삼입 장치 또는 카테터를 통한 연속 주입제의 형태로 투여할 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 삼입 장치에 의한 주사를 통한 방법이 있다. 특정 실시형태에서, 조성물을 볼루스 주사 또는 연속적인 점적주입에 의한 연속 투여를 통해 또는 삼입 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 삼입 물로부터의 서방성 방출, 에어로졸 흡입, 점안제, 경구 제제, 예를 들면 환제, 시럽, 로젠지 및 츄잉 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 코딩하는 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 코딩하는 네이키드(naked) DNA 또는 리포솜-캡슐화 DNA 를 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, 이들 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 유해 인자에 의한 세포의 파괴를 저해하는 생체적합성의, 반투성 중합체 봉입체(enclosures) 또는 멤브레인이 있다.

실시예

[0246] **실시예 1**

[0247] 특정 인간 모노클로날 항체의 생산

[0248] 인간 항-TR-2 항체를 둘 중 한 가지 방법으로 생성하였다. 인간 면역 글로불린 유전자를 발현하는 형질전환 마우스 (Xenomouse®)를 인간 TR-2 에 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 Babcook 외 다수, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:7843-7848 (1996)].

[0249] 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 핵사히스티딘 태그를 가진 재조합 인간 TR-2 (TR-2-His) (성숙된 아미노산 서열 : ALITQQDLAPQQRAAPQQKRSSPSEGLCPPGHHISEDGRDCISCKYGGDYSTHWNDLLFCLRCTRCDSGEVELSPCTTTRNTVCQCEEGTFREEDSPEMCRK CRTGCPRGVMVKVGDCPTPWSIDIECVHKESGTHKSGEAPAVEETVTSSPGTPASRSGSSHHHHH (SEQ ID NO: 140)) (Genbank Reference Number NM-003842)으로 면역화시켰다. 그룹 1, 그룹 3, 그룹 4 및 그룹 5 의 마우스는 IgG2 아이소타입의 항체를 생산하도록 조작하였다 (도 2). 그룹 2 의 마우스는 IgG4 아이소타입의 항체를 생산하도록 조작하였다. 그룹 1 에는 7 마리의 마우스를, 그룹 2 에는 8 마리의 마우스를, 그룹 3 에는 8 마리의 마우스를, 그룹 4 에는 10 마리의 마우스를, 그리고 그룹 5 에는 5 마리의 마우스를 포함시켰다. 그룹 1, 그룹 2, 및 그룹 3 의 마우스는 죽저 내로 TR-2-His 를 주사

하여 면역화 (주사당 10 μg) 시키는 반면, 그룹 4 및 그룹 5의 마우스는 복강 내로 TR-2-His로 면역화 (주사당 10 μg)시켰다. 0일에, 상기 경로에 의해 10 μg 의 항원을 투여하였다. 지정된 간격을 두고, 마우스에 부스터 주사(추가 면역이라고도 함)를 투여하였다. 그룹 1의 마우스에게는 5일, 11일, 14일, 18일, 24일, 28일, 34일, 42일 및 46일에 9차례 부스터 주사를 실시하였다. 그룹 2의 마우스에게는 3일, 7일, 10일, 14일, 17일, 24일 및 27일에, 그리고 그룹 3의 마우스에게는 5일, 8일, 15일, 21일, 26일, 30일 및 33일에, 7차례 부스터 주사를 실시하였다. 그룹 4의 마우스와 그룹 5의 마우스에게는 14일, 28일, 42일, 56일 및 72일에 5차례 부스터 주사를 실시하였다. 1차 주사와 부스터 주사는 매번 10 μg 의 TR-2-His를 애주번트로서, 타이터맥스 골드(Titermax Gold) (그룹 1, 그룹 2 및 그룹 3), 명반 겔 (그룹 1, 그룹 2 및 그룹 3), 완전 프로인트 애주번트 (CFA) (그룹 4 및 그룹 5), 불완전 프로인트 애주번트 (IFA) (그룹 4 및 그룹 5), 또는 둘베코 포스페이트-완충 식염수 (D-PBS) (그룹 1, 그룹 2, 그룹 3, 그룹 4 및 그룹 5)와 함께 포함하였다 (도 1 참조). 3차례 주사 후 (그룹 4 및 그룹 5), 4차례 주사 후 (그룹 1, 그룹 2 및 그룹 5), 6차례 주사 후 (그룹 1 및 그룹 2) 그리고 10차례 주사 후 (그룹 1), 마우스로부터 채혈을 실시하였다. TR-2-His에 대한 각 혈액의 반응성을 도 2에 제시된 바와 같이, ELISA에 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 30분 동안 블로킹하였다. 10 μl 의 각 마우스 혈청을 40 μl 의 우유와 배합하고 이를 다른 플레이트의 웰에서 1시간 동안, 1.25시간 동안 또는 2시간 동안 배양하였다. 상기 플레이트를 물로 5차례 세척하였다. 이후 상기 플레이트를 실온에서 1시간 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 5차례 세척하였다. 상기 플레이트를 30분 동안 K 블루 기질 (Neogen)과 함께 배양하였다. 음성 대조군에는 TR-2-His가 결합된 블랭크 웰과 TR-2-His를 포함하되 항-TR-2 항체 결합이 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 37일째에 (그룹 3의 마우스 M712-7) 또는 76일째에 (그룹 4의 마우스 M564-1, 그리고 그룹 5의 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 1주일 동안 배양하였다. 분비된 항체를 함유하는 상층액을 차후 분석용으로 보관하고, 각 웰에 있는 혈장 세포는 10% DMSO 및 90% FCS를 함유하는 배지에서 -80°C 로 동결시켰다. 하이브리도마 기술의 경우에는, 도 1에 제시된 바와 같이 차후 분석용으로, 나머지 과면역 형질전환 마우스로부터 세포를 31일, 37일 또는 46일에 수확하였다.

[0252] 제노맥스 기술의 경우, B 세포 배양물로부터의 상층액을 TR-2에 대한 항체의 존재에 대해 ELISA로 스크리닝하였다. 항-TR-2 항체는 다음과 같이 항-인간 IgG 항체 검출용 시약을 사용하여, 고정된 TR-2-His에 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 5차례 세척하고, 우유를 사용하여 30분 동안 이 플레이트 내 웰을 블로킹한 후, 각 개별 하이브리도마로부터의 10 μl 세포 배양물 상층액을 40 μl 의 우유와 배합하고 이를 다른 플레이트의 웰에서 1시간 동안, 1.25시간 동안 또는 2시간 동안 배양하였다. 상기 플레이트를 물로 5차례 세척하고, 이 플레이트를 실온에서 1시간 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 5차례 세척한 후, 플레이트를 30분 동안 K 블루 기질 (Neogen)과 함께 배양하였다. 음성 대조군에는 TR-2-His가 결합된 블랭크 웰과 항-TR-2 항체 결합이 예상되는 미경험 G2 혈청을 사용한 웰을 포함시켰다. TR-2 특이성 항체를 생산하는 세포의 존재를 확인하고자 양성 시료를 TR-2-His에 대해 ELISA로 2차로 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 배양하였다. B 세포 배양물의 경우, 20 μ l의 항원-특이적 B 세포 배양 상층액 또는 대조용 B 세포 배양 상층액을 180 μ l의 세포사멸 배지 혼합물 (1 μ g/ml 시클로헥시미드 (CHX) 및 0.5 % 우테아 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 웨스트 (Hoechst) 33342 (Molecular Probes)를 각 웰에 각각 0.5 μ g/ml 및 2.5 μ g/ml의 최종 농도로 첨가하였다. 웨스트 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 세포수 (웨스트 표지의 양을 평가함으로써) 및 전체 사멸 세포수 (프로피듐 요오다이드 표지의 양을 평가함으로써)에 대해 평가를 실시하였다. 세포사멸률은 (프로피듐 요오다이드-양성 세포수/웨스트-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 비오틴화시켜 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, 이들 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-y-CH1 RT	5' TGA GTT CCA CGA CA 3' (SEQ ID NO: 98)
AS-C 랩다 RT	5' CTT CCA AGC CAC T 3' (SEQ ID NO: 99)
AS-C 랩다 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 CTG 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 GCC TTG TTG GCT T 3' (SEQ ID NO: 106)
AS-CL inner	5' GCT CTA GAG GG(CT) GGG AAC AGA GTG AC 3' (SEQ ID NO: 107)
AS-y-CH1 outer	5' ACG ACA CCG TCA CCG GTT 3' (SEQ ID NO: 108)
AS-y-CH1 middle	5' AAG TAG TCC TTG ACC AGG CAG CCC A 3' (SEQ ID NO: 109)
AS-y-CH1 inner with Xba I (G1 specific)	5' GCT CTA GAG GGT GCC AGG GGG AAG ACC GAT 3' (SEQ ID NO: 110)
AS-y-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)

S-Vk3 Leader outer	5' ATG GAA (AG)CC CCA GC(GT) CAG CTT 3'(SEQ ID NO: 113)
S-Vk4 Leader outer	5' ATG GTG TTG CAG ACC 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 C(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(CT)C 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)T 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 C(CA)A (CT)TC 3' (SEQ ID NO: 126)

2B

표 2C

S-VH1 Leader outer	5' CAC CAT GGA (GC)TG GAC CTG GAG (GCA)AGTC)T C 3' (SEQ ID NO: 127)
S-VH2 Leader outer	5' CAC CAT GGA CAT AOT TTG (CT)TC CAC GCT C 3' (SEQ ID NO: 128)
S-VH3 Leader outer	5' CAC CAT GGA [AG]TT [Tg]Gg [Ag]CT [GCT]ACTG CT 3' (SEQ ID NO: 129)
S-VH4 Leader outer	5' CAC CAT GAA [AG]CA [TC]CT GTG GTT CTT 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 CTT C 3' (SEQ ID NO: 132)
S-VH1 Leader inner with Bgl II	5' GAA GAT CTC ACC ATG GAG[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 GAlAg] TT[Tg] Gg[Ag] CT[GCT] [ACT]Gc Tgg (GAC)TT TT(TC) CT 3' (SEQ ID NO: 135)
S-VH4 Leader inner with Bgl II	5' GAA GAT CT C ACC ATG AAlAg] cAlTC] CTG Tgg TTC TTC CT[TTC] 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 TTC T 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 TTC TTC TTG GT 3' (SEQ ID NO: 139)

[0258]

[0259]

상기 프라이머들은 중쇄 cDNA 의 5' 단부 (BgIII) 및 3' 단부 (Xba1) 에 상기 제한 부위를 도입시켰다. 마찬가지로, 상기 프라이머는 카파쇄 cDNA 의 5' 단부 (BgIII) 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 XbaI 으로 분해하여 서브-클로닝을 위한 양립성 돌출부를 생성하였다. G1 발현 구성물을 BamHI 및 NheI 으로 분해하여 서브-클로닝을 위한 양립성 돌출부를 생성하였다. 인간 IgG1, IgG2 또는 IgG4 의 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 % 증만상태의(confluent) 인간 배아성 신장 293 세포 (ATCC 제 CRL-1573 호)를 포함하는 60 mm 접시 내로 상기 중쇄 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 0/N 을 사용하여 코팅하였다. 상기 플레이트를 물로 5 차례 세척하였다. 미희석된 리포감염 상층액으로부터 7 웰에 대해 재조합 항체를 1:2 적정하였다. 이 플레이트를 dH2O 로 5 차례 세척하였다. 분비용 및 두 결합 분석용으로 실온에서 1 시간 동안 1 µg/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] 진술한 제노맥스 방법 이외에도, 하이브리도마 기술을 이용하여 특정 항체를 수득하였다. 면역화된 마우스를 경추 탈구에 의해 희생시키고, 각 집단으로부터 배출되는 림프절을 수거하여 모았다. 돌베코 변형 이글 배지 ("DMEM")에서 분쇄하여 조직으로부터 세포가 방출되도록 함으로써, 림프성 세포를 분리해냈다. 회수된 세포를 DMEM 에 현탁하였다. 세포를 계수하고, 이 세포 펠렛에 100,000,000 개의 림프구당 0.9 ml DMEM 을 첨가하여 세포를 부드럽게 그거나 완전히 재현탁시켰다. 재현탁된 세포를 4 °C 에서 15 분 동안 100,000,000 개의 세포당 100 µL 의 CD90⁺ 자성 비드와 함께 배양하였다. 자성적으로-표지된 세포 현탁액 (최대 10⁸ 개의 양성 세포 (또는 최대 전체 2 x 10⁹ 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 상층액을 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 현탁액을 조정하였다. 원심분리 후, 상층액을 제거하고, 세포를 40 ml 의 ECFS 중에 재현탁시켰다. 이러한 세척 단계를 반복 실시하고, 세포를 2 x 10⁶ 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

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

[0266] 전기-세포 융합 발생 후, 멸균 조건 하에서 융합실로부터 세포 현탁액을 조심스럽게 제거하고, 이를 DMEM (JRH Biosciences), L-글루타민이 보강된 5 % FBS (Hyclone), 페니실린/스트렙토마이신, OPI (옥살로아세트이트, 피루베이트, 우 인슐린) 및 IL-6 (Boehringer Mannheim)을 함유하는 동일 용적의 하이브리도마 배양 배지를 포함하는 멸균 튜브 내로 이전하였다. 이 세포들을 37 °C 에서 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 μ L 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 ELISA 로 하이브리도마 상층액을 스크리닝하였다. 1 차 스크린에서, ELISA 플레이트 (Fisher, Cat. No. 12-565-136)를 코팅 완충액 (0.1 M 카보네이트 완충제, pH 9.6, NaHCO_3 8.4 g/L) 중에서 50 μ L/웰의 TR2 단백질 (2 μ g/mL)로 코팅한 후, 이를 4 °C 에서 밤새 배양하였다. 배양 후, 이 플레이트를 세척용 완충제 (PBS 중 0.05 % Tween 20)로 한 차례 세척하였다. 200 μ L/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 μ L/웰)의 하이브리도마 상층액과 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 μ L/웰의 검출용 항체 염소 항-huIgGf-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 μ L/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 μ L/웰의 종결 용액 (TMB 종결 용액 (BioFX Lab. Cat. No. STPR-0100-01))을 첨가한 후, 이 플레이트를 450 nM 의 파장에서 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 μ g/mL 시클로헥시미드 및 0.9 % FCS 를 포함시킨 세포 배양 배지를 이용하여 2 x 세포사멸 배지 혼합물을 제조하였다. 아이소타입-매칭된 음성 대조용 항-KLH 항체를 사용하여 하이브리도마 상층액 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 μ L 의 항체-세포사멸 배지 혼합물을 한번에 일렬씩 첨가하였다. 미량적정 플레이트를 20 시간 동안 배양하여 세포사멸이 일어나도록 하였다. DNA-결합 형광 염료 프로피듐 요오다이드 (Sigma) 및 웨스트 33342 (Molecular Probes)를 각각 0.5 μ g/mL 및 2.5 μ g/mL 의 최종 농도로 각 웰에 첨가하였다. 37 °C 에서 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 100 으로 산정하였다.

