(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0109537
(43) 공개일자 2017년09월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/725 (2006.01) *A61K 35/15* (2014.01)
A61K 48/00 (2006.01) *C07K 16/28* (2006.01)
C12N 5/0783 (2010.01)
(52) CPC특허분류
C07K 14/7051 (2013.01)
A61K 35/15 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7018389
(22) 출원일자(국제) 2015년12월04일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2017년07월03일
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/064102
(87) 국제공개번호 WO 2016/090312
국제공개일자 2016년06월09일
(30) 우선권주장
62/088,286 2014년12월05일 미국(US)

(71) 출원인
메모리얼 슬로안-케터링 캔서 센터
미국, 뉴욕 10065, 뉴욕, 요크 애비뉴 1275
유레카 쎄라퓨틱스, 인코포레이티드
미국 94608 캘리포니아주 에머리빌 스위트 362 호 턴 스트리트 5858
(72) 발명자
브렌트젠스 레니어 제이.
미국 뉴욕주 10021 뉴욕 요크 애비뉴 1275
스미스 에릭 엘.
미국 뉴욕주 10021 뉴욕 요크 애비뉴 1275
리우 쳉
미국 캘리포니아주 94608 에머리빌 #D334 코모도어 드라이브 4
(74) 대리인
특허법인태평양

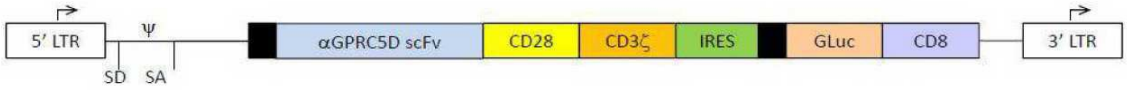
전체 청구항 수 : 총 145 항

(54) 발명의 명칭 **G-단백질 커플화 수용체를 표적화하는 키메라 항원 수용체 및 그의 용도**

(57) 요 약

본 개시된 주제는 다발성 골수종의 치료용 방법 및 조성물을 제공한다. 이것은 G-단백질 커플화 수용체(예컨대, G-단백질 커플화 수용체 패밀리 C 그룹 5 멤버 D(GPRC5D))를 특이적으로 표적화하는 키메라 항원 수용체(CAR) 및 이러한 CAR을 포함하는 면역반응성 세포와 연관된다. G-단백질 커플화 수용체(예컨대, GPRC5D)를 표적화하는 상기 개시된 CAR은 항-종양 활성을 포함하는 향상된 면역-활성화 특성을 갖는다.

대 표 도 - 도1



LTR, 긴 말단 반복 프로모터; SD, SA, 스플라이스 공여자 및 수용자; Ψ, 패키징 인자; 검은 박스, 신호 펩티드; IRES, 내부 리보솜 진입 부위; GLuc, 가우씨아 루시퍼라아제; CD8, 인간 CD8 막통과 도메인

(52) CPC특허분류
A61K 48/00 (2013.01)
C07K 16/28 (2013.01)
C12N 5/0636 (2013.01)
C07K 2317/34 (2013.01)
C07K 2317/622 (2013.01)
C07K 2317/73 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)
C07K 2319/03 (2013.01)
C12N 2510/00 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

세포외 항원-결합 도메인, 막통과 도메인 및 세포내 도메인을 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR)로서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 G-단백질 커플화 수용체에 특이적으로 결합하는 키메라 항원 수용체(CAR).

청구항 2

청구항 1에 있어서,

상기 G 단백질 수용체는 G-단백질 커플화 수용체 패밀리 C 그룹 5 멤버 D(GPRC5D)인 CAR.

청구항 3

청구항 2에 있어서,

상기 CAR의 세포외 항원-결합 도메인은 GPRC5D에 약 1×10^{-9} M 내지 약 3×10^{-6} M의 결합 친화도(K_d)로 결합하는 CAR.

청구항 4

청구항 1에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 단일-사슬 가변 절편(scFv)인 CAR.

청구항 5

청구항 4에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 쥐과(murine) scFv인 CAR.

청구항 6

청구항 4에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 인간 scFv인 CAR.

청구항 7

청구항 1에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 선택적으로 가교결합되는 Fab인 CAR.

청구항 8

청구항 1에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 $F(ab)_2$인 CAR.

청구항 9

청구항 2 내지 청구항 8 중 어느 한 항에 있어서,

상기 scFv, Fab 및 $F(ab)_2$ 중 하나 이상은 이종성 서열을 갖는 융합 단백질에 포함되어 상기 세포외 항원-결합 도메인을 형성하는 CAR.

청구항 10

청구항 1 내지 청구항 9 중 어느 한 항에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 302, 314, 326, 338, 350, 362, 374 및 386으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 CAR.

청구항 11

청구항 1 내지 청구항 10 중 어느 한 항에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 302, 314, 326, 338, 350, 362, 374 및 386으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 CAR.

청구항 12

청구항 1 내지 청구항 11 중 어느 한 항에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 302, 314, 326, 338, 350, 362, 374 및 386으로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 CAR.

청구항 13

청구항 12에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 53에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 CAR.

청구항 14

청구항 12에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 57에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 CAR.

청구항 15

청구항 12에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 61에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 CAR.

청구항 16

청구항 12에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 65에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 CAR.

청구항 17

청구항 12에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 69에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 CAR.

청구항 18

청구항 1 내지 청구항 17 중 어느 한 항에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 303, 315, 327, 339, 351, 363, 375 및 387로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 CAR.

청구항 19

청구항 1 내지 청구항 18 중 어느 한 항에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 303, 315, 327, 339, 351, 363, 375 및 387로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 CAR.

청구항 20

청구항 1 내지 청구항 19 중 어느 한 항에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 303, 315, 327, 339, 351, 363, 375 및 387로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 CAR.

청구항 21

청구항 20에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 54에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 CAR.

청구항 22

청구항 20에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 58에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 CAR.

청구항 23

청구항 20에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 62에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 CAR.

청구항 24

청구항 20에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 66에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 CAR.

청구항 25

청구항 20에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 70에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 CAR.

청구항 26

청구항 1 내지 청구항 25 중 어느 한 항에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 (a) 서열번호 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57,

61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 302, 314, 326, 338, 350, 362, 374 및 386으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 (b) 서열번호 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 303, 315, 327, 339, 351, 363, 375 및 387로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 CAR.

청구항 27

청구항 1 내지 청구항 26 중 어느 한 항에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 (a) 서열번호 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 302, 314, 326, 338, 350, 362, 374 및 386으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 (b) 서열번호 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 303, 315, 327, 339, 351, 363, 375 및 387로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 CAR.

청구항 28

청구항 1 내지 청구항 27 중 어느 한 항에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 (a) 서열번호 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 302, 314, 326, 338, 350, 362, 374 및 386으로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 (b) 서열번호 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 303, 315, 327, 339, 351, 363, 375 및 387로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 CAR.

청구항 29

청구항 28에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은

(a) 서열번호 1에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 2에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(b) 서열번호 5에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 6에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(c) 서열번호 9에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 10에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(d) 서열번호 13에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 14에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(e) 서열번호 17에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 18에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(f) 서열번호 21에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 22에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(g) 서열번호 25에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 26에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(h) 서열번호 29에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 30에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(i) 서열번호 33에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 34에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(j) 서열번호 37에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 38에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(k) 서열번호 41에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 42에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(l) 서열번호 45에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 46에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(m) 서열번호 49에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 50에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(n) 서열번호 53에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 54에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(o) 서열번호 57에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 58에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(p) 서열번호 61에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 62에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(q) 서열번호 65에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 66에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(r) 서열번호 69에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 70에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(s) 서열번호 73에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 74에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(t) 서열번호 77에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 78에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(u) 서열번호 81에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 82에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(v) 서열번호 85에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 86에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(w) 서열번호 89에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 90에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(x) 서열번호 93에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 94에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(y) 서열번호 302에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 303에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(z) 서열번호 314에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 315에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(aa) 서열번호 326에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 327에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(ab) 서열번호 338에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 339에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(ac) 서열번호 350에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 351에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(ad) 서열번호 362에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 363에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역;

(ae) 서열번호 374에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 375에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역; 또는

(af) 서열번호 386에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 387에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 CAR.

청구항 30

청구항 29에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 53에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호 54에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 CAR.

청구항 31

청구항 29에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 57에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호 58에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 CAR.

청구항 32

청구항 29에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 61에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호 62에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 CAR.

청구항 33

청구항 29에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 65에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호 66에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 CAR.

청구항 34

청구항 29에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 69에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호 70에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 CAR.

청구항 35

청구항 1 내지 청구항 34 중 어느 한 항에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 상기 세포외 항원-결합 도메인의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커를 포함하는 CAR.

청구항 36

청구항 1 내지 청구항 35 중 어느 한 항에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 (a) 서열번호 126, 132, 138, 144, 150, 156, 162, 168, 174, 180, 186, 192, 198, 204, 210, 216, 222, 228, 234, 240, 246, 252, 258, 264, 306, 318, 330, 342, 354, 366, 378 및 390으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 및 (b) 서열번호 129, 135, 141, 147, 153, 159, 165, 171, 177, 183, 189, 195, 201, 207, 213, 219, 225, 231, 237, 243, 249, 255, 261, 267, 309, 321, 333, 345, 357, 369, 381 및 393으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함하는 CAR.

청구항 37

청구항 36에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 (a) 서열번호 125, 131, 137, 143, 149, 155, 161, 167, 173, 179, 185, 191, 197, 203, 209, 215, 221, 227, 233, 239, 245, 251, 257, 263, 305, 317, 329, 341, 353, 365, 377 및 389로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 (b) 서열번호 128, 134, 140, 146, 152, 158, 164, 170, 176, 182, 188, 194, 200, 206, 212, 218, 224, 230, 236, 242, 248, 254, 260, 266, 308, 320, 332, 344, 356, 368, 380 및 392로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2를 포함하는 CAR.

청구항 38

청구항 36 또는 청구항 37에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 (a) 서열번호 124, 130, 136, 142, 148, 154, 160, 166, 172, 178, 184, 190, 196, 202, 208, 214, 220, 226, 232, 238, 244, 250, 256, 262, 304, 316, 328, 340, 352, 364, 376 및 388로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 및 (b) 서열번호 127, 133, 139, 145, 151, 157, 163, 169, 175, 181, 187, 193, 199, 205, 211, 217, 223, 229, 235, 241, 247, 253, 259, 265, 307, 319, 331, 343, 355, 367, 379 및 391로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1을 포함하는 CAR.

청구항 39

청구항 1 내지 청구항 38 중 어느 한 항에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 (a) 서열번호 124, 130, 136, 142, 148, 154, 160, 166, 172, 178, 184, 190, 196, 202, 208, 214, 220, 226, 232, 238, 244, 250, 256, 262, 304, 316, 328, 340, 352, 364, 376 및 388로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; (b) 서열번호 125, 131, 137, 143, 149, 155, 161, 167, 173, 179, 185, 191, 197, 203, 209, 215, 221, 227, 233, 239, 245, 251, 257, 263, 305, 317, 329, 341, 353, 365, 377 및 389로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; (c) 서열번호 126, 132, 138, 144, 150, 156, 162, 168, 174, 180, 186, 192, 198, 204, 210, 216, 222, 228, 234, 240, 246, 252, 258, 264, 306, 318, 330, 342, 354, 366, 378 및 390으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (d) 서열번호 127, 133, 139, 145, 151, 157, 163, 169, 175, 181, 187, 193, 199, 205, 211, 217, 223, 229, 235, 241, 247, 253, 259, 265, 307, 319, 331, 343, 355, 367, 379 및 391로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; (e) 서열번호 128, 134, 140, 146, 152, 158, 164, 170, 176, 182, 188, 194, 200, 206, 212, 218, 224, 230, 236, 242, 248, 254, 260, 266, 308, 320, 332, 344, 356, 368, 380 및 392로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 (f) 서열번호 129, 135, 141, 147, 153, 159, 165, 171, 177, 183, 189, 195, 201, 207, 213, 219, 225, 231, 237, 243, 249, 255, 261, 267, 309, 321, 333, 345, 357, 369, 381 및 393으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함하는 CAR.

청구항 40

청구항 1 내지 청구항 39 중 어느 한 항에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은

(a) 서열번호 124에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 125에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 126에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

(b) 서열번호 130에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 131에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 132에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

(c) 서열번호 136에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서

열번호 137에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 138에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

(d) 서열번호 142에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 143에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 144에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

(e) 서열번호 148에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 149에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 150에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

(f) 서열번호 154에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 155에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 156에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

(g) 서열번호 160에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 161에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 162에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

(h) 서열번호 166에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 167에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 168에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

(i) 서열번호 172에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 173에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 174에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

(j) 서열번호 178에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 179에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 180에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

(k) 서열번호 184에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 185에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 186에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

(l) 서열번호 190에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 191에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 192에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

(m) 서열번호 196에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 197에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 198에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

(n) 서열번호 202에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 203에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 204에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

(o) 서열번호 208에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 209에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 210에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

(p) 서열번호 214에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 215에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 216에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

(q) 서열번호 220에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 221에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 222에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

(r) 서열번호 226에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 227에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 228에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

(s) 서열번호 232에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 233에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 234에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

(t) 서열번호 238에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 239에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 240에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

(u) 서열번호 244에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 245에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 246에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

(v) 서열번호 250에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 251에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 252에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

(w) 서열번호 256에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 257에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 258에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

(x) 서열번호 262에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 263에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 264에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

(y) 서열번호 304에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 305에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 306에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

(z) 서열번호 316에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 317에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 318에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

(aa) 서열번호 328에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 329에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 330에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

(ab) 서열번호 340에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 341에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 342에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

(ac) 서열번호 352에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 353에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 354에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

(ad) 서열번호 364에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 365에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 366에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3;

(ae) 서열번호 376에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 377에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 378에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 또는

(af) 서열번호 388에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 389에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 390에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3을 포함하는

CAR.

청구항 41

청구항 40에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 202에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 203에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 204에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3을 포함하는 CAR.

청구항 42

청구항 40에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 208에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 209에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 210에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3을 포함하는 CAR.

청구항 43

청구항 40에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 214에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 215에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 216에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3을 포함하는 CAR.

청구항 44

청구항 40에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 220에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 221에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 222에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3을 포함하는 CAR.

청구항 45

청구항 40에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 226에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 227에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 228에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3을 포함하는 CAR.

청구항 46

청구항 1 내지 청구항 45 중 어느 한 항에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은

(a) 서열번호 127에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 129에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 130에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(b) 서열번호 133에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 134에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 135 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(c) 서열번호 139에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 140에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 141에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(d) 서열번호 145에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 146 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 147에 개시된 서열을 갖는 아

미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(e) 서열번호 151에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 152에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 153에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(f) 서열번호 157에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 158에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 159에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(g) 서열번호 163에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 164에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 165에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(h) 서열번호 169에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 170에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 171 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(i) 서열번호 175에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 176에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 177에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(j) 서열번호 181에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 182에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 183에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(k) 서열번호 187에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 188에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 189에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(l) 서열번호 193에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 194에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 195에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(m) 서열번호 199에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 200에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 201에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(n) 서열번호 205에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 206에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 207에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(o) 서열번호 211에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 212에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 213에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(p) 서열번호 217에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 218에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 219에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(q) 서열번호 223에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 224에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 225에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(r) 서열번호 229에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 230에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 231에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(s) 서열번호 235에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서

열번호 236에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 237에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(t) 서열번호 241에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 242에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 243에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(u) 서열번호 247에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 248에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 249에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(v) 서열번호 253에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 254에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 255에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(w) 서열번호 259에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 260에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 261에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(x) 서열번호 265에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 266에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 267에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(y) 서열번호 307에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 308에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 309에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(z) 서열번호 319에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 320에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 321에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(aa) 서열번호 331에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 332에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 333에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(ab) 서열번호 343에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 344에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 345에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(ac) 서열번호 355에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 356에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 357에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(ad) 서열번호 367에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 368에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 369에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(ae) 서열번호 379에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 380에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 381에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; 또는

(af) 서열번호 391에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 392에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 393에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함하는 CAR.

청구항 47

청구항 46에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 205에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 206에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 207에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함하는 CAR.

청구항 48

청구항 46에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 211에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 212에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 213에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함하는 CAR.

청구항 49

청구항 46에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 217에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 218에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 219에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함하는 CAR.

청구항 50

청구항 46에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 223에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 224에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 225에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함하는 CAR.

청구항 51

청구항 46에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 229에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 230에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 231에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함하는 CAR.

청구항 52

청구항 1 내지 청구항 51 중 어느 한 항에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은

(a) 서열번호 124에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 125에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 126에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 127에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 128에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 129에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(b) 서열번호 130에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 131에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 132에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 133에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 134에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 135에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(c) 서열번호 136에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 137에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 138에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 139에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 140에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 141에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(d) 서열번호 142에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 143에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 144에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 145에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 146에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 147에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(e) 서열번호 148에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 149에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 150에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 151에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 152에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 153에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(f) 서열번호 154에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 155에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 156에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 157에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 158에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 159에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(g) 서열번호 160에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 161에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 162에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 163에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 164에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 165에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(h) 서열번호 166에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 167에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 168에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 169에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 170에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 171에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(i) 서열번호 172에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 173에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 174에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 175에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 176에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 177에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(j) 서열번호 178에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 179에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 180에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 181에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 182에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 183에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(k) 서열번호 184에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 185에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 186에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 187에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 188에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 189에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(l) 서열번호 190에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 191에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 192에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 193에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 194에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 195에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(m) 서열번호 196에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 197에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 198에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는

중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 199에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 200에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 201에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(n) 서열번호 202에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 203에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 204에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 205에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 206에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 207에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(o) 서열번호 208에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 209에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 210에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 211에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 212에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 213에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(p) 서열번호 214에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 215에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 216에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 217에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 218에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 219에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(q) 서열번호 220에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 221에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 222에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 223에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 224에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 225에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(r) 서열번호 226에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 227에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 228에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 229에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 230에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 231에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(s) 서열번호 232에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 233에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 234에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 235에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 236에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 237에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(t) 서열번호 238에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 239에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 240에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 241에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 242에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 243에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(u) 서열번호 244에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 245에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 246에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 247에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 248에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 249에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(v) 서열번호 250에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 251에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 252에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 253에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 254에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 255에 개시된 서열을 갖는

아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(w) 서열번호 256에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 257에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 258에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 259에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 260에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 261에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(x) 서열번호 262에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 263에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 264에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 265에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 266에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 267에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(y) 서열번호 304에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 305에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 306에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 307에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 308에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 309에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(z) 서열번호 316에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 317에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 318에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 319에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 320에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 321에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(aa) 서열번호 328에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 329에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 330에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 331에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 332에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 333에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(ab) 서열번호 340에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 341에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 342에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 343에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 344에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 345에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(ac) 서열번호 352에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 353에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 354에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 355에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 356에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 357에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(ad) 서열번호 364에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 365에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 366에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 367에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 368에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 369에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3;

(ae) 서열번호 376에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 377에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 378에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 379에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 380에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 381에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; 또는

(af) 서열번호 388에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 389에 개시된 서

열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 390에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 391에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 392에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 393에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함하는 CAR.

청구항 53

청구항 52에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 202에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 203에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 204에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 205에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 206에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 207에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함하는 CAR.

청구항 54

청구항 52에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 208에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 209에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 210에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 211에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 212에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 213에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함하는 CAR.

청구항 55

청구항 52에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 214에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 215에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 216에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 217에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 218에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 219에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함하는 CAR.

청구항 56

청구항 52에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 220에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 221에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 222에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 223에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 224에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 225에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함하는 CAR.

청구항 57

청구항 52에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 226에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 227에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 228에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 229에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 230에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 231에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함하는 CAR.

청구항 58

청구항 1 내지 청구항 57 중 어느 한 항에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 상기 세포외 항원-결합 도메인의 5' 말단에 공유결합된 신호 펩티드를 포함하

는 CAR.

청구항 59

청구항 2 내지 청구항 58 중 어느 한 항에 있어서,

상기 GPRC5D는 서열번호 97에 개시된 아미노산 서열을 포함하는 CAR.

청구항 60

청구항 59에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 97의 아미노산 1-27을 포함하는 N-말단 영역 내의 에피토프 영역, 서열번호 97의 아미노산 85-93을 포함하는 ECL1 영역 내의 에피토프 영역, 서열번호 97의 아미노산 145-167을 포함하는 ECL2 영역 내의 에피토프 영역 및 서열번호 97의 아미노산 226-239를 포함하는 ECL3 영역 내의 에피토프 영역으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 에피토프 영역에 결합하는 CAR.

청구항 61

청구항 60에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 97의 아미노산 16-23을 포함하는 에피토프 영역에 결합하는 CAR.

청구항 62

청구항 61에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 97의 아미노산 15-23을 포함하는 에피토프 영역에 결합하는 CAR.

청구항 63

청구항 61에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 97의 아미노산 16-25을 포함하는 에피토프 영역에 결합하는 CAR.

청구항 64

청구항 60에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 97의 아미노산 10-17을 포함하는 에피토프 영역에 결합하는 CAR.

청구항 65

청구항 64에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 97의 아미노산 5-17을 포함하는 에피토프 영역에 결합하는 CAR.

청구항 66

청구항 60에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 97의 아미노산 85-95를 포함하는 에피토프 영역에 결합하는 CAR.

청구항 67

청구항 60에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 97의 아미노산 157-164를 포함하는 에피토프 영역에 결합하는 CAR.

청구항 68

청구항 67에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 97의 아미노산 157-167을 포함하는 에피토프 영역에 결합하는 CAR.

청구항 69

청구항 60에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 97의 아미노산 230-237을 포함하는 에피토프 영역에 결합하는 CAR.

청구항 70

청구항 69에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 97의 아미노산 229-237을 포함하는 에피토프 영역에 결합하는 CAR.

청구항 71

청구항 69에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 97의 아미노산 230-243을 포함하는 에피토프 영역에 결합하는 CAR.

청구항 72

청구항 69에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 97의 아미노산 227-237을 포함하는 에피토프 영역에 결합하는 CAR.

청구항 73

청구항 60에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 97의 아미노산 16-25를 포함하는 에피토프 영역, 서열번호 97의 아미노산 157-164를 포함하는 에피토프 영역 및 서열번호 97의 아미노산 229-237을 포함하는 에피토프 영역으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 에피토프 영역에 결합하는 CAR.

청구항 74

청구항 73에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 57에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 58에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 CAR.

청구항 75

청구항 73 또는 청구항 74에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 208에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 209에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 210에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 211에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 212에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 213에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함하는 CAR.

청구항 76

청구항 60에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 97의 아미노산 5-17을 포함하는 에피토프 영역, 서열번호 97의 아미노산 85-95를 포함하는 에피토프 영역 및 서열번호 97의 아미노산 157-164를 포함하는 에피토프 영역으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 에피토프 영역에 결합하는 CAR.

청구항 77

청구항 76에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 61에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서

열번호 62에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 CAR.

청구항 78

청구항 76 또는 청구항 77에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 214에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 215에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 216에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 217에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 218에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 219에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함하는 CAR.

청구항 79

청구항 60에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 97의 아미노산 15-23을 포함하는 에피토프 영역 및 서열번호 97의 아미노산 230-243을 포함하는 에피토프 영역으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 또는 두 개의 에피토프 영역에 결합하는 CAR.

청구항 80

청구항 79에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 65에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 66에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 CAR.

청구항 81

청구항 79 또는 청구항 80에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 220에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 221에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 222에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 223에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 224에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 225에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함하는 CAR.

청구항 82

청구항 60에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 97의 아미노산 10-17을 포함하는 에피토프 영역, 서열번호 97의 아미노산 157-167을 포함하는 에피토프 영역 및 서열번호 97의 아미노산 227-237을 포함하는 에피토프 영역으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 에피토프 영역에 결합하는 CAR.

청구항 83

청구항 82에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 69에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 70에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 CAR.

청구항 84

청구항 82 또는 청구항 83에 있어서,

상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 226에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 227에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 228에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함

하는 V_H CDR3, 서열번호 229에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 230에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 231에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함하는 CAR.

청구항 85

청구항 1 내지 청구항 84 중 어느 한 항에 있어서,

상기 막통과 도메인은 CD8 폴리펩티드, CD28 폴리펩티드, CD3ζ 폴리펩티드, CD4 폴리펩티드, 4-1BB 폴리펩티드, OX40 폴리펩티드, ICOS 폴리펩티드, CTLA-4 폴리펩티드, PD-1 폴리펩티드, LAG-3 폴리펩티드, 2B4 폴리펩티드, BTLA 폴리펩티드, 합성 펩티드(면역 반응과 연관된 단백질에 기반하지 않음) 또는 그의 조합을 포함하는 CAR.

청구항 86

청구항 85에 있어서,

상기 막통과 도메인은 CD8 폴리펩티드를 포함하는 CAR.

청구항 87

청구항 85에 있어서,

상기 막통과 도메인은 CD28 폴리펩티드를 포함하는 CAR.

청구항 88

청구항 1 내지 청구항 87 중 어느 한 항에 있어서,

상기 세포내 도메인은 CD3ζ 폴리펩티드를 포함하는 CAR.

청구항 89

청구항 1 내지 청구항 88 중 어느 한 항에 있어서,

상기 세포내 도메인은 적어도 하나의 신호전달 영역을 추가로 포함하는 CAR.

청구항 90

청구항 89에 있어서,

상기 적어도 하나의 신호전달 영역은 CD28 폴리펩티드, 4-1BB 폴리펩티드, OX40 폴리펩티드, ICOS 폴리펩티드, DAP-10 폴리펩티드, PD-1 폴리펩티드, CTLA-4 폴리펩티드, LAG-3 폴리펩티드, 2B4 폴리펩티드, BTLA 폴리펩티드, 합성 펩티드(면역 반응과 연관된 단백질에 기반하지 않음) 또는 그의 조합을 포함하는 CAR.

청구항 91

청구항 89 또는 청구항 90에 있어서,

상기 신호전달 영역은 공-자극성 신호전달 영역인 CAR.

청구항 92

청구항 91에 있어서,

상기 공-자극성 신호전달 영역은 CD28 폴리펩티드, 4-1BB 폴리펩티드, OX40 폴리펩티드, ICOS 폴리펩티드, DAP-10 폴리펩티드 또는 그의 조합을 포함하는 CAR.

청구항 93

청구항 92에 있어서,

상기 적어도 하나의 공-자극성 신호전달 영역은 CD28 폴리펩티드를 포함하는 CAR.

청구항 94

청구항 92에 있어서,

상기 적어도 하나의 공-자극성 신호전달 영역은 4-1BB 폴리펩티드를 포함하는 CAR.

청구항 95

청구항 89 내지 청구항 93 중 어느 한 항에 있어서,

상기 막통과 도메인은 CD28 폴리펩티드를 포함하고, 상기 세포내 도메인은 CD3ζ 폴리펩티드를 포함하며, 상기 신호전달 도메인은 CD28 폴리펩티드를 포함하는 CAR.

청구항 96

청구항 89 내지 청구항 92 및 청구항 94 중 어느 한 항에 있어서,

상기 막통과 도메인은 CD8 폴리펩티드를 포함하고, 상기 세포내 도메인은 CD3ζ 폴리펩티드를 포함하며, 상기 신호전달 도메인은 4-1BB 폴리펩티드를 포함하는 CAR.

청구항 97

청구항 1 내지 청구항 96 중 어느 한 항에 있어서,

상기 CAR은 재조합적으로 발현되는 CAR.

청구항 98

청구항 1 내지 청구항 97 중 어느 한 항에 있어서,

상기 CAR은 벡터로부터 발현되는 CAR.

청구항 99

청구항 98에 있어서,

상기 벡터는 γ-레트로바이러스 벡터인 CAR.

청구항 100

청구항 1 내지 청구항 99 중 어느 한 항의 CAR을 포함하는 단리된 면역반응성 세포.

청구항 101

청구항 100에 있어서,

상기 면역반응성 세포는 CAR로 형질도입되는 단리된 면역반응성 세포.

청구항 102

청구항 100 또는 청구항 101에 있어서,

상기 CAR은 상기 면역반응성 세포의 표면에 구성적으로 발현되는 단리된 면역반응성 세포.

청구항 103

청구항 100 내지 청구항 102 중 어느 한 항에 있어서,

상기 단리된 면역반응성 세포는 적어도 하나의 공-자극성 리간드로 추가로 형질도입되어서, 상기 면역반응성 세포가 상기 적어도 하나의 공-자극성 리간드를 발현하는 단리된 면역반응성 세포.

청구항 104

청구항 103에 있어서,

상기 적어도 하나의 공-자극성 리간드는 4-1BBL, CD80, CD86, CD70, OX40L, CD48, TNFRSF14 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 단리된 면역반응성 세포.

청구항 105

청구항 100 내지 청구항 104 중 어느 한 항에 있어서,

상기 단리된 면역반응성 세포는 적어도 하나의 사이토카인으로 추가로 형질도입되어서, 상기 면역반응성 세포가 상기 적어도 하나의 사이토카인을 분비하는 단리된 면역반응성 세포.

청구항 106

청구항 105에 있어서,

상기 적어도 하나의 사이토카인은 IL-2, IL-3, IL-6, IL-7, IL-11, IL-12, IL-15, IL-17, IL-21 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 단리된 면역반응성 세포.

청구항 107

청구항 100 내지 청구항 106 중 어느 한 항에 있어서,

상기 단리된 면역반응성 세포는 T 세포, 자연 살해(NK) 세포, 세포독성 T 림프구(CTL), 조절성 T 세포, 인간 배아 줄기 세포, 림프구 전구 세포, T 세포-전구 세포 및 림프구 세포가 이로부터 분화될 수 있는 다능성 줄기 세포로 이루어진 군으로부터 선택되는 단리된 면역반응성 세포.

청구항 108

청구항 107에 있어서,

상기 면역반응성 세포는 T 세포인 단리된 면역반응성 세포.

청구항 109

청구항 1 내지 청구항 99 중 어느 한 항의 키메라 항원 수용체(CAR)를 암호화하는 단리된 핵산 분자.

청구항 110

청구항 109에 있어서,

서열번호 397에 개시된 서열을 갖는 핵산을 포함하는 단리된 핵산 분자.

청구항 111

청구항 109에 있어서,

서열번호 398에 개시된 서열을 갖는 핵산을 포함하는 단리된 핵산 분자.

청구항 112

청구항 109에 있어서,

서열번호 399에 개시된 서열을 갖는 핵산을 포함하는 단리된 핵산 분자.

청구항 113

청구항 109에 있어서,

서열번호 400에 개시된 서열을 갖는 핵산을 포함하는 단리된 핵산 분자.

청구항 114

청구항 109에 있어서,

서열번호 401에 개시된 서열을 갖는 핵산을 포함하는 단리된 핵산 분자.

청구항 115

청구항 109에 있어서,

서열번호 402에 개시된 서열을 갖는 핵산을 포함하는 단리된 핵산 분자.

청구항 116

청구항 109에 있어서,

서열번호 403에 개시된 서열을 갖는 핵산을 포함하는 단리된 핵산 분자.

청구항 117

청구항 109에 있어서,

서열번호 406에 개시된 서열을 갖는 핵산을 포함하는 단리된 핵산 분자.

청구항 118

청구항 109에 있어서,

서열번호 407에 개시된 서열을 갖는 핵산을 포함하는 단리된 핵산 분자.

청구항 119

청구항 109에 있어서,

서열번호 408에 개시된 서열을 갖는 핵산을 포함하는 단리된 핵산 분자.

청구항 120

청구항 109 내지 청구항 119 중 어느 한 항의 단리된 핵산 분자를 포함하는 벡터.

청구항 121

청구항 120에 있어서,

상기 벡터는 γ-레트로바이러스 벡터인 벡터.

청구항 122

청구항 109 내지 청구항 119 중 어느 한 항의 핵산 분자를 발현하는 숙주 세포.

청구항 123

청구항 122에 있어서,

상기 숙주 세포는 T 세포인 숙주 세포.

청구항 124

유효량의 청구항 100 내지 청구항 108 중 어느 한 항의 면역반응성 세포를 대상체에 투여하여서, 상기 대상체에서 종양 세포사를 유도하는 단계를 포함하는 대상체에서 종양 부하를 감소시키는 방법.

청구항 125

청구항 124에 있어서,

상기 방법은 종양 세포의 수를 감소시키는 방법.

청구항 126

청구항 124에 있어서,

상기 방법은 종양의 크기를 감소시키는 방법.

청구항 127

청구항 124에 있어서,

상기 방법은 상기 대상체에서 상기 종양을 근절하는 방법.

청구항 128

청구항 124 내지 청구항 127 중 어느 한 항에 있어서,

상기 종양은 다발성 골수종 또는 발덴스트롬 마크로글로불린혈증인 방법.

청구항 129

청구항 128에 있어서,

상기 종양은 다발성 골수종인 방법.

청구항 130

청구항 124 내지 청구항 129 중 어느 한 항에 있어서,

상기 대상체는 인간인 방법.

청구항 131

청구항 124 내지 청구항 130 중 어느 한 항에 있어서,

상기 면역반응성 세포는 T 세포인 방법.

청구항 132

유효량의 청구항 100 내지 청구항 108 중 어느 한 항의 면역반응성 세포를 대상체에 투여하여서, 상기 대상체의 생존을 증가시키거나 늘리는 단계를 포함하는 신생물을 갖는 대상체의 생존을 증가시키거나 늘리는 방법.

청구항 133

청구항 132에 있어서,

상기 신생물은 다발성 골수종 또는 발덴스트롬 마크로글로불린혈증인 방법.

청구항 134

청구항 133에 있어서,

상기 신생물은 다발성 골수종인 방법.

청구항 135

청구항 132 내지 청구항 134 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법은 상기 대상체에서 종양 부하를 감소 또는 근절하는 방법.

청구항 136

면역반응성 세포 내로 세포외 항원-결합 도메인, 막통과 도메인 및 세포내 도메인을 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR)를 암호화하는 핵산 서열을 도입하는 단계를 포함하고, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 G-단백질 커플화 수용체에 특이적으로 결합하는, G-단백질 커플화 수용체에 결합하는 면역반응성 세포의 생산 방법.

청구항 137

청구항 136에 있어서,

상기 G 단백질 수용체는 G-단백질 커플화 수용체 패밀리 C 그룹 5 멤버 D(GPRC5D)인 방법.

청구항 138

유효량의 청구항 100 내지 청구항 108 중 어느 한 항의 면역반응성 세포 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 139

청구항 138에 있어서,

상기 약학적 조성물은 신생물의 치료를 위한 것인 약학적 조성물.

청구항 140

청구항 139에 있어서,

상기 신생물은 다발성 골수종 또는 발덴스트롬 마크로글로불린혈증인 약학적 조성물.

청구항 141

청구항 140에 있어서,

상기 신생물은 다발성 골수종인 약학적 조성물.

청구항 142

청구항 100 내지 청구항 108 중 어느 한 항의 면역반응성 세포를 포함하는 다발성 골수종 치료용 키트.

청구항 143

청구항 142에 있어서,

상기 키트는 신생물을 갖는 대상체를 치료하기 위해 상기 면역반응성 세포를 이용하기 위한 기록된 설명서를 추가로 포함하는 키트.

청구항 144

청구항 142 또는 청구항 143에 있어서,

상기 신생물은 다발성 골수종 또는 발덴스트롬 마크로글로불린혈증인 키트.

청구항 145

청구항 144에 있어서,

상기 신생물은 다발성 골수종인 키트.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 교차-참조

[0002] 본 출원은 그 내용 전체가 인용에 의해 포함되고 우선권이 주장되는 2014년 12월 5일자로 출원된 미국 가특허 출원 제62/088,286호에 대한 우선권을 주장한다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 개시된 주제는 암의 치료용 방법 및 조성물을 제공한다. 이것은 G-단백질 커플화 수용체(예컨대, G-단백질 커플화 수용체 패밀리 C 그룹 5 멤버 D(G-protein coupled receptor family C group 5 member, D, GPRC5D))를 특이적으로 표적화하는 키메라 항원 수용체(chimeric antigen receptor, CAR), 이러한 CAR을 포함하는 면역반응성 세포 및 이러한 세포를 암(예컨대, 다발성 골수종)의 치료용으로 이용하는 방법과 연관된다.

배 경 기 술

[0005] 세포-기반의 면역치료법은 암의 치료에 대한 치유적 잠재력을 갖는 치료법이다. T 세포 및 다른 면역 세포는 선택된 항원에 특이적이고 키메라 항원 수용체(CAR)라고 명명된 항원에 대한 인공 또는 합성 수용체를 코딩하는 유전 물질의 도입을 통해 종양 항원을 표적화하기 위해 변형될 수 있다. CAR을 이용한 표적화된 T 세포 치료법은 최근 혈액암의 치료에 있어서 임상적 성공을 보여주었다.

[0006] 다발성 골수종(MM)은 2번째로 가장 흔한 혈액암이다.[9] 대략 25%의 환자는 평균 생존율 2년 이하의 전조인 고위험성 세포유전학을 갖는다.[10,11] 최근에 진전이 있어왔지만, 세포유전학과 무관하게, 상기 질환은 여전히 동종이계 이식의 면역-치료적 이식편 대 골수종(graft versus myeloma, GvM) 효과 외에는 치유불가인 것으로 간주된다. 그러나, 동종이계 이식은 부적격 및 높은 비율의 이식-연관성 이환율 및 사망률에 의해 제한된다.[12] GvM 효과와 유사하게, 잠재적으로 치유적인 T 세포 효과는 자가 입양성 T 세포 치료법을 통해 최소의 독성으로 달성될 수 있다.

[0007] 골수종은 입양성 T 세포 치료법을 테스트하기 위한 이상적인 질환일 수 있다. 첫 번째로, 전술한 것과 같이, 동종이계 이식은 골수 비파괴성 이식 또는 이식-후 공여자 림프구 주입 후와 같이 화학치료법이 최소이거나 없더라도 T 세포가 치유적 치료일 수 있음을 나타낸다. 두 번째로, 조건화 화학치료법은 아마도 조절성 T 세포(Treg)의 고갈 메커니즘을 통해 입양성 T 세포 치료법의 효능을 향상시키고,[5,13] 이와 같이, 즉시 후-자가 이식 기간은 T 세포를 투여하기 위한 최적의 시간일 수 있으며, 골수종은 자가성 줄기 세포 이식이 치유의 표준인 몇 안되는 질환들 중 하나이다. 세 번째로, 면역조절성 약인 레날리도마이드는 CAR 기반의 치료법을 개선할 수 있으며, 마우스에서 나타낸 것과 같이,[14] 레날리도마이드는 MM의 치료용으로 흔히 사용된다. 네 번째로, 입양성 T 세포 치료법은, 고형 종양 또는 수질외 CLL과 비교할 때,[5] ALL과 같이 골수가 우세한 질환에서 가장 잘 작용하며,[7,8] ALL과 유사하게 골수종은 골수의 질환이다.

[0008] 입양성 T 세포 치료법이 MM에서 잘 작용할 수 있다고 기대하는 다양한 이유가 있지만, 골수종까지 입양성 T 세포 치료법을 확장하는 것은 또한 특유의 도전과제를 제시한다. 다른 B-세포 암과 달리, CD19 발현은 골수종 환자의 단지 2%에서만 보인다.[15] 또한, CD19와 달리, 골수종에서의 보통의 세포외 면역표현형 마커(CD138, CD38 및 CD56)는 모두 다른 필수 세포 타입에 대해 공-발현되며, 본 발명자들은, HER2 표적화 CAR의 경우와 같이,[16] 상기 표적들 중 임의의 것에 대한 CAR는 항체가 잘 용인되는 표적에서 조차도 치명적일 수 있는 수용불가한 "종양 제외, 표적 포함(off tumor, on target)" 독성을 유도할 수 있음을 예상한다.[7] 상기 도전과제를 다루기 위하여, 본 발명자들은 MM의 입양성 T 세포 치료법을 위한 최적의 표적일 수 있는 예측되는 높은 MM과 제한된 필수 정상 조직 확장을 갖는 세포외 표적을 확인하였다. 따라서, 다발성 골수종을 치료하기 위하여 MM 세포에서 높게 발현되고 정상 조직에서 발현이 제한되는 항원을 표적화하는 CAR을 디자인하기 위한 신규한 치료적 전략에 대한 필요성이 있으며, 상기 전략은 최소의 독성 및 면역원성으로 강력한 종양 박멸을 유도할 수 있다.

발명의 내용

[0009] 본 개시된 주제는 일반적으로 G-단백질 커플화 수용체를 특이적으로 표적화하는 키메라 항원 수용체(CAR), 이러한 CAR을 포함하는 면역반응성 세포, 및 다발성 골수종을 치료하기 위한 상기 CAR 및 면역반응성 세포의 용도를 제공한다.

[0010] 본 개시된 주제는 CAR를 제공한다. 한 비제한적 예에서, 상기 CAR은 세포외 항원-결합 도메인, 막통과 도메인 및 세포내 도메인을 포함하며, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 G-단백질 커플화 수용체에 특이적으로 결합한다. 어떤 구현예에서, 상기 G-단백질 커플화 수용체는 G-단백질 커플화 수용체 패밀리 C 그룹 5 멤버 D(GPRC5D)이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 GPRC5D에 약 1×10^{-9} M 내지 약 3×10^{-6} M의 결합 친화도(K_D)로 특이적으로 결합한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 단일-사슬 가변 절편(single-chain variable fragment, scFv)이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 쥐과(murine) scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 인간 scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 선택적으로 가교결합되는 Fab이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 결합 도메인

은 $F(ab)_2$이다. 어떤 구현예에서, 전술한 임의의 분자들은 이종성 서열을 갖는 융합 단백질에 포함되어 상기 세포외 항원-결합 도메인을 형성할 수 있다.

[0011] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 302, 314, 326, 338, 350, 362, 374 및 386으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0012] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 303, 315, 327, 339, 351, 363, 375 및 387로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0013] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 (a) 서열번호 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 302, 314, 326, 338, 350, 362, 374 및 386으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 (b) 서열번호 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 303, 315, 327, 339, 351, 363, 375 및 387로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0014] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 302, 314, 326, 338, 350, 362, 374 및 386으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0015] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 303, 315, 327, 339, 351, 363, 375 및 387로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0016] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 (a) 서열번호 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 302, 314, 326, 338, 350, 362, 374 및 386으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 (b) 서열번호 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 303, 315, 327, 339, 351, 363, 375 및 387로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0017] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 302, 314, 326, 338, 350, 362, 374 및 386으로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 303, 315, 327, 339, 351, 363, 375 및 387로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 53에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 57에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 61에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 65에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 69에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 54에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 58에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 62에 개시된 서열을 갖

는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 66에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 70에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 (a) 서열번호 1에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 2에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역; (b) 서열번호 5에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 6에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역; (c) 서열번호 9에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 10에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역; (d) 서열번호 13에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 14에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역; (e) 서열번호 17에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 18에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역; (f) 서열번호 21에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 22에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역; (g) 서열번호 25에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 26에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역; (h) 서열번호 29에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 30에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역; (i) 서열번호 33에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 34에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역; (j) 서열번호 37에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 38에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역; (k) 서열번호 41에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 42에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역; (l) 서열번호 45에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 46에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역; (m) 서열번호 49에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 50에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역; (n) 서열번호 53에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 54에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역; (o) 서열번호 57에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 58에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역; (p) 서열번호 61에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 62에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역; (q) 서열번호 65에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 66에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역; (r) 서열번호 69에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 70에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역; (s) 서열번호 73에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 74에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역; (t) 서열번호 77에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 78에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역; (u) 서열번호 81에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 82에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역; (v) 서열번호 85에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 86에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역; (w) 서열번호 89에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 90에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역; (x) 서열번호 93에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 94에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역, (y) 서열번호 302에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 303에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역; (z) 서열번호 314에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 315에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역; (aa) 서열번호 326에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 327에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역; (ab) 서열번호 338에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 339에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역; (ac) 서열번호 350에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 351에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역; (ad) 서열번호 362에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 363에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역; (ae) 서열번호 374에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 375에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역; 또는 (af) 서열번호 386에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열번호 387에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 53에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호 54에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서

열번호 57에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호 58에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 61에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호 62에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 다른 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 65에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호 66에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 69에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열번호 70에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0018] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 상기 중쇄 및 경쇄 모두와, 선택적으로 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 서열, 예를 들면 링커 펩티드를 포함한다. 예를 들면, 어떤 비제한적 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 (ⅰ) 서열번호 57에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 (ii) 서열번호 58에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 서열, 예를 들면 링커 펩티드를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 (ⅰ) 서열번호 61에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 (ii) 서열번호 62에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 서열, 예를 들면 링커 펩티드를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 (ⅰ) 서열번호 53에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 (ii) 서열번호 54에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 서열, 예를 들면 링커 펩티드를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 (ⅰ) 서열번호 61에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 (ii) 서열번호 62에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 서열, 예를 들면 링커 펩티드를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 (ⅰ) 서열번호 65에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 (ii) 서열번호 66에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 서열, 예를 들면 링커 펩티드를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 (ⅰ) 서열번호 69에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 (ii) 서열번호 70에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 서열, 예를 들면 링커 펩티드를 포함한다.

[0019] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 (a) 서열번호 126, 132, 138, 144, 150, 156, 162, 168, 174, 180, 186, 192, 198, 204, 210, 216, 222, 228, 234, 240, 246, 252, 258, 264, 306, 318, 330, 342, 354, 366, 378 및 390으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 및 (b) 서열번호 129, 135, 141, 147, 153, 159, 165, 171, 177, 183, 189, 195, 201, 207, 213, 219, 225, 231, 237, 243, 249, 255, 261, 267, 309, 321, 333, 345, 357, 369, 381 및 393으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다.

[0020] 어떤 구현예에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR2는 서열번호 125, 131, 137, 143, 149, 155, 161, 167, 173, 179, 185, 191, 197, 203, 209, 215, 221, 227, 233, 239, 245, 251, 257, 263, 305, 317, 329, 341, 353, 365, 377 및 389로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함한다; 및 (b) 상기 경쇄 가변 영역 CDR2는 서열번호 128, 134, 140, 146, 152, 158, 164, 170, 176, 182, 188, 194, 200, 206, 212, 218, 224, 230, 236, 242, 248, 254, 260, 266, 308, 320, 332, 344, 356, 368, 380 및 392로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함한다.

[0021] 어떤 구현예에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1은 서열번호 124, 130, 136, 142, 148, 154, 160, 166, 172, 178, 184, 190, 196, 202, 208, 214, 220, 226, 232, 238, 244, 250, 256, 262, 304, 316, 328, 340, 352, 364, 376 및 388로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함한다; 및 (b) 상기 경쇄 가변 영역 CDR1은 서열번호 127, 133, 139, 145, 151, 157, 163, 169, 175, 181, 187, 193, 199, 205, 211, 217, 223, 229, 235, 241, 247, 253, 259, 265, 307, 319, 331, 343, 355, 367, 379 및 391로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함한다.

[0022] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 (a) 서열번호 124, 130, 136, 142, 148, 154, 160, 166, 172, 178, 184, 190, 196, 202, 208, 214, 220, 226, 232, 238, 244, 250, 256, 262, 304, 316, 328, 340, 352, 364, 376 및 388로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; (b) 서

열번호 125, 131, 137, 143, 149, 155, 161, 167, 173, 179, 185, 191, 197, 203, 209, 215, 221, 227, 233, 239, 245, 251, 257, 263, 305, 317, 329, 341, 353, 365, 377 및 389로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; (c) 서열번호 126, 132, 138, 144, 150, 156, 162, 168, 174, 180, 186, 192, 198, 204, 210, 216, 222, 228, 234, 240, 246, 252, 258, 264, 306, 318, 330, 342, 354, 366, 378 및 390으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (d) 서열번호 127, 133, 139, 145, 151, 157, 163, 169, 175, 181, 187, 193, 199, 205, 211, 217, 223, 229, 235, 241, 247, 253, 259, 265, 307, 319, 331, 343, 355, 367, 379 및 391로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; (e) 서열번호 128, 134, 140, 146, 152, 158, 164, 170, 176, 182, 188, 194, 200, 206, 212, 218, 224, 230, 236, 242, 248, 254, 260, 266, 308, 320, 332, 344, 356, 368, 380 및 392로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 (f) 서열번호 129, 135, 141, 147, 153, 159, 165, 171, 177, 183, 189, 195, 201, 207, 213, 219, 225, 231, 237, 243, 249, 255, 261, 267, 309, 321, 333, 345, 357, 369, 381 및 393으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다.

[0023] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 (a) 서열번호 124에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 125에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 126에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (b) 서열번호 130에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 131에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 132에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (c) 서열번호 136에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 137에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 138에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (d) 서열번호 142에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 143에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 144에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (e) 서열번호 148에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 149에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 150에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (f) 서열번호 154에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 155에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 156에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (g) 서열번호 160에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 161에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 162에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (h) 서열번호 166에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 167에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 168에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (i) 서열번호 172에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 173에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 174에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (j) 서열번호 178에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 179에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 180에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (k) 서열번호 184에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 185에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 186에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (l) 서열번호 190에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 191에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 192에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (m) 서열번호 196에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 197에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2;

및 서열번호 198에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (n) 서열번호 202에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 203에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 204에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (o) 서열번호 208에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 209에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 210에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (p) 서열번호 214에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 215에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 216에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (q) 서열번호 220에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 221에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 222에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (r) 서열번호 226에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 227에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 228에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (s) 서열번호 232에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 233에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 234에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (t) 서열번호 238에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 239에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 240에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (u) 서열번호 244에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 245에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 246에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (v) 서열번호 250에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 251에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 252에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (w) 서열번호 256에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 257에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 258에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (x) 서열번호 262에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 263에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 264에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (y) 서열번호 304에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 305에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 306에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (z) 서열번호 316에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 317에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 318에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (aa) 서열번호 328에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 329에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 330에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (ab) 서열번호 340에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 341에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 342에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (ac) 서열번호 352에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 353에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 354에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (ad) 서열번호 364에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 365에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 366에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; (ae) 서열번호 376에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역

CDR1; 서열번호 377에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 378에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 또는 (af) 서열번호 388에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 389에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 390에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 202에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 203에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 204에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 208에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 209에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 210에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다. 다른 비제한적 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 214에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 215에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 216에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다. 또 다른 비제한적 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 220에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 221에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 222에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다. 다른 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 226에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 227에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 228에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다.

[0024] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 (a) 서열번호 127에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 129에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 130에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (b) 서열번호 133에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 134에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 135 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (c) 서열번호 139에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 140에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 141에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (d) 서열번호 145에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 146 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 147에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (e) 서열번호 151에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 152에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 153에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (f) 서열번호 157에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 158에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 159에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (g) 서열번호 163에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 164에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 165에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (h) 서열번호 169에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 170에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 171 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (i) 서열번호 175에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 176에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 177에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (j) 서열번호 181에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 182에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 183에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (k) 서열번호 187에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 188에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변

형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 189에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (l) 서열번호 193에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 194에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 195에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (m) 서열번호 199에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 200에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 201에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (n) 서열번호 205에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 206에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 207에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (o) 서열번호 211에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 212에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 213에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (p) 서열번호 217에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 218에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 219에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (q) 서열번호 223에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 224에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 225에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (r) 서열번호 229에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 230에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 231에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (s) 서열번호 235에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 236에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 237에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (t) 서열번호 241에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 242에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 243에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (u) 서열번호 247에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 248에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 249에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (v) 서열번호 253에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 254에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 255에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (w) 서열번호 259에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 260에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 261에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (x) 서열번호 265에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 266에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 267에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (y) 서열번호 307에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 308에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 309에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (z) 서열번호 319에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 320에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 321에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (aa) 서열번호 331에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 332에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 333에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (ab) 서열번호 343에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 344에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 345에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (ac) 서열번호 355에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변

형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 356에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 357에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (ad) 서열번호 367에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 368에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 369에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (ae) 서열번호 379에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 380에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 381에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; 또는 (af) 서열번호 391에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 392에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 393에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 205에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 206에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 207에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 211에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 212에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 213에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 217에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 218에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 219에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다. 다른 비제한적 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 223에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 224에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 225에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다. 또 다른 비제한적 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 229에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 230에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 231에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다.

[0025] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 (a) 서열번호 124에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 125에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 126에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 127에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 128에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 129에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (b) 서열번호 130에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 131에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 132에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 133에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 134에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 135에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (c) 서열번호 136에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 137에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 138에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 139에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 140에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 141에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (d) 서열번호 142에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 143에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 144에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 145에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 146에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 147에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (e) 서열번호 148에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 149에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 150에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 151에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 152에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 153에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (f) 서열번호 154에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 155에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열

번호 156에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 157에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 158에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 159에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (g) 서열번호 160에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 161에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 162에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 163에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 164에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 165에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (h) 서열번호 166에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 167에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 168에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 169에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 170에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 171에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (i) 서열번호 172에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 173에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 174에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 175에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 176에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 177에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (j) 서열번호 178에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 179에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 180에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 181에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 182에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 183에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (k) 서열번호 184에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 185에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 186에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 187에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 188에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 189에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (l) 서열번호 190에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 191에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 192에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 193에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 194에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 195에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (m) 서열번호 196에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 197에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 198에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 199에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 200에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 201에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (n) 서열번호 202에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 203에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 204에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 205에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 206에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 207에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (o) 서열번호 208에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 209에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 210에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 211에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 212에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 213에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (p) 서열번호 214에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 215에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 216에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 217에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 218에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 219에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (q) 서열번호 220에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 221에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 222에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 223에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 224에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 225에 개시된 서열을 갖는 아미노산을

포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (r) 서열번호 226에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 227에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 228에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 229에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 230에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 231에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (s) 서열번호 232에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 233에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 234에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 235에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 236에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 237에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (t) 서열번호 238에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 239에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 240에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 241에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 242에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 243에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (u) 서열번호 244에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 245에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 246에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 247에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 248에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 249에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (v) 서열번호 250에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 251에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 252에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 253에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 254에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 255에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (w) 서열번호 256에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 257에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 258에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 259에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 260에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 261에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (x) 서열번호 262에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 263에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 264에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 265에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 266에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 267에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (y) 서열번호 304에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 305에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 306에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 307에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 308에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 309에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (z) 서열번호 316에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 317에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 318에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 319에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 320에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 321에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (aa) 서열번호 328에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 329에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 330에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 331에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 332에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 333에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (ab) 서열번호 340에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 341에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 342에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 343에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 344에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 345에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (ac) 서열번호 352에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 353에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 354에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호

355에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 356에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 357에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (ad) 서열번호 364에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 365에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 366에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 367에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 368에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 369에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; (ae) 서열번호 376에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 377에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 378에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 379에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 380에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 381에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3; 또는 (af) 서열번호 388에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 389에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 390에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 391에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 392에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 393에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 202에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 203에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 204에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 205에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 206에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 207에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 208에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 209에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 210에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 211에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 212에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 213에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 214에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 215에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 216에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 217에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 218에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 219에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다. 다른 비제한적 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 220에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 221에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 222에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 223에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 224에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 225에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다. 또 다른 비제한적 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 226에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 227에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 228에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 229에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 230에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 231에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 인간 scFv는 중쇄 가변 영역, 경쇄 가변 영역, 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드 및 His-tag 및 HA-tag를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 His-tag 및 HA-tag의 아미노산 서열은 아래에 제공되는 서열번호 275의 아미노산 서열을 포함한다:

[0026] TSGQAGQHHHHHHGAYPYDVPDYAS [서열번호 275]

[0027] 서열번호 275를 암호화하는 뉴클레오티드 서열은 아래에 제공되는 서열번호 276이다:

[0028] ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCAT ACCCGTACGACGTTCCGGACTACGCTTCT [서열번호 276]

[0029] 어떤 구현예에서, 상기 GPRC5D는 서열번호 97에 개시된 아미노산 서열을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세

포외 항원-결합 도메인은 서열번호 97의 아미노산 1-27을 포함하는 N-말단 영역 내의 에피토프 영역, 서열번호 97의 아미노산 85-93을 포함하는 ECL1 영역 내의 에피토프 영역, 서열번호 97의 아미노산 145-167을 포함하는 ECL2 영역 내의 에피토프 영역 및 서열번호 97의 아미노산 226-239를 포함하는 ECL3 영역 내의 에피토프 영역으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 에피토프 영역에 결합한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 97의 아미노산 16-23을 포함하는 에피토프 영역에 결합한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 97의 아미노산 15-23을 포함하는 에피토프 영역에 결합한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 97의 아미노산 16-25을 포함하는 에피토프 영역에 결합한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 97의 아미노산 10-17을 포함하는 에피토프 영역에 결합한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 97의 아미노산 5-17을 포함하는 에피토프 영역에 결합한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 97의 아미노산 85-95를 포함하는 에피토프 영역에 결합한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 97의 아미노산 157-164를 포함하는 에피토프 영역에 결합한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 97의 아미노산 157-167을 포함하는 에피토프 영역에 결합한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 97의 아미노산 230-237을 포함하는 에피토프 영역에 결합한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 97의 아미노산 229-237을 포함하는 에피토프 영역에 결합한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 97의 아미노산 230-243을 포함하는 에피토프 영역에 결합한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 97의 아미노산 227-237을 포함하는 에피토프 영역에 결합한다.

[0030] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 97의 아미노산 16-25를 포함하는 에피토프 영역, 서열번호 97의 아미노산 157-164를 포함하는 에피토프 영역 및 서열번호 97의 아미노산 229-237을 포함하는 에피토프 영역으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 에피토프 영역에 결합한다. 예를 들면, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 57에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 58에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 예를 들면, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 208에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 209에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 210에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 211에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 212에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 213에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

[0031] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 97의 아미노산 5-17을 포함하는 에피토프 영역, 서열번호 97의 아미노산 85-95를 포함하는 에피토프 영역 및 서열번호 97의 아미노산 157-164를 포함하는 에피토프 영역으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 에피토프 영역에 결합한다. 예를 들면, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 61에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 62에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 예를 들면, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 214에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 215에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 216에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 217에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 218에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 219에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

[0032] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 97의 아미노산 15-23을 포함하는 에피토프 영역 및 서열번호 97의 아미노산 230-243을 포함하는 에피토프 영역으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 또는 두 개의 에피토프 영역에 결합한다. 예를 들면, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 65에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 66에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 예를 들면, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 220에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 221에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 222에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 223에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 224에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 225에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

[0033] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 97의 아미노산 10-17을 포함하는 에피토프 영역,

서열번호 97의 아미노산 157-167을 포함하는 에피토프 영역 및 서열번호 97의 아미노산 227-237을 포함하는 에피토프 영역으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 에피토프 영역에 결합한다. 예를 들면, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 69에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 70에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 예를 들면, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 226에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 227에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 228에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 229에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 230에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 231에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

[0034] 본 개시된 주제에 따르면, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 막통과 도메인에 공유결합된다. 상기 세포외 항원-결합 도메인은 상기 세포외 항원-결합 도메인의 5' 말단에 공유결합된 신호 펩티드를 포함할 수 있다. 어떤 구현예에서, 상기 CAR의 막통과 도메인은 CD8 폴리펩티드, CD28 폴리펩티드, CD3ζ 폴리펩티드, CD4 폴리펩티드, 4-1BB 폴리펩티드, OX40 폴리펩티드, ICOS 폴리펩티드, CTLA-4 폴리펩티드, PD-1 폴리펩티드, LAG-3 폴리펩티드, 2B4 폴리펩티드, BTLA 폴리펩티드, 합성 펩티드(면역 반응과 연관된 단백질에 기반하지 않음) 또는 그의 조합을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 막통과 도메인은 CD8 폴리펩티드를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 막통과 도메인은 CD28 폴리펩티드를 포함한다.

[0035] 본 개시된 주제에 따르면, 상기 세포내 도메인은 CD3ζ 폴리펩티드를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포내 도메인은 적어도 하나의 신호전달 영역을 추가로 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 적어도 하나의 신호전달 영역은 CD28 폴리펩티드, 4-1BB 폴리펩티드, OX40 폴리펩티드, ICOS 폴리펩티드, DAP-10 폴리펩티드, PD-1 폴리펩티드, CTLA-4 폴리펩티드, LAG-3 폴리펩티드, 2B4 폴리펩티드, BTLA 폴리펩티드, 합성 펩티드(면역 반응과 연관된 단백질에 기반하지 않음) 또는 그의 조합을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 신호전달 영역은 공-자극성 신호전달 영역이다. 어떤 구현예에서, 상기 공-자극성 신호전달 영역은 CD28 폴리펩티드, 4-1BB 폴리펩티드, OX40 폴리펩티드, ICOS 폴리펩티드, DAP-10 폴리펩티드 또는 그의 조합을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 적어도 하나의 공-자극성 신호전달 영역은 CD28 폴리펩티드를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 적어도 하나의 공-자극성 신호전달 영역은 4-1BB 폴리펩티드를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 막통과 도메인은 CD28 폴리펩티드를 포함하고, 상기 세포내 도메인은 CD3ζ 폴리펩티드를 포함하며, 상기 공-자극성 신호전달 도메인은 CD28 폴리펩티드를 포함한다.

[0036] 어떤 구현예에서, 상기 CAR은 재조합적으로 발현된다. 상기 CAR은 벡터로부터 발현될 수 있다. 어떤 구현예에서, 상기 벡터는 γ-레트로바이러스 벡터이다.

[0037] 본 개시된 주제는 또한 전술한 CAR을 포함하는 단리된 면역반응성 세포를 제공한다. 어떤 구현예에서, 상기 단리된 면역반응성 세포는 CAR로 형질도입되고, 예를 들면, 상기 CAR은 상기 면역반응성 세포의 표면에 구성적으로 발현된다. 어떤 구현예에서, 상기 단리된 면역반응성 세포는 적어도 하나의 공-자극성 리간드로 추가로 형질도입되어서, 상기 면역반응성 세포가 상기 적어도 하나의 공-자극성 리간드를 발현한다. 어떤 구현예에서, 상기 적어도 하나의 공-자극성 리간드는 4-1BBL, CD80, CD86, CD70, OX40L, CD48, TNFRSF14 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 어떤 구현예에서, 상기 단리된 면역반응성 세포는 적어도 하나의 사이토카인으로 추가로 형질도입되어서, 상기 면역반응성 세포가 상기 적어도 하나의 사이토카인을 분비한다. 어떤 구현예에서, 상기 적어도 하나의 사이토카인은 IL-2, IL-3, IL-6, IL-7, IL-11, IL-12, IL-15, IL-17, IL-21 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 단리된 면역반응성 세포는 T 세포, 자연 살해(natural killer, NK) 세포, 세포독성 T 림프구(CTL), 조절성 T 세포, 인간 배아 줄기 세포, 림프구 전구 세포, T 세포-전구 세포 및 림프구 세포가 이로부터 분화될 수 있는 다능성 줄기 세포로 이루어진 군으로부터 선택된다. 어떤 구현예에서, 상기 면역반응성 세포는 T 세포이다.

[0038] 본 개시된 주제는 본 개시된 CAR을 암호화하는 핵산 분자, 상기 핵산 분자를 포함하는 벡터 및 이러한 핵산 분자를 발현하는 숙주 세포를 추가로 제공한다. 어떤 구현예에서, 상기 핵산 분자는 서열번호 397에 개시된 서열을 갖는 핵산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 핵산 분자는 서열번호 398에 개시된 서열을 갖는 핵산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 핵산 분자는 서열번호 399에 개시된 서열을 갖는 핵산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 핵산 분자는 서열번호 400에 개시된 서열을 갖는 핵산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 핵산 분자는 서열번호 401에 개시된 서열을 갖는 핵산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 핵산 분자는 서열번호 402에 개시된 서열을 갖는 핵산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 핵산 분자는 서열번호 403에 개시된 서열을 갖는 핵산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 핵산 분자는 서열번호 406에 개시된 서열을 갖는 핵산을 포

함한다. 어떤 구현예에서, 상기 핵산 분자는 서열번호 407에 개시된 서열을 갖는 핵산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 핵산 분자는 서열번호 408에 개시된 서열을 갖는 핵산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 벡터는 γ-레트로바이러스 벡터이다. 어떤 구현예에서, 상기 숙주 세포는 T 세포이다.

[0039] 또한, 본 개시된 주제는 대상체에서 종양 부하를 감소시키기 위한 전술한 면역반응성 세포의 사용 방법을 제공한다. 예를 들면, 본 개시된 주제는 대상체에서 종양 부하의 감소를 처리하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 유효량의 본 개시된 면역반응성 세포를 상기 대상체에 투여하여서, 상기 대상체에서 종양 세포사를 유도하는 단계를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 방법은 종양 세포의 수를 감소시킨다. 다른 구현예에서, 상기 방법은 종양의 크기를 감소시킨다. 또 다른 구현예에서, 상기 방법은 상기 대상체에서 상기 종양을 근절한다. 어떤 구현예에서, 상기 대상체는 인간이다. 어떤 구현예에서, 상기 면역반응성 세포는 T 세포이다. 어떤 구현예에서, 상기 종양은 다발성 골수종 또는 발덴스트롬 마크로글로불린혈증이다. 어떤 구현예에서, 상기 종양은 다발성 골수종이다.

[0040] 또한, 본 개시된 주제는 신생물을 갖는 대상체의 생존을 증가시키거나 늘리기 위한 전술한 면역반응성 세포의 사용 방법을 제공한다. 예를 들면, 본 개시된 주제는 신생물을 갖는 대상체의 생존을 증가시키거나 늘리는 방법을 제공하며, 상기 방법은 유효량의 본 개시된 면역반응성 세포를 상기 대상체에 투여하여서, 상기 대상체의 생존을 증가시키거나 늘리는 단계를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 신생물은 다발성 골수종 또는 발덴스트롬 마크로글로불린혈증이다. 어떤 구현예에서, 상기 신생물은 다발성 골수종이다. 어떤 구현예에서, 상기 방법은 상기 대상체에서 종양 부하를 감소 또는 근절한다.

[0041] 본 개시된 주제는 또한 G-단백질 커플화 수용체에 결합하는 면역반응성 세포의 생산 방법을 제공한다. 한 비제한적 예에서, 상기 방법은 상기 면역반응성 세포 내로 세포외 항원-결합 도메인, 막통과 도메인 및 세포내 도메인을 포함하는 키메라 항원 수용체(CAR)를 암호화하는 핵산 서열을 도입하는 단계를 포함하며, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 G-단백질 커플화 수용체에 특이적으로 결합한다. 어떤 구현예에서, 상기 G-단백질 커플화 수용체는 G-단백질 커플화 수용체 패밀리 C 그룹 5 멤버 D(GPRC5D)이다. 특정 비제한적 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 scFv이다.

[0042] 본 개시된 주제는 유효량의 본 개시된 면역반응성 세포 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 추가로 제공한다. 어떤 구현예에서, 상기 약학적 조성물은 신생물의 치료를 위한 것이다. 어떤 구현예에서, 상기 신생물은 다발성 골수종 또는 발덴스트롬 마크로글로불린혈증이다. 어떤 구현예에서, 상기 신생물은 다발성 골수종이다.

[0043] 본 개시된 주제는 본 개시된 면역반응성 세포를 포함하는 신생물 치료용 키트를 추가로 제공한다. 어떤 구현예에서, 상기 키트는 신생물을 치료하기 위해 상기 면역반응성 세포를 이용하기 위한 기록된 설명서를 추가로 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 신생물은 다발성 골수종 또는 발덴스트롬 마크로글로불린혈증이다. 어떤 구현예에서, 상기 신생물은 다발성 골수종이다.

도면의 간단한 설명

[0044] 하기 상세한 설명은 예로서 제공되고, 개시된 특정 구현예로 본 발명을 한정하기 위한 의도가 아니며, 부속하는 도면과 접목되어 이해될 수 있다.

도 1은 본 개시된 주제의 한 비제한적 구현예에 따른 G-단백질 커플화 수용체를 표적화하는 키메라 항원 수용체를 보여준다.

도 2는 정상 조직 및 인간 암 세포주에서의 인간 GPRC5D 발현을 도시한다.

도 3은 인간 T 세포 상의 본 개시된 GPRC5D CAR의 발현을 도시한다.

도 4는 GPRC5D를 과발현하는 3T3 세포에 대한 본 개시된 GPRC5D의 살해 활성을 도시한다.

도 5는 인간 다발성 골수종 세포주에 대한 본 개시된 GPRC5D의 살해 활성을 도시한다.

도 6은 본 개시된 주제의 한 비제한적 구현예에 따른 GPRC5D를 표적화하는 키메라 항원 수용체를 보여준다.

도 7은 본 개시된 주제의 한 비제한적 구현예에 따른 GPRC5D-표적화 CAR을 암호화하는 핵산 분자를 도시한다.

도 8은 본 개시된 주제의 한 비제한적 구현예에 따른 GPRC5D-표적화 CAR을 암호화하는 핵산 분자를 도시한다.

도 9는 본 개시된 주제의 한 비제한적 구현예에 따른 GPRC5D-표적화 CAR을 암호화하는 핵산 분자를 도시한다.

도 10은 인간 다발성 골수종 세포주에 대한 GPRC5D 표적화 CAR T 세포의 세포독성을 도시한다.

도 11은 GPRC5D 표적화 CAR T 세포의 사이토카인 분비의 유도를 도시한다.

도 12는 GPRC5D 표적화 CAR T 세포의 항-종양 활성을 도시한다.

도 13a 및 도 13b는 GPRC5D 표적화 CAR T 세포의 살해 활성을 도시한다. (A)는 시간 0에서 GFP^+ 종양 세포주의 백분율을 보여준다. (B)는 시간 36시간에서 GFP^+ 종양 세포주의 살해 백분율을 보여준다.

도 14는 CLIPS 기술을 설명한다. 상기 CLIPS 반응은 CLIPS 스캐폴드(scaffold)의 브로모기와 시스테인의 티올 측쇄 사이에 일어난다. 상기 반응은 온화한 조건 하에 신속하고 특이적이다. 이러한 명쾌한 화학을 이용하여, 자연형 단백질 서열은 소정 범위의 구조를 갖는 CLIPS 구조체(construct)로 변형된다. 왼쪽부터 오른쪽으로: 2개의 상이한 싱글 T2 루프(loop), T3 더블 루프, 접합된(conjugated) T2+T3 루프, 안정화된 베타 시트 및 안정화된 알파 헬릭스(Timmerman et al., J. Mol. Recognit. 2007; 20: 283-29).

도 15는 조합 클립 라이브러리 스크리닝을 설명한다. 불연속 입체형태(conformation) 에피토프를 함유하는 표적 단백질(왼쪽)은 매트릭스 라이브러리(중앙)로 변환된다. 조합 펩티드는 사유물적 미니카드 상에서 합성되고, 공간적으로 정의된 CLIPS 구조체로 화학적으로 변환된다(오른쪽).

도 16은 T3 루프화 ClipSTM 구조체를 도시한다.

도 17의 A 내지 D는 열 지도(heat map) 기술을 설명한다. (A)는 조합 펩티드의 표이며, 2개의 서브-서열은 "루프 1" 및 "루프 2"로 표시되었다. (B)는 (A)로부터의 데이터이며, 매트릭스로 나타내었다. (C)는 열 지도를 표시하는 색상 막대(color bar)를 나타낸다. (D)는 (A)로부터의 데이터의 열 지도 시각화이다.

도 18은 ET150-2에 대해 기록된 강도 프로필을 보여준다. 선들은 단일 펩티드의 출발 잔기로부터 말단 잔기까지 해당 펩티드가 기록되는 신호에서의 높이에 대해 그려진다.

도 19는 높은 가혹함(stringency) 조건 하에 ET150-5에 대해 기록된 데이터의 열 지도 분석을 보여준다.

도 20은 ET150-18에 대해 기록된 강도 프로필을 보여준다.

도 21은 ET150-8에 대해 기록된 강도 프로필을 보여준다.

도 22는 7개의 막통과 헬릭스(TM) 및 3개의 세포외 영역(ECL)을 함유하는 GPCR의 개략적인 도면을 도시한다. 색깔 화살표로 각 항체에 대한 결합 부위가 도시된다.

도 23은 각 샘플에 대해 기록된 모든 데이터의 산포도(scatterplot) 분석을 도시한다. 통계적 데이터 분포는 대각선으로 있다.

도 24는 항-GPRC5D 항체의 FACS 분석을 도시한다.

도 25는 항-GPRC5D 항체의 FACS 분석을 도시한다.

도 26은 본 개시된 주제의 한 비제한적 구현예에 따른 GPRC5D-표적화 CAR을 암호화하는 핵산 분자를 도시한다.

도 27은 본 개시된 주제의 한 비제한적 구현예에 따른 GPRC5D-표적화 CAR을 암호화하는 핵산 분자를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0045] 본 개시된 주제는 일반적으로 G-단백질 커플화 수용체(예컨대, G-단백질 커플화 수용체 패밀리 C 그룹 5 멤버 D(GPRC5D))를 표적화하는 키메라 항원 수용체(CAR)를 제공한다. 한 비제한적 예에서, 상기 CAR은 세포외 항원-결합 도메인, 막통과 도메인 및 세포내 도메인을 포함하고, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 G-단백질 커플화 수용체에 특이적으로 결합한다. 본 개시된 주제는 또한 G-단백질 커플화 수용체를 표적화하는 CAR을 발현하는 면역반응성 세포(예컨대, T 세포, 자연 살해(NK) 세포, 세포독성 T 림프구 (CTL), 조절성 T 세포, 인간 배아 줄기 세포, 림프구 전구 세포, T 세포-전구 세포 및 림프구 세포가 이로부터 분화될 수 있는 다능성 줄기 세포) 및 암, 예컨대 다발성 골수종을 치료하기 위한 이러한 면역반응성 세포의 사용 방법을 제공한다.

[0046] *Ⅰ. 정의*

[0047] 달리 정의하지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 기술분야의 기술자에 의해 보통 이해되는 의미를 갖는다. 다음의 참고문헌들은 기술자에게 본 발명에서 사용된 많은 용어들의 일반적인 정의를 제공한다: [Singleton et al., Dictionary of Microbiology and Molecular Biology (2nd ed. 1994)]; [The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker ed., 1988)]; [The Glossary of Genetics, 5th Ed., R. Rieger et al. (eds.), Springer Verlag (1991)]; 및 [Hale & Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991)]. 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 다음의 용어들은, 달리 특정하지 않는 한, 이들에 대해 아래에 개시한 의미를 갖는다.

[0048] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "약" 또는 "대략"은 본 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정될 때 특정 값에 대한 허용가능한 오차 범위 내를 의미하며, 부분적으로는 그 값이 측정 또는 결정된 방식, 즉 측정 시스템의 한계에 의존할 것이다. 예를 들면, "약"은 본 기술분야에서 실행 당 3 또는 3 이상의 표준 편차 이내를 의미할 수 있다. 다른 한편으로, "약"은 주어진 값의 20%까지, 바람직하게는 10%까지, 보다 바람직하게는 5%까지, 보다 바람직하게는 1%까지의 범위를 의미할 수 있다. 다른 한편으로, 특히 생물학적 시스템 또는 공정과 관련하여, 상기 용어는 값의 크기의 제곱수 이내, 바람직하게는 5배 이내, 보다 바람직하게는 2배 이내를 의미할 수 있다.

[0049] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "세포 모집단(population)"은 유사하거나 상이한 표현형을 발현하는 적어도 2개 세포의 군을 나타낸다. 비제한적 예에서, 세포 모집단은 유사하거나 상이한 표현형을 발현하는 적어도 약 10개, 적어도 약 100개, 적어도 약 200개, 적어도 약 300개, 적어도 약 400개, 적어도 약 500개, 적어도 약 600개, 적어도 약 700개, 적어도 약 800개, 적어도 약 900개, 적어도 약 1,000개 세포를 포함할 수 있다.

[0050] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "항체"는 온전한 항체 분자뿐만 아니라, 면역원-결합 능력을 유지하는 항체 분자의 절편을 의미한다. 이러한 절편은 또한 본 기술분야에 잘 알려져 있으며, 시험관내(*in vitro*) 및 생체내(*in vivo*)에서 자주 도입된다. 따라서, 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "항체"는 온전한 면역글로불린 분자뿐만 아니라, 잘-알려진 활성 절편 $F(ab')_2$ 및 Fab를 의미한다. 온전한 항체의 Fe 절편이 없는 $F(ab')_2$ 및 Fab 절편은 순환으로부터 보다 신속하게 제거되며, 온전한 항체의 비-특이적 조직 결합이 덜할 수 있다(Wahl et al., *J. Nucl. Med.* 24:316-325 (1983)). 본 발명의 항체는 전체 자연형 항체, 양특이성 항체; 키메라 항체; Fab, Fab', 단일 사슬 V 영역 절편 (scFv), 융합 폴리펩티드 및 비전통적 항체를 포함한다.

[0051] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "단일-사슬 가변 절편" 또는 "scFv"는 V_H::V_L 헤테로다이머를 형성하기 위해 공유결합된 면역글로불린(예컨대, 마우스 또는 인간)의 중쇄(V_H) 및 경쇄(V_L)의 가변 영역의 융합 단백질이다. 상기 중쇄(V_H) 및 경쇄(V_L)는 직접 연결되거나, V_H의 N-말단과 V_L의 C-말단을 결합시키는 펩티드-암호화 링커(예컨대, 10개, 15개, 20개, 25개 아미노산)에 의해 연결된다. 상기 링커는 보통 유연성(flexibility)을 위해 글리신이, 그리고 용해도를 위해 세린 또는 트레오닌이 풍부하다. 상기 링커는 상기 세포외 항원-결합 도메인의 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 연결할 수 있다. 링커의 비제한적 예는 그 내용 전체가 인용에 의해 본 명세서에 포함되는 [Shen et al., Anal. Chem. 80(6):1910-1917 (2008)] 및 WO 2014/087010에 개시된다. 어떤 구현예에서, 상기 링커는 G4S 링커이다.

[0052] 비제한적 예에서, 상기 링커는 아래에 제공되는 것과 같은 서열번호 897에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다.

[0053] GGGGSGGGGSGGGGS [서열번호 284]

[0054] 어떤 구현예에서, 상기 서열번호 284의 아미노산 서열을 암호화하는 핵산 서열은 아래에 제공되는 서열번호 285에 개시된다:

[0055] GGTGGAGGTGGATCAGGTGGAGGTGGATCTGGTGGAGGTGGATCT [서열번호 285]

[0056] 다른 비제한적 예에서, 상기 링커는 아래에 제공되는 것과 같은 서열번호 98에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다.

[0057] SRGGGGSGGGGSGGGGSLEMA [서열번호 98]

[0058] 어떤 구현예에서, 상기 서열번호 98의 아미노산 서열을 암호화하는 핵산 서열은 아래에 제공되는 서열번호 99에

개시된다:

tctagaggtggtggtggtagcggcggcggcggctctggtggtggtggatccctcgagatggcc

[0059] [서열번호 99]

[0060] 불변 영역의 제거와 링커의 도입에도 불구하고, scFv 단백질은 원래의 면역글로불린의 특이성을 유지한다. 단일 사슬 Fv 폴리펩티드 항체는 허스톤 등의 문헌(Huston, et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 85:5879-5883, 1988)에 개시된 것과 같이 V_H- 및 V_L-암호화 서열을 포함하는 핵산으로부터 발현될 수 있다. 또한, 미국 특허 제5,091,513호, 제5,132,405호 및 제4,956,778호; 및 미국 특허 공개 제20050196754호 및 제20050196754호 참조. 억제 활성을 갖는 길항성(antagonistic) scFv가 개시되어 있다(예컨대, [Zhao et al., Hyrbidoma (Larchmt) 2008 27(6):455-51]; [Peter et al., J Cachexia Sarcopenia Muscle 2012 August 12]; [Shieh et al., J Imunol2009 183(4):2277-85]; [Giomarelli et al., Thromb Haemost 2007 97(6):955-63]; [Fife eta., J Clin Invst 2006 116(8):2252-61]; [Brocks et al., Immunotechnology 1997 3(3):173-84]; [Moosmayer et al., Ther Immunol 1995 2(10:31-40)] 참조). 자극 활성을 갖는 작용성(agonistic) scFv가 개시되어 있다(예컨대, [Peter et al., J Bioi Chern 2003 25278(38):36740-7]; [Xie et al., Nat Biotech 1997 15(8):768-71]; [Ledbetter et al., Crit Rev Immunol1997 17(5-6):427-55]; [Ho et al., BioChim Biophys Acta 2003 1638(3):257-66] 참조).

[0061] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, "F(ab)"는 항원에 결합하지만 1가(monovalent)이고 Fc 부분을 갖지 않는 항체 구조의 절편을 나타내며, 예를 들면, 효소 파파인에 의해 소화된 항체는 2개의 F(ab) 절편과 Fc 절편(예컨대, 중쇄(H) 불변 영역; 항원에 결합하지 않는 Fc 영역)을 생성한다.