[0269] 제노맥스 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 21 에 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 $\mu\text{g/ml}$ 내지 5 $\mu\text{g/ml}$ 의 범위에 이르도록, 시험하고자 하는 재조합 항체, 적절한 양성 대조군 (M413, 다음의 중쇄 가변 서열 : MEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFSTYGMSSWRQTPDKRLELVALINSQGGSTYNSDSVKGRFTISRDNARNTLYLQMSSLKSEDTAMYYCARRDYESLDSWGQGTSVTVSSG (SEQ ID NO: 141) 및 다음의 경쇄 가변 서열 : DIVLTQSPASLPVSLGQRATISCRASESVEYSGTSLIQWYRQKPGQPPKLLIYAASNVDSEVPARFSGSGSGTDFSLYIHPVEEDDIAMFCQQSRKVPWTFGGGKLEIKRTDAAPGLEAA (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 $\mu\text{g/ml}$ CHX 및 0.45 % FCS 의 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 프로피듐 요오다이드 (Sigma) 및 핵스트 33342 (Molecular Probes)로 염색하였다. 37 °C 에서 1 시간 후, 각 웰의 영상을 캡처링하여 전체 사멸 세포수 (PI) 및 전체 세포수 (Hoechst)에 대해 평가를 실시하였다. 세포사멸률을 (PI-양성 세포수/Hoechst-양성 세포수) x 100 으로 산정하였다. M413 으로 처리하거나 또는 전술한 특정 항-TR-2 항체로 처리한 세포에서 유의적인 세포 사멸이 관찰되었다.

[0271] 실시예 2

[0272] TR-2 에 대한 항-TR-2 항체 결합의 동역학적 분석

[0273] TR-2 에 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 $\mu\text{g/ml}$ BSA 를 함유하는 HBS-P 전개용 완충제 중에서 각각의 정제된 항-TR-2 항체를 대략 1 $\mu\text{g/ml}$ 로 희석하였다. 2 분의 접촉 시간과 5 분의 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 1 에 기술됨)을 25 °C 에서 1 분 동안 각각의 항-TR-2 항체 표면 상에 역학적으로 주사하고, 이후 5 분의 분리 기간을 가졌다. 항-TR-2 항체 표면에 대해 TR-2 가 결합된 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 3 에 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 2 에 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 M413 을 96-웰 단백질 G-코팅된 플레이트 (리액틴-결합 단백질 G 코팅된 플레이트, Pierce Cat. No. 15131)의 개별 웰에 고정시켰다. M412 는 다음의 중쇄 가변 서열 :

KVQLQQSGTELVKPGASVKLSCKASGYTFTEYI IHVVKQRSGQGLEWIGWFPYSGSYIKYNEKFKDKATMTADKSSSTVYMELSRLTSEDSAVYFCTRHEED
GYAAAYWGQGLTVTSA (SEQ ID NO: 143) 및 다음의 경쇄 가변 서열 :

DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVSSAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSGTDYTLTISSVQAEDLALYYCQQHYSTPYTFGGGT
KLEIKR (SEQ ID NO: 144)을 가진 마우스 IgG1 항-TR-2 항체이었다. M413 은 상기 실시예 1 에

개시된 바와 같은 마우스 IgG1 항-TR-2 항체이었다. 각 항체를 첫 번째 웰에 50 μ g/ml 의 농도로 첨가하고, 7 개의 부가적 웰 각각에 1:3 x 으로 계열 희석하였다. 각 항체별로 희석을 3 중으로 실시하였다. 사용 전에 플레이트를 4 °C 에서 24 시간 동안 배양하였다. 각 웰

을 배양 배지 (RPMI 플러스 10 % FBS)로 세척한 후, 4 개의 상이한 세포주 중 하나를 각각의 고정 항체 상에, 전체 200 μ 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 % CO₂ 에서 24 시간 동안 배양한 후, ³H-티미딘과 함께

6 시간 동안 배양하였다. 무처리 세포 내로 편입된 ³H-티미딘의 레벨 대비, 처리 세포 내

로 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 ED₅₀ 을 산출하였다. COLO 205 세포에 대한 인간 항체의 ED₅₀ 은 0 μ g/ml 내지 3.25 μ g/ml 의 범위로 나타났다. 이들 세포에 대한 마우스 항체 M412 및 M413 의 ED₅₀

은 각각 1.85 μ g/ml 및 0.07 μ g/ml 이었다. MDA-231 세포에 대한 인간 항체의 ED₅₀ 은 0.05

μ g/ml 내지 0.5 μ g/ml 의 범위로 나타났다. 이들 세포에 대한 마우스 항체 M412 및 M413 의 ED₅₀

은 각각 0.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 및 0.07 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이었다. WM35 세포에 대한 인간 항체의 ED_{50} 은 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 내지 0.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 범위로 나타났다. 이들 세포에 대한 마우스 항체 M412 및 M413 의 ED_{50} 은 각각 1.85 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 및 0.07 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이었다. WM793 세포에 대한 인간 항체의 ED_{50} 은 0.02 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 내지 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 범위로 나타났다. 이들 세포에 대한 마우스 항체 M412 및 M413 의 ED_{50} 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.

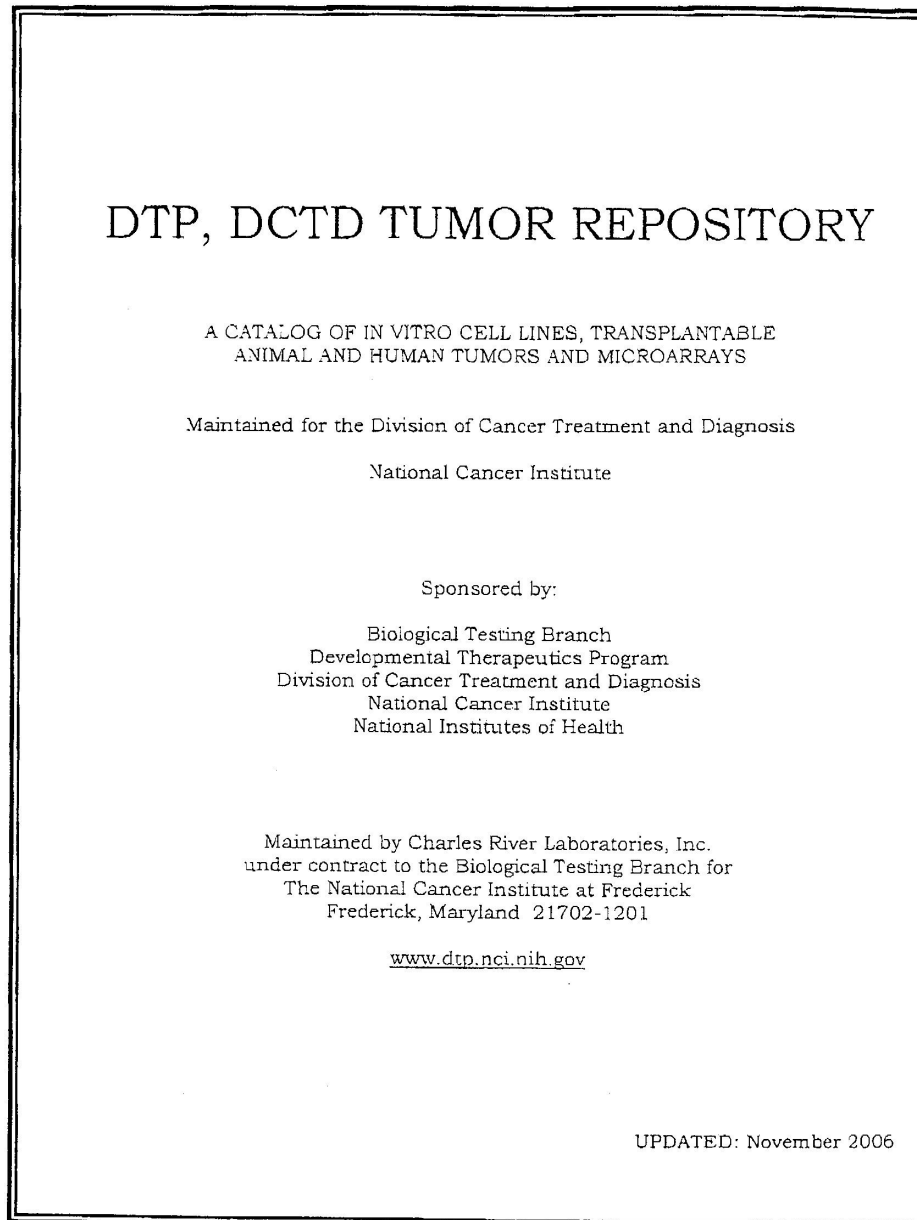
[0282]

세포-기반 에레이를 이용하여 인체 종양 세포 상에 TR-2 의 발현을 측정하였다. 간단히 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 μl)를 첨가하고, 세포가 침강되도록 이 플레이트를 원심분리하였다. 배지를 폐기하고, 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 항체 용액 (항체 A-Q 중 1 종) 100 μl 를, 2 % PBS 를 함유하는 PBS ("분석용 완충제") 중에 재현탁시킨 세포 펠렛에 첨가하였다. 빙상에서 25 분 배양한 후, 세포를 분석용 완충제 중에서 한 차례 세척하였다. 100 μl 의 2 차 염소 항-인간 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 μl 의 TMB 기질 (ZYMED)을 실온에서 10 분 동안 첨가하였다. 플레이트를 원심분리하고, 50 μl 의 종결 용액 (BioFX Laboratories)을 함유하는 깨끗한 플레이트 내로 50 μl 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 hPBM (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-mel-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 OD_{450} 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 OD_{450} 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 % 아지트) 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. 병상에서 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 병상에서 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 nm 에서 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 REPOSITORY 로부터 입수) 및 U251 (OD : 0.323, DTP, DCTD TUMOR REPOSITORY 로부터 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 REPOSITORY 로부터 입수), SW-948 (OD : 0.423, ATCC 제 CCL-237™ 호), KM-12 (OD : 0.77, DTP, DCTD TUMOR REPOSITORY 로부터 입수) 및 HCC-2998 (OD : 0.635, DTP, DCTD TUMOR REPOSITORY 로부터 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 REPOSITORY 로부터 입수), HOP-92 (OD : 0.47, DTP, DCTD TUMOR REPOSITORY 로부터 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 REPOSITORY 로부터 입수), RPMI 7951 (OD : 0.322, ATCC 제 HTB-66™ 호) 및 UACC-62 (OD : 0.319, DTP, DCTD TUMOR REPOSITORY 로부터 입수), 난소암 세포주 IGROV1 (OD : 0.312, DTP, DCTD TUMOR REPOSITORY 로부터 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 REPOSITORY 로부터 입수) 및 UO-31 (OD : 0.331, DTP, DCTD TUMOR REPOSITORY 로부터 입수)이 포함되었다. 마우스 항-TR-2 항체 처리된 종양 세포주 중에 신장 암종 세포주 Caki-1 에서 그리고 결장암 세포주 HT-29 및 KM-12 에서 TR-2 의 최대 발현이 나타났다.

[0287] 실시예 5

[0288] 항체 교차-반응성

[0289] 문헌 [Jia 외 다수, J. Immunol. Methods 288: 91-98 (2004)]에 기술된 바와 같이, TR-2 에 다른 것들 이 결합하는 것을 차단하는 특정 인체 항-TR-2 항체의 능력을 평가하였다. 루미넥스 (Luminex) 100 사용자의 안내서 버전 1.7 로부터 직접 입수한 커플링 절차를 이용하여 비드를 항-인 체 IgG 항체와 결합시켰다. 비드 활성화 후, 이를 파민겐 (Pharmingen) 마우스 항-hIgG mAb 에, 제조업자의 지시에 따라 커플링시켰다. 이차에 걸쳐 실험을 수행하였다. 첫 번째 실험에서는, 코팅된 비드를 실온에서 2 시간 동안 배양하였다. 두 번째 실험에서는, 코팅된 비드를 4 °C 에서 밤새 배양하였다. 배양 말기에, 코팅된 비드를 블로킹한 후, 쿨터 (Coulter) 세포 계수기를 이용하여 계수를 실시하였다. 결합된 비드는 즉시 사용하거나 또는 차후 사용을 위해 암실 하에 4 °C 에서 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 °C 에서 밤새, 회전기 상에서 기준 항체 ("기준 항체")와 함께 배양하였다. 전술한 항-TR-항체 A-Q 로부터 기준 항체를 선별하였다. 항체 포획 후, 각 비드-마우스 항- hIgG-기준 Ab 복합체 2000 개를 하나의 튜브에 함께 모은 다음, 곧바로 이를 96-웰 플레이트의 각 웰에 첨가하고 흡인 하였다. TR-2 (50 ng)를 각 웰에 첨가하여 실온에서 1 시간 동안 배양하였다. 웰 세척 후, 100-500 ng/ml 의 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 비오틴화 변형체를 사용하여 결합 프로브 항체를 검출하였다. 웰 배양 및 세척 후, 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 스트렙타비딘-파이크에리트린을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30 분 동안 배양한 후, 루미넥스 100 을 사용하여 파이크에리트린 신호를 검출하였다. 데이터 분석시 보조를 위한 음성 대조군으로서, 항원이 결여된 부가적 웰 셋트를 사용하였다.

[0291] 데이터는 두-단계 과정으로 분석하였다. 1 단계로, 음성 대조군 수치를 이용하여 데이터를 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-2 에 결합하면 동일 그룹의 다른 일원이 TR-2 에 결합하는 것이 블로킹된다. 그러나, 그룹 1 의 일원 중 하나가 TR-2 에 결합하는 것은 예를 들어 그룹 2, 그룹 3, 또는 그룹 4 의 일원 중 하나가 TR-2 에 결합하는 것을 블로킹하지 못한다. 이러한 그룹들은 도 22 에 제시되어 있다.

[0293] **실시예 6**

[0294] 에피토프 맵핑

[0295] 특정의 전술된 항-TR-2 항체로의 결합에 중요한 TR-2 의 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 아미딘 서열을 함유하는 pCEP4 벡터 (Invitrogen) 내에 클로닝함으로써 N-아비딘-TR-2 구성물을 제조하였다. 성숙된 TR-2 코딩 서열에 대한 정방향 프라이머는 다음의 서열 : GTAAGCAAGCTTGGCTCTGATCACCAACAAGA (SEQ ID NO: 145)을 가지며, 역방향 프라이머는 다음의 서열 : GATTAGGGATCCAGAGCAGGAGTCCCTGG (SEQ ID NO: 146)을 가진다. 결과된 아비딘-TR-2 융합 단백질의 아미노산 서열은 다음과 같다 :

MVHATSPLLLLLLSLALVAPGLSARKCSLTGKWTNDLGSNMTIGAVNSKGFTGTYYTAVTATSNEIKESPLHGTQNTINKRTQPTFGFTVNWKFSESTTVFTGQCFIDRNGKEVLKTMWLLRSSVNDIGDDWKATRVGINIFTRLRTQKEQLLASLALITQQDLAPQQRAPQQRSSPSEGLCPPGHHI SEDGRDCISKY GQDYSTHWNLLFCLRCTRCDSEVELSPCTTTRNTVCQCEGTFREEDSPEMCRKCRGTGCPGMVKVGDCTPWSIDIECVHKESGTHSGEAPAVEETVTSSPGTPAS (SEQ ID NO: 69).

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

MVHATSPLLLLLLSLALVAPGLSARKCSLTGKWTNDLGSNMTIGAVNSKGFTGTYYTAVTATSNEIKESPLHGTQNTINKRTQPTFGFTVNWKFSESTTVFTGQCFIDRNGKEVLKTMWLLRSSVNDIGDDWKATRVGINIFTRLRTQKEQLLASLALITQQDLAPQQRAPQQRSSPSEGLCPPGHHI SEDGRDCIS (SEQ ID NO: 70).

- [0297] 다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : GTAAGCAAGCTTGGCTCTGATCACCAACAAGA (SEQ ID NO: 145) 및 다음의 서열을 갖는 역방향 프라이머 : GGTAGTGGATCCTCACTGACACACTGTGTTTCTGG (SEQ ID NO: 148)를 사용하여, 성숙된 TR-2 의 아미노산 1-85 를 코드하는 폴리뉴클레오티드를 증폭시켰다. TR-2-2 의 아미노산 서열은 다음과 같았다 :
- MVHATSPLLLLLLSLALVAPGLSARKCSLTGKWTNDLGSNMTIGAVNSKGFTGTYYTAVTATSNEIKESPLHGTQNTINKRTQPTFGFTVNWKFSESTTV
FTGQCFIDRNGKEVLKTMWLLRSSVNDIGDDWKATRVGINIFTRLRTQKEQLLASLALITQQDLAPQQRAPQQRSSPSEGLCPPGHHISEDGRDCISCKY
GQDYSTHWNDDLFLRCTRCDSEVELSPCTTTRNTVCQ (SEQ ID NO: 71).
- [0298] 다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : GTAAGCAAGCTTGGCTCTGATCACCAACAAGA (SEQ ID NO: 145) 및 다음의 서열을 갖는 역방향 프라이머 : GTAATGGGATCCTCAGACACATTCGATGTCCTCC (SEQ ID NO: 149)를 사용하여, 성숙된 TR-2 의 아미노산 1-126 을 코드하는 폴리뉴클레오티드를 증폭시켰다. TR-2-3 의 아미노산 서열은 다음과 같았다 :
- MVHATSPLLLLLLSLALVAPGLSARKCSLTGKWTNDLGSNMTIGAVNSKGFTGTYYTAVTATSNEIKESPLHGTQNTINKRTQPTFGFTVNWKFSESTTV
FTGQCFIDRNGKEVLKTMWLLRSSVNDIGDDWKATRVGINIFTRLRTQKEQLLASLALITQQDLAPQQRAPQQRSSPSEGLCPPGHHISEDGRDCISCKY
GQDYSTHWNDDLFLRCTRCDSEVELSPCTTTRNTVCQCEEGTFREEDSPEMCRKCRGTGCPRGMVKVGDCTPWSDIECV (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 같았다 :
- MVHATSPLLLLLLSLALVAPGLSARKCSLTGKWTNDLGSNMTIGAVNSKGFTGTYYTAVTATSNEIKESPLHGTQNTINKRTQPTFGFTVNWKFSESTTV
FTGQCFIDRNGKEVLKTMWLLRSSVNDIGDDWKATRVGINIFTRLRTQKEQLASLPQQRSSPSEGLCPPGHHISEDGRDCIS (SEQ ID NO: 73).
- [0300] 다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : GTAATGAAGCTTGCCACAACAAAAGAGGTCCAG (SEQ ID NO: 150) 및 다음의 서열을 갖는 역방향 프라이머 : GGTAGTGGATCCTCACTGACACACTGTGTTTCTGG (SEQ ID NO: 148)를 사용하여, 성숙된 TR-2 의 아미노산 16-85 를 코드하는 폴리뉴클레오티드를 증폭시켰다. TR-2-5 의 아미노산 서열은 다음과 같았다 :
- MVHATSPLLLLLLSLALVAPGLSARKCSLTGKWTNDLGSNMTIGAVNSKGFTGTYYTAVTATSNEIKESPLHGTQNTINKRTQPTFGFTVNWKFSESTTV
FTGQCFIDRNGKEVLKTMWLLRSSVNDIGDDWKATRVGINIFTRLRTQKEQLASLPQQRSSPSEGLCPPGHHISEDGRDCISCKYGQDYSTHWNDDLFLCL
RCTRCDSEVELSPCTTTRNTVCQ (SEQ ID NO: 74).
- [0301] 다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : GTAATGAAGCTTGCCACAACAAAAGAGGTCCAG (SEQ ID NO: 150) 및 다음의 서열을 갖는 역방향 프라이머 : GTAATGGGATCCTCAGACACATTCGATGTCCTCC (SEQ ID NO: 149)를 사용하여, 성숙된 TR-2 의 아미노산 16-126 을 코드하는 폴리뉴클레오티드를 증폭시켰다. TR-2-6 의 아미노산 서열은 다음과 같았다 :
- MVHATSPLLLLLLSLALVAPGLSARKCSLTGKWTNDLGSNMTIGAVNSKGFTGTYYTAVTATSNEIKESPLHGTQNTINKRTQPTFGFTVNWKFSESTTV
FTGQCFIDRNGKEVLKTMWLLRSSVNDIGDDWKATRVGINIFTRLRTQKEQLASLPQQRSSPSEGLCPPGHHISEDGRDCISCKYGQDYSTHWNDDLFLCL
RCTRCDSEVELSPCTTTRNTVCQCEEGTFREEDSPEMCRKCRGTGCPRGMVKVGDCTPWSDIECV (SEQ ID NO: 75).
- [0302] 다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : GATTGAAAGCTTGATCTCCTGCAAATATGGACAG (SEQ ID NO: 151) 및 다음의 서열을 갖는 역방향 프라이머 : GGTAGTGGATCCTCACTGACACACTGTGTTTCTGG (SEQ ID NO: 148)를 사용하여, 성숙된 TR-2 의 아미노산 42-85 를 코드하는 폴리뉴클레오티드를 증폭시켰다. TR-2-7 의 아미노산 서열은 다음과 같았다 :
- MVHATSPLLLLLLSLALVAPGLSARKCSLTGKWTNDLGSNMTIGAVNSKGFTGTYYTAVTATSNEIKESPLHGTQNTINKRTQPTFGFTVNWKFSESTTV
FTGQCFIDRNGKEVLKTMWLLRSSVNDIGDDWKATRVGINIFTRLRTQKEQLASLISCKYGQDYSTHWNDDLFLRCTRCDSEVELSPCTTTRNTVCQ

(SEQ ID NO: 76).

[0303] 다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : GATTGAAAGCTTGATCTCCTGCAAATATGGACAG (SEQ ID NO: 151) 및 다음의 서열을 갖는 역방향 프라이머 : GTAATGGGATCCTCAGACACATTCGATGTCACCTC (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 :

MVHATSPLLLLLLSLALVAPGLSARKCSLTGKWTNDLGSNMTIGAVNSKGFTGTYYTAVTATSNEIKESPLHGTQNTINKRTQPTFGFTVNWKFSESTTV
FTGQCFIDRNGKEVLKTMWLLRSSVNDIGDDWKATRVGINIFTRLRTQKEQLLASLISCKYQDYSTHWNLLFCLRCTRCDSEVELSPCTTTRNTVCQCE
EGTFREEDSPEMCRKCRCTGCPRGVMKVGDCTPWSIDIECV (SEQ ID NO: 77).

[0304] 다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : GTAATGAAGCTTGACGTGCGAAGAAGGCACCT (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 :

MVHATSPLLLLLLSLALVAPGLSARKCSLTGKWTNDLGSNMTIGAVNSKGFTGTYYTAVTATSNEIKESPLHGTQNTINKRTQPTFGFTVNWKFSESTTV
FTGQCFIDRNGKEVLKTMWLLRSSVNDIGDDWKATRVGINIFTRLRTQKEQLLASLQCEEGTFREEDSPEMCRKCRCTGCPRGVMKVGDCTPWSIDIECVHKES
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 :

MVHATSPLLLLLLSLALVAPGLSARKCSLTGKWTNDLGSNMTIGAVNSKGFTGTYYTAVTATSNEIKESPLHGTQNTINKRTQPTFGFTVNWKFSESTTV
FTGQCFIDRNGKEVLKTMWLLRSSVNDIGDDWKATRVGINIFTRLRTQKEQLLASLISCKYQDYSTHWNLLFCLRCTRCDSEVELSPCTTTRNTVCQCE
EGTFREEDSPEMCRKCRCTGCPRGVMKVGDCTPWSIDIECVHKESGTKHSGEAPAVEETVTSSPGTPAS (SEQ ID NO: 79).

[0306] 다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : TGATTGAAGCTTGCCACAACAAAAGAGGTCCAG (SEQ ID NO: 150) 및 다음의 서열을 갖는 역방향 프라이머 : GATGGAGGATCCTCAACACCTGGTGACGCGCAAG (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 :

MVHATSPLLLLLLSLALVAPGLSARKCSLTGKWTNDLGSNMTIGAVNSKGFTGTYYTAVTATSNEIKESPLHGTQNTINKRTQPTFGFTVNWKFSESTTV
FTGQCFIDRNGKEVLKTMWLLRSSVNDIGDDWKATRVGINIFTRLRTQKEQLLASLPQKRRSSPSEGLCPPGHHI SEDGRDCISYKYQDYSTHWNLLFCL
RCTRC (SEQ ID NO: 80).

[0307] 다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : TGATTGAAGCTTGCCACAACAAAAGAGGTCCAG (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 :

MVHATSPLLLLLLSLALVAPGLSARKCSLTGKWTNDLGSNMTIGAVNSKGFTGTYYTAVTATSNEIKESPLHGTQNTINKRTQPTFGFTVNWKFSESTTV
FTGQCFIDRNGKEVLKTMWLLRSSVNDIGDDWKATRVGINIFTRLRTQKEQLLASLPQKRRSSPSEGLCPPGHHI SEDGRDCISCKYQDYSTHWNLLFCL
RCTRCDSEVELS (SEQ ID NO: 81).

N-아미딘 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 : GTTGATGGATCCTTCTTTGTGGACACTCGAT (SEQ ID NO: 156)를 사용하여, 성숙된 cyno TR-2 의 아미노산 1-132 를 코드하는 폴리뉴클레오티드를 증폭시켰다. cyno TR-2 (단형)의 아미노산 서열은 다음과 같았다 :

MVHATSPLLLLLLSLALVAPGLSARKCSLTGKWTNDLGSNMTIGAVNSKGFTGTYYTAVTATSNEIKESPLHGTQNTINKRTQPTFGFTVNWKFSESTTV

FTGQCFIDRNGKEVLKTMWLLRSSVNDIGDDWKATRVGINIFTRLRTQKEQLLASLAPIITRQSLDPQRRAPQQRSSPTEGLCPPGHHISEDSDRDCISCKY
GQDYSTHWNDFLFLCLRCKDCDSGEVEVSSCTTTRNTVCQCEEGTFREEDSPEICRKCRGTGCPRGMVKVDCTPWSDIECPQRRITQ (SEQ ID NO:
82).

[0308]

다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : GTTAGTAAGCTTGGCTCCAATCACCCGAC (SEQ ID NO: 155) 및 다음의 서
열을 갖는 역방향 프라이머 : GTAGTTGGATCCTCAAGAAGCAGGAGTCCCAGGG (SEQ ID NO: 157)를 사용하여, 성숙
된 cyno TR-2 의 아미노산 1-154 를 코드하는 폴리뉴클레오티드를 증폭시켰다. cyno TR-2 (장형) 의 아미
노산 서열은 다음과 같았다 :
MVHATSPLLLLLLSLALVAPGLSARKCSLTGKWTNDLGSNMTIGAVNSKGFTGTYYTAVTATSNEIKESPLHGTQNTINKRTQPTFGFTVNWKFSESTTV
FTGQCFIDRNGKEVLKTMWLLRSSVNDIGDDWKATRVGINIFTRLRTQKEQLLASLAPIITRQSLDPQRRAPQQRSSPTEGLCPPGHHISEDSDRDCISCKY
GQDYSTHWNDFLFLCLRCKDCDSGEVEVSSCTTTRNTVCQCEEGTFREEDSPEICRKCRGTGCPRGMVKVDCTPWSDIECVHKESGKTHTGEVPAVEKTVTTS
PGTPAS (SEQ ID NO: 83).

[0309]

다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : GTTAGTAAGCTTGGCTCCAATCACCCGAC (SEQ ID NO: 155) 및 다음의 서
열을 갖는 역방향 프라이머 : GTATGAGGATCCTCACTGACACACCGTGTTCCTGG (SEQ ID NO: 158)를 사용하여, 성
숙된 cyno TR-2 의 아미노산 1-85 를 코드하는 폴리뉴클레오티드를 증폭시켰다. cyno 1-85 의 아미노산
서열은 다음과 같았다 :
MVHATSPLLLLLLSLALVAPGLSARKCSLTGKWTNDLGSNMTIGAVNSKGFTGTYYTAVTATSNEIKESPLHGTQNTINKRTQPTFGFTVNWKFSESTTV
FTGQCFIDRNGKEVLKTMWLLRSSVNDIGDDWKATRVGINIFTRLRTQKEQLLASLAPIITRQSLDPQRRAPQQRSSPTEGLCPPGHHISEDSDRDCISCKY
GQDYSTHWNDFLFLCLRCKDCDSGEVEVSSCTTTRNTVCQ (SEQ ID NO: 84).

[0310]

다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : GTATGGAAGCTTGGCCACAACAAAAGATCCAGC (SEQ ID NO: 159) 및 다음의
서열을 갖는 역방향 프라이머 : GTATGAGGATCCTCACTGACACACCGTGTTCCTGG (SEQ ID NO: 158) 를 사용하여,
성숙된 cyno TR-2 의 아미노산 16-85 를 코드하는 폴리뉴클레오티드를 증폭시켰다. cyno 16-85 의 아
미노산 서열은 다음과 같았다 :
MVHATSPLLLLLLSLALVAPGLSARKCSLTGKWTNDLGSNMTIGAVNSKGFTGTYYTAVTATSNEIKESPLHGTQNTINKRTQPTFGFTVNWKFSESTTV
FTGQCFIDRNGKEVLKTMWLLRSSVNDIGDDWKATRVGINIFTRLRTQKEQLLASLPQQRSSPIEGLCPPGHHISEDSDRDCISCKYGQDYSTHWNDFLFLC
LRTCKDCDSGEVEVSSCTTTRNTVCQ (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 제
조하고, 이를 동일한 5' 프라이머 및 3' 프라이머를 사용하여 함께 증폭시킴으로써 구성하였다. 각
각의 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 : GTTAGTAAGCTTGGCTCCAATCACCCGAC (SEQ ID NO: 155) 및 다음의 서
열을 갖는 역방향 프라이머 : GGACCTCTTTTGTGTGGAGCCGCTCTTCGCTGG (SEQ ID NO: 159)를 사용하여 아미노
산 1-16 에 대응하는 성숙된 cyno TR-2 의 영역을 증폭시키고, 다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 :
CAGCGAAGAGCGCTCCACAACAAAAGAGGTCCAG (SEQ ID NO: 160) 및 다음의 서열을 갖는 역방향 프라이머 :
GGTAGTGGATCCTCACTGACACACTGTGTTCTGG (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)을 사용하여 cyno 및 인간 TR-2 단편의 중첩 PCR
을 수행하였다. cyno/인간 키메라 #1 에 대한 아미노산 서열은 다음과 같았다 :
MVHATSPLLLLLLSLALVAPGLSARKCSLTGKWTNDLGSNMTIGAVNSKGFTGTYYTAVTATSNEIKESPLHGTQNTINKRTQPTFGFTVNWKFSESTTV
FTGQCFIDRNGKEVLKTMWLLRSSVNDIGDDWKATRVGINIFTRLRTQKEQLLASLAPIITRQSLDPQRRAPQQRSSPTEGLCPPGHHISEDGRDCISCKY

GQDYSTHWNLLFCLRCTRCDSEVELSPCTTTRNTVCQ (SEQ ID NO: 86).