[0062] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, "$F(ab')_2$"는 전체 IgG 항체의 펩신 소화에 의해 생성된 항체 절편을 나타내며, 상기 절편은 2개의 항원 결합(ab')(2가, bivalent) 영역을 갖고, 각각의 (ab') 영역은 항원에 결합하기 위해 S-S 결합에 의해 연결된 중쇄 및 경쇄(L)의 일부인 2개의 별도의 아미노산 사슬을 포함하며, 나머지 중쇄 부분은 함께 연결된다. "$F(ab')_2$" 절편은 2개의 개별적인 Fab' 절편으로 분리될 수 있다.

[0063] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "벡터"는 올바른 조절 요소들과 연관될 때 복제를 할 수 있고 유전자 서열을 세포 내로 전달할 수 있는 플라스미드, 파지, 트랜스포존, 코스미드, 염색체, 바이러스, 비리온 등과 같은 임의의 유전적 요소를 나타낸다. 따라서, 상기 용어는 클로닝 및 발현 비히클(vehicle)뿐만 아니라 바이러스 벡터 및 플라스미드 벡터를 포함한다.

[0064] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "발현 벡터"는 재조합 핵산 서열, 즉 원하는 코딩 서열 및 특정 숙주 유기체에서 작동가능하게 연결된 코딩 서열의 발현을 위해 필요한 적절한 핵산 서열을 함유하는 재조합 DNA 분자를 나타낸다. 원핵생물에서의 발현을 위해 필요한 핵산 서열은 종종 다른 서열들과 함께 대개 프로모터, 오퍼레이터(operator)(선택적임) 및 리보좀 결합 부위를 포함한다. 진핵생물 세포는 프로모터, 인핸서(enhancer) 및 종결 및 폴리아데닐화 신호를 이용하는 것으로 알려져 있다.

[0065] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, "CDR"은 면역글로불린 중쇄 및 경쇄의 고도가변 영역인 항체의 상보성 결정 영역 아미노산 서열로서 정의된다. 예컨대, [Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 4th U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health (1987)] 참조. 일반적으로, 항체는 상기 가변 영역 내에 3개의 중쇄 및 3개의 경쇄 CDR 또는 CDR 영역을 포함한다. CDR은 항원 또는 에피토프에 대한 항체의 결합을 위한 접촉 잔기들의 대부분을 제공한다. 어떤 구현예에서, 상기 CDR 영역은 Kabat 시스템(Kabat, E.A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242)을 이용해 기술된다.

[0066] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "친화도(affinity)"는 결합 세기의 측정을 의미한다. 이론에 구속되지 않으면서, 친화도는 항체 조합 부위와 항원 결정기(determinant) 사이의 입체화학적 맞춤(fit)의 근접함, 이들 사이의 접촉 면적의 크기 및 대전된 기 및 소수성 기의 분포에 의존한다. 친화도는 또한 가역적 복합체의 형성 후의 항원-항체 결합의 세기를 나타내는 용어 "아비디티(avidity)"를 포함한다. 항원에 대한 항체의 친화도를 계산하는 방법은 본 기술분야에 알려져 있으며, 친화도를 계산하기 위한 결합 실험의 사용을 포함한다. 기능적 분석(예컨대, 유세포 분석)에서의 항체 활성은 또한 항체 친화도를 반영한다. 항체 및 친화도는 기능적 분석(예컨대, 유세포 분석)을 이용하여 표현형적으로 특징분석 및 비교될 수 있다.

[0067] 본 발명의 방법에서 유용한 핵산 분자는 본 발명의 폴리펩티드 또는 그의 절편을 암호화하는 임의의 핵산 분자를 포함한다. 이러한 핵산 분자는 내인성 핵선 서열과 100% 동일할 필요는 없지만, 전형적으로는 실질적인 동일성(identity)을 나타낸다. 내인성 서열과 "실질적인 동일성"을 갖는 폴리뉴클레오티드는 전형적으로 이중-가닥 핵산 분자의 적어도 한 가닥과 혼성화될 수 있다. "혼성화"는 다양한 가혹함 조건 하에 상보적 폴리뉴클레오티드 서열들(예컨대, 본 명세서에 개시된 유전자) 또는 그의 일부 사이에 이중-가닥 분자를 형성하기 위해 쌍을 이루는 것을 의미한다(예컨대, [Wahl, G.M. and S.L. Berger (1987) Methods Enzymol. 152:399]; [Kimmel, A.R. (1987) Methods Enzymol. 152:507] 참조).

[0068] 예를 들면, 가혹한 염 농도는 대개는 약 750 mM NaCl 및 75 mM 트리나트륨 시트레이트 이하, 바람직하게는 약 500 mM NaCl 및 50 mM 트리나트륨 시트레이트 이하, 보다 바람직하게는 약 250 mM NaCl 및 25 mM 트리나트륨 시트레이트 이하일 것이다. 낮은 가혹함 혼성화는 유기 용매, 예컨대, 포름아미드의 부재시에 얻어질 수 있고, 높은 가혹함 혼성화는 적어도 약 35% 포름아미드, 보다 바람직하게는 적어도 약 50% 포름아미드의 존재시에 얻어질 수 있다. 가혹한 온도 조건은 대개는 적어도 약 30℃, 보다 바람직하게는 적어도 약 37℃, 가장 바람직하게는 적어도 약 42℃의 온도를 포함할 것이다. 혼성화 시간, 세제(detergent), 예컨대, 나트륨 도데실 설페이트(SDS)의 농도 및 캐리어 DNA의 포함 또는 배제와 같은 추가적인 파라미터들을 변경하는 것은 본 기술분야의 기술자에게 잘 알려져 있다. 다양한 레벨의 가혹함은 필요시에 이러한 다양한 조건들을 조합함으로써 달성된다. 바람직한 구현예에서, 혼성화는 750 mM NaCl, 75 mM 트리나트륨 시트레이트 및 1% SDS 내에서 30℃에서 일어날 것이다. 보다 바람직한 구현예에서, 혼성화는 500 mM NaCl, 50 mM 트리나트륨 시트레이트, 1% SDS, 35% 포름아미드 및 100 ㎍/㎖ 변성된 연어 정자 DNA(ssDNA) 내에서 37℃에서 일어날 것이다. 가장 바람직한 구현예에서, 혼성화는 250 mM NaCl, 25 mM 트리나트륨 시트레이트, 1% SDS, 50% 포름아미드 및 200 ㎍/㎖ ssDNA 내에서 42℃에서 일어날 것이다. 상기 조건들에 대한 다양한 변경들은 본 기술분야의 기술자에게 즉시 자명할 것이다.

[0069] 대부분의 적용분야에 대하여, 혼성화 이후의 세척 단계는 또한 가혹함에 있어서 다양할 것이다. 세척 가혹함 조건은 염 논도 및 온도에 의해 정의될 수 있다. 전술한 것과 같이, 세척 가혹함은 염 농도를 감소시키거나 온도를 증가시킴으로써 증가될 수 있다. 예를 들면, 세척 단계를 위한 가혹한 염 농도는 바람직하게는 약 30 mM NaCl 및 3 mM 트리나트륨 시트레이트 이하, 가장 바람직하게는 약 15 mM NaCl 및 1.5 mM 트리나트륨 시트레이트 이하일 것이다. 세척 단계를 위한 가혹한 온도 조건은 대개는 적어도 약 25℃, 보다 바람직하게는 적어도 약 42℃, 보다 더 바람직하게는 적어도 약 68℃의 온도를 포함할 것이다. 바람직한 구현예에서, 세척 단계는 30 mM NaCl, 3 mM 트리나트륨 시트레이트 및 0.1% SDS 내에서 25℃에서 일어날 것이다. 보다 바람직한 구현예에서, 세척 단계는 15 mM NaCl, 1.5 mM 트리나트륨 시트레이트 및 0.1% SDS 내에서 42℃에서 일어날 것이다. 보다 바람직한 구현예에서, 세척 단계는 15 mM NaCl, 1.5 mM 트리나트륨 시트레이트 및 0.1% SDS 내에서 68℃에서 일어날 것이다. 상기 조건들에 대한 추가적인 변경은 본 기술분야의 기술자에게 즉시 자명할 것이다. 혼성화 기술은 본 기술분야의 기술자에게 잘 알려져 있으며, 예를 들면, [Benton and Davis (Science 196:180, 1977)]; [Grunstein and Rogness (Proc. Natl. Acad. Sci., USA 72:3961, 1975)]; [Ausubel et al. (Current Protocols in Molecular Biology, Wiley Interscience, New York, 2001)]; [Berger and Kimmel (Guide to Molecular Cloning Techniques, 1987, Academic Press, New York)]; 및 [Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York]에 개시되어 있다.

[0070] "실질적으로 동일한"은 기준(reference) 아미노산 서열(예를 들면, 본 명세서에 개시된 아미노산 서열 중 임의의 하나) 또는 핵산 서열(예를 들면, 본 명세서에 개시된 핵산 서열 중 임의의 하나)과 적어도 50% 동일성을 나타내는 폴리펩티드 또는 핵산 분자를 의미한다. 바람직하게는, 이러한 서열은 비교를 위해 사용된 서열과 아미노산 또는 핵산 레벨에서 적어도 60%, 보다 바람직하게는 80% 또는 85%, 보다 바람직하게는 90%, 95% 또는 심지어 99% 동일하다.

[0071] 서열 동일성은 전형적으로 서열 분석 소프트웨어(예를 들면, Sequence Analysis Software Package of the Genetics Computer Group, University of Wisconsin Biotechnology Center, 1710 University Avenue, Madison, Wis. 53705, BLAST, BESTFIT, GAP, 또는 PILEUP/PRETTYBOX programs)를 이용해 측정된다. 이러한 소프트웨어는 다양한 치환, 결실 및/또는 다른 변형에 대한 상동성의 정도를 배치함으로써 동일하거나 유사한 서열을 맞춘다. 동일성의 정도를 결정하기 위한 예시적인 접근법에서, BLAST 프로그램이 매우 연관된 서열을 나타내는 e^{-3} 및 e^{-100} 사이의 가능성 점수로 사용될 수 있다.

[0072] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "유사체"는 기준 폴리펩티드 또는 핵산 분자의 기능을 갖는 구조적으로

연관된 폴리펩티드 또는 핵산 분자를 나타낸다.

[0073] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "리간드"는 수용체에 결합하는 분자를 나타낸다. 특히, 상기 리간드는 다른 세포 상의 수용체에 결합하여서 세포-대-세포 인식 및/또는 상호작용을 허용한다.

[0074] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "질환"은 세포, 조직 또는 기관의 정상 기능에 손상을 주거나 간섭하는 임의의 증상 또는 질환을 나타낸다. 질환의 예는 신생물 또는 세포의 병원체 감염을 포함한다.

[0075] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "유효량"은 치료 효과를 갖기에 충분한 양을 나타낸다. 어떤 구현예에서, "유효량"은 신생물의 지속적인 증식, 성장 또는 전이(예컨대, 침입 또는 이동)를 억제, 개선 또는 저해하기에 충분한 양이다.

[0076] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "이종성 핵산 분자 또는 폴리펩티드"는 세포 또는 세포로부터 수득된 샘플 내에 정상적으로 존재하지 않는 핵산 분자(예컨대, cDNA, DNA 또는 RNA 분자) 또는 폴리펩티드를 나타낸다. 상기 핵산은 다른 유기체 유래일 수 있거나, 또는 예를 들면 세포 또는 샘플 내에 정상적으로 발현되지 않는 mRNA 분자일 수 있다.

[0077] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "면역반응성 세포"는 면역 반응에서 기능을 하는 세포 또는 그의 전구체 또는 후손을 나타낸다.

[0078] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "조절하다"는 양성적 또는 음성적으로 변경하는 것을 나타낸다. 예시적인 조절은 약 1%, 약 2%, 약 5%, 약 10%, 약 25%, 약 50%, 약 75% 또는 약 100% 변화를 포함한다.

[0079] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "증가하다"는 적어도 약 5% 양성적으로 변경하는 것을 나타내며, 약 5%, 약 10%, 약 25%, 약 30%, 약 50%, 약 75% 또는 약 100% 양성적으로 변경하는 것을 비제한적으로 포함한다.

[0080] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "감소시키다"는 적어도 약 5% 음성적으로 변경하는 것을 나타내며, 약 5%, 약 10%, 약 25%, 약 30%, 약 50%, 약 75% 또는 약 100% 음성적으로 변경하는 것을 비제한적으로 포함한다.

[0081] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "단리된 세포"는 세포와 자연적으로 동반되는 분자 및/또는 세포 성분들로부터 분리된 세포를 나타낸다.

[0082] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "단리된", "정제된" 또는 "생물학적으로 정제된"은 그 자연 상태에서 발견되는 것과 같은 정상적으로 동반되는 성분들이 다양한 정도로 없는 물질을 나타낸다. "단리된"은 원래의 공급원(source) 또는 주변으로부터 분리된 정도를 나타낸다. "정제된"은 단리보다 더 높은 분리 정도를 나타낸다. "정제된" 또는 "생물학적으로 정제된" 단백질은 다른 물질들이 충분히 제거되어서, 임의의 불순물이 상기 단백질의 생물학적 특성에 물질적으로 영향을 미치거나 다른 부정적 결과를 초래하지 않는다. 즉, 본 발명의 핵산 또는 펩티드는 재조합 DNA 기술에 의해 생산될 때에는 세포 물질, 바이러스 물질 또는 배양 배지가, 화학적으로 합성될 때에는 화학적 전구체 또는 다른 화학물질이 실질적으로 없다면 정제된 것이다. 순도 및 동질성(homogeneity)은 전형적으로 분석적 화학 기술, 예를 들면, 폴리아크릴아미드 겔 전기영동 또는 고성능 액체 크로마토그래피를 이용해 결정된다. 용어 "정제된"은 can denote that a 핵산 또는 단백질이 전기영동 겔 내에서 본질적으로 하나의 밴드만을 생성하는 것을 나타낼 수 있다. 변형, 예를 들면, 인산화 또는 글리코실화를 거칠 수 있는 단백질의 경우, 상이한 변형은 별도로 정제될 수 있는 상이한 단리된 단백질을 생성할 수 있다.

[0083] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "분비된"은 소포체, 골지체 및 세포막에서 일시적으로 융합되어 세포 밖으로 단백질을 방출하는 소포(vesicle)를 통한 분비 경로를 통해 세포로부터 방출된 폴리펩티드를 의미한다.

[0084] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "특이적으로 결합하는" 또는 "…에 특이적으로 결합하는" 또는 "특이적으로 표적화하는"은 샘플, 예를 들면, 본 발명의 폴리펩티드를 자연적으로 포함하는 생물학적 샘플 내의 관심있는 생물학적 분자(예컨대, 폴리펩티드)를 인식하거나 결합하지만 다른 분자는 실질적으로 인식하거나 결합하지 않는 폴리펩티드 또는 그의 절편을 의미한다.

[0085] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 치료되는 개인 또는 세포의 질환 경로를 변경하기 위한 시도로서 임상적으로 개입하는 것을 나타내며, 예방이나 임상적 병리의 과정 동안에 수행될 수 있다. 치료의 치료 효과는 질환의 발생 또는 재발의 방지, 징후의 경감, 질환의 임의의 직간접적 병리학적 결과의 축소, 전이의 방지, 질환 진행 속도의 감소, 질환 상태의 개선 또는 완화 및 차도 또는 개선된 예후를 제한없이 포함한다.

[0086] 질환 또는 장애의 진행을 방지함으로써, 치료는 발병하거나 진단된 대상체 또는 장애를 갖는 것으로 의심되는 대상체에서 장애로 인한 악화를 방지할 수 있고, 또한 치료는 장애의 위험성이 있거나 장애를 갖는 것으로 의심되는 대상체에서 장애의 개시 또는 장애의 징후를 방지할 수 있다.

[0087] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "대상체"는 인간, 비-인간 영장류, 설취류 등을 비제한적으로 포함하는 임의의 동물(예컨대, 포유류)(예컨대, 특정 치료의 수용자가 되거나 이로부터 세포가 수확되는 동물)을 나타낸다.

[0088] ***Ⅱ. G-단백질 커플화 수용체***

[0089] G 단백질-커플화 수용체("GPR")는 또한 7개의 막통과 도메인 수용체, 7TM 수용체, 헵타나선형 수용체, 세르펜틴 수용체 및 G 단백질-연결 수용체로도 알려져 있으며, 세포 밖의 분자를 감지하고, 세포 내의 신호 전달 경로와 최종적으로 세포 반응을 활성화하는 수용체의 큰 단백질 패밀리를 구성한다. GPCR은 서열 상동성 및 기능적 유사성에 기반하여 6가지 클래스로 카테고리화될 수 있다: 클래스 A(로돕신-유사), 클래스 B(세크레틴 수용체 패밀리), 클래스 C(대사자극성(mMetabotropic) 글루타메이트/페로몬), 클래스 D(진균 짝짓기 페로몬 수용체), 클래스 E(사이클릭 AMP 수용체) 및 클래스 F(Frizzled/Smoothened). 어떤 구현예에서, 상기 GRP는 클래스 C GRP이다. 어떤 비제한적 구현예에서, 상기 클래스 C GRP는 G-단백질 커플화 수용체 패밀리 C 그룹 5 멤버 D이다.

[0090] G-단백질 커플화 수용체 패밀리 C 그룹 5 멤버 D(GPRC5D)는 인간에서 알려진 리간드나 기능이 없는 희귀(orphan) 수용체이다. 이것은 레티노산-유도성 G-단백질-커플화 수용체의 패밀리의 멤버이다. 도 2에 나타낸 것과 같이, 이것은 다발성 골수종(MM) 세포에서 과발현되며, 임의의 다른 세포 타입, 양성물 또는 약성물에서는 발현되지 않거나 현저하게 낮은 레벨로 발현된다. 몇 개의 그룹이 상기 유전자가 정상 조직[1] 또는 다른 혈액암[2-4]과 비교할 때 원발성 MM 세포의 유전자 발현 프로필링에 의해 매우 상이하게 발현되는 것으로 확인하였다. 더 높은 mRNA 발현은 더 나쁜 전체적인 생존과 연관되는 것으로 나타났다.[1] MM을 갖는 환자 유래의 골수 흡입물의 표면 염색은 세포막 특이적 염색을 보여준다.[4] 본 발명자들의 지식 범위에서, 이것은 GPRC5D가 임의의 치료제에 의해 처음으로 표적화된 것이다. 추가적으로, 본 발명자들의 지식 범위에서, 이것은 임의의 G-단백질 커플화 수용체를 표적화하는 CAR이 처음으로 생성된 것이다.

[0091] 어떤 비제한적 구현예에서, GPRC5D는 서열번호 97에 개시된 아미노산 서열을 갖는 인간 GPRC5D 또는 그의 절편이다.

[0092] 서열번호 97은 아래에 제공된다:

MYKDCIESTGDYFLLCDAEGPWGIILESLAILGIVVTILLLLAFLFLMRKIQDCSQWNVL
PTQLLFLLSVLGLFGLAFAFIIELNQQTAPVRYFLFGVLFALCFSCLLAHASNLVKLVRG
CVSFSWTTILCIAIGCSLLQIIIATEYVTLIMTRGMMFVNMTPCQLNVDFVVLLVYVLFL
MALTFFVSKATFCGPCENWKQHGRLIFITVLFSIIIWVVWISMLLRGNPQFQRQPQWDDP
VVCIALVTNAWVFLLLYIVPELCILYRSCRQECPLQGNACPVTAYQHSFQVENQELSRAR
DSDGAEEDVALTSYGTPIQPQTVDPTQECFIPQAKLSPQQDAGGV

[0093] [서열번호 97]

[0094] 인간 GPRC5D의 N-말단 영역은 서열번호 97의 아미노산 1-27을 갖는다. 상기 인간 GPRC5D의 세포외 루프 1(ECL1) 영역은 서열번호 97의 아미노산 85-93을 갖는다. 상기 인간 GPRC5D의 세포외 루프 2(ECL2) 영역은 서열번호 97의 아미노산 145-167을 갖는다. 상기 인간 GPRC5D의 세포외 루프 3(ECL3) 영역은 서열번호 97의 아미노산 226-239를 갖는다.

[0095] ***Ⅲ. 키메라 항원 수용체(CAR)***

[0096] 키메라 항원 수용체(CAR)는 면역 이펙터(effector) 세포로 관심있는 특이성을 이식 또는 부여한 조작된 수용체이다. CAR은 T 세포에 레트로바이러스 벡터에 의해 촉진되는 그 코딩 서열을 전달하여 모노클론 항체의 특이성을 이식하기 위해 사용될 수 있다.

[0097] 3세대의 CAR이 있다. "1세대" CAR은 전형적으로 막통과 도메인에 융합되고 T 세포 수용체 사슬의 세포질/세포내 도메인에 융합된 세포외 항원 결합 도메인(예컨대, 단일-사슬 가변 절편(scFv))으로 이루어진다. "1세대" CAR은 전형적으로 내인성 TCR 유래 신호의 1차적 전달자인 CD3ζ-사슬 유래의 세포내 도메인을 갖는다. "1세대" CAR은 데노보(*de novo*) 항원 인식을 제공하고, HLA-매개성 항원 제공과 무관하게 단일 융합 분자 내의

CD3ζ 사슬 신호전달 도메인을 통해 $CD4^+$ 및 $CD8^+$ T 세포 모두의 활성화를 유발할 수 있다. "2세대" CAR은 CAR의 세포질 꼬리에 다양한 공-자극성 분자(예컨대, CD28, 4-1BB, ICOS, OX40) 유래의 세포내 도메인을 추가하여 T 세포에 추가적인 신호를 제공한다. "2세대" CAR은 공-자극(예컨대, CD28 또는 4-1BB) 및 활성화(CD3ζ) 모두를 제공하는 것들을 포함한다. 전임상 연구는 "2세대" CAR이 T 세포의 항-종양 활성을 개선할 수 있음을 나타내었다. 예를 들면, "2세대" CAR 변형된 T 세포의 강력한 효능이 만성 림프모구성 백혈병(CLL) 및 급성 림프모구성 백혈병(ALL)을 갖는 환자에서 CD19 분자를 표적화하는 임상 시험에서 확인되었다. "3세대" CAR은 복수의 공-자극(예컨대, CD28 및 4-1BB) 및 활성화(CD3ζ)를 제공하는 것들을 포함한다.

[0098] 본 개시된 주제에 따르면, 상기 CAR은 세포외 항원-결합 도메인, 막통과 도메인 및 세포내 도메인을 포함하고, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 G-단백질 커플화 수용체에 결합한다. 어떤 구현예에서, 상기 G-단백질 커플화 수용체는 GPRC5D이다. 특정 비제한적 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 scFv이다. 특정 비제한적 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 선택적으로 가교결합되는 Fab이다. 특정 비제한적 구현예에서, 상기 세포외 결합 도메인은 $F(ab)_2$이다. 특정 비제한적 구현예에서, 임의의 전술한 분자는 이종성 서열을 갖는 융합 단백질 내에 포함되어 상기 세포외 항원-결합 도메인을 형성할 수 있다.

[0099] 어떤 비제한적 구현예에서, 본 개시된 CAR의 세포외 항원-결합 도메인은 상기 G-단백질 커플화 수용체(예컨대, GPRC5D)에 대해 높은 결합 특이성뿐만 아니라 높은 결합 친화도를 갖는다. 예를 들면, 이러한 구현예에서, 상기 CAR의 세포외 항원-결합 도메인(예를 들면, scFv 또는 그의 유사체 내에 구현됨)은 GPRC5D에 약 3×10^{-6} M 이하의 해리 상수(K_D)로 결합한다. 어떤 구현예에서, 상기 K_D는 약 1×10^{-6} M 이하, 약 1×10^{-7} M 이하, 약 1×10^{-8} M 이하, 또는 약 1×10^{-9} M 이하, 약 1×10^{-10} M 이하, 또는 약 1×10^{-11} M 이하이다. 어떤 구현예에서, 상기 K_D는 약 1×10^{-8} M 이하이다. 어떤 구현예에서, 상기 K_D는 약 1×10^{-11} M 내지 약 1×10^{-10} M, 약 1×10^{-10} M 내지 약 1×10^{-9} M, 약 1×10^{-9} M 내지 약 1×10^{-8} M, 약 1×10^{-8} M 내지 약 1×10^{-7} M, 또는 약 1×10^{-7} M 내지 약 1×10^{-6} M, 또는 약 1×10^{-6} M 내지 약 3×10^{-6} M과 같이 약 1×10^{-11} M 내지 약 3×10^{-6} M이다. 어떤 구현예에서, 상기 K_D는 약 1×10^{-9} M 내지 약 1×10^{-8} M이다. 어떤 구현예에서, 상기 K_D는 약 1×10^{-9} M 내지 약 1.5×10^{-9} M이다. 어떤 구현예에서, 상기 K_D는 약 1.2×10^{-9} M이다. 어떤 구현예에서, 상기 K_D는 약 4×10^{-9} M 내지 약 5×10^{-9} M이다. 어떤 구현예에서, 상기 K_D는 약 5×10^{-9} M이다. 어떤 구현예에서, 상기 K_D는 약 4.8×10^{-9} M이다. 어떤 구현예에서, 상기 K_D는 약 8×10^{-9} M 내지 약 9×10^{-9} M이다. 어떤 구현예에서, 상기 K_D는 약 8×10^{-9} M이다. 어떤 구현예에서, 상기 K_D는 약 8.1×10^{-9} M이다.

[0100] G-단백질 커플화 수용체(예컨대, GPRC5D)에 대한 본 개시된 CAR의 세포외 항원-결합 도메인(예를 들면, scFv 또는 그의 유사체 내에 구현됨)의 결합은, 예를 들면, 효소-결합 면역흡착 분석(ELISA), 방사면역분석(RIA), FACS 분석, 바이오분석(예컨대, 성장 억제) 또는 웨스턴 블롯 분석에 의해 확인될 수 있다. 각각의 이들 분석은 일반적으로 관심있는 복합체에 특이적인 표지된 시약(예컨대, 항체 또는 scFv)을 도입함으로써 특정 관심있는 단백질-항체 복합체의 존재를 검출한다. 예를 들면, 상기 scFv는 방사성 표지되고 방사면역분석(RIA)에서 사용될 수 있다(예를 들면, 인용에 의해 본 명세서에 포함되는 [Weintraub, B., Principles of Radioimmunoassays, Seventh Training Course on Radioligand Assay Techniques, The Endocrine Society, March, 1986] 참조). 상기 방사성 동위원소는 γ 카운터 또는 섬광(scintillation) 카운터를 이용하는 수단 또는 오토래디오그래피(autoradiography)에 의해 검출될 수 있다. 어떤 구현예에서, 상기 GPRC5D-표적화 세포외 항원-결합 도메인은 형광 마커로 표지된다. 형광 마커의 비제한적 예는 녹색 형광 단백질(GFP), 청색 형광 단백질(예컨대, EBFP, EBFP2, Azurite 및 mKalama1), 시안색 형광 단백질(예컨대, ECFP, Cerulean 및 CyPet) 및 황색 형광 단백질(예컨대, YFP, Citrine, Venus 및 YPet)을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 GPRC5D-표적화 인간 scFv는 GFP로 표지된다.

[0101] 어떤 구현예에서, 본 개시된 CAR의 세포외 항원-결합 도메인은 단일-사슬 가변 절편(scFv)을 포함한다. 한 특정 구현예에서, 본 개시된 CAR의 세포외 항원-결합 도메인은 인간 GPRC5D에 특이적으로 결합하는 인간 scFv를 포함한다. 다른 특정 구현예에서, 본 개시된 CAR의 세포외 항원-결합 도메인은 인간 GPRC5D에 특이적으로 결합하는 쥐과 scFv를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 scFv는 GPRC5D를 발현하는 세포(예컨대, 3T3 세포)를 이용

한 scFv 파지 라이브러리에 의해 확인된다.

[0102] *CAR의 세포외 항원-결합 도메인*

[0103] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인(예컨대, scFv)은 서열번호 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89 및 93로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다. 상기 서열번호 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89 및 93의 아미노산 서열을 암호화하는 핵산 서열은 각각 서열번호 3, 7, 11, 15, 19, 23, 27, 31, 35, 39, 43, 47, 51, 55, 59, 63, 67, 71, 75, 79, 83, 87, 91 및 95이다. 일부 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인(예컨대, scFv)은 서열번호 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90 및 94로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 상기 서열번호 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90 및 94의 아미노산 서열을 암호화하는 핵산 서열은 각각 서열번호 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64, 68, 72, 76, 80, 84, 88, 92 및 96이다. 상기 서열번호 1-96의 서열은 다음의 표 1 내지 표 23에 개시되어 있다.

[0104] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인(예컨대, scFv)은 본 명세서에 기재되고 표 1 내지 표 24에 개시된 것과 같은 아미노산 서열에 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 예를 들면, 한정은 아니지만, 상기 세포외 항원-결합 도메인(예컨대, scFv)은 서열번호 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 302, 314, 326, 338, 350, 362, 374 및 386으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함한다.

[0105] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인(예컨대, scFv)은 서열번호 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 303, 315, 327, 339, 351, 363, 375 및 387로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0106] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인(예컨대, scFv)은 (a) 서열번호 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25, 29, 33, 37, 41, 45, 49, 53, 57, 61, 65, 69, 73, 77, 81, 85, 89, 93, 302, 314, 326, 338, 350, 362, 374 및 386로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 (b) 서열번호 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34, 38, 42, 46, 50, 54, 58, 62, 66, 70, 74, 78, 82, 86, 90, 94, 303, 315, 327, 339, 351, 363, 375 및 387로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0107] 본 개시된 주제는 표 1 내지 표 24로 본 명세서에 개시된 것과 같은 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 CDR, 예컨대, CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 세포외 항원-결합 도메인(예컨대, scFv)을 추가로 제공한다. 상기 CDR 영역은 Kabat 시스템(Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242)을 이용해 기술된다. 본 개시된 주제는 본 명세서에 개시된 항체 서열의 보존적 변형을 포함하는 세포외 항원-결합 도메인(예컨대, scFv)을 추가로 제공한다. 예를 들면, 한정은 아니지만, 본 개시된 주제의 세포외 항원-결합 도메인(예컨대, scFv)은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하며, 하나 이상의 상기 CDR 서열은 본 명세서에 개시된 특정 아미노산 서열 또는 그의 보존적 변형을 포함하고, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 원하는 기능적 특성을 유지한다.

[0108] 어떤 구현예에서, 본 개시된 주제는 중쇄 가변 영역을 포함하는 세포외 항원-결합 도메인(예컨대, scFv)을 제공하고, 상기 중쇄 가변 영역은 (a) 서열번호 124, 130, 136, 142, 148, 154, 160, 166, 172, 178, 184, 190, 196, 202, 208, 214, 220, 226, 232, 238, 244, 250, 256, 262, 304, 316, 328, 340, 352, 364, 376, 및 388로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 CDR1; (b) 서열번호 125, 131, 137, 143, 149, 155, 161, 167, 173, 179, 185, 191, 197, 203, 209, 215, 221, 227, 233, 239, 245,

251, 257, 263, 305, 317, 329, 341, 353, 365, 377 및 389로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 CDR2; 및 (c) 서열번호 126, 132, 138, 144, 150, 156, 162, 168, 174, 180, 186, 192, 198, 204, 210, 216, 222, 228, 234, 240, 246, 252, 258, 264, 306, 318, 330, 342, 354, 366, 378 및 390으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 CDR3을 포함한다.

[0109] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인(예컨대, scFv)은 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 경쇄 가변 영역은 (a) 서열번호 127, 133, 139, 145, 151, 157, 163, 169, 175, 181, 187, 193, 199, 205, 211, 217, 223, 229, 235, 241, 247, 253, 259, 265, 307, 319, 331, 343, 355, 367, 379 및 391로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 CDR1; (b) 서열번호 128, 134, 140, 146, 152, 158, 164, 170, 176, 182, 188, 194, 200, 206, 212, 218, 224, 230, 236, 242, 248, 254, 260, 266, 308, 320, 332, 344, 356, 368, 380 및 392로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 CDR2; 및 (c) 서열번호 129, 135, 141, 147, 153, 159, 165, 171, 177, 183, 189, 195, 201, 207, 213, 219, 225, 231, 237, 243, 249, 255, 261, 267, 309, 321, 333, 345, 357, 369, 381 및 393으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하는 CDR3을 포함한다.

[0110] 본 개시된 주제는 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 세포외 항원-결합 도메인(예컨대, scFv)을 제공하며, (a) 상기 중쇄 가변 영역 CDR3은 서열번호 126, 132, 138, 144, 150, 156, 162, 168, 174, 180, 186, 192, 198, 204, 210, 216, 222, 228, 234, 240, 246, 252, 258, 264, 306, 318, 330, 342, 354, 366, 378 및 390으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하고; 및 (b) 상기 경쇄 가변 영역 CDR3은 서열번호 129, 135, 141, 147, 153, 159, 165, 171, 177, 183, 189, 195, 201, 207, 213, 219, 225, 231, 237, 243, 249, 255, 261, 267, 309, 321, 333, 345, 357, 369, 381 및 393으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하며; 상기 세포외 항원-결합 도메인은 GPRC5D 폴리펩티드(예컨대, 인간 GPRC5D 폴리펩티드)에 특이적으로 결합한다. 어떤 구현예에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR2는 서열번호 125, 131, 137, 143, 149, 155, 161, 167, 173, 179, 185, 191, 197, 203, 209, 215, 221, 227, 233, 239, 245, 251, 257, 263, 305, 317, 329, 341, 353, 365, 377 및 389로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하고; 및 (b) 상기 경쇄 가변 영역 CDR2는 서열번호 128, 134, 140, 146, 152, 158, 164, 170, 176, 182, 188, 194, 200, 206, 212, 218, 224, 230, 236, 242, 248, 254, 260, 266, 308, 320, 332, 344, 356, 368, 380 및 392로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하며; 상기 세포외 항원-결합 도메인은 GPRC5D 폴리펩티드(예컨대, 인간 GPRC5D 폴리펩티드)에 특이적으로 결합한다. 어떤 구현예에서, 상기 중쇄 가변 영역 CDR1은 서열번호 124, 130, 136, 142, 148, 154, 160, 166, 172, 178, 184, 190, 196, 202, 208, 214, 220, 226, 232, 238, 244, 250, 256, 262, 304, 316, 328, 340, 352, 364, 376 및 388로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하고; 및 (b) 상기 경쇄 가변 영역 CDR1은 서열번호 127, 133, 139, 145, 151, 157, 163, 169, 175, 181, 187, 193, 199, 205, 211, 217, 223, 229, 235, 241, 247, 253, 259, 265, 307, 319, 331, 343, 355, 367, 379 및 391로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 및 그의 보존적 변형을 포함하며; 상기 세포외 항원-결합 도메인은 GPRC5D 폴리펩티드(예컨대, 인간 GPRC5D 폴리펩티드)에 특이적으로 결합한다.

[0111] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 100의 아미노산 서열을 포함하고 GPRC5D 폴리펩티드(예컨대, 서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드 또는 그의 절편)에 특이적으로 결합하는 scFv이고, 상기 scFv는 ET150-153 scFv("ET150-3 scFv"로도 나타냄)로 표기된다.

[0112] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 1에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 2에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 링커 서열, 예를 들면 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드를 포함하는 scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 98에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 1로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장(full length) 인간 IgG이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 1에 나타낸 것과 같은 서열번호 1에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 1에 나타낸

것과 같은 서열번호 1에 개시된 서열을 아미노산을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 1에 나타낸 것과 같은 서열번호 2에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 1에 나타낸 것과 같은 서열번호 2에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 1에 나타낸 것과 같은 서열번호 1에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 및 서열번호 2에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 1에 나타낸 것과 같은 서열번호 124에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 125에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2 및 서열번호 126에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 1에 나타낸 것과 같은 서열번호 127에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 128에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 129에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 1에 나타낸 것과 같은 서열번호 124에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 125에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 126에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 127에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 128에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 129에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 124에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 125에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 126에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 127에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 128에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 129에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 1

[0113]

항원	서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드		
CDR	1	2	3
V_H	GYTFTSYY [서열번호 124]	GYTFTSYY [서열번호 125]	ARGMYRSLLFYDP [서열번호 126]
V_L	RSNVGNYY [서열번호 127]	DNN [서열번호 128]	GTWDGSLSAHV [서열번호 129]
전체 V_H	QVQLVQSGSELKKPGASVRVSCTASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGVINPNAGSTRYAQKFQGRVTMSTDTSTSTAYMDLSSLRSEDTAVYYCARGMYRSLLFYDPWGQGTLVTVSS [서열번호 1]		
DNA	Caggtgcagctggtgcagtctgggtctgagttgaagaagcctggggcctcagtcagagtctcctgcacggcttctggatacaccttcaccagttactatatgcactgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtggatgggagtaatcaaccctaatgctggcagcacaagatacgcacagaaattccagggcagagtcaccatgagcactgacacgtccacgagcacagcctacatggacctgagcagtctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgcgcggtatgtaccgttctctgctgttctacgatccgtggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [서열번호 3]		
전체 V_L	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTIPCSGSRSNVGNYYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYFCGTWDGSLSAHVFGTGTKVTVLG [서열번호 2]		
DNA	Cagtctgtgttgacgcagccgccctcagtgtctgcggccccaggacagaaggtcaccatcccctgctctggaagccgttccaacgttgggaattattatgtgtcctggtaccagcaactcccaggaacagccccaaactcctcatttatgacaataataagcgaccctcagggattcctgaccgattctctggctccaagtctggcacgtcagccaccctgggcatcaccggactccagactggggacgaggccgattatttctgcggaacatgggatggcagcctgagtgcccatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggt [서열번호 4]		
scFv	QSVLTQPPSVSAAPGQKVTIPCSGSRSNVGNYYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYFCGTWDGSLSAHVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGSELKKPGASVRVSCTASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGVINPNAGSTRYAQKFQGRVTMSTDTSTSTAYMDLSSLRSEDTAVYYCARGMYRSLLFYDPWGQGTLVTVSS [서열번호 100]		

[0114] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 101의 아미노산 서열을 포함하고 GPRC5D 폴리펩티드(예컨대, 서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드 또는 그의 절편)에 특이적으로 결합하는 scFv이고, 상기 scFv는 ET150-166 scFv("ET150-16 scFv"로도 나타냄)로 표기된다.

[0115] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 5에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 6에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 링커 서열, 예를 들면 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드를 포함하는 scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 98에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 2로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 인간 scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 2에 개시된 것과 같은 서열번호 5에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 2에 나타낸 것과 같은 서열번호 5에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 2에 나타낸 것과 같은 서열번호 6에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 2에 나타낸 것과 같은 서열번호 6에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 2에 나타낸 것과 같은 서열번호 5에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 및 서열번호 6에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 2에 나타낸 것과 같은 서열번호 130에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 131에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2 및 서열번호 132에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 2에 나타낸 것과 같은 서열번호 133에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 134에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 135에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 2에 나타낸 것과 같은 서열번호 130에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 131에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 132에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 133에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 134에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 135에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 130에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 131에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 132에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 133에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 134에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 135에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 2

[0116]

항원	서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드		
CDR	1	2	3
V_H	GFTFSNYA [서열번호 130]	ISGSGNT [서열번호 131]	ARGSVRYTDI [서열번호 132]
V_L	SGAIAGAY [서열번호 133]	DDN [서열번호 134]	QSYDYDSSNVL [서열번호 135]
전체 V_H	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSVRYTDIWGQGTLVTVSS [서열번호 5]		

DNA	Gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcttggtacagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcaccttta gcaactatgccatgagttgggtccgccaggctccagggaagggactggagtgggtctcagctattagtggtagtggtaacacatacta cgcagactccgtgaagggccggttcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgag gacacggccgtatattactgtgcgcgcggttctgttcgttacactgatatctggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [서열번호 7]
전체 V_L	NFMLTQPHSVSESPGKTVSISCTRTSGAIAGAYVQWFQQRPGSAPTTVIYDDNKRPSGVPDRFSGSIDKSSNSASLTISGLKTEDEAD YYCQSYDYDSSNVLFGGGTKLTVLG [서열번호 6]
DNA	Aattttatgctgactcagccccactcagtgtcggagtctccggggaagacggtaagcatctcctgcacccgcaccagtggcgccattg ccggcgcctatgtgcagtggttccagcagcgcccgggcagtgcccccaccactgtgatctatgacgataacaaaagaccctctggggt ccctgatcggttctctgggtccatcgacaagtcctccaactctgcctccctcaccatctctggactgaagactgaggacgaggctgac tattattgtcagtcttatgattatgatagcagcaatgtgctattcggcggagggaccaagctgaccgtcctaggt [서열번호 8]
scFv	NFMLTQPHSVSESPGKTVSISCTRTSGAIAGAYVQWFQQRPGSAPTTVIYDDNKRPSGVPDRFSGSIDKSSNSASLTISGLKTEDEAD YYCQSYDYDSSNVLFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPG KGLEWVSAISGSGNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSVRYTDIWGQGTLVTVSS [서열번호 101]

[0117] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 102의 아미노산 서열을 포함하고 GPRC5D 폴리펩티드(예컨대, 서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드 또는 그의 절편)에 특이적으로 결합하는 scFv이고, 상기 scFv는 ET150-170 scFv("ET150-20 scFv"로도 나타냄)로 표기된다.

[0118] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 9에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 10에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 링커 서열, 예를 들면 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드를 포함하는 scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 98에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 3으로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 3에 나타낸 것과 같은 서열번호 9에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 3에 나타낸 것과 같은 서열번호 9에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 3에 나타낸 것과 같은 서열번호 10에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 3에 나타낸 것과 같은 서열번호 10에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 3에 나타낸 것과 같은 서열번호 9에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 및 서열번호 10에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 3에 나타낸 것과 같은 서열번호 136에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 137에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2 및 서열번호 138에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 3에 나타낸 것과 같은 서열번호 139에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 140에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 141에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 3에 나타낸 것과 같은 서열번호 136에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 137에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 138에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 139에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 140에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 141에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 136에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 137에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H

CDR2, 서열번호 138에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 139에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 140에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 141에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 3

[0119]

항원	서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드		
CDR	1	2	3
V_H	GFTFNNYW [서열번호 136]	IKQDGSEK [서열번호 137]	ARSMSTAV [서열번호 138]
V_L	QSISSY [서열번호 139]	AAS [서열번호 140]	QQSYSVPYT [서열번호 141]
전체 V_H	EVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCATSGFTFNNYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYADSVRGRFTISRDNAKNSLSLQLNNLRAEDTAVYYCARSMSTAWGYDEWGQGTLVTVSS [서열번호 9]		
DNA	Gaggtgcagctggtgcagtctgggggaggcttggtccagcctgggggtccctgagactctcctgtgcaacctctggattcacctttataactattggatgagttgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtggccaacataaagcaagatggaagtgagaaatactacgcggactctgtgaggggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactcactgtctctgcaattgaacaacctgagagccgaggacacggccgtgtattactgtgcgcgctctatgtctactgcttggggttacgatgaatggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [서열번호 11]		
전체 V_L	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPADFATYYCQQSYSVPYTFGQGTKLEIKR [서열번호 10]		
DNA	Gacatccagttgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtcggagacagagtcaccatcacttgccgggcaagtcagagcattagcagctatttaaattggtatcaacagaaaccagggaaagcccctaagctcctgatctatgctgcatccagtttgcaaagtggggtcccatcaaggttcagtggcagtggatctgggacagatttcactctcaccatcagcagtctgcaacctgcagattttgcaacttactactgtcaacagagttacagtgtcccgtacacttttggccaggggaccaagctggagatcaaacgt [서열번호 12]		
scFv	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPADFATYYCQQSYSVPYTFGQGTKLEIKRSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGGGLVQPGGSLRLSCATSGFTFNNYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYADSVRGRFTISRDNAKNSLSLQLNNLRAEDTAVYYCARSMSTAWGYDEWGQGTLVTVSS [서열번호 102]		

[0120] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 103의 아미노산 서열을 포함하고 GPRC5D 폴리펩티드(예컨대, 서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드 또는 그의 절편)에 특이적으로 결합하는 scFv이고, 상기 scFv는 ET150-171 scFv("ET150-21 scFv"로도 나타냄)로 표기된다.

[0121] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 13에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 14에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 링커 서열, 예를 들면 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드를 포함하는 scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 98에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 4로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 4에 나타낸 것과 같은 서열번호 13에 개시된 서열을 갖는 아미노산과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 4에 나타낸 것과 같은 서열번호 13에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 4에 나타낸 것과 같은 서열번호 14에 개시된 서열을 갖는 아미노산과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 4에 나타낸 것과 같은 서열번호 14에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 4에 나타낸 것과 같은 서열번호 13에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 및 서열번호 14에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 4에 나타낸 것과 같은 서열번호 142에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 143에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2 및 서열번호 144에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 4

에 나타낸 것과 같은 서열번호 145에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 146에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 147에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 4에 나타낸 것과 같은 서열번호 142에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 143에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 144에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 145에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 146에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 147에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 142에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 143에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 144에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 145에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 146에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 147에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 4

[0122]

항원	서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드		
CDR	1	2	3
V_H	GYTFTSYY [서열번호 142]	INPSGGST [서열번호 143]	ARGSSRWGGWTGDY [서열번호 144]
V_L	SSDVGGYNF [서열번호 145]	DVS [서열번호 146]	SSYTSTRTVIFAGGTKVTVL [서열번호 147]
전체 V_H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTRYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGSSRWGGWTGDYWGQGTLVTVSS [서열번호 13]		
DNA	Caggtgcagctggtgcagtctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtttcctgcaaggcatctggatacaccttcaccagctactatatgcactgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtggatgggaataatcaaccctagtggtggtagcacaaggtacgcacagaagttccagggcagagtcaccatgaccagggacacgtcaacgagcacagtctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgcgcggttcttctcgctggggtggttggactggtgattactggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [서열번호 15]		
전체 V_L	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNFVSWYQQHPGKAPKVMIYDVSKRPSGISNRFSGSKSGNTASLTISGLQVEDEAEYYCSSYTSTRTVIFAGGTKVTVLG [서열번호 14]		
DNA	Caatctgccctgactcagcctgcctccgtgtctgggtctcctggacagtcgatcaccatctcctgcactggaaccagcagtgacgttggtggttataactttgtctcctggtaccaacagcacccaggcaaagcccccaaagtcatgatttatgatgtcagtaagcggccctcaggggatttctaatcgcttctctggctccaagtctggcaacacggcctccctgaccatctctgggctccaggttgaggacgaggctgaatattactgcagctcatatacaagcactagaactgtgatattcgccggagggaccaaggtcaccgtcctaggt [서열번호 16]		
scFv	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNFVSWYQQHPGKAPKVMIYDVSKRPSGISNRFSGSKSGNTASLTISGLQVEDEAEYYCSSYTSTRTVIFAGGTKVTVLG SRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTRYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGSSRWGGWTGDYWGQGTLVTVSS [서열번호 103]		

[0123] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 104의 아미노산 서열을 포함하고 GPRC5D 폴리펩티드(예컨대, 서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드 또는 그의 절편)에 특이적으로 결합하는 scFv이고, 상기 scFv는 ET150-175 scFv("ET150-25 scFv"로도 나타냄)로 표기된다.

[0124] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 103의 아미노산 서열을 포함하고 GPRC5D 폴리펩티드(예컨대, 서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드 또는 그의 절편)에 특이적으로 결합하는 scFv이고, 상기 scFv는 ET150-171 scFv("ET150-21 scFv"로도 나타냄)로 표기된다.

[0125] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 17에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 18에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 링커 서열, 예를 들면 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드를 포함하는 scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 98에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 5로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 5에 나타낸 것과 같은 서열번호 17에 개

시된 서열을 갖는 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 5에 나타낸 것과 같은 서열번호 17에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 5에 나타낸 것과 같은 서열번호 18에 개시된 서열을 갖는 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 5에 나타낸 것과 같은 서열번호 18에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 5에 나타낸 것과 같은 서열번호 17에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 및 서열번호 18에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 5에 나타낸 것과 같은 서열번호 148에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 149에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2 및 서열번호 150에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 5에 나타낸 것과 같은 서열번호 151에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 152에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 153에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 5에 개시된 것과 같은 서열번호 148에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 149에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 150에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 151에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 152에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 153에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 148에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 149에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 150에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 151에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 152에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 153에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 5

[0126]

항원	서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드		
CDR	1	2	3
V_H	GSTFSSYA [서열번호 148]	ISGRGRST [서열번호 149]	ARYYKSKDH [서열번호 150]
V_L	RSNIGTNY [서열번호 151]	RNH [서열번호 152]	AAWDDNLSGVV [서열번호 153]
전체 V_H	EVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGSTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGRGRSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYKSSKDHWGQGTLVTVSS [서열번호 17]		
DNA	Gaggtgcagctggtggagactgggggaggcttggtacagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggatccacctttagcagctatgccatgagctgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctcagctattagtggtcgtggtcgtagcacatactacgcagactccgtgaagggccggttcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggccgtatattactgtgcgcgctactacaaatcttctaaagatcattggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [서열번호 19]		
전체 V_L	QSVLTQPPSLSGAPGQRVTISCSGSRSNIGTNYVSWXQQLPGTAPKLLIYRNHQWPSGVPDRFTGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDNLSGVVFGGGTKLTVLG [서열번호 18]		
DNA	Cagtctgtgttgacgcagccgccctcactgtctggggccccagggcagagggtcaccatctcttgttccggaagcaggtccaacatcggaactaattatgtatcctggnaccagcaactcccaggaacggcccccaaactcctcatctataggaatcatcagtggccctcaggggtccctgaccgattcactggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccggtccgaggatgaggctgattactactgtgcagcatgggatgacaatttgagtggtgtggtgttcggcggagggaccaagctgaccgtcctaggt [서열번호 20]		
scFv	QSVLTQPPSLSGAPGQRVTISCSGSRSNIGTNYVSWXQQLPGTAPKLLIYRNHQWPSGVPDRFTGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDNLSGVVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVETGGGLVQPGGSLRLSCAASGSTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGRGRSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYKSSKDHWGQGTLVTVSS [서열번호 104]		

[0127] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 105의 아미노산 서열을 포함하고 GPRC5D 폴리펩티드(예컨대, 서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드 또는 그의 절편)에 특이적으로 결합하는 scFv이고, 상기 scFv는 ET150-154 scFv("ET150-4 scFv"로도 나타냄)로 표기된다.

[0128] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 21에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 22에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 링커 서열, 예를 들면 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드를 포함하는 scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 98에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 6으로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 6에 나타낸 것과 같은 서열번호 21에 개시된 서열을 갖는 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 6에 나타낸 것과 같은 서열번호 21에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 6에 나타낸 것과 같은 서열번호 22에 개시된 서열을 갖는 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 6에 나타낸 것과 같은 서열번호 22에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 6에 나타낸 것과 같은 서열번호 21에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 및 서열번호 22에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 6에 나타낸 것과 같은 서열번호 154에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 155에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2 및 서열번호 156에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 6에 나타낸 것과 같은 서열번호 157에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 158에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 159에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 6에 나타낸 것과 같은 서열번호 154에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 155에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 156에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 157에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 158에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 159에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 154에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 155에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 156에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 157에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 158에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 159에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 6

[0129]

항원	서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드		
CDR	1	2	3
V_H	AYTFTDYY [서열번호 154]	INPKSGRT [서열번호 155]	ARVYGYSRWSGFDL [서열번호 156]
V_L	SSNIGSNY [서열번호 157]	RNN [서열번호 158]	AAWDDSLSGYV [서열번호 159]

전체 V_H	QVQLVQSGAEVQRPGASVRVSCKAIAYTFTDYYIHWVRQAPGQGPEWMGWINPKSGRTQYAPKFQDRVTLARETPISTASMELRGLTSDDTAVYYCARVYGYSRWSGFDLWGQGTLVTVSS [서열번호 21]
DNA	Caggtccagctggtgcagtctggggctgaggtgcagaggcctggggcctcagtgagggtctcctgcaaggctattgcgtacaccttcaccgactactatatccactgggtgcgacaggcccctggacaagggcctgagtggatggggtggatcaaccctaaaagtggtcgcacacagtatgcaccgaagtttcaagacagggtcaccctggccagggagacgcccatcagcacagcctccatggagctgcgcggactgacatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgcgcgtttacggttactctcgttggtctggtttcgatctgtggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [서열번호 23]
전체 V_L	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGYVFGTGTKVTVLG [서열번호 22]
DNA	Caggctgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctcttgttctggaagcagctccaacatcggaagtaattatgtatactggtaccagcagctcccaggaacggcccccaaactcctcatctataggaataatcagcggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccggtccgaggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatgacagcctgagtggttatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggt [서열번호 24]
scFv	QAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVQRPGASVRVSCKAIAYTFTDYYIHWVRQAPGQGPEWMGWINPKSGRTQYAPKFQDRVTLARETPISTASMELRGLTSDDTAVYYCARVYGYSRWSGFDLWGQGTLVTVSS [서열번호 105]

[0130] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 106의 아미노산 서열을 포함하고 GPRC5D 폴리펩티드(예컨대, 서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드 또는 그의 절편)에 특이적으로 결합하는 scFv이고, 상기 scFv는 ET150-156 scFv("ET150-6 scFv"로도 나타냄)로 표기된다.

[0131] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 25에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 26에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 링커 서열, 예를 들면 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드를 포함하는 scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 98에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 7로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 7에 나타낸 것과 같은 서열번호 25에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 7에 나타낸 것과 같은 서열번호 25에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 7에 나타낸 것과 같은 서열번호 26에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 7에 나타낸 것과 같은 서열번호 26에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 7에 나타낸 것과 같은 서열번호 25에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 및 서열번호 26에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 7에 나타낸 것과 같은 서열번호 160에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 161에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2 및 서열번호 162에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 7에 나타낸 것과 같은 서열번호 163에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 164에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 165에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 7에 나타낸 것과 같은 서열번호 160에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 161에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 162에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 163에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 164에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 165에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는

그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 160에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 161에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 162에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 163에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 164에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 165에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 7

[0132]

항원	서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드		
CDR	1	2	3
V_H	GYTFTTYY [서열번호 160]	INPNGGGT [서열번호 161]	ARGHKVYKSHPTGGYDR [서열번호 162]
V_L	SRDVGGYNY [서열번호 163]	EVS [서열번호 164]	SSYTSSSTLD [서열번호 165]
전체 V_H	QVQLVQSGAEVKQPGASVKVSCQASGYTFTTYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPNGGGTFYAQKFQDRVTMTRDTSTGTVYMELSSLRSDDTAVYYCARGHKVYKSHPTGGYDRWGQGTLVTVSS [서열번호 25]		
DNA	Caggtgcagctggtgcaatctggggctgaggtgaagcagcctggggcctcagtgaaggtttcctgccaggcatctggatacaccttcaccacttattatatgcactgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtggatgggaataatcaaccctaatggtggtggcacattctacgcacagaagttccaggacagagtcaccatgaccagggacacgtccacgggcacagtctacatggaactgagcagcctgagatctgacgacactgccgtgtattactgtgcgcgcggtcataaagtttacaaatctcatccgactggtggttacgatcgttggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [서열번호 27]		
전체 V_L	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSRDVGGYNYVSWYQQYPGKAPKLMIYEVSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLDFGTGTKVTVLG [서열번호 26]		
DNA	Caatctgccctgactcagcctgcctccgtgtctgggtctcctggacagtcgatcaccatctcctgcactggaaccagccgtgacgttggtggttataactatgtctcctggtaccaacagtacccaggcaaagcccccaaactcatgatttatgaggtcagtaagcggccctcaggggtttctaatcgcttctctggctccaagtctggcaacacggcctccctgaccatctctgggctccaggctgaggacgaggctgattattactgcagctcatataccagtagcagcactttagacttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggt [서열번호 28]		
scFv	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSRDVGGYNYVSWYQQYPGKAPKLMIYEVSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLDFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKQPGASVKVSCQASGYTFTTYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPNGGGTFYAQKFQDRVTMTRDTSTGTVYMELSSLRSDDTAVYYCARGHKVYKSHPTGGYDRWGQGTLVTVSS [서열번호 106]		

[0133] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 107의 아미노산 서열을 포함하고 GPRC5D 폴리펩티드(예컨대, 서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드 또는 그의 절편)에 특이적으로 결합하는 scFv이고, 상기 scFv는 ET150-157 scFv("ET150-7 scFv"로도 나타냄)로 표기된다.

[0134] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 29에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 30에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 링커 서열, 예를 들면 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드를 포함하는 scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 98에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 8로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 8에 나타낸 것과 같은 서열번호 29에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 8에 나타낸 것과 같은 서열번호 29에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 8에 나타낸 것과 같은 서열번호 30에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 8에 나타낸 것과 같은 서열번호 30에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 8에 나타낸 것과 같은 서열번호 29에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 및 서열번호 30에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 8에 나타낸 것과 같은 서열번호 166에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 167에 개시된 서열을 갖는 아

미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2 및 서열번호 168에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 8에 나타낸 것과 같은 서열번호 169에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 170에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 171에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 8에 나타낸 것과 같은 서열번호 166에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 167에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 168에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 169에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 170에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 171에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 166에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 167에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 168에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 169에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 170에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 171에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 8

[0135]

항원	서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드		
CDR	1	2	3
V_H	GGTFSSYA [서열번호 166]	IIPIFGTA [서열번호 167]	ARSHVAWSLLDY [서열번호 168]
V_L	SSNIGSNY [서열번호 169]	RNN [서열번호 170]	AAWDDSLSGVV [서열번호 171]
전체 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTAKYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSHVAWSLLDYWGQGTLVTVSS [서열번호 29]		
DNA	Gaggtccagctggtgcagtctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcctgcaaggcttctggaggcaccttcagcagctatgctatcagctgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtggatgggagggattatccctatctttggtacagcaaaatatgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgcggacgaatccacgagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgcgctctcatgttgcttggtctctgctggattactggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [서열번호 31]		
전체 V_L	SYELTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVSWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGVVFGGGTKLTVLG [서열번호 30]		
DNA	Tcctatgagctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctcttgttctggaagcagctccaacatcggaagtaattatgtatcctggtaccagcagctcccaggaacggccccaaactcctcatctataggaataatcagcggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccggtccgaggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatgacagcctgagtggtgtggtattcggcggagggaccaagctgaccgtcctaggt [서열번호 32]		
scFv	SYELTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVSWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGVVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTAKYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSHVAWSLLDYWGQGTLVTVSS [서열번호 107]		

[0136] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 108의 아미노산 서열을 포함하고 GPRC5D 폴리펩티드(예컨대, 서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드 또는 그의 절편)에 특이적으로 결합하는 scFv이고, 상기 scFv는 ET150-159 scFv("ET150-9 scFv"로도 불림)로 표기된다.

[0137] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 33에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 34에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 링커 서열, 예를 들면 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드를 포함하는 scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 98에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 9로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 9에 나타낸 것과 같은 서열번호 33에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약

89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 9에 나타낸 것과 같은 서열번호 33에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 9에 나타낸 것과 같은 서열번호 34에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 사열을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 9에 나타낸 것과 같은 서열번호 34에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 9에 나타낸 것과 같은 서열번호 33에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 및 서열번호 34에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 9에 나타낸 것과 같은 서열번호 172에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 173에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2 및 서열번호 174에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 9에 나타낸 것과 같은 서열번호 175에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 176에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 177에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 9에 나타낸 것과 같은 서열번호 172에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 173에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 174에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 175에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 176에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 177에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 172에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 173에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 174에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 175에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 176에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 177에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 9

[0138]

항원	서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드		
CDR	1	2	3
V_H	GGTFSSYA [서열번호 172]	MNPNSGNT [서열번호 173]	ARYQSYKGSQSDS [서열번호 174]
V_L	SSNIGSNY[서열번호 175]	RNN [서열번호 176]	AAWDDSLSGWV [서열번호 177]
전체 V_H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRNTSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYQSYKGSQSDSWGQGTLVTVSS [서열번호 33]	
DNA	Caggtgcagctggtgcagtctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcagtgaaggtctcctgcaaggcttctggaggcaccttcagcagctatgctatcagctgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtggatgggatggatgaaccctaacagtggtaacacaggctatgcacagaagttccagggcagagtcaccatgaccaggaacacctccataagcacagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgcgctaccagtcttacaaaggttctcagtctgattcttggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [서열번호 35]	
전체 V_L	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGWVFGGGTKLTVLG [서열번호 34]	
DNA	Cagtctgtgttgacgcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctcttgttctggaagcagctccaacatcggaagtaattatgtatactggtaccagcagctcccaggaacggccccaaactcctcatctataggaataatcagcggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccggtccgaggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatgacagcctgagtggttgggtgttcggcggagggaccaagctgaccgtcctaggt [서열번호 36]	
scFv	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGWVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRNTSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYQSYKGSQSDSWGQGTLVTVSS [서열번호 108]	

[0139] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 109의 아미노산 서열을 포함하고 GPRC5D 폴리펩티드(예컨대, 서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드 또는 그의 절편)에 특이적으로 결합하는 scFv이고, 상기 scFv는 ET150-160 scFv("ET150-10 scFv"로도 나타냄)로 표기된다.

[0140] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 37에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 38에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 링커 서열, 예를 들면 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드를 포함하는 scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 98에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 10으로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 10에 나타낸 것과 같은 서열번호 37에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 10에 나타낸 것과 같은 서열번호 37에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 10에 나타낸 것과 같은 서열번호 38에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 10에 나타낸 것과 같은 서열번호 38에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 10에 나타낸 것과 같은 서열번호 37에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 및 서열번호 38에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 10에 나타낸 것과 같은 서열번호 178에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 179에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2 및 서열번호 180에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 10에 나타낸 것과 같은 서열번호 181에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 182에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 183에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 10에 나타낸 것과 같은 서열번호 178에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 179에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 180에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 181에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 182에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 183에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 178에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 179에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 180에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 181에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 182에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 183에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 10

[0141]

항원	서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드		
CDR	1	2	3
V_H	GYTFTSYY[서열번호 178]	INPSGGST [서열번호 179]	ARGGSKKWSGEKWRRENFDY [서열번호 180]
V_L	SSDVGGYNY [서열번호 181]	DVS [서열번호 182]	SSYTRSSTEV [서열번호 183]

전체 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGSKKWSGEKWRRENFDYWGQGTLVTVSS [서열번호 37]
DNA	Gaggtccagctggtacagtctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtttcctgcaaggcatctggatacaccttcaccagctactatatgcactgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtggatgggaataatcaaccctagtggtggtagcacaagctacgcacagaagttccagggcagagtcaccatgaccagggacacgtccacgagcacagtctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgcgcggtggttctaaaaaatggtctggtgaaaaatggcgtcgtgaaaacttcgattactgggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [서열번호 39]
전체 V_L	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTRSSTEVFGGGTKLTVLG [서열번호 38]
DNA	Caatctgccctgactcagcctgcctccgtgtctgggtctcctggacagtcgatcaccatctcctgcactggaaccagcagtgacgttggtggttataactatgtctcctggtaccaacagcacccaggcaaagcccccaaactcatgatttatgatgtcagtaagcggccctcaggggtttctaatcgcttctctggctccaagtctggcaacacggcctccctgaccatctctgggctccaggctgaggacgaggctgattattactgcagctcatatacaagaagcagcactgaggtattcggcggagggaccaagctgaccgtcctaggt [서열번호 40]
scFv	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTRSSTEVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGSKKWSGEKWRRENFDYWGQGTLVTVSS [서열번호 109]

[0142] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 110의 아미노산 서열을 포함하고 GPRC5D 폴리펩티드(예컨대, 서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드 또는 그의 절편)에 특이적으로 결합하는 scFv이고, 상기 scFv는 ET150-161 scFv("ET150-11 scFv"로도 나타냄)로 표기된다.

[0143] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 41에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 42에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 링커 서열, 예를 들면 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드를 포함하는 scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 98에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 11로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 11에 나타낸 것과 같은 서열번호 41에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 11에 나타낸 것과 같은 서열번호 41에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 11에 나타낸 것과 같은 서열번호 42에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_L를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 11에 나타낸 것과 같은 서열번호 42에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 11에 나타낸 것과 같은 서열번호 41에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 및 서열번호 42에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 11에 나타낸 것과 같은 서열번호 184에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 185에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2 및 서열번호 186에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 11에 나타낸 것과 같은 서열번호 187에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 188에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 189에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 11에 나타낸 것과 같은 서열번호 184에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 185에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 186에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 187에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 188에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 189에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또

는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 184에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 185에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 186에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 187에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 188에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 189에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 11

[0144]

항원	서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드		
CDR	1	2	3
V_H	EYTFTRHI [서열번호 184]	INPGNGNT [서열번호 185]	ARLPDQ [서열번호 186]
V_L	SSNIGSNT [서열번호 187]	RNN [서열번호 188]	AAWDDSLSGL [서열번호 189]
전체 V_H	QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASEYTFTRHILHWVRQAPGQSLEWMGWINPGNGNTKYSQKFQVRVTFTRDTSASTVYMELSSLRSEDTAVYYCARLPDQWGQGTLVTVSS [서열번호 41]		
DNA	Cagatgcagctggtgcagtctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtttcctgcaaggcttctgaatacaccttcactaggcatattctacattgggtgcgccaggctcccggacaaagccttgagtggatgggatggatcaacccaggcaatggtaatacaaaatattcacagaagttccaggtcagagtcacctttaccagggacacatccgcgagcacagtctatatggagctgagcagcctgagatctgaagacacggccgtgtattactgtgcgcgcctgccggatcagtggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [서열번호 43]		
전체 V_L	SYVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGLFGTGTKVTVLG [서열번호 42]		
DNA	Tcctatgtgctgactcagccaccctcagcgtctgggacccccgggcagagggtcaccatctcttgttctggaagcagctccaacatcggaagtaatactgtaaactggtaccagcagctcccaggaacggccccaaactcctcatctataggaataatcagcggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcagtgggctccggtccgaggatgaggctgattattactgtgcagcatgggatgacagcctgagtggtctcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggt [서열번호 44]		
scFv	SYVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGLFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASEYTFTRHILHWVRQAPGQSLEWMGWINPGNGNTKYSQKFQVRVTFTRDTSASTVYMELSSLRSEDTAVYYCARLPDQWGQGTLVTVSS [서열번호 110]		

[0145] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 111의 아미노산 서열을 포함하고 GPRC5D 폴리펩티드(예컨대, 서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드 또는 그의 절편)에 특이적으로 결합하는 scFv이고, 상기 scFv는 ET150-162 scFv("ET150-12 scFv"로도 나타냄)로 표기된다.

[0146] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 45에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 46에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 링커 서열, 예를 들면 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드를 포함하는 scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 98에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 12로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 12에 나타낸 것과 같은 서열번호 45에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 12에 나타낸 것과 같은 서열번호 45에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 12에 나타낸 것과 같은 서열번호 46에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 사열을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 12에 나타낸 것과 같은 서열번호 46에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 12에 나타낸 것과 같은 서열번호 45에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 및 서열번호 46에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 12에 나타낸 것과 같은 서열번호 190에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 191에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2 및 서열번호 192에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그

의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 193에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 194에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 195에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 12에 나타낸 것과 같은 서열번호 190에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 191에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 192에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 193에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 194에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 195에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 190에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 191에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 192에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 193에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 194에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 195에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 12

[0147]

항원	서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드		
CDR	1	2	3
V_H	GFTFGDYG [서열번호 190]	INWNGGST [서열번호 191]	ARSKQDY [서열번호 192]
V_L	SRDAGGYNY [서열번호 193]	EVT [서열번호 194]	SSYGGSNNFRV [서열번호 195]
전체 V_H	EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGFTFGDYGMSWVRQAPGKGLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSKQDYWGQGTLVTVSS [서열번호 45]		
DNA	Gaggtgcagctggtggagtctgggggaggtgtggtacggcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcacctttggtgattatggcatgagctgggtccgccaagctccagggaaggggctggagtgggtctctggtattaattggaatggtggtagcacaggttatgcagactctgtgaagggccgattaccatctccagagacaacgccaagaactccctgtatctgcaaatgaacagtctgagagccgaggacacggccgtatattactgtgcgcgctctaaacaggattactggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [서열번호 47]		
전체 V_L	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSRDAGGYNYFSWYQQHPGKAPKLLIYEVTKRPSGVPDRFSGSKSGKTASLTVSGLQADDEAVYYCSSYGGSNNFRVFGGGTKLTVLG [서열번호 46]		
DNA	Cagtctgccctgactcagcctccctccgcgtccgggtctcctggacagtcagtcaccatctcctgcactggaaccagcagggacgctggtggttataattatttctcctggtaccaacaacacccaggcaaagcccccaaactcctgatttatgaggtcactaagcggccctcagggggtccctgatcgcttctctggctccaagtctggcaagacggcctccctgaccgtctctgggctccaggctgacgatgaggctgtatattactgcagctcatatggaggcagcaacaactttcgggtgttcggcggagggaccaagctgaccgtcctaggt [서열번호 48]		
scFv	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSRDAGGYNYFSWYQQHPGKAPKLLIYEVTKRPSGVPDRFSGSKSGKTASLTVSGLQADDEAVYYCSSYGGSNNFRVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGFTFGDYGMSWVRQAPGKGLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSKQDYWGQGTLVTVSS [서열번호 111]		

[0148] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 112의 아미노산 서열을 포함하고 GPRC5D 폴리펩티드(예컨대, 서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드 또는 그의 절편)에 특이적으로 결합하는 scFv이고, 상기 scFv는 ET150-163 scFv("ET150-13 scFv"로도 나타냄)로 표기된다.

[0149] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 49에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 50에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 링커 서열, 예를 들면 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드를 포함하는 scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 98에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 13으로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 13에 나타낸 것과 같은 서열번호 49에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 13에 나타낸 것

과 같은 서열번호 49에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 13에 나타낸 것과 같은 서열번호 50에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 13에 나타낸 것과 같은 서열번호 50에 개시된 성려을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 13에 나타낸 것과 같은 서열번호 49에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 및 서열번호 50에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 13에 나타낸 것과 같은 서열번호 196에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 197에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2 및 서열번호 198에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 13에 나타낸 것과 같은 서열번호 199에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 200에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 201에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 13에 나타낸 것과 같은 서열번호 196에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 197에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 198에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 199에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 200에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 201에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 196에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 197에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 198에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H, 서열번호 199에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 200에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 201에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 13

[0150]

항원	서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드		
CDR	1	2	3
V_H	GFSFSGTA[서열번호 196]	ISSTGRST [서열번호 197]	ARVSFDY [서열번호 198]
V_L	SSNIGAGYD [서열번호 199]	GNS [서열번호 200]	QSYDSSLSGSYV [서열번호 201]
전체 V_H	EVQLVETGGNLVQPGASLRLSCAASGFSFSGTAMHWVRQAPGKGLEWVSTISSTGRSTYYRDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRGEDTAVYYCARVSFDYWGQGTLVTVSS [서열번호 49]		
DNA	Gaggtgcagctggtggagactgggggaaacttggtacagccgggggcgtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcagctttagtggcactgccatgcactgggtccgccaggctccagggaaggggctggaatgggtctcgactattagtagtactgggcgtagcacatactacagagactccgtgaagggccggttcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagaggcgaggacacggccgtatattactgtgcgcgcgtttctttcgattactggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [서열번호 51]		
전체 V_L	QSVVTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGSYVFGTGTKLTVLG [서열번호 50]		
DNA	Cagtctgtcgtgacgcagccgccctcagtgtctggggccccagggcagagggtcaccatctcctgcactgggagcagctccaacatcgggggcaggttatgatgtacactggtaccagcagcttccaggaacagccccaaactcctcatctatggtaacagcaatcggccctcaggggtccctgaccgattctctggctccaagtctggcacctcagcctccctggccatcactgggctccaggctgaggatgaggctgattattactgccagtcctatgacagcagcctgagtggctcctacgtcttcggaactgggaccaagctgaccgtcctaggt [서열번호 52]		
scFv	QSVVTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLSGSYVFGTGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVETGGNLVQPGASLRLSCAASGFSFSGTAMHWVRQAPGKGLEWVSTISSTGRSTYYRDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRGEDTAVYYCARVSFDYWGQGTLVTVSS [서열번호 112]		

[0151] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 113의 아미노산 서열을 포함하고 GPRC5D 폴리펩티

드(예컨대, 서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드 또는 그의 절편)에 특이적으로 결합하는 scFv이고, 상기 scFv는 ET150-151 scFv("ET150-1 scFv"로도 나타냄)로 표기된다.

[0152] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 53에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 54에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 링커 서열, 예를 들면 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 98에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 14로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 14에 나타낸 것과 같은 서열번호 53에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 14에 나타낸 것과 같은 서열번호 53에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 14에 나타낸 것과 같은 서열번호 54에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_L를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 14에 나타낸 것과 같은 서열번호 54에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 14에 나타낸 것과 같은 서열번호 53에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 및 서열번호 54에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 202에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 203에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2 및 서열번호 204에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 14에 나타낸 것과 같은 서열번호 205에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 206에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 207에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 14에 나타낸 것과 같은 서열번호 202에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 203에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 204에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 205에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 206에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 207에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 202에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 203에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 204에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 205에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 206에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 207에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 14

[0153]

항원	서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드		
CDR	1	2	3
V_H	GFTFSSYA [서열번호 202]	ISGRGRST [서열번호 203]	ARYYHAGAFDL [서열번호 204]
V_L	SSDVGGYNY [서열번호 205]	DVS [서열번호 206]	SSYTSSSTLV [서열번호 207]
전체 V_H	EVQLVESGGAFVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMTWVRQAPGKGLEWVSTISGRGRSTFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYHAGAFDLWGQGTLVTVSS [서열번호 53]		

DNA	Gaggtgcagctggtggagtctgggggagcctttgtacagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcaccttta gcagctatgccatgacctgggtccgccaggctccagggaagggcctggaatgggtctcgactattagtggtcgtggtcgtagcacatt ctacgcagactccgtgaagggccggtttaccatctccagagacaattccaagaacacgctatatctgcaaatgaacagtctgagagcc gaggacacggccgtatattactgtgcgcgctactaccatgctggtgctttcgatctgtggggtcaaggtactctggtgaccgtctcct ca [서열번호 55]
전체 V_L	QSVVTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADY YCSSYTSSSTLVFGGGTKLTVLG [서열번호 54]
DNA	Cagtctgtcgtgacgcagcctgcctccgtgtctgggtctcctggacagtcgatcaccatctcctgcactggaaccagcagtgacgttg gtggttataactatgtctcctggtaccaacagcacccaggcaaagcccccaaactcatgatttatgatgtcagtaagcggccctcagg ggtttctaatcgcttctctggctccaagtctggcaacacggcctccctgaccatctctgggctccaggctgaggacgaggctgattat tactgcagctcatatacaagcagcagcactttggtattcggcggagggaccaagctgaccgtcctaggt [서열번호 56]
scFv	QSVVTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSKRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADY YCSSYTSSSTLVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVESGGAFVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMTWVRQAPGKG LEWVSTISGRGRSTFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYYHAGAFDLWGQGTLVTVSS [서열번호 113]

[0154] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 114의 아미노산 서열을 포함하고 GPRC5D 폴리펩티드(예컨대, 서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드 또는 그의 절편)에 특이적으로 결합하는 scFv이고, 상기 scFv는 ET150-152 scFv("ET150-2 scFv"로도 나타냄)로 표기된다.

[0155] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 57에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 58에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 링커 서열, 예를 들면 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드를 포함하는 scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 98에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 15로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 15에 나타낸 것과 같은 서열번호 57에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 15에 나타낸 것과 같은 서열번호 57에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 15에 나타낸 것과 같은 서열번호 58에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_L를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 15에 나타낸 것과 같은 서열번호 58에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 15에 나타낸 것과 같은 서열번호 57에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 및 서열번호 58에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 15에 나타낸 것과 같은 서열번호 208에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 209에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2 및 서열번호 210에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 15에 나타낸 것과 같은 서열번호 211에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 212에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 213에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 15에 나타낸 것과 같은 서열번호 208에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 209에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 210에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 211에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 212에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 213에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 208에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 209에 개시된 서열을 갖는 아미노산을

포함하는 V_H CDR2, 서열번호 210에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 211에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 212에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 213에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 15

[0156]

항원	서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드		
CDR	1	2	3
V_H	GYTFNRYA [서열번호 208]	ISAYNGNS [서열번호 209]	ARMAYDS [서열번호 210]
V_L	SNDVGAYKY [서열번호 211]	DVF [서열번호 212]	FSLTSSNTYV [서열번호 213]
전체 V_H	QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFNRYAITWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNSHYAQKLQGRVTMTTDTSTGTAYMELRRLRSDDTAVYYCARMAYDSWGQGTLVTVSS [서열번호 57]		
DNA	Cagatgcagctggtgcagtctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctcctgcaaggcttctggttacacctttaacagatatgctatcacctgggtgcgacaggcccctggacaaggccttgagtggatgggatggatcagcgcttacaatggtaattcacactatgcacagaagctccagggcagagtcaccatgaccacagacacatccacgggcacagcctatatggagctgaggaggctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgcgcatggcttacgattcttggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [서열번호 59]		
전체 V_L	QSVLTQPASVSGSPGQSLTISCTGTSNDVGAYKYVSWYQQYPGKAPKLILYDVFKRPSGVSNRFSGSKSDNTASLTISGLQAEDEADYYCFSLTSSNTYVFGTGTKVTVLG [서열번호 58]		
DNA	Cagtctgtgttgacgcagcctgcctccgtgtctgggtctcctggacagtcgctcaccatctcctgcactggaaccagcaatgacgttggtgcttataagtatgtctcctggtatcaacagtacccaggcaaagccccaaactcatactttatgatgtctttaagcggccctcaggggtctctaatcgcttctctggctccaagtctgacaacacggcctccctgaccatctctgggctccaggctgaggacgaggctgattattactgcttctcacttacaagcagtaacacttatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggt [서열번호 60]		
scFv	QSVLTQPASVSGSPGQSLTISCTGTSNDVGAYKYVSWYQQYPGKAPKLILYDVFKRPSGVSNRFSGSKSDNTASLTISGLQAEDEADYYCFSLTSSNTYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFNRYAITWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNSHYAQKLQGRVTMTTDTSTGTAYMELRRLRSDDTAVYYCARMAYDSWGQGTLVTVSS [서열번호 114]		

[0157] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 115의 아미노산 서열을 포함하고 GPRC5D 폴리펩티드(예컨대, 서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드 또는 그의 절편)에 특이적으로 결합하는 scFv이고, 상기 scFv는 ET150-155 scFv("ET150-5 scFv"로도 나타냄)로 표기된다.

[0158] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 61에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 62에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 링커 서열, 예를 들면 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드를 포함하는 scFV이다. 어떤 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 98에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 16으로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 16에 나타낸 것과 같은 서열번호 61에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 16에 나타낸 것과 같은 서열번호 61에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 16에 나타낸 것과 같은 서열번호 62에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 16에 나타낸 것과 같은 서열번호 62에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 16에 나타낸 것과 같은 서열번호 61에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 및 서열번호 62에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 16에 나타낸 것과 같은 서열번호 214에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 215에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2 및 서열번호 216에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 16에 나타낸 것과 같은 서열번호 217에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L

CDR1, 서열번호 218에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 219에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 214에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 215에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 216에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 217에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 218에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 219에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 214에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 215에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 216에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 217에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 218에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 219에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 16

[0159]

항원	서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드		
CDR	1	2	3
V_H	GFTFSDYY [서열번호 214]	ISSSGSTI [서열번호 215]	ARGYGKAYDQ [서열번호 216]
V_L	RSNVGGNY [서열번호 217]	RSN [서열번호 218]	ATWDDSLSGFV [서열번호 219]
전체 V_H	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYGKAYDQWGQGTLVTVSS [서열번호 61]		
DNA	Gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcttggtcaagcctggagggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcaccttcagtgactactacatgagctggatccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtttcatacattagtagtagtggtagtaccatatactacgcagactctgtgaagggccgattcaccatctccagggacaacgccaagaactcactgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggccgtatattactgtgcgcgcggttacggtaaagcttacgatcagtggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [서열번호 63]		
전체 V_L	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSRSNVGGNYVFWYQQVPGATPKLLIYRSNQRPSGVPDRFAGSKSGSSASLAISGLRSEDEADYYCATWDDSLSGFVFGTGTKVTVLG [서열번호 62]		
DNA	Cagtctgtgttgactcagccaccctcagcgtctgggacccccggacagagggtcaccatctcttgttctggaagcaggtccaacgtagaggtaattatgtattttggtaccagcaagtccccggagcgaccccaaactcctcatctataggagtaatcagcggccctcgggggtccctgaccgattcgctggctccaagtctggctcctcagcctccctggccatcagtggactccggtccgaggatgaggctgattattactgtgcaacatgggatgacagcctgagtggttttgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgtcctaggt [서열번호 64]		
scFv	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSRSNVGGNYVFWYQQVPGATPKLLIYRSNQRPSGVPDRFAGSKSGSSASLAISGLRSEDEADYYCATWDDSLSGFVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWIRQAPGKGLEWVSYISSSGSTIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYGKAYDQWGQGTLVTVSS [서열번호 115]		

[0160] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 116의 아미노산 서열을 포함하고 GPRC5D 폴리펩티드(예컨대, 서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드 또는 그의 절편)에 특이적으로 결합하는 scFv이고, 상기 scFv는 ET150-158 scFv("ET150-8 scFv"로도 나타냄)로 표기된다.