[0313] 다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : GTTAGTAAGCTTGGCTCCAATCACCCGAC (SEQ ID NO: 155) 및 다음의 서열을 갖는 역방향 프라이머 : GGACCTCTTTTGTGTGGAGCCGCTCTTCGCTGG (SEQ ID NO: 159)를 사용하여 아미노산 1-16 에 대응하는 성숙된 cyno TR-2 의 영역을 증폭시키고, 다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : CAGCGAAGAGCGGCTCCACAACAAAAGAGGTCCAG (SEQ ID NO: 160) 및 다음의 서열을 갖는 역방향 프라이머 : GATTAGGGATCCTCAAGAGGCAGGAGTCCCTGG (SEQ ID NO: 146)를 사용하여 아미노산 17-154 에 대응하는 성숙된 인간 TR-2 의 영역을 증폭시킴으로써 cyno/인간 키메라 #2 을 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 PCR 을 수행하였다. cyno/인간 키메라 #2 에 대한 아미노산 서열은 다음과 같았다 : MVHATSPLLLLLLLSLALVAPGLSARKCSLTGKWTNDLGSNMTIGAVNSKGFTGTYTTAVTATSNEIKESPLHGTQNTINKRTQPTFGFTVNWKFSESTTVFTGQCFIDRNGKEVLKTMWLLRSSVNDIGDDWKATRVGINIFTRLRTQKEQLLASLAPITRQSLDPQRRAPQQRSSPTEGLCPPGHHIISEDGRDYISCKYGQDYSTHWNLLFCLRCTRCDSEVELSPCTTTRNTVCQCEEGTFREEDSPEMCRKCRGTGCPGMVKVDCTPWSIDIECVHKESGTHKSGEAPAVEETVTSSPGTPAS (SEQ ID NO: 87).

[0314] 다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : GTAAGCAAGCTTGGCTCTGATCACCCAACAAGA (SEQ ID NO: 145) 및 다음의 서열을 갖는 역방향 프라이머 : GGATCTCTTTTGTGTGGGCGCTCTCTGCTGGG (SEQ ID NO: 161)를 사용하여 아미노산 1-16 에 대응하는 성숙된 인간 TR-2 의 영역을 증폭시키고, 다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : CAGCAGAGAGCGGCCCCACAACAAAAGAGATCCAGC (SEQ ID NO: 162) 및 다음의 서열을 갖는 역방향 프라이머 : GTATGAGGGATCCTCACTGACACCCGTGTTCTGG (SEQ ID NO: 158)를 사용하여 아미노산 17-85 에 대응하는 성숙된 cyno TR-2 의 영역을 증폭시킴으로써 cyno/인간 키메라 #3 을 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 PCR 을 수행하였다. cyno/인간 키메라 #3 에 대한 아미노산 서열은 다음과 같았다 : MVHATSPLLLLLLLSLALVAPGLSARKCSLTGKWTNDLGSNMTIGAVNSKGFTGTYTTAVTATSNEIKESPLHGTQNTINKRTQPTFGFTVNWKFSESTTVFTGQCFIDRNGKEVLKTMWLLRSSVNDIGDDWKATRVGINIFTRLRTQKEQLLASLALITQQDLAPQRRAPQQRSSPTEGLCPPGHHIISDSRDCISCKYGQDYSTHWNDFLCLRCTKCDSEVEVSSCTTTRNTVCQ (SEQ ID NO: 88).

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

및 아미노산 67-75 로부터의 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 : CAGCGGCCGGAGGAGAGCCCTCAGAGGGATTGT (SEQ ID NO: 163) 및 다음의 서열을 갖는 역방향 프라이머 : GATTGAGGATCCCTAAGAGGCAGGAGTCCCTGG (SEQ ID NO: 164) 를 사용하여 아미노산 23-150 에 대응하는 성숙된 인간 TR-2 의 영역을 증폭시키고, 다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : TGAATGAAGCTTGGTTCCAGTAACAGCTAACCCA (SEQ ID NO: 165) 및 다음의 서열을 갖는 역방향 프라이머 : TCCCTCTGAGGGGCTCTCTCCGGCCGCTGTAG (SEQ ID NO: 166) 를 사용하여 아미노산 1-22 에 대응하는 성숙된 마우스 TR-2 의 영역을 증폭시킴으로써 인간/마우스 TR-2 #1 을 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 PCR 을 수행하였다. 인간/마우스 TR-2 #1 에 대한 아미노산 서열은 다음과 같았다 :
MVHATSPLLLLLLLSLALVAPGLSARKCSLTGKWTNDLGSNMTIGAVNSKGFTGTYTTAVTATSNEIKESPLHGTQNTINKRTQPTFGFTVNWKFSESTTV
FTGQCFIDRNGKEVLKTMWLLRSSVNDIGDDWKATRVGINIFTRLRTQKEQLLASLVPVTANPAHNRPAQLQRPEESPSEGLCPPGHHI SEDGRDCISCKY
QDYSTHWNDDLFLCLRCTRCDSEVELSPCTTTRNTVCQCEEGTFREEDSPEMCRKCRGTGCPRGMVKVGDCTPWSIDIECVHKESGTHKSGEAPAVEETVTSS
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 1-28 에 대응하는 성숙된 인간 TR-2 의 영역을 증폭시키고, 다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : CTAGCAGGCCAGTACCTGTCAGAAGACGGTAGAGATTGC (SEQ ID NO: 168) 및 다음의 서열을 갖는 역방향 프라이머 : GATTGAGGATCCCTAAGAGGCAGGAGTCCCTGG (SEQ ID NO: 164) 를 사용하여 아미노산 35-150 에 대응하는 성숙된 마우스 TR-2 의 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 #2 를 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 PCR 을 수행하였다. 인간/마우스 TR-2 #2 에 대한 아미노산 서열은 다음과 같았다 :
MVHATSPLLLLLLLSLALVAPGLSARKCSLTGKWTNDLGSNMTIGAVNSKGFTGTYTTAVTATSNEIKESPLHGTQNTINKRTQPTFGFTVNWKFSESTTV
FTGQCFIDRNGKEVLKTMWLLRSSVNDIGDDWKATRVGINIFTRLRTQKEQLLASLALITQQDLAPQQAAPQQRSSPSEGLCLAGQYLSHGDRDCISCKY
GQDYSTHWNDDLFLCLRCTRCDSEVELSPCTTTRNTVCQCEEGTFREEDSPEMCRKCRGTGCPRGMVKVGDCTPWSIDIECVHKESGTHKSGEAPAVEETVTSS
PGTPAS (SEQ ID NO: 91).

[0318] 다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : GTAAGCAAGCTTGGCTCTGATCACCCAACAAGA (SEQ ID NO: 145) 및 다음의 서열을 갖는 역방향 프라이머 : TGAATCCAGAGAATGGTTGGAGTGAGTGCTATAGTCCTGTC (SEQ ID NO: 171) 을 사용하여 아미노산 1-53 에 대응하는 성숙된 인간 TR-2 의 영역을 증폭시키고, 다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : TCCAACCATCTCTGATTATGCTTGCCTGACACCAGG (SEQ ID NO: 172) 및 다음의 서열을 갖는 역방향 프라이머 : GATTGAGGATCCCTAAGAGGCAGGAGTCCCTGG (SEQ ID NO: 173) 를 사용하여 아미노산 60-154 에 대응하는 성숙된 인간 TR-2 의 영역을 증폭시킴으로써 인간/마우스 TR-2 #3 을 제조하였다. 상기 프라이머에는 아미노산 54-59 에 대응하는 마우스 TR-2 를 코딩하는 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) 을 사용하여 인간 및 마우스 TR-2 단편의 중첩 PCR 을 수행하였다. 인간/마우스 TR-2 #3 에 대한 아미노산 서열은 다음과 같았다 :
MVHATSPLLLLLLLSLALVAPGLSARKCSLTGKWTNDLGSNMTIGAVNSKGFTGTYTTAVTATSNEIKESPLHGTQNTINKRTQPTFGFTVNWKFSESTTV
FTGQCFIDRNGKEVLKTMWLLRSSVNDIGDDWKATRVGINIFTRLRTQKEQLLASLALITQQDLAPQQAAPQQRSSPSEGLCPPGHHI SEDGRDCISCKY
GQDYSTHWNDDLFLCLRCTRCDSEVELSPCTTTRNTVCQCEEGTFREEDSPEMCRKCRGTGCPRGMVKVGDCTPWSIDIECVHKESGTHKSGEAPAVEETVTSS

PGTPAS (SEQ ID NO: 92).

[0319] 다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : GTAAGCAAGCTTGGCTCTGATCACCCAACAAGA (SEQ ID NO: 145) 및 다음의 서열을 갖는 역방향 프라이머 : TCGGGTTTCTACGACTTTATCTTCCTTACACCTGGTGCAGCGCAAG (SEQ ID NO: 174) 을 사용하여 아미노산 1-66 에 대응하는 성숙된 인간 TR-2 의 영역을 증폭시키고, 다음의 서열을 갖는 정방향 프라이머 : AAGGAAGATAAAGTCGTAGAAACCCGATGCACCACGACCAGAAACAC (SEQ ID NO: 175) 및 다음의 서열을 갖는 역방향 프라이머 : GATTGAGGATCCCTAAGAGGAGGAGTCCCTGG (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 : MVHATSPLLLLLLLSLALVAPGLSARKCSLTGKWTNDLGSNMTIGAVNSKGFTGTYYTAVTATSNEIKESPLHGTQNTINKRTQPTFGFTVNWKFSESTTVFTGQCFIDRNGKEVLKTMWLLRSSVNDIGDDWKATRVGINIFTRLRTQKEQLLASLALITQQDLAPQQRAPQQRSSPSEGLCPPGHHISEDGRDCISKYGGDYSTHSNHSLSCLRCTRCDSGEVELSPCTTTRNTVCQCEEGTFREEDSPEMCRKCRCTGCPRGVMKVGDCPTWSDIECVHKESGTHKSGEAPAVEETVTS SPGTPAS (SEQ ID NO: 93).

[0320] 통기형 T75 조직 배양 플라스크에서 인간 293T 부착성 세포(ATCC 제 CRL-11268™ 호)를 일시적으로 형질감염시킴으로써 아비딘 융합 단백질의 발현을 수행하였다. 37 °C 에서 5 % CO₂ 와 함께 10 % 투석된 FBS 및 1x 펜-스텝-글루타민(pen-step-glutamine)을 포함하는 DMEM 에서 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 °C 에서 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 튜브 (Falcon)로 이전시켰다. 이 튜브를 4 °C 에서 10 분 동안 2000 x g 로 원심분리하여 세포와 그 잔해물을 제거한 후, 이를 깨끗한 50 ml 튜브로 이전시켰다. 동일한 프로토콜에 따라, 형질감염된 DNA 가 없는 대조용 플라스크를 또한 제조하여 결합 실험에 대한 음성 대조용 조절 배지를 수득하였다.

[0321] 정량적 FACS-기반 분석법을 이용하여 각 N-아비딘-TR-2 융합 단백질의 농도를 측정하였다. 6.7 µm 비오틴 폴리스티렌 비드 (Spherotech, Inc.) 상에 아비딘 융합 단백질이 포획되었다. 융합 단백질별로, 다음과 같은 2 종의 시료를 준비하였다 : 5 µl (대략 3.5 x 10⁵)의 비드 현탁액 플러스 20 µl 의 1 x 조절 배지, 및 5 µl 의 비드 현탁액 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 튜브를 호일로 덮어서 실온에서 45 분 동안 방치하여 반응이 진행되도록 하였다. 배양 후, 원심분리시키고 BPBS 로 세척함으로써, 이 비드를 재차 수거하고, 분석용으로 0.5 ml 의 BPBS 중에 현탁시켰다. FACSscan (Becton Dickinson Bioscience) 을 사용하여 FITC 형광도를 검출하였다. 재조합 아비딘으로 유도된 표준 곡선을 이용하여 신호를 단백질 질량으로 변환시켰다.

- [0322] 각각의 인간 TR-2 절단형태, 인간 TR-2 및 사이노몰구스 원숭이로부터 유래된 TR-2 에 대한 2 종의 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 ng 의 1 종의 N-아비딘 TR-2 용합 단백질과 함께 로딩하고, 성장 배지를 사용하여 용적을 조정하였다. 이 비드를 0.2 ml 의 BPBS 중에서 1 μ g 의 FITC-결합된 인간 항-TR-2 모노클로날 항체와 혼합하였다. 실온에서 1 시간 동안 배양한 후, 3 ml 의 BPBS 를 첨가하고, 750 x g 에서 5 분 동안 원심분리하여 항체-비드 복합체를 수거하였다. 펠릿을 3 ml 의 BPBS 중에서 세척하였다. 아비딘-비드 복합체에 결합된 항체를 FACS 분석에 의해 검출하였다. 각 시료별로 평균 형광 강도를 기록하였다. TR-2 가 결합된 조절 배지에 대한 상기 항체의 결합을 음성 대조군 ("Neg CM") 으로 사용하였다. 그 결과가 도 24 에 제시되어 있다.
- [0323] 두 항체의 결합 패턴에 대한 관찰 결과는 유사하게 나타났다. 양성 대조군인, 인간 TR-2 이, 7349 의 평균 형광 강도로, 가장 강력한 결합이 관찰되었다. 절단형 TR-2-2 로의 항체 결합은 (형광 강도 측정시) 6561-6693 으로, 절단형 TR-2-3 및 TR-2-5 로의 항체 결합은 3158-3866 으로, 절단형 TR-2-6 으로 항체 결합은 1959-2202 로, 그리고 절단형 TR-2-1 로의 항체 결합은 662-759 로 관찰되었다. 사이노몰구스 원숭이로부터의 전장 TR-2 로의 항체 결합은 (형광 강도 측정시) 666-764 이었다. 결합 수치가 실험에 대한 배경 수치와 유사하게 나타났다는 사실로 판단하였을 때, 항체는 마우스 TR-2 나 랫트 TR-2 에, 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-2-1 은 아미노산 43 이후 TR-2 의 C-말단 절단형태이고, TR-2-2, TR-2-3, TR-2-5 및 TR-2-6 은 모두 적어도 아미노산 16-85 를 포함한다. 아미노산 1-85 로부터의 전 영역이 존재하는 경우, 결합이 일어났다 (TR-2-2에 대한 결과 참조). 아미노산 86-126 의 부가는 결합을 대략 2 배 정도 (TR-2-2 내지 TR-2-3 에 대한 결과 대비) 감소시켰다. TR-2-2 에서 TR-2 의 N-말단부로부터 아미노산 1-15 의 부재는 결합을 대략 2 배 정도 (TR-2-2 내지 TR-2-5 에 대한 결과 대비) 감소시켰다. 아미노산 1-15 의 부재와 동시에 아미노산 86-126 의 부가는 결합을 대략 3 배 정도 (TR-2-2 내지 TR-2-6 에 대한 결과 대비) 감소시켰다. 잔기 44-85 의 제거 (TR-2-1)는 TR-2-2 에서 관찰된 것의 약 11 % 로 결합을 저하시켰다. 이러한 결과들은, 아미노산 1-15 의 영역 (SEQ ID NO: 94 ; ALITQQDLAPQQRAA) 및 아미노산 44-85 의 영역 (SEQ ID NO: 95 ; CKYGQDYSTHWNLLFLCLRCTRCDSGVELSPCTTTRNTVCQ) 에서 하나 또는 그 이상의 잔기가 이들 두 인간 항-TR-2 항체와 인간 TR-2 의 결합에 중요함을 시사한다.
- [0325] 각각의 cyno TR-2 절단형태, 인간/cyno 키메라 및 특정 마우스 TR-2 도메인을 포함한 인간 TR-2 에 대한 인간 항-TR-2 항체의 결합에 대해서도 또한 평가를 실시하였다. 항-TR-2 항체는 전장 인간 TR-2 에 강력하게 결합하였다 (형광 강도 ("FI") 5681). cyno TR-2 의 전장 장형 변형체로의 항-TR-2 항체의 결합은 전장 인간 TR-2 에 대한 결합에서 약 5 배 감소되었다 (FI 1573). cyno TR-2 의 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). 4 종의 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-2 로의 항체 결합은 5681 로 관찰된 반면, 전장 cyno TR-2 로의 항체 결합은 1573 (장형) 및 209 (단형) 로 나타났다.
- [0327] cyno/인간 키메라 #1 에 대한 항체 결합은 절단형 TR-2-5 에 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 ; ALITQQDLAPQQRAAPQQKRSSPSEGLCPPGHHISEDGRDCISCKYGQDYSTHWNDLLFCLRCTRCDSGEVELSPCTTTRNTVCQ) 에서 하나 또는 그 이상의 아미노산이 에피토프 결합에 관여한다. 유사하게, 아미노산 1-85 의 영역 내에서 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 1 에서 사용된 면역화 스케줄을 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 코딩하는 뉴클레오타이드 서열 (SEQ ID NO: 1) 및 경쇄 가변 영역을 코딩하는 뉴클레오타이드 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 코딩하는 뉴클레오타이드 서열 (SEQ ID NO: 3) 및 경쇄 가변 영역을 코딩하는 뉴클레오타이드 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 코딩하는 뉴클레오타이드 서열 (SEQ ID NO: 5) 및 경쇄 가변 영역을 코딩하는 뉴클레오타이드 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 코딩하는 뉴클레오타이드 서열 (SEQ ID NO: 7) 및 경쇄 가변 영역을 코딩하는 뉴클레오타이드 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 코딩하는 뉴클레오타이드 서열 (SEQ ID NO: 9) 및 경쇄 가변 영역을 코딩하는 뉴클레오타이드 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 코딩하는 뉴클레오타이드 서열 (SEQ ID NO: 11) 및 경쇄 가변 영역을 코딩하는 뉴클레오타이드 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 코딩하는 뉴클레오타이드 서열 (SEQ ID NO: 13) 및 경쇄 가변 영역을 코딩하는 뉴클레오타이드 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 5 에 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 6 에 기술된 작업에 따라서, 에피토프 맵핑(mapping)에 사용된 13 종의 인간 N-아비딘-TR-2 절단형태를 도식적으로 나타내는 도면이다.
- [0044] 도 24 는 실시예 6 에 기술된 작업에 따라서, N-아비딘-TR-2 절단형태에 특정 인간 항-TR-2 항체가 결합하는 것을 나타내는 막대 그래프이다.
- [0045] 도 25 는 실시예 6 에 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 6 에 기술된 작업에 따라서, 인간 TR-2, cyno TR-2 (단형) 및 마우스 TR-2 서열의 배열을 나타내는 도면이다.
- [0047] 도 27 은 실시예 6 에 기술된 작업에 따라서, N-아비딘-TR-2 절단형태, 키메라 및 도메인 대체물에 특정 인간 항-TR-2 항체가 결합하는 것을 나타내는 막대 그래프이다.

그룹 번호#	면역화 방법	스트레인	마우스 번호#	1차 주사 면역	1차 추가 면역	2차 추가 면역	3차 추가 면역	체혈	4차 추가 면역	5차 추가 면역	체혈	6차 추가 면역	7차 추가 면역	8차 추가 면역	9차 추가 면역	용량
1	죽지 않음	XMG2	7	10 ug /mouse Titermax Gold 0일	10 ug /mouse Alum Gel 5일	10 ug /mouse Alum Gel 11일	10 ug /mouse Alum Gel 14일	18일	10 ug /mouse Alum Gel 18일	10 ug /mouse Titermax Gold 24일	28일	10 ug /mouse Alum Gel 28일	10 ug /mouse Alum Gel 34일	10 ug /mouse Alum Gel 42일	10 ug /mouse D-PBS 46일	46일

그룹 번호#	면역화 방법	스트레인	마우스 번호#	1차 주사 면역	1차 추가 면역	2차 추가 면역	3차 추가 면역	체혈	4차 추가 면역	5차 추가 면역	체혈	6차 추가 면역	7차 추가 면역	용량
2	죽지 않음	3C-1	8	10 ug /mouse Titermax Gold 0일	10 ug /mouse Alum Gel 3일	10 ug /mouse Alum Gel 7일	10 ug /mouse Alum Gel 10일	14일	10 ug /mouse Alum Gel 14일	10 ug /mouse Titermax Gold 17일	23일	10 ug /mouse Alum Gel 24일	10 ug /mouse D-PBS 27일	31일

그룹 번호#	면역화 방법	스트레인	마우스 번호#	1차 주사 면역	1차 추가 면역	2차 추가 면역	3차 추가 면역	체혈	4차 추가 면역	5차 추가 면역	체혈	6차 추가 면역	7차 추가 면역	용량
3	죽지 않음	XMG2	8	10 ug /mouse Titermax Gold 0일	10 ug /mouse Alum Gel 5일	10 ug /mouse Alum Gel 8일	10 ug /mouse Alum Gel 15일	21일	10 ug /mouse Alum Gel 21일	10 ug /mouse Alum Gel 26일	30일	10 ug /mouse Alum Gel 30일	10 ug /mouse D-PBS 33일	37일

그룹 번호#	면역화 방법	스트레인	마우스 번호#	1차 주사 면역	1차 추가 면역	2차 추가 면역	체혈	3차 추가 면역	4차 추가 면역	체혈	5차 추가 면역	용량
4	B/P	XMG2	10	10 ug /mouse CFA 0일	10 ug /mouse IFA 14일	10 ug /mouse IFA 28일	37일	10 ug /mouse IFA 42일	10 ug /mouse IFA 58일	54일	10 ug /mouse D-PBS 72일	76일

그룹 번호#	면역화 방법	스트레인	마우스 번호#	1차 주사 면역	1차 추가 면역	2차 추가 면역	체혈	3차 추가 면역	4차 추가 면역	체혈	5차 추가 면역	용량
5	B/P	XMG2	5	10 ug /mouse CFA 0일	10 ug /mouse IFA 14일	10 ug /mouse IFA 28일	37일	10 ug /mouse IFA 42일	10 ug /mouse IFA 56일	54일	10 ug /mouse D-PBS 72일	76일

Titermax Gold : 타이터맥스 골드
Alum Gel : 평판 겔
mouse : 마우스

도면

도면1

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	60	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

중쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열:

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC
AGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCACCAAGTTATGATAT
CAACTGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGG
ATGAACCCTAACAGTGATAACACAGGCTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAG
AGTCAACCATGACCAGGAACACCTCCATAAGCACAGCCTACATGGAGTTGA
GCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATGGAAT
CACTATGGTTCGGGGAGTCATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGT
CACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 1)

중쇄 가변 영역의 단백질 서열:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKKASGYTFTSYDINWVRQATGQGLEWMGW
MNPNSDNTGYAQKFQGRVTMTRNTSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCARWNH
YGSGSHFDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 2)

경쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
AGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCATTTATTTAAA
TTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTG
CATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATTAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATATTGC
AACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAAAACCCCGCTCACTTTCGGCGGAG
GGACCAAGGTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 35)

경쇄 가변 영역의 단백질 서열:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSL
QSGVPLRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDATYYCQQSYKTPLTFGGGTKEIK
(SEQ ID NO: 36)

도면4

항체 B

중쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGAC
CCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTCA
CTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTG
GGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGT
CGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCT
GAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTATTGTGCGAGAGATG
ACAGCAGTGGCTGGGGTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAATCCTGGTCACC
GTCTCCTCA (SEQ ID NO: 3)

중쇄 가변 영역의 단백질 서열:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGHYWSWIRQHPGKGLEWIGYI
YYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDSSGW
GFDYWGQGILVTVSS (SEQ ID NO: 4)

경쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTTGGAGAC
AGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCCTTAGAAATGATTTAGG
CTGGTTTTCAGCAGAAACCAGGGAAAGTCACTAAGCGCCTGATCTATGCTG
CATCCAGTTTGCAAAGAGGGGTCCCATCAAGGTTGAGCGGCAGTGGATCT
GGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGC
AACTTATTACTGTCTACAGCATTATAGTTTCCCGTGGACGTTTCGGCCAAGG
GACCAAGGTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 37)

경쇄 가변 영역의 단백질 서열:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGLRNDLGWFQQKPGKVTKRLIYAASS
LQRGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQHYSFPWTFGQGTKVEIK
(SEQ ID NO: 38)

도면5

항체 C

중쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGAC
CCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTCA
CTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTG
GGTACATCTATTACAGTGGGAGCGCCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGT
CGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCT
GAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATG
ACAGCAGTGGCTGGGGTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAATCCTGGTCACC
GTCTCCTCA (SEQ ID NO: 5)

중쇄 가변 영역의 단백질 서열:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGHYWSWIRQHPGKGLEWIGYI
YYSGSAYYNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDDSSGW
GFDYWGQGILVTVSS (SEQ ID NO: 6)

경쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTTGGAGAC
AGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCCTTAGAAATGATTTAGG
CTGGTTTCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTG
CATCCAGTTTGCAAAGAGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGGCAGTGGATCT
GGGACAGAATTCACTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTAC
AACTTATTTCTGTCTACAGCATAATAGTTTCCCGTGGACGTTTCGGCCAAGG
GACCAAGGTGGAAATCAAA (SEQ ID NO: 39)

경쇄 가변 영역의 단백질 서열:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGLRNDLGWFQKPGKAPKRLIYAASS
LQRGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFTTYFCLQHNSFPWTFGQGTKVEIK
(SEQ ID NO: 40)

도면6

항체 D

중쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGAC
CCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTCA
CTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTG
GGTACATCTATTACAGTGGGAGCGCCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGT
CGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCT
GAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATG
ACAGCAGTGGCTGGGGTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAATCCTGGTCACC
GTCTCCTCA (SEQ ID NO: 7)

중쇄 가변 영역의 단백질 서열:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGHYWSWIRQHPGKGLEWIGYI
YYSGSAYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDSSGW
GFDYWGQGILVTVSS (SEQ ID NO: 8)

경쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTTGGAGAC
AGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGCCTTAGAAATGATTTAGG
CTGGTTTCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTG
CATCCAGTTTGCAAAGAGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCT
GGGACAGAATTCACTCTACAATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTAC
AACTTATTTCTGTCTACAGCATAATAGTTTCCCGTGGACGTTTCGGCCAAGG
GACCAAGGTGGAAATCAAA (SEQ ID NO: 41)

경쇄 가변 영역의 단백질 서열:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGLRNDLGWFQQKPGKAPKRLIYAASS
LQRGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFTTYFCLQHNSFPWTFGQGTKVEIK
(SEQ ID NO: 42)

도면7

항체 E

중쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열:

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTC
CCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTGACTACTACAT
GAACTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGGTTTCACACA
TTAGTAGTAGTGGTAGTATCTTAGACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGA
TTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAA
CAGCCTGAGAGTCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATGGGG
CTGCAGCTGGTACGGATGCTTTTGATCTCTGGGGCCAAGGGACAATGGTC
ACCGTCTCTTCA (SEQ ID NO: 9)

중쇄 가변 영역의 단백질 서열:

QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMNWIRQAPGKGLEWVSHIS
SSGSILDYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRVEDTAVYYCARDGAAAG
TDAFDLWGQGMVTVSS (SEQ ID NO: 10)

경쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
AGAGTCACCATCACTTGCCGGTCAAGTCAGAGCATTAGTAACTATATAAA
TTGGTATCAACAGAGACCAGGGAAAGCCCCGAACCTCCTGATCCATGATG
TATCCAGTTTCCAAAGTGCGGTCCCATCAAGGTTCAAGTCGCAGTGGATCTG
GGACAGTTTTCCTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAA
CTTACTTCTGTCAACAGACTTACATTACCCCATTCCTTTTCGGCCCTGGGA
CCAAAGTGGATATCAAA (SEQ ID NO: 43)

경쇄 가변 영역의 단백질 서열:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSSISNYINWYQQRPGKAPNLLIHDVSSF
QSAVPSRFSRSGSGTVFTLTISLQPEDFATYFCQQTYYTTPFTFGPGTKVDIK
(SEQ ID NO: 44)

도면8

항체 F

중쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열:

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTC
CCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTTACTATGGCAT
ACACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTA
TATGGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGA
TTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAA
CAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGGAGGT
ATAGCAGCTCGTCCTGGTGGTACTTCGATCTCTGGGGCCGTGGCACCCCTGG
TCACTGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 11)

중쇄 가변 영역의 단백질 서열:

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSYYGIHWVRQAPGKGLEWVAVI
WYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRYS
SSSWWYFDLWGRGTLTVSS (SEQ ID NO: 12)

경쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
AGAGTCACCATCACTTGCCGGGCGAGTCAGGGCATTAGCAATTATTTAGC
CTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCTCCTGATCTATGCTG
CATCCACTTTGCAATCAGGGGTCCCATCTCGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTG
GGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCA
ACTTATTACTGTCAAAAGTATAACAGTGCCCCGCTCACTTTCGGCGGAGG
GACCAAGGTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 45)