[0161] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 65에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 66에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 링커 서열, 예를 들면 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드를 포함하는 scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 98에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 17로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 17에 나타낸 것과 같은 서열번호 65에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 17에 나타낸 것과 같은 서열번호 65에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 17에 나타낸 것과 같은 서열번호 66에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약

82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 17에 나타낸 것과 같은 서열번호 66에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 17에 나타낸 것과 같은 서열번호 65에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 및 서열번호 66에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 17에 나타낸 것과 같은 서열번호 220에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 221에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2 및 서열번호 222에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 17에 나타낸 것과 같은 서열번호 223에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 224에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 225에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 17에 나타낸 것과 같은 서열번호 220에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 221에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 222에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 223에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 224에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 225에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 220에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 221에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 222에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 223에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 224에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 225에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 17

[0162]

항원	서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드		
CDR	1	2	3
V_H	GFTFRSHS [서열번호 220]	ISSDSTYT [서열번호 221]	ARSGGQWKYYDY [서열번호 222]
V_L	SLRSYY [서열번호 223]	GKN [서열번호 224]	NSRDSSGNPPVV [서열번호 225]
전체 V_H	QVQLVESGGGLVHPGGSLRLSCAASGFTFRSHSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSDSTYTYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGGQWKYYDYWGQGTLVTVSS [서열번호 65]		
DNA	Caggtgcagctggtggagtctgggggaggcctggtccaccctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcaccttcagaagccatagcatgaactgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctcatccattagtagtgatagtacttacacatactacgcagactcagtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactcactgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggccgtatattactgtgcgcgctctggtggtcagtggaaatactacgattactggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [서열번호 67]		
전체 V_L	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNPPVVFGGGTKLTVLG [서열번호 66]		
DNA	Tcttctgagctgactcaggaccctgctgtgtctgtggccttgggacagacagtcaggatcacatgccaaggagacagcctcagaagctattatgcaagctggtaccagcagaagccaggacaggccccctgtacttgtcatctatggtaaaaacaaccggccctcagggatcccagaccgattctctggctccagctcaggaaacacagcttccttgaccatcactggggctcaggcggaagatgaggctgactattactgtaactcccgggacagcagtggtaacccccctgtggtattcggcggagggaccaagctgaccgtcctaggt [서열번호 68]		
scFv	SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCNSRDSSGNPPVVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVESGGGLVHPGGSLRLSCAASGFTFRSHSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSDSTYTYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGGQWKYYDYWGQGTLVTVSS [서열번호 116]		

[0163] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 117의 아미노산 서열을 포함하고 GPRC5D 폴리펩티드(예컨대, 서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드 또는 그의 절편)에 특이적으로 결합하는

scFv이고, 상기 scFv는 ET150-168 scFv("ET150-18 scFv"로도 나타냄)로 표기된다.

[0164] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 69에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 70에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 링커 서열, 예를 들면 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드를 포함하는 scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 98에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 18로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 18에 나타낸 것과 같은 서열번호 69에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 18에 나타낸 것과 같은 서열번호 69에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 18에 나타낸 것과 같은 서열번호 70에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 18에 나타낸 것과 같은 서열번호 70에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 18에 나타낸 것과 같은 서열번호 69에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 및 서열번호 70에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 18에 나타낸 것과 같은 서열번호 226에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 227에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2 및 서열번호 228에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 18에 나타낸 것과 같은 서열번호 229에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 230에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 231에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 18에 나타낸 것과 같은 서열번호 226에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 227에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 228에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 229에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 230에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 231에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 226에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 227에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 228에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 229에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 230에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 231에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 18

[0165]

항원	서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드		
CDR	1	2	3
V_H	GFTFSNYA [서열번호 226]	INGRGSST [서열번호 227]	ARYISRGLGDS [서열번호 228]
V_L	NSNIERNY[서열번호 229]	DND [서열번호 230]	GTWDSSLRGWV [서열번호 231]
전체 V_H	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMNWVRQAPGKGLEWVSTINGRGSSTIYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTATYYCARYISRGLGDSWGQGTLVTV [서열번호 69]		

DNA	Gaggtgcagctggtggagtccgggggaggcttgatacagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcacctttagcaactatgccatgaactgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctcaactattaatggtcgtggtagtagtacaatctacgcagactccgtgaagggccggttcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacagccacgtattactgtgcgcgctacatctctcgtggtctgggtgattcttggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [서열번호 71]
전체 V_L	QSVVTQPPSMSAAPGQQVTISCSGGNSNIERNYVSWYLQLPGTAPKLVIFDNDRRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLRGWVFGGGTKLTVLG [서열번호 70]
DNA	Cagtctgtcgtgacgcagccgccctcaatgtctgcggccccaggacagcaagtcaccatctcctgctctggaggcaactccaacattgagagaaattatgtatcctggtacctccagctccctggaacagcccccaaactcgtcatttttgacaatgataggcgaccctcagggattcctgaccgattctctggctccaagtctggcacgtcagccaccctgggcatcaccggactccagactggggacgaggccgattattactgcggaacatgggatagcagcctgagaggttgggtgttcggcggagggaccaagctgaccgtcctaggt [서열번호 72]
scFv	QSVVTQPPSMSAAPGQQVTISCSGGNSNIERNYVSWYLQLPGTAPKLVIFDNDRRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLRGWVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMNWVRQAPGKGLEWVSTINGRGSSTIYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTATYYCARYISRGLGDSWGQGTLVTV [서열번호 117]

[0166] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 118의 아미노산 서열을 포함하고 GPRC5D 폴리펩티드(예컨대, 서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드 또는 그의 절편)에 특이적으로 결합하는 scFv이고, 상기 scFv는 ET150-164 scFv("ET150-14 scFv"로도 나타냄)로 표기된다.

[0167] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 73에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 74에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 링커 서열, 예를 들면 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드를 포함하는 scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 98에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 19로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 19에 나타낸 것과 같은 서열번호 73에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 19에 나타낸 것과 같은 서열번호 73에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 19에 나타낸 것과 같은 서열번호 74에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 19에 나타낸 것과 같은 서열번호 74에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 19에 나타낸 것과 같은 서열번호 73에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H c 및 서열번호 74에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 19에 나타낸 것과 같은 서열번호 232에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 233에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2 및 서열번호 234에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 19에 나타낸 것과 같은 서열번호 235에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 236에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 237에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 19에 나타낸 것과 같은 서열번호 232에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 233에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 234에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 235에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 236에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 237에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 232에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 233에 개시된 서열을 갖는 아미

노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 234에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 235에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 236에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 237에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 19

[0168]

항원	서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드		
CDR	1	2	3
V_H	GYTFTSYY [서열번호 232]	INPSGGST [서열번호 233	ARAGMGMDT [서열번호 234]
V_L	SSDVGGYNY [서열번호 235]	EVS [서열번호 236]	SSYAGSNTLV [서열번호 237]
전체 V_H	QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARAGMGMDTWGQGTLVTVSS [서열번호 73]		
DNA	Cagatgcagctggtgcagtctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtttcctgcaaggcatctggatacaccttcaccagctactatatgcactgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtggatgggaataatcaaccctagtggtggtagcacaagctacgcacagaagttccagggcagagtcaccatgaccagggacacgtccacgagcacagtctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgcgctggtatgggtatggatacttggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [서열번호 75]		
전체 V_L	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNTLVFGGGTKLTVLG [서열번호 74]		
DNA	Cagtctgccctgactcagcctccctccgcgtccgggtctcctggacagtcagtcaccatctcctgcactggaaccagcagtgacgttggtggttataactatgtctcctggtaccaacagcacccaggcaaagcccccaaactcatgatttatgaggtcagtaagcggccctcaggggtccctgatcgcttctctggctccaagtctggcaacacggcctccctgaccgtctctgggctccaggctgaggatgaggctgattattactgcagctcatatgcaggcagcaacaccttggtgttcggcggagggaccaagctgaccgtcctaggt [서열번호 76]		
scFv	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNTLVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARAGMGMDTWGQGTLVTVSS [서열번호 118]		

[0169] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 119의 아미노산 서열을 포함하고 GPRC5D 폴리펩티드(예컨대, 서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드 또는 그의 절편)에 특이적으로 결합하는 scFv이고, 상기 scFv는 ET150-165 scFv("ET150-15 scFv"로도 나타냄)로 표기된다.

[0170] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 77에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 78에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 링커 서열, 예를 들면 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드를 포함하는 scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 98에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 20으로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 20에 나타낸 것과 같은 서열번호 77에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 20에 나타낸 것과 같은 서열번호 77에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 20에 나타낸 것과 같은 서열번호 78에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 사열을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 20에 나타낸 것과 같은 서열번호 78에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 20에 나타낸 것과 같은 서열번호 77에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 및 서열번호 78에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 20에 나타낸 것과 같은 서열번호 238에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 239에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2 및 서열번호 240에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표

20에 나타낸 것과 같은 서열번호 241에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 242에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 243에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 20에 나타낸 것과 같은 서열번호 238에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 239에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 240에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 241에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 242에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 243에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 238에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 239에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 240에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 241에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 242에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 243에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 20

[0171]

항원	서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드		
CDR	1	2	3
V_H	GYTFTAYS [서열번호 238]	INPSSGGA [서열번호 239]	ARNVGGQADD [서열번호 240]
V_L	SSDIGGYNY [서열번호 241]	EVN [서열번호 242]	ASFAGRKTLV [서열번호 243]
전체 V_H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCRASGYTFTAYSLHWVRQAPGQGLEWMGWINPSSGGAVYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSGLRSDDTAVYYCARNVGGQADDWGQGTLVTVSS [서열번호 77]		
DNA	Caggtgcagctggtgcagtctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctcctgcagggcttctggatacaccttcaccgcctactctttacactgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtggatgggatggatcaaccctagcagtggtggcgcagtttatgcacagaaatttcagggtagggtcaccatgaccagggacacgtccatcagcacagcctacatggagctgagtggcctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgcgcaacgttggtggtcaggctgatgactggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [서열번호 79]		
전체 V_L	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDIGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEVNKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCASFAGRKTLVFGGGTKLTVLG [서열번호 78]		
DNA	Caatctgccctgactcagcctccctccgcgtccgggtctcctggacagtcagtcaccatctcctgcactggaaccagcagtgacattggtggttataactatgtctcctggtaccaacagcacccaggcaaagcccccaaactcatgatttatgaggtcaataagcggccctcaggggtccctgatcgcttctcgggctccaagtctggcaacacggcctccctgaccgtctctgggctccaggctgaggatgaggctgattattactgcgcctcatttgcgggcaggaagacattggtcttcggcggagggaccaagctgaccgtcctaggt [서열번호 80]		
scFv	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDIGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEVNKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCASFAGRKTLVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCRASGYTFTAYSLHWVRQAPGQGLEWMGWINPSSGGAVYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSGLRSDDTAVYYCARNVGGQADDWGQGTLVTVSS [서열번호 119]		

[0172] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 120의 아미노산 서열을 포함하고 GPRC5D 폴리펩티드(예컨대, 서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드 또는 그의 절편)에 특이적으로 결합하는 scFv이고, 상기 scFv는 ET150-167 scFv("ET150-17 scFv"로도 나타냄)로 표기된다.

[0173] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 81에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 82에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 링커 서열, 예를 들면 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드를 포함하는 scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 98에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 21로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 21에 나타낸 것과 같은 서열번호 81에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 21에 나타낸 것과 같은 서열번호 81에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항

원-결합 도메인은 표 21에 나타낸 것과 같은 서열번호 82에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 21에 나타낸 것과 같은 서열번호 82에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 21에 나타낸 것과 같은 서열번호 81에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 및 서열번호 82에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 21에 나타낸 것과 같은 서열번호 244에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 245에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2 및 서열번호 246에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 21에 나타낸 것과 같은 서열번호 247에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 248에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 249에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 21에 나타낸 것과 같은 서열번호 244에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 245에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 246에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 247에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 248에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 249에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 244에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 245에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 246에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 247에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 248에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 249에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 21

[0174]

항원	서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드		
CDR	1	2	3
V_H	GYTFTAYS [서열번호 244]	INPSSGGA [서열번호 245]	ARNVGGHADD [서열번호 246]
V_L	STDIGGYNY [서열번호 247]	EVN [서열번호 248]	ASFAGRKTLV [서열번호 249]
전체 V_H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCRASGYTFTAYSLHWVRQAPGQGLEWMGWINPSSGGAVYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSGLRSDDTAVYYCARNVGGHADDWGQGTLVTVSS [서열번호 81]		
DNA	Caggtgcagctggtgcagtctggggctgaggtgaaaaagcctggggcctcagtgaaagtctcctgcagggcttctggatacaccttcaccgcctactctttacactgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtggatgggatggatcaaccctagcagtggtggcgcagtttatgcacagaaatttcagggtagggtcaccatgaccagggacacgtccatcagcacagcctacatggagctgagtggcctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgcgcaacgttggtggtcacgctgatgactggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [서열번호 83]		
전체 V_L	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSTDIGGYNYVSWYQHHPSKAPKLMIYEVNKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCASFAGRKTLVFGGGTKLTVLG [서열번호 82]		
DNA	Caatctgccctgactcagcctccctccgcgtccgggtctcctggacagtcagtcaccatctcctgcactggaaccagcactgacattggtggttataactatgtctcctggtaccaacaccacccaagcaaagcccccaaactcatgatttatgaggtcaataagcggccctcaggggtccctgatcgcttctcgggctccaagtctggcaacacggcctccctgaccgtctctgggctccaggctgaggatgaggctgattattactgcgcctcatttgcgggcaggaagacattggtcttcggcggagggaccaagctgaccgtcctaggt [서열번호 84]		
scFv	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSTDIGGYNYVSWYQHHPSKAPKLMIYEVNKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCASFAGRKTLVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCRASGYTFTAYSLHWVRQAPGQGLEWMGWINPSSGGAVYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSGLRSDDTAVYYCARNVGGHADDWGQGTLVTVSS [서열번호 120]		

[0175] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 121의 아미노산 서열을 포함하고 GPRC5D 폴리펩티드(예컨대, 서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드 또는 그의 절편)에 특이적으로 결합하는

scFv이고, 상기 scFv는 ET150-169 scFv("ET150-19 scFv"로도 나타냄)로 표기된다.

[0176] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 85에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 86에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 링커 서열, 예를 들면 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드를 포함하는 scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 98에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 22로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 22에 나타낸 것과 같은 서열번호 85에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 22에 나타낸 것과 같은 서열번호 85에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 22에 나타낸 것과 같은 서열번호 86에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 22에 나타낸 것과 같은 서열번호 86에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 22에 나타낸 것과 같은 서열번호 85에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 및 서열번호 86에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 22에 나타낸 것과 같은 서열번호 250에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 251에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2 및 서열번호 252에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 22에 나타낸 것과 같은 서열번호 253에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 254에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 255에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 22에 나타낸 것과 같은 서열번호 250에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 251에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 252에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 253에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 254에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 255에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 250에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 251에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 252에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 253에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 254에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 255에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 22

[0177]

항원	서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드		
CDR	1	2	3
V_H	GFTFNTYG [서열번호 250]	ISANNGHT [서열번호 251]	ARGGYHHQMQRYYKATSVYSDY [서열번호 252]
V_L	SSNIGNNY [서열번호 253]	DNN [서열번호 254]	GTWDSSLSGVV [서열번호 255]
전체 V_H	QVQLVQSGGEVKKPGASVKVSCKASGFTFNTYGISWVRQAPGQGLEWMGWISANNGHTKSAQRFQDRVAMATDTSTSTAYMELRSLKFDDTAVYYCARGGYHHQMQRYYKATSVYSDYWGQGTLVTVSS [서열번호 85]		

DNA	Caggtccagctggtgcagtctggaggtgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctcctgcaaggcttctggtttcaccttta acacctatggcatcagttgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtggatgggatggatcagcgctaacaatggtcacacaaa gtctgcacagaggttccaggacagagtcgccatggccacagacacatccacgagcacggcctacatggagctgaggagcctgaaattt gacgacacggccgtgtattactgtgcgcgcggtggttaccatcatcagatgcagcggtactacaaagctacttctgtttactctgatt actggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [서열번호 87]
전체 V_L	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYY CGTWDSSLSGVVFGGGTKLTVLG [서열번호 86]
DNA	Cagtctgtcgtgacgcagccgccctcagtgtctgcggccccaggacagaaggtcaccatctcctgctctggaagcagctccaacattg ggaataattatgtatcctggtaccagcaactcccaggaacagcccccaaactcctcatttatgacaataataagcgaccctcagggat tcctgaccgattctctggctccaagtctggcacgtctgccaccctgggcatcaccggactccagactggggacgaggccgattattac tgcggaacatgggatagcagcctgagtggtgtggtattcggcggagggaccaagctgaccgtcctaggt [서열번호 88]
scFv	QSVVTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYY CGTWDSSLSGVVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGGEVKKPGASVKVSCKASGFTFNTYGISWVRQAPGQG LEWMGWISANNGHTKSAQRFQDRVAMATDTSTSTAYMELRSLKFDDTAVYYCARGGYHHQMQRYYKATSVYSDYWGQGTLVTVSS [서열번호 121]

[0178] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 122의 아미노산 서열을 포함하고 GPRC5D 폴리펩티드(예컨대, 서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드 또는 그의 절편)에 특이적으로 결합하는 scFv이고, 상기 scFv는 ET150-172 scFv("ET150-22 scFv"로도 나타냄)로 표기된다.

[0179] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 89에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 90에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 링커 서열, 예를 들면 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드를 포함하는 scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 98에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 23으로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 23에 나타낸 것과 같은 서열번호 89에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 23에 나타낸 것과 같은 서열번호 89에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 23에 나타낸 것과 같은 서열번호 90에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 23에 나타낸 것과 같은 서열번호 90에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 23에 나타낸 것과 같은 서열번호 89에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 및 서열번호 90에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 23에 나타낸 것과 같은 서열번호 256에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 257에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2 및 서열번호 258에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 23에 나타낸 것과 같은 서열번호 259에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 260에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 261에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 23에 나타낸 것과 같은 서열번호 256에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 257에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 258에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 259에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 260에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 261에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인

은 서열번호 256에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 257에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 258에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 259에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 260에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 261에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 23

[0180]

항원	서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드		
CDR	1	2	3
V_H	GYTFTSYY [서열번호 256]	INPSGGSS [서열번호 257]	ARAGMGMDT [서열번호 258]
V_L	SSDVGGYNY [서열번호 259]	EVS [서열번호 260]	SSYAGSNTLV [서열번호 261]
전체 V_H	QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSSSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARAGMGMDTWGQGTLVTVSS [서열번호 89]		
DNA	Cagatgcagctggtgcagtctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtttcctgcaaggcatctggatacaccttcaccagctactatatgcactgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtggatgggaataatcaaccctagtggtggtagctcaagctacgcacagaagttccagggcagagtcaccatgaccagggacacgtccacgagcacagtctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattactgtgcgcgcgctggtatgggtatggatacttggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [서열번호 91]		
전체 V_L	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNTLVFGGGTKLTVLG [서열번호 90]		
DNA	Cagtctgccctgactcagcctccctccgcgtccgggtctcctggacagtcagtcaccatctcctgcactggaaccagcagtgacgttggtggttataactatgtctcctggtaccaacagcacccaggcaaagcccccaaactcatgatttatgaggtcagtaagcggccctcagggggtccctgatcgcttctctggctccaagtctggcaacacggcctccctgaccgtctctgggctccaggctgaggatgaggctgattattactgcagctcatatgcaggcagcaacaccttggtgttcggcggagggaccaagctgaccgtcctaggt [서열번호 92]		
scFv	QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSNTLVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSSSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARAGMGMDTWGQGTLVTVSS [서열번호 122]		

[0181] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 123의 아미노산 서열을 포함하고 GPRC5D 폴리펩티드(예컨대, 서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드 또는 그의 절편)에 특이적으로 결합하는 scFv이고, 상기 scFv는 ET150-173 scFv("ET150-23 scFv"로도 나타냄)로 표기된다.

[0182] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 93에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 94에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 링커 서열, 예를 들면 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드를 포함하는 scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 98에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 24로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 24에 나타낸 것과 같은 서열번호 93에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 24에 나타낸 것과 같은 서열번호 93에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 24에 나타낸 것과 같은 서열번호 94에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 24에 나타낸 것과 같은 서열번호 94에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 24에 나타낸 것과 같은 서열번호 93에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 및 서열번호 94에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 24에 나타낸 것과 같은 서열번호 262에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 263에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2 및 서열번호 264에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그

의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 24에 나타낸 것과 같은 서열번호 265에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 266에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 267에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 24에 나타낸 것과 같은 서열번호 262에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 263에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 264에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 265에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 266에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 267에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 262에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 263에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 264에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 265에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 266에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 267에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 24

[0183]

항원	서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드		
CDR	1	2	3
V_H	GYTFTSYY [서열번호 262]	INPSGGST [서열번호 263]	ARDVISGFDS [서열번호 264]
V_L	SSDVGGYNY [서열번호 265]	GVS [서열번호 266]	SSYAGVNNLM [서열번호 267]
전체 V_H	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDVISGFDSWGQGTLVTVSS [서열번호 93]		
DNA	Caggtgcagctggtgcaatctggggctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtttcctgcaaggcatctggatacaccttcaccagctactatatgcactgggtgcgacaggcccctggacaagggcttgagtggatgggaataatcaaccctagtggtggtagcacaagctacgcacagaagttccagggcagagtcaccatgaccagggacacgtccacgagcacagtctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacactgccgtgtattactgtgcgcgcgacgttatctctggtttcgattcttggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctca [서열번호 95]		
전체 V_L	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQSPGKAPRLMIYGVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGVNNLMFGGGTKLTVLG [서열번호 94]		
DNA	Cagtctgccctgactcagcctgcctccgtgtctgggtctcctggacagtcgatcaccatctcctgcactggaaccagcagtgacgttggtggttataactatgtctcctggtaccaacaatccccaggcaaagcccccagactcatgatttatggggtcagtaagcggccctctgggggtccctgatcgcttctctggctccaagtctggcaacacggcctccctgaccgtctctgggctccaggctgaagatgaggctgattattactgcagctcatatgcaggcgtcaacaatttaatgttcggcggagggaccaagctgaccgtcctaggt [서열번호 96]		
scFv	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQSPGKAPRLMIYGVSKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGVNNLMFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDVISGFDSWGQGTLVTVSS [서열번호 123]		

[0184] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 301의 아미노산 서열을 포함하고 GPRC5D 폴리펩티드(예컨대, 서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드 또는 그의 절편)에 특이적으로 결합하는 scFv이고, 상기 scFv는 ET150-024 scFv("ET150-174 scFv"로도 나타냄)로 표기된다.

[0185] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 302에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 303에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 링커 서열, 예를 들면 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드를 포함하는 scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 98에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 25로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 25에 나타낸 것과 같은 서열번호 302에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 25에 나타낸 것

과 같은 서열번호 302에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 25에 나타낸 것과 같은 서열번호 303에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 25에 나타낸 것과 같은 서열번호 303에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 25에 나타낸 것과 같은 서열번호 302에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 및 서열번호 303에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 25에 나타낸 것과 같은 서열번호 304에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 305에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2 및 서열번호 306에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 25에 나타낸 것과 같은 서열번호 307에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 308에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 309에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 25에 나타낸 것과 같은 서열번호 304에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 305에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 306에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 307에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 308에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 309에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 304에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 305에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 306에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 307에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 308에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 309에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 25

[0186]

항원	서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드		
CDR	1	2	3
V_H	GFTFGDYG [서열번호 304]	INWNGGST [서열번호 305]	ARSKQGY [서열번호 306]
V_L	SRDAGGYNY [서열번호 307]	EVT [서열번호 308]	SSYGGSNNFRV [서열번호 309]
전체 V_H	EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGFTFGDYGMSWVRQAPGKGLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSKQDYWGQGTLVTVSS [서열번호 302]		
DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGTGTGGTACGGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTGGTGATTATGGCATGAGCTGGGTCCGCCAAGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCTGGTATTAATTGGAATGGTGGTAGCACAGGTTATGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGCGCTCTAAACAGGATTACTGGGGTCAAGGTACTCTGGTGACCGTCTCCTCA [서열번호 310]		
전체 V_L	MKKTAIAIAVALAGFATVAQAAELQSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSRDAGGYNYFSWYQQHPGKAPKLLIYEVTKRPSGVPDRFSGSKSGKTASLTVSGLQADDEAVYYCSSYGGSNNFRVFGGGTKLTVLG [서열번호 302]		
DNA	ATGAAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGTTTCGCTACCGTGGCCCAGGCGGCCGAGCTCCAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCCCTCCGCGTCCGGGTCTCCTGGACAGTCAGTCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGGGACGCTGGTGGTTATAATTATTTCTCCTGGTACCAACAACACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCCTGATTTATGAGGTCACTAAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAAGACGGCCTCCCTGACCGTCTCTGGGCTCCAGGCTGACGATGAGGCTGTATATTACTGCAGCTCATATGGAGGCAGCAACAACTTTCGGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGT [서열번호 311]		
scFv	MKKTAIAIAVALAGFATVAQAAELQSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSRDAGGYNYFSWYQQHPGKAPKLLIYEVTKRPSGVPDRFSGSKSGKTASLTVSGLQADDEAVYYCSSYGGSNNFRVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGFTFGDYGMSWVRQAPGKGLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSKQDYWGQGTLVTVSS [서열번호 301]		

DNA	ATGAAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGTTTCGCTACCGTGGCCCAGGCGGCCGAGCTCCAGTCTGCCCTGACTC AGCCTCCCTCCGCGTCCGGGTCTCCTGGACAGTCAGTCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGGGACGCTGGTGGTTATAATTATTT CTCCTGGTACCAACAACACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCCTGATTTATGAGGTCACTAAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTC TCTGGCTCCAAGTCTGGCAAGACGGCCTCCCTGACCGTCTCTGGGCTCCAGGCTGACGATGAGGCTGTATATTACTGCAGCTCATATG GAGGCAGCAACAACTTTCGGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGCGG CTCTGGTGGTGGTGGATCCCTCGAGATGGCCGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGTGTGGTACGGCCTGGGGGGTCCCTGAGA CTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTGGTGATTATGGCATGAGCTGGGTCCGCCAAGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCT CTGGTATTAATTGGAATGGTGGTAGCACAGGTTATGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTC CCTGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGCGCTCTAAACAGGATTACTGGGGTCAAGGT ACTCTGGTGACCGTCTCCTCA [서열번호 312]

[0187] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 313의 아미노산 서열을 포함하고 GPRC5D 폴리펩티드(예컨대, 서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드 또는 그의 절편)에 특이적으로 결합하는 scFv이고, 상기 scFv는 ET150-026 scFv("ET150-176 scFv"로도 나타냄)로 표기된다.

[0188] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 314에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 315에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 링커 서열, 예를 들면 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드를 포함하는 scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 98에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 26으로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 26에 나타낸 것과 같은 서열번호 314에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 26에 나타낸 것과 같은 서열번호 314에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 26에 나타낸 것과 같은 서열번호 315에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 26에 나타낸 것과 같은 서열번호 315에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 26에 나타낸 것과 같은 서열번호 314에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 및 서열번호 315에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 26에 나타낸 것과 같은 서열번호 316에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 317에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2 및 서열번호 318에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 26에 나타낸 것과 같은 서열번호 319에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 320에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 321에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 26에 나타낸 것과 같은 서열번호 316에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 317에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 318에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 319에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 320에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 321에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 316에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 317에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 318에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 319에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 320에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함

하는 V_L CDR2 및 서열번호 321에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 26

[0189]

항원	서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드		
CDR	1	2	3
V_H	GFTFSNYA [서열번호 316]	ITNSGRST [서열번호 317]	ARVTHRRYGSTFDS [서열번호 318]
V_L	SSNIGSNT [서열번호 319]	SNN [서열번호 320]	AAWDDSVNGYV [서열번호 321]
전체 V_H	QLQLQESGGGSVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSAITNSGRSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLSLQMSSLRAEDTAVYYCARVTHRRYGSTFDSRGQGTLVTVSS [서열번호 314]		
DNA	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGGGGAGGCTCGGTACAGCCGGGGGGGTCTCTGAGACTGTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAACTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATCACTAATAGTGGTCGTAGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTCTTTGCAAATGAGCAGCCTGAGAGCCGAAGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGCGCGTTACTCATCGTCGTTACGGTTCTACTTTCGATTCTCGGGGTCAAGGTACTCTGGTGACCGTCTCCTCAACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGC [서열번호 322]		
전체 V_L	MKKTAIAIAVALAGFATVAQAAELSYELTQPPSASGTPGQRVSISCSGSSSNIGSNTVNWYQQFPGTAPKLLIHSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGPQSEDEADYYCAAWDDSVNGYVFGTGTKVTVLG [서열번호 315]		
DNA	ATGAAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGTTTCGCTACCGTGGCCCAGGCGGCCGAGCTCTCCTATGAGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCAGCATCTCTTGTTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGGAGTAATACTGTAAACTGGTACCAACAGTTCCCCGGAACGGCCCCCAAACTCCTCATCCATAGTAATAATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCCCCAGTCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTGCAGCTTGGGATGACAGTGTGAATGGTTATGTCTTCGGAACTGGGACCAAGGTCACCGTCCTAGGT [서열번호 323]		
scFv	MKKTAIAIAVALAGFATVAQAAELSYELTQPPSASGTPGQRVSISCSGSSSNIGSNTVNWYQQFPGTAPKLLIHSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGPQSEDEADYYCAAWDDSVNGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQLQLQESGGGSVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSAITNSGRSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLSLQMSSLRAEDTAVYYCARVTHRRYGSTFDSRGQGTLVTVSS [서열번호 313]		
DNA	ATGAAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGTTTCGCTACCGTGGCCCAGGCGGCCGAGCTCTCCTATGAGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCAGCATCTCTTGTTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGGAGTAATACTGTAAACTGGTACCAACAGTTCCCCGGAACGGCCCCCAAACTCCTCATCCATAGTAATAATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCCCCAGTCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTGCAGCTTGGGATGACAGTGTGAATGGTTATGTCTTCGGAACTGGGACCAAGGTCACCGTCCTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGCGGCTCTGGTGGTGGTGGATCCCTCGAGATGGCCCAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGGGGAGGCTCGGTACAGCCGGGGGGGTCTCTGAGACTGTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAACTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATCACTAATAGTGGTCGTAGTACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTCTTTGCAAATGAGCAGCCTGAGAGCCGAAGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGCGCGTTACTCATCGTCGTTACGGTTCTACTTTCGATTCTCGGGGTCAAGGTACTCTGGTGACCGTCTCCTCA [서열번호 324]		

[0190] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 325의 아미노산 서열을 포함하고 GPRC5D 폴리펩티드(예컨대, 서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드 또는 그의 절편)에 특이적으로 결합하는 scFv이고, 상기 scFv는 ET150-028 scFv("ET150-178 scFv"로도 나타냄)로 표기된다.

[0191] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 326에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 327에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 링커 서열, 예를 들면 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드를 포함하는 scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 98에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 27로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 27에 나타낸 것과 같은 서열번호 325에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 27에 나타낸 것과 같은 서열번호 325에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 27에 나타낸 것과 같은 서열번호 326에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 27에 나타낸 것과 같은 서열번호 326에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 27에 나타낸 것과 같

은 서열번호 325에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 및 서열번호 327에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 27에 나타낸 것과 같은 서열번호 328에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 329에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2 및 서열번호 330에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 27에 나타낸 것과 같은 서열번호 331에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 332에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 333에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 27에 나타낸 것과 같은 서열번호 328에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 329에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 330에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 331에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 332에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 333에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 328에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 329에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 330에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 331에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 332에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 333에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 27

[0192]

항원	서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드		
CDR	1	2	3
V_H	GGTFRSYA [서열번호 328]	IIPMLDIT [서열번호 329]	ARTYSRSPFHMEDF [서열번호 330]
V_L	SSNIGGNT [서열번호 331]	RNN [서열번호 332]	AAWDASRQGV [서열번호 333]
전체 V_H	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFRSYAITWVRQAPGQGLEWMGRIIPMLDITNYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARTYSRSPFHMEDFWGQGTLVTVSS [서열번호 326]		
DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCCGCAGCTATGCTATCACCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAAGGATCATCCCTATGCTTGATATAACAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGCGCACTTACTCTCGTTCTCCGTTCCATATGGAAGATTTCTGGGGTCAAGGTACTCTGGTGACCGTCTCCTCA [서열번호 334]		
전체 V_L	MKKTAIAIAVALAGFATVAQAAELQPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGGNTVSWYQQVPGTAPRLLIFRNNQRPPGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDASRQGVFGGGTKLTVLG [서열번호 327]		
DNA	ATGAAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGTTTCGCTACCGTGGCCCAGGCGGCCGAGCTCCAGCCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCTTGTTCTGGAAGCAGCTCCAATATCGGAGGTAACACTGTCAGCTGGTACCAGCAGGTCCCAGGAACGGCCCCCAGACTCCTCATTTTTAGGAATAATCAACGGCCCCCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCGGTCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTGCAGCATGGGACGCCAGTCGACAAGGGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGT [서열번호 335]		
scFv	MKKTAIAIAVALAGFATVAQAAELQPVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGGNTVSWYQQVPGTAPRLLIFRNNQRPPGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDASRQGVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFRSYAITWVRQAPGQGLEWMGRIIPMLDITNYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARTYSRSPFHMEDFWGQGTLVTVSS [서열번호 325]		
DNA	ATGAAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGTTTCGCTACCGTGGCCCAGGCGGCCGAGCTCCAGCCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCTTGTTCTGGAAGCAGCTCCAATATCGGAGGTAACACTGTCAGCTGGTACCAGCAGGTCCCAGGAACGGCCCCCAGACTCCTCATTTTTAGGAATAATCAACGGCCCCCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCGGTCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTGCAGCATGGGACGCCAGTCGACAAGGGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGCGGCTCTGGTGGTGGTGGATCCCTCGAGATGGCCCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCCGCAGCTATGCTATCACCTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAAGGATCATCCCTATGCTTGATATAACAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACCGCGGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGCGCACTTACTCTCGTTCTCCGTTCCATATGGAAGATTTCTGGGGTCAAGGTACTCTGGTGACCGTCTCCTCA [서열번호 336]		

[0193] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 337의 아미노산 서열을 포함하고 GPRC5D 폴리펩티드(예컨대, 서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드 또는 그의 절편)에 특이적으로 결합하는 scFv이고, 상기 scFv는 ET150-029 scFv("ET150-179 scFv"로도 나타냄)로 표기된다.

[0194] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 338에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 339에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 링커 서열, 예를 들면 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드를 포함하는 scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 98에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 28로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 28에 나타낸 것과 같은 서열번호 338에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 28에 나타낸 것과 같은 서열번호 338에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 28에 나타낸 것과 같은 서열번호 339에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 28에 나타낸 것과 같은 서열번호 339에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 28에 나타낸 것과 같은 서열번호 338에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 및 서열번호 339에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 28에 나타낸 것과 같은 서열번호 340에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 341에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2 및 서열번호 342에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 28에 나타낸 것과 같은 서열번호 343에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 344에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 345에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 28에 나타낸 것과 같은 서열번호 340에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 341에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 342에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 343에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 344에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 345에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 340에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 341에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 342에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 343에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 344에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 345에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 28

[0195]

항원	서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드		
CDR	1	2	3
V_H	GFTFSSYA[서열번호 340]	ISGSGGST [서열번호 341]	ARKYQDV [서열번호 342]
V_L	SSNIGSNT[서열번호 343]	RNN [서열번호 344]	AAWDDSLSGRV [서열번호 345]

전체 V_H	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARKYQDVWGQGTLVTVSS [서열번호 338]
DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATGCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGCGCAAATACCAGGATGTTTGGGGTCAAGGTACTCTGGTGACCGTCTCCTCA [서열번호 346]
전체 V_L	MKKTAIAIAVALAGFATVAQAAELQSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGRVFGGGTKLTVLG [서열번호 339]
DNA	ATGAAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGTTTCGCTACCGTGGCCCAGGCGGCCGAGCTCCAGTCTGTGCTGACGCAGCCGCCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCTTGTTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAGTAATACTGTAAACTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACGGCCCCCAAACTCCTCATCTATAGGAATAATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTGCAGCATGGGATGACAGCCTGAGTGGTAGGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAG [서열번호 347]
scFv	MKKTAIAIAVALAGFATVAQAAELQSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGRVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARKYQDVWGQGTLVTVSS [서열번호 337]
DNA	ATGAAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGTTTCGCTACCGTGGCCCAGGCGGCCGAGCTCCAGTCTGTGCTGACGCAGCCGCCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCTTGTTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAGTAATACTGTAAACTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACGGCCCCCAAACTCCTCATCTATAGGAATAATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTGCAGCATGGGATGACAGCCTGAGTGGTAGGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGCGGCTCTGGTGGTGGTGGATCCCTCGAGATGGCCGAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATGCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGCGCAAATACCAGGATGTTTGGGGTCAAGGTACTCTGGTGACCGTCTCCTCA [서열번호 348]

[0196] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 349의 아미노산 서열을 포함하고 GPRC5D 폴리펩티드(예컨대, 서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드 또는 그의 절편)에 특이적으로 결합하는 scFv이고, 상기 scFv는 ET150-030 scFv("ET150-180 scFv"로도 나타냄)로 표기된다.

[0197] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 350에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 351에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 링커 서열, 예를 들면 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드를 포함하는 scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 98에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 29로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 29에 나타낸 것과 같은 서열번호 350에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 29에 나타낸 것과 같은 서열번호 350에 개시된 서열읊 갖는 아미노산을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 29에 나타낸 것과 같은 서열번호 351에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 29에 나타낸 것과 같은 서열번호 351에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 29에 나타낸 것과 같은 서열번호 350에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 및 서열번호 351에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 29에 나타낸 것과 같은 서열번호 352에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 353에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2 및 서열번호 354에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 29에 나타낸 것과 같은 서열번호 355에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하

는 V_L CDR1, 서열번호 356에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 357에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 29에 나타낸 것과 같은 서열번호 352에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 353에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 354에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 355에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 356에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 357에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 352에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 353에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 354에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 355에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 356에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 357에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 29

[0198]

항원	서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드		
CDR	1	2	3
V_H	GFSFSGTA [서열번호 352]	ISSTGRST [서열번호 353]	ARPVSSMTLSIQSDG [서열번호 354]
V_L	SSNIGAGYD [서열번호 355]	GNS [서열번호 356]	QSYDSSLRGYV [서열번호 357]
전체 V_H	QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSGTAMHWVRQAPGKGLEWVSTISSTGRSTYYRDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRGEDTAVYYCARPVSSMTLSIQSDGWGQGTLVTVSS [서열번호 350]		
DNA	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCAGCTTTAGTGGCACTGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGGTCTCGACTATTAGTAGTACTGGGCGTAGCACATACTACAGAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGGCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGCGCCCGGTTTCTTCTATGACTCTGTCTATCCAGTCTGATGGTTGGGGTCAAGGTACTCTGGTGACCGTCTCCTCA [서열번호 358]		
전체 V_L	MKKTAIAIAVALAGFATVAQAAELQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGRAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLRGYVFGTGTKVTVLG [서열번호 351]		
DNA	ATGAAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGTTTCGCTACCGTGGCCCAGGCGGCCGAGCTCCAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGGGGCCCCAGGGCAGAGGGTCACCATCTCCTGCACTGGGAGCAGCTCCAACATCGGGGCAGGTTATGATGTACACTGGTACCAGCAGCTTCCAGGAAGAGCCCCCAAACTCCTCATCTATGGTAACAGCAATCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCCAGTCCTATGACAGCAGCCTGAGAGGTTATGTCTTCGGAACTGGGACCAAGGTCACCGTCCTAGGT [서열번호 359]		
scFv	MKKTAIAIAVALAGFATVAQAAELQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGRAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDSSLRGYVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSGTAMHWVRQAPGKGLEWVSTISSTGRSTYYRDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRGEDTAVYYCARPVSSMTLSIQSDGWGQGTLVTVSS [서열번호 349]		
DNA	ATGAAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGTTTCGCTACCGTGGCCCAGGCGGCCGAGCTCCAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGGGGCCCCAGGGCAGAGGGTCACCATCTCCTGCACTGGGAGCAGCTCCAACATCGGGGCAGGTTATGATGTACACTGGTACCAGCAGCTTCCAGGAAGAGCCCCCAAACTCCTCATCTATGGTAACAGCAATCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCCAGTCCTATGACAGCAGCCTGAGAGGTTATGTCTTCGGAACTGGGACCAAGGTCACCGTCCTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGCGGCTCTGGTGGTGGTGGATCCCTCGAGATGGCCCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCAGCTTTAGTGGCACTGCCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGGTCTCGACTATTAGTAGTACTGGGCGTAGCACATACTACAGAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGGCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGCGCCCGGTTTCTTCTATGACTCTGTCTATCCAGTCTGATGGTTGGGGTCAAGGTACTCTGGTGACCGTCTCCTCA [서열번호 360]		

[0199] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 361의 아미노산 서열을 포함하고 GPRC5D 폴리펩티드(예컨대, 서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드 또는 그의 절편)에 특이적으로 결합하는 scFv이고, 상기 scFv는 ET150-031 scFv("ET150-181 scFv"로도 나타냄)로 표기된다.

[0200] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 362에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 363에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 링커 서열, 예를 들면 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드를 포함하는 scFv이다. 어떤

구현예에서, 상기 링커는 서열번호 98에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 30으로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 30에 나타낸 것과 같은 서열번호 362에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 30에 나타낸 것과 같은 서열번호 362에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 30에 나타낸 것과 같은 서열번호 363에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 30에 나타낸 것과 같은 서열번호 363에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 30에 나타낸 것과 같은 서열번호 362에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 및 서열번호 363에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 30에 나타낸 것과 같은 서열번호 364에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 $_H$ CDR1, 서열번호 365에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2 및 서열번호 366에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 30에 나타낸 것과 같은 서열번호 367에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 368에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 369에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 30에 나타낸 것과 같은 서열번호 364에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 365에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 366에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 367에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 368에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 369에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 364에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 365에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 366에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 367에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 368에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 369에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 30

[0201]

항원	서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드		
CDR	1	2	3
V_H	GYTFTSYY [서열번호 364]	INPSGGST [서열번호 365]	ARGQKYHSQYSRGGTGGGMTQDM [서열번호 366]
V_L	SSNIGNNY [서열번호 367]	DNN [서열번호 368]	GTWDSSLRNWV [서열번호 369]
전체 V_H	QMQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGQKYHSQYSRGGTGGGMTQDMWGQGTLVTVSS [서열번호 362]		
DNA	CAGATGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAATAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAAAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGCGCGGTCAGAAATACCATTCTCAGTACTCTCGTGGTGGTACTGGTGGTGGTATGACTCAGGATATGTGGGGTCAAGGTACTCTGGTGACCGTCTCCTCA [서열번호 370]		
전체 V_L	MKKTAIAIAVALAGFATVAQAAELQSVVTQPPSVSAAPGQRVTISCSGGSSNIGNNYVSWFQQLPRTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFSGSKSGTSAALDITVLQTGDEADYYCGTWDSSLRNWVFGGGTKLTVLG [서열번호 363]		

DNA	ATGAAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGTTTCGCTACCGTGGCCCAGGCGGCCGAGCTCCAGTCTGTCGTGACGC AGCCGCCCTCTGTGTCTGCGGCCCCAGGACAGAGGGTCACCATCTCCTGCTCTGGAGGTAGTTCCAACATTGGGAATAATTATGTTTC CTGGTTCCAACAACTCCCACGAACAGCCCCCAAACTCCTCATTTATGACAATAATAAGCGACCCTCAGGGATTCCTGACCGATTCTCT GGCTCCAAGTCTGGCACGTCAGCCGCCCTGGACATCACCGTTCTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTACTGCGGAACTTGGGATA GCAGCCTGAGAAATTGGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGT [서열번호 371]
scFv	MKKTAIAIAVALAGFATVAQAAELQSVVTQPPSVSAAPGQRVTISCSGGSSNIGNNYVSWFQQLPRTAPKLLIYDNNKRPSGIPDRFS GSKSGTSAALDITVLQTGDEADYYCGTWDSSLRNWVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQMQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGQKYHSQYSR GGTGGGMTQDMWGQGTLVTVSS [서열번호 361]
DNA	ATGAAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGTTTCGCTACCGTGGCCCAGGCGGCCGAGCTCCAGTCTGTCGTGACGC AGCCGCCCTCTGTGTCTGCGGCCCCAGGACAGAGGGTCACCATCTCCTGCTCTGGAGGTAGTTCCAACATTGGGAATAATTATGTTTC CTGGTTCCAACAACTCCCACGAACAGCCCCCAAACTCCTCATTTATGACAATAATAAGCGACCCTCAGGGATTCCTGACCGATTCTCT GGCTCCAAGTCTGGCACGTCAGCCGCCCTGGACATCACCGTTCTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTACTGCGGAACTTGGGATA GCAGCCTGAGAAATTGGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGCGGCTC TGGTGGTGGTGGATCCCTCGAGATGGCCCAGATGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTT TCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAA TAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAAAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGT CTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGCGCGGTCAGAAATACCATTCTCAGTACTCTCGT GGTGGTACTGGTGGTGGTATGACTCAGGATATGTGGGGTCAAGGTACTCTGGTGACCGTCTCCTCA [서열번호 372]

[0202] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 373의 아미노산 서열을 포함하고 GPRC5D 폴리펩티드(예컨대, 서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드 또는 그의 절편)에 특이적으로 결합하는 scFv이고, 상기 scFv는 ET150-032 scFv("ET150-182 scFv"로도 나타냄)로 표기된다.

[0203] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 374에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 375에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 링커 서열, 예를 들면 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드를 포함하는 scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 98에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 31로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 31에 나타낸 것과 같은 서열번호 374에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 31에 나타낸 것과 같은 서열번호 374에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 31에 나타낸 것과 같은 서열번호 375에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 31에 나타낸 것과 같은 서열번호 375에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 31에 나타낸 것과 같은 서열번호 374에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 및 서열번호 375에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 31에 나타낸 것과 가은 서열번호 376에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 377에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2 및 서열번호 378에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 31에 나타낸 것과 같은 서열번호 379에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 380에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 381에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 31에 나타낸 것과 같은 서열번호 376에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 377에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 378에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 379에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 380

에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 381에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 376에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 377에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 378에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 379에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 380에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 381에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 31

[0204]

항원	서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드		
CDR	1	2	3
V_H	GYTFSRYY [서열번호 376]	MNPNSGNT [서열번호 377]	ARGRYHVIDY [서열번호 378]
V_L	SSDVGGYNH [서열번호 379]	EVT [서열번호 380]	SSYAGSAHWV [서열번호 381]
전체 V_H	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSRYYIHWVRQAPGQGLEWMGWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRNTSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGRYHVIDYWGQGTLVTVSS [서열번호 374]		
DNA	GAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCAGCAGGTACTATATACACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATGAACCCTAACAGTGGTAACACAGGCTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGAACACCTCCATAAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGCGCGGTCGTTACCATGTTATCGATTACTGGGGTCAAGGTACTCTGGTGACCGTCTCCTCA [서열번호 382]		
전체 V_L	MKKTAIAIAVALAGFATVAQAAELQSVLTQPPSASGSPGQSLTISCTGTSSDVGGYNHVSWYQQYPGKAPKLMIYEVTKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSAHWVFGGGTKLTVLG [서열번호 375]		
DNA	ATGAAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGTTTCGCTACCGTGGCCCAGGCGGCCGAGCTCCAGTCTGTGTTGACTCAGCCACCCTCCGCGTCCGGGTCTCCTGGACAGTCACTCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGGTTATAACCATGTCTCCTGGTACCAACAGTACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATTTATGAGGTCACTAAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCGTCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCAGCTCATATGCAGGCAGCGCCCATTGGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGT [서열번호 383]		
scFv	MKKTAIAIAVALAGFATVAQAAELQSVLTQPPSASGSPGQSLTISCTGTSSDVGGYNHVSWYQQYPGKAPKLMIYEVTKRPSGVPDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGSAHWVFGGGTKLTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSRYYIHWVRQAPGQGLEWMGWMNPNSGNTGYAQKFQGRVTMTRNTSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGRYHVIDYWGQGTLVTVSS [서열번호 373]		
DNA	ATGAAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGTTTCGCTACCGTGGCCCAGGCGGCCGAGCTCCAGTCTGTGTTGACTCAGCCACCCTCCGCGTCCGGGTCTCCTGGACAGTCACTCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGGTTATAACCATGTCTCCTGGTACCAACAGTACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATTTATGAGGTCACTAAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCGTCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCAGCTCATATGCAGGCAGCGCCCATTGGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGCGGCTCTGGTGGTGGTGGATCCCTCGAGATGGCCGAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCAGCAGGTACTATATACACTGGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATGAACCCTAACAGTGGTAACACAGGCTATGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGAACACCTCCATAAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGCGCGGTCGTTACCATGTTATCGATTACTGGGGTCAAGGTACTCTGGTGACCGTCTCCTCA [서열번호 384]		

[0205] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 385의 아미노산 서열을 포함하고 GPRC5D 폴리펩티드(예컨대, 서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드 또는 그의 절편)에 특이적으로 결합하는 scFv이고, 상기 scFv는 ET150-033 scFv("ET150-183 scFv"로도 나타냄)로 표기된다.

[0206] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 386에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 387에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 링커 서열, 예를 들면 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드를 포함하는 scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 98에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 32로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 32에 나타낸 것과 같은 서열번호 386에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 32에 나타낸 것과 같은 서열번호 386에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포

외 항원-결합 도메인은 표 32에 나타낸 것과 같은 서열번호 387에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 32에 나타낸 것과 같은 서열번호 387에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 32에 나타낸 것과 같은 서열번호 386에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 및 서열번호 387에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 32에 나타낸 것과 같은 서열번호 388에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 389에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2 및 서열번호 390에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 32에 나타낸 것과 같은 서열번호 391에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 392에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 393에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 32에 나타낸 것과 같은 서열번호 388에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 389에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 390에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 391에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포하하는 V_L CDR1, 서열번호 392에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 393에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 388에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 389에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 390에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 391에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 392에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 393에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다.

표 32

[0207]

항원	서열번호 97의 아미노산 서열을 갖는 GPRC5D 폴리펩티드		
CDR	1	2	3
V_H	GYTFNTYY [서열번호 388]	INPNNGGT [서열번호 389]	ARSYDY [서열번호 390]
V_L	SSNIGSNY [서열번호 391]	RNN [서열번호 392]	AAWDDSLSGRV [서열번호 393]
전체 V_H	QLQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFNTYYLHWVRQAPGQGLEWMGRINPNNGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARSYDYWGQGTLVTVSS [서열번호 386]		
DNA	CAGCTGCAGCTGGTGCAATCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCAACACCTACTATCTGCACTGGGTACGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGACGGATCAACCCTAACAATGGTGGCACAAACTATGCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCATGACCAGGGACACGTCCATCAACACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGGCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGCGCTCTTACGATTACTGGGGTCAAGGTACTCTGGTGACCGTCTCCTCA [서열번호 394]		
전체 V_L	MKKTAIAIAVALAGFATVAQAAELQAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGRVFGTGTKVTVLG [서열번호 387]		
DNA	ATGAAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGTTTCGCTACCGTGGCCCAGGCGGCCGAGCTCCAGGCTGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCTTGTTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAGTAATTATGTATACTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACGGCCCCCAAACTCCTCATCTATAGGAATAATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTGCAGCATGGGATGACAGCCTGAGTGGTCGGGTCTTCGGAACTGGGACCAAGGTCACCGTCCTAGGT [서열번호 395]		
scFv	MKKTAIAIAVALAGFATVAQAAELQAVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGRVFGTGTKVTVLGSRGGGGSGGGGSGGGGSLEMAQLQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFNTYYLHWVRQAPGQGLEWMGRINPNNGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSINTAYMELSRLRSDDTAVYYCARSYDYWGQGTLVTVSS [서열번호 385]		

DNA	ATGAAAAAGACAGCTATCGCGATTGCAGTGGCACTGGCTGGTTTCGCTACCGTGGCCCAGGCGGCCGAGCTCCAGGCTGTGCTGACTC AGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCTTGTTCTGGAAGCAGCTCCAACATCGGAAGTAATTATGTATA CTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACGGCCCCCAAACTCCTCATCTATAGGAATAATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCT GGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTGCAGCATGGGATG ACAGCCTGAGTGGTCGGGTCTTCGGAACTGGGACCAAGGTCACCGTCCTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGCGGCTC TGGTGGTGGTGGATCCCTCGAGATGGCCCAGCTGCAGCTGGTGCAATCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTC TCCTGCAAGGCTTCTGGATACACCTTCAACACCTACTATCTGCACTGGGTACGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAC GGATCAACCCTAACAATGGTGGCACAAACTATGCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCATGACCAGGGACACGTCCATCAACACAGC CTACATGGAGCTGAGCAGGCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGCGCTCTTACGATTACTGGGGTCAAGGTACTCTG GTGACCGTCTCCTCA [서열번호 396]

[0208] 전술한 서열의 V_H 및 V_L 영역과 높은(즉, 80% 이상) 상동성을 갖는 V_H 및/또는 V_L 영역을 포함하는 세포외 항원-결합 도메인(예컨대, scFv)은 돌연변이화(예컨대, 위치-지정(site-directed) 또는 PCR-매개성 돌연변이화)와, 이후의 본 명세서에 개시된 결합 분석을 이용하여 유지된 기능(즉, 결합 친화도)에 대한 암호화된 변경된 scFv의 테스트를 함으로써 얻어질 수 있다. 어떤 구현예에서, 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성을 갖는 V_H 서열은 기준 서열에 대해 치환(예컨대, 서열의 보존적 변형을 생성하기 위한 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 세포외 항원-결합 도메인(예컨대, scFv)은 GPRC5D 폴리펩티드에 대한 결합 능력을 유지한다. 어떤 구현예에서, 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성을 갖는 V_L 서열은 기준 서열에 대해 치환(예컨대, 보존적 치환), 삽입 또는 결실을 함유하지만, 상기 서열을 포함하는 세포외 항원-결합 도메인(예컨대, scFv)은 GPRC5D 폴리펩티드에 대한 결합 능력을 유지한다. 어떤 구현예에서, 총 약 1 내지 약 10개 아미노산이 상기 개시된 서열에서 치환, 삽입 및/또는 결실된다. 예를 들면, 한정은 아니지만, V_H 서열 또는 V_L 서열은 약 1개까지, 약 2개까지, 약 3개까지, 약 4개까지, 약 5개까지, 약 6개까지, 약 7개까지, 약 8개까지, 약 9개까지 또는 약 10개까지 변형 및/또는 치환된 아미노산 잔기를 가질 수 있다. 보존적 변형의 비제한적 예는 아래의, 예컨대 표 33에 제공된다.

[0209] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "보존적 서열 변형"은 아미노산 서열을 포함하는 본 개시된 CAR(예컨대, 상기 세포외 항원-결합 도메인)의 결합 특징에 현저하게 영향을 미치거나 변경하지 않는 아미노산 변형을 나타낸다. 이러한 보존적 변형은 아미노산 치환, 부가 및 결실을 포함한다. 변형은 위치-지정 돌연변이화 및 PCR-매개성 돌연변이화와 같은 본 기술분야에 알려진 표준 기술에 의해 본 개시된 주제의 인간 scFv 내로 도입될 수 있다. 아미노산은 전하 및 극성과 같은 그 생리화학적 특성에 따라 그룹으로 분류될 수 있다. 보존적 아미노산 치환은 아미노산 잔기가 동일한 그룹 내의 아미노산으로 교체되는 치환이다. 예를 들면, 아미노산은 전하에 의해 분류될 수 있다: 양전하 아미노산은 리신, 아르기닌, 히스티딘을 포함하고, 음전하 아미노산은 아스파르트산, 글루탐산을 포함하며, 중성 아미노산은 알라닌, 아스파라긴, 시스테인, 글루타민, 글리신, 이소루이신, 루이신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신 및 발린을 포함한다. 또한, 아미노산은 극성에 의해 분류될 수 있다: 극성 아미노산은 아르기닌(염기성 극성), 아스파라긴, 아스파르트산(산성 극성), 글루탐산(산성 극성), 글루타민, 히스티딘(염기성 극성), 리신(염기성 극성), 세린, 트레오닌 및 티로신을 포함하고; 비-극성 아미노산은 알라닌, 시스테인, 글리신, 이소루이신, 루이신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 트립토판 및 발린을 포함한다. 따라서, CDR 영역 내의 하나 이상의 아미노산 잔기는 도일한 그룹 유래의 다른 아미노산 잔기로 교체될 수 있고, 변경된 항체는 본 명세서에 개시된 기능 분석을 이용하여 유지된 기능(즉, 상기 (c) 내지 (l)에 개시된 기능)에 대해 테스트될 수 있다. 어떤 구현예에서, 특정된 서열 또는 CDR 영역 내의 1개 이하, 2개 이하, 3개 이하, 4개 이하, 5개 이하의 잔기가 변경된다. 예시적인 보존적 아미노산 치환은 표 33에 나타나 있다.

표 33

[0210]

원래의 잔기	예시적인 보존적 아미노산 치환
Ala(A)	Val; Leu; Ile
Arg(R)	Lys; Gln; Asn
Asn(N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg
Asp(D)	Glu; Asn
Cys(C)	Ser; Ala
Gln(Q)	Asn; Glu

Glu(E)	Asp; Gln
Gly(G)	Ala
His(H)	Asn; Gln; Lys; Arg
Ile(I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe
Leu(L)	Ile; Val; Met; Ala; Phe
Lys(K)	Arg; Gln; Asn
Met(M)	Leu; Phe; Ile
Phe(F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr
Pro(P)	Ala
Ser(S)	Thr
Thr(T)	Val; Ser
Trp(W)	Tyr; Phe
Tyr(Y)	Trp; Phe; Thr; Ser
Val(V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala

[0211] 어떤 비제한적 구현예에서, 상기 CAR의 세포외 항원-결합 도메인은 상기 세포외 항원-결합 도메인의 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 연결하는 링커를 포함할 수 있다. 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "링커"는 2 이상의 폴리펩티드 또는 핵산을 공유적으로 부착시켜서 이들을 서로 연결하는 작용기(예컨대, 화학물질 또는 폴리펩티드)를 나타낸다. 본 명세서에서 사용된 것과 같이, "펩티드 링커"는 2개의 단백질을 서로 커플링시키기 위해(예컨대, V_H 및 V_L 도메인을 커플링시키기 위해) 사용되는 하나 이상의 아미노산을 나타낸다. 펩티드 링커의 비제한적 예는 [Shen et al., Anal. Chem. 80(6):1910-1917 (2008)] 및 WO 2014/087010에 개시되어 있다.

[0212] 한 비제한적 예에서, 상기 링커는 서열번호 98에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 G4S 링커이다. 어떤 구현예에서, 상기 서열번호 98의 아미노산 서열을 암호화하는 뉴클레오티드 서열은 서열번호 99에 개시된다. 한 비제한적 예에서, 상기 링커는 서열번호 284에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 서열번호 307의 아미노산 서열을 암호화하는 뉴클레오티드 서열은 서열번호 285에 개시된다.

[0213] 어떤 구현예에서, 상기 링커는 아래에 제공되는 것과 같은 서열번호 286에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다.

[0214] GGGGS [서열번호 286]

[0215] 어떤 구현예에서, 상기 링커는 아래에 제공되는 것과 같은 서열번호 287에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다.

[0216] SGGSGGS [서열번호 287]

[0217] 어떤 구현예에서, 상기 링커는 아래에 제공되는 것과 같은 서열번호 288에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다.

[0218] GGGGSGGGS [서열번호 288]

[0219] 어떤 구현예에서, 상기 링커는 아래에 제공되는 것과 같은 서열번호 289에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다.

[0220] GGGGSGGGGS [서열번호 289]

[0221] 어떤 구현예에서, 상기 링커는 아래에 제공되는 것과 같은 서열번호 290에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다.

[0222] GGGGSGGGGSGGGGGGGS [서열번호 290]

[0223] 어떤 구현예에서, 상기 링커는 아래에 제공되는 것과 같은 서열번호 291에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다.

[0224] GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS [서열번호 291]

[0225] 어떤 구현예에서, 상기 링커는 아래에 제공되는 것과 같은 서열번호 292에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다.

[0226] GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS [서열번호 292]

[0227] 어떤 구현예에서, 상기 링커는 아래에 제공되는 것과 같은 서열번호 293에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다.

[0228] GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS [서열번호 293]

[0229] 어떤 구현예에서, 상기 링커는 아래에 제공되는 것과 같은 서열번호 294에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다.

[0230] GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS [서열번호 294]

[0231] 어떤 구현예에서, 상기 링커는 아래에 제공되는 것과 같은 서열번호 295에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다.

[0232] EPKSCDKTHTCPPCP [서열번호 295]

[0233] 어떤 구현예에서, 상기 링커는 아래에 제공되는 것과 같은 서열번호 296에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다.

[0234] GGGGSGGGSEPKSCDKTHTCPPCP [서열번호 296]

[0235] 어떤 구현예에서, 상기 링커는 아래에 제공되는 것과 같은 서열번호 297에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다.

[0236] ELKTPLGDTTHTCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCP [서열번호 297]

[0237] 어떤 구현예에서, 상기 링커는 아래에 제공되는 것과 같은 서열번호 298에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다.

[0238] GSGSGS [서열번호 298]

[0239] 어떤 구현예에서, 상기 링커는 아래에 제공되는 것과 같은 서열번호 299에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다.

[0240] AAA [서열번호 299]

[0241] 또한, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 초기의(nascent) 단백질을 소포체 내로 인도하는 리더 또는 신호 펩티드를 포함할 수 있다. 신호 펩티드 또는 리더는 상기 CAR이 글리코실화되거나 세포막에 고정되어야 한다면 필수적일 수 있다. 상기 신호 서열 또는 리더는 분비 경로로의 진입을 인도하는 새로 합성된 단백질의 N-말단에 존재하는 펩티드 서열(약 5, 약 10, 약 15, 약 20, 약 25, 또는 약 30 아미노산 길이)일 수 있다. 비제한적 예에서, 상기 신호 펩티드는 상기 세포외 항원-결합 도메인의 5' 말단에 공유결합된다. 어떤 구현예에서, 상기 신호 펩티드는 아래에 제공되는 것과 같은 서열번호 268에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 CD8 폴리펩티드를 포함한다.

[0242] MALPVTALLLPLALLLHAAR [서열번호 268]

[0243] 상기 서열번호 268의 아미노산 서열을 암호화하는 뉴클레오티드 서열은 아래에 제공되는 서열번호 269에 개시된다:

[0244] ATGGCTCTCCCAGTGACTGCCCTACTGCTTCCCCTAGCGCTTCTCCTGCATGCAGCTCGT [서열번호 269]

[0245] 어떤 구현예에서, 상기 신호 펩티드는 아래에 제공되는 것과 같은 서열번호 282에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다.

[0246] METDTLLLWVLLLWVPGSTG [서열번호 282]

[0247] 상기 서열번호 282의 아미노산 서열을 암호화하는 뉴클레오티드 서열은 아래에 제공되는 서열번호 283에 개시된다:

ATGGAAACCGACACCCTGCTGCTGTGGGTGCTGCTGCTGTGGGTGCCAGGATCCACAGGA

[0248] [서열번호 283]

[0249] 어떤 구현예에서, 상기 인간 scFv는 중쇄 가변 영역, 경쇄 가변 영역, 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드, 및 His-tag 및 HA-tag를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 His-tag 및 HA-tag의 아미노산 서열은 아래에 제공되는 서열번호 409의 아미노산 서열을 포함한다:

[0250] TSGQAGQHHHHHHGAYPYDVPDYAS [서열번호 409]

[0251] 상기 서열번호 409를 암호화하는 뉴클레오티드 서열은 아래에 제공되는 서열번호 410이다:

ACTAGTGGCCAGGCCGGCCAGCACCATCACCATCACCATGGCGCATACCCGTACGACGTTCCG

[0252] GACTACGCTTCT [서열번호 410]

[0253] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 97에 개시된 아미노산 서열을 포함하는 인간 GPRC5D 폴리펩티드에 결합한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 N-말단 영역(서열번호 97의 아미노산 1-27), ECL1 영역(서열번호 97의 아미노산 85-93), ECL2 영역(서열번호 97의 아미노산 145-167) 및 ECL3 영역(서열번호 97의 아미노산 226-239) 중 1, 2, 3 또는 4개에 결합한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 97의 아미노산 16-23을 포함하는 에피토프 영역 및 서열번호 97의 아미노산 10-17을 포함하는 에피토프 영역을 비제한적으로 포함하는 N-말단 영역 내의 에피토프 영역에 결합한다. 어떤 구현예에서, 상기 N-말단 영역 내의 에피토프 영역은 서열번호 97의 아미노산 15-23을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 N-말단 영역 내의 에피토프 영역은 서열번호 97의 아미노산 16-25를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 N-말단 영역 내의 에피토프 영역은 서열번호 97의 아미노산 10-17을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 N-말단 영역 내의 에피토프 영역은 서열번호 97의 아미노산 5-17을 포함한다.

[0254] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 97의 아미노산 85-95를 포함하는 에피토프 영역을 비제한적으로 포함하는 ECL1 영역 내의 에피토프 영역에 결합한다.

[0255] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 97의 아미노산 157-164를 포함하는 에피토프 영역을 비제한적으로 포함하는 ECL2 영역 내의 에피토프 영역에 결합한다. 어떤 구현예에서, 상기 ECL2 영역 내의 에피토프 영역은 서열번호 97의 아미노산 157-164를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 ECL2 영역 내의 에피토프 영역은 서열번호 97의 아미노산 157-167을 포함한다.

[0256] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 97의 아미노산 230-237을 포함하는 에피토프 영역을 비제한적으로 포함하는 ECL3 영역 내의 에피토프 영역에 결합한다. 어떤 구현예에서, 상기 ECL3 영역 내의 에피토프 영역은 서열번호 97의 아미노산 229-237을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 ECL3 영역 내의 에피토프 영역은 서열번호 97의 아미노산 230-243을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 ECL3 영역 내의 에피토프 영역은 서열번호 97의 아미노산 227-237을 포함한다.

[0257] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 97의 아미노산 16-25를 포함하는 에피토프 영역, 서열번호 97의 아미노산 157-164을 포함하는 에피토프 영역 및 서열번호 97의 아미노산 229-237을 포함하는 에피토프 영역으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 에피토프 영역에 결합한다. 예를 들면, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 57에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 58에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 링커 서열, 예를 들면 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 98에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 15로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 57에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 57에

개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 58에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 58에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 57에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 및 서열번호 58에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 208에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 209에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2 및 서열번호 210에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 211에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 212에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 213에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 208에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 209에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 210에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 211에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 212에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 213에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 208에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 209에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는, 서열번호 210에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 211에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 212에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 213에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 ET150-2 scFv(또는 ET150-152 scFv)이다.

[0258] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 97의 아미노산 5-17을 포함하는 에피토프 영역, 서열번호 97의 아미노산 85-95를 포함하는 에피토프 영역 및 서열번호 97의 아미노산 157-164를 포함하는 에피토프 영역으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 에피토프 영역에 결합한다. 예를 들면, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 61에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 62에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 링커 서열, 예를 들면 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 98에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인는 scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 16으로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 61에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 61에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 62에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 62에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 61에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 및 서열번호 62에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 214에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 215에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또

는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2 및 서열번호 216에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 217에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 218에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 219에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 214에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 215에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 216에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 217에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 218에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 219에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 214에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 215에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 216에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 217에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 218에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 219에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 ET150-155 scFv(또는 ET150-5 scFv)이다.

[0259] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 97의 아미노산 15-23을 포함하는 에피토프 영역 및 서열번호 97의 아미노산 230-243을 포함하는 에피토프 영역으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 또는 2개의 에피토프 영역에 결합한다. 예를 들면, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 65에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 66에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 링커 서열, 예를 들면 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 98에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 17로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 65에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 65에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 17에 나타낸 것과 같은 서열번호 66에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 66에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 65에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 및 서열번호 66에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 220에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 221에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2 및 서열번호 222에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 223에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 224에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 225에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 220에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 221에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 222에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 223에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 224에 개시된

서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 225에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 220에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 221에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 222에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 223에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 224에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 225에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 ET150-8 scFv(또는 ET150-158 scFv)이다.

[0260] 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 97의 아미노산 10-17을 포함하는 에피토프 영역, 서열번호 97의 아미노산 157-167을 포함하는 에피토프 영역 및 서열번호 97의 아미노산 227-237을 포함하는 에피토프 영역으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 에피토프 영역에 결합한다. 예를 들면, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 69에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 70에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역과, 선택적으로 (iii) 링커 서열, 예를 들면 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이의 링커 펩티드를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 링커는 서열번호 98에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 표 18로부터 선택되는 V_H 및 V_L 영역 또는 CDR을 갖는 scFv-Fc 융합 단백질 또는 전장 인간 IgG이다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 69에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 69에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 70에 개시된 아미노산 서열과 적어도 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99% 상동성인 아미노산 서열을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 70에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 69에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H 및 서열번호 70에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 226에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 227에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2 및 서열번호 228에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 229에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 230에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 231에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 226에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 227에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 228에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 229에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 230에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 231에 개시된 서열을 갖는 아미노산 또는 그의 보존적 변형을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 서열번호 226에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR1, 서열번호 227에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR2, 서열번호 228에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_H CDR3, 서열번호 229에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR1, 서열번호 230에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR2 및 서열번호 231에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 V_L CDR3을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 ET150-18 scFv(또는 ET150-168 scFv)이다.

[0261] *CAR의 막통과 도메인*

[0262] 어떤 비제한적 구현예에서, 상기 CAR의 막통과 도메인은 상기 막의 적어도 일부를 가로지르는 소수성의 알파 나선을 포함한다. 상이한 막통과 도메인은 상이한 수용체 안정성으로 나타난다. 항원 인식 후, 수용체 클러스터(cluster) 및 신호가 세포에 전달된다. 본 개시된 주제에 따르면, 상기 CAR의 막통과 도메인은 CD8 폴리펩티드, CD28 폴리펩티드, CD3ζ 폴리펩티드, CD4 폴리펩티드, 4-1BB 폴리펩티드, OX40 폴리펩티드, ICOS 폴리펩티드, CTLA-4 폴리펩티드, PD-1 폴리펩티드, LAG-3 폴리펩티드, 2B4 폴리펩티드, BTLA 폴리펩티드, 합성 펩티드(면역 반응과 연관된 단백질에 기반하지 않음) 또는 그의 조합을 포함할 수 있다.

[0263] 어떤 구현예에서, 본 개시된 CAR의 막통과 도메인은 CD28 폴리펩티드를 포함한다. 상기 CD28 폴리펩티드는 NCBI 참조 번호 P10747 또는 NP_006130을 갖는 서열(서열번호 270) 또는 그의 절편과 적어도 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99% 또는 100% 상동성인 아미노산 서열을 가질 수 있거나, 및/또는 선택적으로 1개까지, 또는 2개까지, 또는 3개까지의 보존적 아미노산 치환을 포함할 수 있다. 비제한적 구현예에서, 상기 CD28 폴리펩티드는 적어도 20, 또는 적어도 30, 또는 적어도 40, 또는 적어도 50 및 220개까지의 아미노산 길이인 서열번호 270의 연속적인 부분인 아미노산 서열을 가질 수 있다. 다른 한편으로 또는 추가적으로, 비제한적인 다양한 구현예에서, 상기 CD28 폴리펩티드는 서열번호 270의 아미노산 1 내지 220, 1 내지 50, 50 내지 100, 100 내지 150, 150 내지 200 또는 200 내지 220의 아미노산 서열을 갖는다. 어떤 구현예에서, 본 개시된 CAR은 CD28 폴리펩티드를 포함하는 막통과 도메인 및 CD28 폴리펩티드를 포함하는 공-자극성 신호전달 영역을 포함하는 세포내 도메인을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 막통과 도메인 및 세포내 도메인 내에 포함되는 CD28 폴리펩티드는 서열번호 270의 아미노산 114 내지 220의 아미노산 서열을 갖는다.

[0264] 서열번호 270은 아래에 제공된다:

```
1   MLRLLLALNL FPSIQVTGNK ILVKQSPMLV AYDNAVNLSC KYSYNLFSRE FRASLHKGLD
61  SAVEVCVVYG NYSQQLQVYS KTGFNCDGKL GNESVTFYLQ NLYVNQTDIY FCKIEVMYPP
121 PYLDNEKSNG TIIHVKGKHL CPSPLFPGPS KPFWVLVVVG GVLACYSLLV TVAFIIFWVR
```

[0265] 181 SKRSRLLHSD YMNMTPRRPG PTRKHYQPYA PPRDFAAYRS [서열번호 270]

[0266] 본 개시된 주제에 따르면, "CD28 핵산 분자"는 CD28 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 나타낸다. 어떤 구현예에서, 본 개시된 CAR의 막통과 도메인 및 상기 세포내 도메인(예컨대, 상기 공-자극성 신호전달 영역) 내에 포함되는 CD28 폴리펩티드(서열번호 270의 아미노산 114 내지 220)를 암호화하는 CD28 핵산 분자는 아래에 제공되는 것과 같은 서열번호 271에 개시된 서열을 갖는 핵산을 포함한다.

```
      ATTGAAGTTATGTATCCTCCTCCTTACCTAGACAATGAGAAGAGCAATGGAACCATTATCCAT
GTGAAAGGGAAACACCTTTGTCCAAGTCCCCTATTTCCCGGACCTTCTAAGCCCTTTTGGGTGCTGGTG
GTGGTTGGTGGAGTCCTGGCTTGCTATAGCTTGCTAGTAACAGTGGCCTTTATTATTTTCTGGGTGAGG
AGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTGACTACATGAACATGACTCCCCGCCGCCCCGGGCCCACCCGC
```

[0267] AAGCATTACCAGCCCTATGCCCCACCACGCGACTTCGCAGCCTATCGCTCC [서열번호 271]

[0268] 어떤 구현예에서, 본 개시된 CAR의 막통과 도메인은 CD8 폴리펩티드를 포함한다. 상기 CD8 폴리펩티드는 NCBI 참조 번호 AAH25715를 갖는 서열(서열번호 404) 또는 그의 절편과 적어도 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99% 또는 100% 상동성인 아미노산 서열을 가질 수 있거나, 및/또는 선택적으로 1개까지, 또는 2개까지, 또는 3개까지의 보존적 아미노산 치환을 포함할 수 있다. 비제한적 구현예에서, 상기 CD8 폴리펩티드는 적어도 20, 또는 적어도 30, 또는 적어도 40, 또는 적어도 50, 또는 적어도 70, 또는 적어도 100, 또는 적어도 150, 또는 적어도 200 및 235개까지의 아미노산 길이인 서열번호 404의 연속적인 부분인 아미노산 서열을 가질 수 있다. 다른 한편으로 또는 추가적으로, 비제한적인 다양한 구현예에서, 상기 CD28 폴리펩티드는 서열번호 404의 아미노산 1 내지 235, 1 내지 50, 50 내지 100, 100 내지 150, 150 내지 200, 130 내지 210 또는 200 내지 235의 아미노산 서열을 갖는다. 어떤 구현예에서, 상기 막통과 도메인 내에 포함되는 CD8 폴리펩티드는 서열번호 404의 아미노산 137 내지 207의 아미노산 서열을 갖는다.

[0269] 서열번호 226은 아래에 제공된다:

```
 MALPVTALLL PLALLLHAAR PSQFRVSPLD RTWNLGETVE LKCQVLLSNP TSGCSWLFQP
RGAAASPTFL LYLSQNKPKA AEGLDTQRFS GKRLGDTFVL TLSDFRRENE GCYFCSALSN
SIMYFSHFVP VFLPAKPTTT PAPRPPTPAP TIASQPLSLR PEACRPAAGG AVHTRGLDFA
CDIYIWAPLA GTCGVLLLSL VITLYCNHRN RRRVCKCPRP VVKSGDKPSL SARYV
```

[0270] [서열번호 404]

[0271] 본 개시된 주제에 따르면, "CD8 핵산 분자"는 CD8 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 나타낸다. 어떤 구현예에서, 본 개시된 CAR의 막통과 도메인 내에 포함되는 CD8 폴리펩티드(서열번호 404의 아미노산 137 내지 207)를 암호화하는 CD8 핵산 분자는 아래에 제공되는 것과 같은 서열번호 405에 개시된 서열을 갖는 핵산을 포함한다.

CCCACCACGACGCCAGCGCCGCGACCACCAACCCCGGCGCCCACGATCGCGTCGCAGCCCCTG
TCCCTGCGCCCAGAGGCGTGCCGGCCAGCGGCGGGGGGCGCAGTGCACACGAGGGGGCTGGACTTCGCC
TGTGATATCTACATCTGGGCGCCCCTGGCCGGGACTTGTGGGGTCCTTCTCCTGTCACTGGTTATCACC

[0272] CTTTACTGCAAC [서열번호 227]

[0273] 어떤 비제한적 구현예에서, CAR은 또한 상기 세포외 항원-결합 도메인을 상기 막통과 도메인에 열결하는 스페이서 영역을 포함할 수 있다. 상기 스페이서 영역은 상기 항원 결합 도메인을 상이한 방향으로 배향하게 하여 항원 인식을 폭진하기에 충분히 유연할 수 있다. 상기 스페이서 영역은 IgG1 유래의 힌지 영역 또는 이뮤노글로불린의 CH_2CH_3 영역 및 CD3의 일부일 수 있다.

[0274] *CAR의 세포내 도메인*

[0275] 어떤 비제한적 구현예에서, 상기 CAR의 세포내 도메인은 세포(예컨대, 림프구 계통의 세포, 예컨대, T 세포)를 활성화 또는 자극할 수 있는 CD3ζ 폴리펩티드를 포함할 수 있다. CD3ζ은 3개의 ITAM을 포함하고, 항원이 결합된 후에 세포(예컨대, 림프구 계통의 세포, 예컨대, T 세포)에 활성화 신호를 전달한다. 상기 CD3ζ 폴리펩티드는 서열번호 272에 개시된 서열 또는 그의 절편과 적어도 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99% 또는 약 100% 상동성인 아미노산 서열을 가질 수 있거나, 및/또는 선택적으로 1개까지, 또는 2개까지, 또는 3개까지의 보존적 아미노산 치환을 포함할 수 있다. 비제한적 구현예에서, 상기 CD3ζ 폴리펩티드는 적어도 20, 또는 적어도 30, 또는 적어도 40, 또는 적어도 50 및 163개까지의 아미노산 길이인 서열번호 272의 연속적인 부분인 아미노산 서열을 가질 수 있다. 다른 한편으로 또는 추가적으로, 비제한적인 다양한 구현예에서, 상기 CD3ζ 폴리펩티드는 서열번호 272의 아미노산 1 내지 163, 1 내지 50, 50 내지 100, 100 내지 150 또는 150 내지 163의 아미노산 서열을 갖는다. 어떤 구현예에서, 본 개시된 CAR 의 세포내 도메인 내에 포함되는 CD3ζ 폴리펩티드는 서열번호 272의 아미노산 52 내지 163의 아미노산 서열을 갖는다.

[0276] 서열번호 272는 아래에 제공된다:

1 MKWKALFTAA ILQAQLPITE AQSFGLLDPK LCYLLDGILF IYGVILTALF LRVKFSRSAD
61 APAYQQGQNQ LYNELNLGRR EEYDVLDKRR GRDPEMGGKP RRKNPQEGLY NELQKDKMAE

[0277] 121 AYSEIGMKGE RRRGKGHDGL YQGLSTATKD TYDALHMQAL PPR [서열번호 272]

[0278] 본 개시된 주제에 따르면, "CD3ζ 핵산 분자"는 CD3ζ 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 나타낸다. 어떤 구현예에서, 본 개시된 CAR의 세포내 도메인 내에 포함되는 CD3ζ 폴리펩티드(서열번호 272의 아미노산 52 내지 163)를 암호화하는 CD3ζ 핵산 분자는 아래에 제공되는 것과 같은 서열번호 273에 개시된 서열을 갖는 핵산을 포함한다.

AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACCAGCAGGGCCAGAACCAGCTCTAT
AACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACCCTGAG
ATGGGGGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATG
GCGGAGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGGGGCACGATGGCCTTTAC
CAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGCTAA

[0279] [서열번호 273]

[0280] 어떤 비제한적 구현예에서, 상기 CAR의 세포내 도메인은 적어도 하나의 신호전달 영역을 추가로 포함한다. 상기 적어도 하나의 신호전달 영역은 CD28 폴리펩티드, 4-1BB 폴리펩티드, OX40 폴리펩티드, ICOS 폴리펩티드, DAP-10 폴리펩티드, PD-1 폴리펩티드, CTLA-4 폴리펩티드, LAG-3 폴리펩티드, 2B4 폴리펩티드, BTLA 폴리펩티드, 합성 펩티드(면역 반응과 연관된 단백질에 기반하지 않음) 또는 그의 조합을 포함할 수 있다.

[0281] 어떤 구현예에서, 상기 신호전달 영역은 공-자극성 신호전달 영역이다. 어떤 구현예에서, 상기 공-자극성 영역은 최적의 림프구 활성화를 제공할 수 있는 적어도 하나의 공-자극성 분자를 포함한다. 본 명세서에서 사용된 것과 같이, "공-자극성 분자"는 항원에 대한 림프구의 효과적인 반응을 위해 요구되는 항원 수용체 또는 그의 리간드 이외의 세포 표면 분자를 나타낸다. 상기 적어도 하나의 공-자극성 신호전달 영역은 CD28 폴리펩티드,

4-1BB 폴리펩티드, OX40 폴리펩티드, ICOS 폴리펩티드, DAP-10 폴리펩티드 또는 그의 조합을 포함할 수 있다. 상기 공-자극성 분자는 그 수용체에 결합시에 공-자극성 반응, 즉 항원이 그 CAR 분자에 결합할 때 자극이 제공되게 하는 세포내 반응을 생성하는 세포 표면에 발현되는 단백질인 공-자극성 리간드에 결합할 수 있다. 공-자극성 리간드는 CD80, CD86, CD70, OX40L, 4-1BBL, CD48, TNFRSF14 및 PD-L1을 비제한적으로 포함한다. 한 예로서, 4-1BB 리간드(즉, 4-1BBL)는 4-1BB("CD137"로도 알려짐)에 결합하여 CAR 신호와 조합하여 CAR^+ T 세포의 이펙터 세포 기능을 유도하는 세포내 신호를 제공할 수 있다. 4-1BB, ICOS 또는 DAP-10을 포함하는 공-자극성 신호전달 영역을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는 CAR은 인용에 의해 그 전체가 본 명세서에 포함되는 미국 제7,446,190호(예컨대, 미국 제7,446,190호에서 4-1BB를 암호화하는 뉴클레오티드 서열은 서열번호 15에 개시되고, ICOS를 암호화하는 뉴클레오티드 서열은 서열번호 16에 개시되며, DAP-10을 암호화하는 뉴클레오티드 서열은 서열번호 17에 개시됨)에 개시되어 있다. 어떤 구현예에서, 상기 CAR의 세포내 도메인은 CD28 폴리펩티드를 포함하는 공-자극성 신호전달 영역을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 CAR의 세포내 도메인은 2개의 공-자극성 분자: CD28 및 4-1BB 또는 CD28 및 OX40를 포함하는 공-자극성 신호전달 영역을 포함한다.

[0282] 4-1BB는 종양 괴사 인자(tumor necrosis factor, TNF) 리간드로서 작용하고, 자극 활성을 가질 수 있다. 상기 4-1BB 폴리펩티드는 NCBI 참조 번호 P41273 또는 NP_001552를 갖는 서열(서열번호 274) 또는 그의 절편과 적어도 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99% 또는 100% 상동성인 아미노산 서열을 가질 수 있거나, 및/또는 선택적으로 1개까지, 2개까지, 또는 3개까지의 보존적 아미노산 치환을 포함할 수 있다. 어떤 구현예에서, 본 개시된 CAR의 세포내 도메인 내에 포함되는 4-1BB 폴리펩티드는 서열번호 274의 아미노산 214 내지 255의 아미노산 서열을 갖는다. 서열번호 274는 아래에 제공된다:

```
1   MGNSCYNIVA TLLLVLNFER TRSLQDPCSN CPAGTFCDNN RNQICSPCPP NSFSSAGGQR
61  TCDICRQCKG VFRTRKECSS TSNAECDCTP GFHCLGAGCS MCEQDCKQGQ ELTKKGCKDC
121 CFGTFNDQKR GICRPWTNCS LDGKSVLVNG TKERDVVCGP SPADLSPGAS SVTPPAPARE
181 PGHSPQIISF FLALTSTALL FLLFFLTLRF SVVKRGRKKL LYIFKQPFMR PVQTTQEEDG
241 CSCRFPEEEE GGCEL [서열번호 274]
```

[0283]

[0284] 본 개시된 주제에 따르면, "4-1BB 핵산 분자"는 4-1BB 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 나타낸다. 어떤 구현예에서, 본 개시된 CAR의 세포내 도메인 내에 포함되는 4-1BB 폴리펩티드(서열번호 274의 아미노산 214 내지 255)를 암호화하는 4-1BB 핵산 분자는 아래에 제공되는 것과 같은 서열번호 300에 개시된 서열을 갖는 핵산을 포함한다.

aaacggggcagaaagaagctcctgtatatattcaaacaaccatttatgagaccagtacaaactactcaagagga

[0285] agatggctgtagctgccgatttccagaagaagaagaaggaggatgtgaactg [서열번호 300]

[0286] OX40 폴리펩티드는 NCBI 참조 번호 P43489 또는 NP_003318을 갖는 서열(서열번호 275) 또는 그의 절편과 적어도 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99% 또는 100% 상동성인 아미노산 서열을 가질 수 있거나, 및/또는 선택적으로 1개까지, 또는 2개까지, 또는 3개까지의 보존적 아미노산 치환을 포함할 수 있다.

[0287] 서열번호 275는 아래에 제공된다:

```
1   MCVGARRLGR GPCAALLLLG LGLSTVTGLH CVGDTYPSND RCCHECRPGN GMVSRCSRSQ
61  NTVCRPCGPG FYNDVVSSKP CKPCTWCNLR SGSERKQLCT ATQDTVCRCR AGTQPLDSYK
121 PGVDCAPCPP GHFSPGDNQA CKPWTNCTLA GKHTLQPASN SSDAICEDRD PPATQPQETQ
181 GPPARPITVQ PTEAWPRTSQ GPSTRPVEVP GGRAVAAILG LGLVLGLLGP LAILLALYLL
241 RRDQRLPPDA HKPPGGGSFR TPIQEEQADA HSTLAKI [서열번호 275]
```

[0288]

[0289] 본 개시된 주제에 따르면, "OX40 핵산 분자"는 OX40 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 나타낸다.

[0290] ICOS 폴리펩티드는 NCBI 참조 번호 NP_036224를 갖는 서열(서열번호 276) 또는 그의 절편과 적어도 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99% 또는 100% 상동성인 아미노산 서열을 가질 수 있거나, 및/또는 선택적으로 1개까지, 또는 2개까지, 또는 3개까지의 보존적 아미노산 치환을 포함할 수 있다.

[0291] 서열번호 276은 아래에 제공된다:

1 MKSGLWYFFL FCLRIKVLTG EINGSANYEM FIFHNGGVQI LCKYPDIVQQ FKMQLLKGGQ
61 ILCDLTKTKG SGNTVSIKSL KFCHSQLSNN SVSFFLYNLD HSHANYYFCN LSIFDPPPFK
121 VTLTGGYLHI YESQLCCQLK FWLPIGCAAF VVVCILGCIL ICWLTKKKYS SSVHDPNGEY
[0292] 181 MFMRAVNTAK KSRLTDVTL [서열번호 276]

[0293] 본 개시된 주제에 따르면, "ICOS 핵산 분자"는 ICOS 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 나타낸다.

[0294] CTLA-4는 활성화된 T 세포에 의해 발현되는 억제성 수용체로서, 그 대응하는 리간드(각각 CD80 및 CD86; B7-1 및 B7-2)에 의해 맞물릴 때, 활성화된 T 세포의 억제 또는 아네르기(anergy)를 매개한다. 전임상 및 임상 연구 모두에서, 전신 항체 주입에 의해 CTLA-4를 차단하면, 임상적 세팅에서는 현저한 예상치 못한 독성을 가졌지만, 내인성 항-종양 반응을 향상시켰다.

[0295] CTLA-4는 세포외 V 도메인, 막통과 도메인 및 세포질 꼬리를 함유한다. 상이한 이소형(isoform)을 암호화하는 대안적인 스플라이스 변이체가 특징분석되어 있다. 막-결합성 이소폼은 이황화 결합에 의해 상호연결된 호모다이머로서 기능하고, 가용성 이소형은 모노머로서 기능한다. 세포내 도메인은 고유한 촉매 활성이 없고 PI3K, PP2A 및 SHP-2에 결합할 수 있는 하나의 YVKM 모티프 및 단백질을 함유하는 SH3에 결합할 수 있는 하나의 프롤린-풍부 모티프를 함유한다는 점에서 CD28의 경우와 유사하다. T 세포 반응을 억제함에 있어서의 CTLA-4의 한 역할은 CD3 및 LAT와 같은 TCR-근위(proximal) 신호전달 단백질의 SHP-2 및 PP2A 탈인산화를 직접적으로 통하는 것으로 보인다. CTLA-4는 또한 CD80/86 결합을 위해 CD28과의 경쟁을 통해 간접적으로 신호전달에 영향을 미칠 수 있다. CTLA-4는 또한 PI3K, CD80, AP2M1 및 PPP2R5A와 결합 및/또는 상호작용하는 것으로 보인다.

[0296] 본 개시된 주제에 따르면, CTLA-4 폴리펩티드는 UniProtKB/Swiss-Prot 참조 번호 P16410.3(서열번호 277)(여기서, 상동성은 BLAST 또는 FASTA와 같은 표준 소프트웨어를 이용해 결정될 수 있음) 또는 그의 절편과 적어도 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99% 또는 약 100% 상동성인 아미노산 서열을 가질 수 있거나, 및/또는 선택적으로 1개까지, 또는 2개까지, 또는 3개까지의 보존적 아미노산 치환을 포함할 수 있다.

[0297] 서열번호 277은 아래에 제공된다:

1 MACLGFQRHK AQLNLATRTW PCTLLFFLLF IPVFCKAMHV AQPAVVLASS RGIASFVCEY
61 ASPGKATEVR VTVLRQADSQ VTEVCAATYM MGNELTFLDD SICTGTSSGN QVNLTIQGLR
121 AMDTGLYICK VELMYPPPYY LGIGNGTQIY VIDPEPCPDS DFLLWILAAV SSGLFFYSFL
[0298] 181 LTAVSLSKML KKRSPLTTGV YVKMPPTEPE CEKQFQPYFI PIN [서열번호 277]

[0299] 본 개시된 주제에 따르면, "CTLA-4 핵산 분자"는 CTLA-4 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 나타낸다.

[0300] PD-1은 내인성 대식세포 및 수지상 세포에 발현되는 그 대응하는 리간드인 PD-L1 및 PD-L2와 맞물릴 때 활성화된 T 세포의 음성적 면역 조절자이다. PD-1은 268개 아미노산의 타입 I 막 단백질이다. PD-1은 PD-L1 및 PD-L2의 2개의 리간드를 가지며, B7 패밀리의 멤버이다. 상기 단백질의 구조는 세포외 IgV 도메인과, 이어지는 막통과 영역 및 세포내 꼬리를 포함한다. 상기 세포내 꼬리는 면역수용체 티로신-기반의 억제성 모티프 및 면역수용체 티로신-기반의 스위치 모티프 내에 위치하는 인산화 부위를 함유하고, PD-1은 음성적으로 TCR 신호를 조절한다. SHP-I 및 SHP-2 포스파타아제(phosphatase)는 리간드 결합시 PD-1의 세포질 꼬리에 결합한다. PD-L1의 상향조절은 종양 세포가 숙주 면역 시스템을 회피할 수 있는 한 메커니즘이다. 전임상 및 임상 시험에서, 길항성 항체에 의해 PD-1을 차단하면 숙주의 내인성 면역 시스템을 통해 매개되는 항-종양 반응을 유도하였다.

[0301] 본 개시된 주제에 따르면, PD-1 폴리펩티드는 NCBI 참조 번호 NP_005009.2(서열번호 278) 또는 그의 절편과 적어도 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99% 또는 약 100% 상동성인 아미노산 서열을 가질 수 있거나, 및/또는 선택적으로 1개까지, 또는 2개까지, 또는 3개까지의 보존적 아미노산 치환을 포함할 수 있다.

[0302] 서열번호 278은 아래에 제공된다:

```
1  MQIPQAPWPV VWAVLQLGWR PGWFLDSPDR PWNPPTFSPA LLVVTEGDNA TFTCSFSNTS
61 ESFVLNWYRM SPSNQTDKLA AFPEDRSQPG QDCRFRVTQL PNGRDFHMSV VRARRNDSGT
121 YLCGAISLAP KAQIKESLRA ELRVTERRAE VPTAHPSPSP RPAGQFQTLV VGVVGGLLGS
181 LVLLVWVLAV ICSRAARGTI GARRTGQPLK EDPSAVPVFS VDYGELDFQW REKTPEPPVP
241 CVPEQTEYAT IVFPSGMGTS SPARRGSADG PRSAQPLRPE DGHCSWPL [서열번호 278]
```

[0303]

[0304] 본 개시된 주제에 따르면, "PD-1 핵산 분자"는 PD-1 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 나타낸다.

[0305] 림프구-활성화 단백질 3(LAG-3)은 면역 세포의 음성적 면역 조절자이다. LAG-3은 면역글로불린(Ig) 수퍼패밀리에 속하고, 4개의 세포외 Ig-유사 도메인을 함유한다. 상기 LAG3 유전자는 8개의 엑손을 함유한다. 서열 데이터, 엑손/인트론 조직(organization) 및 염색체 편재는 모두 CD4에 대한 LAG3의 밀접한 상호작용을 나타낸다. LAG3은 또한 CD223(분화 클러스터 223)으로 표기된다.

[0306] 본 개시된 주제에 따르면, LAG-3 폴리펩티드는 UniProtKB/Swiss-Prot 참조 번호 P18627.5(서열번호 279) 또는 그의 절편과 적어도 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99% 또는 약 100% 상동성인 아미노산 서열을 가질 수 있거나, 및/또는 선택적으로 1개까지, 또는 2개까지, 또는 3개까지의 보존적 아미노산 치환을 포함할 수 있다.

[0307] 서열번호 279는 아래에 제공된다:

```
1 MWEAQFLGLL FLQPLWVAPV KPLQPGAEVP VVWAQEGAPA QLPCSPTIPL QDLSLLRRAG
61 VTWQHQPDSG PPAAAPGHPL APGPHPAAPS SWGPRPRRYT VLSVGPGGLR SGRLPLQPRV
121 QLDERGRQRG DFSLWLRPAR RADAGEYRAA VHLRDRALSC RLRLRLGQAS MTASPPGSLR
181 ASDWVILNCS FSRPDRPASV HWFRNRGQGR VPVRESPHHH LAESFLFLPQ VSPMDSGPWG
241 CILTYRDGFN VSIMYNLTVL GLEPPTPLTV YAGAGSRVGL PCRLPAGVGT RSFLTAKWTP
301 PGGGPDLLVT GDNGDFTLRL EDVSQAQAGT YTCHIHLQEQ QLNATVTLAI ITVTPKSFGS
361 PGSLGKLLCE VTPVSGQERF VWSSLDTPSQ RSFSGPWLEA QEAQLLSQPW QCQLYQGERL
421 LGAAVYFTEL SSPGAQRSGR APGALPAGHL LLFLILGVLS LLLLVTGAFG FHLWRRQWRP
481 RRFSALEQGI HPPQAQSKIE ELEQEPEPEP EPEPEPEPEP EPEQL [서열번호 279]
```

[0308]

[0309] 본 개시된 주제에 따르면, "LAG-3 핵산 분자"는 LAG-3 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 나타낸다.

[0310] 자연 살해 세포 수용체 2B4(2B4)는 NK 세포 및 T 세포의 서브세트에 대한 비-MHC 제한성 세포사를 매개한다. 지금까지, 2B4의 기능은 여전히 조사 중이며, 2B4-S 이소형은 면역 세포의 활성화 수용체인 것으로 여기지고, 2B4-L 이소형은 음성적 면역 조절자인 것으로 여겨진다. 2B4는 그 고-친화성 리간드인 CD48에 결합시에 맞물리게 된다. 2B4는 단백질이 다양한 포스파타아제와 연관되도록 하는 분자 스위치인 티로신-기반의 스위치 모티프를 함유한다. 2B4는 또한 CD244(분화 클러스터 244)로 표기된다.

[0311] 본 개시된 주제에 따르면, 2B4 폴리펩티드는 UniProtKB/Swiss-Prot 참조 번호 Q9BZW8.2(서열번호 280) 또는 그의 절편과 적어도 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99% 또는 약 100% 상동성인 아미노산 서열을 가질 수 있거나, 및/또는 선택적으로 1개까지, 또는 2개까지, 또는 3개까지의 보존적 아미노산 치환을 포함할 수 있다.

[0312] 서열번호 280은 아래에 제공된다:

```
1 MLGQVVTLIL LLLLKVYQGK GCQGSADHVV SISGVPLQLQ PNSIQTKVDS IAWKKLLPSQ
61 NGFHHILKWE NGSLPSNTSN DRFSFIVKNL SLLIKAAQQQ DSGLYCLEVT SISGKVQTAT
121 FQVFVFESLL PDKVEKPRLQ GQGKILDRGR CQVALSCLVS RDGNVSYAWY RGSKLIQTAG
181 NLTYLDEEVD INGTHTYTCN VSNPVSWESH TLNLTQDCQN AHQEFRFWPF LVIIVILSAL
241 FLGTLACFCV WRRKRKEKQS ETSPKEFLTI YEDVKDLKTR RNHEQEQTFP GGGSTIYSMI
301 QSQSSAPTSQ EPAYTLYSLI QPSRKSGSRK RNHSPSFNST IYEVIGKSQP KAQNPARLSR
361 KELENFDVYS [서열번호 280]
```

[0313]

[0314] 본 개시된 주제에 따르면, "2B4 핵산 분자"는 2B4 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 나타낸다.

[0315] B- 및 T-림프구 어테뉴에이터(BTLA) 발현은 T 세포의 활성화 동안에 유도되고, BTLA는 Th1 세포에는 발현이 유지되지만 Th2 세포에는 유지되지 않는다. PD1 및 CTLA4와 마찬가지로, BTLA는 B7 상동체(homolog)인 B7H4와

상호작용한다. 그러나, PD-1 및 CTLA-4와 달리, BTLA는 세포 표면 수용체의 B7 패밀리만이 아니라 종양 괴사 패밀리 수용체와의 상호작용을 통해 T-세포 억제를 나타낸다. BTLA는 종양 괴사 인자(수용체) 패밀리의 멤버 14(TNFRSF14)에 대한 리간드이며, 헤르페스 바이러스 진입 매개자(herpes virus entry mediator, HVEM)로도 알려져 있다. BTLA-HVEM 복합체는 T-세포 면역 반응을 음성적으로 조절한다. BTLA 활성화는 인간 $CD8^+$ 암-특이적 T 세포의 기능을 억제하는 것으로 나타났다. BTLA는 또한 CD272(분화 클러스터 272)로 표기된다.

[0316] 본 개시된 주제에 따르면, BTLA 폴리펩티드는 UniProtKB/Swiss-Prot 참조 번호 Q7Z6A9.3(서열번호 281) 또는 그의 절편과 적어도 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99% 또는 약 100% 상동성인 아미노산 서열을 가질 수 있거나, 및/또는 선택적으로 1개까지, 또는 2개까지, 또는 3개까지의 보존적 아미노산 치환을 포함할 수 있다.

[0317] 서열번호 281은 아래에 제공된다:

[0318]
```
1 MKTLPAMLGT GKLFWVFFLI PYLDIWNIHG KESCDVQLYI KRQSEHSILA GDPFELECPV
61 KYCANRPHVT WCKLNGTTCV KLEDRQTSWK EEKNISFFIL HFEPVLPNDN GSYRCSANFQ
121 SNLIESHSTT LYVTDVKSAS ERPSKDEMAS RPWLLYRLLP LGGLPLLITT CFCLFCCLRR
181 HQGKQNELSD TAGREINLVD AHLKSEQTEA STRQNSQVLL SETGIYDNDP DLCFRMQEGS
241 EVYSNPCLEE NKPGIVYASL NHSVIGPNSR LARNVKEAPT EYASICVRS [서열번호 281]
```

[0319] 본 개시된 주제에 따르면, "BTLA 핵산 분자"는 BTLA 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 나타낸다.

[0320] 어떤 구현예에서, 상기 CAR은 도 1에 나타낸 것과 같은 G-단백질 커플화 수용체(예컨대, GPRC5D)에 특이적으로 결합하는 세포외 항원-결합 영역, CD28 폴리펩티드를 포함하는 막통과 도메인 및 CD3ζ 폴리펩티드 및 CD28 폴리펩티드를 포함하는 공-자극성 신호전달 영역을 포함하는 세포내 도메인을 포함한다. 도 1에 나타낸 것과 같이, 상기 CAR은 또한 상기 세포외 항원-결합 도메인의 5' 말단에 공유결합된 신호 펩티드 또는 리더를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 신호 펩티드는 서열번호 282에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다.

[0321] 어떤 구현예에서, 상기 CAR은 도 6에 나타낸 것과 같은 G-단백질 커플화 수용체(예컨대, GPRC5D)에 특이적으로 결합하는 세포외 항원-결합 영역, CD8 폴리펩티드를 포함하는 막통과 도메인 및 CD3ζ 폴리펩티드 및 4-1BB 폴리펩티드를 포함하는 공-자극성 신호전달 영역을 포함하는 세포내 도메인을 포함한다. 도 6에 나타낸 것과 같이, 상기 CAR은 또한 상기 세포외 항원-결합 도메인의 5' 말단에 공유결합된 신호 펩티드 또는 리더를 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 신호 펩티드는 서열번호 282에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함한다.

[0322] 일부 구현예에서, 본 개시된 주제의 CAR은 인간 세포 내에서 핵산 서열을 발현하기 위한 유도가능한 프로모터를 추가로 포함할 수 있다. CAR 유전자의 발현에 사용하기 위한 프로모터는 유비퀴틴 C(*UbiC*) 프로모터와 같은 구성적 프로모터일 수 있다.

[0323] 본 개시된 주제는 또한 본 명세서에 개시된 G-단백질 커플화 수용체(예컨대, GPRC5D) 또는 그의 기능적 부분을 표적화하는 CAR을 암호화하는 단리된 핵산 분자를 제공한다. 어떤 구현예에서, 상기 단리된 핵산 분자는 인간 GPRC5D에 특이적으로 결합하는 scFv, CD28 폴리펩티드를 포함하는 막통과 도메인 및 CD3ζ 폴리펩티드 및 CD28 폴리펩티드를 포함하는 공-자극성 신호전달 영역을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는 G-단백질 커플화 수용체(예컨대, GPRC5D)를 표적화하는 본 개시된 CAR을 암호화한다. 어떤 구현예에서, 상기 scFv는 인간 scFv이다. 어떤 구현예에서, 상기 scFv는 쥐과 scFv이다. 한 특정 비제한적 예에서, 상기 단리된 핵산 분자는 아래에 제공되는 서열번호 397에 개시된 서열을 갖는 핵산을 포함한다:

cagtctgtgttgacgcagcctgcctccgtgtctgggtctcctggacagtcgctcaccatctcctgcactggaacc
agcaatgacgttggtgcttataagtatgtctcctggtatcaacagtacccaggcaaagcccccaaactcatactttatgatgtc
tttaagcggccctcaggggtctctaatcgcttctctggctccaagtctgacaacacggcctccctgaccatctctgggctcca
ggctgaggacgaggctgattattactgcttctcacttacaagcagtaacacttatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccg
tcctaggttctagaggtggtggtggtagcggcggcggcggctctggtggtggtggatccctcgagatggcccagatgcag
ctggtgcagtctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctcctgcaaggcttctggttacacctttaaca
gatatgctatcacctgggtgcgacaggcccctggacaaggccttgagtggatgggatggatcagcgcttacaatggtaatt
cacactatgcacagaagctccagggcagagtcaccatgaccacagacacatccacgggcacagcctatatggagctgag
gaggctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgcgcatggcttacgattcttggggtcaaggtactctggtgacc
gtctcctcagcggccgcaattgaagttatgtatcctcctccttacctagacaatgagaagagcaatggaaccattatccatgtg
aaagggaaacacctttgtccaagtcccctatttcccggaccttctaagccctttgggtgctggtggtggttggtggagtcctg
gcttgctatagcttgctagtaacagtggcctttattattttctgggtgaggagtaagaggagcaggctcctgcacagtgactac
atgaacatgactccccgccgccccgggcccacccgcaagcattaccagccctatgccccaccacgcgacttcgcagcct
atcgctccagagtgaagttcagcaggagcgcagacgccccgcgtaccagcagggccagaaccagctctataacgagc
tcaatctaggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggggaaagccga
gaaggaagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagattgggat
gaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaaggacacctacg
acgcccttcacatgcaggccctgccccctcgc [서열번호 397]

[0324]

[0325] 한 특정 비제한적 예에서, 상기 단리된 핵산 분자는 아래에 제공되는 서열번호 398에 개시된 서열을 갖는 핵산을 포함한다:

cagtctgtgttgactcagccaccctcagcgtctgggacccccggacagagggtcaccatctcttgttctggaagc
aggtccaacgtaggaggtaattatgtattttggtaccagcaagtccccggagcgacccccaaactcctcatctataggagta
atcagcggccctcgggggtccctgaccgattcgctggctccaagtctggctcctcagcctccctggccatcagtggactcc
ggtccgaggatgaggctgattattactgtgcaacatgggatgacagcctgagtggttttgtcttcggaactgggaccaaggt
caccgtcctaggttctagaggtggtggtggtagcggcggcggcggctctggtggtggtggatccctcgagatggccgag
gtgcagctggtggagtctgggggaggcttggtcaagcctggagggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattcacc
ttcagtgactactacatgagctggatccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtttcatacattagtagtagtggta
gtaccatatactacgcagactctgtgaagggccgattcaccatctccagggacaacgccaagaactcactgtatctgcaaat
gaacagcctgagagccgaggacacggccgtatattactgtgcgcgcggttacggtaaagcttacgatcagtggggtcaag
gtactctggtgaccgtctcctcagcggccgcaattgaagttatgtatcctcctccttacctagacaatgagaagagcaatgga
accattatccatgtgaaagggaaacacctttgtccaagtcccctatttcccggaccttctaagccctttgggtgctggtggtg
gttggtggagtcctggcttgctatagcttgctagtaacagtggcctttattattttctgggtgaggagtaagaggagcaggctc
ctgcacagtgactacatgaacatgactccccgccgccccgggcccacccgcaagcattaccagccctatgccccaccac
gcgacttcgcagcctatcgctccagagtgaagttcagcaggagcgcagacgccccgcgtaccagcagggccagaacc
agctctataacgagctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatg
gggggaaagccgagaaggaagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggccta
cagtgagattgggatgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccac
caaggacacctacgacgcccttcacatgcaggccctgccccctcgc [서열번호 398]

[0326]

[0327] 한 특정 비제한적 예에서, 상기 단리된 핵산 분자는 아래에 제공되는 서열번호 399에 개시된 서열을 갖는 핵산을 포함한다:

Tcttctgagctgactcaggaccctgctgtgtctgtggccttgggacagacagtcaggatcacatgccaaggaga
cagcctcagaagctattatgcaagctggtaccagcagaagccaggacaggcccctgtacttgtcatctatggtaaaaacaa
ccggccctcagggatcccagaccgattctctggctccagctcaggaaacacagcttccttgaccatcactggggctcaggc
ggaagatgaggctgactattactgtaactcccgggacagcagtggtaaccccccctgtggtattcggcggagggaccaagc
tgaccgtcctaggttctagaggtggtggtggtagcggcggcggcggctctggtggtggtggatccctcgagatggccCa
ggtgcagctggtggagtctgggggaggcctggtccaccctggggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattca
ccttcagaagccatagcatgaactgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctcatccattagtagtgata
gtacttacacatactacgcagactcagtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactcactgtatctgca
aatgaacagcctgagagccgaggacacggccgtatattactgtgcgcgctctggtggtcagtggaaatactacgattactg
gggtcaaggtactctggtgaccgtctcctcagcggccgcaattgaagttatgtatcctcctccttacctagacaatgagaaga
gcaatggaaccattatccatgtgaaagggaaacacctttgtccaagtccccctatttcccggaccttctaagccctttgggtgc
tggtggtggttggtggagtcctggcttgctatagcttgctagtaacagtggcctttattattttctgggtgaggagtaagagga
gcaggctcctgcacagtgactacatgaacatgactccccgccgccccgggcccacccgcaagcattaccagccctatgc
cccaccacgcgacttcgcagcctatcgctccagagtgaagttcagcaggagcgcagacgcccccgcgtaccagcaggg
ccagaaccagctctataacgagctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggac
cctgagatgggggggaaagccgagaaggaagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggc
ggaggcctacagtgagattgggatgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctca
gtacagccaccaaggacacctacgacgcccttcacatgcaggccctgcccccctcgc [0328] [서열번호 399]

[0329] 한 특정 비제한적 예에서, 상기 단리된 핵산 분자는 아래에 제공되는 서열번호 400에 개시된 서열을 갖는 핵산을 포함한다:

cagtctgtcgtgacgcagccgccctcaatgtctgcggccccaggacagcaagtcaccatctcctgctctggag
gcaactccaacattgagagaaattatgtatcctggtacctccagctccctggaacagcccccaaactcgtcatttttgacaatg
ataggcgaccctcagggattcctgaccgattctctggctccaagtctggcacgtcagccaccctgggcatcaccggactcc
agactggggacgaggccgattattactgcggaacatgggatagcagcctgagaggttgggtgttcggcggagggaccaa
gctgaccgtcctaggttctagaggtggtggtggtagcggcggcggcggctctggtggtggtggatccctcgagatggccg
aggtgcagctggtggagtccgggggaggcttgatacagcctgggggtccctgagactctcctgtgcagcctctggattc
acctttagcaactatgccatgaactgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctcaactattaatggtcgt
ggtagtagtacaatctacgcagactccgtgaagggccggttcaccatctccagagacaattccaagaacacgctgtatctg
caaatgaacagcctgagagccgaggacacagccacgtattactgtgcgcgctacatctctcgtggtctgggtgattcttggg
gtcaaggtactctggtgaccgtctcctcagcggccgcaattgaagttatgtatcctcctccttacctagacaatgagaagagc
aatggaaccattatccatgtgaaagggaaacacctttgtccaagtccccctatttcccggaccttctaagccctttgggtgctg
gtggtggttggtggagtcctggcttgctatagcttgctagtaacagtggcctttattattttctgggtgaggagtaagaggagc
aggctcctgcacagtgactacatgaacatgactccccgccgccccgggcccacccgcaagcattaccagccctatgcccc
accacgcgacttcgcagcctatcgctccagagtgaagttcagcaggagcgcagacgcccccgcgtaccagcagggcca
gaaccagctctataacgagctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctg
agatgggggggaaagccgagaaggaagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggag
gcctacagtgagattgggatgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtaca
gccaccaaggacacctacgacgcccttcacatgcaggccctgcccccctcgc [0330] [서열번호 400]

[0331] 한 특정 비제한적 예에서, 상기 단리된 핵산 분자는 아래에 제공되는 서열번호 401에 개시된 서열을 갖는 핵산을 포함한다:

CCGGTGCCGCCACCATGGAAACCGACACCCTGCTGCTGTGGGTGCTGCTGCTGTGGGTGCCAGGATCCACAGGACAGTCT
GTCGTGACGCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGT
TGGTGGTTATAACTATGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATTTATGATGTCAGTAAGC
GGCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCT
GAGGACGAGGCTGATTATTACTGCAGCTCATATACAAGCAGCAGCACTTTGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGT
CCTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGCGGCTCTGGTGGTGGTGGATCCCTCGAGATGGCCGAGGTGCAGC
TGGTGGAGTCTGGGGGAGCCTTTGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGC
AGCTATGCCATGACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGCCTGGAATGGGTCTCGACTATTAGTGGTCGTGGTCGTAG
CACATTCTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTATATCTGCAAATGA
ACAGTCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGCGCTACTACCATGCTGGTGCTTTCGATCTGTGGGGTCAA
GGTACTCTGGTGACCGTCTCCTCAGAACAAAAACTCATCTCAGAAGAGGATCTGGCggccgcacccaccacgacgccagc
gccgcgaccaccaaccccggcgcccacgatcgcgtcgcagcccctgtccctgcgcccagaggcgtgccggccagcggcgg
ggggcgcagtgcacacgaggggctggacttcgcctgtgatatctacatctgggcgcccctggccgggacttgtggggtc
cttctcctgtcactggttatcacccttactgcaacaaacggggcagaaagaagctcctgtatatattcaaacaaccatt
tatgagaccagtacaaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgatttccagaagaagaagaaggaggatgtgaac
tgagagtgaagttcagcaggagcgcagagccccccgcgtaccagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatcta
ggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccgagaaggaagaa
ccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagattgggatgaaaggcgagc
gccggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaaggacacctacgacgcccttcacatg
caggccctgcccccctcgctaacagccactcgaggatccggattagtccaatttgttaaagacaggatatcagtggtccag
gctctagttttgactcaacaatatcaccagctgaagcctatagagtacgagccatagataaaataaaagattttatttag
tctccagaaaaaggggggaatgaaagaccccacctgtaggtttggcaagctagcttaagtaacgccattttgcaaggcat
ggaaaaatacataactgagaatagagaagttcagatcaaggtcaggaacagatggaacagctgaatatgggccaaacagg
atatctgtggtaagcagttcctgccccggctcagggccaagaacagatggaacagctgaatatgggccaaacaggatatc
tgtggtaagcagttcctgccccggctcagggccaagaacagatggtccccagatgcggtccagccctcagcagtttctag
agaaccatcagatgtttccagggtgccccaaggacctgaaatgaccctgtgccttatttgaactaaccaatcagttcgct
tctcgcttctgttcgcgcgcttctgctcccgagctcaataaaagagcccacaacccctcactcggggcgccagtcctcc
gattgactgagtcgcccgggtacccgtgtatccaataaaccctcttgcagttgcatccgacttgtggtctcgctgttcct
tgggagggtctcctctgagtgattgactacccgtcagcgggggtctttcacacatgcagcatgtatcaaaattaatttgg
ttttttttcttaagtatttacattaaatggccatagtacttaaagttacattggcttccttgaaataaacatggagtatt
cagaatgtgtcataaatatttctaatttttaagatagtatctccattggctttctacttttttcttttatttttttttgtcc
tctgtcttccatttgttgttgttgttgtttgtttgtttgttgttggttggttggttaatttttttttaaagatcctaca
ctatagttcaagctagactattagctactctgtaacccagggtgaccttgaagtcatgggtagcctgctgttttagcctt
cccacatctaagattacaggtatgagctatcatttttggtatattgattgattgattgattgatgtgtgtgtgtgtgatt
gtgtttgtgtgtgtgactgtgaaaatgtgtgtatgggtgtgtgtgaatgtgtgtatgtatgtgtgtgtgtgagtgtgtgt
gtgtgtgtgtgcatgtgtgtgtgtgactgtgtctatgtgtatgactgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt
gtgtgtgtgtgtgttgtgaaaaaatattctatggtagtgagagccaacgctccggctcaggtgtcaggttggtttttgag
acagagtctttcacttagcttggAATTCACTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCCTGGCGTTACCCAA
CTTAATCGCCTTGCAGCACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACA
GTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTCACACCGCATAT
GGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCC
TGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTC
ACCGTCATCACCGAAACGCGCGATGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAATAATG
GTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAA
TATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATT
TCCGTGTCGCCCTTATTCCCTTTTTTGCGGCATTTTGCCTTCCTGTTTTTGCTCACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAA
[0332] GATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCG

CCCCGAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTATTGACGCCGGGC
AAGAGCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACG
GATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAAC
GATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGGATCATGTAACTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGG
AGCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAACTATTA
ACTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCT
GCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAG
CACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAAT
AGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGAT
TGATTTAAAACTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAAC
GTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTA
ATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCC
GAAGGTAACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGA
ACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTT
ACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAG
CTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCATTGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAA
AGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTAT
CTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATG
GAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTAT
CCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGC
GAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCATTAATGCAG
CTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCAC
CCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTTCACACAGGAAACAGC
TATGACCATGATTACGCCAAGCTTTGCTCTTAGGAGTTTCCTAATACATCCCAAACTCAAATATATAAAGCATTTGACTT
GTTCTATGCCCTAGGGGGCGGGGGGAAGCTAAGCCAGCTTTTTTTAACATTTAAAATGTTAATTCCATTTTAAATGCACA
GATGTTTTTATTTCATAAGGGTTTCAATGTGCATGAATGCTGCAATATTCCTGTTACCAAAGCTAGTATAAATAAAAATA
GATAAACGTGGAAATTACTTAGAGTTTCTGTCATTAACGTTTCCTTCCTCAGTTGACAACATAAATGCGCTGCTGAGCAA
GCCAGTTTGCATCTGTCAGGATCAATTTCCCATTATGCCAGTCATATTAATTACTAGTCAATTAGTTGATTTTTATTTTT
GACATATACATGTGAATGAAAGACCCCACCTGTAGGTTTGGCAAGCTAGCTTAAGTAACGCCATTTTGCAAGGCATGGAA
AAATACATAACTGAGAATAGAAAAGTTCAGATCAAGGTCAGGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATAT
CTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTG
GTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCAGCCCTCAGCAGTTTCTAGAGAA
CCATCAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTATTTGAACTAACCAATCAGTTCGCTTCTC
GCTTCTGTTCGCGCGCTTATGCTCCCCGAGCTCAATAAAAGAGCCCACAACCCCTCACTCGGGGCGCCAGTCCTCCGATT
GACTGAGTCGCCCGGGTACCCGTGTATCCAATAAACCCTCTTGCAGTTGCATCCGACTTGTGGTCTCGCTGTTCCTTGGG
AGGGTCTCCTCTGAGTGATTGACTACCCGTCAGCGGGGGTCTTTCATTTGGGGGCTCGTCCGGGATCGGGAGACCCCTGC
CCAGGGACCACCGACCCACCACCGGGAGGTAAGCTGGCCAGCAACTTATCTGTGTCTGTCCGATTGTCTAGTGTCTATGA
CTGATTTTATGCGCCTGCGTCGGTACTAGTTAGCTAACTAGCTCTGTATCTGGCGGACCCGTGGTGGAACTGACGAGTTC
GGAACACCCGGCCGCAACCCTGGGAGACGTCCCAGGGACTTCGGGGGCCGTTTTTGTGGCCCGACCTGAGTCCTAAAATC
CCGATCGTTTAGGACTCTTTGGTGCACCCCCCTTAGAGGAGGGATATGTGGTTCTGGTAGGAGACGAGAACCTAAAACAG
TTCCCGCCTCCGTCTGAATTTTTGCTTTCGGTTTGGGACCGAAGCCGCGCCGCGCGTCTTGTCTGCTGCAGCATCGTTCT
GTGTTGTCTCTGTCTGACTGTGTTTCTGTATTTGTCTGAAAATATGGGCCCGGGCTAGACTGTTACCACTCCCTTAAGTT
TGACCTTAGGTCACTGGAAAGATGTCGAGCGGATCGCTCACAACCAGTCGGTAGATGTCAAGAAGAGACGTTGGGTTACC
TTCTGCTCTGCAGAATGGCCAACCTTTAACGTCGGATGGCCGCGAGACGGCACCTTTAACCGAGACCTCATCACCCAGGT
TAAGATCAAGGTCTTTTCACCTGGCCCGCATGGACACCCAGACCAGGTCCCCTACATCGTGACCTGGGAAGCCTTGGCTT
TTGACCCCCCTCCCTGGGTCAAGCCCTTTGTACACCCTAAGCCTCCGCCTCCTCTTCCTCCATCCGCCCCGTCTCTCCCC
CTTGAACCTCCTCGTTCGACCCCGCCTCGATCCTCCCTTTATCCAGCCCTCACTCCTTCTCTAGGCGCCCCCATATGGCC
ATATGAGATCTTATATGGGGCACCCCCGCCCCTTGTAAACTTCCCTGACCCTGACATGACAAGAGTTACTAACAGCCCCT
CTCTCCAAGCTCACTTACAGGCTCTCTACTTAGTCCAGCACGAAGTCTGGAGACCTCTGGCGGCAGCCTACCAAGAACAA
CTGGACCGA [서열번호 401]

[0333]

[0334] 한 특정 비제한적 예에서, 상기 단리된 핵산 분자는 아래에 제공되는 서열번호 402에 개시된 서열을 갖는 핵산을 포함한다:

CCGGTGCCGCCACCATGGAAACCGACACCCTGCTGCTGTGGGTGCTGCTGCTGTGGGTGCCAGGATCCACAGGACAGTCT
GTGTTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGACAGAGGGTCACCATCTCTTGTTCTGGAAGCAGGTCCAACGT
AGGAGGTAATTATGTATTTTGGTACCAGCAAGTCCCCGGAGCGACCCCCAAACTCCTCATCTATAGGAGTAATCAGCGGC
CCTCGGGGGTCCCTGACCGATTCGCTGGCTCCAAGTCTGGCTCCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGACTCCGGTCCGAG
GATGAGGCTGATTATTACTGTGCAACATGGGATGACAGCCTGAGTGGTTTTGTCTTCGGAACTGGGACCAAGGTCACCGT
CCTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGCGGCTCTGGTGGTGGTGGATCCCTCGAGATGGCCGAGGTGCAGC
TGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGT
GACTACTACATGAGCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTTTCATACATTAGTAGTAGTGGTAGTAC
CATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCCAGGGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAATG
AACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGCGCGGGTTACGGTAAAGCTTACGATCAGTGGGGTCAAG
GTACTCTGGTGACCGTCTCCTCAGAACAAAAACTCATCTCAGAAGAGGATCTGGCggccgcacccaccacgacgccagcg
ccgcgaccaccaaccccggcgcccacgatcgcgtcgcagcccctgtccctgcgcccagaggcgtgccggccagcggcggg
gggcgcagtgcacacgaggggctggacttcgcctgtgatatctacatctgggcgccctggccgggacttgtggggtcc
ttctcctgtcactggttatcacccttactgcaacaaacggggcagaaagaagctcctgtatatattcaaacaaccattt
atgagaccagtacaaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgatttccagaagaagaagaaggaggatgtgaact
gagagtgaagttcagcaggagcgcagagccccccgcgtaccagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatctag
gacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccgagaaggaagaac
cctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagattgggatgaaaggcgagcg
ccggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaaggacacctacgacgcccttcacatgc
aggccctgcccccctcgctaacagccactcgaggatccggattagtccaatttgttaaagacaggatatcagtggtccagg
ctctagttttgactcaacaatatcaccagctgaagcctatagagtacgagccatagataaaataaaagattttatttagt
ctccagaaaaaggggggaatgaaagacccccacctgtaggtttggcaagctagcttaagtaacgccattttgcaaggcatg
gaaaaatacataactgagaatagagaagttcagatcaaggtcaggaacagatggaacagctgaatatgggccaaacagga
tatctgtggtaagcagttcctgccccggctcagggccaagaacagatggaacagctgaatatgggccaaacaggatatct
gtggtaagcagttcctgccccggctcagggccaagaacagatggtccccagatgcggtccagccctcagcagtttctaga
gaaccatcagatgtttccagggtgccccaaggacctgaaatgaccctgtgccttatttgaactaaccaatcagttcgctt
ctcgcttctgttcgcgcgcttctgctcccgagctcaataaaagagcccacaacccctcactcggggcgccagtcctccg
attgactgagtcgcccgggtacccgtgtatccaataaaccctcttgcagttgcatccgacttgtggtctcgctgttcctt
gggagggtctcctctgagtgattgactacccgtcagcgggggtctttcacacatgcagcatgtatcaaaattaatttggt
ttttttttcttaagtatttacattaaatggccatagtacttaaagttacattggcttccttgaaataaacatggagtattc
agaatgtgtcataaatatttctaatttttaagatagtatctccattggctttctacttttttcttttatttttttttgtcct
ctgtcttccatttgttgttgttgttgtttgtttgtttgtttgttggttggttggttaatttttttttaaagatcctacac
tatagttcaagctagactattagctactctgtaacccagggtgaccttgaagtcatgggtagcctgctgttttagccttc
ccacatctaagattacaggtatgagctatcatttttggtatattgattgattgattgattgatgtgtgtgtgtgtgattg
tgtttgtgtgtgtgactgtgaaaatgtgtgtatgggtgtgtgtgaatgtgtgtatgtatgtgtgtgtgtgagtgtgtgtg
tgtgtgtgtgcatgtgtgtgtgtgtgactgtgtctatgtgtatgactgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtg
tgtgtgtgtgtgttgtgaaaaaatattctatggtagtgagagccaacgctccggctcaggtgtcaggttggtttttgaga
cagagtctttcacttagcttggAATTCACTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCCTGGCGTTACCCAAC
TTAATCGCCTTGCAGCACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACAG
TTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTCACACCGCATATG
GTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCT
GACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTCA
CCGTCATCACCGAAACGCGCGATGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAATAATGG
TTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAAT
ATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTT
CCGTGTCGCCCTTATTCCCTTTTTTGCGGCATTTTGCCTTCCTGTTTTTGCTCACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAG
[0335] ATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGC

CCCGAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTATTGACGCCGGGCA
AGAGCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGG
ATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACG
ATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGGATCATGTAACTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGA
GCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAACTATTAA
CTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTG
CGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGC
ACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATA
GACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATT
GATTTAAAACTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACG
TGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAA
TCTGCTGCTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCG
AAGGTAACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAA
CTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTA
CCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGC
TTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCATTGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAA
GGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATC
TTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGG
AAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTATC
CCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGCG
AGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCATTAATGCAGC
TGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACC
CCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTTCACACAGGAAACAGCT
ATGACCATGATTACGCCAAGCTTTGCTCTTAGGAGTTTCCTAATACATCCCAAACTCAAATATATAAAGCATTTGACTTG
TTCTATGCCCTAGGGGGCGGGGGGAAGCTAAGCCAGCTTTTTTTAACATTTAAAATGTTAATTCCATTTTAAATGCACAG
ATGTTTTTATTTCATAAGGGTTTCAATGTGCATGAATGCTGCAATATTCCTGTTACCAAAGCTAGTATAAATAAAAATAG
ATAAACGTGGAAATTACTTAGAGTTTCTGTCATTAACGTTTCCTTCCTCAGTTGACAACATAAATGCGCTGCTGAGCAAG
CCAGTTTGCATCTGTCAGGATCAATTTCCCATTATGCCAGTCATATTAATTACTAGTCAATTAGTTGATTTTTATTTTTG
ACATATACATGTGAATGAAAGACCCCACCTGTAGGTTTGGCAAGCTAGCTTAAGTAACGCCATTTTGCAAGGCATGGAAA
AATACATAACTGAGAATAGAAAAGTTCAGATCAAGGTCAGGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATATC
TGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGG
TAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCAGCCCTCAGCAGTTTCTAGAGAAC
CATCAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTATTTGAACTAACCAATCAGTTCGCTTCTCG
CTTCTGTTCGCGCGCTTATGCTCCCCGAGCTCAATAAAAGAGCCCACAACCCCTCACTCGGGGCGCCAGTCCTCCGATTG
ACTGAGTCGCCCGGGTACCCGTGTATCCAATAAACCCTCTTGCAGTTGCATCCGACTTGTGGTCTCGCTGTTCCTTGGGA
GGGTCTCCTCTGAGTGATTGACTACCCGTCAGCGGGGGTCTTTCATTTGGGGGCTCGTCCGGGATCGGGAGACCCCTGCC
CAGGGACCACCGACCCACCACCGGGAGGTAAGCTGGCCAGCAACTTATCTGTGTCTGTCCGATTGTCTAGTGTCTATGAC
TGATTTTATGCGCCTGCGTCGGTACTAGTTAGCTAACTAGCTCTGTATCTGGCGGACCCGTGGTGGAACTGACGAGTTCG
GAACACCCGGCCGCAACCCTGGGAGACGTCCCAGGGACTTCGGGGGCCGTTTTTGTGGCCCGACCTGAGTCCTAAAATCC
CGATCGTTTAGGACTCTTTGGTGCACCCCCCTTAGAGGAGGGATATGTGGTTCTGGTAGGAGACGAGAACCTAAAACAGT
TCCCGCCTCCGTCTGAATTTTTGCTTTCGGTTTGGGACCGAAGCCGCGCCGCGCGTCTTGTCTGCTGCAGCATCGTTCTG
TGTTGTCTCTGTCTGACTGTGTTTCTGTATTTGTCTGAAAATATGGGCCCGGGCTAGACTGTTACCACTCCCTTAAGTTT
GACCTTAGGTCACTGGAAAGATGTCGAGCGGATCGCTCACAACCAGTCGGTAGATGTCAAGAAGAGACGTTGGGTTACCT
TCTGCTCTGCAGAATGGCCAACCTTTAACGTCGGATGGCCGCGAGACGGCACCTTTAACCGAGACCTCATCACCCAGGTT
AAGATCAAGGTCTTTTCACCTGGCCCGCATGGACACCCAGACCAGGTCCCCTACATCGTGACCTGGGAAGCCTTGGCTTT
TGACCCCCCTCCCTGGGTCAAGCCCTTTGTACACCCTAAGCCTCCGCCTCCTCTTCCTCCATCCGCCCCGTCTCTCCCCC
TTGAACCTCCTCGTTCGACCCCGCCTCGATCCTCCCTTTATCCAGCCCTCACTCCTTCTCTAGGCGCCCCCATATGGCCA
TATGAGATCTTATATGGGGCACCCCCGCCCCTTGTAAACTTCCCTGACCCTGACATGACAAGAGTTACTAACAGCCCCTC
TCTCCAAGCTCACTTACAGGCTCTCTACTTAGTCCAGCACGAAGTCTGGAGACCTCTGGCGGCAGCCTACCAAGAACAAC

[0336] TGGACCGA [서열번호 402]

[0337] 한 특정 비제한적 예에서, 상기 단리된 핵산 분자는 아래에 제공되는 서열번호 403에 개시된 서열을 갖는 핵산을 포함한다:

CCGGTGCCGCCACCATGGAAACCGACACCCTGCTGCTGTGGGTGCTGCTGCTGTGGGTGCCAGGATCCACAGGACAGTCT
GTCGTGACGCAGCCGCCCTCAATGTCTGCGGCCCCAGGACAGCAAGTCACCATCTCCTGCTCTGGAGGCAACTCCAACAT
TGAGAGAAATTATGTATCCTGGTACCTCCAGCTCCCTGGAACAGCCCCCAAACTCGTCATTTTTGACAATGATAGGCGAC
CCTCAGGGATTCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACGTCAGCCACCCTGGGCATCACCGGACTCCAGACTGGG
GACGAGGCCGATTATTACTGCGGAACATGGGATAGCAGCCTGAGAGGTTGGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGT
CCTAGGTTCTAGAGGTGGTGGTGGTAGCGGCGGCGGCGGCTCTGGTGGTGGTGGATCCCTCGAGATGGCCGAGGTGCAGC
TGGTGGAGTCCGGGGGAGGCTTGATACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTTAGC
AACTATGCCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAACTATTAATGGTCGTGGTAGTAG
TACAATCTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGA
ACAGCCTGAGAGCCGAGGACACAGCCACGTATTACTGTGCGCGCTACATCTCTCGTGGTCTGGGTGATTCTTGGGGTCAA
GGTACTCTGGTGACCGTCTCCTCAGAACAAAAACTCATCTCAGAGGAGGATCTGGCggccgcacccaccacgacgccagc
gccgcgaccaccaaccccggcgcccacgatcgcgtcgcagcccctgtccctgcgcccagaggcgtgccggccagcggcgg
ggggcgcagtgcacacgagggggctggacttcgcctgtgatatctacatctgggcgcccctggccgggacttgtggggtc
cttctcctgtcactggttatcacccttactgcaacaaacggggcagaaagaagctcctgtatatattcaaacaaccatt
tatgagaccagtacaaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgatttccagaagaagaagaaggaggatgtgaac
tgagagtgaagttcagcaggagcgcagagccccccgcgtaccagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatcta
ggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccgagaaggaagaa
ccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagattgggatgaaaggcgagc
gccggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaaggacacctacgacgcccttcacatg
caggccctgcccccctcgctaacagccactcgaggatccggattagtccaatttgttaaagacaggatatcagtggtccag
gctctagttttgactcaacaatatcaccagctgaagcctatagagtacgagccatagataaaataaaagattttatttag
tctccagaaaaaggggggaatgaaagaccccacctgtaggtttggcaagctagcttaagtaacgccattttgcaaggcat
ggaaaaatacataactgagaatagagaagttcagatcaaggtcaggaacagatggaacagctgaatatgggccaaacagg
atatctgtggtaagcagttcctgccccggctcagggccaagaacagatggaacagctgaatatgggccaaacaggatatc
tgtggtaagcagttcctgccccggctcagggccaagaacagatggtccccagatgcggtccagccctcagcagtttctag
agaaccatcagatgtttccagggtgccccaaggacctgaaatgaccctgtgccttatttgaactaaccaatcagttcgct
tctcgcttctgttcgcgcgcttctgctccccgagctcaataaaagagcccacaacccctcactcggggcgccagtcctcc
gattgactgagtcgcccgggtacccgtgtatccaataaaccctcttgcagttgcatccgacttgtggtctcgctgttcct
tgggagggtctcctctgagtgattgactacccgtcagcgggggtctttcacacatgcagcatgtatcaaaattaatttgg
ttttttttcttaagtatttacattaaatggccatagtacttaaagttacattggcttccttgaaataaacatggagtatt
cagaatgtgtcataaaatatttctaatttttaagatagtatctccattggctttctacttttttcttttatttttttttgtcc
tctgtcttccatttgttgttgttgttgtttgtttgtttgttgttggttggttggttaatttttttttaaagatcctaca
ctatagttcaagctagactattagctactctgtaacccagggtgaccttgaagtcatgggtagcctgctgttttagcctt
cccacatctaagattacaggtatgagctatcatttttggtatattgattgattgattgattgatgtgtgtgtgtgtgatt
gtgtttgtgtgtgtgactgtgaaaatgtgtgtatgggtgtgtgtgaatgtgtgtatgtatgtgtgtgtgtgagtgtgtgt
gtgtgtgtgtgcatgtgtgtgtgtgtgactgtgtctatgtgtatgactgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt
gtgtgtgtgtgtgttgtgaaaaaatattctatggtagtgagagccaacgctccggctcaggtgtcaggttggtttttgag
acagagtctttcacttagcttggAATTCACTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCCTGGCGTTACCCAA
CTTAATCGCCTTGCAGCACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACA
GTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTCACACCGCATAT
GGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCC
TGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTC
ACCGTCATCACCGAAACGCGCGATGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAATAATG
GTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAA
TATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATT
TCCGTGTCGCCCTTATTCCCTTTTTTGCGGCATTTTGCCTTCCTGTTTTTGCTCACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAA
[0338] GATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCG

CCCCGAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTATTGACGCCGGGC
AAGAGCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACG
GATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAAC
GATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGGATCATGTAACTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGG
AGCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAACTATTA
ACTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCT
GCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAG
CACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAAT
AGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGAT
TGATTTAAAACTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAAC
GTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTA
ATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCC
GAAGGTAACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGA
ACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTT
ACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAG
CTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCATTGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAA
AGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTAT
CTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATG
GAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTAT
CCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGC
GAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCATTAATGCAG
CTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCAC
CCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTTCACACAGGAAACAGC
TATGACCATGATTACGCCAAGCTTTGCTCTTAGGAGTTTCCTAATACATCCCAAACTCAAATATATAAAGCATTTGACTT
GTTCTATGCCCTAGGGGGCGGGGGGAAGCTAAGCCAGCTTTTTTTAACATTTAAAATGTTAATTCCATTTTAAATGCACA
GATGTTTTTATTTCATAAGGGTTTCAATGTGCATGAATGCTGCAATATTCCTGTTACCAAAGCTAGTATAAATAAAAATA
GATAAACGTGGAAATTACTTAGAGTTTCTGTCATTAACGTTTCCTTCCTCAGTTGACAACATAAATGCGCTGCTGAGCAA
GCCAGTTTGCATCTGTCAGGATCAATTTCCCATTATGCCAGTCATATTAATTACTAGTCAATTAGTTGATTTTTATTTTT
GACATATACATGTGAATGAAAGACCCCACCTGTAGGTTTGGCAAGCTAGCTTAAGTAACGCCATTTTGCAAGGCATGGAA
AAATACATAACTGAGAATAGAAAAGTTCAGATCAAGGTCAGGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATAT
CTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTG
GTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCAGCCCTCAGCAGTTTCTAGAGAA
CCATCAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTATTTGAACTAACCAATCAGTTCGCTTCTC
GCTTCTGTTCGCGCGCTTATGCTCCCCGAGCTCAATAAAAGAGCCCACAACCCCTCACTCGGGGCGCCAGTCCTCCGATT
GACTGAGTCGCCCGGGTACCCGTGTATCCAATAAACCCTCTTGCAGTTGCATCCGACTTGTGGTCTCGCTGTTCCTTGGG
AGGGTCTCCTCTGAGTGATTGACTACCCGTCAGCGGGGGTCTTTCATTTGGGGGCTCGTCCGGGATCGGGAGACCCCTGC
CCAGGGACCACCGACCCACCACCGGGAGGTAAGCTGGCCAGCAACTTATCTGTGTCTGTCCGATTGTCTAGTGTCTATGA
CTGATTTTATGCGCCTGCGTCGGTACTAGTTAGCTAACTAGCTCTGTATCTGGCGGACCCGTGGTGGAACTGACGAGTTC
GGAACACCCGGCCGCAACCCTGGGAGACGTCCCAGGGACTTCGGGGGCCGTTTTTGTGGCCCGACCTGAGTCCTAAAATC
CCGATCGTTTAGGACTCTTTGGTGCACCCCCCTTAGAGGAGGGATATGTGGTTCTGGTAGGAGACGAGAACCTAAAACAG
TTCCCGCCTCCGTCTGAATTTTTGCTTTCGGTTTGGGACCGAAGCCGCGCCGCGCGTCTTGTCTGCTGCAGCATCGTTCT
GTGTTGTCTCTGTCTGACTGTGTTTCTGTATTTGTCTGAAAATATGGGCCCGGGCTAGACTGTTACCACTCCCTTAAGTT
TGACCTTAGGTCACTGGAAAGATGTCGAGCGGATCGCTCACAACCAGTCGGTAGATGTCAAGAAGAGACGTTGGGTTACC
TTCTGCTCTGCAGAATGGCCAACCTTTAACGTCGGATGGCCGCGAGACGGCACCTTTAACCGAGACCTCATCACCCAGGT
TAAGATCAAGGTCTTTTCACCTGGCCCGCATGGACACCCAGACCAGGTCCCCTACATCGTGACCTGGGAAGCCTTGGCTT
TTGACCCCCCTCCCTGGGTCAAGCCCTTTGTACACCCTAAGCCTCCGCCTCCTCTTCCTCCATCCGCCCCGTCTCTCCCC
CTTGAACCTCCTCGTTCGACCCCGCCTCGATCCTCCCTTTATCCAGCCCTCACTCCTTCTCTAGGCGCCCCCATATGGCC
ATATGAGATCTTATATGGGGCACCCCCGCCCCTTGTAAACTTCCCTGACCCTGACATGACAAGAGTTACTAACAGCCCCT
CTCTCCAAGCTCACTTACAGGCTCTCTACTTAGTCCAGCACGAAGTCTGGAGACCTCTGGCGGCAGCCTACCAAGAACAA
CTGGACCGA [서열번호 403]

[0339]

[0340] 한 특정 비제한적 예에서, 상기 단리된 핵산 분자는 아래에 제공되는 서열번호 406에 개시된 서열을 갖는 핵산을 포함한다:

atggaaaccgacaccctgctgctgtgggtgctgctgctgtgggtgccaggatccacaggacag
tctgtcgtgacgcagcctgcctccgtgtctgggtctcctggacagtcgatcaccatctcctgc
actggaaccagcagtgacgttggtggttataactatgtctcctggtaccaacagcacccaggc
aaagcccccaaactcatgatttatgatgtcagtaagcggccctcaggggtttctaatcgcttc
tctggctccaagtctggcaacacggcctccctgaccatctctgggctccaggctgaggacgag
gctgattattactgcagctcatatacaagcagcagcactttggtattcggcggagggaccaag
ctgaccgtcctaggttctagaggtggtggtggtagcggcggcggcggctctggtggtggtgga
tccctcgagatggccgaggtgcagctggtggagtctgggggagcctttgtacagcctgggggg
tccctgagactctcctgtgcagcctctggattcacctttagcagctatgccatgacctgggtc
cgccaggctccagggaagggcctggaatgggtctcgactattagtggtcgtggtcgtagcaca
ttctacgcagactccgtgaagggccggtttaccatctccagagacaattccaagaacacgcta
tatctgcaaatgaacagtctgagagccgaggacacggccgtatattactgtgcgcgctactac
catgctggtgctttcgatctgtggggtcaaggtactctggtgaccgtctcctcagaacaaaaa
ctcatctcagaagaggatctggcggccgcaattgaagttatgtatcctcctccttacctagac
aatgagaagagcaatggaaccattatccatgtgaaagggaaacacctttgtccaagtccccta
tttcccggaccttctaagccctttgggtgctggtggtggttggtggagtcctggcttgctat
agcttgctagtaacagtggcctttattattttctgggtgaggagtaagaggagcaggctcctg
cacagtgactacatgaacatgactccccgccgccccgggcccacccgcaagcattaccagccc
tatgccccaccacgcgacttcgcagcctatcgctccagagtgaagttcagcaggagcgcagac
gcccccgcgtaccagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatctaggacgaagagag
gagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggggaaagccgagaagg
aagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagt
gagattgggatgaaaggcgagcgccggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctc
agtacagccaccaaggacacctacgacgcccttcacatgcaggccctgcccccctcgctaa

[0341] [서열번호 406]

[0342] 한 특정 비제한적 예에서, 상기 단리된 핵산 분자는 아래에 제공되는 서열번호 407에 개시된 서열을 갖는 핵산을 포함한다:

CCGGTGCCGCCACcatggaaaccgacaccctgctgctgtgggtgctgctgctgtgggtgccaggatccacaggacagtct
gtgttgacgcagcctgcctccgtgtctgggtctcctggacagtcgctcaccatctcctgcactggaaccagcaatgacgt
tggtgcttataagtatgtctcctggtatcaacagtacccaggcaaagcccccaaactcatactttatgatgtctttaagc
ggccctcaggggtctctaatcgcttctctggctccaagtctgacaacacggcctccctgaccatctctgggctccaggct
gaggacgaggctgattattactgcttctcacttacaagcagtaacacttatgtcttcggaactgggaccaaggtcaccgt
cctaggttctagaggtggtggtggtagcggcggcggcggctctggtggtggtggatccctcgagatggcccagatgcagc
tggtgcagtctggagctgaggtgaagaagcctggggcctcagtgaaggtctcctgcaaggcttctggttacacctttaac
agatatgctatcacctgggtgcgacaggcccctggacaaggccttgagtggatgggatggatcagcgcttacaatggtaa
ttcacactatgcacagaagctccagggcagagtcaccatgaccacagacacatccacgggcacagcctatatggagctga
ggaggctgagatctgacgacacggccgtgtattactgtgcgcgcatggcttacgattcttggggtcaaggtactctggtg

[0343] accgtctcctcagaacaaaaactcatctcagaagaggatctggcggccgcacccaccacgacgccagcgccgcgaccacc

aaccccggcgcccacgatcgcgtcgcagcccctgtccctgcgcccagaggcgtgccggccagcggcgggggcgcagtgc
acacgaggggctggacttcgcctgtgatatctacatctgggcgcccctggccgggacttgtggggtccttctcctgtca
ctggttatcacccctttactgcaacaaacggggcagaaagaagctcctgtatatattcaaacaaccatttatgagaccagt
acaaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgatttccagaagaagaagaaggaggatgtgaactgagagtgaagt
tcagcaggagcgcagaCGcccccgcgtaccagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatctaggacgaagagag
gagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccgagaaggaagaaccctcaggaagg
cctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagattgggatgaaaggcgagcgccggaggggca
aggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaaggacacctacgacgcccttcacatgcaggccctgccc
cctcgctaacagccactcgaggatccggattagtccaatttgttaaagacaggatatcagtggtccaggctctagttttg
actcaacaatatcaccagctgaagcctatagagtacgagccatagataaaataaaagattttatttagtctccagaaaaa
ggggggaatgaaagaccccacctgtaggtttggcaagctagcttaagtaacgccattttgcaaggcatggaaaaatacat
aactgagaatagagaagttcagatcaaggtcaggaacagatggaacagctgaatatgggccaaacaggatatctgtggta
agcagttcctgccccggctcagggccaagaacagatggaacagctgaatatgggccaaacaggatatctgtggtaagcag
ttcctgccccggctcagggccaagaacagatggtccccagatgcggtccagccctcagcagtttctagagaaccatcaga
tgtttccagggtgccccaaggacctgaaatgaccctgtgccttatttgaactaaccaatcagttcgcttctcgcttctgt
tcgcgcgcttctgctccccgagctcaataaaagagcccacaacccctcactcggggcgccagtcctccgattgactgagt
cgcccgggtacccgtgtatccaataaaccctcttgcagttgcatccgacttgtggtctcgctgttccttgggagggtctc
ctctgagtgattgactacccgtcagcgggggtctttcacacatgcagcatgtatcaaaattaatttggttttttttctta
agtatttacattaaatggccatagtacttaaagttacattggcttccttgaaataaacatggagtattcagaatgtgtca
taaatatttctaattttaagatagtatctccattggctttctacttttttcttttatttttttttgtcctctgtcttccat
ttgttgttgttgttgtttgtttgtttgtttgttggttggttggttaatttttttttttaaagatcctacactatagttcaag
ctagactattagctactctgtaacccagggtgaccttgaagtcatgggtagcctgctgttttagccttcccacatctaag
attacaggtatgagctatcatttttggtatattgattgattgattgattgatgtgtgtgtgtgtgattgtgtttgtgtgt
gtgactgtgaaaatgtgtgtatgggtgtgtgtgaatgtgtgtatgtatgtgtgtgtgtgagtgtgtgtgtgtgtgtgtgc
atgtgtgtgtgtgtgactgtgtctatgtgtatgactgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt
gttgtgaaaaaatattctatggtagtgagagccaacgctccggctcaggtgtcaggttggtttttgagacagagtctttc
acttagcttggAATTCACTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCCTGGCGTTACCCAACTTAATCGCCTT
GCAGCACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCT
GAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTCACACCGCATATGGTGCACTCTCA
GTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGT
CTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTCACCGTCATCACC
GAAACGCGCGATGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAATAATGGTTTCTTAGACG
TCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCT
CATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCC
TTATTCCCTTTTTTGCGGCATTTTGCCTTCCTGTTTTTGCTCACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAGATGCTGAAGAT
CAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGAACG
TTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTATTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCG
GTCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACA
GTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACC
GAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGGATCATGTAACTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAG
CCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAACTATTAACTGGCGAACTA
CTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCT
TCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAG
ATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCT
GAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACT
TCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGT
TCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTG
CAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACTGG
CTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCAC
CGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGAC
[0344] TCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAAC

GACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCATTGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGT
ATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCT
GTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAG
CAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTATCCCCTGATTCTG
TGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGC
GAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAG
GTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCCAGGCTTTAC
ACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTTCACACAGGAAACAGCTATGACCATGAT
TACGCCAAGCTTTGCTCTTAGGAGTTTCCTAATACATCCCAAACTCAAATATATAAAGCATTTGACTTGTTCTATGCCCT
AGGGGGCGGGGGGAAGCTAAGCCAGCTTTTTTAACATTTAAAATGTTAATTCCATTTTAAATGCACAGATGTTTTTATT
TCATAAGGGTTTCAATGTGCATGAATGCTGCAATATTCCTGTTACCAAAGCTAGTATAAATAAAAATAGATAAACGTGGA
AATTACTTAGAGTTTCTGTCATTAACGTTTCCTTCCTCAGTTGACAACATAAATGCGCTGCTGAGCAAGCCAGTTTGCAT
CTGTCAGGATCAATTTCCCATTATGCCAGTCATATTAATTACTAGTCAATTAGTTGATTTTTATTTTTGACATATACATG
TGAATGAAAGACCCCACCTGTAGGTTTGGCAAGCTAGCTTAAGTAACGCCATTTTGCAAGGCATGGAAAAATACATAACT
GAGAATAGAAAAGTTCAGATCAAGGTCAGGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCA
GTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCC
TGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCAGCCCTCAGCAGTTTCTAGAGAACCATCAGATGTT
TCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTATTTGAACTAACCAATCAGTTCGCTTCTCGCTTCTGTTCGC
GCGCTTATGCTCCCCGAGCTCAATAAAAGAGCCCACAACCCCTCACTCGGGGCGCCAGTCCTCCGATTGACTGAGTCGCC
CGGGTACCCGTGTATCCAATAAACCCTCTTGCAGTTGCATCCGACTTGTGGTCTCGCTGTTCCTTGGGAGGGTCTCCTCT
GAGTGATTGACTACCCGTCAGCGGGGGTCTTTCATTTGGGGGCTCGTCCGGGATCGGGAGACCCCTGCCCAGGGACCACC
GACCCACCACCGGGAGGTAAGCTGGCCAGCAACTTATCTGTGTCTGTCCGATTGTCTAGTGTCTATGACTGATTTTATGC
GCCTGCGTCGGTACTAGTTAGCTAACTAGCTCTGTATCTGGCGGACCCGTGGTGGAACTGACGAGTTCGGAACACCCGGC
CGCAACCCTGGGAGACGTCCCAGGGACTTCGGGGGCCGTTTTTGTGGCCCGACCTGAGTCCTAAAATCCCGATCGTTTAG
GACTCTTTGGTGCACCCCCCTTAGAGGAGGGATATGTGGTTCTGGTAGGAGACGAGAACCTAAAACAGTTCCCGCCTCCG
TCTGAATTTTTGCTTTCGGTTTGGGACCGAAGCCGCGCCGCGCGTCTTGTCTGCTGCAGCATCGTTCTGTGTTGTCTCTG
TCTGACTGTGTTTCTGTATTTGTCTGAAAATATGGGCCCGGGCTAGACTGTTACCACTCCCTTAAGTTTGACCTTAGGTC
ACTGGAAAGATGTCGAGCGGATCGCTCACAACCAGTCGGTAGATGTCAAGAAGAGACGTTGGGTTACCTTCTGCTCTGCA
GAATGGCCAACCTTTAACGTCGGATGGCCGCGAGACGGCACCTTTAACCGAGACCTCATCACCCAGGTTAAGATCAAGGT
CTTTTCACCTGGCCCGCATGGACACCCAGACCAGGTCCCCTACATCGTGACCTGGGAAGCCTTGGCTTTTGACCCCCCTC
CCTGGGTCAAGCCCTTTGTACACCCTAAGCCTCCGCCTCCTCTTCCTCCATCCGCCCCGTCTCTCCCCCTTGAACCTCCT
CGTTCGACCCCGCCTCGATCCTCCCTTTATCCAGCCCTCACTCCTTCTCTAGGCGCCCCCATATGGCCATATGAGATCTT
ATATGGGGCACCCCCGCCCCTTGTAAACTTCCCTGACCCTGACATGACAAGAGTTACTAACAGCCCCTCTCTCCAAGCTC
ACTTACAGGCTCTCTACTTAGTCCAGCACGAAGTCTGGAGACCTCTGGCGGCAGCCTACCAAGAACAACTGGACCGA

[0345] [서열번호 407]

[0346] 한 특정 비제한적 예에서, 상기 단리된 핵산 분자는 아래에 제공되는 서열번호 408에 개시된 서열을 갖는 핵산을 포함한다:

CCGGTGCCGCCACcatggaaaccgacaccctgctgctgtgggtgctgctgctgtgggtgccaggatccacaggatcttct
gagctgactcaggaccctgctgtgtctgtggccttgggacagacagtcaggatcacatgccaaggagacagcctcagaag
ctattatgcaagctggtaccagcagaagccaggacaggcccctgtacttgtcatctatggtaaaaacaaccggccctcag
ggatcccagaccgattctctggctccagctcaggaaacacagcttccttgaccatcactggggctcaggcggaagatgag
gctgactattactgtaactcccgggacagcagtggtaacccccctgtggtattcggcggagggaccaagctgaccgtcct
aggttctagaggtggtggtggtagcggcggcggcggctctggtggtggtggatccctcgagatggcccaggtgcagctgg
tggagtctgggggaggcctggtccaccctgggggctccctgagactctcctgtgcagcctctggattcaccttcagaagc
catagcatgaactgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtgggtctcatccattagtagtgatagtacttacac
atactacgcagactcagtgaagggccgattcaccatctccagagacaacgccaagaactcactgtatctgcaaatgaaca
gcctgagagccgaggacacggccgtatattactgtgcgcgctctggtggtcagtggaaatactacgattactggggtcaa
[0347] ggtactctggtgaccgtctcctcagaacaaaaactcatctcagaagaggatctggcggccgcacccaccacgacgccagc

gccgcgaccaccaaccccggcgcccacgatcgcgtcgcagcccctgtccctgcgcccagaggcgtgccggccagcggcgg
ggggcgcagtgcacacgaggggctggacttcgcctgtgatatctacatctgggcgcccctggccgggacttgtggggtc
cttctcctgtcactggttatcacccttactgcaacaaacggggcagaaagaagctcctgtatatattcaaacaaccatt
tatgagaccagtacaaactactcaagaggaagatggctgtagctgccgatttccagaagaagaagaaggaggatgtgaac
tgagagtgaagttcagcaggagcgcagaCGcccccgcgtaccagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatcta
ggacgaagagaggagtacgatgttttggacaagagacgtggccgggaccctgagatgggggaaagccgagaaggaagaa
ccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagattgggatgaaaggcgagc
gccggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaaggacacctacgacgcccttcacatg
caggccctgccccctcgctaacagccactcgaggatccggattagtccaatttgttaaagacaggatatcagtggtccag
gctctagttttgactcaacaatatcaccagctgaagcctatagagtacgagccatagataaaataaaagattttatttag
tctccagaaaaaggggggaatgaaagaccccacctgtaggtttggcaagctagcttaagtaacgccattttgcaaggcat
ggaaaaatacataactgagaatagagaagttcagatcaaggtcaggaacagatggaacagctgaatatgggccaaacagg
atatctgtggtaagcagttcctgccccggctcagggccaagaacagatggtccccagatgcggtccagccctcagcagtttctag
tgtggtaagcagttcctgccccggctcagggccaagaacagatggtccccagatgcggtccagccctcagcagtttctag
agaaccatcagatgtttccagggtgccccaaggacctgaaatgaccctgtgccttatttgaactaaccaatcagttcgct
tctcgcttctgttcgcgcgcttctgctcccgagctcaataaaagagcccacaacccctcactcggggcgccagtcctcc
gattgactgagtcgcccgggtacccgtgtatccaataaaccctcttgcagttgcatccgacttgtggtctcgctgttcct
tgggagggtctcctctgagtgattgactacccgtcagcgggggtctttcacacatgcagcatgtatcaaaattaatttgg
ttttttttcttaagtatttacattaaatggccatagtacttaaagttacattggcttccttgaaataaacatggagtatt
cagaatgtgtcataaatatttctaattttaagatagtatctccattggctttctacttttttcttttatttttttttgtcc
tctgtcttccatttgttgttgttgttgtttgtttgtttgttggttggttggttaatttttttttaaagatcctaca
ctatagttcaagctagactattagctactctgtaacccagggtgaccttgaagtcatgggtagcctgctgttttagcctt
cccacatctaagattacaggtatgagctatcatttttggtatattgattgattgattgattgatgtgtgtgtgtgtgatt
gtgtttgtgtgtgtgactgtgaaaatgtgtgtatgggtgtgtgtgaatgtgtgtatgtatgtgtgtgtgtgagtgtgtgt
gtgtgtgtgtgcatgtgtgtgtgtgactgtgtctatgtgtatgactgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt
gtgtgtgtgtgttgtgaaaaaatattctatggtagtgagagccaacgctccggctcaggtgtcaggttggtttttgag
acagagtctttcacttagcttggAATTCACTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCCTGGCGTTACCCAA
CTTAATCGCCTTGCAGCACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACA
GTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTCACACCGCATAT
GGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCC
TGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTC
ACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGATGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAATAATG
GTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAA
TATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATT
TCCGTGTCGCCCTTATTCCCTTTTTTGCGGCATTTTGCCTTCCTGTTTTTGCTCACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAA
GATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCG
CCCCGAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTATTGACGCCGGGC
AAGAGCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACG
GATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAAC
GATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGGATCATGTAACTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGG
AGCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAACTATTA
ACTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCT
GCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAG
CACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAAT
AGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGAT
TGATTTAAAACTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAAC
GTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTA
ATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCC
GAAGGTAACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGA
ACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTT
[0348] ACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAG

CTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCATTGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAA
AGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTAT
CTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATG
GAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTAT
CCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGC
GAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCATTAATGCAG
CTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCAC
CCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTTCACACAGGAAACAGC
TATGACCATGATTACGCCAAGCTTTGCTCTTAGGAGTTTCCTAATACATCCCAAACTCAAATATATAAAGCATTTGACTT
GTTCTATGCCCTAGGGGGCGGGGGGAAGCTAAGCCAGCTTTTTTTAACATTTAAAATGTTAATTCCATTTTAAATGCACA
GATGTTTTTATTTCATAAGGGTTTCAATGTGCATGAATGCTGCAATATTCCTGTTACCAAAGCTAGTATAAATAAAAATA
GATAAACGTGGAAATTACTTAGAGTTTCTGTCATTAACGTTTCCTTCCTCAGTTGACAACATAAATGCGCTGCTGAGCAA
GCCAGTTTGCATCTGTCAGGATCAATTTCCCATTATGCCAGTCATATTAATTACTAGTCAATTAGTTGATTTTTATTTTT
GACATATACATGTGAATGAAAGACCCCACCTGTAGGTTTGGCAAGCTAGCTTAAGTAACGCCATTTTGCAAGGCATGGAA
AAATACATAACTGAGAATAGAAAAGTTCAGATCAAGGTCAGGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATAT
CTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGAACAGCTGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTG
GTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCAGCCCTCAGCAGTTTCTAGAGAA
CCATCAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTATTTGAACTAACCAATCAGTTCGCTTCTC
GCTTCTGTTCGCGCGCTTATGCTCCCCGAGCTCAATAAAAGAGCCCACAACCCCTCACTCGGGGCGCCAGTCCTCCGATT
GACTGAGTCGCCCGGGTACCCGTGTATCCAATAAACCCTCTTGCAGTTGCATCCGACTTGTGGTCTCGCTGTTCCTTGGG
AGGGTCTCCTCTGAGTGATTGACTACCCGTCAGCGGGGGTCTTTCATTTGGGGGCTCGTCCGGGATCGGGAGACCCCTGC
CCAGGGACCACCGACCCACCACCGGGAGGTAAGCTGGCCAGCAACTTATCTGTGTCTGTCCGATTGTCTAGTGTCTATGA
CTGATTTTATGCGCCTGCGTCGGTACTAGTTAGCTAACTAGCTCTGTATCTGGCGGACCCGTGGTGGAACTGACGAGTTC
GGAACACCCGGCCGCAACCCTGGGAGACGTCCCAGGGACTTCGGGGGCCGTTTTTGTGGCCCGACCTGAGTCCTAAAATC
CCGATCGTTTAGGACTCTTTGGTGCACCCCCCTTAGAGGAGGGATATGTGGTTCTGGTAGGAGACGAGAACCTAAAACAG
TTCCCGCCTCCGTCTGAATTTTTGCTTTCGGTTTGGGACCGAAGCCGCGCCGCGCGTCTTGTCTGCTGCAGCATCGTTCT
GTGTTGTCTCTGTCTGACTGTGTTTCTGTATTTGTCTGAAAATATGGGCCCGGGCTAGACTGTTACCACTCCCTTAAGTT
TGACCTTAGGTCACTGGAAAGATGTCGAGCGGATCGCTCACAACCAGTCGGTAGATGTCAAGAAGAGACGTTGGGTTACC
TTCTGCTCTGCAGAATGGCCAACCTTTAACGTCGGATGGCCGCGAGACGGCACCTTTAACCGAGACCTCATCACCCAGGT
TAAGATCAAGGTCTTTTCACCTGGCCCGCATGGACACCCAGACCAGGTCCCCTACATCGTGACCTGGGAAGCCTTGGCTT
TTGACCCCCCTCCCTGGGTCAAGCCCTTTGTACACCCTAAGCCTCCGCCTCCTCTTCCTCCATCCGCCCCGTCTCTCCCC
CTTGAACCTCCTCGTTCGACCCCGCCTCGATCCTCCCTTTATCCAGCCCTCACTCCTTCTCTAGGCGCCCCCATATGGCC
ATATGAGATCTTATATGGGGCACCCCCGCCCCTTGTAAACTTCCCTGACCCTGACATGACAAGAGTTACTAACAGCCCCT
CTCTCCAAGCTCACTTACAGGCTCTCTACTTAGTCCAGCACGAAGTCTGGAGACCTCTGGCGGCAGCCTACCAAGAACAA

[0349] CTGGACCGA [서열번호 408]

[0350] 서열번호 406의 뉴클레오티드 서열을 갖는 단리된 핵산 분자는 서열번호 53에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 서열번호 54에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이에 위치하는 서열번호 98의 아미노산 서열을 갖는 링커를 포함하는 인간 scFv, CD28 폴리펩티드를 포함하는 막통과 도메인 및 서열번호 272의 아미노산 52 내지 163을 포함하는 CD3ζ 폴리펩티드 및 CD28 폴리펩티드를 포함하는 공-자극성 신호전달 영역을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는 GPRC5D-표적화 CAR(GRPC5D 28z CAR1로 표기됨)을 암호화하며, 상기 막통과 도메인 및 공-자극성 신호전달 영역을 포함하는 CD28 영역은 서열번호 270의 아미노산 114 내지 220을 포함한다.