경쇄 가변 영역의 단백질 서열:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLAWYQQKPGKVPKLLIYAAS
T LQSGVPSRFS GSGSGTDFLTISLQPEDVATYYCQKYN SAPLTFGGGTKVEIK
(SEQ ID NO: 46)

도면9

항체 G

중쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열:

CAGGTGCAGGCTGAGCAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGAC
CCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTAATTACTACTG
GAGCTGGATCCGGCAGCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTAT
ATCTATTACAGTGGGAGCACCAAGTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGT
CACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTAACCT
CTGTGACCACTGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGACTCCCCT
CGTGGATTTAGTGGCTACGAGGCTTTTGACTCCTGGGGCCAGGGAACCT
GGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 13)

중쇄 가변 영역의 단백질 서열:

QVQAEQSGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISNYYSWIRQPPGKGLEWIGYIYY
SGSTKYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLTSTTTADTAVYYCARDSPRGFSGY
EAFDSWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 14)

경쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열:

GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAG
AGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTATACAGGTCCAA
CAATAAGATCTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTA
AGCTGCTCATTTACTGGGCATCGACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGA
TTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCT
GCTGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAATATTATAGTACTCC
ATTCATTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA (SEQ ID NO: 47)

경쇄 가변 영역의 단백질 서열:

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYRSNNKIYLAWYQQKPGQPPKLL
IYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLLAEDVAVYYCQQYYSTPFTFGPG
TKVDIK (SEQ ID NO: 48)

도면10

항체 H

중쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGAC
CCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGATAATTA
CTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTG
GGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGT
CGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCT
GAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGGAG
TTAACTGGAACCTTCTTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACCG
TCTCTTCA (SEQ ID NO: 15)

중쇄 가변 영역의 단백질 서열:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSDNYYWSWIRQHPGKGLEWIGYI
YYSGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGVNWNF
LFDIWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO: 16)

경쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열:

GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAG
CCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCGTCGTAATGGA
TACAACTATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAAC
CCTGATCTATTTGGGTTCTAATCGGGCCTCCGGGGTCCCAGACAGGTTTCA
TGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGG
CTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGCTCTACAACTCCGCTCA
CTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 49)

경쇄 가변 영역의 단백질 서열:

DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLRRNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIY
LGSNRASGVPDRFSGSGSTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTPLTFGGG
TEVEIK' (SEQ ID NO: 50)

도면11

항체 I

중쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열:

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTC
CCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTGACTACTACAT
GAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATACA
TTAGTAGAAGTGGTAGTACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGA
TTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGAA
CAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATCTTTAG
GCGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
(SEQ ID NO: 17)

중쇄 가변 영역의 단백질 서열:

QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYIS
RSGSTIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSLGGMD
VWGQGTITVTVSS (SEQ ID NO: 18)

경쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열:

GACATCGTGATGACCCAGTTTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAG
AGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTACACAGCTCCAA
CAATAAGAACTACTTAACTTGGTACCAGCTGAAACCAGGACAGCCTCCTA
AGTTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGAT
TCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCACCAATATTATAGTACTCCG
TCCAGTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 51)

경쇄 가변 영역의 단백질 서열:

DIVMTQFPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLHSSNNKNYLTWYQLKPGQPPKLL
IYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFLTISLQAEDVAVYYCHQYYSTPSSFGQ
GTKLEIK (SEQ ID NO: 52)

도면12

항체 J

중쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열:

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTC
CCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAATAACTATGGCAT
GCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTA
TATGGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGA
TTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAA
CAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGATAGGA
CCGTATATAGCAACTCGTCACCCTTTTACTACTACTACTACGGTATGGACG
TCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 19)

중쇄 가변 영역의 단백질 서열:

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFNNGMHWVRQAPGKGLEWVAV
IWYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRT
VYSNSSPFYYYYYGM DVWGQGT TTVTVSS (SEQ ID NO: 20)

경쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTTGGAGAC
AGAGTCACCATCACTTGCCGGACAAGTCAGAGCATTAGCACCTATTTAAA
TTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTCTGCTA
CATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCA
ACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCGCTCACTTTCGGCGGAGG
GACCAAGGTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 53)

경쇄 가변 영역의 단백질 서열:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRTSQSISTYLNWYQQKPKAPKLLISATSSL
QSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKVEIK
(SEQ ID NO: 54)

도면13

항체 K

중쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열:

CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTC
CCTGAGACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTACCTATGGCAT
GCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTA
TATGGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGA
TTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAA
CAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTATTGTGCGAGAGATAGGA
CCGTATATAGCAGCTCGTCACCTTTTACTACTACTACTACGGTATGGACG
TCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 21)

중쇄 가변 영역의 단백질 서열:

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTYGMHWVRQAPGKGLEWVAVI
WYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRTV
YSSSPFYYYYYGMDVWGQGT TVTVSS (SEQ ID NO: 22)

경쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
AGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAA
TTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTCTGCTA
CATCCAGTTTTTCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCA
GCTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCGCTCACTTTCGGCGGAGG
GACCAAGGTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 55)

경쇄 가변 영역의 단백질 서열:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLISATSSF
QSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFAAYYCQSYSTPLTFGGGTKVEIK
(SEQ ID NO: 56)

도면14

항체 L

중쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열:

CAGGTGCAGCTACAGCAGTGGGGCGCACGACTGTTGAAGCCTTCGGAGAC
CCTGTCCCTCACCTGCGCTGTCTATGGTGGGTCCTTCAGTGGTTACTACTG
GAGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATTGGGGAA
ATCAATCATAGTGGAAGCACCAACTACAACCCGTCCTCAAGAGTCGAGT
CACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGGT
CTGTGACCGCCGCGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGGGGAAGC
AGTGGCTACTGGTACTTCGATCTCTGGGGCCGTGGCACCCCTGGTCACTGTC
TCCTCA (SEQ ID NO: 23)

중쇄 가변 영역의 단백질 서열:

QVQLQQWGARLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEIN
HSGSTNYPNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLRSVTAADTAVYYCARGGSSGYW
YFDLWGRGTLTVSS (SEQ ID NO: 24)

경쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열:

GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAG
AGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTTACACAGCTCCAA
CAATAAGAATTATTTAGTTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTA
AGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGAT
TCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAATATTATAGTACTCCT
CTCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 57)

경쇄 가변 영역의 단백질 서열:

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLHSSNNKNYLVWYQQKPGQPPKL
LIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPLTFG
GGTKVEIK (SEQ ID NO: 58)

도면15

항체 M

중쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열:

GAGGTGCAGGTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGT
CCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATAGCA
TGAAC TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCC
ATTAGTAGTAGTAGTAGTTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCG
ATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATGA
ACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGGGGGGGC
AGCAGCTGGTACGGGGACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGT
CACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 25)

중쇄 가변 영역의 단백질 서열:

EVQVVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSIS
SSSSYIYYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGSSWY
GDWFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 26)

경쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
AGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGT
CTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTG
CATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGC
AACTTACTATTGTCAGCAGGCTAACAGTTTCCCTTTCACTTTCGGCGGAGG
GACCAAGGTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 59)

경쇄 가변 영역의 단백질 서열:

DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLVWYQQKPGKAPKLLIYAASS
LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPFTFGGGTKVEIK
(SEQ ID NO: 60)

도면16

항체 N

중쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열:

CAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAG
 ACTCTCCTGTGCAGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTG
 GGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATGGT
 ATGATGGAAGAAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTCACC
 ATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCT
 GAGAGCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGAAAGTGGGATATT
 GTACTAATGGTGTATGCTCCTACTACTACTACGGTATGGACGCTCTGGGGCC
 AAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 27)

중쇄 가변 영역의 단백질 서열:

QLVESGGGVVQGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWY
 DGRNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREVGYCT
 NGVCSYYYYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 28)

경쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCACTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
 AGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGCATTAGCAATTATTTAGC
 CTGGTTTCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGTCCCTGATCTATGCTG
 CATCCAGTTTGC AAAGTGGGGTCCCATCAAAATTCAGCGGCAGTGGATCT
 GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGC
 AACTTATTACTGCCAACAGTATAATAGTTACCCTCTCACTTTTCGGCGGAGG
 GACCAAGGTGGAGATCAAA (SEQ ID NO: 61)

경쇄 가변 영역의 단백질 서열:

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLAWFQQKPGKAPKSLIYAASSL
 QSGVPSKFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYN SYPLTFGGGTKEIK
 (SEQ ID NO: 62)

도면17

항체 0

중쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGAC
CCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGATTA
CTTCTGGAGCTGGATCCGCCAGCTCCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGCATTG
GGCACATCCATAACAGTGGGACCACCTACTACAATCCGTCCCTCAAGAGT
CGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAAGCAGTTCTCCCTGAGGCT
GAGTTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAGAGATC
GAGGGGGTGACTACTACTATGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACG
GTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 29)

중쇄 가변 영역의 아미노산 서열:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGDYFWSWIRQLPGKGLECIGHIH
NSGTTYYNPSLKSRTISVDTSKKQFSLRLSSVTAADTAVYYCARDRGDDYY
YGMVDVWGQGTITVTVSS (SEQ ID NO: 30)

경쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열:

GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAA
AGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGGGTATTAGTAGAAGCTACTT
AGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGCCTCCTCATCTATG
GTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGG
TCTGGG
ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGT
GTATTACTGTCAACAATTTGGTAGTTACCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGA
CCAAGGTGGAAATCAAA (SEQ ID NO: 63)

경쇄 가변 영역의 아미노산 서열:

EIVLTQSPGTLISLSPGERATLSCRASQGISRSYLAWYQQKPGQAPSLLIYGASS
RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQFGSSPWTFGQGTKVEIK
(SEQ ID NO: 64)

도면18

항체 P

중쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열:

CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGAC
CCTGTCCCTCACCTGCAGTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTA
CTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTG
GGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTACTGCAACCCGTCCCTCAAGAGT
CGAGTTACCATATCAGTCGACACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCT
GAGCTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGACA
ATGGTTCGGGGAGTTATGACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAATCCTG
GTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 31)

중쇄 가변 영역의 아미노산 서열:

QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCSVSGSISGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYI
YYSGSTYCNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDNGSGSY
DWFDPWGQGILVTVSS (SEQ ID NO: 32)

경쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열:

GACATTCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
AGAGTCACCATCACTTGTGCGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGC
CTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCAAAGTTCCTGATCTTTGTTG
CATCCAGTTTCCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCT
GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGC
AACTTACTATTGTCAACAGGCTAACAGTTTCCCTCGGACGTTTCGGCCAAGG
GACCAAGGTGGAAATCAAA (SEQ ID NO: 65)

경쇄 가변 영역의 아미노산 서열:

DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKFLIFVASS
FQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSFPRTFGQGTKVEIK
(SEQ ID NO: 66)

도면19

항체 Q

중쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열:

CAGGTGCAGATGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGAC
CCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGATTA
CTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGAACCCTGGAGTGGATTG
GGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGT
CGAGT
TACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCT
CTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGACAATGGT
TCGGGGAGTTATGACTGGTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCAC
CGTCTCCTCA (SEQ ID NO: 33)

중쇄 가변 영역의 아미노산 서열:

QVQMQUESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGDYYWSWIRQHPGKNLEWIGYI
YYSGSTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDNGSGS
YDWFDPWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 34)

경쇄 가변 영역의 뉴클레오타이드 서열:

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTTGGAGAC
AGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGC
CTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGTTCCTGATCTTTGTTG
CATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCT
GGG
ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACT
TACTATTGTCAACAGGCTAACAGTTTCCCTCGGACGTTTCGGCCAAGGGAC
CAAGGTGGAAATCAAA (SEQ ID NO: 67)

경쇄 가변 영역의 아미노산 서열:

DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKFLIFVASS
LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSFPRTFGQGTKVEIK
(SEQ ID NO: 68)

항 제	V	D	J	Seq. ID No	FR1	CDR1	FR2
A	VH1-8	GermLine D3-10	JH4B	177	QVQLVQSGAEVKKPKASVKYSCKAS	GYFTFSYDIN	WVROAKTQKGLEWNG
B	VH4-31	GermLine D6-19	JH4B	178	QVQLQESGPGIIVPSPQTLISLTCTVS	GGSIISGGYYMS	WVROHPKKGLEWIG
C	"	"	"	4	-----H-----	-----H-----	-----
D	"	"	"	6	-----R-----	-----R-----	-----
E	VH3-11	GermLine D6-13	JH3B	179	QVQLVESGGGLVHPGGSIRLSCAAS	GFTPSDYMS	WVROAPKKGLEWVS
F	VH3-33	GermLine D6-6	JH2	180	QVQLVESGGGVVQPKRSIRLSCAAS	-----N	WVROAPKKGLEWVA
G	VH4-59	GermLine D5-12	JH4B	181	QVQLQESGPGIIVPSPQTLISLTCTVS	-----Y--I-	WVROHPKKGLEWIG
H	VH4-31	GermLine D1-7	JH3B	182	-----AAQ	-----N-----	WVROHPKKGLEWIG
I	VH3-11	GermLine - NA -	JH6B	183	QVQLVESGGGLVHPGGSIRLSCAAS	-----DN-----	WVROAPKKGLEWVS
J	VH3-33	GermLine D6-6	JH6B	184	QVQLVESGGGVVQPKRSIRLSCAAS	GFTPSDYMS	WVROAPKKGLEWVS
K	"	"	"	20	-----NN-----	-----NN-----	-----
L	VH4-34	GermLine D6-19	JH2	22	QVQLQWQAGILPKPSETISLTCAVY	-----T-----	WVROHPKKGLEWIG
M	VH3-21	GermLine D6-13	JH5B	185	EVQLVESGGGLVHPGGSIRLSCAAS	GGSPFGYYMS	WVROAPKKGLEWVS
N	VH3-33	GermLine D2-8	JH6B	186	QVQLVESGGGVVQPKRSIRLSCAAS	GFTPSYSMN	WVROAPKKGLEWVS
O	VH4-31	GermLine - NA -	JH6B	187	QVQLQESGPGIIVPSPQTLISLTCTVS	-----V-----	WVROHPKKGLEWVA
P	VH4-31	GermLine D3-10	JH5B	188	QVQLQESGPGIIVPSPQTLISLTCTVS	GGSIISGGYYMS	WVROHPKKGLEWIG
Q	"	"	"	189	QVQLQESGPGIIVPSPQTLISLTCTVS	-----D--F--	WVROHPKKGLEWIG
				32	-----S--	GGSIISGGYYMS	WVROHPKKGLEWIG
				34	-----M-----	-----D-----	-----N-----