[0351] 서열번호 397의 뉴클레오티드 서열을 갖는 단리된 핵산 분자는 서열번호 57에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 서열번호 58에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이에 위치하는 서열번호 98의 아미노산 서열을 갖는 링커를 포함하는 인간 scFv, CD28 폴리펩티드를 포함하는 막통과 도메인 및 서열번호 272의 아미노산 52 내지 163을 포함하는 CD3ζ 폴리펩티드 및 CD28 폴리펩티드를 포함하는 공-자극성 신호전달 영역을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는 GPRC5D-표적화 CAR(GRPC5D 28z CAR2로 표기됨)을 암호화하며, 상기 막통과 도메인 및 공-자극성 신호전달 영역을 포함하는 CD28 영역은 서열번호 270의 아미노산 114 내지 220을 포함한다.

[0352] 서열번호 398의 뉴클레오티드 서열을 갖는 단리된 핵산 분자는 서열번호 61에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 서열번호 62에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이에 위치하는 서열번호 98의 아미노산 서열을 갖는 링커를 포함하는 인간 scFv, CD28 폴리펩티드를 포함하는 막통과 도메인 및 서열번호 272의 아미노산 52 내지 163을 포함하는 CD3ζ 폴리펩티드 및 CD28 폴리펩티드를 포함하는 공-자극성 신호전달 영역을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는 GPRC5D-표적화 CAR(GRPC5D 28z CAR5로 표기됨)을 암호화하며, 상기 막통과 도메인 및 공-자극성 신호전달 영역을 포함하는 CD28 영역은 서열번호 270의 아미노산 114 내지 220을 포함한다.

[0353] 서열번호 399의 뉴클레오티드 서열을 갖는 단리된 핵산 분자는 서열번호 65에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 서열번호 66에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 상기 중

쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이에 위치하는 서열번호 98의 아미노산 서열을 갖는 링커를 포함하는 인간 scFv, CD28 폴리펩티드를 포함하는 막통과 도메인 및 서열번호 272의 아미노산 52 내지 163을 포함하는 CD3ζ 폴리펩티드 및 CD28 폴리펩티드를 포함하는 공-자극성 신호전달 영역을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는 GPRC5D-표적화 CAR(GRPC5D 28z CAR8로 표기됨)을 암호화하며, 상기 막통과 도메인 및 공-자극성 신호전달 영역을 포함하는 CD28 영역은 서열번호 270의 아미노산 114 내지 220을 포함한다.

[0354] 서열번호 400의 뉴클레오티드 서열을 갖는 단리된 핵산 분자는 서열번호 69에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 서열번호 70에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이에 위치하는 서열번호 98의 아미노산 서열을 갖는 링커를 포함하는 인간 scFv, CD28 폴리펩티드를 포함하는 막통과 도메인 및 서열번호 272의 아미노산 52 내지 163을 포함하는 CD3ζ 폴리펩티드 및 CD28 폴리펩티드를 포함하는 공-자극성 신호전달 영역을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는 GPRC5D-표적화 CAR(GRPC5D 28z CAR18로 표기됨)을 암호화하며, 상기 막통과 도메인 및 공-자극성 신호전달 영역을 포함하는 CD28 영역은 서열번호 270의 아미노산 114 내지 220을 포함한다.

[0355] 서열번호 401의 뉴클레오티드 서열을 갖는 단리된 핵산 분자는 서열번호 53에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 서열번호 54에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이에 위치하는 서열번호 98의 아미노산 서열을 갖는 링커를 포함하는 인간 scFv, 서열번호 404의 137 내지 207을 갖는 CD8 폴리펩티드를 포함하는 막통과 도메인 및 서열번호 272의 아미노산 52 내지 163을 포함하는 CD3ζ 폴리펩티드 및 서열번호 274의 아미노산 214-255를 갖는 4-1BB 폴리펩티드를 포함하는 공-자극성 신호전달 영역을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는 GPRC5D-표적화 CAR(GRPC5D BBz CAR1)을 암호화한다. 서열번호 401의 뉴클레오티드 6-856은 상기 인간 scFv를 암호화한다. 서열번호 401의 뉴클레오티드 서열 864-1076은 상기 막통과 도메인 내에 포함되는 CD8 폴리펩티드를 암호화한다. 서열번호 401의 뉴클레오티드 서열 1077-1202는 상기 세포내 도메인 내에 포함되는 4-1BB 폴리펩티드를 암호화한다. 서열번호 401의 뉴클레오티드 서열 1203-1541은 상기 세포내 도메인 내에 포함되는 CD3ζ 폴리펩티드를 암호화한다. 서열번호 401의 다른 부분들은 표 34에 나타나 있다.

표 34

부분	서열번호 401의 뉴클레오티드 서열 위치	뉴클레오티드의 수
LTR	1821..2290	470
M13 fwd	2989..3005	17
AmpR 프로모터	3480..3584	105
AmpR	3585..4445	861
ori	4616..5204	589
CAP 결합 부위	5492..5513	22
lac 프로모터	5528..5558	31
lac 오퍼레이터	5566..5582	17
M13 rev	5590..5606	17
LTR	6015..6608	594
MMLV Psi	6671..7028	358
gag (절단됨)	7093..7509	417

[0356]

[0357] 서열번호 407의 뉴클레오티드 서열을 갖는 단리된 핵산 분자는 서열번호 57에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 서열번호 58에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이에 위치하는 서열번호 98의 아미노산 서열을 갖는 링커를 포함하는 인간 scFv, 서열번호 404의 137 내지 207을 갖는 CD8 폴리펩티드를 포함하는 막통과 도메인 및 서열번호 272의 아미노산 52 내지 163을 포함하는 CD3ζ 폴리펩티드 및 서열번호 274의 아미노산 214-255를 갖는 4-1BB 폴리펩티드를 포함하는 공-자극성 신호전달 영역을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는 GPRC5D-표적화 CAR(GRPC5D BBz CAR2)을 암호화한다. 서열번호 402의 뉴클레오티드 5-855는 상기 인간 scFv를 암호화한다. 서열번호 407의 뉴클레오티드 15-812는 상기 인간 scFv를 암호화한다. 서열번호 407의 뉴클레오티드 서열 852-1064는 상기 막통과 도메인 내에 포함되는 CD8 폴리펩티드를 암호화한다. 서열번호 407의 뉴클레오티드 서열 1065-1190은 상기 세포내 도메인 내에 포함되는 4-1BB 폴리펩티드를 암호화한다. 서열번호 407의 뉴클레오티드 서열 1191-1529는 상기 세포내 도메인 내에 포함되는 CD3ζ 폴리펩티드를 암호화한다. 서열번호 407의 다른 부분들은 표 41에 나

타나 있다.

표 41

부분	서열번호 407의 뉴클레오티드 서열 위치	뉴클레오티드의 수
Myc	813..842	30
LTR	1809..2278	470
M13 fwd	2977..2993	17
AmpR 프로모터	3468..3572	105
AmpR	3573..4433	861
ori	4604..5192	589
CAP 결합 부위	5480..5501	22
lac 프로모터	5516..5546	31
lac 오퍼레이터	5554..5570	17
M13 rev	5578..5594	17
LTR	6003..6596	594
MMLV Psi	6659..7016	358
gag (절단됨)	7081..7497	417

[0358]

[0359] 서열번호 402의 뉴클레오티드 서열을 갖는 단리된 핵산 분자는 서열번호 61에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 서열번호 62에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이에 위치하는 서열번호 98의 아미노산 서열을 갖는 링커를 포함하는 인간 scFv, 서열번호 404의 137 내지 207을 갖는 CD8 폴리펩티드를 포함하는 막통과 도메인 및 서열번호 272의 아미노산 52 내지 163을 포함하는 CD3ζ 폴리펩티드 및 서열번호 274의 아미노산 214-255를 갖는 4-1BB 폴리펩티드를 포함하는 공-자극성 신호전달 영역을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는 GPRC5D-표적화 CAR(GRPC5D BBz CAR5)을 암호화한다. 서열번호 402의 뉴클레오티드 5-855는 상기 인간 scFv를 암호화한다. 서열번호 402의 뉴클레오티드 서열 863-1075는 상기 막통과 도메인 내에 포함되는 CD8 폴리펩티드를 암호화한다. 서열번호 402의 뉴클레오티드 서열 1076-1201은 상기 세포내 도메인 내에 포함되는 4-1BB 폴리펩티드를 암호화한다. 서열번호 402의 뉴클레오티드 서열 1202-1540은 상기 세포내 도메인 내에 포함되는 CD3ζ 폴리펩티드를 암호화한다. 서열번호 402의 다른 부분들은 표 35에 나타나 있다.

표 35

부분	서열번호 402의 뉴클레오티드 서열 위치	뉴클레오티드의 수
LTR	1820..2289	470
M13 fwd	2988..3004	17
AmpR 프로모터	3479..3583	105
AmpR	3584..4444	861
ori	4615..5203	589
CAP 결합 부위	5491..5512	22
lac 프로모터	5527..5557	31
lac 오퍼레이터	5565..5581	17
M13 rev	5589..5605	17
LTR	6014..6607	594
MMLV Psi	6670..7027	358
gag (절단됨)	7092..7508	417

[0360]

[0361] 서열번호 408의 뉴클레오티드 서열을 갖는 단리된 핵산 분자는 서열번호 65에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 서열번호 66에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이에 위치하는 서열번호 98의 아미노산 서열을 갖는 링커를 포함하는 인간 scFv, 서열번호 404의 137 내지 207을 갖는 CD8 폴리펩티드를 포함하는 막통과 도메인 및 서열번호 272의 아미노산 52 내지 163을 포함하는 CD3ζ 폴리펩티드 및 서열번호 274의 아미노산 214-255를 갖는 4-1BB 폴리펩티드를 포함하는 공-자극성 신호전달 영역을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는 GPRC5D-표적화 CAR(GRPC5D BBz

CAR8)을 암호화한다. 서열번호 408의 뉴클레오티드 15-824는 상기 인간 scFv를 암호화한다. 서열번호 408의 뉴클레오티드 서열 864-1076은 상기 막통과 도메인 내에 포함되는 CD8 폴리펩티드를 암호화한다. 서열번호 408의 뉴클레오티드 서열 1077-1202는 상기 세포내 도메인 내에 포함되는 4-1BB 폴리펩티드를 암호화한다. 서열번호 408의 뉴클레오티드 서열 1203-1541은 상기 세포내 도메인 내에 포함되는 CD3ζ 폴리펩티드를 암호화한다. 서열번호 408의 다른 부분들은 표 42에 나타나 있다.

표 42

부분	서열번호 408의 뉴클레오티드 서열 위치	뉴클레오티드의 수
Myc	825..854	30
LTR	1821..2290	470
M13 fwd	2989..3005	17
AmpR 프로모터	3480..3584	105
AmpR	3585..4445	861
ori	4616..5204	589
CAP 결합 부위	5492..5513	22
lac 프로모터	5528..5558	31
lac 오퍼레이터	5566..5582	17
M13 rev	5590..5606	17
LTR	6015..6608	594
MMLV Psi	6671..7028	358
gag (절단됨)	7093..7509	417

[0362]

[0363] 서열번호 403의 뉴클레오티드 서열을 갖는 단리된 핵산 분자는 서열번호 69에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 중쇄 가변 영역, 서열번호 70에 개시된 서열을 갖는 아미노산을 포함하는 경쇄 가변 영역 및 상기 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역 사이에 위치하는 서열번호 98의 아미노산 서열을 갖는 링커를 포함하는 인간 scFv, 서열번호 404의 137 내지 207을 갖는 CD8 폴리펩티드를 포함하는 막통과 도메인 및 서열번호 272의 아미노산 52 내지 163을 포함하는 CD3ζ 폴리펩티드 및 서열번호 274의 아미노산 214-255를 갖는 4-1BB 폴리펩티드를 포함하는 공-자극성 신호전달 영역을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는 GPRC5D-표적화 CAR(GRPC5D BBz CAR18)을 암호화한다. 서열번호 403의 뉴클레오티드 6-856은 상기 인간 scFv를 암호화한다. 서열번호 403의 뉴클레오티드 서열 864-1076은 상기 막통과 도메인 내에 포함되는 CD8 폴리펩티드를 암호화한다. 서열번호 403의 뉴클레오티드 서열 1077-1202는 상기 세포내 도메인 내에 포함되는 4-1BB 폴리펩티드를 암호화한다. 서열번호 403의 뉴클레오티드 서열 1203-1541은 상기 세포내 도메인 내에 포함되는 CD3ζ 폴리펩티드를 암호화한다. 서열번호 403의 다른 부분들은 표 36에 나타나 있다.

표 36

부분	서열번호 403의 뉴클레오티드 서열 위치	뉴클레오티드의 수
LTR	1821..2290	470
M13 fwd	2989..3005	17
AmpR 프로모터	3480..3584	105
AmpR	3585..4445	861
ori	4616..5204	589
CAP 결합 부위	5492..5513	22
lac 프로모터	5528..5558	31
lac 오퍼레이터	566..5582	17
M13 rev	5590..5606	17
LTR	6015..6608	594
MMLV Psi	6671..7028	358
gag (절단됨)	7093..7509	417

[0364]

[0365] 어떤 구현예에서, 상기 단리된 핵산 분자는 G-단백질 커플화 수용체(예컨대, GPRC5D)를 표적화하는 본 개시된 CAR의 기능성 부분을 암호화한다. 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "기능성 부분"은 G-단백질 커플화 수

용체(예컨대, GPRC5D)를 표적화하는 본 개시된 CAR의 임의의 일부, 부분 또는 절편을 나타내며, 상기 일부, 부분 또는 절편은 G-단백질 커플화 수용체(예컨대, GPRC5D)를 표적화하는 CAR(모체(parent) CAR)의 생물학적 활성을 유지한다. 예를 들면, 기능적 부분은 모체 CAR과 유사하거나, 동일하거나, 심지어 더 높은 정도로 표적 세포를 인식하고, 질환, 예컨대, 다발성 골수종을 치료하는 능력을 유지하는 G-단백질 커플화 수용체(예컨대, GPRC5D)를 표적화하는 본 개시된 CAR의 일부, 부분 또는 절편을 포괄한다. 어떤 구현예에서, G-단백질 커플화 수용체(예컨대, GPRC5D)를 표적화하는 본 개시된 CAR의 기능적 부분을 암호화하는 단리된 핵산 분자는, 예컨대 모체 CAR의 약 10%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 및 95% 또는 그 이상의 단백질을 암호화할 수 있다.

[0366] ***Ⅲ. 면역반응성 세포***

[0367] 본 개시된 주제는 세포외 항원-결합 도메인, 막통과 도메인 및 세포내 도메인을 포함하는 CAR을 발현하는 면역반응성 세포를 제공하며, 상기 세포외 항원-결합 도메인은 전술한 것과 같은 G-단백질 커플화 수용체(예컨대, GPRC5D)에 특이적으로 결합한다. 상기 면역반응성 세포는 상기 세포가 상기 CAR을 발현하도록 본 개시된 CAR로 형질도입될 수 있다. 본 개시된 주제는 또한 종양, 예컨대, 다발성 골수종(MM)의 치료를 위해 이러한 세포를 이용하는 방법을 제공한다. 본 개시된 주제의 면역반응성 세포는 림프구 계통의 세포일 수 있다. B, T 및 자연 살해(NK) 세포를 포함하는 상기 림프구 계통은 항체의 생산, 세포 면역 시스템의 조절, 혈액 내 외래 제제의 검출, 숙주에 외래인 세포의 검출 등을 위해 제공된다. 상기 림프구 계통의 면역반응성 세포의 비제한적 예는 T 세포, 자연 살해(NK) 세포, 세포독성 T 림프구(CTL), 조절성 T 세포, 배아 줄기 세포 및 다능성 줄기 세포(예컨대, 이로부터 림프구 세포가 분화될 수 있는 세포)를 포함한다. T 세포는 흉선에서 성숙되고 세포-매개성 면역을 주로 담당하는 림프구일 수 있다. T 세포는 적응성 면역 시스템에 관여된다. 본 개시된 주제의 T 세포는 T 헬퍼 세포, 세포독성 T 세포, 메모리 T 세포(중심 메모리 T 세포, 줄기-세포-유사 메모리 T 세포(또는 줄기-유사 메모리 T 세포), 및 2가지 타입의 이펙터 또는 메모리 T 세포: 예컨대, T_{EM} 세포 및 T_{EMRA} 세포를 포함함), 조절성 T 세포(저해성 T 세포로도 알려짐), 자연 살해 T 세포, 점막 연관성 불변(invariant) T 세포, 및 γδ T 세포를 비제한적으로 포함하는 임의의 형태의 T 세포일 수 있다. 어떤 구현예에서, 상기 CAR-발현 T 세포는 Foxp3을 발현하여 T 조절성 표현형을 달성 및 유지한다. 자연 살해(NK)세포는 세포-매개성 면역의 일부이고 선천성 면역 반응 동안에 작용하는 림프구일 수 있다. NK 세포는 표적 세포에 대한 세포독성 효과를 수행하기 위해 사전 활성화를 필요로 하지 않는다. 세포독성 T 세포(CTL 또는 킬러 T 세포)는 감염된 체세포 또는 종양 세포의 죽음을 유도할 수 있는 T 림프구의 서브세트이다.

[0368] 본 개시된 주제의 면역반응성 세포는 다발성 골수종의 치료를 위해 G-단백질 커플화 수용체(예컨대, GPRC5D)에 특이적으로 결합하는 세포외 항원-결합 도메인(예컨대, scFV, 선택적으로 가교결합되는 Fab 또는 $F(ab)_2$)을 발현할 수 있다. 이러한 면역반응성 세포는 다발성 골수종의 치료를 위해 이를 필요로 하는 대상체(예컨대, 인간 대상체)에 투여될 수 있다. 어떤 구현예에서, 상기 면역반응성 세포는 T 세포이다. 상기 T 세포는 $CD4^+$ T 세포 또는 $CD8^+$ T 세포일 수 있다. 어떤 구현예에서, 상기 T 세포는 $CD4^+$ T 세포이다. 어떤 구현예에서, 상기 T 세포는 $CD8^+$ T 세포이다.

[0369] 본 개시된 면역반응성 세포는 적어도 하나의 공-자극성 리간드로 추가로 형질도입되어서, 상기 면역반응성 세포는 상기 G-단백질 커플화 수용체(예컨대, GPRC5D)를 표적화하는 CAR 및 상기 적어도 하나의 공-자극성 리간드를 공-발현하거나 이를 공-발현하도록 유도될 수 있다. G-단백질 커플화 수용체(예컨대, GPRC5D)를 표적화하는 CAR 및 적어도 하나의 공-자극성 리간드 사이의 상호작용은 면역반응성 세포(예컨대, T 세포)의 전체 활성화를 위해 중요한 비-항원-특이적 신호를 제공한다. 공-자극성 리간드는 종양 괴사 인자(TNF) 수퍼패밀리 및 면역글로불린(Ig) 수퍼패밀리 리간드의 멤버들을 비제한적으로 포함한다. TNF는 전신 염증에 관여하는 사이토카인이고, 급성기 반응을 자극한다. 그 일차적인 역할은 면역 세포의 조절에 있다. TNF 수퍼패밀리의 멤버들은 많은 공통 특징들을 공유한다. 다수의 TNF 수퍼패밀리 멤버는 짧은 세포질 세그먼트 및 상대적으로 긴 세포외 영역을 함유하는 타입 Ⅱ 막통과 단백질(세포외 C-말단)로서 합성된다. TNF 수퍼패밀리 멤버는 신경 성장 인자(NGF), CD40L(CD40LG)/CD154, CD137L/4-1BBL, TNF-α, CD134L/OX40L/CD252, CD27L/CD70, Fas 리간드(FasL), CD30L/CD153, 종양 괴사 인자 베타(TNFβ)/림포톡신-알파(LTα), 림포톡신-베타(LTβ), CD257/B 세포-활성화 인자(BAFF)/Blys/THANK/Tall-1, 글루코코르티코이드-유도성 TNF 수용체 리간드(GITRL) 및 TNF-연관 아폽토시스-유도성 리간드(TRAIL), LIGHT(TNFSF14)를 비제한적으로 포함한다. 상기 이뮤노글로불린(Ig) 수퍼패밀리는 세포의 인식, 결합 또는 부착 공정에 관여하는 세포 표면 및 가용성 단백질의 큰 그룹이다. 상기 단백질은 면역글로불린과 구조적 특징을 공유한다 - 이들은 면역글로불린 도메인(접힘)을 갖고 있다. 면역글로불린 수퍼패밀

리 리간드는 모두 CD28에 대한 리간드인 CD80 및 CD86, PD-1에 대한 리간드인 PD-L1/(B7-H1)을 비제한적으로 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 적어도 하나의 공-자극성 리간드는 4-1BBL, CD80, CD86, CD70, OX40L, CD48, TNFRSF14, PD-L1 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 어떤 구현예에서, 상기 면역반응성 세포는 4-1BBL인 하나의 공-자극성 리간드로 형질도입된다. 어떤 구현예에서, 상기 면역반응성 세포는 4-1BBL 및 CD80인 두 개의 공-자극성 리간드로 형질도입된다. 적어도 하나의 공-자극성 리간드로 형질도입된 CAR은 그 전체가 인용에 의해 포함되는 미국 특허 제8,389,282호에 개시되어 있다.

[0370] 또한, 본 개시된 면역반응성 세포는 적어도 하나의 사이토카인으로 추가로 형질도입되어서, 상기 면역반응성 세포는 상기 G-단백질 커플화 수용체(예컨대, GPRC5D)를 표적화하는 CAR을 발현할 뿐만 아니라 상기 적어도 하나의 사이토칸인을 분비할 수 있다. 어떤 구현예에서, 상기 적어도 하나의 사이토카인은 IL-2, IL-3, IL-6, IL-7, IL-11, IL-12, IL-15, IL-17 및 IL-21로 이루어진 군으로부터 선택된다. 어떤 구현예에서, 상기 사이토카인은 IL-12이다.

[0371] 상기 G-단백질 커플화 수용체(예컨대, GPRC5D)-특이적 또는 -표적화 인간 림프구는 말초 공여자 림프구, 예컨대 [Sadelain, M., et al. 2003 Nat Rev Cancer 3:35-45](CAR을 발현하기 위해 유전적으로 변형된 말초 공여자 림프구를 개시함), [Morgan, R.A., et al. 2006 Science 314:126-129](α 및 β 헤테로다이머를 포함하는 전장 종양 항원-인식 T 세포 수용체 복합체를 발현하기 위해 유전적으로 변형된 말초 공여자 림프구를 개시함), [Panelli, M.C., et al. 2000 J Immunol 164:495-504]; [Panelli, M.C., et al. 2000 J Immunol 164:4382-4392](종양 생검에서 종양 침입 림프구(TIL)로부터 유래되는 림프구 배양물을 개시함) 및 [Dupont, J., et al. 2005 Cancer Res 65:5417-5427]; [Papanicolaou, G.A., et al. 2003 Blood 102:2498-2505](인공 항원-제공 세포(AAPC) 또는 펄스와 수지상 세포를 도입하는 시험관내-확장 항원-특이적 말초 혈액 백혈구를 선택적으로 개시함)에 개시된 것들에서 사용될 수 있다. 상기 면역반응성 세포(예컨대, T 세포)는 자가성, 비-자가성(예컨대, 동종이계)이거나, 조작된 전구 또는 줄기 세포로부터 시험관내에서 유래될 수 있다.

[0372] 어떤 구현예에서, 본 개시된 면역반응성 세포(예컨대, T 세포)는 G-단백질 커플화 수용체(예컨대, GPRC5D)를 표적화하는 본 개시된 CAR의 약 1 내지 약 4, 약 2 내지 약 4, 약 3 내지 약 4, 약 1 내지 약 2, 약 1 내지 약 3 또는 약 2 내지 약 3 벡터 카피 수/세포를 발현한다.

[0373] CTL의 비정제된 공급원은 골수, 태아, 신생아 또는 성인 또는 다른 조혈 세포 공급원, 예컨대 태아 간, 말초 혈액 또는 제대혈과 같은 본 기술분야에 알려진 임의의 것일 수 있다. 다양한 기술이 세포를 분리하기 위해 도입될 수 있다. 예를 들면, 음성 선택 방법이 처음에 비-CTL을 제거할 수 있다. 모노클론 항체는 양성 및 음성 선택 모두의 경우에 특정 세포 계통 및/또는 분화 상태와 연관된 마커를 확인하기 위해 특히 유용하다.

[0374] 많은 비율의 최종적으로 분화된 세포는 처음에 상대적으로 대충 분리함으로써 제거될 수 있다. 예를 들면, 자성 비드 분리가 처음에 많은 수의 무관한 세포를 제고하기 위해 사용될 수 있다. 바람직하게는, 적어도 약 80%, 대개 적어도 70%의 총 조혈 세포가 세포 단리 이전에 제거될 것이다.

[0375] 분리 절차는 밀도 구배 원심분리; 리셋팅; 세포 밀도를 변형하는 입자와의 커플링; 항체-코팅된 자성 입자와의 자성 분리; 친화성 크로마토그래피; 보체 및 사이토톡신을 비제한적으로 포함하는 mAb와 결합되거나 접목되어 사용되는 세포독성제; 및 플레이트, 칩과 같은 고형 매트릭스에 부착된 항체와의 패닝(panning), 일루트리에이션(elutriation) 또는 임의의 다른 편리한 기술을 비제한적으로 포함한다.

[0376] 분리 및 분석용 기술은 복수의 컬러 채널, 낮은 각 및 둔한 광 산란 검출 채널, 임피던스(impedance) 채널과 같은 다양한 정도의 소피스티케이션(sophistication)을 갖는 유세포 분석을 비제한적으로 포함한다.

[0377] 상기 세포는 프로피디움 아이오다이드(PI)와 같은 죽은 세포와 연관된 염료를 도입함으로써 죽은 세포에 대해 선택될 수 있다. 바람직하게는, 상기 세포는 2% 송아지 태아 혈청(FCS) 또는 0.2% 소 혈청 알부민(BSA) 또는 임의의 다른 적합한, 바람직하게는 멸균의 등장 배지를 포함하는 배지 내에 수집된다.

[0378] ***Ⅳ. 벡터***

[0379] 면역반응성 세포(예컨대, T 세포, CTL 세포, NK 세포)의 유전적 변형은 실질적으로 균일한 세포 조성물을 재조합 DNA 또는 RNA 구조체로 형질도입함으로써 달성될 수 있다. 상기 벡터는 상기 DNA 또는 RNA 구조체를 숙주 세포 게놈 내로 도입하기 위해 채용되는 레트로바이러스 벡터(예컨대, 감마 레트로바이러스)일 수 있다. 예를 들면, G-단백질 커플화 수용체(예컨대, GPRC5D)-특이적 CAR을 암호화하는 폴리뉴클레오티드는 레트로바이러스 벡터 내로 클로닝될 수 있고, 발현은 그 내인성 프로모터, 상기 레트로바이러스 긴 말단 반복물, 또는 대안적

내부 프로모터로부터 구동될 수 있다.

[0380] 비-바이러스 벡터 또는 RNA도 역시 사용될 수 있다. 무작위 염색체 통합(integration) 또는 표적화 통합(예컨대, 뉴클레아제, 전사 활성자-유사 이펙터 뉴클레아제(TALEN), 징크-핑거 뉴클레아제(ZFN)를 이용함), 및/또는 클러스터화된 규칙적으로 이격된 짧은 팔린드롬성 반복물(CRISPR), 또는 트랜스유전자 발현(예컨대, 자연형 또는 화학적으로 변형된 RNA를 이용함)이 사용될 수 있다.

[0381] G-단백질 커플화 수용체(예컨대, GPRC5D)-특이적 CAR 발현 세포를 제공하기 위한 세포의 처음의 유전적 변형을 위하여, 레트로바이러스 벡터가 형질도입을 위해 일반적으로 도입되지만, 임의의 다른 적합한 바이러스 벡터 또는 비-바이러스 운반 시스템이 사용될 수 있다. 적어도 2개의 공-자극성 리간드를 포함하는 항원 제공 복합체를 포함하는 세포를 제공하기 위한 세포의 후속 유전적 변형을 위하여, 레트로바이러스 유전자 전달(형질도입)이 마찬가지로 효과적인 것으로 판명된다. 레트로바이러스 벡터 및 적절한 패키징 라인의 조합이 또한 적합하며, 이때 캡시드 단백질은 인간 세포의 감염을 위해 기능을 할 것이다. PA12(Miller, et al. (1985) Mol. Cell. Biol. 5:431-437); PA317(Miller, et al. (1986) Mol. Cell. Biol. 6:2895-2902); 및 CRIP(Danos, et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:6460-6464)를 비제한적으로 포함하는 다양한 암포트로픽(amphotropic) 바이러스-생성 세포주가 알려져 있다. 비-암포트로픽 입자, 예컨대, VSVG, RD114 또는 GALV 외피로 위형화된(pseudotyped) 입자 및 본 기술분야에 알려진 임의의 다른 임자도 역시 적합하다.

[0382] 형질도입의 가능한 방법은 또한, 예컨대, [Bregni, et al. (1992) Blood 80:1418-1422]의 방법에 의해 세포를 프로듀서 세포와 직접 공-배양하거나, 예컨대, [Xu, et al. (1994) Exp. Hemat. 22:223-230; 및 Hughes, et al. (1992) J. Clin. Invest. 89:1817]의 방법에 의해 적절한 성장 인자 및 다가양이온의 존재 또는 부재시 바이러스 상등액과 단독으로 또는 농축된 벡터 스톡과 배양하는 것을 포함한다.

[0383] 바이러스 벡터의 형질도입은 면역반응성 세포 내에 공-자극성 리간드(예컨대, 4-1BBL 및 IL-12)를 발현하기 위해 사용될 수 있다. 바람직하게는, 선택된 벡터는 높은 감염 효율 및 안정한 통합 및 발현을 나타낸다(예컨대, [Cayouette et al., Human Gene Therapy 8:423-430, 1997]; [Kido et al., Current Eye Research 15:833-844, 1996]; [Bloomer et al., Journal of Virology 71:6641-6649, 1997]; [Naldini et al., Science 272:263 267, 1996]; 및 [Miyoshi et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 94:10319, 1997] 참조). 사용될 수 있는 다른 바이러스 벡터는, 예를 들면, 아데노바이러스, 렌티바이러스 및 아데노-연관 바이러스 벡터, 백시니아 바이러스, 소 파필로마 바이러스, 또는 엡스테인-바(Epstein-Barr) 바이러스와 같은 헤르페스 바이러스(또한, 예를 들면, [Miller, Human Gene Therapy 15-14, 1990]; [Friedman, Science 244:1275-1281, 1989]; [Eglitis et al., BioTechniques 6:608-614, 1988]; [Tolstoshev et al., Current Opinion in Biotechnology 1:55-61, 1990]; [Sharp, The Lancet 337:1277-1278, 1991]; [Cornetta et al., Nucleic Acid Research and Molecular Biology 36:311-322, 1987]; [Anderson, Science 226:401-409, 1984]; [Moen, Blood Cells 17:407-416, 1991]; [Miller et al., Biotechnology 7:980-990, 1989]; [Le Gal La Salle et al., Science 259:988-990, 1993]; 및 [Johnson, Chest 107:77S- 83S, 1995]의 벡터 참조)를 포함한다. 레트로바이러스 벡터가 특히 잘 개발되었고, 임상적 세팅에서 사용되고 있다(Rosenberg et al., N. Engl. J. Med 323:370, 1990; Anderson et al., U.S. Pat. No. 5,399,346).

[0384] 어떤 비제한적 구현예에서, 본 개시된 G-단백질 커플화 수용체(예컨대, GPRC5D)-표적화 CAR을 발현하는 벡터는 레트로바이러스 벡터, 예컨대, 293galv9 레트로바이러스 벡터이다.

[0385] 비-바이러스 접근법이 또한 세포에서 단백질의 발현을 위해 도입될 수 있다. 예를 들면, 핵산 분자는 상기 핵산을 리포펙션(lipofection)(Feigner et al., Proc. Nat'l. Acad. Sci. U.S.A. 84:7413, 1987; Ono et al., Neuroscience Letters 17:259, 1990; Brigham et al., Am. J. Med. Sci. 298:278, 1989; Staubinger et al., Methods in Enzymology 101:512, 1983), 아시알로오로소뮤코이드(asialoorosomucoid)-폴리리신 접합(Wu et al., Journal of Biological Chemistry 263:14621, 1988; Wu et al., Journal of Biological Chemistry 264:16985, 1989)의 존재 하에 투여하거나, 외과적 조건(Wolff et al., Science 247:1465, 1990) 하에 미세-주사함으로써 세포 내로 도입될 수 있다. 유전자 전달을 위한 다른 비-바이러스 수단은 칼슘 포스페이트, DEAE 덱스트란, 전기천공(electroporation) 및 원형질체(protoplast) 융합을 이용한 시험관내 형질주입(transfection)을 포함한다. 리포좀은 또한 세포 내로의 DNA의 운반에 대해 잠재적인 이점을 가질 수 있다. 정상 핵산을 생체외에서(*ex vivo*) 배양가능한 세포(예컨대, 자가성 또는 이종성 원발 세포 또는 그의 자손) 내로 전달하고, 이후 상기 세포(또는 그의 후손)를 표적화 조직 내로 주입하거나 전신 주입함으로써 대상체의 손상된 조직 내로의 정상 유전자의 이식은 또한 달성될 수 있다. 재조합 수용체는 또한 트랜스포자제

(transposase) 또는 표적화 뉴클레아제(예컨대, 징크 핑거 뉴클레아제, 메가뉴클레아제 또는 TALE 뉴클레아제)를 이용하여 유래 또는 얻어질 수 있다. 일시적 발현은 RNA 전기천공에 의해 얻어질 수 있다.

[0386] 폴리뉴클레오티드 치료 방법에서 사용하기 위한 cDNA 발현은 임의의 적합한 프로모터(예컨대, 인간 사이토메갈로바이러스(CMV), 유인원 바이러스 40(SV40) 또는 메탈로티오네인 프로모터)로부터 지향되고, 임의의 적절한 포유류 조절성 인자 또는 인트론(예컨대, 신장 인자 1 α 인핸서/프로모터/인트론 구조)에 의해 조절될 수 있다. 예를 들면, 원한다면, 특정 세포 타입에서의 유전자 발현을 우세하게 지향하는 것으로 알려져 있는 인핸서가 핵산의 발현을 지향하기 위해 사용될 수 있다. 사용되는 인핸서는 조직- 또는 세포-특이적 인핸서로 특정분석되어 있는 것들을 비제한적으로 포함할 수 있다. 다른 한편으로, 게놈성 클론이 치료적 구조체로 사용된다면, 조절은 전술한 임의의 프로모터 또는 조절성 인자를 포함하는 동족의(cognate) 조절성 서열에 의해, 또는, 원한다면, 이종성 공급원으로부터 유래되는 조절성 서열에 의해 매개될 수 있다.

[0387] 결과물인 세포는 미변형 세포의 경우와 유사한 조건 하에 자랄 수 있고, 상기 변형된 세포는 다양한 목적으로 확장 및 사용될 수 있다.

[0388] ***V. 폴리펩티드 및 유사체 및 폴리뉴클레오티드***

[0389] 본 개시된 주제에는 또한 면역반응성 세포에서 발현될 때 그 항-종양 활성을 향상시키는 방식으로 변형된 G-단백질 커플화 수용체(예컨대, GPRC5D)에 특이적으로 결합하는 세포외 항원-결합 도메인(예컨대, scFv, Fab 또는 $(Fab)_2$), CD3ζ, CD8, CD28 등), 폴리펩티드 또는 그의 절편 및 이를 암호화하는 폴리뉴클레오티드가 포함된다.

본 개시된 주제는 서열 내에 변경을 도입함으로써 아미노산 서열 또는 핵산 서열을 최적화하는 방법을 제공한다. 이러한 변경은 어떤 돌연변이, 결실, 삽입 또는 번역후 변형을 포함할 수 있다. 본 개시된 주제는 본 개시된 주제의 임의의 자연-발생형 폴리펩티드의 유사체를 추가로 포함한다. 유사체는 본 개시된 주제의 자연-발생형 폴리펩티드와 아미노산 서열의 차이, 번역후 변형 또는 이들 모두에 의해 상이할 수 있다. 본 개시된 주제의 유사체는 일반적으로 본 개시된 주제의 자연-발생형 아미노산 서열의 전체 또는 일부와 적어도 약 85%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99% 또는 그 이상의 동일성을 나타낼 수 있다. 서열 비교의 길이는 적어도 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100개 또는 그 이상의 아미노산 잔기이다. 다시, 동일성의 정도를 결정하기 위한 예시적인 접근법에서, BLAST 프로그램이 매우 연관된 서열을 나타내는 e^{-3} 및 e^{-100} 사이의 가능성 점수로 사용될 수 있다. 변형은 폴리펩티드의 생체내 및 시험관내 화학적 유도체화, 예컨대, 아세틸화, 카르복실화, 인산화 또는 글리코실화를 포함한다; 이러한 변형은 폴리펩티드 합성 또는 단리된 변형 효소를 이용한 가공 또는 그 이후의 처리 동안에 일어날 수 있다. 유사체는 또한 1차 서열에서의 변경에 의해 본 개시된 주제의 자연-발생형 폴리펩티드와 상이할 수 있다. 이들은 자연형 또는 유도형 모두의 유전적 변이체(예를 들면, 방사선조사 또는 에탄메틸설페이트에 대한 노출, 또는 전술한 [Sambrook, Fritsch and Maniatis, Molecular Cloning: A Laboratory Manual (2d ed.), CSH Press, 1989, or Ausubel et al.]에 개시되어 있는 것과 같은 위치-특이적 돌연변이화에 의한 무작위 돌연변이화의 결과물)를 포함한다. 또한, 사이클화된 펩티드, 분자 및 L-아미노산 이외의 잔기를 함유하는 유사체, 예컨대, D-아미노산 또는 비-자연 발생형 또는 합성 아미노산, 예컨대, 베타(β) 또는 감마(γ) 아미노산이 포함된다.

[0390] 전장 폴리펩티드 이외에도, 본 개시된 주제는 또한 본 개시된 주제의 폴리펩티드 또는 펩티드 도메인 중 임의의 하나의 절편을 제공한다. 절편은 적어도 5, 10, 13 또는 15개 아미노산일 수 있다. 어떤 구현예에서, 절편은 적어도 20개의 인접한(contiguous) 아미노산, 적어도 30개의 인접한 아미노산 또는 적어도 50개의 인접한 아미노산이다. 어떤 구현예에서, 절편은 적어도 60 내지 80, 100, 200, 300개 또는 그 이상의 인접한 아미노산이다. 본 개시된 주제의 절편은 본 기술분야의 통상의 기술자에게 알려진 방법에 의해 생성될 수 있거나, 정상적인 단백질 공정(예컨대, 초기의 폴리펩티드로부터 생물학적 활성에 필요하지 않는 아미노산의 제거 또는 대안적 mRNA 스플라이싱 또는 대안적 단백질 처리 사건에 의한 아미노산의 제거)의 결과물일 수 있다.

[0391] 비-단백질 유사체는 본 발명의 단백질의 기능적 활성을 모방하도록 디자인된 화학적 구조를 갖는다. 이러한 유사체는 본 개시된 주제에 따라 투여된다. 이러한 유사체는 원래의 폴리펩티드의 생리학적 활성을 상회할 수 있다. 유사체의 디자인 방법은 본 기술분야에 잘 알려져 있으며, 유사체의 합성은 결과물인 유사체가 면역반응성 세포에서 발현될 때 원래의 폴리펩티드의 항-신생물 활성을 증가시키도록 화학적 구조를 변형함으로써 이러한 방법에 따라 수행될 수 있다. 이러한 화학적 변형은 기준 폴리펩티드의 특정 탄소 원자에서 대안적 R 기를 치환하고 포화 정도를 변경하는 것을 비제한적으로 포함한다. 상기 단백질 유사체는 생체내 분해에 대해 상대적으로 저항성이어서, 투여시 보다 연장된 치료 효과를 나타낼 수 있다. 기능적 활성의 측정 분석은 아래의 실시

예에서 개시된 것들을 비제한적으로 포함한다.

[0392] 본 개시된 주제에 따르면, G-단백질 커플화 수용체(예컨대, GPRC5D)에 특이적으로 결합하는 세포외 항원-결합 도메인(예컨대, scFV, Fab, 또는 $(Fab)_2$), CD3ζ, CD8, CD28)을 암호화하는 폴리뉴클레오티드는 코돈 최적화에 의해 변형될 수 있다. 코돈 최적화는 자연 발생형 및 재조합 유전자 서열 모두를 변경하여 임의의 주어진 발현 시스템 내에서 가장 높은 가능한 레벨의 생산성을 달성할 수 있다. 상이한 단백질 발현 단계에 관여되는 인자는 코돈 적응성, mRNA 구조 및 전사 및 번역에서의 다양한 시스-인자를 포함한다. OPTIMUMGENE™, Encor optimization 및 Blue Heron을 비제한적으로 포함하는 본 기술분야의 기술자에게 알려진 임의의 적합한 코돈 최적화 방법 또는 기술이 본 개시된 주제의 폴리뉴클레오티드를 변형시키기 위해 사용될 수 있다.

[0393] ***VI. 투여***

[0394] 본 개시된 주제의 G-단백질 커플화 수용체(예컨대, GPRC5D)-특이적 CAR 및 이를 발현하는 면역반응성 세포는 신생물을 치료 또는 예방하기 위하여 대상체에 전신적으로 또는 직접적으로 제공될 수 있다. 어떤 구현예에서, 상기 G-단백질 커플화 수용체(예컨대, GPRC5D)-특이적 CAR 및 이를 발현하는 면역반응성 세포는 관심있는 기관(예컨대, 신생물에 의해 발병된 기관) 내로 직접 주입될 수 있다. 다른 한편으로 또는 추가적으로, 상기 G-단백질 커플화 수용체(예컨대, GPRC5D)-특이적 CAR 및 이를 발현하는 면역반응성 세포는 순환 시스템(예컨대, 종양 맥관구조) 내로 투여함으로써 관심있는 기관에 직접 제공된다. 확장 및 분화 제제는 시험관내 또는 생체내에서 T 세포의 생산을 증가시키기 위하여 세포 및 조성물을 투여하기 전, 투여하는 동안 또는 투여 후에 제공될 수 있다.

[0395] 본 개시된 주제의 G-단백질 커플화 수용체(예컨대, GPRC5D)-특이적 CAR 및 이를 발현하는 면역반응성 세포는 임의의 생리학적으로 허용가능한 비히클 내에서 보통은 혈관내로 투여될 수 있지만, 뼈 또는 세포의 재생산 및 분화를 위해 적절한 부위로 발견될 수 있는 다른 편리한 부위(예컨대, 흉선) 내로 도입될 수도 있다. 대개, 적어도 1×10^5 세포가 투여될 수 있고, 최종적으로 1×10^{10} 또는 그 이상에 도달한다. G-단백질 커플화 수용체(예컨대, GPRC5D)-특이적 CAR을 발현하는 면역반응성 세포를 포함하는 세포 모집단은 정제된 세포 모집단을 포함할 수 있다. 본 기술분야의 기술자는 형광 활성화 세포 분류법(FACS)과 같은 다양한 잘 알려진 방법을 이용하여 세포 모집단 내의 면역반응성 세포의 백분율을 즉시 결정할 수 있다. G-단백질 커플화 수용체(예컨대, GPRC5D)-특이적 CAR을 발현하는 유전적으로 변형된 면역반응성 세포를 포함하는 세포 모집단 내의 순도의 범위는 약 50% 내지 약 55%, 약 55% 내지 약 60%, 약 65% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 75%, 약 75% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 85%; 약 85% 내지 약 90%, 약 90% 내지 약 95% 또는 약 95% 내지 약 100%일 수 있다. 복용량(dosage)은 본 기술분야의 기술자에 의해 즉시 조정될 수 있다(예컨대, 순도가 떨어지면 복용량의 증가가 필요할 수 있음). 상기 면역반응성 세포는 수사, 카테터 등에 의해 도입될 수 있다. 원한다면, 인터루킨, 예컨대 IL-2, IL-3, IL 6, IL-11, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21뿐만 아니라 다른 인터루킨, G-, M- 및 GM-CSF와 같은 콜로니 자극 인자, 인터페론, 예컨대, γ-인터페론을 비제한적으로 포함하는 인자들이 또한 포함될 수 있다.

[0396] 본 개시된 주제의 조성물은 G-단백질 커플화 수용체(예컨대, GPRC5D)-특이적 CAR을 발현하는 면역반응성 세포 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 포함한다. 투여는 자가성 또는 비-자가성일 수 있다. 예를 들면, G-단백질 커플화 수용체(예컨대, GPRC5D)-특이적 CAR을 발현하는 면역반응성 세포 및 이를 포함하는 조성물은 한 대상체로부터 수득하고, 동일한 대상체 또는 상이한 호환가능한 대상체에 투여될 수 있다. 본 개시된 주제의 말초혈 유래의 T 세포 또는 그의 자손(예컨대, 생체내, 생체외 또는 시험관내 유래)은 카테터 투여를 포함하는 국소 주사, 전신 주사, 국소 주사, 정맥 주사 또는 비경구 투여를 통해 투여될 수 있다. 본 개시된 주제의 약학적 조성물(예컨대, G-단백질 커플화 수용체(예컨대, GPRC5D)-특이적 CAR을 발현하는 면역반응성 세포를 포함하는 약학적 조성물)을 투여할 때, 주사가능한 단위 제형(용액, 현탁액, 에멀전)으로 제형화될 수 있다.

[0397] ***VII. 제형***

[0398] 일반적으로 본 개시된 주제의 G-단백질 커플화 수용체(예컨대, GPRC5D)-특이적 CAR을 발현하는 면역반응성 세포 및 이를 포함하는 조성물은 선택된 pH로 버퍼화될 수 있는 멸균 액체 제조물, 예컨대, 등장 수용액, 현탁액, 에멀전, 분산액 또는 점성 조성물로서 편리하게 제공될 수 있다. 액체 제조물은 보통 겔, 다른 점성 조성물 및 고형 조성물보다 제조하기에 더 용이하다. 추가적으로, 액체 조성물은 특히 주사에 의해 투여하기에 다소 더 편리하다. 반면에, 점성 조성물은 적절한 점도 범위 내로 제형화되어 특정 조직과의 접촉 기간을 더 길게 제공할 수 있다. 액체 또는 점성 조성물은, 예를 들면, 물, 식염수, 포스페이트 완충 식염수, 폴리올(예를 들면,

글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 프로필렌 글리콜 등) 및 그의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매체일 수 있는 담체를 포함할 수 있다.

[0399] 멸균 주사가능 용액은 필요시 다양한 양의 다른 성분들과 함께 필요한 양의 적절한 용매 내에 일반적으로 본 개시된 주제의 G-단백질 커플화 수용체(예컨대, GPRC5D)-특이적 CAR을 발현하는 면역반응성 세포를 포함하는 조성물을 통합함으로써 제조될 수 있다. 이러한 조성물은 적합한 멸균슈, 생리 식염수, 글루코오스, 덱스트로오스 등과 같은 담체, 희석제 또는 부형제와 함께 혼합될 수 있다. 상기 조성물은 또한 동결건조될 수 있다. 상기 조성물은 투여 경로 및 원하는 제조법에 따라 습윤제, 분산제 또는 에멀전화제(예컨대, 메틸셀룰로오스), pH 버퍼화제, 겔화 또는 점도 증진 첨가제, 보존제, 착향제, 색소 등과 같은 보조 물질을 함유할 수 있다. 인용에 의해 본 명세서에 포함되는 ["REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCE", 17th edition, 1985]과 같은 표준 교과서가 과도한 실험 없이 적합한 제조물을 제조하기 위해 검토될 수 있다.

[0400] 항균 보존제, 항산화제, 킬레이트화제 및 버퍼를 포함하는 상기 조성물의 안정성 및 멸균성을 향상시키는 다양한 첨가제가 첨가될 수 있다. 미생물 작용의 방지는 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들면, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 등에 의해 보장될 수 있다. 주사가능한 약학적 형태의 장기간의 흡수는 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들면, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴를 사용함으로써 달성될 수 있다. 그러나, 본 발명에 따르면, 사용되는 임의의 비히클, 희석제 또는 첨가제는 일반적으로 본 개시된 주제의 G-단백질 커플화 수용체(예컨대, GPRC5D)-특이적 CAR을 발현하는 면역반응성 세포와 호환성이어야 한다.

[0401] 상기 조성물은 등장일 수 있으며, 즉 혈액 및 눈물과 동일한 삼투압을 가질 수 있다. 본 개시된 주제의 조성물의 원하는 등장성은 염화나트륨 또는 덱스트로오스, 붕산, 나트륨 타르트레이트, 프로필렌 글리콜과 같은 다른 약학적으로 허용가능한 제제 또는 다른 무기 또는 유기 용질을 이용하여 달성될 수 있다. 염화나트륨이 나트륨 이온을 함유하는 버퍼용으로 특히 바람직하다.

[0402] 상기 조성물의 점도는, 원한다면, 약학적으로 허용가능한 증점제를 이용하여 선택된 레벨로 유지될 수 있다. 메틸셀룰로오스는 즉시 경제적으로 이용가능하고 작업하기 쉽기 때문에 사용될 수 있다. 다른 적합한 증점제는, 예를 들면, 잔탄 검, 카르복시메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 카르보머 등을 포함한다. 상기 증점제의 농도는 선택되는 제제에 의존할 수 있다. 중요한 점은 선택된 점도를 달성하게 되는 양을 사용하는 것이다. 명백하게, 적합한 담체 및 다른 첨가제의 선택은 정확한 투여 경로 및 특정 제형, 예컨대, 액체 제형의 본성(예컨대, 상기 제형이 용액, 현탁액, 겔 또는 시간 방출 형태 또는 액체-충진 형태와 같은 다른 액체 형태로 제형화되어야 하는지 여부)에 의존할 것이다.

[0403] 본 기술분야의 기술자는 상기 조성물의 성분이 화학적으로 불활성이고 본 개시된 주제에 개시되어 있는 것과 같은 상기 면역반응성 세포의 생존능 또는 효율에 영향을 미치지 않도록 선택되어야 함을 인식할 것이다. 이것은 화학 및 약학 원리의 기술자에게 문제를 제공하지 않거나, 문제가 본 상세한 설명 및 본 명세서에 인용된 문헌들로부터 표준 교과서를 참조하거나 단순한 실험(과도한 실험을 포함하지 않음)을 함으로써 즉시 회피될 수 있다.

[0404] 본 개시된 주제의 면역반응성 세포의 치료적 이용에 관한 한 가지 고려사항은 최적 효과를 달성하기 위해 필요한 세포의 함량이다. 투여되는 세포의 함량은 치료되는 대상체에 따라 다양할 것이다. 어떤 구현예에서, 약 10^4 내지 약 10^{10}, 약 10^5 내지 약 10^9 또는 약 10^6 내지 약 10^8의 본 개시된 주제의 면역반응성 세포가 대상체에 투여된다. 보다 효과적인 세포는 훨씬 적은 수로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 적어도 약 1×10^8, 약 2×10^8, 약 3×10^8, 약 4×10^8, 및 약 5×10^8의 본 개시된 주제의 면역반응성 세포가 인간 대상체에 투여된다. 무엇이 효과적인 용량으로 간주되어야 하는가에 대한 정확한 결정은 크기, 연령, 성별, 체중 및 특정 대상체의 상태를 포함하는 각각의 대상체에 대한 개별적인 인자들에 의해 기반할 수 있다. 복용량은 즉시 본 상세한 설명 및 본 기술분야의 지식으로부터 본 기술분야의 기술자에 의해 파악될 수 있다.

[0405] 숙련된 기술자는 본 개시된 주제의 방법에서 투여되어야 하는 조성물 내의 세포 및 선택적인 첨가제, 비히클 및/또는 담체의 양을 즉시 결정할 수 있다. 전형적으로, (활성 세포(들) 및/또는 제제(들) 이외의) 임의의 첨가제는 포스페이트 완충 식염수 내에서 약 0.001 내지 약 50 중량% 용액의 양으로 존재하고, 상기 활성 성분은 약 0.0001 wt% 내지 약 5 wt %, 약 0.0001 wt% 내지 약 1 wt %, 약 0.0001 wt% 내지 약 0.05 wt%, 약 0.001 wt% 내지 약 20 wt %, 약 0.01 wt% 내지 약 10 wt %, 또는 약 0.05 wt% 내지 약 5 wt%와 같은 마이크로그램 내지 밀리그램의 순으로 존재한다. 동물 또는 인간에 투여되는 임의의 조성물의 경우, 및 임의의 특정 투여 방법의 경우, 적절한 동물 모델, 예컨대, 마우스와 같은 쥐과에서 치사 용량(LD) 및 LD50을 결정하는 것과 같은 독성;

및 적절한 반응을 일으키는 상기 조성물(들)의 복용량, 그 내분의 성분들의 농도 및 상기 조성물(들)의 투여 시간이 결정되어야 한다. 이러한 결정은 숙련된 기술자의 지식, 본 상세한 설명 및 본 명세서에 인용된 문헌들로부터 과도한 실험을 필요로 하지 않는다. 그리고, 연속적인 투여를 위한 시간은 과도한 실험없이 파악될 수 있다.

[0406] ***Ⅷ. 치료 방법***

[0407] **종양 미세환경**. 종양은 면역 인식 및 제거로부터 그 자신을 보호하기 위하여 악성 세포에 의한 일련의 메커니즘을 포함하는 숙주 면역 반응에 적대적인 미세환경을 갖는다. 상기 "적대적 종양 미세환경"은 침입하는 조절성 $CD4^+$ T 세포(Treg), 골수 유래의 저해 세포(MDSC), 종양 연관성 대식세포(TAM), IL-10 및 TGF-β를 포함하는 면역 저해성 사이토카인 및 활성화된 T 세포(CTLA-4 및 PD-1)에 의해 발현되는 면역 저해성 수용체를 표적으로 하는 리간드의 발현을 포함하는 다양한 면역 저해 인자를 포함한다. 이러한 면역 저해 메커니즘은 내성의 유지와 부적절한 면역 반응을 저해하는 역할을 하지만, 상기 종양 미세환경 내에서 상기 메커니즘은 효과적인 항-종양 면역 반응을 방지한다. 집합적으로, 상기 면역 저해 인자들은 표적화된 종양 세포와 마주칠 때 입양적으로 전달된 CAR 변형된 T 세포의 뚜렷한 아네르기 또는 아폽토시스를 유도할 수 있다.

[0408] **종양 면역학에서의 시도**. 효과적인 종양 면역은 종양 항원의 인식 및 면역 이펙터 세포에 의한 무저항적 종양 제거를 필요로 한다. 종양 항원은 종양에 의해 제공되고 특정 세포독성 T 림프구(CTL)에 의해 인식될 수 있는 펩티드 에피토프를 함유해야 한다. 프라이밍된 CTL은 충분한 수로 확장되고 종양 부위로 이동해야 하며, 여기서 이들은 헬퍼 T 세포에 의해 향상되고 Treg 및 억제성 대식세포에 의해 꺾여지는 이펙터로 성숙하여 그 기능을 수행한다.

[0409] **조작된 T 림프구를 이용한 표적화된 T 세포 치료법**. T 세포 조작은 이전의 면역치료 접근법의 종래 관찰된 많은 단점들을 잠재적으로 해결하기 위한 획기적인 전략이다. 과거, 연구자들은 재발된,[17,18] 화학치료 불반응성(chemorefractory) 백혈병 및 전이성 흑색종[19-21]에서 정의된 항원(각각 CD19 및 NY-ESO-1)을 표적화하는 자가성 말초 혈액 T 세포를 이용하여 극적인 완전한 차도(remission)를 얻었음을 보고하였다.

[0410] *유전접 접근법의 원리:* 세포의 조작은 T 세포를 종양 항원에 대해 재지향하게 하고 T 세포의 기능을 향상시키기 위해 사용될 수 있다. 유전적 T 세포 변형을 위한 한 가지 추진력은 T 세포의 생존 및 확장을 향상시키고 T 세포사, 아네르기 및 면역 저해를 상쇄하기 위한 잠재력이다. T 세포의 유전적 표적화는 또한 원하지 않는 정상 조직의 파괴를 방지하기 위해 개량될 수 있다.

[0411] *키메라 항원 수용체(CAR):* 종양-특이적 T 세포는 CAR을 암호화하는 유전자의 전달에 의해 생성될 수 있다.[22-27] 2세대 CAR은 T 세포의 능력 및 지속성을 연장시키기 위해 디자인된 T 세포 및 공-자극성 도메인을 활성화시킬 수 있는 세포내 신호전달 도메인과 융합된 종양 항원-결합 도메인을 포함한다.[28] 따라서, CAR 디자인은 TCR 헤테로다이머 및 CD3 복합체의 2개의 별도의 복합체에 의해 생리학적으로 발휘되는 2가지 기능인 항원 인식과 신호 전달을 조화시킬 수 있다. 상기 CAR의 세포외 항원-결합 도메인은 대개 쥐과 모노클론 항체(mAb) 또는 또는 수용체 또는 그의 리간드로부터 유래된다. 따라서, 항원 인식은 MHC-제한성이 아니며,[29,30] 따라서 동일한 CAR을 이용하여 표적 항원을 발현하는 임의의 환자에 적용가능하다. CAR에 의한 항원 결합은 상기 세포내 도메인 내의 면역수용체 티로신-기반의 활성화 모티프(ITAM)의 인산화를 촉발하여, 세포용해 유도, 사이토카인 분비 및 증식을 위해 필요한 신호전달 캐스캐이드를 시작한다. 항원 인식의 MHC 제한이 우회되기 때문에, CAR-표적화 T 세포의 기능은 HLA 하향조절이나 항원-처리 장치상의 결함에 의해 영향을 받지 않는다.

[0412] 확장 및 생존을 위한 T 세포의 요구사항: 종양-특이적 T 세포의 증식은 생체외에서 필요하고, 생체내에서 바람직함은 거의 틀림없다. T 세포의 증식은 절대적인 T 세포 확장 및 지속을 허용하기 위하여 T 세포 생존에 의해 달성되어야 한다. 항원에 대한 반응시 증식하기 위하여, T 세포는 2개의 신호를 받아야 한다. 하나는 항원-제공 세포의 표면에 나타나는 항원성 펩티드/MHC 복합체의 TCR 인식에 의해 제공된다.[26] 다른 하나는 CD28 또는 4-1BB 수용체와 같은 T 세포 공-자극성 수용체에 의해 제공된다. T 세포의 세포독성 활성은 동시의 공-자극을 필요로 하지 않지만, 종래에 알려진 것과 같이, 입양적으로 전달된 T 세포의 항-종양 기능을 유지하기 위해 공-자극성 신호를 제공하기 위한 중요한 필요성이 있다.[24,28,31-33]

[0413] 면역 모니터링: 림프구는 주입후 극적으로 발전하는 효과를 나타내는 다기능성 "약물"이다. 항원과 마주칠 때, 종양-특이적 T 세포는 종양의 죽임, T 세포 증식 및 다른 면역 세포의 소집 또는 면역조절을 촉발할 수 있는 다

양한 단백질을 활성화 및/또는 방출한다. 따라서, 어느 단백질이 어느 세포로부터 어느 함량으로 어느 시점에서 분비되는지를 측정하는 것은 왜 특정 환자가 반응하거나 반응하지 않는지에 대한 심오한 통찰력을 주고, 보다 효과적인 시험을 디자인하기 위한 중요한 피드백을 제공한다. 상기 분석 시스템은 임상적 접근법의 직접적이고 의미있는 비교를 허용할 것이고, 따라서 합리적인 차세대 치료 전략의 디자인을 도울 것이다.

[0414] 치료의 경우, 투여되는 양은 원하는 효과를 생성하기에 효과적인 양이다. 유효량은 1회 또는 일련의 투여로 제공될 수 있다. 유효량은 볼루스(boulus)로, 또는 연속적 관류에 의해 제공될 수 있다.

[0415] "유효량"(또는, "치료적 유효량")은 치료시 유익하거나 원하는 임상적 결과를 발생시키기에 충분한 양이다. 유효량은 하나 이상의 용량으로 대상체에 투여될 수 있다. 치료의 측면에서, 유효량은 질환의 진행을 완화, 개선, 안정화, 되돌림 또는 늦추거나, 달리 질환의 병리학적 결과를 감소시키기에 충분한 양이다. 상기 유효량은 일반적으로 사례별 기준으로 내과의사에 의해 결정되며, 본 기술분야의 기술자의 범위 이내이다. 유효량을 달성하기 위한 적절한 복용량을 결정할 때 몇 가지 인자가 전형적으로 고려된다. 상기 인자는 대상체의 연령, 성별 및 체중, 치료되는 상태, 상기 상태의 증세 및 투여되는 면역반응성 세포의 형태 및 효과적인 농도를 포함한다.

[0416] 항원-특이적 T 세포를 이용한 입양성 면역치료법의 경우, 약 10^6 내지 약 10^{10}(예컨대, 약 10^9) 범위의 세포 용량이 전형적으로 주입된다. 상기 면역반응성 세포를 대상체 내로 투여한 후에 분화시키면, 상기 면역반응성 세포는 하나의 특이적 항원(예컨대, G-단백질 커플화 수용체(예컨대, GPRC5D))에 대해 특이적으로 지향하도록 유도된다. T 세포의 "유도"는 결실 또는 아네르기 등에 의한 항원-특이적 T 세포의 불활성화를 포함할 수 있다. 불활성화는 자가면역 장애 등에서 내성을 확립 또는 재확립하는데 특히 유용하다. 본 개시된 주제의 면역반응성 세포는 늑막 투여, 정맥내 투여, 피하 투여, 노드내(intranodal) 투여, 종양내 투여, 척추강내(intrathecal) 투여, 늑막내 투여, 복강내 투여 및 흉선에 직접 투여를 비제한적으로 포함하는 본 기술분야의 임의의 방법에 의해 투여될 수 있다. 어떤 구현예에서, 상기 면역반응성 세포 및 이를 포함하는 조성물은 필요로 하는 대상체에 정맥내 투여된다.

[0417] 본 개시된 주제는 G-단백질 커플화 수용체(예컨대, GPRC5D)-특이적 CAR을 발현하는 면역반응성 세포(예컨대, T 세포)를 이용한 다양한 방법을 제공한다. 예를 들면, 본 개시된 주제는 대상체에서 종양 부하를 감소시키는 방법을 제공한다. 한 비제한적 예에서, 상기 종양 부하를 감소시키는 방법은 유효량의 본 개시된 면역반응성 세포를 대상체에 투여하여서, 상기 대상체에서 종양 세포사를 유도하는 단계를 포함한다. 본 개시된 면역반응성 세포는 대상체 내에서 종양 세포의 수를 감소시키거나, 종양의 크기를 감소시키거나, 및/또는 종양을 근절할 수 있다. 적합한 종양의 비제한적 예는 다발성 골수종과 발덴스트롬 마크로글로불린혈증을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 종양은 다발성 골수종이다.

[0418] 본 개시된 주제는 또한 신생물을 갖는 대상체의 생존을 증가 또는 연장시키는 방법을 제공한다. 한 비제한적 예에서, 상기 신생물을 갖는 대상체의 생존을 증가 또는 연장시키는 방법은 유효량의 본 개시된 면역반응성 세포를 대상체에 투여하여서, 상기 대상체의 생존을 증가 또는 연장시키는 단계를 포함한다. 상기 방법은 상기 대상체에서 종양 부하를 감소 또는 근절할 수 있다. 본 개시된 주제는 본 개시된 면역반응성 세포를 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 상기 대상체에서 신생물을 치료 또는 예방하는 방법을 추가로 제공한다.

[0419] 본 명세서에서 사용된 것과 같이, 용어 "신생물"은 세포 또는 조직의 병리학적 증식과 다른 조직 또는 기관으로의 그 이후의 이동 또는 침입에 의해 특정되는 질환을 나타낸다. 신생물 성장은 전형적으로 조절되지 않고, 점진적이며, 정상 세포의 증식이 일어나지 않거나 중단을 초래하는 조건 하에 일어난다. 신생물은 방광, 결장, 뼈, 뇌, 유방, 연골, 신경아교, 식도, 나팔관, 쓸개, 심장, 창자, 신장, 간, 폐, 림프절, 신경 조직, 난소, 흉막, 췌장, 전립선, 골격근, 피부, 척수, 비장, 위, 고환, 흉선, 갑상선, 기도, 비뇨 생식로, 요관, 요도, 자궁 및 질로 이루어진 군으로부터 선택되는 기관 또는 그의 조직 또는 세포 타입을 비제한적으로 포함하는 다양한 세포 타입, 조직 또는 기관에 영향을 미칠 수 있다. 신생물은 육종, 암종 또는 형질세포종(형질 세포의 악성 종양)과 같은 암을 포함한다.

[0420] 본 개시된 주제의 면역반응성 세포를 이용하여 성장이 억제될 수 있는 암은 전형적으로 면역치료법에 반응성인 암을 포함한다. 치료를 위한 암의 비제한적 예는 다발성 골수종 및 발덴스트롬 마크로글로불린혈증을 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 암은 다발성 골수종이다.

[0421] 추가적으로, 본 개시된 주제는 대상체에서 암 세포에 대한 반응시 면역-활성화 사이토카인 생산을 증가시키는 방법을 제공한다. 한 비제한적 예에서, 상기 방법은 상기 대상체에 본 개시된 면역반응성 세포를 투여하는 단

계를 포함한다. 상기 면역-활성화 사이토카인은 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자(GM-CSF), IFN- α, IFN-β, IFN-γ, TNF-α, IL-2, IL-3, IL-6, IL-11, IL-7, IL-12, IL-15, IL-21, 인터페론 조절성 인자 7(IRF7) 및 그의 조합일 수 있다. 어떤 구현예에서, 본 개시된 주제의 G-단백질 커플화 수용체(예컨대, GPRC5D)-특이적 CAR를 포함하는 면역반응성 세포는 GM-CSF, IFN-γ 및/또는 TNF-α의 생산을 증가시킨다.

[0422] 치료법을 위한 적합한 인간 대상체는 전형적으로 임상적 기준에 의해 구별될 수 있는 2가지 치료 그룹을 포함한다. "진행된 질환" 또는 "높은 종양 부하"를 갖는 대상체는 임상적으로 측정가능한 종양(예컨대, 다발성 골수종)을 갖는 대상체이다. 임상적으로 측정가능한 종양은 종양 질량을 기초로 검출할 수 있는 종양이다(예컨대, 촉진, CAT 스캔, 소노그램, 맘모그램 또는 X-선에 의함; 그 자신에 대한 양성 생화학적 또는 조직병리학적 마커는 그 모집단을 확인하는데 불충분함). 본 개시된 주제에서 구현되는 약학적 조성물은 그 증상을 완화시킬 목적으로 상기 대상체에 투여되어 항-종양 반응을 일으킨다. 이상적으로, 종양 질량의 감소는 결과로서 일어나지만, 임의의 임상적 개선은 이점을 구성한다. 임상적 개선은 진행의 위험성 또는 속도의 감소 또는 상기 종양(예컨대, 다발성 골수종)의 병리학적 결과에서의 감소를 포함한다.

[0423] 적합한 대상체의 두 번째 그룹은 본 기술분야에 "어주번트 그룹"으로 알려져 있다. 이들은 신생물(예컨대, 다발성 골수종)의 이력을 갖고 있지만 다른 방식의 치료법에 반응성인 개체이다. 상기 이전의 치료법은 외과적 절제, 방사선치료법 및 전통적인 화학치료법을 포함할 수 있지만 이에 한정되는 것은 아니다. 그 결과, 상기 개체는 임상적으로 측정가능한 종양을 갖지 않는다. 그러나, 이들은 원래의 종양 부위 근처에 또는 전이에 의해 사기 질환의 진행 위험성이 있는 것으로 의심된다. 상기 그룹은 추가로 고-위험성 및 저-위험성 개체로 세분될 수 있다. 상기 세분은 처음의 치료 전후에 관찰되는 특성에 기반하여 행해진다. 상기 특성은 임상 기술분야에 알려져 있으며, 각각의 상이한 신생물에 대해 적합하게 정의된다. 고-위험성 서브그룹의 전형적인 특성은 상기 종양(예컨대, 다발성 골수종)이 이웃하는 조직을 침입하거나, 림프절이 관여됨을 보여주는 것들이다. 다른 그룹은 신생물(예컨대, 다발성 골수종)에 대한 유전적 성향을 갖고 있지만, 신생물(예컨대, 다발성 골수종)의 임상적 조짐에 대한 증거가 아직 없다. 예를 들면, 유방 암과 연관된 유전자 돌연변이에 대해 양성으로 테스트되고 아직 가임기인 된 여성은 예방적 수술을 수행하기에 적합할 때까지 신생물의 발생을 방지하기 위한 예방적 치료로서 본 명세서에 개시된 하나 이상의 항원-결합 절편을 받기 원할 수 있다.

[0424] 상기 대상체는 진행된 형태의 질환(예컨대, 다발성 골수종)을 가질 수 있으며, 이 경우 치료 목적은 질환 진행의 완화 또는 되돌림 및/또는 부작용의 개선을 포함할 수 있다. 상기 대상체는 이미 치료되었던 증상의 이력을 가질 수 있으며, 이 경우 치료 목적은 전형적으로 재발 위험성의 감소 또는 지연을 포함할 것이다.

[0425] 추가적인 변형이 상기 G-단백질 커플화 수용체(예컨대, GPRC5D)-특이적 CAR을 발현하는 면역반응성 세포(예컨대, T 세포)에 도입되어 면역학적 합병증("악성 T-세포 형질변환"으로 알려짐), 예컨대, 이식편대숙주 질환(GvHD)의 위험성을 피하거나 최소화할 수 있거나, 건강한 조직이 종양 세포와 동일한 표적 항원을 발현할 때, GvHD와 유사한 결과를 유도할 수 있다. 이러한 문제에 대한 잠재적인 해결책은 자살 유전자를 상기 CAR을 발현하는 T 세포 내로 조작하는 것이다. 적합한 자살 유전자는 헤르페스 심플렉스 바이러스 티미딘 키나아제(hsv-tk), 유도성 카스파아제 9 자살 유전자(iCasp-9) 및 절단된 인간 상피 성장 인자 수용체(EGFRt) 폴리펩티드를 비제한적으로 포함한다. 어떤 구현예에서, 상기 자살 유전자는 EGFRt 폴리펩티드이다. 상기 EGFRt 폴리펩티드는 항-EGFR 모노클론 항체(예컨대, 세툭시맙)를 투여함으로써 T 세포를 제거할 수 있다. EGFRt는 상기 G-단백질 커플화 수용체(예컨대, GPRC5D)-특이적 CAR의 세포내 도메인의 3' 말단에 공유결합될 수 있다. 상기 자살 유전자는 본 개시된 G-단백질 커플화 수용체(예컨대, GPRC5D)-특이적 CAR을 암호화하는 핵산을 포함하는 벡터 내에 포함될 수 있다. 이러한 방식으로, 악성 T-세포 형질변환(예컨대, GVHD) 동안에 상기 자살 유전자를 활성화시키도록 디자인된 전구약물(예컨대, 전구약물(예컨대, iCasp-9를 활성화시킬 수 있는 AP1903))을 투여하면 상기 자살 유전자-활성화된 CAR-발현 T 세포에서 아폽토시스를 촉발한다.

[0426] ***IX. 키트***

[0427] 본 개시된 주제는 신생물(예컨대, 다발성 골수종)의 치료 또는 예방용 키트를 제공한다. 어떤 구현예에서, 상기 키트는 단위 제형 내에 유효량의 G-단백질 커플화 수용체(예컨대, GPRC5D)-특이적 CAR을 포함하는 면역반응성 세포를 함유하는 치료적 또는 예방적 조성물을 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 세포는 적어도 하나의 공-자극성 리간드를 추가로 발현한다. 어떤 구현예에서, 상기 키트는 치료적 또는 예방적 백신을 함유하는 멸균 용기를 포함한다; 이러한 용기는 박스, 앰풀, 병, 바이알, 튜브, 가방, 파우치, 블리스터-팩, 또는 본 기술분야에 알려진 다른 적합한 용기 형태일 수 있다. 이러한 용기는 플라스틱, 유리, 적층 종이, 금속 포일 또는 약물을 보유하기에 적합한 다른 물질들로 만들어질 수 있다.

[0428] 원한다면, 상기 면역반응성 세포는 신생물(예컨대, 다발성 골수종)을 갖고 있거나 발생할 위험성이 있는 대상체에 상기 세포를 투여하기 위한 설명서와 함께 제공된다. 상기 설명서는 일반적으로 신생물(예컨대, 다발성 골수종)의 치료 또는 예방을 위해 상기 조성물을 이용하기 위한 정보를 포함할 것이다. 다른 구현예에서, 상기 설명서는 다음 중 적어도 하나를 포함한다: 치료제의 처방; 신생물(예컨대, 다발성 골수종) 또는 그의 징후를 치료 또는 예방하기 위한 복용량 스케줄 및 투여; 예방법; 주의문; 지시문; 금기문; 과복용 정보; 부작용; 동물 약리학; 임상 연구; 및/또는 참고문헌. 상기 설명서는 상기 용기(존재시)에 직접 인쇄되거나, 상기 용기에 적용된 라벨, 또는 상기 용기 내에 또는 이와 함께 공급된 별도의 시트, 팜플렛, 카드 또는 폴더일 수 있다.

[0429] **실시예**

[0430] 본 발명의 실행은, 달리 나타내지 않는 한, 통상의 기술자의 범위 이내인 종래의 분자생물학(재조합 기술을 포함함), 미생물학, 세포 생물학, 생화학 및 면역학 기술을 도입한다. 이러한 기술은 전체적으로 ["Molecular Cloning: A Laboratory Manual", second edition (Sambrook, 1989)]; ["Oligonucleotide Synthesis" (Gait, 1984)]; ["Animal Cell Culture" (Freshney, 1987)]; ["Methods in Enzymology" "Handbook of Experimental Immunology" (Weir, 1996)]; ["Gene Transfer 벡터 for Mammalian Cells" (Miller 및 Calos, 1987)]; ["Current Protocols in Molecular Biology" (Ausubel, 1987)]; ["PCR: The Polymerase Chain Reaction", (Mullis, 1994)]; ["Current Protocols in Immunology" (Coligan, 1991)]와 같은 문헌 내에 설명된다. 상기 기술은 본 발명의 폴리뉴클레오티드 및 폴리펩티드의 제조에 적용가능하며, 이와 같이, 본 발명의 제조 및 실행에 고려될 수 있다. 특히, 특정 구현예에 대한 유용한 기술은 다음의 섹션에서 논의될 것이다.

[0431] 다음의 실시예는 본 기술분야의 통상의 기술자에게 본 발명의 분석, 스크리닝 및 치료 방법을 제조 및 사용하는 방법의 완전한 개시 및 설명을 제공하기 위한 것이며, 본 발명자들이 본 발명으로서 간주하는 것들의 범위를 제한하기 위한 의도는 아니다.

[0432] ***실시예 1 - 다양한 조직에서의 GPRC5D 발현***

[0433] 암 세포주 백과사전 및 BioGPS와 가은 데이터베이스에 있는 유전자 발현 프로필을 조사함으로써 다양한 악성 및 정상 조직에서 인간 GPRC5D의 발현을 평가하였다. 도 2에 나타낸 것과 같이, 인간 GPRC5D는 다발성 골수종에서 높게 발현되었지만, 다른 악성 조직에서는 그렇지 않았다. 정상 발현은 형질 세포로 한정되는 것으로 보였다. 본 발명자들의 CD19 표적화 CAR T 세포를 갖는 환자 경험에 기반하면 상기 정상 세포 타입의 잠재적인 GPRC5D 표적화 CAR T 세포 박멸은 현저한 부작용을 갖지 않을 수 있다. 생리학적 항체 생성의 임의의 부재는 정맥내 면역글로불린의 처리로 해소될 수 있다.

[0434] ***실시예 2 - GPRC5D-특이적 28z CAR의 구조체***

[0435] GPRC5D에 대한 복수의 특유의 완전한 인간 scFv를 생성하였고, 상기 scFc에 기반한 CAR을 생성하였다. 완전한 인간 scFv 파지 라이브러리(> 6×10^{10} scFv)를 GPRC5D를 발현하는 3T3 세포로 스크리닝함으로써 복수의 scFv를 확인하였다. GPRC5D를 과발현하는 3T3 세포에 대해 12개의 상이한 파지 라이브러리를 이용한 4번의 독립적인 패닝을 수행하여 80개의 양성 클론을 확인하였다. 80개의 클론으로부터 FACS 스크리닝으로 72개의 양성 클론을 확인하였다; 상기 양성 클론의 비율은 90%였다. 시퀀싱 후, 72개의 시퀀싱된 양성 클론으로부터 32개의 특유의 GPRC5D-3T3 양성 결합 클론을 발견하였다; 상기 특유의 클론 비율은 45%였다.

[0436] ET150-151 scFv(또는 "ET150-1 scFv"), ET150-152 scFv(또는 "ET150-2 scFv"), ET150-155 scFv(또는 "ET150-5 scFv"), ET150-158(또는 "ET150-8 scFv")scFv 및 ET150-168 scFv(또는 "ET150-18 scFv")를 사용하여 각각 GPRC5D-표적화 28z CAR 2, 5, 8, 및 18을 생성하였다. 상기 GPRC5D-표적화 28z CAR은 유사한 구조를 가지며, 예컨대, 도 1에 나타낸 것과 같이, 각각은 CD28 폴리펩티드를 포함하는 막통과 도메인 및 CD3ζ 폴리펩티드 및 CD28 폴리펩티드를 포함하는 공-자극성 신호전달 영역을 포함하는 세포내 도메인을 갖는다. 각각의 상기 GPRC5D-표적화 CAR을 레트로바이러스 벡터 내로 클로닝하였다. 이후, 상기 바이러스 벡터를 HEK 293galv9 바이러스 패키징 세포 내로 형질도입하여 CAR^+ T 세포를 생성하기 위한 안정한 패키징 라인을 생성하였다.

[0437] 인간 T 세포(건강한 공여자 유래의 선택되지 않은 (CD4 및 CD8) 인간 T 세포)를 각각의 상기 GPRC5D-표적화 28z CAR로 형질도입하여 상기 T 세포가 상기 GPRC5D-표적화 CAR을 발현하게 하였다.

[0438] 도 3에 나타낸 것과 같이, 인간 GPRC5D의 결합을 통한 인간 T 세포에 대한 GPRC5D-표적화 28z CAR18의 세포 표면 발현을 평가하였고, 세포 표면 검출을 유세포 분석에 의해 입증하였다.

[0439] ***실시예 3 - GPRC5D-특이적 28z CAR의 활성***

[0440] 본 개시된 GPRC5D-특이적 28z CAR의 항-종양 활성을 평가하였다. 시험관내 데이터는 상기 GPRC5D-특이적 CAR이 MM 세포주를 포함하는 GPRC5D 제공 세포를 특이적으로 죽였음을 보여주었다. 예를 들면, 도 4에 나타낸 것과 같이, 상기 GPRC5D-특이적 28z CAR18을 발현하는 T 세포는 GPRC5D를 과발현하는 3T3 세포를 죽였다(그러나, 다른 항원을 과발현하는 대조군 3T3는 그렇지 않음). 도 5에 나타낸 것과 같이, 상기 GPRC5D-특이적 28z CAR 2, 5, 8 및 18을 발현하는 T 세포는 인간 MM 세포주를 죽였다.

[0441] ***실시예 4 - 항-GPRC5D 항체에 대한 스크리닝 데이터***

[0442] *FACS 스크리닝*: 도 24는 GPRC5D-특이적 파지 항체 클론(ET150-1, ET150-2, ET150-5, ET150-8, ET150-18)의 FACS 분석을 보여준다. 파지 클론을 3T3-GPRC5D 세포주와, 이후 항-M13 마우스 항체로 인큐베이션하였다. 마지막으로, 다시 세척한 후 APC-표지된 항-마우스 IgG 2차 항체를 상기 반응물에 첨가하였다. 그 결합을 FACS에 의해 측정하였고, 평균 형광 강도(MFI)로 표현하였다. 세포를 M13 K07 헬퍼 파지와 함께 인큐베이션하였고, 세포 단독을 음성 대조군으로 사용하였다.

[0443] ***실시예 5 - GPRC5D-특이적 BBz CAR의 구조체***

[0444] GPRC5D에 대한 복수의 특유의 완전한 인간 scFv를 생성하였고, 실시예 2에 개시된 것과 같이 상기 scFv에 기반하여 CAR을 생성하였다. ET150-151 scFv(또는 "ET150-1 scFv"), ET150-152 scFv(또는 "ET150-2 scFv"), ET150-155 scFv(또는 "ET150-5 scFv"), ET150-158 scFv(또는 "ET150-8 scFv") 및 ET150-168 scFv(또는 "ET150-18 scFv")를 사용하여 각각 GPRC5D-표적화 BBz CAR 1, 2, 5, 8 및 18을 생성하였다. 상기 GPRC5D-표적화 BBz CAR은 유사한 구조를 가지며, 예컨대, 도 6에 나타낸 것과 같이, 각각은 CD8a 폴리펩티드를 포함하는 막통과 도메인 및 CD3ζ 폴리펩티드 및 4-1BB 폴리펩티드를 포함하는 공-자극성 신호전달 영역을 포함하는 세포내 도메인을 갖는다. 도 7 내지 도 9, 도 26 및 도 27에 나타낸 것과 같이, 각각의 상기 GPRC5D-표적화 BBz CAR을 SFG 레트로바이러스 벡터 내로 클로닝하였다.

[0445] ***실시예 6 - GPRC5D-표적화 CAR T 세포의 활성***

[0446] 도 10에 나타낸 것과 같이, GPRC5D 28z CAR8은 무관하게 표적화된 4h11-28z MUC16 표적화 CAR T 세포와 비교하여 인간 MM 세포주 L363, NCL-H929 및 U266을 용해시켰다. 표 10에 나타낸 것과 같이, GPRC5D 음성 CD19 양성인 Raji Burkett 림프종 세포주는 용해시키지 않았기 때문에, 관찰된 GPRC5D 28z CAR8에 의해 나타난 세포독성은 GPRC5D에 특이적이었다.

[0447] ***실시예 7 - GPRC5D-표적화 CAR T 세포에 의한 사이토카인 분비의 유도***

[0448] GPRC5D 28z CAR8 T 세포와 MM 세포주를 특이적으로 공-배양하면 T 세포 활성화와 일치하게 사이토카인 분비 프로필을 유도하였다. 도 11은 CAR T 세포와 인간 종양 세포주(E:T 비 1:1)의 24시간 공-배양한 후의 IL-2 분비를 보여준다. 림프구형질세포성 림프종($CD19^+$ $GPRC5D^-$)과 CD19 표적화 CAR T 세포(양성 대조군) 및 MM 세포주와 GPRC5D 표적화 28z CAR8 T 세포의 조합만이 증가된 사이토카인 생성을 나타내었다. IFNg, IL-6, TNFa, sCD40L, GM-CSF는 모두 유사한 분비 프로필을 가졌다(데이터는 나타내지 않음).

[0449] ***실시예 8 - GPRC5D-표적화 CAR T 세포의 항-종양 활성***

[0450] GPRC5D 표적화 28z CAR18 T 세포는 항-골수종 면역 반응을 매개하였다. 1×10^7 U266 인간 골수종 세포주 세포를 0일에 NSG 마우스 내로 정맥내 주사하였다. 4일에 1×10^6 GPRC5D 표적화 또는 CD19 표적화 2세대 CAR T 세포를 정맥내 주사하였다. 11일째의 이미지(7일 s/p CAR T 세포 주사)는, 무관하게 (CD19) 표적화된 CAR T 세포와 달리, GPRC5D 표적화 28z CAR18 T 세포는 항-종양 반응을 매개할 수 있음을 보여준다. 도 12 참조.

[0451] ***실시예 9 - GPRC5D-표적화 CAR T 세포의 활성***

[0452] 인간 골수종 세포주(HMCL)를 특이적으로 용해시키는 GPRC5D 표적화 CAR T 세포의 능력을 테스트하였다. CD19 표적화 CAR T 세포 또는 GPRC5D 표적화 28z CAR8 T 세포를 GFP를 발현하는 종양 세포주 SET2(급성 골수성 백혈병(AML), CD19-GPRC5D-); BCWM1(림프구형질세포성 림프종(LPL), CD19-GPRC5D-); L363(다발성 골수종(MM), CD19-GPRC5D+)과 인큐베이션하였다. 0시간에, GFP^+ 종양 세포주의 백분율이 도 13a에 나타나 있다. 36시간에, 양성 대조군인 CD19 표적화 CAR T 세포는 GFP^+ LPL 세포주를 특이적으로 죽였고, 이와 유사하게 상기 GPRC5D 표

적화 28z CAR8 T 세포는 GFP^+ MM 세포주를 특이적으로 죽였다. 도 13b 참조.

[0453] ***실시예 10 - 항-GPRC5D 항체의 에피토프 맵핑***

[0454] 4가지 항-GPRC5D 항체: ET150-2, ET150-5, ET150-8 및 ET150-18 mIgG1. 모든 실시예에서 사용된 "mIgG1"은 가변 영역은 완전한 인간이고 Fc 부분은 마우스 IgG1임을 나타낸다. 표 37 참조.

표 37

[0455]

이름	기원	농도	위치	상태
ET150-18 mIgG1	마우스 Fc	1.1 mg/mℓ	+4° C/22	ok
ET150-2 mIgG1	마우스 Fc	0.66 mg/mℓ	+4° C/22	ok
ET150-5 mIgG1	마우스 Fc	1.9 mg/mℓ	+4° C/22	ok
ET150-8 mIgG1	마우스 Fc	2.9 mg/mℓ	+4° C/22	ok

[0456] 상기 표적 단백질은 서열번호 97에 개시된 아미노산 서열을 갖는 인간 GPRC5D이다. 상기 인간 GPRC5D의 N-말단 영역은 서열번호 97의 아미노산 1-27을 갖는다. 상기 인간 GPRC5D의 세포외 루프 1(ECL1) 영역은 서열번호 97의 아미노산 85-93을 갖는다. 상기 인간 GPRC5D의 세포외 루프 2(ECL2) 영역은 서열번호 97의 아미노산 145-167을 갖는다. 상기 인간 GPRC5D의 세포외 루프 3(ECL3) 영역은 서열번호 97의 아미노산 226-239를 갖는다.

[0457] *방법*

[0458] CLIPS 기술의 원리 - CLIPS 기술은 펩티드를 정의된 3차원 구조 내로 구조적으로 고정시킨다. 이것은 가장 복잡한 결합 부위까지도 기능적으로 모방하게 된다. CLIPS 기술은 이제 펩티드 라이브러리를 단일, 이중 또는 삼중 루프화 구조뿐만 아니라 시트- 및 나선-유사 접힘으로 형태화하기 위해 일상적으로 사용된다(도 14).

[0459] 조합성 ClIPS 라이브러리 스크리닝의 상세 - CLIPS 라이브러리 스크리닝은 조합성 매트릭스 디자인을 이용하여 표적 단백질을 10,000개까지의 중첩하는 펩티드 구조체로 전환하는 것으로 시작한다. 고형 담체 상에서, 선형 펩티드의 매트릭스가 합성되고, 이어서 공간적으로 정의된 CLIPS 구조체로 형상화된다(도 15). 올바른 입체형태 내의 불연속 에피토프의 양쪽 부분을 나타내는 구조체는 높은 친화도로 항체와 결합하고, 검출 및 정량된다. 불완전한 에피토를 나타내는 구조체는 낮은 친화도로 항체와 결합하지만, 에피토프를 함유하지 않는 구조체는 전혀 결합하지 않는다. 친화도 정보를 반복 스크린(iterative screen)에 사용하여 에피토프의 서열 및 입체형태를 상세하게 정의한다.

[0460] 열 지도 분석 - 열 지도는 데이터를 그래프로 나타낸 것으로서, 2차원 지도에서 변수에 의해 취해진 값들은 색깔로 나타낸다. 이중-루프화 CLIPS 펩티드의 경우, 이러한 2차원 지도는 제1 및 제2 루프의 독립적인 서열로부터 유래될 수 있다. 예를 들면, 도 17에 도시된 16개 CLIPS 펩티드의 서열은 루프 1에서 4개의 특유의 서브-서열(도 16에서 청색) 및 루프 2에서 4개의 특유의 서브-서열(도 16에서 녹색)의 효과적인 순열이다. 따라서, 관찰된 ELISA 데이터(도 17의 A에서 적색)는 4×4 매트릭스 내에 플로팅될 수 있고, 각각의 X 좌표는 제1 루프의 서열에 해당하고, 각각의 Y 좌표는 제2 루프의 서열에 해당한다. 예를 들면, CLIPS 펩티드 CLSSERERVEDLFEYECELLTSEPIFHCRQEDC에 대해 관찰된 ELISA 값(도 17의 A에서 화살표로 나타냄)은 도 17의 B의 3번째 열, 3번째 컬럼에서 발견될 수 있다(화살표 및 붉은 직사각형으로 나타냄). 시각화를 추가로 촉진하기 위하여, ELISA 값은 연속적 구배로부터 색깔로 교체될 수 있다. 이 경우, 매우 낮은 값은 녹색이고, 매우 높은 값은 적색이며, 평균 값은 흑색이다(도 17의 C 참조). 전술한 실시예의 경우, 평균 값은 0.71이다. 상기 색상 지도가 도 17의 B에 도시된 데이터 매트릭스에 적용될 때, 색상 열 지도가 얻어진다(도 17의 D 참조, 원래의 데이터는 추가적인 명확성을 위해 여전히 나타냄).

[0461] 펩티드의 합성 - 표적 분자의 에피토프를 재구성하기 위하여, 펩티드의 라이브러리를 합성하였다. 사유적 친수성 폴리머 형성으로 이식하고, 이후 N-히드록시벤조트리아졸(HOBt)과 함께 디시클로헥실카르보디이미드(DCC)를 이용하여 t-부틸옥시카르보닐-헥사메틸렌디아민(BocHMDA)과 반응시키고, 이어서 트리플루오로아세트산(TFA)을 이용하여 Boc-기를 절단함으로써 아미노 기능화된 폴리프로필렌 지지체를 수득하였다. 표준 Fmoc-펩티드 합성을 사용하여 주문 변형된 JANUS 액체 취급 스테이션(Perkin Elmer)에 의해 상기 아미노-기능화된 고형 지지체 상에서 펩티드를 합성하였다. 스캐폴드(CLIPS) 기술에 대해 Pepscan의 사유적인 화학적으로 결합된 펩티드를 이용하여 구조 모방체의 합성을 행하였다. CLIPS 기술은 펩티드를 단일 루프, 이중 루프, 삼중 루프, 시트-유사 접힘, 나선-유사 접힘 및 이들의 조합으로 구조화하도록 한다. CLIPS 주형은 시스테인 잔기에 커플링된다.

상기 펩티드 내의 복수의 시스테인의 측쇄를 1 또는 2개의 CLIPS 주형에 커플링시킨다. 예를 들면, 0.5 mM 용액의 상기 P2 CLIPS(2,6-비스(브로모메틸)피리딘)를 암모늄 바이카보네이트(20 mM, pH 7.8)/아세토니트릴(1:3(v/v))에 용해시켰다. 상기 용액을 상기 펩티드 배열에 첨가하였다. 2개의 시스테인의 측쇄에 결합된 CLIPS 주형은 상기 펩티드-배열의 고형-상 결합된 펩티드에 존재하였다(3 ㎕ 웰을 갖는 455 웰 플레이트). 상기 펩티드 배열을 용액 내에서 30 내지 60분 동안 부드럽게 교반하면서, 용액 내에서 완전히 커버하였다. 마지막으로, 상기 펩티드 배열을 과량의 H_2O로 대규모로 세척하였고, PBS(pH 7.2) 내의 1% SDS/0.1% 베타-메르캅토에탄올을 함유하는 방해-버퍼 내에서 70℃에서 30분 동안 초음파처리한 후, H_2O에서 다시 45분 동안 초음파처리하였다. 상기 펩티드를 운반하는 T3 CLIPS를 유사한 방식으로 만들었지만 이제 3개의 시스테인을 갖고 있다.

[0462] ELISA 스크리닝 - 각각의 합성된 펩티드에 대한 항체의 결합을 PEPSCAN-기반의 ELISA에서 테스트하였다. 상기 펩티드 배열을 1차 항체 용액과 인큐베이션하였다(4℃에서 밤새). 세척 후, 상기 펩티드 배열을 적절한 항체 퍼옥시다아제 접합체(SBA)의 1/1,000 희석액으로 25℃에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 세척 후, 상기 퍼옥시다아제 기질인 2,2'-아지노-디-3-에틸벤즈티아졸린 설포네이트(ABTS) 및 2 ㎕/㎖의 3%H_2O_2를 첨가하였다. 1시간 후, 발색 현상을 측정하였다. 상기 발색 현상을 전하 커플링 장치(CCD)(카메라 및 이미지 처리 시스템)로 정량하였다.

[0463] 데이터 처리 - 상기 CCD 카메라로부터 얻은 값은 표준 96-웰 플레이트 ELISA-판독기와 유사하게 0 내지 3,000 mAU 범위였다. 상기 결과를 정량하였고, Peplab 데이터베이스에 저장하였다. 가끔, 공기방울을 함유하는 웰은 위양성 값을 나타내므로, 카드를 수동으로 점검하였고, 공기방울에 의해 초래된 임의의 값들은 0점을 매겼다.

[0464] 합성 품질 관리 - 합성된 펩티드의 품질을 확인하기 위하여, 별도 세트의 양성 및 음성 대조군 펩티드를 동시에 합성하였다. 이들을 항체 57.9(참고문헌: [Posthumus et al., J. Virology, 1990, 64:3304-3309])를 이용해 스크리닝하였다.

[0465] *결과*

[0466] 스크리닝

[0467] 항체 결합은 ELISA 버퍼 내의 항체의 농도 및 경쟁하는 단백질의 양과 본성을 포함하는 인자들의 조합에 의존한다. 또한, 사전-코팅 조건(실험 샘플과 인큐베이션하기 전의 펩티드 배열의 구체적인 처리)이 결합에 영향을 미쳤다. 상세한 내용은 표 38에 요약되어 있다. Pepscan 버퍼 및 사전-조건화(SQ)의 경우, 수치는 경쟁하는 단백질(말 혈청 및 오브알부민의 조합)의 상대적인 양을 나타낸다.

표 38

[0468] 스크리닝 조건

라벨	희석	샘플 버퍼	사전-조건화
ET150-18 mIgG1	1 ㎍/㎖	1% SQ	1% SQ
ET150-2 mIgG1	1 ㎍/㎖	10% SQ	10% SQ
ET150-5 mIgG1	1 ㎍/㎖	10% SQ	10% SQ
ET150-8 mIgG1	3 ㎍/㎖	10% SQ	10% SQ

[0469] 항체 ET150-2

[0470] 보통의 가혹함 조건 하에 테스트될 때, 항체 ET150-2는 모든 세트 유래의 펩티드와 적극적으로(avidly) 결합하였다(도 18). 누적 데이터 분석은 상기 항체가 펩티드 스트레치 $_{16}$CDAEGPWGII$_{25}$(N-말단), $_{157}$MFVNMTPC$_{164}$(ECL2) 및 $_{229}$PQFQRQPQW$_{237}$(ECL3)로 이루어지는 불연속 에피토프를 인식하지만, 펩티드 스트레치 $_{16}$CDAEGPWGII$_{25}$ 및 $_{229}$PQFQRQPQW$_{237}$ 만으로도 결합을 위해 충분함을 보여준다.

[0471] 항체 ET150-5

[0472] 높은 가혹함 조건 하에 테스트될 때, 항체 ET150-5는 모든 세트 유래의 펩티드와 적극적으로 결합하였다(도 19). 누적 데이터 분석은 상기 항체가 펩티드 스트레치 $_{5}$CIESTGDYFLLCD$_{17}$(N-말단), $_{85}$NQQTAPVRYFL$_{95}$(ECL1) 및 $_{157}$MFVNMTPC$_{164}$(ECL2)로 이루어지는 불연속 에피토프를 인식하지만, 펩티드 스트레치 $_{5}$CIESTGDYFLCD$_{17}$ 만으로도 결

합을 위해 충분함을 보여준다.

[0473] 항체 ET150-18

[0474] 높은 가혹함 조건 하에 테스트될 때, 항체 ET150-18은 구조적으로 제약된(constrained) 펩티드를 함유하는 세트 4 및 세트 7 유래의 펩티드와 결합하였다. 선형 펩티드를 함유하는 세트에 대한 현저한 결합은 기록되지 않았다(도 20). 누적 데이터 분석은 상기 항체가 스트레치 $_{10}$GDYFLLCD$_{17}$(N-말단), $_{157}$MFVNMTPCQLN$_{167}$(ECL2) 및 $_{227}$GNPQFQRQPQW$_{237}$(ECL3)로 이루어지는 불연속 에피토프를 인식함을 보여준다. 펩티드 스트레치 $_{10}$GDYFLLCD$_{17}$ 및 $_{227}$GNPQFQRQPQW$_{237}$는 상기 에피토프의 중심을 나타내는데, 그 이유는 이들 펩티드 스트레치는 별도로 결합을 위해 충분하기 때문이다.

[0475] 항체 ET150-8

[0476] 높은 가혹함 조건 하에 테스트될 때, 항체 ET150-8은 세트 2를 제외한 모든 세트 유래의 펩티드와 결합하였다(도 21). 누적 데이터 분석은 상기 항체가 펩티드 스트레치 $_{15}$LCDAEGPWG$_{23}$(N-말단) 및 $_{230}$QFQRQPQWDDPVVC$_{243}$(ECL3)로 이루어지는 불연속 에피토프를 인식하고, 펩티드 스트레치 $_{15}$LCDAEGPWG$_{23}$은 단독으로 결합을 위해 충분하기 때문에 상기 에피토프의 우세한 부위임을 보여준다. 또한, 세트 1(선형) 및 세트 4(루프)에 대해 얻어진 결과의 비교는, 에피토프 모방체에 구조적 제약을 도입하면 특히 서열 $_{230}$QFQRQPQWDDPVVC$_{243}$를 함유하는 펩티드의 경우에 펩티드의 결합을 향상시킴을 보여준다.

[0477] *결론*

[0478] 조사된 모든 항체는 Pepscan 배열을 이용해 맵핑된 불연속 에피토프를 인식하였다. 중심의 잠정적인 에피토프는 표 38에 나열되어 있다. 모든 항체는 보통 1 또는 2개의 ECL 유래의 영역과 조합하여 상기 단백질의 N-말단의 중첩하는 영역을 인식하였다. 2개의 항체 ET150-18 및 ET150-8은 항체 결합을 지지하기 위한 구조적 제약에 대한 필요성을 보여주었고, 이는 상기 2개의 항체가 불연속뿐만 아니라 입체형태 에피토프를 인식함을 제시한다. 항체 ET150-2 및 ET150-5는 선형 및 루프화 펩티드 사이에 펩티드 결합에 있어서 주목할만한 차이점을 보이지 않았다.

표 39

[0479] 에피토프의 리스트

항체	N-말단	ECL1	ECL2	ECL3
ET150-2	$_{16}$CDAEGPWGII$_{25}$ [1)]	-	$_{157}$MFVNMTPC$_{164}$	$_{229}$PQFQRQPQW$_{237}$ [1)]
ET150-5	$_{5}$CIESTGDYFLLCD$_{17}$ [1)]	$_{85}$NQQTAPVRYFL$_{95}$	$_{157}$MFVNMTPC$_{164}$	-
ET150-8	$_{15}$LCDAEGPWG$_{23}$ [1)]	-	-	$_{230}$QFQRQPQWDDPVVC$_{243}$
ET150-18	$_{10}$GDYFLLCD$_{17}$ [1)]	-	$_{157}$MFVNMTPCQLN$_{167}$	$_{227}$GNPQFQRQPQW$_{237}$ [1)]

[0480] [1)] 우세한 부위

[0481] 도 22는 GPCR의 전체적인 조직화에 관한 연구의 결과를 설명한다. N-말단은 매우 유연하고 구조화되어 있지 않기 때문에, 불연속 면역우세 영역을 형성하는 ECL과 일시적으로 상효작용하기 쉽다.

[0482] 펩티드 결합에서의 차이점 및 공통점은 도 23의 산포도 분석으로 설명될 수 있다. 좌상 및 우하 코너에서의 데이터 점은 결합에서의 차이점을 나타낸다. 현저한 에피토프 중첩에도 불구하고, 개별 항체의 에피토프의 미세한 특이성은 매우 차이난다.

[0483] ***실시예 11 - 결합 친화도***

[0484] 도 25는 GPRC5D-특이적 파지 항체 클론(ET150-2, ET150-5, ET150-8, ET150-18)의 FACS 분석을 보여준다. 각각의 항체(ET150-2, ET150-5, ET150-8, ET150-18)를 10 또는 1 ㎍/㎖에서 3T3 또는 3T3-GPRC5D 세포와 인큐베이션하였고, 이후 항-M13 마우스 항체와 인큐베이션하였다. 마지막으로, PE-표지된 항-마우스 IgG 2차 항체를 상

기 반응물에 첨가하였다. FACS에 의해 결합을 측정하였고, 평균 형광 강도(MFI)로 표현하였다. 2차 항체 단독, ET901 mIgG1 이소형 대조군 및 세포 단독으로 인큐베이션된 세포를 음성 대조군으로 사용하였다.

[0485] 전술한 본 개시된 주제는 이해의 명확성을 목적으로 설명 및 실시예에 의해 일부 상세히 개시되었지만, 상기 설명 및 실시예는 본 개시된 주제의 범위를 제한하는 것으로 이해되어서는 안된다. 본 명세서에서 인용된 모든 특허 및 과학 문헌의 내용은 그 전체가 인용에 의해 명확하게 포함된다.

[0486] **참고문헌**

[0487] 1. Atamaniuk, J., *et al.* Overexpression of G protein-coupled receptor 5D in the bone marrow is associated with poor prognosis in patients with multiple myeloma. *European journal of clinical investigation* **42**, 953-960 (2012).

[0488] 2. Frigyesi, I., *et al.* Robust isolation of malignant plasma cells in multiple myeloma. *Blood* **123**, 1336-1340 (2014).

[0489] 3. Cohen, Y., Gutwein, O., Garach-Jehoshua, O., Bar-Haim, A. & Kornberg, A. GPRC5D is a promising marker for monitoring the tumor load and to target multiple myeloma cells. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)* **18**, 348-351 (2013).

[0490] 4. Bam, R., *et al.* GPRC5D Is a Cell Surface Plasma Cell Marker Whose Expression Is High In Myeloma Cells and Reduced Following Coculture With Osteoclasts. *Blood* **122**, 3099 (2013).

[0491] 5. Brentjens, R.J., *et al.* Safety and persistence of adoptively transferred autologous CD19-targeted T cells in patients with relapsed or chemotherapy refractory B-cell leukemias. *Blood* **118**, 4817-4828 (2011).

[0492] 6. Brentjens, R.J., *et al.* Eradication of systemic B-cell tumors by genetically targeted human T lymphocytes co-stimulated by CD80 and interleukin-15. *Nature medicine* **9**, 279-286 (2003).

[0493] 7. Brentjens, R.J., *et al.* CD19-Targeted T Cells Rapidly Induce Molecular Remissions in Adults with Chemotherapy-Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *Science translational medicine* **5**, 177ra138 (2013).

[0494] 8. Davila, M.L., *et al.* Efficacy and Toxicity Management of 19-28z CAR T Cell Therapy in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Science translational medicine* **6**, 224ra225 (2014).

[0495] 9. Siegel, R., Naishadham, D. & Jemal, A. Cancer statistics, 2013. *CA: a cancer journal for clinicians* **63**, 11-30 (2013).

[0496] 10. Boyd, K.D., *et al.* The clinical impact and molecular biology of del(17p) in multiple myeloma treated with conventional or thalidomide-based therapy. *Genes, chromosomes & cancer* **50**, 765-774 (2011).

[0497] 11. Shaughnessy, J.D., Jr., *et al.* A validated gene expression model of high-risk multiple myeloma is defined by deregulated expression of genes mapping to chromosome 1. *Blood* **109**, 2276-2284 (2007).

[0498] 12. Gahrton, G., *et al.* Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma. European Group for Bone Marrow Transplantation. *The New England journal of medicine* **325**, 1267-1273 (1991).

[0499] 13. Pegram, H.J., *et al.* Tumor-targeted T cells modified to secrete IL-12 eradicate systemic tumors without need for prior conditioning. *Blood* **119**, 4133-4141 (2012).

[0500] 14. Sabrina Bertilaccio, M.T., *et al.* Low-Dose Lenalidomide Improves CAR-Based Immunotherapy In CLL By Reverting T-Cell Defects In Vivo. *Blood* **122**, 4171 (2013).

[0501] 15. Bataille, R., *et al.* The phenotype of normal, reactive and malignant plasma cells. Identification of "many and multiple myelomas" and of new targets for myeloma therapy. *Haematologica* **91**, 1234-1240 (2006).

[0502] 16. Morgan, R.A., *et al.* Case report of a serious adverse event following the administration of T

cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2. *Molecular therapy: the journal of the American Society of Gene Therapy* **18**, 843-851 (2010).

[0503] 17. Brentjens, R.J., *et al.* Safety and persistence of adoptively transferred autologous CD19-targeted T cells in patients with relapsed or chemotherapy refractory B-cell leukemias. *Blood* **118**, 4817-4828 (2011).

[0504] 18. Brentjens, R.J., *et al.* CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia. *Science translational medicine* **5**, 177ra138 (2013).

[0505] 19. Hunder, N.N., *et al.* Treatment of metastatic melanoma with autologous CD4+ T cells against NY-ESO-1. *N.Engl.J.Med.* **358**, 2698-2703 (2008).

[0506] 20. Rosenberg, S.A., Restifo, N.P., Yang, J.C., Morgan, R.A. & Dudley, M.E. Adoptive cell transfer: a clinical path to effective cancer immunotherapy. *Nat.Rev.Cancer* **8**, 299-308 (2008).

[0507] 21. Dudley, M.E., *et al.* Adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma: evaluation of intensive myeloablative chemoradiation preparative regimens. *J Clin Oncol* **26**, 5233-5239 (2008).

[0508] 22. Brentjens, R.J., *et al.* Genetically targeted T cells eradicate systemic acute lymphoblastic leukemia xenografts. *Clin.Cancer Res.* **13**, 5426-5435 (2007).

[0509] 23. Gade, T.P., *et al.* Targeted elimination of prostate cancer by genetically directed human T lymphocytes. *Cancer Res.* **65**, 9080-9088 (2005).

[0510] 24. Maher, J., Brentjens, R.J., Gunset, G., Riviere, I. & Sadelain, M. Human T-lymphocyte cytotoxicity and proliferation directed by a single chimeric TCRzeta /CD28 receptor. *Nat.Biotechnol.* **20**, 70-75 (2002).

[0511] 25. Kershaw, M.H., *et al.* Gene-engineered T cells as a superior adjuvant therapy for metastatic cancer. *J Immunol* **173**, 2143-2150 (2004).

[0512] 26. Sadelain, M., Brentjens, R. & Riviere, I. The promise and potential pitfalls of chimeric antigen receptors. *Curr Opin Immunol* (2009).

[0513] 27. Hollyman, D., *et al.* Manufacturing validation of biologically functional T cells targeted to CD19 antigen for autologous adoptive cell therapy. *J Immunother* **32**, 169-180 (2009).

[0514] 28. Sadelain, M., Brentjens, R. & Riviere, I. The basic principles of chimeric antigen receptor design. *Cancer discovery* **3**, 388-398 (2013).

[0515] 29. Riviere, I., Sadelain, M. & Brentjens, R.J. Novel strategies for cancer therapy: the potential of genetically modified T lymphocytes. *Curr Hematol Rep* **3**, 290-297 (2004).

[0516] 30. Stephan, M.T., *et al.* T cell-encoded CD80 and 4-1BBL induce auto- and transco-stimulation, resulting in potent tumor rejection. *Nat.Med.* **13**, 1440-1449 (2007).

[0517] 31. Krause, A., *et al.* Antigen-dependent CD28 signaling selectively enhances survival and proliferation in genetically modified activated human primary T lymphocytes. *J Exp Med* **188**, 619-626 (1998).

[0518] 32. Gong, M.C., *et al.* Cancer patient T cells genetically targeted to prostate-specific membrane antigen specifically lyse prostate cancer cells and release cytokines in response to prostate-specific membrane antigen. *Neoplasia.* **1**, 123-127 (1999).

[0519] 33. Lyddane, C., *et al.* Cutting Edge: CD28 controls dominant regulatory T cell activity during active immunization. *J.Immunol.* **176**, 3306-3310 (2006).

[0520] 전술한 설명으로부터, 다양한 용도 및 조건에 맞추기 위하여 본 명세서에서 개시된 본 발명에 변경 및 변형이 행해질 수 있음이 자명할 것이다. 이러한 구현예는 또한 다음의 청구항의 범위 이내이다.

[0521] 본 명세서에서 언급된 접근 또는 참조 번호에 의해 나타낸 모든 특허 및 공개문헌 및 서열은 각각의 독립적 특허 및 공개문헌 및 서열이 인용에 의해 구체적이고 개별적으로 포함됨을 나타내는 것과 동일한 정도로 인용에 의해 본 명세서에 포함된다.

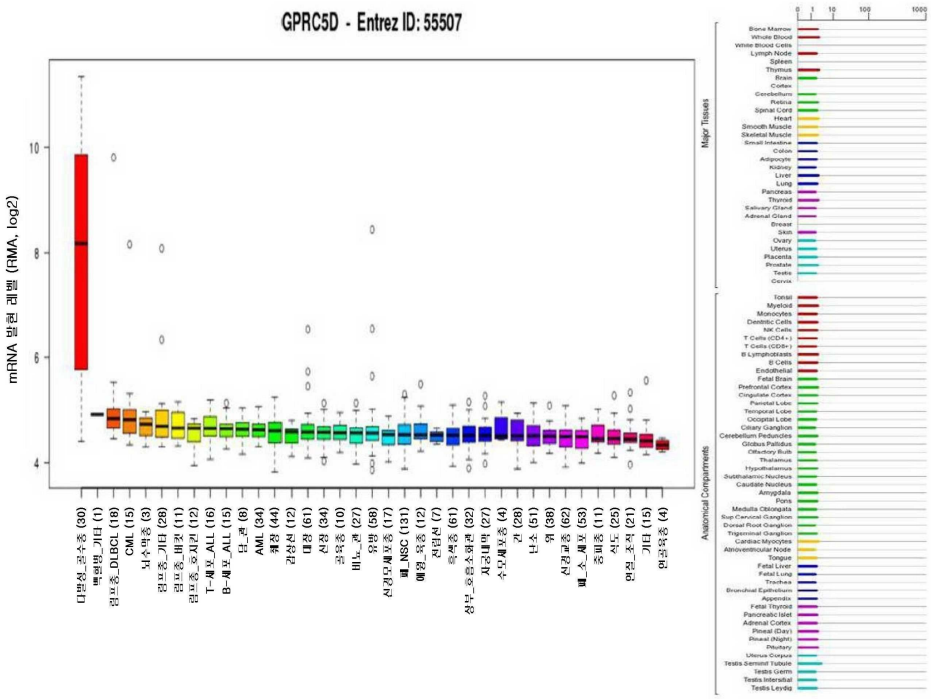
도면

도면1

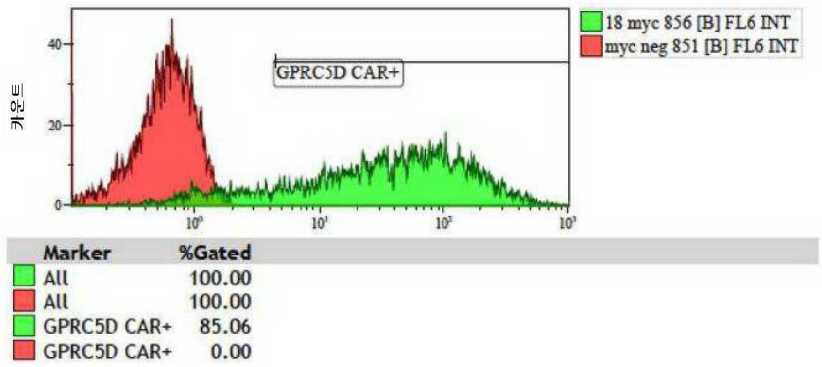


LTR, 긴 말단 반복 프로모터; SD, SA, 스플라이스 공여자 및 수용자; Ψ, 패키징 인자; 검은 박스, 신호 펩티드; IRES, 내부 리보솜 진입 부위; GLuc, 가우씨아 루시퍼라아제; CD8, 인간 CD8 막통과 도메인

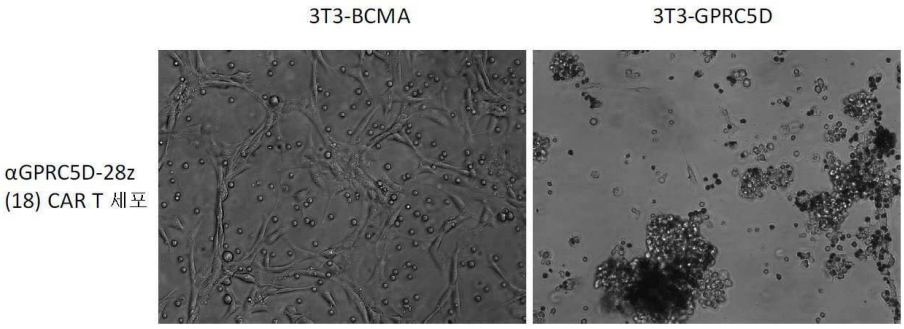
도면2



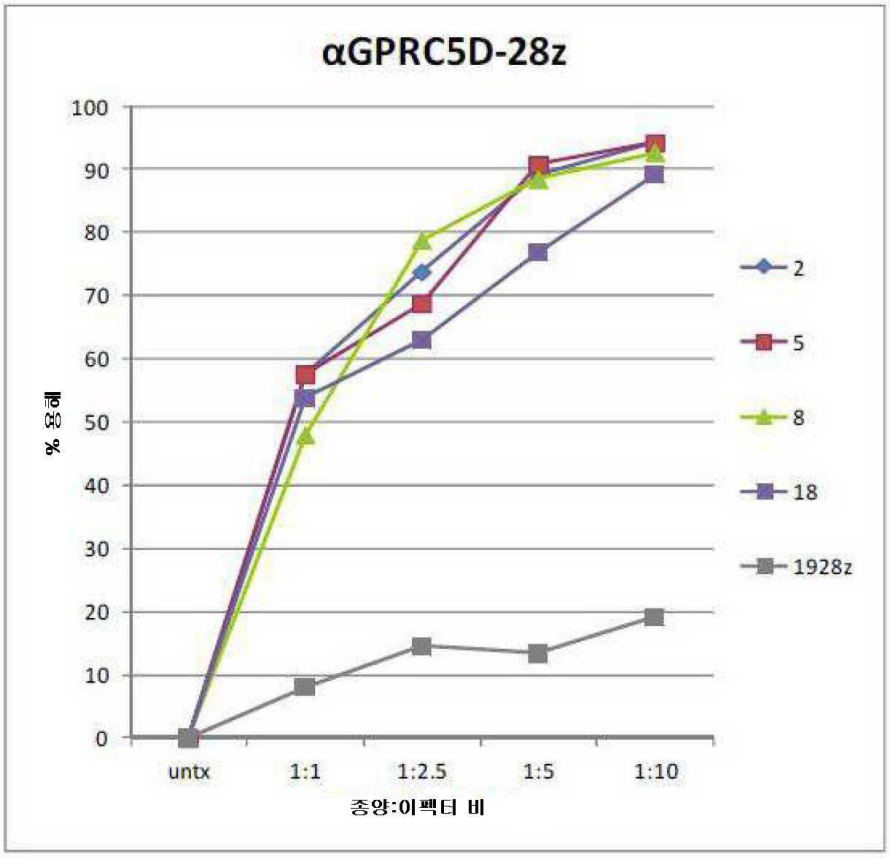
도면3


18 myc 856 [B] FL6 INT
myc neg 851 [B] FL6 INT
GPRC5D CAR+
카운트
Marker %Gated
All 100.00
All 100.00
GPRC5D CAR+ 85.06
GPRC5D CAR+ 0.00

도면4


3T3-BCMA
3T3-GPRC5D
αGPRC5D-28z
(18) CAR T 세포

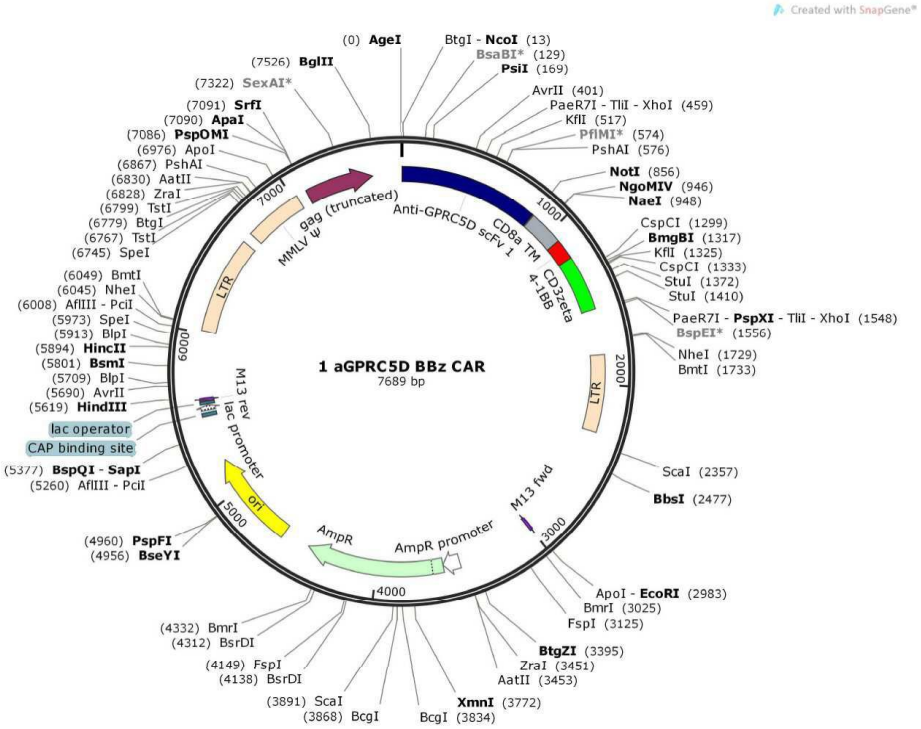
도면5


αGPRC5D-28z
% 용해
종양:이펙터 비
untx
1:1
1:2.5
1:5
1:10
2
5
8
18
1928z

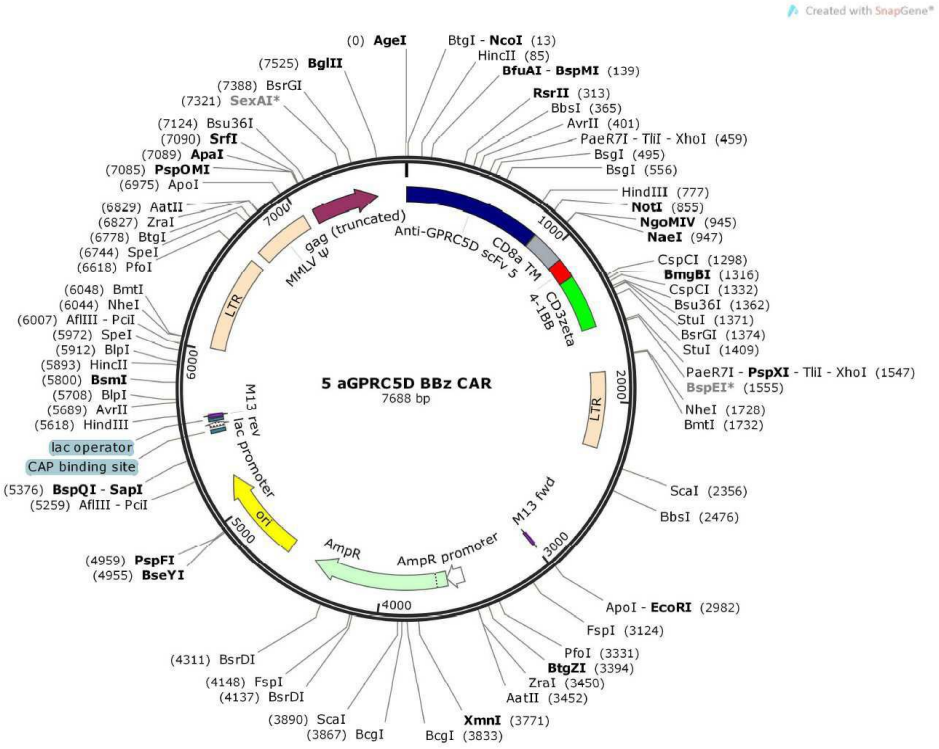
도면6


5' LTR
Ψ
SD
SA
αGPRC5D scFv
CD8a TM
4-1BB
CD3ζ
3' LTR

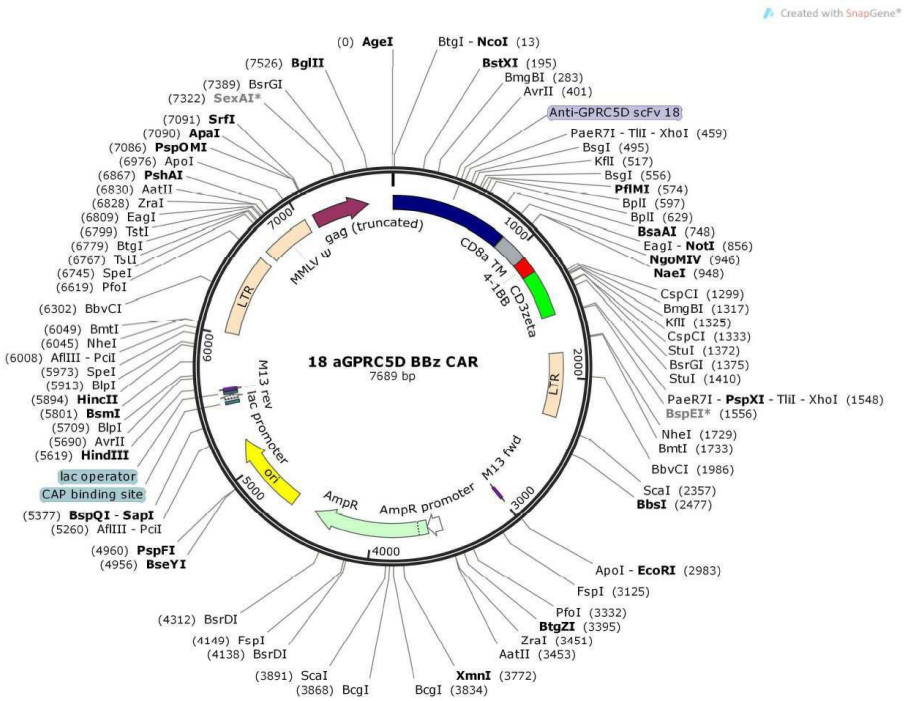
도면7


Created with SnapGene®
1 aGPRC5D BBz CAR
7689 bp
gag (truncated)
MMLV Ψ
Anti-GPRC5D scFv 1
CD8a TM
CD3zeta
4-1BB
LTR
M13 rev
lac promoter
lac operator
CAP binding site
ori
AmpR
AmpR promoter
M13 fwd
(0) AgeI
BtgI - NcoI (13)
BsaBI* (129)
PsiI (169)
AvrII (401)
PaeR7I - TliI - XhoI (459)
KflI (517)
PflMI* (574)
PshAI (576)
NotI (856)
NgoMIV (946)
NaeI (948)
CspCI (1299)
BmgBI (1317)
KflI (1325)
CspCI (1333)
StuI (1372)
StuI (1410)
PaeR7I - PspXI - TliI - XhoI (1548)
BspEI* (1556)
NheI (1729)
BmtI (1733)
ScaI (2357)
BbsI (2477)
ApoI - EcoRI (2983)
BmrI (3025)
FspI (3125)
BtgZI (3395)
ZraI (3451)
AatII (3453)
XmnI (3772)
BcgI (3834)
ScaI (3868)
BcgI
FspI (4138)
BsrDI
BmrI (4312)
BsrDI (4332)
PspFI (4956)
BseYI
BspQI - SapI (5260)
AflIII - PciI
HindIII (5619)
BsmI (5801)
HincII (5894)
SpeI (5973)
AflIII - PciI (6008)
NheI (6045)
BmtI (6049)
TstI (6745)
SpeI (6767)
TstI (6779)
BtgI (6799)
ZraI (6828)
AatII (6830)
PshAI (6867)
ApoI (6976)
PspOMI (7085)
ApaI (7089)
SrfI (7091)
SexAI* (7322)
BglII (7526)

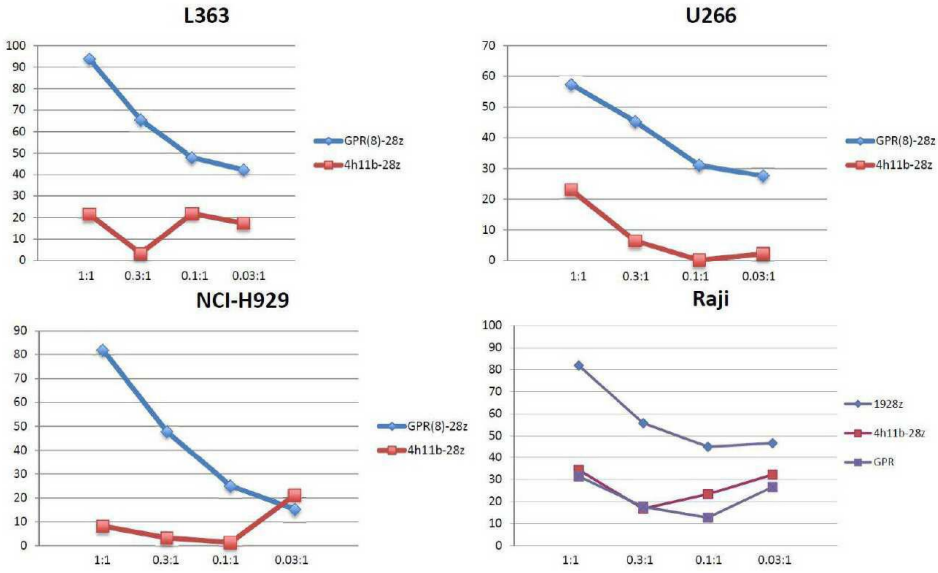
도면8


Created with SnapGene®
5 aGPRC5D BBz CAR
7688 bp
gag (truncated)
MMLV Ψ
Anti-GPRC5D scFv 5
CD8a TM
CD3zeta
4-1BB
LTR
M13 rev
lac promoter
lac operator
CAP binding site
ori
AmpR
AmpR promoter
M13 fwd
(0) AgeI
BtgI - NcoI (13)
HincII (85)
BfuAI - BspMI (139)
RsrII (313)
BbsI (365)
AvrII (401)
PaeR7I - TliI - XhoI (459)
BsgI (495)
BsgI (556)
HindIII (777)
NotI (855)
NgoMIV (945)
NaeI (947)
CspCI (1298)
BmgBI (1316)
CspCI (1332)
Bsu36I (1362)
StuI (1371)
BsrGI (1374)
StuI (1409)
PaeR7I - PspXI - TliI - XhoI (1547)
BspEI* (1555)
NheI (1728)
BmtI (1732)
ScaI (2356)
BbsI (2476)
ApoI - EcoRI (2982)
FspI (3124)
PflMI (3331)
BtgZI (3394)
ZraI (3450)
AatII (3452)
XmnI (3771)
BcgI (3833)
ScaI (3867)
BcgI
FspI (4137)
BsrDI
BsrDI (4311)
PspFI (4955)
BseYI
BspQI - SapI (5259)
AflIII - PciI
HindIII (5618)
BsmI (5800)
HincII (5893)
SpeI (5912)
AflIII - PciI (6007)
NheI (6044)
BmtI (6048)
PfoI (6618)
SpeI (6744)
BtgI (6778)
ZraI (6827)
AatII (6829)
ApoI (6975)
PspOMI (7085)
ApaI (7089)
SrfI (7090)
Bsu36I (7124)
SexAI* (7321)
BsrGI (7388)
BglII (7525)

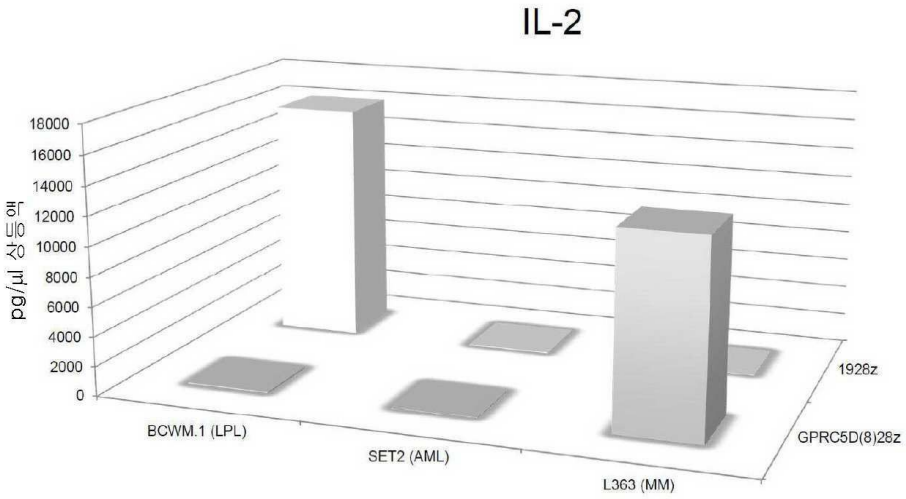
도면9


Created with SnapGene®
18 aGPRC5D BBz CAR
7689 bp
(0) AgeI
BtgI - NcoI (13)
BstXI (195)
BmgBI (283)
AvrII (401)
Anti-GPRC5D scFv 18
PaeR7I - TliI - XhoI (459)
BsgI (495)
KflI (517)
BsgI (556)
PflMI (574)
BplI (597)
BplI (629)
BsaAI (748)
EagI - NotI (856)
NgoMIV (946)
NaeI (948)
CspCI (1299)
BmgBI (1317)
KflI (1325)
CspCI (1333)
StuI (1372)
BsrGI (1375)
StuI (1410)
PaeR7I - PspXI - TliI - XhoI (1548)
BspEI* (1556)
NheI (1729)
BmtI (1733)
BbvCI (1986)
ScaI (2357)
BbsI (2477)
ApoI - EcoRI (2983)
FspI (3125)
PfoI (3332)
BtgZI (3395)
ZraI (3451)
AatII (3453)
XmnI (3772)
BcgI (3834)
(3868) BcgI
(3891) ScaI
(4138) BsrDI
(4149) FspI
(4312) BsrDI
(4956) BseYI
(4960) PspFI
(5260) AflIII - PciI
(5377) BspQI - SapI
CAP binding site
lac operator
(5619) HindIII
(5690) AvrII
(5709) BlpI
(5801) BsmI
(5894) HincII
(5913) BlpI
(5973) SpeI
(6008) AflIII - PciI
(6045) NheI
(6049) BmtI
(6302) BbvCI
(6619) PfoI
(6745) SpeI
(6767) TsiI
(6779) BtgI
(6799) TstI
(6809) EagI
(6828) ZraI
(6830) AatII
(6857) PshAI
(6976) ApoI
(7086) PspOMI
(7090) ApaI
(7091) SrfI
(7322) SexAI*
(7389) BsrGI
(7526) BglII
gag (truncated)
MMLV ψ
LTR
M13 rev
lac promoter
ori
AmpR
AmpR promoter
M13 fwd
LTR
CD8a TM
4-1BB
CD3zeta
1000
2000
3000
4000
5000
6000
7000

도면10

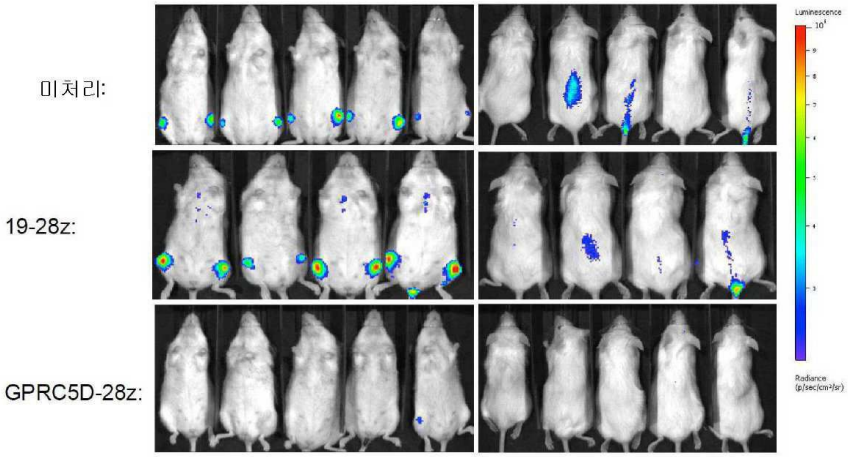

L363
GPR(8)-28z
4h11b-28z
1:1
0.3:1
0.1:1
0.03:1
U266
GPR(8)-28z
4h11b-28z
NCI-H929
GPR(8)-28z
4h11b-28z
Raji
1928z
4h11b-28z
GPR

도면11

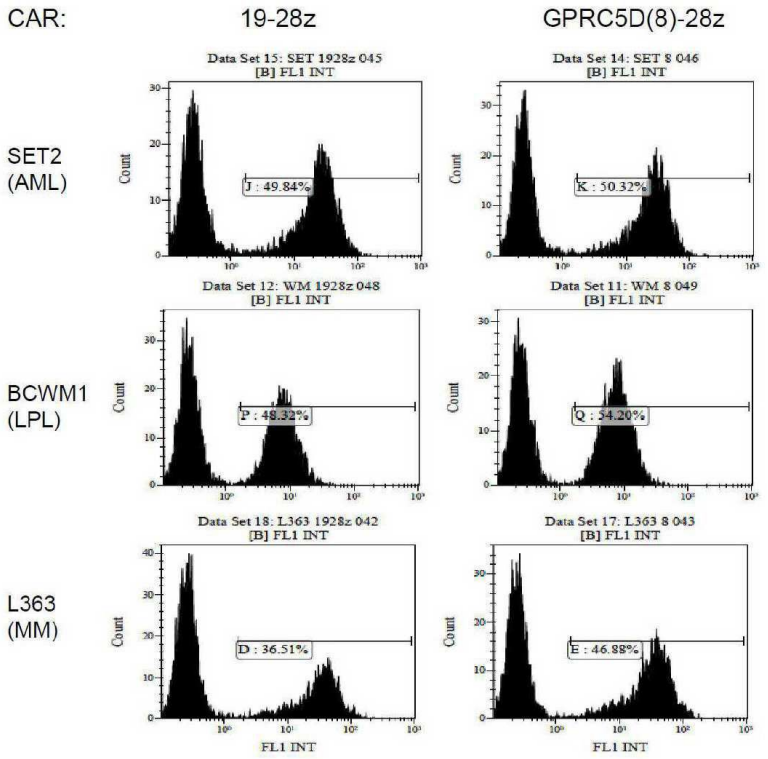


IFNg, IL-6, TNFa, sCD40L, GM-CSF

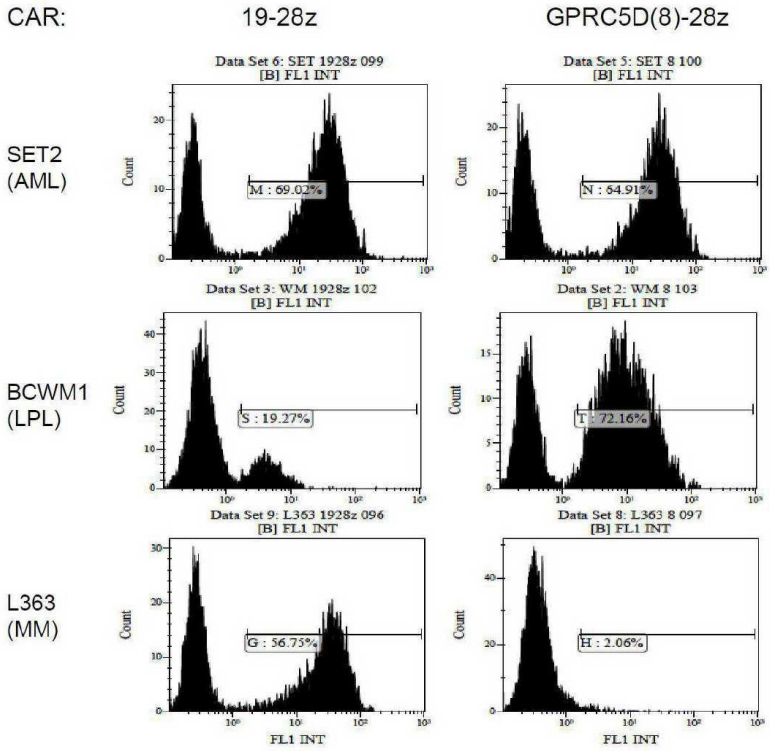
도면12



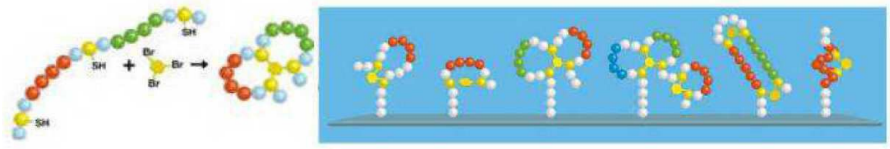
도면13a


CAR:
19-28z
GPRC5D(8)-28z
SET2
(AML)
BCWM1
(LPL)
L363
(MM)
Data Set 15: SET 1928z 045
[B] FL1 INT
J : 49.84%
Data Set 14: SET 8 046
[B] FL1 INT
K : 50.32%
Data Set 12: WM 1928z 048
[B] FL1 INT
P : 48.32%
Data Set 11: WM 8 049
[B] FL1 INT
Q : 54.20%
Data Set 18: L363 1928z 042
[B] FL1 INT
D : 36.51%
Data Set 17: L363 8 043
[B] FL1 INT
E : 46.88%
Count
FL1 INT

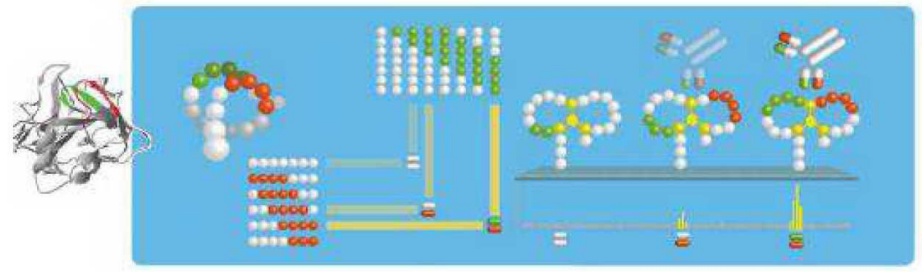
도면13b


CAR:
19-28z
GPRC5D(8)-28z
SET2
(AML)
BCWM1
(LPL)
L363
(MM)
Data Set 6: SET 1928z 099
[B] FL1 INT
M : 69.02%
Data Set 5: SET 8 100
[B] FL1 INT
N : 64.91%
Data Set 3: WM 1928z 102
[B] FL1 INT
S : 19.27%
Data Set 2: WM 8 103
[B] FL1 INT
T : 72.16%
Data Set 9: L363 1928z 096
[B] FL1 INT
G : 56.75%
Data Set 8: L363 8 097
[B] FL1 INT
H : 2.06%
Count
FL1 INT

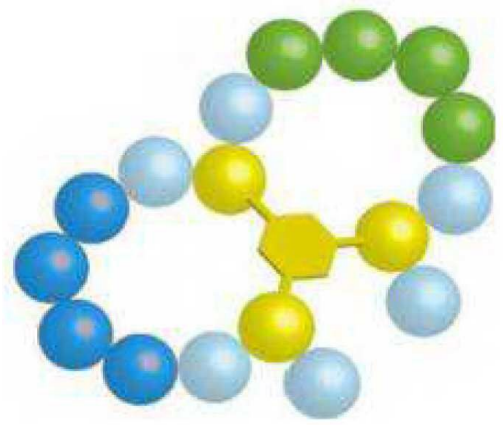
도면14



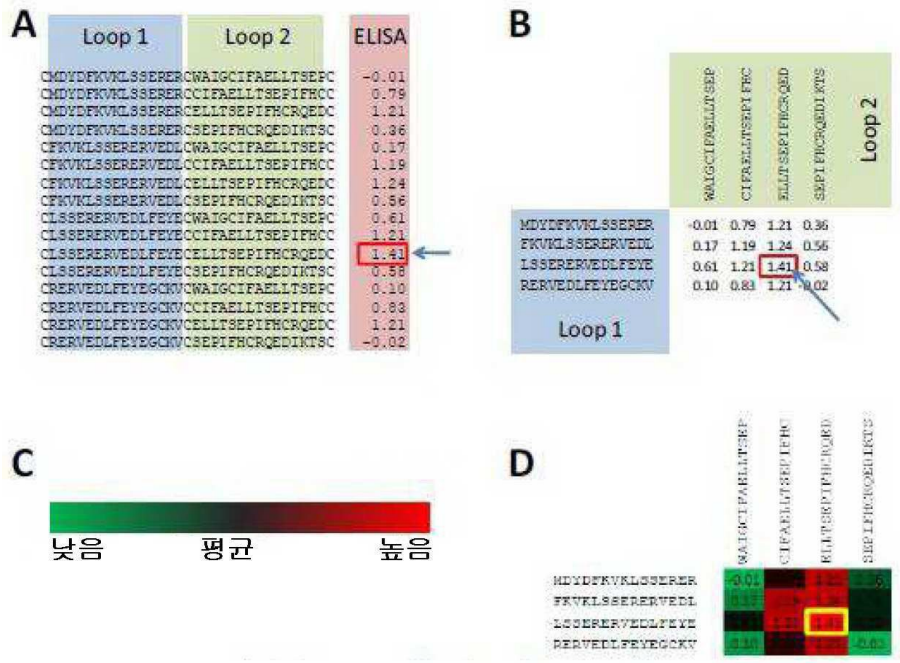
도면15



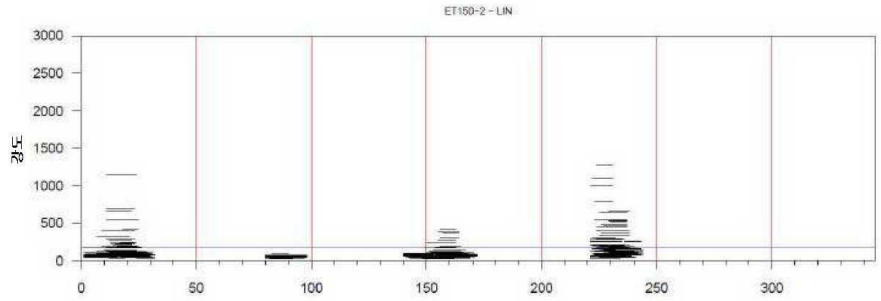
도면16



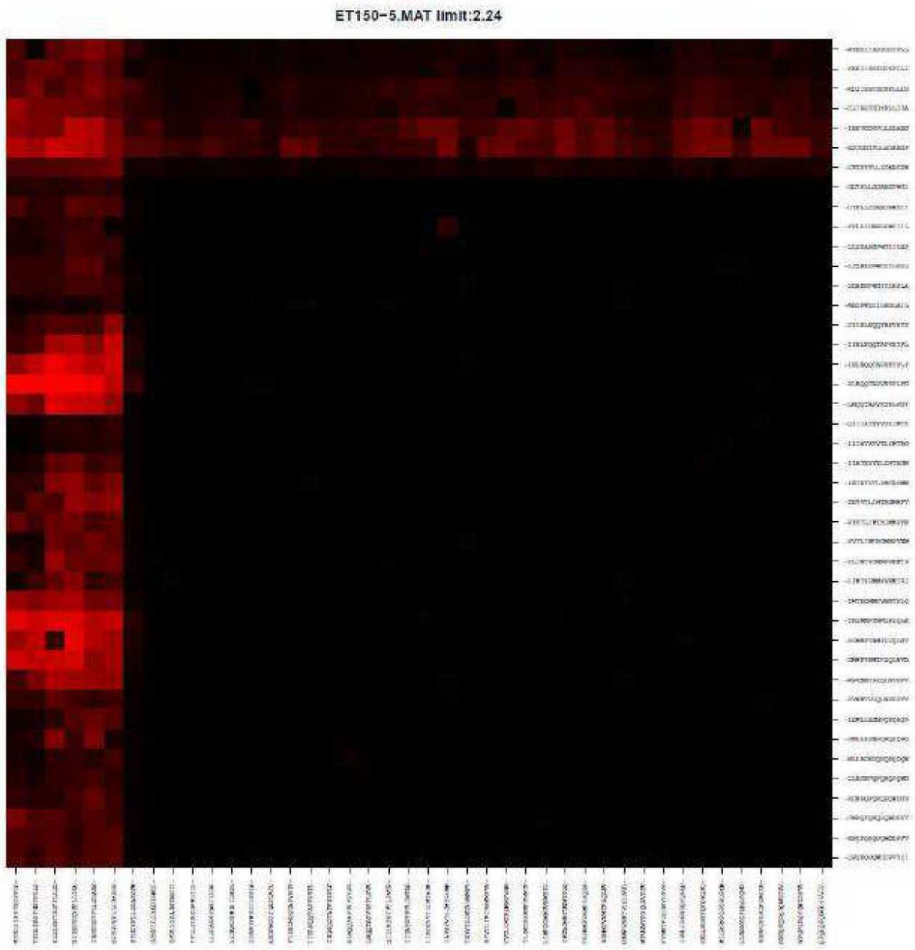
도면17


A
Loop 1
Loop 2
ELISA
B
Loop 2
Loop 1
C
낮음
평균
높음
D

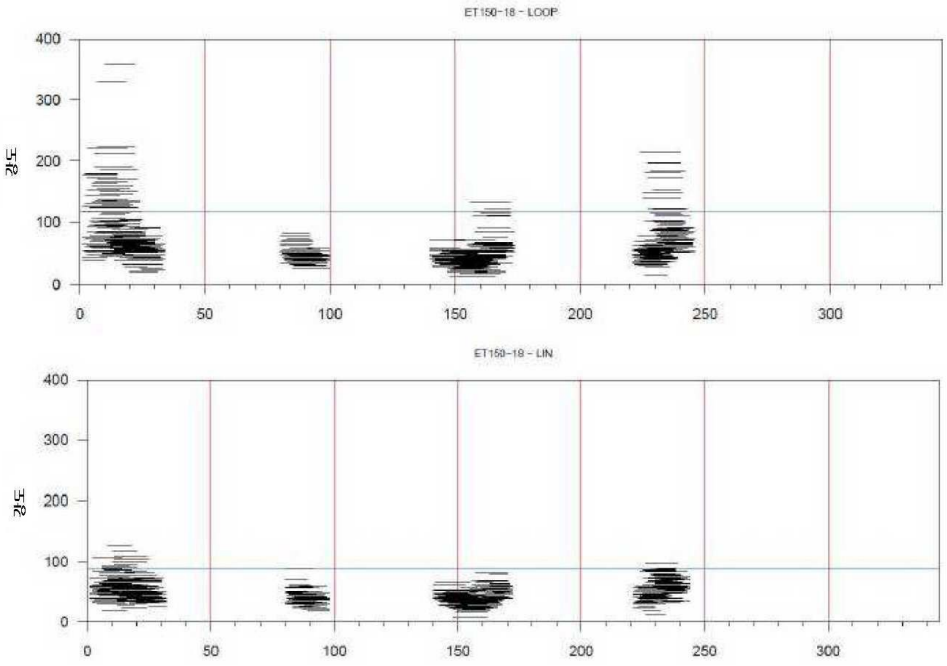
도면18


ET150-2 - LIN
강도
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0
50
100
150
200
250
300

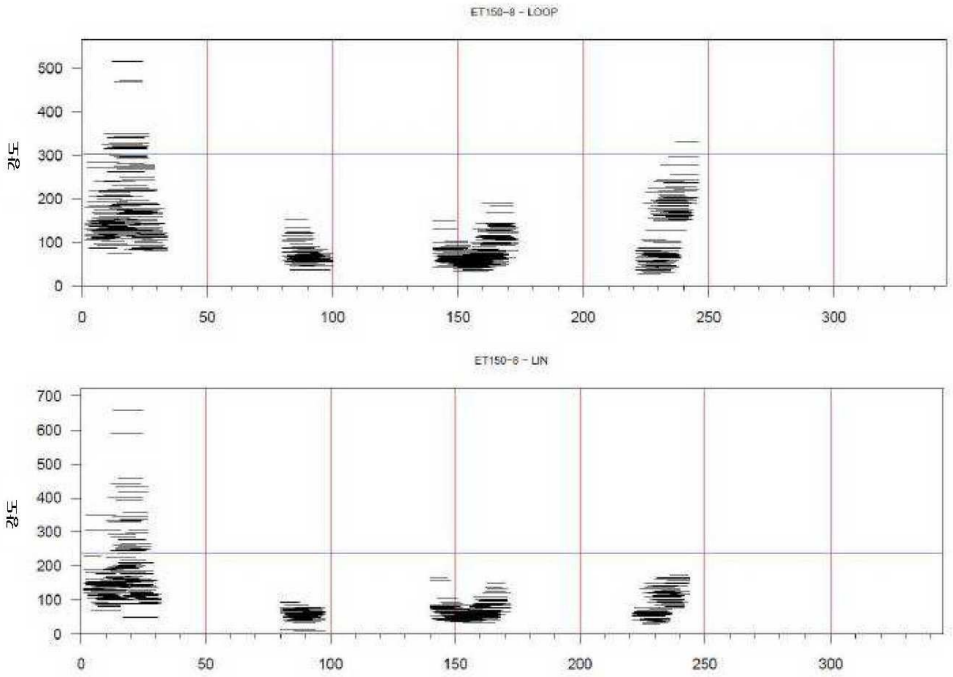
도면19


ET150-5.MAT limit:2.24

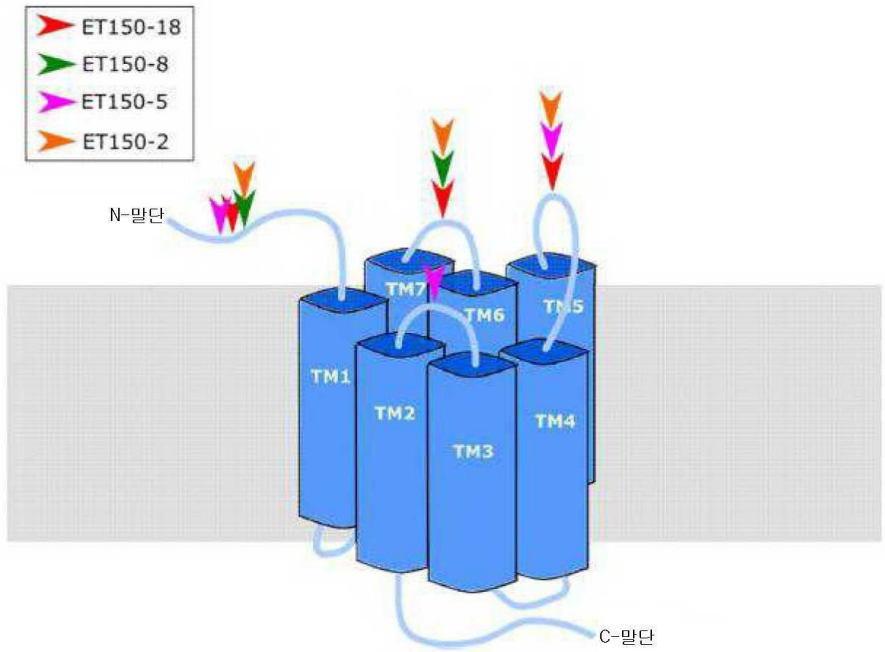
도면20


ET150-18 - LOOP
강도
400
300
200
100
0
0
50
100
150
200
250
300
ET150-18 - LIN
강도
400
300
200
100
0
0
50
100
150
200
250
300

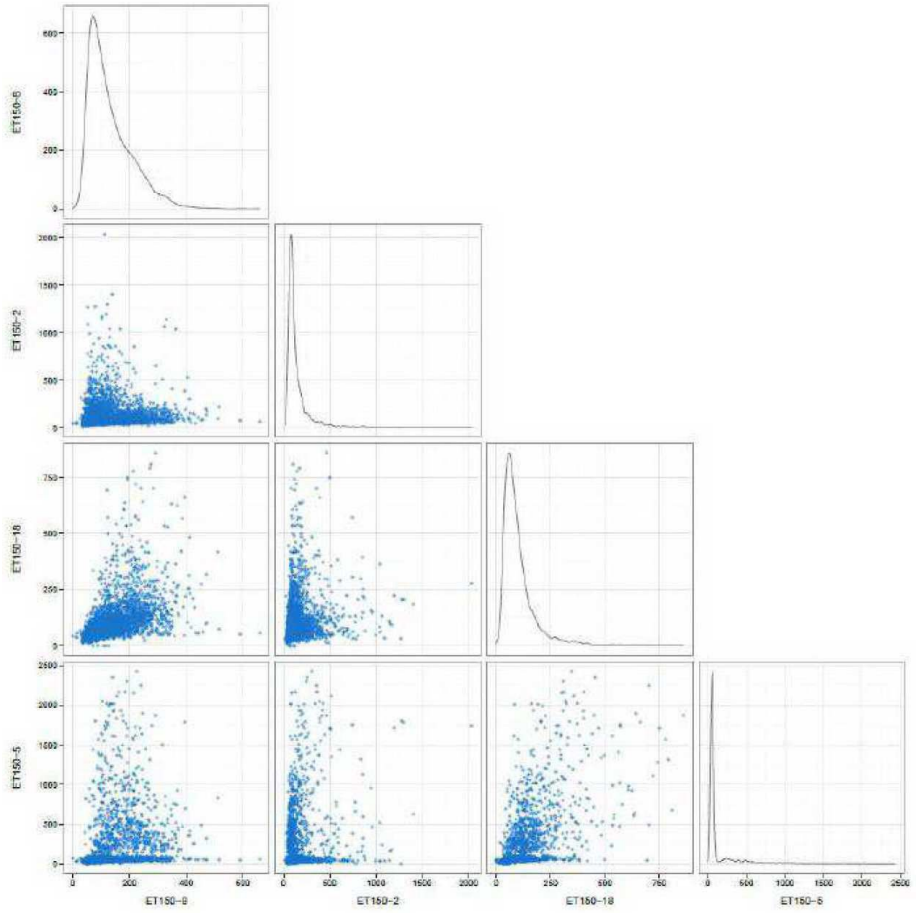
도면21


ET150-8 - LOOP
강도
0
100
200
300
400
500
0
50
100
150
200
250
300
ET150-8 - LIN
강도
0
100
200
300
400
500
600
700
0
50
100
150
200
250
300

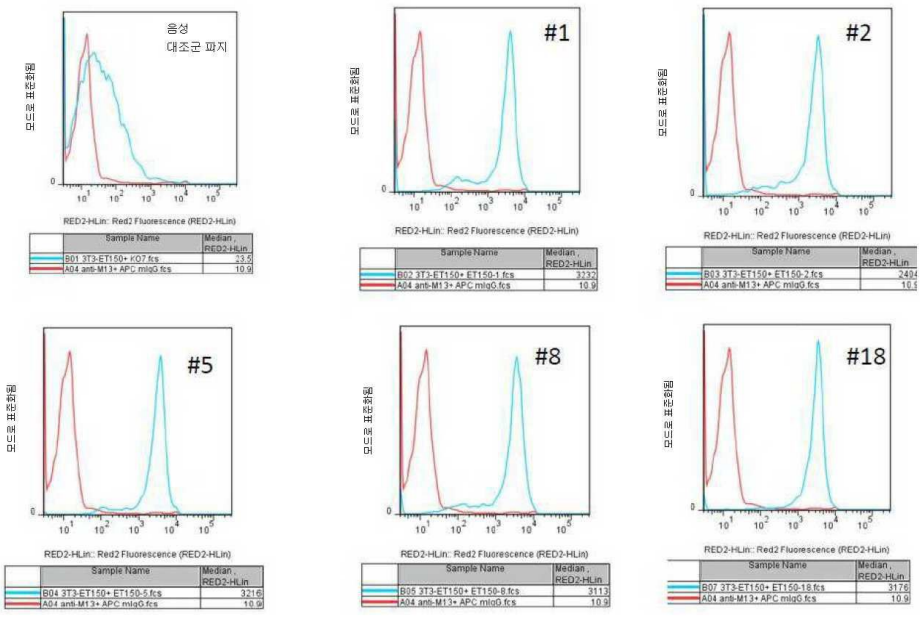
도면22


ET150-18
ET150-8
ET150-5
ET150-2
N-말단
TM1
TM2
TM3
TM4
TM5
TM6
TM7
C-말단

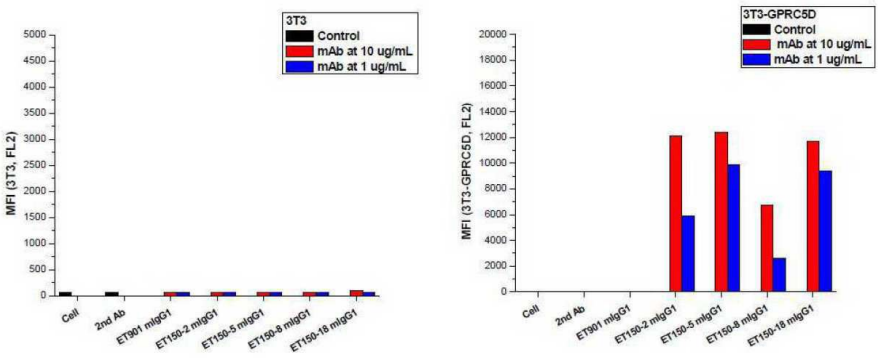
도면23


ET150-8
ET150-2
ET150-18
ET150-5

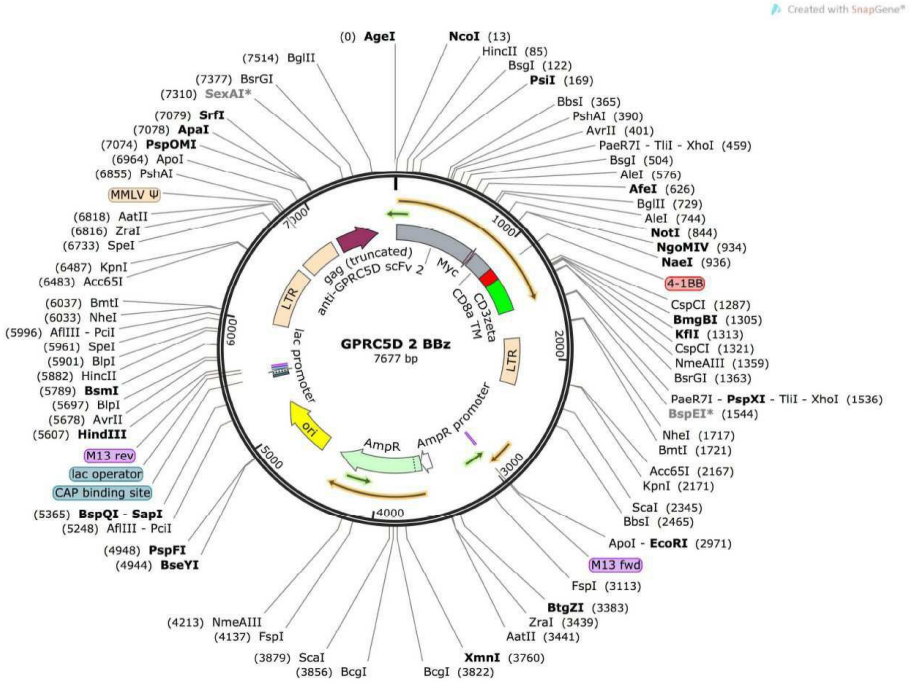
도면24


음성
대조군 파지
#1
#2
#5
#8
#18
모드로 표준화됨
RED2-HLin:: Red2 Fluorescence (RED2-HLin)
Sample Name
Median ; RED2-HLin

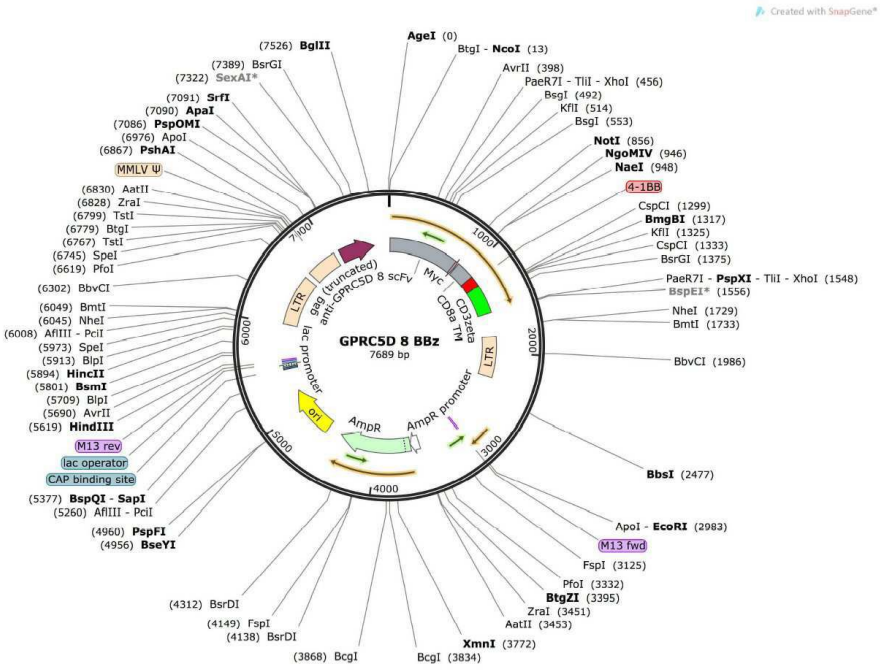
도면25


3T3
Control
mAb at 10 ug/mL
mAb at 1 ug/mL
MFI (3T3, FL2)
Cell
2nd Ab
ET901 mIgG1
ET150-2 mIgG1
ET150-5 mIgG1
ET150-8 mIgG1
ET150-18 mIgG1
3T3-GPRC5D
Control
mAb at 10 ug/mL
mAb at 1 ug/mL
MFI (3T3-GPRC5D, FL2)

도면26


Created with SnapGene®
GPRC5D 2 BBz
7677 bp
gag (truncated)
anti-GPRC5D scFv 2
Myc
CD8α TM
CD3zeta
LTR
AmpR
AmpR promoter
ori
lac promoter
(0) AgeI
NcoI (13)
HincII (85)
BsgI (122)
PsiI (169)
BbsI (365)
PshAI (390)
AvrII (401)
PaeR7I - TliI - XhoI (459)
BsgI (504)
AleI (576)
AfeI (626)
BglII (729)
AleI (744)
NotI (844)
NgoMIV (934)
NaeI (936)
4-1BB
CspCI (1287)
BmgBI (1305)
KflI (1313)
CspCI (1321)
NmeAIII (1359)
BsrGI (1363)
PaeR7I - PspXI - TliI - XhoI (1536)
BspEI* (1544)
NheI (1717)
BmtI (1721)
Acc65I (2167)
KpnI (2171)
ScaI (2345)
BbsI (2465)
ApoI - EcoRI (2971)
M13 fwd
FspI (3113)
BtgZI (3383)
ZraI (3439)
AatII (3441)
XmnI (3760)
BcgI (3822)
(3879) ScaI
(3856) BcgI
(4213) NmeAIII
(4137) FspI
(4948) PspFI
(4944) BseYI
(5365) BspQI - SapI
(5248) AflIII - PciI
M13 rev
lac operator
CAP binding site
(5607) HindIII
(5678) AvrII
(5697) BlpI
(5789) BsmI
(5882) HincII
(5901) BlpI
(5961) SpeI
(5996) AflIII - PciI
(6033) NheI
(6037) BmtI
(6483) Acc65I
(6487) KpnI
(6733) SpeI
(6816) ZraI
(6818) AatII
MMLV Ψ
(6855) PshAI
(6964) ApoI
(7074) PspOMI
(7078) ApaI
(7079) SrfI
(7310) SexAI*
(7377) BsrGI
(7514) BglII

도면27



서 열 목 록

<110> MEMORIAL SLOAN-KETTERING CANCER CENTER

EUREKA THERAPEUTICS, INC.