.GermLine : 생식계열

도면20B

CDR2	FR3	CDR3	FR4
WMNPNSGNTGYAQKFGQ	RVTMTNNTSISTAYNELSSLRSDTAIVYCAR	###YGSGS#FDY	WGQGTIVTVSSA
-----D-----	-----H-----	WNH-----H----	
YIYSGSTYNPSLKS	RVTISVDTSKNQPSIKLSVTAADTAIVYCAR	##SSG#FDY	WGQGTIVTVSSA
-----A-----	-----G-----	DD---G---	-----I-----
YISSSGSTIYYADSVKG	-----V-----	DD---G---	-----I-----
H-----ILD-----	RFTISRDNKNSLYLQWNSLRADTAIVYCAR	##AAG#AFD1	WGQGTIVTVSSA
VIMYDGSNKYADSVKG	RFTISRDNKNTLYLQWNSLRADTAIVYCAR	DGA--TD--L	WGQGTIVTVSSA
YIYSGSTYNPSLKS	RVTISVDTSKNQPSIKLSVTAADTAIVYCAR	##YSS#MYFDL	WGQGTIVTVSSA
-----K-----	-----T-----T-----	GR---SW-----	WGQGTIVTVSSA
YIYSGSTYNPSLKS	RVTISVDTSKNQPSIKLSVTAADTAIVYCAR	###GYSY#FDY	WGQGTIVTVSSA
YIYSGSTIYYADSVKG	RFTISRDNKNSLYLQWNSLRADTAIVYCAR	DSPR-F---EA--S	WGQGTIVTVSSA
YIYSGSTIYYADSVKG	-----R-----	##NMN#FDI	WGQGTIVTVSSA
VIMYDGSNKYADSVKG	RFTISRDNKNTLYLQWNSLRADTAIVYCAR	GV---FL---	WGQGTIVTVSSA
-----R-----	-----R-----	##GMDV	WGQGTIVTVSSA
EINHSNSTNPNPSLKS	RVTISVDTSKNQPSIKLSVTAADTAIVYCAR	SLG-----	WGQGTIVTVSSA
SHSSSSYIYYADSVKG	-----R-----	###YSS##YIYYGMDV	WGQGTIVTVSSA
VIMYDGSNKYADSVKG	RFTISRDNKNSLYLQWNSLRADTAIVYCAR	DRTV--N--SPF-----	WGQGTIVTVSSA
YIYSGSTYNPSLKS	RVTISVDTSKNQPSIKLSVTAADTAIVYCAR	##SSGYWFDL	WGQGTIVTVSSA
H-HN--T-----	-----X-----R-----	G3-----GD-----	WGQGTIVTVSSA
YIYSGSTYNPSLKS	RVTISVDTSKNQPSIKLSVTAADTAIVYCAR	##GCTNGVC#YIYYGMDV	WGQGTIVTVSSA
-----C-----	-----X-----R-----	EV-----S-----	WGQGTIVTVSSA
		####YIYGMDV	WGQGTIVTVSSA
		DRGSD-----	WGQGTIVTVSSA
		##GSGSY#FDP	WGQGTIVTVSSA
		DN-----D-----	-----I-----
		DN-----D-----	

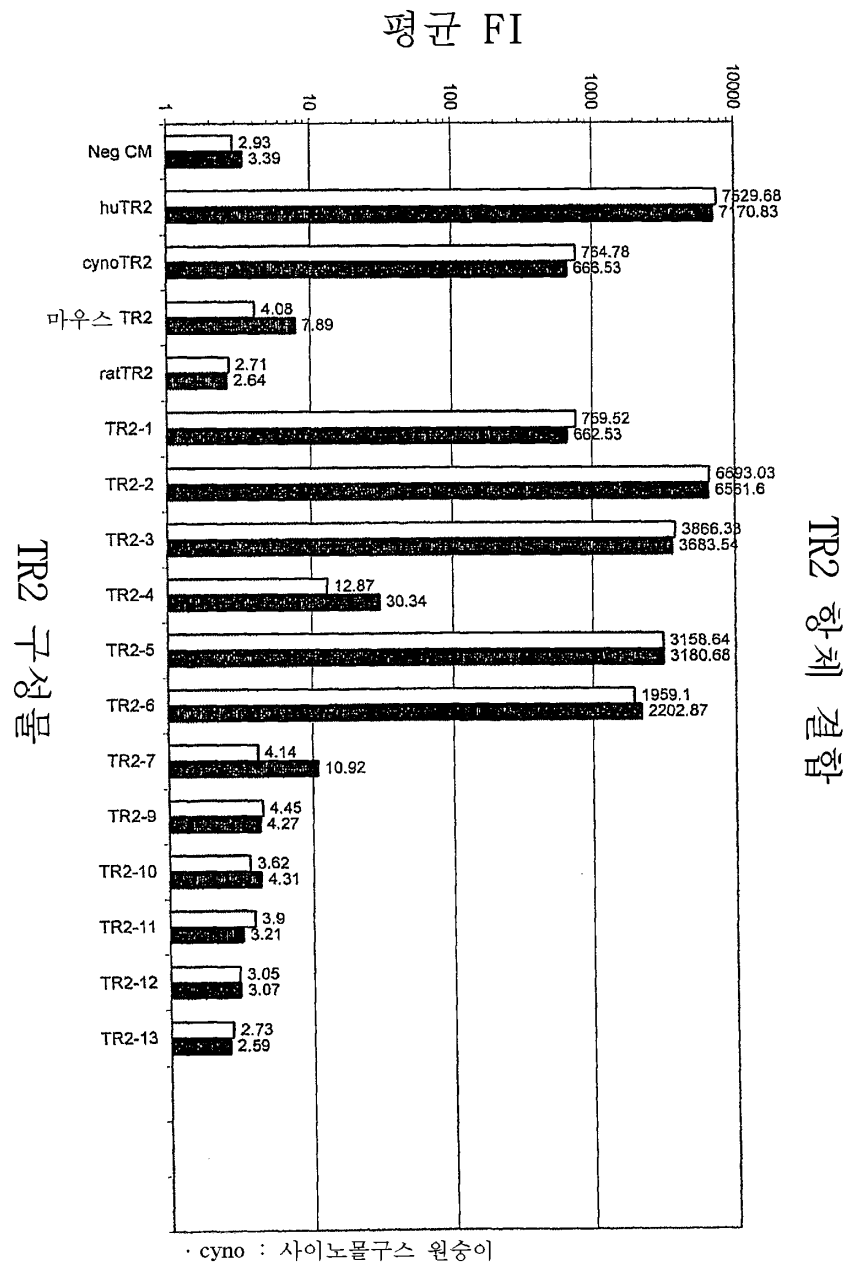
항제	V	J	Seq. ID No	FR1	CDR1	FR2
J	O12	GermLine	190	DIQMTQSPSSISASVGDPRVTITC	RASQISSTYN	WYQQRPGKAPKLLIY
K	"	JK4	54	-----T-----T-----	-T-----T-----	-----S-----S-----
A	"	"	36	-----I-----	-----I-----	-----S-----
E	O12	GermLine	191	DIQMTQSPSSISASVGDPRVTITC	RASQISSTYN	WYQQRPGKAPKLLIY
H	A3	JK3	44	DIQMTQSPISLPYTPGEPASISCS	-S-----N-I-----	-----R-----N-----H-----
M	L5	GermLine	192	DIQMTQSPSSISASVGDPRVTITC	-----RR-----	WYQQRPGKAPKLLIY
D	A30	JK4	50	DIQMTQSPSSISASVGDPRVTITC	RASQGISMTLA	WYQQRPGKAPKLLIY
C	"	JK4	60	DIQMTQSPSSISASVGDPRVTITC	-----V-----	WYQQRPGKAPKLLIY
B	"	JK1	194	DIQMTQSPSSISASVGDPRVTITC	RASQGISMTLA	WYQQRPGKAPKLLIY
N	L1	JK1	42	-----L-----	RASQGISMTLA	WYQQRPGKAPKLLIY
L	B3	GermLine	40	-----L-----	-----L-----	-----F-----
G	B3	GermLine	38	-----L-----	-----L-----	-----F-----
F	A20	GermLine	195	DIQMTQSPSSISASVGDPRVTITC	-----L-----	WYQQRPGKAPKLLIY
I	B3	JK4	62	DIQMTQSPSSISASVGDPRVTITC	RASQGISMTLA	WYQQRPGKAPKLLIY
O	A27	JK1	196	DIQMTQSPSSISASVGDPRVTITC	KSSQSVLYSSNNKNNTLA	WYQQRPGKAPKLLIY
P	L5	JK1	58	DIQMTQSPSSISASVGDPRVTITC	-----H-----V-----	-----L-----
Q	"	JK1	197	DIQMTQSPSSISASVGDPRVTITC	KSSQSVLYSSNNKNNTLA	WYQQRPGKAPKLLIY
			48	-----R-----I-----	-----R-----	WYQQRPGKAPKLLIY
			198	DIQMTQSPSSISASVGDPRVTITC	RASQGISMTLA	WYQQRPGKAPKLLIY
			46	DIQMTQSPSSISASVGDPRVTITC	KSSQSVLYSSNNKNNTLA	WYQQRPGKAPKLLIY
			199	DIQMTQSPSSISASVGDPRVTITC	-----H-----T-----	-----L-----
			52	-----F-----	RASQSVSSSYLA	WYQQRPGKAPKLLIY
			200	BIIVLTQSPGTLISLPPGERATLSC	-----GI-R-----	-----S-----
			64	-----	-----	WYQQRPGKAPKLLIY
			201	DIQMTQSPSSISASVGDPRVTITC	RASQGISMTLA	WYQQRPGKAPKLLIY
			66	-----	-----	-----F-----F-----
			68	-----	-----	-----F-----F-----

- GermLine : 생식계열

에피토프 맵핑에 사용된 N-아비딘-TR2 절단물(절단형태)

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

도면24



Cyno 절단물 및 Cyno/인간 TR-2 키메라

Cyno TR-2 (단형)	<u>1 APT</u>	<u>RIQT132</u>
Cyno TR-2 (장형)	<u>1 APT</u>	<u>TPAS 154</u>
Cyno TR-2 1-85	<u>1 APT</u>	<u>TVCO₈₅</u>
Cyno TR-2 16-85	<u>16 PQOK</u>	<u>TVCO₈₅</u>
Cyno TR-2 16-154 (장형)	<u>16 PQOK</u>	<u>TPAS 154</u>
Cyno TR-2 1-16, hu17-85	<u>1 APT AAP 16 17 QOKR</u>	<u>TVCO₈₅</u>
Cyno TR-2 1-16, hu17-154	<u>1 APT AAP 16 17 QOKR</u>	<u>TPAS 154</u>
Hu TR-21-16, Cyno TR-2 17-85	<u>1 APT AAP 16 17 QOKR</u>	<u>TVCO₈₅</u>
Hu TR-21-16, Cyno TR-2 17-단부 (장형)	<u>1 APT AAP 16 17 QOKR</u>	<u>TPAS 154</u>

법 례 : Cyno 서열은 단일선으로 표시하였고, 인간 서열은 이중선으로 표시하였다.

Cyno : 사이노물구스 원숭이

도면26

```

1                                     50
Cyno_TR2_Pep -APITRQSLD PQRAAPQQK RSSPTEGLCP PGHHISEDGR DCISCKYGQD
huTR2_ECD_Pe -ALITQQDLA PQRAAPQQK RSSPSEGLCP PGHHISEDGR DCISCKYGQD
muTR2_ECD --PVTANP.A HNRPAQLQRP EESPSRGFCL AGQYLSE..G NCKPCREGID

51                                     100
Cyno_TR2_Pep YSTHWNDLF. FCLRCTKCDK GEVEVSSCTT TRNTVCQCEE GTFREEDSPE
huTR2_ECD_Pe YSTHWNDLL. FCLRCTKCDK GEVELSPCTT TRNTVCQCEE GTFREEDSPE
muTR2_ECD YTSHSNHSLD SCILCTVCKE DKVVETRCNI TTNTVCRCKP GTFEDKDSPE

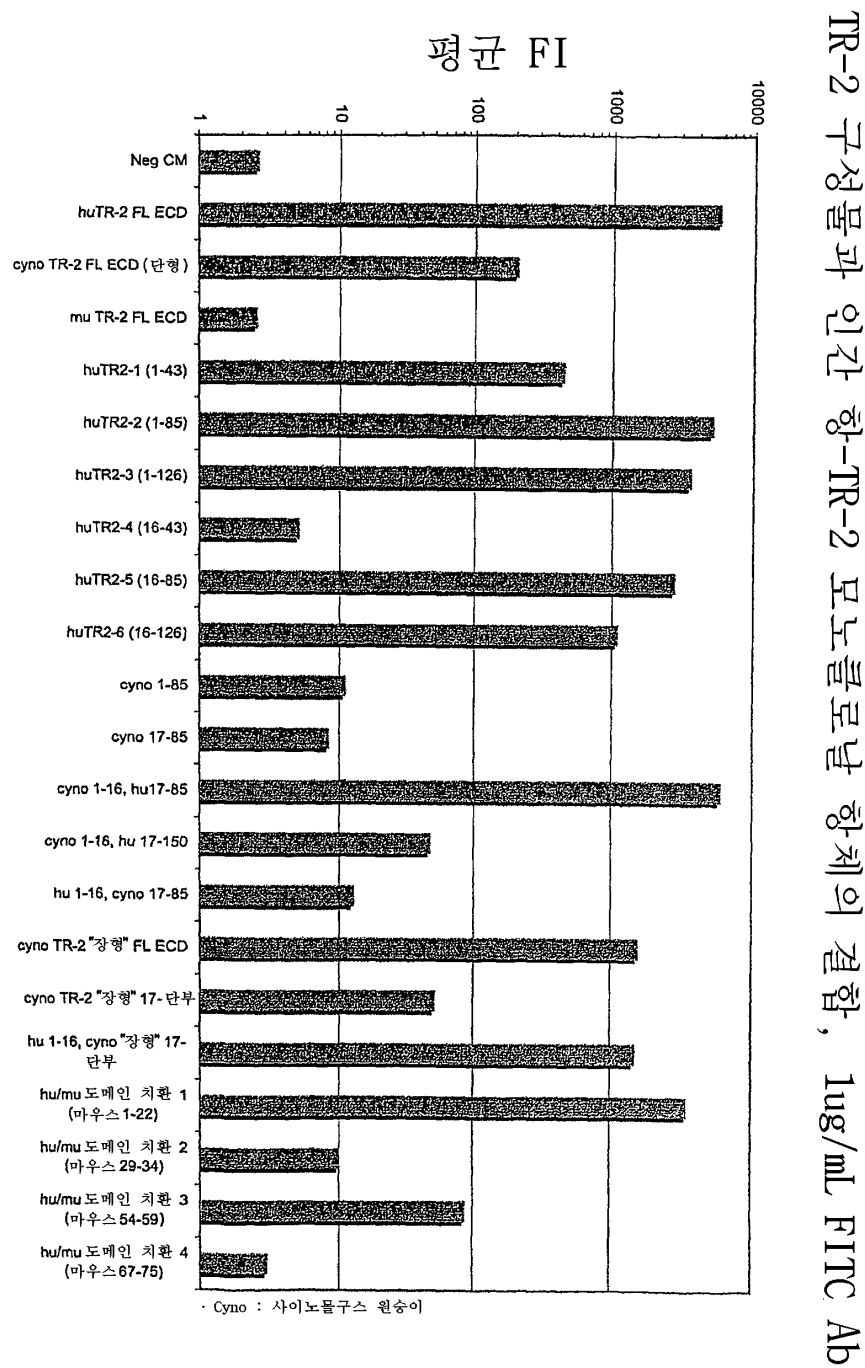
101                                    150
Cyno_TR2_Pep ICRKCRGTGCP RGMVKVKDCT PWSDIECVHK E~~~~~ ~~~~~~
huTR2_ECD_Pe MCRKCRGTGCP RGMVKVGDCT PWSDIECVHK ESGTKHSGEA PAVEETVTSS
muTR2_ECD ICQSC.SNCT DGEELTSTCT PRENRKCVSK TAWASWHKL~ ~~~~~~

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

. cyno : 사이노볼구스 원숭이

```


도면27



서열 목록

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> PatentIn Ver. 3.3

<210> 1

<211> 363

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

```
caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggata caccttcacc agttatgata tcaactgggt gcgacaggcc 120
actggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atgaacccta acagtataa cacaggctat 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacatg accaggaaca cctccataag cacagcctac 240
atggagttga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagatggaat 300
cactatgggt cggggagtc ttttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 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            15
```

```
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
      20             25             30
```

```
Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
      35             40             45
```

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

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

caggtgcagc	tgcaggagtc	gggccaggga	ctggtgaagc	cttcacagac	cctgtccctc	60
acctgcactg	tctctggtgg	ctccatcagc	agtgggtggc	actactggag	ctggatccgc	120
cagcaccag	ggaagggcct	ggagtggatt	gggtacatct	attacagtgg	gagcacctac	180
tacaaccgt	ccctcaagag	tcgagttacc	atatcagtag	acacgtctaa	gaaccagttc	240
tcctgaagc	tgagctctgt	gactgccgcg	gacacggccg	tgtattatig	tgcgagagat	300
gacagcagt	gctgggggtt	tgactactgg	ggccaggsgaa	tctgtgtcac	cgtctcctca	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

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							
caggtgcagc	tgcaggagtc	gggccaggga	ctggtgaagc	cttcacagac	cctgtccctc	60	
acctgcactg	tctctggtgg	ctccatcagc	agtgggtggtc	actactggag	ctggatccgc	120	
cagcaccag	ggaagggcct	ggagtggatt	gggtacatct	attacagtgg	gagcgcctac	180	
tacaaccgt	ccctcaagag	tcgagttacc	atatcagtag	acacgtctaa	gaaccagttc	240	
tccttgaagc	tgagctctgt	gactgccgcg	gacacggccg	tgtattactg	tgcgagagat	300	
gacagcagt	gctgggggtt	tgactactgg	ggccaggsgaa	tcttggtcac	cgtctcctca	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							
caggtgcagc	tgcaggagtc	gggccaggga	ctggtgaagc	cttcacagac	cctgtccctc	60	
acctgcactg	tctctggtgg	ctccatcagc	agtgggtggtc	actactggag	ctggatccgc	120	
cagcaccag	ggaagggcct	ggagtggatt	gggtacatct	attacagtgg	gagcgcctac	180	
tacaaccgt	ccctcaagag	tcgagttacc	atatcagtag	acacgtctaa	gaaccagttc	240	
tccttgaagc	tgagctctgt	gactgccgcg	gacacggccg	tgtattactg	tgcgagagat	300	
gacagcagt	gctgggggtt	tgactactgg	ggccaggggaa	tcttgggtcac	cgtctcctca	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							
caggtgcagc	tggtggagtc	tgggggaggc	ttggtcaagc	ctggagggtc	cctgagactc	60	
tctgtgtcag	cctctggatt	caccttcagt	gactactaca	tgaactggat	ccgccagget	120	
ccaggaaggg	gactggagtg	ggtttcacac	attagtagta	gtggtagtat	cttagactac	180	
gcagactctg	tgaagggcgc	attcaccatc	tccagggaca	acgccaagaa	ctcactgtat	240	
ctgcaaatga	acagcctgag	agtcgaggac	acggccgtgt	attactgtgc	gagagatggg	300	
gctgcagctg	gtacggatgc	ttttgatctc	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 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 tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccitcagt tactatggca tacactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagggagg 300
tatagcagct cgtcctggtg gtacttcgat ctctggggcc gtggcacctc 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 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 ctgagcagtc gggcccagga ctggtgaage cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctgggtg ctccatcagt aattactact ggagctggat ccggcagccc 120
ccaggaagg gactggagtg gattgggtat atctattaca gtgggagcac caagtacaac 180
ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gtctccctg 240
aagctaacct ctgtgaccac tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agactccct 300
cgtggattta gtggctacga ggcttttgac tctggggcc aggggaaccct ggtcacgcgc 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 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
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgataatt actactggag ctggatccgc 120
cagcaccag ggaagggcct ggagtggtatt gggtacatct attacagtgg gagcacctac 180
tacaaccgt cctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tcctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagga 300
gttaactgga actttctttt tgatatctgg ggccaaggga caatggtcac cgtctcttca 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

caggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtagaa gtggtagtag catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcaactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagatcttta 300
ggcggtagtg acgtctgggg ccaagggacc acggtcaccg tctcctca 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

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgctcggatt caccttcaat aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cagcgtgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatagg 300
accgtatata gcaactcgtc acccttttac tactactact acggtatgga cgtctggggc 360
caagggacca cggtcaccgt ctcctca 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 tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt acctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attattgtgc gagagatagg 300
accgtatata gcagctcgtc acccttttac tactactact acggtatgga cgtctggggc 360
caagggacca cggtcaccgt ctctctca 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 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 tacagcagtg gggcgacaga ctgttgaagc cttcgagac cctgtccctc 60
acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt ggttactact ggagctggat cgcagagccc 120
ccaggaagg ggcaggagtg gattggggaa atcaatcata gtggaagcac caactacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgaggt ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtgcgag agggggaagc 300
agtggctact ggtacttcga tctctggggc cgtggcacc cgtgactgt ctctca 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 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 Arg Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 25

<211> 363

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 25

gaggtgcagg tgggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatagca tgaactgggt cgcgcaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcaactgat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gaggggggggc 300
agcagctggt acggggactg gtctgacccc tggggccagg gaaccctggt 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 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 agtctggggg aggcgtgggtc cagcctggga ggtccctgag actctcctgt 60
gcagcgtctg gattcacctt cagtagctat ggcatgcact gggtcgcga ggctccaggc 120
aaggggctgg agtgggtggc agttatatgg tatgatggaa gaaataaata ctatgcagac 180
tccgtgaagg gccgattcac catctccaga gacaattcca agaacacgct gtatctgcaa 240
atgaacagcc tgagagccga ggacacggct gtgtattact gtgcgagaga agtgggatat 300
tgtactaatg gtgtatgctc ctactactac tacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca 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
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtgatt acttctggag ctggatccgc 120
cagctcccag ggaagggcct ggagtgcatl gggcacatcc ataacagtgg gaccacctac 180
tacaatccgt cctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaagcagttc 240
tcctgaggc tgagttctgt gactgccgcg gacacggccg tatattactg tgcgagagat 300
cgagggggtg actactacta tggtatggac 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 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 ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
 acctgcagtg tctctggtgg ctccatcagc agtggtggtt actactggag ctggatccgc 120
 cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gaggacctac 180
 tgcaaccct cctcaagag tcgagttacc atatcagtcg acagctctaa gaaccagttc 240
 tcctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagac 300
 aatggttcgg ggagttatga ctggttcgac cctgggggcc agggaatcct 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
 caggtgcaga tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtgatt actactggag ctggatccgc 120
 cagcaccag ggaagaacct ggagtggatt gggtacatct attacagtgg gaggacctac 180
 tacaacctgt cctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
 tcctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagac 300
 aatggttcgg ggagttaatga ctggttcgac cctgggggcc aggggaaccct 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 tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtc gagcattagc attatttaa attggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatta 180
 aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
 gaagatattg caacttacta ctgtcaacag agttacaaaa ccccgctcac tticggcgga 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 Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

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

<400> 37
 gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgttggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gggccttaga aatgatttag gctggtttca gcagaaacca 120
 gggaaagtca ctaagegcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagagg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtctacag cattatagtt tcccgtggac gtcggtccaa 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 tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgttggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gggccttaga aatgatttag gctggtttca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagagg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
 gaagatttta caacttattt ctgtctacag cataatagtt tccgtggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa 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 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> 41

<211> 321

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 41

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgttggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtc gggccttaga aatgatttag gctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagegcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagagg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagatttta caacttattt ctgtctacag cataatagtt tccgtggac 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
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 tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc ggtcaagtc gagcattagt aactatataa attggtatca acagagacca 120
 gggaaagccc cgaacctcct gatecatgat gtatccagtt tccaaagtgc ggtcccatca 180
 aggttcagtc gcagtggatc tgggacagtt ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
 gaagattttg caacttactt ctgtcaacag acttacatca cccattcac ttctggccct 300
 gggaccaaaag tggatatcaa 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 tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcgagtc gggcattagc aattatttag cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagtgc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaatcagg ggtcccatct 180
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaag tataacagtg ccccgctcac ttccggcgga 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 Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 47
<211> 339
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 47
gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacaggtcca acaataagat ctacttagct 120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca ttactgggc atcgaccgg 180
gaatccgggg tcctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgctggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagtact 300
ccattcactt tcggccctgg gaccaaagtg gatatcaaa 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 ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtc gagcctcctg cgtcgtaatg gatacaacta ttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacaa ctctgatct attgggttc taatcgggcc 180
tccgggggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaagctct acaaaactccg 300
ctcactttcg gcggagggac 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 Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

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

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

<210> 51

<211> 339

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 51

gacatcgtga tgaccagtt tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta cacagctcca acaataagaa ctacttaact 120
tggtaccagc tgaaccagg acagctcct aagtgtctca ttactgggc atctaccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcaccaata ttatagtact 300
ccgtccagtt ttggccaggg 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 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 tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgttggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc ggacaagtc gagcattagc acctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctctgct acatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta ccccgctcac tticggcgga 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 tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtc gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctctgct acatccagtt ttcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg cagcttacta ctgtcaacag agttacagta ccccgctcac tticggcgga 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 Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 57

<211> 339

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 57

gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta cacagctcca acaataagaa ttatttagtt 120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgtcga tttactgggc atctaccgg 180
gaatccgggg tcctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagtact 300
cctctcactt tcggcggagg gaccaagggtg 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 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 ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc ggggtattag agctggtag tctggtagca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcagcag gctaacagtt tccctttcac ttcggcgga 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 Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

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

<400> 61
 gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtc gggcattagc aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagtcctt gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aaattcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt accctctcac tticggcgga 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 Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

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

<400> 63
 gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtc gggatttagt agaagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
 cctggccagg ctcccagcct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
 gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
 cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcaa caatttggta gttcacctg 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 tgaccacgac tccatcctcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc ggggtattagc agctggtag cctggtagc gcagaaacca 120
gggaaagccc caaagttcct gatcttggc gcatccagtt tccaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tccctcggac gttcggccaa 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 ctgttggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtc ggggtattagc agctggtag cctggtagc gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagttcct gatctttgtt gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tccctcggac gttcggccaa 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 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 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 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 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 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 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 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

<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 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 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
 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 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 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
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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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

<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 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 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 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 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

<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 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 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 Val Pro
145 150 155 160

Val 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 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 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 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 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 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 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 Ala Thr Ser Pro Leu 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 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 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
gtaggtgctg 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 ggagggcgtt atccaccttc cact 34

<210> 104
<211> 39
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 104

aactagctag cagttccaga ttcaactgc tcatcagat

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 ccttggtggc 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 caccggtt 18

<210> 109
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 109
aagtagtcct 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
atggtgttgc agaccaggt 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 cttctctt 38

<210> 117
<211> 38
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 117
gaagatctca ccatggtgtt gcagacccag gtcttcat 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 wgstycct

19

<210> 120

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 120

accatggcct ggrctcykct

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 grycvtctc

30

<210> 126

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 126

gaagatctca ccatggcgtg 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 atactttgyt ccacgctc 28

<210> 129
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer

<400> 129
 caccatggar ttkggrctbh gct 23

<210> 130
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer

<400> 130
 caccatgaar cayctgtggt tcttctctyct 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 tcatttcc 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 acgtcc 37

<210> 135

<211> 41

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 135

gaagatctca ccatggartt kggretbhgc tggvtttttc t

41

<210> 136

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 136

gaagatctca ccatgaarca yctgtgggtc ttctctctc

39

<210> 137

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 137

gaagatctca ccatggggtc aaccgycatc ct

32

<210> 138

<211> 37

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 138

gaagatctca ccatgtctgt ctccttcttc atctttct

37

<210> 139

<211> 44

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 139

gaagatctca ccatggactg gacctggagg atcctcttct tgggt

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 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 Arg Ser Gly Ser Ser His
 145 150 155 160

His 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 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 5 10 15

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

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

Gly Trp Phe Tyr Pro Gly Ser Gly Tyr Ile Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

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

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 5 10 15

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

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

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 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 tcaccaaca aga

33

<210> 146

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 146

gattagggat ccagaggcag gagtcctgg

30

<210> 147

<211> 35

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 147

tagttgggat cctcaggaga tgcaatctct accgt 35

<210> 148

<211> 35

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 148

ggtagtgggat cctcactgac acaactgtgtt tctgg 35

<210> 149

<211> 35

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 149

gtaatgggat 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 gcaaatatgg 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 tggatgcagcg 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 ttggctccaa 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 caggagtecc aggg 34

<210> 158
<211> 36
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 158
glatgaggga tcctcactga cacaccgtgt ttctgg 36

<210> 159
<211> 34
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 159
glatggaagc ttgccacaac aaaagagatc cagc 34

<210> 160
<211> 35
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 160
cagcgaagag cggtccaca aaaaaagagg tccag 35

<210> 161
<211> 35
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 161

ggatctcttt tgttgtgggg ccgctctctg ctggg

35

<210> 162

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 162

cagcagagag cggccccaca acaaaagaga tccagc

36

<210> 163

<211> 34

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 163

cagcgccgg aggagagccc ctgagaggga ttgt

34

<210> 164

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 164
gattgaggat ccctaagagg caggagtecc tgg 33

<210> 165
<211> 34
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 165
tgaatgaagc ttggttcag taacagctaa ccca 34

<210> 166
<211> 33
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 166
tcctctgag gggtctcct ccggccgctg tag 33

<210> 167
<211> 37
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 167
caggtagctgg cctgctagac 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 tgagggg 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 gaatggttgg agtgagtgt atagtcctgt c 41

<210> 172
<211> 39
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer

<400> 172
tccaaccatt 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
tcgggtttct acgactttat cttccttaca cctggtgcag cgcaag 46

<210> 175
<211> 47
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic primer

<400> 175

aaggaagata aagtcgtaga aacccgatgc accacgacca 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 15

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

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Met Asn Pro Asn Ser Gly 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 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 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 Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
100 105 110

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

Phe Gly 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 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 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 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 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 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

Lys Val Lys Asp Cys Thr Pro Trp Ser Asp Ile Glu Cys Val His Lys
115 120 125

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 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