<120> CHIMERIC ANTIGEN RECEPTORS TARGETING G-PROTEIN COUPLED RECEPTOR AND USES THEREOF

<130> 2017-FPA-8183

<150> 62/088,286

<151> 2014-12-05

<160> 445

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 1

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Val Ile Asn Pro Asn Ala Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Ser Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Met Tyr Arg Ser Leu Leu Phe Tyr Asp Pro Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 2

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 2

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

1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Pro Cys Ser Gly Ser Arg Ser Asn Val Gly Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln

65 70 75 80

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gly Thr Trp Asp Gly Ser Leu

85 90 95

Ser Ala His Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly

100 105 110

<210> 3

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 3

caggtgcagc tggtgcagtc tgggtctgag ttgaagaagc ctggggcctc agtcagagtc 60

tcctgcacgg cttctggata caccttcacc agttactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggagta atcaacccta atgctggcag cacaagatac 180

gcacagaaat tccagggcag agtcaccatg agcactgaca cgtccacgag cacagcctac 240

atggacctga gcagtctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgcggtatg 300

taccgttctc tgctgttcta cgatccgtgg ggtcaaggta ctctggtgac cgtctcctca 360

360

<210> 4

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 4

cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60

ccctgctctg gaagccgttc caacgttggg aattattatg tgtcctggta ccagcaactc 120

ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240

actggggacg aggccgatta tttctgcgga acatgggatg gcagcctgag tgcccatgtc 300

ttcggaactg ggaccaaggt caccgtccta ggt 333

<210> 5

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 5

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Gly Ser Val Arg Tyr Thr Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 6

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 6

Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys

1 5 10 15

Thr Val Ser Ile Ser Cys Thr Arg Thr Ser Gly Ala Ile Ala Gly Ala

20 25 30

Tyr Val Gln Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ala Pro Thr Thr Val

35 40 45

Ile Tyr Asp Asp Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Ile Asp Lys Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly

<210> 7

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 7

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc aactatgcca tgagttgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gactggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtaacac atactacgca 180

gactccgtga agggccggtt caccatctcc agagacaatt ccaagaacac gctgtatctg 240

caaatgaaca gcctgagagc cgaggacacg gccgtatatt actgtgcgcg cggttctgtt 300

cgttacactg atatctgggg tcaaggtact ctggtgaccg tctcctca 348

<210> 8

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 8

aattttatgc tgactcagcc ccactcagtg tcggagtctc cggggaagac ggtaagcatc 60

tcctgcaccc gcaccagtgg cgccattgcc ggcgcctatg tgcagtggtt ccagcagcgc 120

ccgggcagtg cccccaccac tgtgatctat gacgataaca aaagaccctc tggggtccct 180

gatcggttct ctgggtccat cgacaagtcc tccaactctg cctccctcac catctctgga 240

ctgaagactg aggacgaggc tgactattat tgtcagtctt atgattatga tagcagcaat 300

gtgctattcg gcggagggac caagctgacc gtcctaggt 339

<210> 9

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 9

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

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

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

35 40 45

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

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 10

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 10

Asp Ile Gln Leu 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

Ala Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Val Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 11

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 11

gaggtgcagc tggtgcagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcaa cctctggatt cacctttaat aactattgga tgagttgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaagcaag atggaagtga gaaatactac 180

gcggactctg tgaggggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtct 240

ctgcaattga acaacctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgctctatg 300

tctactgctt ggggttacga tgaatggggt caaggtactc tggtgaccgt ctcctca 357

<210> 12

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 12

gacatccagt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtcggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca acagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gcagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagtg tcccgtacac ttttggccag 300

gggaccaagc tggagatcaa acgt 324

<210> 13

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 13

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

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

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 14

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 14

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

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

Asn Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val

35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Val Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Thr

85 90 95

Arg Thr Val Ile Phe Ala Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly

100 105 110

<210> 15

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 15

caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaaggtac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtcaacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgcggttct 300

tctcgctggg gtggttggac tggtgattac tggggtcaag gtactctggt gaccgtctcc 360

tca 363

<210> 16

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 16

caatctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60

tcctgcactg gaaccagcag tgacgttggt ggttataact ttgtctcctg gtaccaacag 120

cacccaggca aagcccccaa agtcatgatt tatgatgtca gtaagcggcc ctcagggatt 180

tctaatcgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240

caggttgagg acgaggctga atattactgc agctcatata caagcactag aactgtgata 300

ttcgccggag ggaccaaggt caccgtccta ggt 333

<210> 17

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 17

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

Ser Ala Ile Ser Gly Arg Gly Arg Ser Thr 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 Tyr Lys Ser Ser Lys Asp His Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 18

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220

><221> MOD_RES

<222> (37)

<223> Any amino acid

<400> 18

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Arg Ser Asn Ile Gly Thr Asn
20 25 30

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

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

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Asn Leu
85 90 95

Ser Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 19

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 19

gaggtgcagc tggtggagac tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatc cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggtc gtggtcgtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gcgctactac 300

aaatcttcta aagatcattg gggtcaaggt actctggtga ccgtctcctc a 351

<210> 20

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> modified_base

<222> (109)

<223> a, c, t, g, unknown or other

<400> 20

cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcactg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60

tcttgttccg gaagcaggtc caacatcgga actaattatg tatcctggna ccagcaactc 120

ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat aggaatcatc agtggccctc aggggtccct 180

gaccgattca ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg 240

tccgaggatg aggctgatta ctactgtgca gcatgggatg acaatttgag tggtgtggtg 300

ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggt 333

<210> 21

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 21

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

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

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Pro Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Lys Ser Gly Arg Thr Gln Tyr Ala Pro Lys Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Leu Ala Arg Glu Thr Pro Ile Ser Thr Ala Ser
65 70 75 80

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 22

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 22

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

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

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 23

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 23

caggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgcagaggc ctggggcctc agtgagggtc 60

tcctgcaagg ctattgcgta caccttcacc gactactata tccactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcctgagtg gatggggtgg atcaacccta aaagtggtcg cacacagtat 180

gcaccgaagt ttcaagacag ggtcaccctg gccagggaga cgcccatcag cacagcctcc 240

atggagctgc gcggactgac atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gcgcgtttac 300

ggttactctc gttggtctgg tttcgatctg tggggtcaag gtactctggt gaccgtctcc 360

tca 363

<210> 24

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 24

caggctgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60

tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaattatg tatactggta ccagcagctc 120

ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat aggaataatc agcggccctc aggggtccct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg 240

tccgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgag tggttatgtc 300

ttcggaactg ggaccaaggt caccgtccta ggt 333

<210> 25

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 25

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

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

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

Gly Ile Ile Asn Pro Asn Gly Gly Gly Thr Phe Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Gly Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

Ala Arg Gly His Lys Val Tyr Lys Ser His Pro Thr Gly Gly Tyr Asp

100 105 110

Arg Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 26

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 26

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Tyr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser

85 90 95

Ser Thr Leu Asp Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly

100 105 110

<210> 27

<211> 372

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 27

caggtgcagc tggtgcaatc tggggctgag gtgaagcagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgccagg catctggata caccttcacc acttattata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta atggtggtgg cacattctac 180

gcacagaagt tccaggacag agtcaccatg accagggaca cgtccacggg cacagtctac 240

atggaactga gcagcctgag atctgacgac actgccgtgt attactgtgc gcgcggtcat 300

aaagtttaca aatctcatcc gactggtggt tacgatcgtt ggggtcaagg tactctggtg 360

accgtctcct ca 372

<210> 28

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 28

caatctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60

tcctgcactg gaaccagccg tgacgttggt ggttataact atgtctcctg gtaccaacag 120

tacccaggca aagcccccaa actcatgatt tatgaggtca gtaagcggcc ctcaggggtt 180

tctaatcgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240

caggctgagg acgaggctga ttattactgc agctcatata ccagtagcag cactttagac 300

ttcggaactg ggaccaaggt caccgtccta ggt 333

<210> 29

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 29

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Lys Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ser His Val Ala Trp Ser Leu Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 30

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 30

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

Ser Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110

<210> 31

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 31

gaggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg attatcccta tctttggtac agcaaaatat 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgctctcat 300

gttgcttggt ctctgctgga ttactggggt caaggtactc tggtgaccgt ctcctca 357

<210> 32

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 32

tcctatgagc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60

tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaattatg tatcctggta ccagcagctc 120

ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat aggaataatc agcggccctc aggggtccct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg 240

tccgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgag tggtgtggta 300

ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggt 333

<210> 33

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 33

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro 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 Gln Ser Tyr Lys Gly Ser Gln Ser Asp Ser Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 34
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 34
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30
Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110
<210> 35
<211> 360
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 35

caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atgaacccta acagtggtaa cacaggctat 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accaggaaca cctccataag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgctaccag 300

tcttacaaag gttctcagtc tgattcttgg ggtcaaggta ctctggtgac cgtctcctca 360

360

<210> 36

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 36

cagtctgtgt tgacgcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60

tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaattatg tatactggta ccagcagctc 120

ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat aggaataatc agcggccctc aggggtccct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg 240

tccgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgag tggttgggtg 300

ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggt 333

<210> 37

<211> 127

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 37

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Gly Gly Ser Lys Lys Trp Ser Gly Glu Lys Trp Arg Arg Glu

100 105 110

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

115 120 125

<210> 38

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 38

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Thr Glu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110

<210> 39

<211> 381

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 39

gaggtccagc tggtacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgcggtggt 300

tctaaaaaat ggtctggtga aaaatggcgt cgtgaaaact tcgattactg gggtcaaggt 360

actctggtga ccgtctcctc a 381

<210> 40

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 40

caatctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60

tcctgcactg gaaccagcag tgacgttggt ggttataact atgtctcctg gtaccaacag 120

cacccaggca aagcccccaa actcatgatt tatgatgtca gtaagcggcc ctcaggggtt 180

tctaatcgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240

caggctgagg acgaggctga ttattactgc agctcatata caagaagcag cactgaggta 300

ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggt 333

<210> 41

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 41

Gln Met 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 Glu Tyr Thr Phe Thr Arg His

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Val Arg Val Thr Phe Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Val 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 Leu Pro Asp Gln Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

100 105 110

Ser

<210> 42

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 42

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

Ser Gly Leu Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly

100 105 110

<210> 43

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 43

cagatgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg cttctgaata caccttcact aggcatattc tacattgggt gcgccaggct 120

cccggacaaa gccttgagtg gatgggatgg atcaacccag gcaatggtaa tacaaaatat 180

tcacagaagt tccaggtcag agtcaccttt accagggaca catccgcgag cacagtctat 240

atggagctga gcagcctgag atctgaagac acggccgtgt attactgtgc gcgcctgccg 300

gatcagtggg gtcaaggtac tctggtgacc gtctcctca 339

<210> 44

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 44

tcctatgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60

tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaatactg taaactggta ccagcagctc 120

ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat aggaataatc agcggccctc aggggtccct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccgg 240

tccgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg acagcctgag tggtctcttc 300

ggaactggga ccaaggtcac cgtcctaggt 330

<210> 45

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 45

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

100 105 110

Ser Ser

<210> 46

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 46

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Tyr Phe Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Lys Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu

65 70 75 80

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

Asn Asn Phe Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 47

<211> 342

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 47

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggt gtggtacggc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttggt gattatggca tgagctgggt ccgccaagct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctctggt attaattgga atggtggtag cacaggttat 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240

ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gcgctctaaa 300

caggattact ggggtcaagg tactctggtg accgtctcct ca 342

<210> 48

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 48

cagtctgccc tgactcagcc tccctccgcg tccgggtctc ctggacagtc agtcaccatc 60

tcctgcactg gaaccagcag ggacgctggt ggttataatt atttctcctg gtaccaacaa 120

cacccaggca aagcccccaa actcctgatt tatgaggtca ctaagcggcc ctcaggggtc 180

cctgatcgct tctctggctc caagtctggc aagacggcct ccctgaccgt ctctgggctc 240

caggctgacg atgaggctgt atattactgc agctcatatg gaggcagcaa caactttcgg 300

gtgttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc ctaggt 336

<210> 49

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 49

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Asn Leu Val Gln Pro Gly Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Thr Ile Ser Ser Thr Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Arg 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 Gly Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Val Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 50

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 50

Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly

20 25 30

Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser

85 90 95

Leu Ser Gly Ser Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

Gly

<210> 51

<211> 342

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 51

gaggtgcagc tggtggagac tgggggaaac ttggtacagc cgggggcgtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cagctttagt ggcactgcca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggaatg ggtctcgact attagtagta ctgggcgtag cacatactac 180

agagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag aggcgaggac acggccgtat attactgtgc gcgcgtttct 300

ttcgattact ggggtcaagg tactctggtg accgtctcct ca 342

<210> 52

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 52

cagtctgtcg tgacgcagcc gccctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60

tcctgcactg ggagcagctc caacatcggg gcaggttatg atgtacactg gtaccagcag 120

cttccaggaa cagcccccaa actcctcatc tatggtaaca gcaatcggcc ctcaggggtc 180

cctgaccgat tctctggctc caagtctggc acctcagcct ccctggccat cactgggctc 240

caggctgagg atgaggctga ttattactgc cagtcctatg acagcagcct gagtggctcc 300

tacgtcttcg gaactgggac caagctgacc gtcctaggt 339

<210> 53

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 53

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

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

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

Ser Thr Ile Ser Gly Arg Gly Arg Ser Thr Phe 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 Tyr His Ala Gly Ala Phe Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 54

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 54

Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser

85 90 95

Ser Thr Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110

<210> 55

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 55

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggagcc tttgtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgacctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gcctggaatg ggtctcgact attagtggtc gtggtcgtag cacattctac 180

gcagactccg tgaagggccg gtttaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctatat 240

ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gcgctactac 300

catgctggtg ctttcgatct gtggggtcaa ggtactctgg tgaccgtctc ctca 354

<210> 56

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 56

cagtctgtcg tgacgcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60

tcctgcactg gaaccagcag tgacgttggt ggttataact atgtctcctg gtaccaacag 120

cacccaggca aagcccccaa actcatgatt tatgatgtca gtaagcggcc ctcaggggtt 180

tctaatcgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240

caggctgagg acgaggctga ttattactgc agctcatata caagcagcag cactttggta 300

ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggt 333

<210> 57

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 57

Gln Met 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 Asn Arg Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Ser His Tyr Ala Gln Lys Leu

50 55 60

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

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

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

Ser Ser

<210> 58

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 58

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

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Asp Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Asn Thr Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly

100 105 110

<210> 59

<211> 342

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 59

cagatgcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggtta cacctttaac agatatgcta tcacctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag gccttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatggtaa ttcacactat 180

gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacggg cacagcctat 240

atggagctga ggaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gcgcatggct 300

tacgattctt ggggtcaagg tactctggtg accgtctcct ca 342

<210> 60

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 60

cagtctgtgt tgacgcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gctcaccatc 60

tcctgcactg gaaccagcaa tgacgttggt gcttataagt atgtctcctg gtatcaacag 120

tacccaggca aagcccccaa actcatactt tatgatgtct ttaagcggcc ctcaggggtc 180

tctaatcgct tctctggctc caagtctgac aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240

caggctgagg acgaggctga ttattactgc ttctcactta caagcagtaa cacttatgtc 300

ttcggaactg ggaccaaggt caccgtccta ggt 333

<210> 61

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 61

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 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 Tyr Gly Lys Ala Tyr Asp Gln Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 62

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 62

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

35 40 45
Ile Tyr Arg Ser Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ala
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Ser Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95
Ser Gly Phe Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 63
<211> 351
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
<400> 63
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtagta gtggtagtac catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gcgcggttac 300

ggtaaagctt acgatcagtg gggtcaaggt actctggtga ccgtctcctc a 351
<210> 64
<211> 333
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
<400> 64

cagtctgtgt tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccggacagag ggtcaccatc 60

tcttgttctg gaagcaggtc caacgtagga ggtaattatg tattttggta ccagcaagtc 120

cccggagcga cccccaaact cctcatctat aggagtaatc agcggccctc gggggtccct 180

gaccgattcg ctggctccaa gtctggctcc tcagcctccc tggccatcag tggactccgg 240

tccgaggatg aggctgatta ttactgtgca acatgggatg acagcctgag tggttttgtc 300

ttcggaactg ggaccaaggt caccgtccta ggt 333

<210> 65

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 65

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

1 5 10 15

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

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 Asp Ser Thr Tyr Thr 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 Gly Gly Gln Trp Lys Tyr Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 66

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 66

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

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

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

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn Pro
85 90 95

Pro Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 67

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 67

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtccacc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcaga agccatagca tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagtg atagtactta cacatactac 180

gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gcgctctggt 300

ggtcagtgga aatactacga ttactggggt caaggtactc tggtgaccgt ctcctca 357

<210> 68

<211> 330

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 68

tcttctgagc tgactcagga ccctgctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcaggatc 60

acatgccaag gagacagcct cagaagctat tatgcaagct ggtaccagca gaagccagga 120

caggcccctg tacttgtcat ctatggtaaa aacaaccggc cctcagggat cccagaccga 180

ttctctggct ccagctcagg aaacacagct tccttgacca tcactggggc tcaggcggaa 240

gatgaggctg actattactg taactcccgg gacagcagtg gtaacccccc tgtggtattc 300

ggcggaggga ccaagctgac cgtcctaggt 330

<210> 69

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 69

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Thr Ile Asn Gly Arg Gly Ser Ser Thr Ile 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 Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Ile Ser Arg Gly Leu Gly Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val

115

<210> 70

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 70

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

1 5 10 15

Gln Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Asn Ser Asn Ile Glu Arg Asn

20 25 30

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

35 40 45

Ile Phe Asp Asn Asp Arg Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln

65 70 75 80

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu

85 90 95

Arg Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110

<210> 71

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 71

gaggtgcagc tggtggagtc cgggggaggc ttgatacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc aactatgcca tgaactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaact attaatggtc gtggtagtag tacaatctac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acagccacgt attactgtgc gcgctacatc 300

tctcgtggtc tgggtgattc ttggggtcaa ggtactctgg tgaccgtctc ctca 354

<210> 72

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 72

cagtctgtcg tgacgcagcc gccctcaatg tctgcggccc caggacagca agtcaccatc 60

tcctgctctg gaggcaactc caacattgag agaaattatg tatcctggta cctccagctc 120

cctggaacag cccccaaact cgtcatttttt gacaatgata ggcgaccctc agggattcct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240

actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag aggttgggtg 300

ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggt 333

<210> 73

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 73

Gln Met 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

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

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 74

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 74

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

Met Ile Tyr Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser
85 90 95

Asn Thr Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 75

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 75

cagatgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgcgctggt 300

atgggtatgg atacttgggg tcaaggtact ctggtgaccg tctcctca 348

<210> 76

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 76

cagtctgccc tgactcagcc tccctccgcg tccgggtctc ctggacagtc agtcaccatc 60

tcctgcactg gaaccagcag tgacgttggt ggttataact atgtctcctg gtaccaacag 120

cacccaggca aagcccccaa actcatgatt tatgaggtca gtaagcggcc ctcaggggtc 180

cctgatcgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccgt ctctgggctc 240

caggctgagg atgaggctga ttattactgc agctcatatg caggcagcaa caccttggtg 300

ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggt 333

<210> 77

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 77

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

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

Gly Trp Ile Asn Pro Ser Ser Gly Gly Ala Val Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 78

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 78

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Glu Val Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Phe Ala Gly Arg

85 90 95

Lys Thr Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110

<210> 79

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 79

caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaggg cttctggata caccttcacc gcctactctt tacactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacccta gcagtggtgg cgcagtttat 180

gcacagaaat ttcagggtag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240

atggagctga gtggcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gcgcaacgtt 300

ggtggtcagg ctgatgactg gggtcaaggt actctggtga ccgtctcctc a 351

<210> 80

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 80

caatctgccc tgactcagcc tccctccgcg tccgggtctc ctggacagtc agtcaccatc 60

tcctgcactg gaaccagcag tgacattggt ggttataact atgtctcctg gtaccaacag 120

cacccaggca aagcccccaa actcatgatt tatgaggtca ataagcggcc ctcaggggtc 180

cctgatcgct tctcgggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccgt ctctgggctc 240

caggctgagg atgaggctga ttattactgc gcctcatttg cgggcaggaa gacattggtc 300

ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggt 333

<210> 81

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 81

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 Arg Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ala Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Ser Ser Gly Gly Ala Val Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asn Val Gly Gly His Ala Asp Asp Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 82
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 82

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Thr Asp Ile Gly Gly Tyr
20 25 30
Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln His His Pro Ser Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45
Met Ile Tyr Glu Val Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Phe Ala Gly Arg
85 90 95
Lys Thr Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 83
<211> 351
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
<400> 83

caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaaaaagc ctggggcctc agtgaaagtc 60
tcctgcaggg cttctggata caccttcacc gcctactctt tacactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacccta gcagtggtgg cgcagtttat 180

gcacagaaat ttcagggtag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240

atggagctga gtggcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gcgcaacgtt 300

ggtggtcacg ctgatgactg gggtcaaggt actctggtga ccgtctcctc a 351

<210> 84

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 84

caatctgccc tgactcagcc tccctccgcg tccgggtctc ctggacagtc agtcaccatc 60

tcctgcactg gaaccagcac tgacattggt ggttataact atgtctcctg gtaccaacac 120

cacccaagca aagcccccaa actcatgatt tatgaggtca ataagcggcc ctcaggggtc 180

cctgatcgct tctcgggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccgt ctctgggctc 240

caggctgagg atgaggctga ttattactgc gcctcatttg cgggcaggaa gacattggtc 300

ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggt 333

<210> 85

<211> 129

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 85

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Asn Asn Gly His Thr Lys Ser Ala Gln Arg Phe

50 55 60

Gln Asp Arg Val Ala Met Ala Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Gly Tyr His His Gln Met Gln Arg Tyr Tyr Lys Ala Thr
100 105 110
Ser Val Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115 120 125
Ser

<210> 86
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 86
Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

85 90 95
Ser Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110
<210> 87
<211> 387
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 87

caggtccagc tggtgcagtc tggaggtgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggttt cacctttaac acctatggca tcagttgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgcta acaatggtca cacaaagtct 180

gcacagaggt tccaggacag agtcgccatg gccacagaca catccacgag cacggcctac 240

atggagctga ggagcctgaa atttgacgac acggccgtgt attactgtgc gcgcggtggt 300

taccatcatc agatgcagcg gtactacaaa gctacttctg tttactctga ttactggggt 360

caaggtactc tggtgaccgt ctcctca 387

<210> 88

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 88

cagtctgtcg tgacgcagcc gccctcagtg tctgcggccc caggacagaa ggtcaccatc 60

tcctgctctg gaagcagctc caacattggg aataattatg tatcctggta ccagcaactc 120

ccaggaacag cccccaaact cctcatttat gacaataata agcgaccctc agggattcct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tctgccaccc tgggcatcac cggactccag 240

actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag tggtgtggta 300

ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggt 333

<210> 89

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 89

Gln Met 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

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Ser Ser Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Ala Gly Met Gly Met Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 90

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 90

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser

85 90 95

Asn Thr Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

100 105 110

<210> 91

<211> 348

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 91

cagatgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag ctcaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgcgctggt 300

atgggtatgg atacttgggg tcaaggtact ctggtgaccg tctcctca 348

<210> 92

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 92

cagtctgccc tgactcagcc tccctccgcg tccgggtctc ctggacagtc agtcaccatc 60

tcctgcactg gaaccagcag tgacgttggt ggttataact atgtctcctg gtaccaacag 120

cacccaggca aagcccccaa actcatgatt tatgaggtca gtaagcggcc ctcaggggtc 180

cctgatcgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccgt ctctgggctc 240

caggctgagg atgaggctga ttattactgc agctcatatg caggcagcaa caccttggtg 300

ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggt 333

<210> 93

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 93

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

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Asp Val Ile Ser Gly Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 94

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 94

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Ser Pro Gly Lys Ala Pro Arg Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Gly Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Val

85 90 95

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

100 105 110

<210> 95

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 95

caggtgcagc tggtgcaatc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac actgccgtgt attactgtgc gcgcgacgtt 300

atctctggtt tcgattcttg gggtcaaggt actctggtga ccgtctcctc a 351

<210> 96

<211> 333

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 96

cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60

tcctgcactg gaaccagcag tgacgttggt ggttataact atgtctcctg gtaccaacaa 120

tccccaggca aagcccccag actcatgatt tatggggtca gtaagcggcc ctctggggtc 180

cctgatcgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccgt ctctgggctc 240

caggctgaag atgaggctga ttattactgc agctcatatg caggcgtcaa caatttaatg 300

ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggt 333

<210> 97

<211> 345

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 97

Met Tyr Lys Asp Cys Ile Glu Ser Thr Gly Asp Tyr Phe Leu Leu Cys

1 5 10 15

Asp Ala Glu Gly Pro Trp Gly Ile Ile Leu Glu Ser Leu Ala Ile Leu
20 25 30
Gly Ile Val Val Thr Ile Leu Leu Leu Leu Ala Phe Leu Phe Leu Met
35 40 45

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

115 120 125
Ile Leu Cys Ile Ala Ile Gly Cys Ser Leu Leu Gln Ile Ile Ile Ala
130 135 140
Thr Glu Tyr Val Thr Leu Ile Met Thr Arg Gly Met Met Phe Val Asn
145 150 155 160
Met Thr Pro Cys Gln Leu Asn Val Asp Phe Val Val Leu Leu Val Tyr
165 170 175
Val Leu Phe Leu Met Ala Leu Thr Phe Phe Val Ser Lys Ala Thr Phe
180 185 190

Cys Gly Pro Cys Glu Asn Trp Lys Gln His Gly Arg Leu Ile Phe Ile
195 200 205
Thr Val Leu Phe Ser Ile Ile Ile Trp Val Val Trp Ile Ser Met Leu
210 215 220
Leu Arg Gly Asn Pro Gln Phe Gln Arg Gln Pro Gln Trp Asp Asp Pro
225 230 235 240
Val Val Cys Ile Ala Leu Val Thr Asn Ala Trp Val Phe Leu Leu Leu
245 250 255
Tyr Ile Val Pro Glu Leu Cys Ile Leu Tyr Arg Ser Cys Arg Gln Glu

260 265 270

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

275 280 285

Phe Gln Val Glu Asn Gln Glu Leu Ser Arg Ala Arg Asp Ser Asp Gly

290 295 300

Ala Glu Glu Asp Val Ala Leu Thr Ser Tyr Gly Thr Pro Ile Gln Pro

305 310 315 320

Gln Thr Val Asp Pro Thr Gln Glu Cys Phe Ile Pro Gln Ala Lys Leu

325 330 335

Ser Pro Gln Gln Asp Ala Gly Gly Val

340 345

<210> 98

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 98

Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Glu Met Ala

20

<210> 99

<211> 63

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 99

tctagaggtg gtggtggtag cggcggcggc ggctctggtg gtggtggatc cctcgagatg 60

gcc 63

<210> 100

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 100

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

Lys Val Thr Ile Pro Cys Ser Gly Ser Arg Ser Asn Val Gly Asn Tyr
20 25 30

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

Ile Tyr Asp Asn Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Gly Thr Trp Asp Gly Ser Leu
85 90 95

Ser Ala His Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser
100 105 110

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys
130 135 140

Lys Pro Gly Ala Ser Val Arg Val Ser Cys Thr Ala Ser Gly Tyr Thr
145 150 155 160

Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Val Ile Asn Pro Asn Ala Gly Ser Thr Arg Tyr
180 185 190

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Ser Thr Asp Thr Ser Thr
195 200 205

Ser Thr Ala Tyr Met Asp Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Met Tyr Arg Ser Leu Leu Phe Tyr Asp

225 230 235 240

Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 101
<211> 250
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 101

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

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

100 105 110
Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
115 120 125
Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140
Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
145 150 155 160
Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

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

245 250

<210> 102
<211> 248
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 102
Asp Ile Gln Leu 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
Ala Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Val Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Ser Arg Gly Gly
100 105 110

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met
115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 103

<211

> 253

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 103

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val

35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

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

115 120 125
Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
130 135 140
Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
145 150 155 160
Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
165 170 175
Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Arg Tyr
180 185 190

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr
195 200 205
Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
210 215 220
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Ser Ser Arg Trp Gly Gly Trp Thr Gly
225 230 235 240
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 104
<211> 249
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<220><221> MOD_RES
<222> (37)
<223> Any amino acid
<400> 104
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Leu Ser Gly Ala Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Arg Ser Asn Ile Gly Thr Asn

20 25 30

Tyr Val Ser Trp Xaa Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Asn Leu

85 90 95

Ser Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser

100 105 110

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val

130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Thr

145 150 155 160

Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Tyr Lys Ser Ser Lys Asp His Trp Gly

225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 105

<211> 253

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 105

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

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

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Ser Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser
100 105 110

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Gln
130 135 140

Arg Pro Gly Ala Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ile Ala Tyr Thr
145 150 155 160

Phe Thr Asp Tyr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
165 170 175

Pro Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Lys Ser Gly Arg Thr Gln Tyr
180 185 190

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

195 200 205

Ser Thr Ala Ser Met Glu Leu Arg Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala
210 215 220
Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Tyr Gly Tyr Ser Arg Trp Ser Gly Phe
225 230 235 240
Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 106
<211> 256
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 106
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Arg Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30
Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Tyr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Met Ile Tyr Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
85 90 95
Ser Thr Leu Asp Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser
100 105 110
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125
Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
130 135 140

Gln Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Gln Ala Ser Gly Tyr Thr
145 150 155 160

Phe Thr Thr Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly

165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Asn Gly Gly Gly Thr Phe Tyr

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly His Lys Val Tyr Lys Ser His Pro Thr

225 230 235 240

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

245 250 255

<210> 107

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 107

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

Ser Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser

100 105 110

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys

130 135 140

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

145 150 155 160

Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly

165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Lys Tyr

180 185 190

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr

195 200 205

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

210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser His Val Ala Trp Ser Leu Leu Asp Tyr

225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245 250

<210> 108

<211> 252

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 108

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

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95
Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
100 105 110
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125
Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
130 135 140
Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr
145 150 155 160

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

225 230 235 240
Ser Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 109
<211> 259
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 109
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Thr Glu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser

100 105 110

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys

130 135 140

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

145 150 155 160

Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly

165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr

180 185 190

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr

195 200 205

Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala

210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Ser Lys Lys Trp Ser Gly Glu Lys

225 230 235 240

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

245 250 255

Val Ser Ser

<210> 110

<211> 244

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 110

Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

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

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Ser Gly Leu Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser Arg
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu
115 120 125

Glu Met Ala Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
130 135 140

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Glu Tyr Thr Phe
145 150 155 160

Thr Arg His Ile Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Ser Leu
165 170 175

Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ser
180 185 190

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

195 200 205

Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val

210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Pro Asp Gln Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

225 230 235 240

Thr Val Ser Ser

<210> 111

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 111

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Tyr Phe Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Lys Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Asp Asp Glu Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Gly Gly Ser

85 90 95

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

100 105 110

Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125

Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val

130 135 140

Val Arg Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

145 150 155 160

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

165 170 175

Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Lys Gln Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

225 230 235 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 112

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 112

Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly

20 25 30

Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Leu Ile Tyr Gly Asn Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser

85 90 95

Leu Ser Gly Ser Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

115 120 125

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

130 135 140

Leu Val Gln Pro Gly Ala Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

145 150 155 160

Phe Ser Phe Ser Gly Thr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Thr Ile Ser Ser Thr Gly Arg Ser Thr

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 113

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 113

Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser

85 90 95

Ser Thr Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser

100 105 110

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Ala Phe Val

130 135 140

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

145 150 155 160

Phe Ser Ser Tyr Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly

165 170 175

Leu Glu Trp Val Ser Thr Ile Ser Gly Arg Gly Arg Ser Thr Phe Tyr

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Tyr His Ala Gly Ala Phe Asp Leu Trp

225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245 250

<210> 114

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 114

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

1 5 10 15

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

85 90 95
Asn Thr Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser
100 105 110
Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125
Leu Glu Met Ala Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
130 135 140
Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
145 150 155 160

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

225 230 235 240
Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 115

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 115

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Arg Ser Asn Val Gly Gly Asn
20 25 30

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

Ile Tyr Arg Ser Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ala
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Ser Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Ser Gly Phe Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser

100 105 110

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Lys Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160

Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr
180 185 190

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
195 200 205

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

210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Tyr Gly Lys Ala Tyr Asp Gln Trp Gly

225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 116

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 116

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn Pro

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Arg Ser His Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
165 170 175
Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Ser Asp Ser Thr Tyr Thr Tyr Tyr Ala

180 185 190
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
195 200 205
Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
210 215 220
Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Gly Gln Trp Lys Tyr Tyr Asp Tyr Trp
225 230 235 240
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210
> 117
<211> 248
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 117
Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Met Ser Ala Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Gln Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Gly Asn Ser Asn Ile Glu Arg Asn
20 25 30
Tyr Val Ser Trp Tyr Leu Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Val
35 40 45

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

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile

130 135 140

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

145 150 155 160

Phe Ser Asn Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly

165 170 175

Leu Glu Trp Val Ser Thr Ile Asn Gly Arg Gly Ser Ser Thr Ile Tyr

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Tyr Ile Ser Arg Gly Leu Gly Asp Ser Trp

225 230 235 240

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

245

<210> 118

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

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

<400> 118

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Glu Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser

85 90 95

Asn Thr Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser

100 105 110

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Leu Glu Met Ala Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys

130 135 140

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

145 150 155 160

Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly

165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr

180 185 190

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr

195 200 205

Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala

210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Met Gly Met Asp Thr Trp Gly Gln

225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 119

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 119

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Glu Val Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Phe Ala Gly Arg

85 90 95

Lys Thr Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser

100 105 110

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys

130 135 140

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Thr

145 150 155 160

Phe Thr Ala Tyr Ser Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly

165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Ser Ser Gly Gly Ala Val Tyr

180 185 190

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile

195 200 205

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Gly Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala

210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Gly Gly Gln Ala Asp Asp Trp Gly

225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 120

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 120

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln His His Pro Ser Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Met Ile Tyr Glu Val Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

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

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Phe Ala Gly Arg

85 90 95

Lys Thr Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser
100 105 110

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
130 135 140

Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Arg Ala Ser Gly Tyr Thr
145 150 155 160

Phe Thr Ala Tyr Ser Leu His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly

165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Pro Ser Ser Gly Gly Ala Val Tyr
180 185 190

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile
195 200 205

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Gly Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala

210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Val Gly Gly His Ala Asp Asp Trp Gly

225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 121

<211> 261

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 121

Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln

1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln

65 70 75 80

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu

85 90 95

Ser Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser

100 105 110

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Glu Val Lys

130 135 140

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

145 150 155 160

Phe Asn Thr Tyr Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly

165 170 175

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

245 250 255
Val Thr Val Ser Ser
260

<210> 122
<211> 248
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 122
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30

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

Asn Thr Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser

100 105 110

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Leu Glu Met Ala Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys

130 135 140

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

145 150 155 160

Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly

165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Ser Ser Tyr

180 185 190

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr

195 200 205

Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala

210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ala Gly Met Gly Met Asp Thr Trp Gly Gln

225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 123

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 123

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Ser Pro Gly Lys Ala Pro Arg Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Gly Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Val

85 90 95

Asn Asn Leu Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser

100 105 110

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Leu Glu Met Ala Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys

130 135 140

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

145 150 155 160

Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly

165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr

180 185 190

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr

195 200 205

Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala

210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Val Ile Ser Gly Phe Asp Ser Trp Gly

225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 124

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 124

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr

1 5

<210> 125

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 125

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr

1 5

<210> 126

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 126

Ala Arg Gly Met Tyr Arg Ser Leu Leu Phe Tyr Asp Pro

1 5 10

<210> 127

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 127

Arg Ser Asn Val Gly Asn Tyr Tyr

1 5

<210> 128

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 128

Asp Asn Asn

1

<210> 129

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 129

Gly Thr Trp Asp Gly Ser Leu Ser Ala His Val

1 5 10

<210> 130

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 130

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala

1 5

<210> 131

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 131

Ile Ser Gly Ser Gly Asn Thr

1 5

<210> 132

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 132

Ala Arg Gly Ser Val Arg Tyr Thr Asp Ile

1 5 10

<210> 133

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 133

Ser Gly Ala Ile Ala Gly Ala Tyr

1 5

<210> 134

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 134

Asp Asp Asn

1

<210> 135

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 135

Gln Ser Tyr Asp Tyr Asp Ser Ser Asn Val Leu

1 5 10

<210> 136

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 136

Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr Trp

1 5

<210> 137

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 137

Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys

1 5

<210> 138

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 138

Ala Arg Ser Met Ser Thr Ala Val

1 5

<210> 139

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 139

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

1 5

<210> 140

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 140

Ala Ala Ser

1

<210> 141

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 141

Gln Gln Ser Tyr Ser Val Pro Tyr Thr

1 5

<210> 142

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 142

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr

1 5

<210> 143

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 143

Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr

1 5

<210> 144

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 144

Ala Arg Gly Ser Ser Arg Trp Gly Gly Trp Thr Gly Asp Tyr

1 5 10

<210> 145

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 145

Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Phe

1 5

<210> 146

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 146

Asp Val Ser

1

<210> 147

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 147

Ser Ser Tyr Thr Ser Thr Arg Thr Val Ile Phe Ala Gly Gly Thr Lys

1 5 10 15

Val Thr Val Leu

20

<210> 148

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 148

Gly Ser Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 149

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 149

Ile Ser Gly Arg Gly Arg Ser Thr

1 5

<210> 150

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 150

Ala Arg Tyr Tyr Lys Ser Lys Asp His

1 5

<210> 151

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 151

Arg Ser Asn Ile Gly Thr Asn Tyr

1 5

<210> 152

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 152

Arg Asn His

1

<210> 153

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 153

Ala Ala Trp Asp Asp Asn Leu Ser Gly Val Val

1 5 10

<210> 154

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 154

Ala Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Tyr

1 5

<210> 155

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 155

Ile Asn Pro Lys Ser Gly Arg Thr

1 5

<210> 156

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 156

Ala Arg Val Tyr Gly Tyr Ser Arg Trp Ser Gly Phe Asp Leu

1 5 10

<210> 157

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 157

Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr

1 5

<210> 158

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 158

Arg Asn Asn

1

<210> 159

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 159

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Tyr Val

1 5 10

<210> 160

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 160

Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Tyr

1 5

<210> 161

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 161

Ile Asn Pro Asn Gly Gly Gly Thr

1 5

<210> 162

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 162

Ala Arg Gly His Lys Val Tyr Lys Ser His Pro Thr Gly Gly Tyr Asp

1 5 10 15

Arg

<

210> 163

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 163

Ser Arg Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr

1 5

<210> 164

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 164

Glu Val Ser

1

<210> 165

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 165

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Asp

1 5 10

<210> 166

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 166

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 167

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 167

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala

1 5

<210> 168

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 168

Ala Arg Ser His Val Ala Trp Ser Leu Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 169

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 169

Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr

1 5

<210> 170

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 170

Arg Asn Asn

1

<210> 171

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 171

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Val Val

1 5 10

<210> 172

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 172

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 173

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 173

Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr

1 5

<210> 174

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 174

Ala Arg Tyr Gln Ser Tyr Lys Gly Ser Gln Ser Asp Ser

1 5 10

<210> 175

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 175

Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr

1 5

<210> 176

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 176

Arg Asn Asn

1

<210> 177

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 177

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Trp Val

1 5 10

<210> 178

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 178

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr

1 5

<210> 179

<211>

8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 179

Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr

1 5

<210> 180

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 180

Ala Arg Gly Gly Ser Lys Lys Trp Ser Gly Glu Lys Trp Arg Arg Glu

1 5 10 15

Asn Phe Asp Tyr

20

<210> 181

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 181

Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr

1 5

<210> 182

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 182

Asp Val Ser

1

<210> 183

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 183

Ser Ser Tyr Thr Arg Ser Ser Thr Glu Val

1 5 10

<210> 184

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 184

Glu Tyr Thr Phe Thr Arg His Ile

1 5

<210> 185

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 185

Ile Asn Pro Gly Asn Gly Asn Thr

1 5

<210> 186

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 186

Ala Arg Leu Pro Asp Gln

1 5

<210> 187

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 187

Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr

1 5

<210> 188

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 188

Arg Asn Asn

1

<210> 189

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 189

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Leu

1 5 10

<210> 190

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 190

Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr Gly

1 5

<210> 191

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 191

Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr

1 5

<210> 192

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 192

Ala Arg Ser Lys Gln Asp Tyr

1 5

<210> 193

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 193

Ser Arg Asp Ala Gly Gly Tyr Asn Tyr

1 5

<210> 194

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 194

Glu Val Thr

1

<210> 195

<

211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 195

Ser Ser Tyr Gly Gly Ser Asn Asn Phe Arg Val

1 5 10

<210> 196

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 196

Gly Phe Ser Phe Ser Gly Thr Ala

1 5

<210> 197

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 197

Ile Ser Ser Thr Gly Arg Ser Thr

1 5

<210> 198

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 198

Ala Arg Val Ser Phe Asp Tyr

1 5

<210> 199

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 199

Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp

1 5

<210> 200

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 200

Gly Asn Ser

1

<210> 201

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 201

Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Ser Tyr Val

1 5 10

<210> 202

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 202

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 203

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 203

Ile Ser Gly Arg Gly Arg Ser Thr

1 5

<210> 204

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 204

Ala Arg Tyr Tyr His Ala Gly Ala Phe Asp Leu

1 5 10

<210> 205

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 205

Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr

1 5

<210> 206

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 206

Asp Val Ser

1

<210> 207

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 207

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Val

1 5 10

<210> 208

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 208

Gly Tyr Thr Phe Asn Arg Tyr Ala

1 5

<210> 209

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 209

Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Ser

1 5

<210> 210

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 210

Ala Arg Met Ala Tyr Asp Ser

1 5

<210> 211

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 211

Ser Asn Asp Val Gly Ala Tyr Lys Tyr

1 5

<210> 212

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 212

Asp Val Phe

1

<210> 213

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 213

Phe Ser Leu Thr Ser Ser Asn Thr Tyr Val

1 5 10

<210> 214

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 214

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr

1 5

<210> 215

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 215

Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile

1 5

<210> 216

<211

> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 216

Ala Arg Gly Tyr Gly Lys Ala Tyr Asp Gln

1 5 10

<210> 217

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 217

Arg Ser Asn Val Gly Gly Asn Tyr

1 5

<210> 218

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 218

Arg Ser Asn

1

<210> 219

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 219

Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Phe Val

1 5 10

<210> 220

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400

> 220

Gly Phe Thr Phe Arg Ser His Ser

1 5

<210> 221

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 221

Ile Ser Ser Asp Ser Thr Tyr Thr

1 5

<210> 222

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 222

Ala Arg Ser Gly Gly Gln Trp Lys Tyr Tyr Asp Tyr

1 5 10

<210> 223

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 223

Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr

1 5

<210> 224

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 224

Gly Lys Asn

1

<210> 225

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 225

Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn Pro Pro Val Val

1 5 10

<210> 226

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 226

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala

1 5

<210> 227

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 227

Ile Asn Gly Arg Gly Ser Ser Thr

1 5

<210> 228

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 228

Ala Arg Tyr Ile Ser Arg Gly Leu Gly Asp Ser

1 5 10

<210> 229

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 229

Asn Ser Asn Ile Glu Arg Asn Tyr

1 5

<210> 230

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 230

Asp Asn Asp

1

<210> 231

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 231

Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Arg Gly Trp Val

1 5 10

<210> 232

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 232

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr

1 5

<210> 233

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 233

Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr

1 5

<210> 234

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 234

Ala Arg Ala Gly Met Gly Met Asp Thr

1 5

<210> 235

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 235

Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr

1 5

<210> 236

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 236

Glu Val Ser

1

<210> 237

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 237

Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Thr Leu Val

1 5 10

<210> 238

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 238

Gly Tyr Thr Phe Thr Ala Tyr Ser

1 5

<210> 239

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 239

Ile Asn Pro Ser Ser Gly Gly Ala

1 5

<210> 240

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 240

Ala Arg Asn Val Gly Gly Gln Ala Asp Asp

1 5 10

<210> 241

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 241

Ser Ser Asp Ile Gly Gly Tyr Asn Tyr

1 5

<210> 242

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 242

Glu Val Asn

1

<210> 243

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 243

Ala Ser Phe Ala Gly Arg Lys Thr Leu Val

1 5 10

<210> 244

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 244

Gly Tyr Thr Phe Thr Ala Tyr Ser

1 5

<210> 245

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 245

Ile Asn Pro Ser Ser Gly Gly Ala

1 5

<210> 246

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 246

Ala Arg Asn Val Gly Gly His Ala Asp Asp

1 5 10

<210> 247

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 247

Ser Thr Asp Ile Gly Gly Tyr Asn Tyr

1 5

<210> 248

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 248

Glu Val Asn

1

<210> 249

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 249

Ala Ser Phe Ala Gly Arg Lys Thr Leu Val

1 5 10

<210> 250

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 250

Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr Gly

1 5

<210> 251

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 251

Ile Ser Ala Asn Asn Gly His Thr

1 5

<210> 252

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 252

Ala Arg Gly Gly Tyr His His Gln Met Gln Arg Tyr Tyr Lys Ala Thr

1 5 10 15

Ser Val Tyr Ser Asp Tyr

20

<210> 253

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 253

Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr

1 5

<210> 254

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 254

Asp Asn Asn

1

<210> 255

<211> 11

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

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

<400> 255

Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Gly Val Val

1 5 10

<210> 256

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 256

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr

1 5

<210> 257

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 257

Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Ser

1 5

<210> 258

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 258

Ala Arg Ala Gly Met Gly Met Asp Thr

1 5

<210> 259

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 259

Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr

1 5

<210> 260

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 260

Glu Val Ser

1

<210> 261

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 261

Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Asn Thr Leu Val

1 5 10

<210> 262

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 262

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr

1 5

<210> 263

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 263

Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr

1 5

<210> 264

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 264

Ala Arg Asp Val Ile Ser Gly Phe Asp Ser

1 5 10

<210> 265

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 265

Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr

1 5

<210> 266

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 266

Gly Val Ser

1

<210> 267

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 267

Ser Ser Tyr Ala Gly Val Asn Asn Leu Met

1 5 10

<210> 268

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 268

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg

20

<210> 269

<211> 60

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 269

atggctctcc cagtgactgc cctactgctt cccctagcgc ttctcctgca tgcagctcgt 60

60

<210> 270

<211> 220

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 270

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Asn Ala Val Asn Leu Ser Cys Lys Tyr Ser Tyr Asn Leu Phe Ser

35 40 45

Arg Glu Phe Arg Ala Ser Leu His Lys Gly Leu Asp Ser Ala Val Glu

50 55 60

Val Cys Val Val Tyr Gly Asn Tyr Ser Gln Gln Leu Gln Val Tyr Ser

65 70 75 80

Lys Thr Gly Phe Asn Cys Asp Gly Lys Leu Gly Asn Glu Ser Val Thr

85 90 95

Phe Tyr Leu Gln Asn Leu Tyr Val Asn Gln Thr Asp Ile Tyr Phe Cys

100 105 110

Lys Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser

115 120 125

Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro

130 135 140

Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly

145 150 155 160

Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile

165 170 175

Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met

180 185 190

Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro

195 200 205

Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser

210 215 220

<210> 271

<211> 321

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 271

attgaagtta tgtatcctcc tccttaccta gacaatgaga agagcaatgg aaccattatc 60

catgtgaaag ggaaacacct ttgtccaagt cccctatttc ccggaccttc taagcccttt 120

tgggtgctgg tggtggttgg tggagtcctg gcttgctata gcttgctagt aacagtggcc 180

tttattattt tctgggtgag gagtaagagg agcaggctcc tgcacagtga ctacatgaac 240

atgactcccc gccgccccgg gcccacccgc aagcattacc agccctatgc cccaccacgc 300

gacttcgcag cctatcgctc c 321

<210> 272

<211> 163

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 272

Met Lys Trp Lys Ala Leu Phe Thr Ala Ala Ile Leu Gln Ala Gln Leu

1 5 10 15

Pro Ile Thr Glu Ala Gln Ser Phe Gly Leu Leu Asp Pro Lys Leu Cys

20 25 30

Tyr Leu Leu Asp Gly Ile Leu Phe Ile Tyr Gly Val Ile Leu Thr Ala

35 40 45

Leu Phe Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr

50 55 60

Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
65 70 75 80

Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
85 90 95

Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
100 105 110

Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
115 120 125

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
130 135 140

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
145 150 155 160

Pro Pro Arg

<210> 273

<211> 339

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 273

agagtgaagt tcagcaggag cgcagacgcc cccgcgtacc agcagggcca gaaccagctc 60

tataacgagc tcaatctagg acgaagagag gagtacgatg ttttggacaa gagacgtggc 120

cgggaccctg agatgggggg aaagccgaga aggaagaacc ctcaggaagg cctgtacaat 180

gaactgcaga aagataagat ggcggaggcc tacagtgaga ttgggatgaa aggcgagcgc 240

cggaggggca aggggcacga tggcctttac cagggtctca gtacagccac caaggacacc 300

tacgacgccc ttcacatgca ggccctgccc cctcgctaa 339

<210> 274

<211> 255

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 274

Met Gly Asn Ser Cys Tyr Asn Ile Val Ala Thr Leu Leu Leu Val Leu
1 5 10 15

Asn Phe Glu Arg Thr Arg Ser Leu Gln Asp Pro Cys Ser Asn Cys Pro
20 25 30

Ala Gly Thr Phe Cys Asp Asn Asn Arg Asn Gln Ile Cys Ser Pro Cys
35 40 45

Pro Pro Asn Ser Phe Ser Ser Ala Gly Gly Gln Arg Thr Cys Asp Ile
50 55 60

Cys Arg Gln Cys Lys Gly Val Phe Arg Thr Arg Lys Glu Cys Ser Ser
65 70 75 80

Thr Ser Asn Ala Glu Cys Asp Cys Thr Pro Gly Phe His Cys Leu Gly

85 90 95

Ala Gly Cys Ser Met Cys Glu Gln Asp Cys Lys Gln Gly Gln Glu Leu
100 105 110

Thr Lys Lys Gly Cys Lys Asp Cys Cys Phe Gly Thr Phe Asn Asp Gln
115 120 125

Lys Arg Gly Ile Cys Arg Pro Trp Thr Asn Cys Ser Leu Asp Gly Lys
130 135 140

Ser Val Leu Val Asn Gly Thr Lys Glu Arg Asp Val Val Cys Gly Pro
145 150 155 160

Ser Pro Ala Asp Leu Ser Pro Gly Ala Ser Ser Val Thr Pro Pro Ala
165 170 175

Pro Ala Arg Glu Pro Gly His Ser Pro Gln Ile Ile Ser Phe Phe Leu
180 185 190

Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu
195 200 205

Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe
210 215 220

Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly

225 230 235 240

Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
245 250 255

<210> 275

<211> 277

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 275

Met Cys Val Gly Ala Arg Arg Leu Gly Arg Gly Pro Cys Ala Ala Leu
1 5 10 15

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

Gly Asp Thr Tyr Pro Ser Asn Asp Arg Cys Cys His Glu Cys Arg Pro
35 40 45

Gly Asn Gly Met Val Ser Arg Cys Ser Arg Ser Gln Asn Thr Val Cys
50 55 60

Arg Pro Cys Gly Pro Gly Phe Tyr Asn Asp Val Val Ser Ser Lys Pro
65 70 75 80

Cys Lys Pro Cys Thr Trp Cys Asn Leu Arg Ser Gly Ser Glu Arg Lys
85 90 95

Gln Leu Cys Thr Ala Thr Gln Asp Thr Val Cys Arg Cys Arg Ala Gly
100 105 110

Thr Gln Pro Leu Asp Ser Tyr Lys Pro Gly Val Asp Cys Ala Pro Cys
115 120 125

Pro Pro Gly His Phe Ser Pro Gly Asp Asn Gln Ala Cys Lys Pro Trp
130 135 140

Thr Asn Cys Thr Leu Ala Gly Lys His Thr Leu Gln Pro Ala Ser Asn
145 150 155 160

Ser Ser Asp Ala Ile Cys Glu Asp Arg Asp Pro Pro Ala Thr Gln Pro
165 170 175

Gln Glu Thr Gln Gly Pro Pro Ala Arg Pro Ile Thr Val Gln Pro Thr
180 185 190

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

195 200 205

Val Pro Gly Gly Arg Ala Val Ala Ala Ile Leu Gly Leu Gly Leu Val

210 215 220

Leu Gly Leu Leu Gly Pro Leu Ala Ile Leu Leu Ala Leu Tyr Leu Leu

225 230 235 240

Arg Arg Asp Gln Arg Leu Pro Pro Asp Ala His Lys Pro Pro Gly Gly

245 250 255

Gly Ser Phe Arg Thr Pro Ile Gln Glu Glu Gln Ala Asp Ala His Ser

260 265 270

Thr Leu Ala Lys Ile

275

<210> 276

<211> 199

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 276

Met Lys Ser Gly Leu Trp Tyr Phe Phe Leu Phe Cys Leu Arg Ile Lys

1 5 10 15

Val Leu Thr Gly Glu Ile Asn Gly Ser Ala Asn Tyr Glu Met Phe Ile

20 25 30

Phe His Asn Gly Gly Val Gln Ile Leu Cys Lys Tyr Pro Asp Ile Val

35 40 45

Gln Gln Phe Lys Met Gln Leu Leu Lys Gly Gly Gln Ile Leu Cys Asp

50 55 60

Leu Thr Lys Thr Lys Gly Ser Gly Asn Thr Val Ser Ile Lys Ser Leu

65 70 75 80

Lys Phe Cys His Ser Gln Leu Ser Asn Asn Ser Val Ser Phe Phe Leu

85 90 95

Tyr Asn Leu Asp His Ser His Ala Asn Tyr Tyr Phe Cys Asn Leu Ser

100 105 110

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

115 120 125

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

Asn Gly Glu Tyr Met Phe Met Arg Ala Val Asn Thr Ala Lys Lys Ser
180 185 190
Arg Leu Thr Asp Val Thr Leu
195
<210> 277
<211> 223
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 277
Met Ala Cys Leu Gly Phe Gln Arg His Lys Ala Gln Leu Asn Leu Ala
1 5 10 15
Thr Arg Thr Trp Pro Cys Thr Leu Leu Phe Phe Leu Leu Phe Ile Pro
20 25 30

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

100 105 110
Asn Leu Thr Ile Gln Gly Leu Arg Ala Met Asp Thr Gly Leu Tyr Ile
115 120 125
Cys Lys Val Glu Leu Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Tyr Leu Gly Ile Gly

130 135 140

Asn Gly Thr Gln Ile Tyr Val Ile Asp Pro Glu Pro Cys Pro Asp Ser
145 150 155 160

Asp Phe Leu Leu Trp Ile Leu Ala Ala Val Ser Ser Gly Leu Phe Phe
165 170 175

Tyr Ser Phe Leu Leu Thr Ala Val Ser Leu Ser Lys Met Leu Lys Lys
180 185 190

Arg Ser Pro Leu Thr Thr Gly Val Tyr Val Lys Met Pro Pro Thr Glu
195 200 205

Pro Glu Cys Glu Lys Gln Phe Gln Pro Tyr Phe Ile Pro Ile Asn
210 215 220

<210> 278

<211> 288

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 278

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

Leu Gly Trp Arg Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp
20 25 30

Asn Pro Pro Thr Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp
35 40 45

Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val
50 55 60

Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala
65 70 75 80

Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg

85 90 95

Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg
100 105 110

Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu
115 120 125

Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val
130 135 140
Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro
145 150 155 160

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

225 230 235 240
Cys Val Pro Glu Gln Thr Glu Tyr Ala Thr Ile Val Phe Pro Ser Gly
245 250 255
Met Gly Thr Ser Ser Pro Ala Arg Arg Gly Ser Ala Asp Gly Pro Arg
260 265 270
Ser Ala Gln Pro Leu Arg Pro Glu Asp Gly His Cys Ser Trp Pro Leu
275 280 285
<210> 279
<211> 525
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 279

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

50 55 60

His Gln Pro Asp Ser Gly Pro Pro Ala Ala Ala Pro Gly His Pro Leu

65 70 75 80

Ala Pro Gly Pro His Pro Ala Ala Pro Ser Ser Trp Gly Pro Arg Pro

85 90 95

Arg Arg Tyr Thr Val Leu Ser Val Gly Pro Gly Gly Leu Arg Ser Gly

100 105 110

Arg Leu Pro Leu Gln Pro Arg Val Gln Leu Asp Glu Arg Gly Arg Gln

115 120 125

Arg Gly Asp Phe Ser Leu Trp Leu Arg Pro Ala Arg Arg Ala Asp Ala

130 135 140

Gly Glu Tyr Arg Ala Ala Val His Leu Arg Asp Arg Ala Leu Ser Cys

145 150 155 160

Arg Leu Arg Leu Arg Leu Gly Gln Ala Ser Met Thr Ala Ser Pro Pro

165 170 175

Gly Ser Leu Arg Ala Ser Asp Trp Val Ile Leu Asn Cys Ser Phe Ser

180 185 190

Arg Pro Asp Arg Pro Ala Ser Val His Trp Phe Arg Asn Arg Gly Gln

195 200 205

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

210 215 220

Phe Leu Phe Leu Pro Gln Val Ser Pro Met Asp Ser Gly Pro Trp Gly

225 230 235 240

Cys Ile Leu Thr Tyr Arg Asp Gly Phe Asn Val Ser Ile Met Tyr Asn

245 250 255

Leu Thr Val Leu Gly Leu Glu Pro Pro Thr Pro Leu Thr Val Tyr Ala

260 265 270

Gly Ala Gly Ser Arg Val Gly Leu Pro Cys Arg Leu Pro Ala Gly Val

275 280 285

Gly Thr Arg Ser Phe Leu Thr Ala Lys Trp Thr Pro Pro Gly Gly Gly

290 295 300

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

355 360 365
Cys Glu Val Thr Pro Val Ser Gly Gln Glu Arg Phe Val Trp Ser Ser
370 375 380
Leu Asp Thr Pro Ser Gln Arg Ser Phe Ser Gly Pro Trp Leu Glu Ala
385 390 395 400
Gln Glu Ala Gln Leu Leu Ser Gln Pro Trp Gln Cys Gln Leu Tyr Gln
405 410 415
Gly Glu Arg Leu Leu Gly Ala Ala Val Tyr Phe Thr Glu Leu Ser Ser
420 425 430

Pro Gly Ala Gln Arg Ser Gly Arg Ala Pro Gly Ala Leu Pro Ala Gly
435 440 445
His Leu Leu Leu Phe Leu Ile Leu Gly Val Leu Ser Leu Leu Leu Leu
450 455 460
Val Thr Gly Ala Phe Gly Phe His Leu Trp Arg Arg Gln Trp Arg Pro
465 470 475 480
Arg Arg Phe Ser Ala Leu Glu Gln Gly Ile His Pro Pro Gln Ala Gln
485 490 495
Ser Lys Ile Glu Glu Leu Glu Gln Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro

500 505 510
Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Gln Leu
515 520 525

<210> 280
<211> 370
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 280

Met Leu Gly Gln Val Val Thr Leu Ile Leu Leu Leu Leu Lys Val
1 5 10 15

Tyr Gln Gly Lys Gly Cys Gln Gly Ser Ala Asp His Val Val Ser Ile
20 25 30

Ser Gly Val Pro Leu Gln Leu Gln Pro Asn Ser Ile Gln Thr Lys Val
35 40 45

Asp Ser Ile Ala Trp Lys Lys Leu Leu Pro Ser Gln Asn Gly Phe His
50 55 60

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

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

Ala Gln Gln Gln Asp Ser Gly Leu Tyr Cys Leu Glu Val Thr Ser Ile
100 105 110

Ser Gly Lys Val Gln Thr Ala Thr Phe Gln Val Phe Val Phe Glu Ser
115 120 125

Leu Leu Pro Asp Lys Val Glu Lys Pro Arg Leu Gln Gly Gln Gly Lys
130 135 140

Ile Leu Asp Arg Gly Arg Cys Gln Val Ala Leu Ser Cys Leu Val Ser
145 150 155 160

Arg Asp Gly Asn Val Ser Tyr Ala Trp Tyr Arg Gly Ser Lys Leu Ile
165 170 175

Gln Thr Ala Gly Asn Leu Thr Tyr Leu Asp Glu Glu Val Asp Ile Asn
180 185 190

Gly Thr His Thr Tyr Thr Cys Asn Val Ser Asn Pro Val Ser Trp Glu
195 200 205

Ser His Thr Leu Asn Leu Thr Gln Asp Cys Gln Asn Ala His Gln Glu
210 215 220

Phe Arg Phe Trp Pro Phe Leu Val Ile Ile Val Ile Leu Ser Ala Leu
225 230 235 240

Phe Leu Gly Thr Leu Ala Cys Phe Cys Val Trp Arg Arg Lys Arg Lys

245 250 255

Glu Lys Gln Ser Glu Thr Ser Pro Lys Glu Phe Leu Thr Ile Tyr Glu
260 265 270
Asp Val Lys Asp Leu Lys Thr Arg Arg Asn His Glu Gln Glu Gln Thr
275 280 285
Phe Pro Gly Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Ser Met Ile Gln Ser Gln Ser
290 295 300
Ser Ala Pro Thr Ser Gln Glu Pro Ala Tyr Thr Leu Tyr Ser Leu Ile
305 310 315 320
Gln Pro Ser Arg Lys Ser Gly Ser Arg Lys Arg Asn His Ser Pro Ser

325 330 335
Phe Asn Ser Thr Ile Tyr Glu Val Ile Gly Lys Ser Gln Pro Lys Ala
340 345 350
Gln Asn Pro Ala Arg Leu Ser Arg Lys Glu Leu Glu Asn Phe Asp Val
355 360 365
Tyr Ser
370

<210> 281
<211> 289
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 281
Met Lys Thr Leu Pro Ala Met Leu Gly Thr Gly Lys Leu Phe Trp Val
1 5 10 15

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

Lys Leu Glu Asp Arg Gln Thr Ser Trp Lys Glu Glu Lys Asn Ile Ser

85 90 95

Phe Phe Ile Leu His Phe Glu Pro Val Leu Pro Asn Asp Asn Gly Ser

100 105 110

Tyr Arg Cys Ser Ala Asn Phe Gln Ser Asn Leu Ile Glu Ser His Ser

115 120 125

Thr Thr Leu Tyr Val Thr Asp Val Lys Ser Ala Ser Glu Arg Pro Ser

130 135 140

Lys Asp Glu Met Ala Ser Arg Pro Trp Leu Leu Tyr Arg Leu Leu Pro

145 150 155 160

Leu Gly Gly Leu Pro Leu Leu Ile Thr Thr Cys Phe Cys Leu Phe Cys

165 170 175

Cys Leu Arg Arg His Gln Gly Lys Gln Asn Glu Leu Ser Asp Thr Ala

180 185 190

Gly Arg Glu Ile Asn Leu Val Asp Ala His Leu Lys Ser Glu Gln Thr

195 200 205

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

210 215 220

Ile Tyr Asp Asn Asp Pro Asp Leu Cys Phe Arg Met Gln Glu Gly Ser

225 230 235 240

Glu Val Tyr Ser Asn Pro Cys Leu Glu Glu Asn Lys Pro Gly Ile Val

245 250 255

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

260 265 270

Arg Asn Val Lys Glu Ala Pro Thr Glu Tyr Ala Ser Ile Cys Val Arg

275 280 285

Ser

<210> 282

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 282

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly
20

<210> 283

<211> 60

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 283

atggaaaccg acaccctgct gctgtgggtg ctgctgctgt gggtgccagg atccacagga 60

60

<210> 284

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 284

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 285

<211> 45

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 285

ggtggaggtg gatcaggtgg aggtggatct ggtggaggtg gatct 45

<210> 286

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 286

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 287

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 287

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser

1 5

<210> 288

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 288

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 289

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 289

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 290

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 290

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

1 5 10 15

Gly Ser

<210> 291

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 291

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

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 292

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 292

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

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

20 25

<210> 293

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 293

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

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 294

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 294

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Gly Ser

35

<210> 295

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 295

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

1 5 10 15

<210> 296

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 296

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

1 5 10 15

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

20

<210> 297

<211> 62

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 297

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

1 5 10 15

Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro

20 25 30

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro Glu

35 40 45

Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro

50 55 60

<210> 298

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 298

Gly Ser Gly Ser Gly Ser

1 5

<210> 299

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 299

Ala Ala Ala

1

<210> 300

<211> 126

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 300

aaacggggca gaaagaagct cctgtatata ttcaaacaac catttatgag accagtacaa 60

actactcaag aggaagatgg ctgtagctgc cgatttccag aagaagaaga aggaggatgt 120

gaactg 126

<210> 301

<211> 271

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 301

Met Lys Lys Thr Ala Ile Ala Ile Ala Val Ala Leu Ala Gly Phe Ala
1 5 10 15

Thr Val Ala Gln Ala Ala Glu Leu Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro
20 25 30

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

Thr Ser Arg Asp Ala Gly Gly Tyr Asn Tyr Phe Ser Trp Tyr Gln Gln
50 55 60

His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Glu Val Thr Lys Arg

65 70 75 80

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

Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Asp Asp Glu Ala Val Tyr
100 105 110

Tyr Cys Ser Ser Tyr Gly Gly Ser Asn Asn Phe Arg Val Phe Gly Gly
115 120 125

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln
145 150 155 160

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

210 215 220
Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met
225 230 235 240
Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser
245 250 255
Lys Gln Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260 265 270

<210> 302
<211> 114
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223
> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 302
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly 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 Lys Gln Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

100 105 110

Ser Ser

<210> 303

<211> 136

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 303

Met Lys Lys Thr Ala Ile Ala Ile Ala Val Ala Leu Ala Gly Phe Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Thr Ser Arg Asp Ala Gly Gly Tyr Asn Tyr Phe Ser Trp Tyr Gln Gln

50 55 60

His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Glu Val Thr Lys Arg

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Tyr Cys Ser Ser Tyr Gly Gly Ser Asn Asn Phe Arg Val Phe Gly Gly

115 120 125

Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

130 135

<210> 304

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 304

Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr Gly

1 5

<210> 305

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 305

Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr

1 5

<210> 306

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 306

Ala Arg Ser Lys Gln Gly Tyr

1 5

<210> 307

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 307

Ser Arg Asp Ala Gly Gly Tyr Asn Tyr

1 5

<210> 308

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 308

Glu Val Thr

1

<210> 309

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 309

Ser Ser Tyr Gly Gly Ser Asn Asn Phe Arg Val

1 5 10

<210> 310

<211> 342

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 310

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggt gtggtacggc ctgggggGTC cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttggt gattatggca tgagctgggt ccgccaagct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctctggt attaattgga atggtggtag cacaggttat 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240

ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gcgctctaaa 300

caggattact ggggtcaagg tactctggtg accgtctcct ca 342

<210> 311

<211> 408

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 311

atgaaaaaga cagctatcgc gattgcagtg gcactggctg gtttcgctac cgtggcccag 60

gcggccgagc tccagtctgc cctgactcag cctccctccg cgtccgggtc tcctggacag 120

tcagtcacca tctcctgcac tggaaccagc agggacgctg gtggttataa ttatttctcc 180

tggtaccaac aacacccagg caaagccccc aaactcctga tttatgaggt cactaagcgg 240

ccctcagggg tccctgatcg cttctctggc tccaagtctg gcaagacggc ctccctgacc 300

gtctctgggc tccaggctga cgatgaggct gtatattact gcagctcata tggaggcagc 360

aacaactttc gggtgttcgg cggagggacc aagctgaccg tcctaggt 408

<210> 312

<211> 813

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 312

atgaaaaaga cagctatcgc gattgcagtg gcactggctg gtttcgctac cgtggcccag 60

gcggccgagc tccagtctgc cctgactcag cctccctccg cgtccgggtc tcctggacag 120

tcagtcacca tctcctgcac tggaaccagc agggacgctg gtggttataa ttatttctcc 180

tggtaccaac aacacccagg caaagccccc aaactcctga tttatgaggt cactaagcgg 240

ccctcagggg tccctgatcg cttctctggc tccaagtctg gcaagacggc ctccctgacc 300

gtctctgggc tccaggctga cgatgaggct gtatattact gcagctcata tggaggcagc 360

aacaactttc gggtgttcgg cggagggacc aagctgaccg tcctaggttc tagaggtggt 420

ggtggtagcg gcggcggcgg ctctggtggt ggtggatccc tcgagatggc cgaggtgcag 480

ctggtggagt ctgggggagg tgtggtacgg cctgggggGT ccctgagact ctcctgtgca 540

gcctctggat tcacctttgg tgattatggc atgagctggg tccgccaagc tccagggaag 600

gggctggagt gggtctctgg tattaattgg aatggtggta gcacaggtta tgcagactct 660

gtgaagggcc gattcaccat ctccagagac aacgccaaga actccctgta tctgcaaatg 720

aacagtctga gagccgagga cacggccgta tattactgtg cgcgctctaa acaggattac 780

tggggtcaag gtactctggt gaccgtctcc tca 813

<210> 313

<211> 277

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 313

Met Lys Lys Thr Ala Ile Ala Ile Ala Val Ala Leu Ala Gly Phe Ala

1 5 10 15

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

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala
85 90 95
Ser Leu Ala Ile Ser Gly Pro Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr
100 105 110
Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Val Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly
115 120 125
Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
130 135 140
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Gln Leu Gln Leu

145 150 155 160
Gln Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
165 170 175
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala Met Ser Trp
180 185 190
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Thr
195 200 205
Asn Ser Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
210 215 220

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Ser Leu Gln Met Ser
225 230 235 240
Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Val Thr
245 250 255
His Arg Arg Tyr Gly Ser Thr Phe Asp Ser Arg Gly Gln Gly Thr Leu
260 265 270

Val Thr Val Ser Ser

275

<210> 314

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 314

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Thr Asn Ser Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Val Thr His Arg Arg Tyr Gly Ser Thr Phe Asp Ser Arg Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210

> 315

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 315

Met Lys Lys Thr Ala Ile Ala Ile Ala Val Ala Leu Ala Gly Phe Ala

1 5 10 15

Thr Val Ala Gln Ala Ala Glu Leu Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Leu Ala Ile Ser Gly Pro Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr

100 105 110

Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Val Asn Gly Tyr Val Phe Gly Thr Gly

115 120 125

Thr Lys Val Thr Val Leu Gly

130 135

<210> 316

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 316

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala

1 5

<210> 317

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 317

Ile Thr Asn Ser Gly Arg Ser Thr

1 5

<210> 318

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 318

Ala Arg Val Thr His Arg Arg Tyr Gly Ser Thr Phe Asp Ser

1 5 10

<210> 319

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 319

Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr

1 5

<210> 320

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 320

Ser Asn Asn

1

<210> 321

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 321

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Val Asn Gly Tyr Val

1 5 10

<210> 322

<211> 385

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 322

cagctgcagc tgcaggagtc gggggggaggc tcggtacagc cgggggggtc tctgagactg 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc aactatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct atcactaata gtggtcgtag tacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtct 240

ttgcaaatga gcagcctgag agccgaagac acggccgtgt attactgtgc gcgcgttact 300

catcgtcgtt acggttctac tttcgattct cggggtcaag gtactctggt gaccgtctcc 360

tcaactagtg gccaggccgg ccagc 385

<210> 323

<211> 405

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 323

atgaaaaaga cagctatcgc gattgcagtg gcactggctg gtttcgctac cgtggcccag 60

gcggccgagc tctcctatga gctgactcag ccaccctcag cgtctgggac ccccgggcag 120

agggtcagca tctcttgttc tggaagcagc tccaacatcg ggagtaatac tgtaaactgg 180

taccaacagt tccccggaac ggcccccaaa ctcctcatcc atagtaataa tcagcggccc 240

tcaggggtcc ctgaccgatt ctctggctcc aagtctggca cctcagcctc cctggccatc 300

agtgggcccc agtctgagga tgaggctgat tattactgtg cagcttggga tgacagtgtg 360

aatggttatg tcttcggaac tgggaccaag gtcaccgtcc taggt 405

<210> 324

<211> 831

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 324

atgaaaaaga cagctatcgc gattgcagtg gcactggctg gtttcgctac cgtggcccag 60

gcggccgagc tctcctatga gctgactcag ccaccctcag cgtctgggac ccccgggcag 120

agggtcagca tctcttgttc tggaagcagc tccaacatcg ggagtaatac tgtaaactgg 180

taccaacagt tccccggaac ggcccccaaa ctcctcatcc atagtaataa tcagcggccc 240

tcaggggtcc ctgaccgatt ctctggctcc aagtctggca cctcagcctc cctggccatc 300

agtgggcccc agtctgagga tgaggctgat tattactgtg cagcttggga tgacagtgtg 360

aatggttatg tcttcggaac tgggaccaag gtcaccgtcc taggttctag aggtggtggt 420

ggtagcggcg gcggcggctc tggtggtggt ggatccctcg agatggccca gctgcagctg 480

caggagtcgg ggggaggctc ggtacagccg ggggggtctc tgagactgtc ctgtgcagcc 540

tctggattca cctttagcaa ctatgccatg agctgggtcc gccaggctcc agggaagggg 600

ctggagtggg tctcagctat cactaatagt ggtcgtagta catactacgc agactccgtg 660

aagggccggt tcaccatctc cagagacaat tccaagaaca cgctgtcttt gcaaatgagc 720

agcctgagag ccgaagacac ggccgtgtat tactgtgcgc gcgttactca tcgtcgttac 780

ggttctactt tcgattctcg gggtcaaggt actctggtga ccgtctcctc a 831

<210> 325

<211> 276

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 325

Met Lys Lys Thr Ala Ile Ala Ile Ala Val Ala Leu Ala Gly Phe Ala
1 5 10 15

Thr Val Ala Gln Ala Ala Glu Leu Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro
20 25 30

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

Ser Ser Ser Asn Ile Gly Gly Asn Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Val
50 55 60

Pro Gly Thr Ala Pro Arg Leu Leu Ile Phe Arg Asn Asn Gln Arg Pro

65 70 75 80

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

Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr
100 105 110
Cys Ala Ala Trp Asp Ala Ser Arg Gln Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr
115 120 125
Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

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

210 215 220
Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser
225 230 235 240
Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Tyr Ser
245 250 255
Arg Ser Pro Phe His Met Glu Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
260 265 270
Thr Val Ser Ser
275

<210> 326
<211> 121
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 326
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Arg Ser Tyr

20 25 30

Ala Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Arg Ile Ile Pro Met Leu Asp Ile Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Thr Tyr Ser Arg Ser Pro Phe His Met Glu Asp Phe Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210

> 327

<211> 134

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 327

Met Lys Lys Thr Ala Ile Ala Ile Ala Val Ala Leu Ala Gly Phe Ala

1 5 10 15

Thr Val Ala Gln Ala Ala Glu Leu Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ser Asn Ile Gly Gly Asn Thr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Val

50 55 60

Pro Gly Thr Ala Pro Arg Leu Leu Ile Phe Arg Asn Asn Gln Arg Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr

100 105 110

Cys Ala Ala Trp Asp Ala Ser Arg Gln Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr

115 120 125

Lys Leu Thr Val Leu Gly

130

<210> 328

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 328

Gly Gly Thr Phe Arg Ser Tyr Ala

1 5

<210> 329

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 329

Ile Ile Pro Met Leu Asp Ile Thr

1 5

<210> 330

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 330

Ala Arg Thr Tyr Ser Arg Ser Pro Phe His Met Glu Asp Phe

1 5 10

<210> 331

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 331

Ser Ser Asn Ile Gly Gly Asn Thr

1 5

<210> 332

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 332

Arg Asn Asn

1

<210> 333

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 333

Ala Ala Trp Asp Ala Ser Arg Gln Gly Val

1 5 10

<210> 334

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><

223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide

<400> 334

caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggagg caccttccgc agctatgcta tcacctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaagg atcatcccta tgcttgatat aacaaactac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggaca aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgcacttac 300

tctcgttctc cgttccatat ggaagatttc tggggtcaag gtactctggt gaccgtctcc 360

tca 363

<210> 335

<211> 402

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 335

atgaaaaaga cagctatcgc gattgcagtg gcactggctg gtttcgctac cgtggcccag 60

gcggccgagc tccagcctgt gctgactcag ccaccctcag cgtctgggac ccccgggcag 120

agggtcacca tctcttgttc tggaagcagc tccaatatcg gaggtaacac tgtcagctgg 180

taccagcagg tcccaggaac ggcccccaga ctcctcattt ttaggaataa tcaacggccc 240

ccaggggtcc ctgaccgatt ctctggctcc aagtctggca cctcagcctc cctggccatc 300

agtgggctcc ggtctgagga tgaggctgat tattactgtg cagcatggga cgccagtcga 360

caaggggtgt tcggcggagg gaccaagctg accgtcctag gt 402

<210> 336

<211> 828

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 336

atgaaaaaga cagctatcgc gattgcagtg gcactggctg gtttcgctac cgtggcccag 60

gcggccgagc tccagcctgt gctgactcag ccaccctcag cgtctgggac ccccgggcag 120

agggtcacca tctcttgttc tggaagcagc tccaatatcg gaggtaacac tgtcagctgg 180

taccagcagg tcccaggaac ggcccccaga ctcctcattt ttaggaataa tcaacggccc 240

ccaggggtcc ctgaccgatt ctctggctcc aagtctggca cctcagcctc cctggccatc 300

agtgggctcc ggtctgagga tgaggctgat tattactgtg cagcatggga cgccagtcga 360

caaggggtgt tcggcggagg gaccaagctg accgtcctag gttctagagg tggtggtggt 420

agcggcggcg gcggctctgg tggtggtgga tccctcgaga tggcccaggt gcagctggtg 480

cagtctgggg ctgaggtgaa gaagcctggg tcctcggtga aggtctcctg caaggcttct 540

ggaggcacct tccgcagcta tgctatcacc tgggtgcgac aggcccctgg acaagggctt 600

gagtggatgg gaaggatcat ccctatgctt gatataacaa actacgcaca gaagttccag 660

ggcagagtca cgattaccgc ggacaaatcc acgagcacag cctacatgga gctgagcagc 720

ctgagatctg aggacacggc cgtgtattac tgtgcgcgca cttactctcg ttctccgttc 780

catatggaag atttctgggg tcaaggtact ctggtgaccg tctcctca 828

<210> 337

<211> 270

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 337

Met Lys Lys Thr Ala Ile Ala Ile Ala Val Ala Leu Ala Gly Phe Ala
1 5 10 15

Thr Val Ala Gln Ala Ala Glu Leu Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro
20 25 30

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

Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu
50 55 60

Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro

65 70 75 80

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

Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr
100 105 110

Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly
115 120 125

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu
145 150 155 160

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
165 170 175

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp

180 185 190

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

195 200 205

Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe

210 215 220

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn

225 230 235 240

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

245 250 255

Gln Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

260 265 270

<210> 338

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 338

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

100 105 110

Ser Ser

<210> 339

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 339

Met Lys Lys Thr Ala Ile Ala Ile Ala Val Ala Leu Ala Gly Phe Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu

50 55 60

Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr

100 105 110

Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly

115 120 125

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

130 135

<210> 340

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 340

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 341

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 341

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr

1 5

<210> 342

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 342

Ala Arg Lys Tyr Gln Asp Val

1 5

<210> 343

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 343

Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr

1 5

<210> 344

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 344

Arg Asn Asn

1

<210> 345

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 345

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Arg Val

1 5 10

<210> 346

<211> 342

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 346

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggGtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca atgccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gcgcaaatac 300

caggatgttt ggggtcaagg tactctggtg accgtctcct ca 342

<210> 347

<211> 405

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 347

atgaaaaaga cagctatcgc gattgcagtg gcactggctg gtttcgctac cgtggcccag 60

gcggccgagc tccagtctgt gctgacgcag ccgccctcag cgtctgggac ccccgggcag 120

agggtcacca tctcttgttc tggaagcagc tccaacatcg gaagtaatac tgtaaactgg 180

taccagcagc tcccaggaac ggcccccaaa ctcctcatct ataggaataa tcagcggccc 240

tcaggggtcc ctgaccgatt ctctggctcc aagtctggca cctcagcctc cctggccatc 300

agtgggctcc ggtccgagga tgaggctgat tattactgtg cagcatggga tgacagcctg 360

agtggtaggg tgttcggcgg agggaccaag ctgaccgtcc taggt 405

<210> 348

<211> 810

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 348

atgaaaaaga cagctatcgc gattgcagtg gcactggctg gtttcgctac cgtggcccag 60

gcggccgagc tccagtctgt gctgacgcag ccgccctcag cgtctgggac ccccgggcag 120

agggtcacca tctcttgttc tggaagcagc tccaacatcg gaagtaatac tgtaaactgg 180

taccagcagc tcccaggaac ggcccccaaa ctcctcatct ataggaataa tcagcggccc 240

tcaggggtcc ctgaccgatt ctctggctcc aagtctggca cctcagcctc cctggccatc 300

agtgggctcc ggtccgagga tgaggctgat tattactgtg cagcatggga tgacagcctg 360

agtggtaggg tgttcggcgg agggaccaag ctgaccgtcc taggttctag aggtggtggt 420

ggtagcggcg gcggcggctc tggtggtggt ggatccctcg agatggccga ggtgcagctg 480

gtggagtctg ggggaggctt ggtacagcct ggggggtccc tgagactctc ctgtgcagcc 540

tctggattca cctttagcag ctatgccatg agctgggtcc gccaggctcc agggaagggg 600

ctggagtggg tctcagctat tagtggtagt ggtggtagca catactacgc agactccgtg 660

aagggccggt tcaccatctc cagagacaat gccaagaaca cgctgtatct gcaaatgaac 720

agcctgagag ccgaggacac ggccgtatat tactgtgcgc gcaaatacca ggatgtttgg 780

ggtcaaggta ctctggtgac cgtctcctca 810

<210> 349

<211> 279

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 349

Met Lys Lys Thr Ala Ile Ala Ile Ala Val Ala Leu Ala Gly Phe Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

165 170 175
Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Gly Thr Ala Met His
180 185 190
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Thr Ile
195 200 205
Ser Ser Thr Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Arg Asp Ser Val Lys Gly Arg
210 215 220
Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met
225 230 235 240

Asn Ser Leu Arg Gly Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Pro
245 250 255
Val Ser Ser Met Thr Leu Ser Ile Gln Ser Asp Gly Trp Gly Gln Gly
260 265 270
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
275

<210> 350

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 350

Gln Val Gln Leu Val Gln 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 Ser Phe Ser Gly Thr

20 25 30

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

35 40 45

Ser Thr Ile Ser Ser Thr Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Arg 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 Gly Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 351

<211> 136

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 351

Met Lys Lys Thr Ala Ile Ala Ile Ala Val Ala Leu Ala Gly Phe Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

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

Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser
85 90 95
Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
100 105 110
Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Arg Gly Tyr Val Phe Gly Thr
115 120 125
Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
130 135

<210> 352
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 352
Gly Phe Ser Phe Ser Gly Thr Ala
1 5

<210> 353
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 353
Ile Ser Ser Thr Gly Arg Ser Thr
1 5

<210> 354
<211> 15
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 354

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

<210> 355

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 355

Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp
1 5

<210> 356

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 356

Gly Asn Ser
1

<210> 357

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 357

Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Arg Gly Tyr Val
1 5 10

<210> 358

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 358

caggtgcagc tggtgcagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cagctttagt ggcactgcca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggaatg ggtctcgact attagtagta ctgggcgtag cacatactac 180

agagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag aggcgaggac acggccgtat attactgtgc gcgcccggtt 300

tcttctatga ctctgtctat ccagtctgat ggttggggtc aaggtactct ggtgaccgtc 360

tcctca 366

<210> 359

<211> 408

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 359

atgaaaaaga cagctatcgc gattgcagtg gcactggctg gtttcgctac cgtggcccag 60

gcggccgagc tccagtctgt gttgacgcag ccgccctcag tgtctggggc cccagggcag 120

agggtcacca tctcctgcac tgggagcagc tccaacatcg gggcaggtta tgatgtacac 180

tggtaccagc agcttccagg aagagccccc aaactcctca tctatggtaa cagcaatcgg 240

ccctcagggg tccctgaccg attctctggc tccaagtctg gcacctcagc ctccctggcc 300

atcactgggc tccaggctga ggatgaggct gattattact gccagtccta tgacagcagc 360

ctgagaggtt atgtcttcgg aactgggacc aaggtcaccg tcctaggt 408

<210> 360

<211> 837

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 360

atgaaaaaga cagctatcgc gattgcagtg gcactggctg gtttcgctac cgtggcccag 60

gcggccgagc tccagtctgt gttgacgcag ccgccctcag tgtctggggc cccagggcag 120

agggtcacca tctcctgcac tgggagcagc tccaacatcg gggcaggtta tgatgtacac 180

tggtaccagc agcttccagg aagagccccc aaactcctca tctatggtaa cagcaatcgg 240

ccctcagggg tccctgaccg attctctggc tccaagtctg gcacctcagc ctccctggcc 300

atcactgggc tccaggctga ggatgaggct gattattact gccagtccta tgacagcagc 360

ctgagaggtt atgtcttcgg aactgggacc aaggtcaccg tcctaggttc tagaggtggt 420

ggtggtagcg gcggcggcgg ctctggtggt ggtggatccc tcgagatggc ccaggtgcag 480

ctggtgcagt ctgggggagg cgtggtccag cctgggaggt ccctgagact ctcctgtgca 540

gcctctggat tcagctttag tggcactgcc atgcactggg tccgccaggc tccagggaag 600

gggctggaat gggtctcgac tattagtagt actgggcgta gcacatacta cagagactcc 660

gtgaagggcc ggttcaccat ctccagagac aattccaaga acacgctgta tctgcaaatg 720

aacagcctga gaggcgagga cacggccgta tattactgtg cgcgcccggt ttcttctatg 780

actctgtcta tccagtctga tggttggggt caaggtactc tggtgaccgt ctcctca 837

<210> 361

<211> 286

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 361

Met Lys Lys Thr Ala Ile Ala Ile Ala Val Ala Leu Ala Gly Phe Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Leu Asp Ile Thr Val Leu Gln Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr

100 105 110

Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Arg Asn Trp Val Phe Gly Gly Gly

115 120 125

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Gln Met Gln Leu

145 150 155 160

Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val

165 170 175

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His Trp

180 185 190

Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Asn

195 200 205

Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val

210 215 220

Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr Met Glu Leu Ser

225 230 235 240

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

245 250 255

Lys Tyr His Ser Gln Tyr Ser Arg Gly Gly Thr Gly Gly Gly Met Thr

260 265 270

Gln Asp Met Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

275 280 285

<210> 362

<211

> 130

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 362

Gln Met 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

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val 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 Gly Gln Lys Tyr His Ser Gln Tyr Ser Arg Gly Gly Thr Gly
100 105 110
Gly Gly Met Thr Gln Asp Met Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

115 120 125
Ser Ser
130

<210> 363
<211> 135
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 363
Met Lys Lys Thr Ala Ile Ala Ile Ala Val Ala Leu Ala Gly Phe Ala
1 5 10 15
Thr Val Ala Gln Ala Ala Glu Leu Gln Ser Val Val Thr Gln Pro Pro
20 25 30
Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly

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

100 105 110

Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Arg Asn Trp Val Phe Gly Gly Gly
115 120 125

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
130 135

<210> 364

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 364

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr
1 5

<210> 365

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 365

Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 366

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 366

Ala Arg Gly Gln Lys Tyr His Ser Gln Tyr Ser Arg Gly Gly Thr Gly
1 5 10 15

Gly Gly Met Thr Gln Asp Met
20

<210> 367

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 367

Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr

1 5

<210> 368

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 368

Asp Asn Asn

1

<210> 369

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 369

Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Arg Asn Trp Val

1 5 10

<210> 370

<211> 390

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 370

cagatgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180

gcacaaaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgcggtcag 300

aaataccatt ctcagtactc tcgtggtggt actggtggtg gtatgactca ggatatgtgg 360

ggtcaaggta ctctggtgac cgtctcctca 390

<210> 371

<211> 405

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 371

atgaaaaaga cagctatcgc gattgcagtg gcactggctg gtttcgctac cgtggcccag 60

gcggccgagc tccagtctgt cgtgacgcag ccgccctctg tgtctgcggc cccaggacag 120

agggtcacca tctcctgctc tggaggtagt tccaacattg ggaataatta tgtttcctgg 180

ttccaacaac tcccacgaac agcccccaaa ctcctcattt atgacaataa taagcgaccc 240

tcagggattc ctgaccgatt ctctggctcc aagtctggca cgtcagccgc cctggacatc 300

accgttctcc agactgggga cgaggccgat tattactgcg gaacttggga tagcagcctg 360

agaaattggg tgttcggcgg agggaccaag ctgaccgtcc taggt 405

<210> 372

<211> 858

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 372

atgaaaaaga cagctatcgc gattgcagtg gcactggctg gtttcgctac cgtggcccag 60

gcggccgagc tccagtctgt cgtgacgcag ccgccctctg tgtctgcggc cccaggacag 120

agggtcacca tctcctgctc tggaggtagt tccaacattg ggaataatta tgtttcctgg 180

ttccaacaac tcccacgaac agcccccaaa ctcctcattt atgacaataa taagcgaccc 240

tcagggattc ctgaccgatt ctctggctcc aagtctggca cgtcagccgc cctggacatc 300

accgttctcc agactgggga cgaggccgat tattactgcg gaacttggga tagcagcctg 360

agaaattggg tgttcggcgg agggaccaag ctgaccgtcc taggttctag aggtggtggt 420

ggtagcggcg gcggcggctc tggtggtggt ggatccctcg agatggccca gatgcagctg 480

gtgcagtctg gggctgaggt gaagaagcct ggggcctcag tgaaggtttc ctgcaaggca 540

tctggataca ccttcaccag ctactatatg cactgggtgc gacaggcccc tggacaaggg 600

cttgagtgga tgggaataat caaccctagt ggtggtagca caagctacgc acaaaagttc 660

cagggcagag tcaccatgac cagggacacg tccacgagca cagtctacat ggagctgagc 720

agcctgagat ctgaggacac ggccgtgtat tactgtgcgc gcggtcagaa ataccattct 780

cagtactctc gtggtggtac tggtggtggt atgactcagg atatgtgggg tcaaggtact 840

ctggtgaccg tctcctca 858

<210> 373

<211> 273

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 373

Met Lys Lys Thr Ala Ile Ala Ile Ala Val Ala Leu Ala Gly Phe Ala
1 5 10 15

Thr Val Ala Gln Ala Ala Glu Leu Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro
20 25 30

Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Leu Thr Ile Ser Cys Thr Gly
35 40 45

Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn His Val Ser Trp Tyr Gln Gln
50 55 60

Tyr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Glu Val Thr Lys Arg
65 70 75 80

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

Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
100 105 110

Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Ala His Trp Val Phe Gly Gly Gly
115 120 125

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Glu Val Gln Leu
145 150 155 160

Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val

165 170 175

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Tyr Tyr Ile His Trp

180 185 190

Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Trp Met Asn

195 200 205

Pro Asn Ser Gly Asn Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val

210 215 220

Thr Met Thr Arg Asn Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser

225 230 235 240

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

245 250 255

Tyr His Val Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser

260 265 270

Ser

<210> 374

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 374

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Tyr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro 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 Gly Arg Tyr His Val Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 375

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 375

Met Lys Lys Thr Ala Ile Ala Ile Ala Val Ala Leu Ala Gly Phe Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Leu Thr Ile Ser Cys Thr Gly

35 40 45

Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn His Val Ser Trp Tyr Gln Gln

50 55 60

Tyr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Glu Val Thr Lys Arg

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Ala His Trp Val Phe Gly Gly Gly

115 120 125

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

130 135

<210> 376

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 376

Gly Tyr Thr Phe Ser Arg Tyr Tyr

1 5

<210> 377

<211> 8

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

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

<400> 377

Met Asn Pro Asn Ser Gly Asn Thr

1 5

<210> 378

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 378

Ala Arg Gly Arg Tyr His Val Ile Asp Tyr

1 5 10

<210> 379

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 379

Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn His

1 5

<210> 380

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 380

Glu Val Thr

1

<210> 381

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 381

Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Ala His Trp Val

1 5 10

<210> 382

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 382

gaggtccagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcagc aggtactata tacactgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atgaacccta acagtggtaa cacaggctat 180

gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accaggaaca cctccataag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gcgcggtcgt 300

taccatgtta tcgattactg gggtcaaggt actctggtga ccgtctcctc a 351

<210> 383

<211> 405

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 383

atgaaaaaga cagctatcgc gattgcagtg gcactggctg gtttcgctac cgtggcccag 60

gcggccgagc tccagtctgt gttgactcag ccaccctccg cgtccgggtc tcctggacag 120

tcactcacca tctcctgcac tggaaccagc agtgacgttg gtggttataa ccatgtctcc 180

tggtaccaac agtacccagg caaagccccc aaactcatga tttatgaggt cactaagcgg 240

ccctcagggg tccctgatcg cttctctggc tccaagtctg gcaacacggc ctccctgacc 300

gtctctgggc tccaggctga ggatgaggct gattattact gcagctcata tgcaggcagc 360

gcccattggg tgttcggcgg agggaccaag ctgaccgtcc taggt 405

<210> 384

<211> 819

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 384

atgaaaaaga cagctatcgc gattgcagtg gcactggctg gtttcgctac cgtggcccag 60

gcggccgagc tccagtctgt gttgactcag ccaccctccg cgtccgggtc tcctggacag 120

tcactcacca tctcctgcac tggaaccagc agtgacgttg gtggttataa ccatgtctcc 180

tggtaccaac agtacccagg caaagccccc aaactcatga tttatgaggt cactaagcgg 240

ccctcagggg tccctgatcg cttctctggc tccaagtctg gcaacacggc ctccctgacc 300

gtctctgggc tccaggctga ggatgaggct gattattact gcagctcata tgcaggcagc 360

gcccattggg tgttcggcgg agggaccaag ctgaccgtcc taggttctag aggtggtggt 420

ggtagcggcg gcggcggctc tggtggtggt ggatccctcg agatggccga ggtccagctg 480

gtgcagtctg gggctgaggt gaagaagcct ggggcctcag tgaaggtttc ctgcaaggca 540

tctggataca ccttcagcag gtactatata cactgggtgc gacaggcccc tggacaaggg 600

cttgagtgga tgggatggat gaaccctaac agtggtaaca caggctatgc acagaagttc 660

cagggcagag tcaccatgac caggaacacc tccataagca cagcctacat ggagctgagc 720

agcctgagat ctgaggacac ggccgtgtat tactgtgcgc gcggtcgtta ccatgttatc 780

gattactggg gtcaaggtac tctggtgacc gtctcctca 819

<210> 385

<211> 269

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 385

Met Lys Lys Thr Ala Ile Ala Ile Ala Val Ala Leu Ala Gly Phe Ala

1 5 10 15

Thr Val Ala Gln Ala Ala Glu Leu Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu

50 55 60

Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr

100 105 110

Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Arg Val Phe Gly Thr Gly

115 120 125

Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Glu Met Ala Gln Leu Gln Leu

145 150 155 160

Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val

165 170 175

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Asn Thr Tyr Tyr Leu His Trp

180 185 190

Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Ile Asn

195 200 205

Pro Asn Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val

210 215 220

Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser

225 230 235 240

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

245 250 255

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

260 265

<210> 386

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 386

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

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

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

Gly Arg Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

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

Ser

<210> 387

<211> 135

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 387

Met Lys Lys Thr Ala Ile Ala Ile Ala Val Ala Leu Ala Gly Phe Ala

1 5 10 15

Thr Val Ala Gln Ala Ala Glu Leu Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu

50 55 60

Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr

100 105 110

Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Arg Val Phe Gly Thr Gly

115 120 125

Thr Lys Val Thr Val Leu Gly

130 135

<210> 388

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 388

Gly Tyr Thr Phe Asn Thr Tyr Tyr

1 5

<210> 389

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 389

Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr

1 5

<210> 390

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 390

Ala Arg Ser Tyr Asp Tyr

1 5

<210> 391

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 391

Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr

1 5

<210> 392

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 392

Arg Asn Asn

1

<210> 393

<211> 11

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 393

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Arg Val

1 5 10

<210> 394

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 394

cagctgcagc tggtgcaatc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcaagg cttctggata caccttcaac acctactatc tgcactgggt acgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggacgg atcaacccta acaatggtgg cacaaactat 180

gcacagaagt ttcagggcag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcaa cacagcctac 240

atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gcgctcttac 300

gattactggg gtcaaggtac tctggtgacc gtctcctca 339

<210> 395

<211> 405

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 395

atgaaaaaga cagctatcgc gattgcagtg gcactggctg gtttcgctac cgtggcccag 60

gcggccgagc tccaggctgt gctgactcag ccaccctcag cgtctgggac ccccgggcag 120

agggtcacca tctcttgttc tggaagcagc tccaacatcg gaagtaatta tgtatactgg 180

taccagcagc tcccaggaac ggcccccaaa ctcctcatct ataggaataa tcagcggccc 240

tcaggggtcc ctgaccgatt ctctggctcc aagtctggca cctcagcctc cctggccatc 300

agtgggctcc ggtccgagga tgaggctgat tattactgtg cagcatggga tgacagcctg 360

agtggtcggg tcttcggaac tgggaccaag gtcaccgtcc taggt 405

<210> 396

<211> 807

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 396

atgaaaaaga cagctatcgc gattgcagtg gcactggctg gtttcgctac cgtggcccag 60

gcggccgagc tccaggctgt gctgactcag ccaccctcag cgtctgggac ccccgggcag 120

agggtcacca tctcttgttc tggaagcagc tccaacatcg gaagtaatta tgtatactgg 180

taccagcagc tcccaggaac ggcccccaaa ctcctcatct ataggaataa tcagcggccc 240

tcaggggtcc ctgaccgatt ctctggctcc aagtctggca cctcagcctc cctggccatc 300

agtgggctcc ggtccgagga tgaggctgat tattactgtg cagcatggga tgacagcctg 360

agtggtcggg tcttcggaac tgggaccaag gtcaccgtcc taggttctag aggtggtggt 420

ggtagcggcg gcggcggctc tggtggtggt ggatccctcg agatggccca gctgcagctg 480

gtgcaatctg gggctgaggt gaagaagcct gggtcctcgg tgaaggtctc ctgcaaggct 540

tctggataca ccttcaacac ctactatctg cactgggtac gacaggcccc tggacaaggg 600

cttgagtgga tgggacggat caaccctaac aatggtggca caaactatgc acagaagttt 660

cagggcaggg tcaccatgac cagggacacg tccatcaaca cagcctacat ggagctgagc 720

aggctgagat ctgacgacac ggccgtgtat tactgtgcgc gctcttacga ttactggggt 780

caaggtactc tggtgaccgt ctcctca 807

<210> 397

<211> 1404

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 397

cagtctgtgt tgacgcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gctcaccatc 60

tcctgcactg gaaccagcaa tgacgttggt gcttataagt atgtctcctg gtatcaacag 120

tacccaggca aagcccccaa actcatactt tatgatgtct ttaagcggcc ctcaggggtc 180

tctaatcgct tctctggctc caagtctgac aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 240

caggctgagg acgaggctga ttattactgc ttctcactta caagcagtaa cacttatgtc 300

ttcggaactg ggaccaaggt caccgtccta ggttctagag gtggtggtgg tagcggcggc 360

ggcggctctg gtggtggtgg atccctcgag atggcccaga tgcagctggt gcagtctgga 420

gctgaggtga agaagcctgg ggcctcagtg aaggtctcct gcaaggcttc tggttacacc 480

tttaacagat atgctatcac ctgggtgcga caggcccctg gacaaggcct tgagtggatg 540

ggatggatca gcgcttacaa tggtaattca cactatgcac agaagctcca gggcagagtc 600

accatgacca cagacacatc cacgggcaca gcctatatgg agctgaggag gctgagatct 660

gacgacacgg ccgtgtatta ctgtgcgcgc atggcttacg attcttgggg tcaaggtact 720

ctggtgaccg tctcctcagc ggccgcaatt gaagttatgt atcctcctcc ttacctagac 780

aatgagaaga gcaatggaac cattatccat gtgaaaggga aacacctttg tccaagtccc 840

ctatttcccg gaccttctaa gccctttttgg gtgctggtgg tggttggtgg agtcctggct 900

tgctatagct tgctagtaac agtggccttt attattttct gggtgaggag taagaggagc 960

aggctcctgc acagtgacta catgaacatg actccccgcc gccccgggcc cacccgcaag 1020

cattaccagc cctatgcccc accacgcgac ttcgcagcct atcgctccag agtgaagttc 1080

agcaggagcg cagacgcccc cgcgtaccag cagggccaga accagctcta taacgagctc 1140

aatctaggac gaagagagga gtacgatgtt ttggacaaga gacgtggccg ggaccctgag 1200

atgggggggaa agccgagaag gaagaaccct caggaaggcc tgtacaatga actgcagaaa 1260

gataagatgg cggaggccta cagtgagatt gggatgaaag gcgagcgccg gaggggcaag 1320

gggcacgatg gcctttacca gggtctcagt acagccacca aggacaccta cgacgccctt 1380

cacatgcagg ccctgccccc tcgc 1404

<210> 398

<211> 1413

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 398

cagtctgtgt tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccggacagag ggtcaccatc 60

tcttgttctg gaagcaggtc caacgtagga ggtaattatg tattttggta ccagcaagtc 120

cccggagcga cccccaaact cctcatctat aggagtaatc agcggccctc gggggtccct 180

gaccgattcg ctggctccaa gtctggctcc tcagcctccc tggccatcag tggactccgg 240

tccgaggatg aggctgatta ttactgtgca acatgggatg acagcctgag tggttttgtc 300

ttcggaactg ggaccaaggt caccgtccta ggttctagag gtggtggtgg tagcggcggc 360

ggcggctctg gtggtggtgg atccctcgag atggccgagg tgcagctggt ggagtctggg 420

ggaggcttgg tcaagcctgg agggtccctg agactctcct gtgcagcctc tggattcacc 480

ttcagtgact actacatgag ctggatccgc caggctccag ggaaggggct ggagtgggtt 540

tcatacatta gtagtagtgg tagtaccata tactacgcag actctgtgaa gggccgattc 600

accatctcca gggacaacgc caagaactca ctgtatctgc aaatgaacag cctgagagcc 660

gaggacacgg ccgtatatta ctgtgcgcgc ggttacggta aagcttacga tcagtggggt 720

caaggtactc tggtgaccgt ctcctcagcg gccgcaattg aagttatgta tcctcctcct 780

tacctagaca atgagaagag caatggaacc attatccatg tgaaagggaa acacctttgt 840

ccaagtcccc tatttcccgg accttctaag ccctttttggg tgctggtggt ggttggtgga 900

gtcctggctt gctatagctt gctagtaaca gtggccttta ttattttctg ggtgaggagt 960

aagaggagca ggctcctgca cagtgactac atgaacatga ctccccgccg ccccgggccc 1020

acccgcaagc attaccagcc ctatgcccca ccacgcgact tcgcagccta tcgctccaga 1080

gtgaagttca gcaggagcgc agacgccccc gcgtaccagc agggccagaa ccagctctat 1140

aacgagctca atctaggacg aagagaggag tacgatgttt tggacaagag acgtggccgg 1200

gaccctgaga tgggggggaaa gccgagaagg aagaaccctc aggaaggcct gtacaatgaa 1260

ctgcagaaag ataagatggc ggaggcctac agtgagattg ggatgaaagg cgagcgccgg 1320

aggggcaagg ggcacgatgg cctttaccag ggtctcagta cagccaccaa ggacacctac 1380

gacgcccttc acatgcaggc cctgcccccc cgc 1413

<210> 399

<211> 1416

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 399

tcttctgagc tgactcagga ccctgctgtg tctgtggcct tgggacagac agtcaggatc 60

acatgccaag gagacagcct cagaagctat tatgcaagct ggtaccagca gaagccagga 120

caggcccctg tacttgtcat ctatggtaaa aacaaccggc cctcagggat cccagaccga 180

ttctctggct ccagctcagg aaacacagct tccttgacca tcactggggc tcaggcggaa 240

gatgaggctg actattactg taactcccgg gacagcagtg gtaacccccc tgtggtattc 300

ggcggaggga ccaagctgac cgtcctaggt tctagaggtg gtggtggtag cggcggcggc 360

ggctctggtg gtggtggatc cctcgagatg gcccaggtgc agctggtgga gtctgggggа 420

ggcctggtcc accctggggg gtccctgaga ctctcctgtg cagcctctgg attcaccttc 480

agaagccata gcatgaactg ggtccgccag gctccaggga aggggctgga gtgggtctca 540

tccattagta gtgatagtac ttacacatac tacgcagact cagtgaaggg ccgattcacc 600

atctccagag acaacgccaa gaactcactg tatctgcaaa tgaacagcct gagagccgag 660

gacacggccg tatattactg tgcgcgctct ggtggtcagt ggaaatacta cgattactgg 720

ggtcaaggta ctctggtgac cgtctcctca gcggccgcaa ttgaagttat gtatcctcct 780

ccttacctag acaatgagaa gagcaatgga accattatcc atgtgaaagg gaaacacctt 840

tgtccaagtc ccctatttcc cggaccttct aagccctttt gggtgctggt ggtggttggt 900

ggagtcctgg cttgctatag cttgctagta acagtggcct ttattatttt ctgggtgagg 960

agtaagagga gcaggctcct gcacagtgac tacatgaaca tgactccccg ccgccccggg 1020

cccacccgca agcattacca gccctatgcc ccaccacgcg acttcgcagc ctatcgctcc 1080

agagtgaagt tcagcaggag cgcagacgcc cccgcgtacc agcagggcca gaaccagctc 1140

tataacgagc tcaatctagg acgaagagag gagtacgatg ttttggacaa gagacgtggc 1200

cgggaccctg agatgggggg aaagccgaga aggaagaacc ctcaggaagg cctgtacaat 1260

gaactgcaga aagataagat ggcggaggcc tacagtgaga ttgggatgaa aggcgagcgc 1320

cggaggggca aggggcacga tggcctttac cagggtctca gtacagccac caaggacacc 1380

tacgacgccc ttcacatgca ggccctgccc cctcgc 1416

<210> 400

<211> 1416

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 400

cagtctgtcg tgacgcagcc gccctcaatg tctgcggccc caggacagca agtcaccatc 60

tcctgctctg gaggcaactc caacattgag agaaattatg tatcctggta cctccagctc 120

cctggaacag cccccaaact cgtcatttttt gacaatgata ggcgaccctc agggattcct 180

gaccgattct ctggctccaa gtctggcacg tcagccaccc tgggcatcac cggactccag 240

actggggacg aggccgatta ttactgcgga acatgggata gcagcctgag aggttgggtg 300

ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggttctagag gtggtggtgg tagcggcggc 360

ggcggctctg gtggtggtgg atccctcgag atggccgagg tgcagctggt ggagtccggg 420

ggaggcttga tacagcctgg ggggtccctg agactctcct gtgcagcctc tggattcacc 480

tttagcaact atgccatgaa ctgggtccgc caggctccag ggaaggggct ggagtgggtc 540

tcaactatta atggtcgtgg tagtagtaca atctacgcag actccgtgaa gggccggttc 600

accatctcca gagacaattc caagaacacg ctgtatctgc aaatgaacag cctgagagcc 660

gaggacacag ccacgtatta ctgtgcgcgc tacatctctc gtggtctggg tgattcttgg 720

ggtcaaggta ctctggtgac cgtctcctca gcggccgcaa ttgaagttat gtatcctcct 780

ccttacctag acaatgagaa gagcaatgga accattatcc atgtgaaagg gaaacacctt 840

tgtccaagtc ccctatttcc cggaccttct aagccctttt gggtgctggt ggtggttggt 900

ggagtcctgg cttgctatag cttgctagta acagtggcct ttattatttt ctgggtgagg 960

agtaagagga gcaggctcct gcacagtgac tacatgaaca tgactccccg ccgccccggg 1020

cccacccgca agcattacca gccctatgcc ccaccacgcg acttcgcagc ctatcgctcc 1080

agagtgaagt tcagcaggag cgcagacgcc cccgcgtacc agcagggcca gaaccagctc 1140

tataacgagc tcaatctagg acgaagagag gagtacgatg ttttggacaa gagacgtggc 1200

cgggaccctg agatgggggg aaagccgaga aggaagaacc ctcaggaagg cctgtacaat 1260

gaactgcaga aagataagat ggcggaggcc tacagtgaga ttgggatgaa aggcgagcgc 1320

cggaggggca aggggcacga tggcctttac cagggtctca gtacagccac caaggacacc 1380

tacgacgccc ttcacatgca ggccctgccc cctcgc 1416

<210> 401

<211> 7689

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 401

ccggtgccgc caccatggaa accgacaccc tgctgctgtg ggtgctgctg ctgtgggtgc 60

caggatccac aggacagtct gtcgtgacgc agcctgcctc cgtgtctggg tctcctggac 120

agtcgatcac catctcctgc actggaacca gcagtgacgt tggtggttat aactatgtct 180

cctggtacca acagcaccca ggcaaagccc ccaaactcat gatttatgat gtcagtaagc 240

ggccctcagg ggtttctaat cgcttctctg gctccaagtc tggcaacacg gcctccctga 300

ccatctctgg gctccaggct gaggacgagg ctgattatta ctgcagctca tatacaagca 360

gcagcacttt ggtattcggc ggagggacca agctgaccgt cctaggttct agaggtggtg 420

gtggtagcgg cggcggcggc tctggtggtg gtggatccct cgagatggcc gaggtgcagc 480

tggtggagtc tgggggagcc tttgtacagc ctgggggggtc cctgagactc tcctgtgcag 540

cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgacctgggt ccgccaggct ccagggaagg 600

gcctggaatg ggtctcgact attagtggtc gtggtcgtag cacattctac gcagactccg 660

tgaagggccg gtttaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctatat ctgcaaatga 720

acagtctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gcgctactac catgctggtg 780

ctttcgatct gtggggtcaa ggtactctgg tgaccgtctc ctcagaacaa aaactcatct 840

cagaagagga tctggcggcc gcacccacca cgacgccagc gccgcgacca ccaaccccgg 900

cgcccacgat cgcgtcgcag cccctgtccc tgcgcccaga ggcgtgccgg ccagcggcgg 960

ggggcgcagt gcacacgagg gggctggact tcgcctgtga tatctacatc tgggcgcccc 1020

tggccgggac ttgtggggtc cttctcctgt cactggttat cacccttac tgcaacaaac 1080

ggggcagaaa gaagctcctg tatatattca aacaaccatt tatgagacca gtacaaacta 1140

ctcaagagga agatggctgt agctgccgat ttccagaaga agaagaagga ggatgtgaac 1200

tgagagtgaa gttcagcagg agcgcagagc cccccgcgta ccagcagggc cagaaccagc 1260

tctataacga gctcaatcta ggacgaagag aggagtacga tgttttggac aagagacgtg 1320

gccgggaccc tgagatgggg ggaaagccga gaaggaagaa ccctcaggaa ggcctgtaca 1380

atgaactgca gaaagataag atggcggagg cctacagtga gattgggatg aaaggcgagc 1440

gccggagggg caaggggcac gatggccttt accagggtct cagtacagcc accaaggaca 1500

cctacgacgc ccttcacatg caggccctgc cccctcgcta acagccactc gaggatccgg 1560

attagtccaa tttgttaaag acaggatatc agtggtccag gctctagttt tgactcaaca 1620

atatcaccag ctgaagccta tagagtacga gccatagata aaataaaaga ttttatttag 1680

tctccagaaa aaggggggaa tgaaagaccc cacctgtagg tttggcaagc tagcttaagt 1740

aacgccattt tgcaaggcat ggaaaaatac ataactgaga atagagaagt tcagatcaag 1800

gtcaggaaca gatggaacag ctgaatatgg gccaaacagg atatctgtgg taagcagttc 1860

ctgccccggc tcagggccaa gaacagatgg aacagctgaa tatgggccaa acaggatatc 1920

tgtggtaagc agttcctgcc ccggctcagg gccaagaaca gatggtcccc agatgcggtc 1980

cagccctcag cagtttctag agaaccatca gatgtttcca gggtgcccca aggacctgaa 2040

atgaccctgt gccttatttg aactaaccaa tcagttcgct tctcgcttct gttcgcgcgc 2100

ttctgctccc cgagctcaat aaaagagccc acaacccctc actcggggcg ccagtcctcc 2160

gattgactga gtcgcccggg tacccgtgta tccaataaac cctcttgcag ttgcatccga 2220

cttgtggtct cgctgttcct tgggagggtc tcctctgagt gattgactac ccgtcagcgg 2280

gggtctttca cacatgcagc atgtatcaaa attaatttgg tttttttct taagtattta 2340

cattaaatgg ccatagtact taaagttaca ttggcttcct tgaaataaac atggagtatt 2400

cagaatgtgt cataaatatt tctaatttta agatagtatc tccattggct ttctactttt 2460

tcttttattt ttttttgtcc tctgtcttcc atttgttgtt gttgttgttt gtttgtttgt 2520

ttgttggttg gttggttaat tttttttaa agatcctaca ctatagttca agctagacta 2580

ttagctactc tgtaacccag ggtgaccttg aagtcatggg tagcctgctg ttttagcctt 2640

cccacatcta agattacagg tatgagctat cattttggt atattgattg attgattgat 2700

tgatgtgtgt gtgtgtgatt gtgtttgtgt gtgtgactgt gaaaatgtgt gtatgggtgt 2760

gtgtgaatgt gtgtatgtat gtgtgtgtgt gagtgtgtgt gtgtgtgtgt gcatgtgtgt 2820

gtgtgtgact gtgtctatgt gtatgactgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt 2880

gtgtgtgtgt gtgttgtgaa aaaatattct atggtagtga gagccaacgc tccggctcag 2940

gtgtcaggtt ggtttttgag acagagtctt tcacttagct tggaattcac tggccgtcgt 3000

tttacaacgt cgtgactggg aaaaccctgg cgttacccaa cttaatcgcc ttgcagcaca 3060

tccccctttc gccagctggc gtaatagcga agaggcccgc accgatcgcc cttcccaaca 3120

gttgcgcagc ctgaatggcg aatggcgcct gatgcggtat tttctcctta cgcatctgtg 3180

cggtatttca caccgcatat ggtgcactct cagtacaatc tgctctgatg ccgcatagtt 3240

aagccagccc cgacacccgc caacacccgc tgacgcgccc tgacgggctt gtctgctccc 3300

ggcatccgct tacagacaag ctgtgaccgt ctccgggagc tgcatgtgtc agaggttttc 3360

accgtcatca ccgaaacgcg cgatgacgaa agggcctcgt gatacgccta tttttatagg 3420

ttaatgtcat gataataatg gtttcttaga cgtcaggtgg cacttttcgg ggaaatgtgc 3480

gcggaacccc tatttgttta tttttctaaa tacattcaaa tatgtatccg ctcatgagac 3540

aataaccctg ataaatgctt caataatatt gaaaaaggaa gagtatgagt attcaacatt 3600

tccgtgtcgc ccttattccc ttttttgcgg cattttgcct tcctgttttt gctcacccag 3660

aaacgctggt gaaagtaaaa gatgctgaag atcagttggg tgcacgagtg ggttacatcg 3720

aactggatct caacagcggt aagatccttg agagttttcg ccccgaagaa cgttttccaa 3780

tgatgagcac ttttaaagtt ctgctatgtg gcgcggtatt atcccgtatt gacgccgggc 3840

aagagcaact cggtcgccgc atacactatt ctcagaatga cttggttgag tactcaccag 3900

tcacagaaaa gcatcttacg gatggcatga cagtaagaga attatgcagt gctgccataa 3960

ccatgagtga taacactgcg gccaacttac ttctgacaac gatcggagga ccgaaggagc 4020

taaccgcttt tttgcacaac atgggggatc atgtaactcg ccttgatcgt tgggaaccgg 4080

agctgaatga agccatacca aacgacgagc gtgacaccac gatgcctgta gcaatggcaa 4140

caacgttgcg caaactatta actggcgaac tacttactct agcttcccgg caacaattaa 4200

tagactggat ggaggcggat aaagttgcag gaccacttct gcgctcggcc cttccggctg 4260

gctggtttat tgctgataaa tctggagccg gtgagcgtgg gtctcgcggt atcattgcag 4320

cactggggcc agatggtaag ccctcccgta tcgtagttat ctacacgacg gggagtcagg 4380

caactatgga tgaacgaaat agacagatcg ctgagatagg tgcctcactg attaagcatt 4440

ggtaactgtc agaccaagtt tactcatata tactttagat tgatttaaaa cttcattttt 4500

aatttaaaag gatctaggtg aagatccttt ttgataatct catgaccaaa atcccttaac 4560

gtgagttttc gttccactga gcgtcagacc ccgtagaaaa gatcaaagga tcttcttgag 4620

atccttttttt tctgcgcgta atctgctgct tgcaaacaaa aaaaccaccg ctaccagcgg 4680

tggtttgttt gccggatcaa gagctaccaa ctctttttcc gaaggtaact ggcttcagca 4740

gagcgcagat accaaatact gtccttctag tgtagccgta gttaggccac cacttcaaga 4800

actctgtagc accgcctaca tacctcgctc tgctaatcct gttaccagtg gctgctgcca 4860

gtggcgataa gtcgtgtctt accgggttgg actcaagacg atagttaccg gataaggcgc 4920
agcggtcggg ctgaacgggg ggttcgtgca cacagcccag cttggagcga acgacctaca 4980
ccgaactgag atacctacag cgtgagcatt gagaaagcgc cacgcttccc gaagggagaa 5040
aggcggacag gtatccggta agcggcaggg tcggaacagg agagcgcacg agggagcttc 5100
caggggggaaa cgcctggtat ctttatagtc ctgtcgggtt tcgccacctc tgacttgagc 5160
gtcgattttt gtgatgctcg tcaggggggc ggagcctatg gaaaaacgcc agcaacgcgg 5220
ccttttttacg gttcctggcc ttttgctggc cttttgctca catgttcttt cctgcgttat 5280

cccctgattc tgtggataac cgtattaccg cctttgagtg agctgatacc gctcgccgca 5340
gccgaacgac cgagcgcagc gagtcagtga gcgaggaagc ggaagagcgc ccaatacgca 5400
aaccgcctct ccccgcgcgt tggccgattc attaatgcag ctggcacgac aggtttcccg 5460
actggaaagc gggcagtgag cgcaacgcaa ttaatgtgag ttagctcact cattaggcac 5520
cccaggcttt acactttatg cttccggctc gtatgttgtg tggaattgtg agcggataac 5580
aatttcacac aggaaacagc tatgaccatg attacgccaa gctttgctct taggagtttc 5640
ctaatacatc ccaaactcaa atatataaag catttgactt gttctatgcc ctagggggcg 5700

gggggaagct aagccagctt tttttaacat ttaaaatgtt aattccattt taaatgcaca 5760
gatgttttta tttcataagg gtttcaatgt gcatgaatgc tgcaatattc ctgttaccaa 5820
agctagtata aataaaaata gataaacgtg gaaattactt agagtttctg tcattaacgt 5880
ttccttcctc agttgacaac ataaatgcgc tgctgagcaa gccagtttgc atctgtcagg 5940
atcaatttcc cattatgcca gtcatattaa ttactagtca attagttgat ttttatttt 6000
gacatataca tgtgaatgaa agaccccacc tgtaggtttg gcaagctagc ttaagtaacg 6060
ccattttgca aggcatggaa aaatacataa ctgagaatag aaaagttcag atcaaggtca 6120

ggaacagatg gaacagctga atatgggcca aacaggatat ctgtggtaag cagttcctgc 6180
cccggctcag ggccaagaac agatggaaca gctgaatatg ggccaaacag gatatctgtg 6240
gtaagcagtt cctgccccgg ctcagggcca agaacagatg gtccccagat gcggtccagc 6300
cctcagcagt ttctagagaa ccatcagatg tttccagggt gccccaagga cctgaaatga 6360
ccctgtgcct tatttgaact aaccaatcag ttcgcttctc gcttctgttc gcgcgcttat 6420
gctccccgag ctcaataaaa gagcccacaa cccctcactc ggggcgccag tcctccgatt 6480
gactgagtcg cccgggtacc cgtgtatcca ataaaccctc ttgcagttgc atccgacttg 6540

tggtctcgct gttccttggg agggtctcct ctgagtgatt gactacccgt cagcgggggt 6600

ctttcatttg ggggctcgtc cgggatcggg agacccctgc ccagggacca ccgacccacc 6660

accgggaggt aagctggcca gcaacttatc tgtgtctgtc cgattgtcta gtgtctatga 6720

ctgattttat gcgcctgcgt cggtactagt tagctaacta gctctgtatc tggcggaccc 6780

gtggtggaac tgacgagttc ggaacacccg gccgcaaccc tgggagacgt cccagggact 6840

tcgggggccg tttttgtggc ccgacctgag tcctaaaatc ccgatcgttt aggactcttt 6900

ggtgcacccc ccttagagga gggatatgtg gttctggtag gagacgagaa cctaaaacag 6960

ttcccgcctc cgtctgaatt tttgctttcg gtttgggacc gaagccgcgc cgcgcgtctt 7020

gtctgctgca gcatcgttct gtgttgtctc tgtctgactg tgtttctgta tttgtctgaa 7080

aatatgggcc cgggctagac tgttaccact cccttaagtt tgaccttagg tcactggaaa 7140

gatgtcgagc ggatcgctca caaccagtcg gtagatgtca agaagagacg ttgggttacc 7200

ttctgctctg cagaatggcc aacctttaac gtcggatggc cgcgagacgg cacctttaac 7260

cgagacctca tcacccaggt taagatcaag gtcttttcac ctggcccgca tggacaccca 7320

gaccaggtcc cctacatcgt gacctgggaa gccttggctt ttgacccccc tccctgggtc 7380

aagccctttg tacaccctaa gcctccgcct cctcttcctc catccgcccc gtctctcccc 7440

cttgaacctc ctcgttcgac cccgcctcga tcctcccttt atccagccct cactccttct 7500

ctaggcgccc ccatatggcc atatgagatc ttatatgggg caccccccgcc ccttgtaaac 7560

ttccctgacc ctgacatgac aagagttact aacagcccct ctctccaagc tcacttacag 7620

gctctctact tagtccagca cgaagtctgg agacctctgg cggcagccta ccaagaacaa 7680

ctggaccga 7689

<210> 402

<211> 7688

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 402

ccggtgccgc caccatggaa accgacaccc tgctgctgtg ggtgctgctg ctgtgggtgc 60

caggatccac aggacagtct gtgttgactc agccaccctc agcgtctggg acccccggac 120

agagggtcac catctcttgt tctggaagca ggtccaacgt aggaggtaat tatgtatttt 180

ggtaccagca agtccccgga gcgaccccca aactcctcat ctataggagt aatcagcggc 240

cctcgggggt ccctgaccga ttcgctggct ccaagtctgg ctcctcagcc tccctggcca 300

tcagtggact ccggtccgag gatgaggctg attattactg tgcaacatgg gatgacagcc 360

tgagtggttt tgtcttcgga actgggacca aggtcaccgt cctaggttct agaggtggtg 420

gtggtagcgg cggcggcggc tctggtggtg gtggatccct cgagatggcc gaggtgcagc 480

tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc tcctgtgcag 540

cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct ccagggaagg 600

ggctggagtg ggtttcatac attagtagta gtggtagtac catatactac gcagactctg 660

tgaagggccg attcaccatc tcccagggac aacgccaaga actcactgta tctgcaaatg 720

aacagcctga gagccgagga cacggccgta tattactgtg cgcgcgggtt acggtaaagc 780

ttacgatcag tggggtcaag gtactctggt gaccgtctcc tcagaacaaa aactcatctc 840

agaagaggat ctggcggccg cacccaccac gacgccagcg ccgcgaccac caaccccggc 900

gcccacgatc gcgtcgcagc ccctgtccct gcgcccagag gcgtgccggc cagcggcggg 960

gggcgcagtg cacacgaggg ggctggactt cgcctgtgat atctacatct gggcgccccc 1020

ggccgggact tgtggggtcc ttctcctgtc actggttatc acccctttact gcaacaaacg 1080

gggcagaaag aagctcctgt atatattcaa acaaccattt atgagaccag tacaaactac 1140

tcaagaggaa gatggctgta gctgccgatt tccagaagaa gaagaaggag gatgtgaact 1200

gagagtgaag ttcagcagga gcgcagagcc ccccgcgtac cagcagggcc agaaccagct 1260

ctataacgag ctcaatctag gacgaagaga ggagtacgat gttttggaca agagacgtgg 1320

ccgggaccct gagatggggg gaaagccgag aaggaagaac cctcaggaag gcctgtacaa 1380

tgaactgcag aaagataaga tggcggaggc ctacagtgag attgggatga aaggcgagcg 1440

ccggaggggc aaggggcacg atggccttta ccagggtctc agtacagcca ccaaggacac 1500

ctacgacgcc cttcacatgc aggccctgcc ccctcgctaa cagccactcg aggatccgga 1560

ttagtccaat ttgttaaaga caggatatca gtggtccagg ctctagtttt gactcaacaa 1620

tatcaccagc tgaagcctat agagtacgag ccatagataa aataaaagat tttatttagt 1680

ctccagaaaa aggggggaat gaaagacccc acctgtaggt ttggcaagct agcttaagta 1740

acgccatttt gcaaggcatg gaaaaataca taactgagaa tagagaagtt cagatcaagg 1800

tcaggaacag atggaacagc tgaatatggg ccaaacagga tatctgtggt aagcagttcc 1860

tgccccggct cagggccaag aacagatgga acagctgaat atgggccaaa caggatatct 1920

gtggtaagca gttcctgccc cggctcaggg ccaagaacag atggtcccca gatgcggtcc 1980

agccctcagc agtttctaga gaaccatcag atgtttccag ggtgccccaa ggacctgaaa 2040

tgaccctgtg ccttatttga actaaccaat cagttcgctt ctcgcttctg ttcgcgcgct 2100

tctgctcccc gagctcaata aaagagccca caacccctca ctcggggcgc cagtcctccg 2160

attgactgag tcgcccgggt acccgtgtat ccaataaacc ctcttgcagt tgcatccgac 2220

ttgtggtctc gctgttcctt gggagggtct cctctgagtg attgactacc cgtcagcggg 2280

ggtctttcac acatgcagca tgtatcaaaa ttaatttggt ttttttttctt aagtatttac 2340

attaaatggc catagtactt aaagttacat tggcttcctt gaaataaaca tggagtattc 2400

agaatgtgtc ataaatattt ctaattttaa gatagtatct ccattggctt tctacttttt 2460

cttttatttt tttttgtcct ctgtcttcca tttgttgttg ttgttgtttg tttgtttgtt 2520

tgttggttgg ttggttaatt tttttttaaa gatcctacac tatagttcaa gctagactat 2580

tagctactct gtaacccagg gtgaccttga agtcatgggt agcctgctgt tttagccttc 2640

ccacatctaa gattacaggt atgagctatc atttttggta tattgattga ttgattgatt 2700

gatgtgtgtg tgtgtgattg tgtttgtgtg tgtgactgtg aaaatgtgtg tatgggtgtg 2760

tgtgaatgtg tgtatgtatg tgtgtgtgtg agtgtgtgtg tgtgtgtgtg catgtgtgtg 2820

tgtgtgactg tgtctatgtg tatgactgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg 2880

tgtgtgtgtg tgttgtgaaa aaatattcta tggtagtgag agccaacgct ccggctcagg 2940

tgtcaggttg gtttttgaga cagagtcttt cacttagctt ggaattcact ggccgtcgtt 3000

ttacaacgtc gtgactggga aaaccctggc gttacccaac ttaatcgcct tgcagcacat 3060

ccccctttcg ccagctggcg taatagcgaa gaggcccgca ccgatcgccc ttcccaacag 3120

ttgcgcagcc tgaatggcga atggcgcctg atgcggtatt ttctccttac gcatctgtgc 3180

ggtatttcac accgcatatg gtgcactctc agtacaatct gctctgatgc cgcatagtta 3240

agccagcccc gacacccgcc aacacccgct gacgcgccct gacgggcttg tctgctcccg 3300

gcatccgctt acagacaagc tgtgaccgtc tccgggagct gcatgtgtca gaggttttca 3360

ccgtcatcac cgaaacgcgc gatgacgaaa gggcctcgtg atacgcctat ttttataggt 3420

taatgtcatg ataataatgg tttcttagac gtcaggtggc acttttcggg gaaatgtgcg 3480

cggaacccct atttgtttat ttttctaaat acattcaaat atgtatccgc tcatgagaca 3540

ataaccctga taaatgcttc aataatattg aaaaaggaag agtatgagta ttcaacattt 3600

ccgtgtcgcc cttattccct tttttgcggc attttgcctt cctgtttttg ctcacccaga 3660

aacgctggtg aaagtaaaag atgctgaaga tcagttgggt gcacgagtgg gttacatcga 3720

actggatctc aacagcggta agatccttga gagttttcgc cccgaagaac gttttccaat 3780

gatgagcact tttaaagttc tgctatgtgg cgcggtatta tcccgtattg acgccgggca 3840

agagcaactc ggtcgccgca tacactattc tcagaatgac ttggttgagt actcaccagt 3900

cacagaaaag catcttacgg atggcatgac agtaagagaa ttatgcagtg ctgccataac 3960

catgagtgat aacactgcgg ccaacttact tctgacaacg atcggaggac cgaaggagct 4020

aaccgctttt ttgcacaaca tgggggatca tgtaactcgc cttgatcgtt gggaaccgga 4080

gctgaatgaa gccataccaa acgacgagcg tgacaccacg atgcctgtag caatggcaac 4140
aacgttgcgc aaactattaa ctggcgaact acttactcta gcttcccggc aacaattaat 4200
agactggatg gaggcggata aagttgcagg accacttctg cgctcggccc ttccggctgg 4260
ctggtttatt gctgataaat ctggagccgg tgagcgtggg tctcgcggta tcattgcagc 4320
actggggcca gatggtaagc cctcccgtat cgtagttatc tacacgacgg ggagtcaggc 4380
aactatggat gaacgaaata gacagatcgc tgagataggt gcctcactga ttaagcattg 4440
gtaactgtca gaccaagttt actcatatat actttagatt gatttaaaac ttcattttta 4500

atttaaaagg atctaggtga agatcctttt tgataatctc atgaccaaaa tcccttaacg 4560
tgagttttcg ttccactgag cgtcagaccc cgtagaaaag atcaaaggat cttcttgaga 4620
tccttttttt ctgcgcgtaa tctgctgctt gcaaacaaaa aaaccaccgc taccagcggt 4680
ggtttgtttg ccggatcaag agctaccaac tctttttccg aaggtaactg gcttcagcag 4740
agcgcagata ccaaatactg tccttctagt gtagccgtag ttaggccacc acttcaagaa 4800
ctctgtagca ccgcctacat acctcgctct gctaatcctg ttaccagtgg ctgctgccag 4860
tggcgataag tcgtgtctta ccgggttgga ctcaagacga tagttaccgg ataaggcgca 4920

gcggtcgggc tgaacggggg gttcgtgcac acagcccagc ttggagcgaa cgacctacac 4980
cgaactgaga tacctacagc gtgagcattg agaaagcgcc acgcttcccg aagggagaaa 5040
ggcggacagg tatccggtaa gcggcagggt cggaacagga gagcgcacga gggagcttcc 5100
agggggaaac gcctggtatc tttatagtcc tgtcgggttt cgccacctct gacttgagcg 5160
tcgatttttg tgatgctcgt caggggggcg gagcctatgg aaaaacgcca gcaacgcggc 5220
ctttttacgg ttcctggcct tttgctggcc ttttgctcac atgttctttc ctgcgttatc 5280
ccctgattct gtggataacc gtattaccgc ctttgagtga gctgataccg ctcgccgcag 5340

ccgaacgacc gagcgcagcg agtcagtgag cgaggaagcg gaagagcgcc caatacgcaa 5400
accgcctctc cccgcgcgtt ggccgattca ttaatgcagc tggcacgaca ggtttcccga 5460
ctggaaagcg ggcagtgagc gcaacgcaat taatgtgagt tagctcactc attaggcacc 5520
ccaggcttta cactttatgc ttccggctcg tatgttgtgt ggaattgtga gcggataaca 5580
atttcacaca ggaaacagct atgaccatga ttacgccaag ctttgctctt aggagtttcc 5640
taatacatcc caaactcaaa tatataaagc atttgacttg ttctatgccc taggggggcgg 5700
ggggaagcta agccagcttt ttttaacatt taaaatgtta attccatttt aaatgcacag 5760

atgtttttat ttcataaggg tttcaatgtg catgaatgct gcaatattcc tgttaccaaa 5820

gctagtataa ataaaaatag ataaacgtgg aaattactta gagtttctgt cattaacgtt 5880

tccttcctca gttgacaaca taaatgcgct gctgagcaag ccagtttgca tctgtcagga 5940

tcaatttccc attatgccag tcatattaat tactagtcaa ttagttgatt tttatttttg 6000

acatatacat gtgaatgaaa gaccccacct gtaggtttgg caagctagct taagtaacgc 6060

cattttgcaa ggcatggaaa aatacataac tgagaataga aaagttcaga tcaaggtcag 6120

gaacagatgg aacagctgaa tatgggccaa acaggatatc tgtggtaagc agttcctgcc 6180

ccggctcagg gccaagaaca gatggaacag ctgaatatgg gccaaacagg atatctgtgg 6240

taagcagttc ctgccccggc tcagggccaa gaacagatgg tccccagatg cggtccagcc 6300

ctcagcagtt tctagagaac catcagatgt ttccagggtg ccccaaggac ctgaaatgac 6360

cctgtgcctt atttgaacta accaatcagt tcgcttctcg cttctgttcg cgcgcttatg 6420

ctccccgagc tcaataaaag agcccacaac ccctcactcg gggcgccagt cctccgattg 6480

actgagtcgc ccgggtaccc gtgtatccaa taaaccctct tgcagttgca tccgacttgt 6540

ggtctcgctg ttccttggga gggtctcctc tgagtgattg actacccgtc agcgggggtc 6600

tttcatttgg gggctcgtcc gggatcggga gacccctgcc cagggaccac cgacccacca 6660

ccgggaggta agctggccag caacttatct gtgtctgtcc gattgtctag tgtctatgac 6720

tgattttatg cgcctgcgtc ggtactagtt agctaactag ctctgtatct ggcggacccg 6780

tggtggaact gacgagttcg gaacacccgg ccgcaaccct gggagacgtc ccagggactt 6840

cgggggccgt ttttgtggcc cgacctgagt cctaaaatcc cgatcgttta ggactctttg 6900

gtgcaccccc cttagaggag ggatatgtgg ttctggtagg agacgagaac ctaaaacagt 6960

tcccgcctcc gtctgaattt ttgctttcgg tttgggaccg aagccgcgcc gcgcgtcttg 7020

tctgctgcag catcgttctg tgttgtctct gtctgactgt gtttctgtat ttgtctgaaa 7080

atatgggccc gggctagact gttaccactc ccttaagttt gaccttaggt cactggaaag 7140

atgtcgagcg gatcgctcac aaccagtcgg tagatgtcaa gaagagacgt tgggttacct 7200

tctgctctgc agaatggcca acctttaacg tcggatggcc gcgagacggc acctttaacc 7260

gagacctcat cacccaggtt aagatcaagg tcttttcacc tggcccgcat ggacacccag 7320

accaggtccc ctacatcgtg acctgggaag ccttggcttt tgacccccct ccctgggtca 7380

agccctttgt acaccctaag cctccgcctc ctcttcctcc atccgccccg tctctccccc 7440

ttgaacctcc tcgttcgacc ccgcctcgat cctcccttta tccagccctc actccttctc 7500

taggcgcccc catatggcca tatgagatct tatatggggc acccccgccc cttgtaaact 7560

tccctgaccc tgacatgaca agagttacta acagcccctc tctccaagct cacttacagg 7620

ctctctactt agtccagcac gaagtctgga gacctctggc ggcagcctac caagaacaac 7680

tggaccga 7688

<210> 403

<211> 7689

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 403

ccggtgccgc caccatggaa accgacaccc tgctgctgtg ggtgctgctg ctgtgggtgc 60

caggatccac aggacagtct gtcgtgacgc agccgccctc aatgtctgcg gccccaggac 120

agcaagtcac catctcctgc tctggaggca actccaacat tgagagaaat tatgtatcct 180

ggtacctcca gctccctgga acagccccca aactcgtcat ttttgacaat gataggcgac 240

cctcagggat tcctgaccga ttctctggct ccaagtctgg cacgtcagcc accctgggca 300

tcaccggact ccagactggg gacgaggccg attattactg cggaacatgg gatagcagcc 360

tgagaggttg ggtgttcggc ggagggacca agctgaccgt cctaggttct agaggtggtg 420

gtggtagcgg cggcggcggc tctggtggtg gtggatccct cgagatggcc gaggtgcagc 480

tggtggagtc cgggggaggc ttgatacagc ctgggggggtc cctgagactc tcctgtgcag 540

cctctggatt cacctttagc aactatgcca tgaactgggt ccgccaggct ccagggaagg 600

ggctggagtg ggtctcaact attaatggtc gtggtagtag tacaatctac gcagactccg 660

tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat ctgcaaatga 720

acagcctgag agccgaggac acagccacgt attactgtgc gcgctacatc tctcgtggtc 780

tgggtgattc ttggggtcaa ggtactctgg tgaccgtctc ctcagaacaa aaactcatct 840

cagaggagga tctggcggcc gcacccacca cgacgccagc gccgcgacca ccaaccccgg 900

cgcccacgat cgcgtcgcag cccctgtccc tgcgcccaga ggcgtgccgg ccagcggcgg 960

ggggcgcagt gcacacgagg gggctggact tcgcctgtga tatctacatc tgggcgcccc 1020

tggccgggac ttgtggggtc cttctcctgt cactggttat cacccctttac tgcaacaaac 1080

ggggcagaaa gaagctcctg tatatattca aacaaccatt tatgagacca gtacaaacta 1140

ctcaagagga agatggctgt agctgccgat ttccagaaga agaagaagga ggatgtgaac 1200

tgagagtgaa gttcagcagg agcgcagagc cccccgcgta ccagcagggc cagaaccagc 1260

tctataacga gctcaatcta ggacgaagag aggagtacga tgttttggac aagagacgtg 1320

gccgggaccc tgagatgggg ggaaagccga gaaggaagaa ccctcaggaa ggcctgtaca 1380

atgaactgca gaaagataag atggcggagg cctacagtga gattgggatg aaaggcgagc 1440

gccggagggg caaggggcac gatggccttt accagggtct cagtacagcc accaaggaca 1500

cctacgacgc ccttcacatg caggccctgc cccctcgcta acagccactc gaggatccgg 1560

attagtccaa tttgttaaag acaggatatc agtggtccag gctctagttt tgactcaaca 1620

atatcaccag ctgaagccta tagagtacga gccatagata aaataaaaga ttttatttag 1680

tctccagaaa aaggggggaa tgaaagaccc cacctgtagg tttggcaagc tagcttaagt 1740

aacgccattt tgcaaggcat ggaaaaatac ataactgaga atagagaagt tcagatcaag 1800

gtcaggaaca gatggaacag ctgaatatgg gccaaacagg atatctgtgg taagcagttc 1860

ctgccccggc tcagggccaa gaacagatgg aacagctgaa tatgggccaa acaggatatc 1920

tgtggtaagc agttcctgcc ccggctcagg gccaagaaca gatggtcccc agatgcggtc 1980

cagccctcag cagtttctag agaaccatca gatgtttcca gggtgcccca aggacctgaa 2040

atgaccctgt gccttatttg aactaaccaa tcagttcgct tctcgcttct gttcgcgcgc 2100

ttctgctccc cgagctcaat aaaagagccc acaacccctc actcggggcg ccagtcctcc 2160

gattgactga gtcgcccggg tacccgtgta tccaataaac cctcttgcag ttgcatccga 2220

cttgtggtct cgctgttcct tgggagggtc tcctctgagt gattgactac ccgtcagcgg 2280

gggtctttca cacatgcagc atgtatcaaa attaatttgg tttttttttct taagtattta 2340

cattaaatgg ccatagtact taaagttaca ttggcttcct tgaaataaac atggagtatt 2400

cagaatgtgt cataaatatt tctaatttta agatagtatc tccattggct ttctactttt 2460

tcttttattt ttttttgtcc tctgtcttcc atttgttgtt gttgttgttt gtttgtttgt 2520

ttgttggttg gttggttaat tttttttttaa agatcctaca ctatagttca agctagacta 2580

ttagctactc tgtaacccag ggtgaccttg aagtcatggg tagcctgctg ttttagcctt 2640

cccacatcta agattacagg tatgagctat cattttttggt atattgattg attgattgat 2700

tgatgtgtgt gtgtgtgatt gtgtttgtgt gtgtgactgt gaaaatgtgt gtatgggtgt 2760

gtgtgaatgt gtgtatgtat gtgtgtgtgt gagtgtgtgt gtgtgtgtgt gcatgtgtgt 2820

gtgtgtgact gtgtctatgt gtatgactgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt 2880

gtgtgtgtgt gtgttgtgaa aaaatattct atggtagtga gagccaacgc tccggctcag 2940

gtgtcaggtt ggtttttgag acagagtctt tcacttagct tggaattcac tggccgtcgt 3000

tttacaacgt cgtgactggg aaaaccctgg cgttacccaa cttaatcgcc ttgcagcaca 3060

tccccctttc gccagctggc gtaatagcga agaggcccgc accgatcgcc cttcccaaca 3120

gttgcgcagc ctgaatggcg aatggcgcct gatgcggtat tttctcctta cgcatctgtg 3180

cggtatttca caccgcatat ggtgcactct cagtacaatc tgctctgatg ccgcatagtt 3240

aagccagccc cgacacccgc caacacccgc tgacgcgccc tgacgggctt gtctgctccc 3300

ggcatccgct tacagacaag ctgtgaccgt ctccgggagc tgcatgtgtc agaggttttc 3360

accgtcatca ccgaaacgcg cgatgacgaa agggcctcgt gatacgccta tttttatagg 3420

ttaatgtcat gataataatg gtttcttaga cgtcaggtgg cacttttcgg ggaaatgtgc 3480

gcggaacccc tatttgttta tttttctaaa tacattcaaa tatgtatccg ctcatgagac 3540

aataaccctg ataaatgctt caataatatt gaaaaaggaa gagtatgagt attcaacatt 3600

tccgtgtcgc ccttattccc ttttttgcgg cattttgcct tcctgttttt gctcacccag 3660

aaacgctggt gaaagtaaaa gatgctgaag atcagttggg tgcacgagtg ggttacatcg 3720

aactggatct caacagcggt aagatccttg agagttttcg ccccgaagaa cgttttccaa 3780

tgatgagcac ttttaaagtt ctgctatgtg gcgcggtatt atcccgtatt gacgccgggc 3840

aagagcaact cggtcgccgc atacactatt ctcagaatga cttggttgag tactcaccag 3900

tcacagaaaa gcatcttacg gatggcatga cagtaagaga attatgcagt gctgccataa 3960

ccatgagtga taacactgcg gccaacttac ttctgacaac gatcggagga ccgaaggagc 4020

taaccgcttt tttgcacaac atgggggatc atgtaactcg ccttgatcgt tgggaaccgg 4080

agctgaatga agccatacca aacgacgagc gtgacaccac gatgcctgta gcaatggcaa 4140

caacgttgcg caaactatta actggcgaac tacttactct agcttcccgg caacaattaa 4200

tagactggat ggaggcggat aaagttgcag gaccacttct gcgctcggcc cttccggctg 4260

gctggtttat tgctgataaa tctggagccg gtgagcgtgg gtctcgcggt atcattgcag 4320

cactggggcc agatggtaag ccctcccgta tcgtagttat ctacacgacg gggagtcagg 4380

caactatgga tgaacgaaat agacagatcg ctgagatagg tgcctcactg attaagcatt 4440

ggtaactgtc agaccaagtt tactcatata tactttagat tgatttaaaa cttcatttttt 4500

aatttaaaag gatctaggtg aagatccttt ttgataatct catgaccaaa atcccttaac 4560

gtgagttttc gttccactga gcgtcagacc ccgtagaaaa gatcaaagga tcttcttgag 4620

atccttttttt tctgcgcgta atctgctgct tgcaaacaaa aaaaccaccg ctaccagcgg 4680

tggtttgttt gccggatcaa gagctaccaa ctctttttcc gaaggtaact ggcttcagca 4740

gagcgcagat accaaatact gtccttctag tgtagccgta gttaggccac cacttcaaga 4800

actctgtagc accgcctaca tacctcgctc tgctaatcct gttaccagtg gctgctgcca 4860

gtggcgataa gtcgtgtctt accgggttgg actcaagacg atagttaccg gataaggcgc 4920

agcggtcggg ctgaacgggg ggttcgtgca cacagcccag cttggagcga acgacctaca 4980

ccgaactgag atacctacag cgtgagcatt gagaaagcgc cacgcttccc gaagggagaa 5040

aggcggacag gtatccggta agcggcaggg tcggaacagg agagcgcacg agggagcttc 5100
caggggggaaa cgcctggtat ctttatagtc ctgtcgggtt tcgccacctc tgacttgagc 5160
gtcgattttt gtgatgctcg tcaggggggc ggagcctatg gaaaaacgcc agcaacgcgg 5220
ccttttttacg gttcctggcc ttttgctggc cttttgctca catgttcttt cctgcgttat 5280
cccctgattc tgtggataac cgtattaccg cctttgagtg agctgatacc gctcgccgca 5340
gccgaacgac cgagcgcagc gagtcagtga gcgaggaagc ggaagagcgc ccaatacgca 5400
aaccgcctct ccccgcgcgt tggccgattc attaatgcag ctggcacgac aggtttcccg 5460

actggaaagc gggcagtgag cgcaacgcaa ttaatgtgag ttagctcact cattaggcac 5520
cccaggcttt acactttatg cttccggctc gtatgttgtg tggaattgtg agcggataac 5580
aatttcacac aggaaacagc tatgaccatg attacgccaa gctttgctct taggagtttc 5640
ctaatacatc ccaaactcaa atatataaag catttgactt gttctatgcc ctagggggcg 5700
gggggaagct aagccagctt tttttaacat ttaaaatgtt aattccattt taaatgcaca 5760
gatgttttta tttcataagg gtttcaatgt gcatgaatgc tgcaatattc ctgttaccaa 5820
agctagtata aataaaaata gataaacgtg gaaattactt agagtttctg tcattaacgt 5880

ttccttcctc agttgacaac ataaatgcgc tgctgagcaa gccagtttgc atctgtcagg 5940
atcaatttcc cattatgcca gtcatattaa ttactagtca attagttgat ttttatttt 6000
gacatataca tgtgaatgaa agaccccacc tgtaggtttg gcaagctagc ttaagtaacg 6060
ccattttgca aggcatggaa aaatacataa ctgagaatag aaaagttcag atcaaggtca 6120
ggaacagatg gaacagctga atatgggcca aacaggatat ctgtggtaag cagttcctgc 6180
cccggctcag ggccaagaac agatggaaca gctgaatatg ggccaaacag gatatctgtg 6240
gtaagcagtt cctgccccgg ctcagggcca agaacagatg gtccccagat gcggtccagc 6300

cctcagcagt ttctagagaa ccatcagatg tttccagggt gccccaagga cctgaaatga 6360
ccctgtgcct tatttgaact aaccaatcag ttcgcttctc gcttctgttc gcgcgcttat 6420
gctccccgag ctcaataaaa gagcccacaa cccctcactc ggggcgccag tcctccgatt 6480
gactgagtcg cccgggtacc cgtgtatcca ataaaccctc ttgcagttgc atccgacttg 6540
tggtctcgct gttccttggg agggtctcct ctgagtgatt gactacccgt cagcgggggt 6600
ctttcatttg ggggctcgtc cgggatcggg agacccctgc ccagggacca ccgacccacc 6660
accgggaggt aagctggcca gcaacttatc tgtgtctgtc cgattgtcta gtgtctatga 6720

ctgattttat gcgcctgcgt cggtactagt tagctaacta gctctgtatc tggcggaccc 6780

gtggtggaac tgacgagttc ggaacacccg gccgcaaccc tgggagacgt cccagggact 6840

tcgggggccg tttttgtggc ccgacctgag tcctaaaatc ccgatcgttt aggactcttt 6900

ggtgcacccc ccttagagga gggatatgtg gttctggtag gagacgagaa cctaaaacag 6960

ttcccgcctc cgtctgaatt tttgctttcg gtttgggacc gaagccgcgc cgcgcgtctt 7020

gtctgctgca gcatcgttct gtgttgtctc tgtctgactg tgtttctgta tttgtctgaa 7080

aatatgggcc cgggctagac tgttaccact cccttaagtt tgaccttagg tcactggaaa 7140

gatgtcgagc ggatcgctca caaccagtcg gtagatgtca agaagagacg ttgggttacc 7200

ttctgctctg cagaatggcc aacctttaac gtcggatggc cgcgagacgg cacctttaac 7260

cgagacctca tcacccaggt taagatcaag gtcttttcac ctggcccgca tggacaccca 7320

gaccaggtcc cctacatcgt gacctgggaa gccttggctt ttgacccccc tccctgggtc 7380

aagccctttg tacaccctaa gcctccgcct cctcttcctc catccgcccc gtctctcccc 7440

cttgaacctc ctcgttcgac cccgcctcga tcctcccttt atccagccct cactccttct 7500

ctaggcgccc ccatatggcc atatgagatc ttatatgggg caccccccgcc ccttgtaaac 7560

ttccctgacc ctgacatgac aagagttact aacagcccct ctctccaagc tcacttacag 7620

gctctctact tagtccagca cgaagtctgg agacctctgg cggcagccta ccaagaacaa 7680

ctggaccga 7689

<210> 404

<211> 235

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 404

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Ser Gln Phe Arg Val Ser Pro Leu Asp Arg Thr
20 25 30

Trp Asn Leu Gly Glu Thr Val Glu Leu Lys Cys Gln Val Leu Leu Ser
35 40 45

Asn Pro Thr Ser Gly Cys Ser Trp Leu Phe Gln Pro Arg Gly Ala Ala
50 55 60

Ala Ser Pro Thr Phe Leu Leu Tyr Leu Ser Gln Asn Lys Pro Lys Ala
65 70 75 80

Ala Glu Gly Leu Asp Thr Gln Arg Phe Ser Gly Lys Arg Leu Gly Asp
85 90 95

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

165 170 175
Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr
180 185 190
Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His
195 200 205
Arg Asn Arg Arg Arg Val Cys Lys Cys Pro Arg Pro Val Val Lys Ser
210 215 220
Gly Asp Lys Pro Ser Leu Ser Ala Arg Tyr Val
225 230 235

<210> 405
<211> 213
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 405
cccaccacga cgccagcgcc gcgaccacca accccggcgc ccacgatcgc gtcgcagccc 60
ctgtccctgc gcccagaggc gtgccggcca gcggcggggg gcgcagtgca cacgaggggg 120
ctggacttcg cctgtgatat ctacatctgg gcgcccctgg ccgggacttg tggggtcctt 180
ctcctgtcac tggttatcac cctttactgc aac 213
<210> 406
<211> 1509
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 406

atggaaaccg acaccctgct gctgtgggtg ctgctgctgt gggtgccagg atccacagga 60

cagtctgtcg tgacgcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 120

tcctgcactg gaaccagcag tgacgttggt ggttataact atgtctcctg gtaccaacag 180

cacccaggca aagcccccaa actcatgatt tatgatgtca gtaagcggcc ctcaggggtt 240

tctaatcgct tctctggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccat ctctgggctc 300

caggctgagg acgaggctga ttattactgc agctcatata caagcagcag cactttggta 360

ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta ggttctagag gtggtggtgg tagcggcggc 420

ggcggctctg gtggtggtgg atccctcgag atggccgagg tgcagctggt ggagtctggg 480

ggagcctttg tacagcctgg ggggtccctg agactctcct gtgcagcctc tggattcacc 540

tttagcagct atgccatgac ctgggtccgc caggctccag ggaagggcct ggaatgggtc 600

tcgactatta gtggtcgtgg tcgtagcaca ttctacgcag actccgtgaa gggccggttt 660

accatctcca gagacaattc caagaacacg ctatatctgc aaatgaacag tctgagagcc 720

gaggacacgg ccgtatatta ctgtgcgcgc tactaccatg ctggtgcttt cgatctgtgg 780

ggtcaaggta ctctggtgac cgtctcctca gaacaaaaac tcatctcaga agaggatctg 840

gcggccgcaa ttgaagttat gtatcctcct ccttacctag acaatgagaa gagcaatgga 900

accattatcc atgtgaaagg gaaacacctt tgtccaagtc ccctatttcc cggaccttct 960

aagccctttt gggtgctggt ggtggttggt ggagtcctgg cttgctatag cttgctagta 1020

acagtggcct ttattatttt ctgggtgagg agtaagagga gcaggctcct gcacagtgac 1080

tacatgaaca tgactccccg ccgccccggg cccacccgca agcattacca gccctatgcc 1140

ccaccacgcg acttcgcagc ctatcgctcc agagtgaagt tcagcaggag cgcagacgcc 1200

cccgcgtacc agcagggcca gaaccagctc tataacgagc tcaatctagg acgaagagag 1260

gagtacgatg ttttggacaa gagacgtggc cgggaccctg agatgggggg aaagccgaga 1320

aggaagaacc ctcaggaagg cctgtacaat gaactgcaga aagataagat ggcggaggcc 1380

tacagtgaga ttgggatgaa aggcgagcgc cggaggggca aggggcacga tggcctttac 1440

cagggtctca gtacagccac caaggacacc tacgacgccc ttcacatgca ggccctgccc 1500

cctcgctaa 1509

<210> 407

<211> 7677

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 407

ccggtgccgc caccatggaa accgacaccc tgctgctgtg ggtgctgctg ctgtgggtgc 60

caggatccac aggacagtct gtgttgacgc agcctgcctc cgtgtctggg tctcctggac 120

agtcgctcac catctcctgc actggaacca gcaatgacgt tggtgcttat aagtatgtct 180

cctggtatca acagtaccca ggcaaagccc ccaaactcat actttatgat gtctttaagc 240

ggccctcagg ggtctctaat cgcttctctg gctccaagtc tgacaacacg gcctccctga 300

ccatctctgg gctccaggct gaggacgagg ctgattatta ctgcttctca cttacaagca 360

gtaacactta tgtcttcgga actgggacca aggtcaccgt cctaggttct agaggtggtg 420

gtggtagcgg cggcggcggc tctggtggtg gtggatccct cgagatggcc cagatgcagc 480

tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc tcctgcaagg 540

cttctggtta cacctttaac agatatgcta tcacctgggt gcgacaggcc cctggacaag 600

gccttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acaatggtaa ttcacactat gcacagaagc 660

tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacggg cacagcctat atggagctga 720

ggaggctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gcgcatggct tacgattctt 780

ggggtcaagg tactctggtg accgtctcct cagaacaaaa actcatctca gaagaggatc 840

tggcggccgc acccaccacg acgccagcgc cgcgaccacc aaccccggcg cccacgatcg 900

cgtcgcagcc cctgtccctg cgcccagagg cgtgccggcc agcggcgggg ggcgcagtgc 960

acacgagggg gctggacttc gcctgtgata tctacatctg ggcgcccctg gccgggactt 1020

gtggggtcct tctcctgtca ctggttatca ccctttactg caacaaacgg ggcagaaaga 1080

agctcctgta tatattcaaa caaccattta tgagaccagt acaaactact caagaggaag 1140

atggctgtag ctgccgattt ccagaagaag aagaaggagg atgtgaactg agagtgaagt 1200

tcagcaggag cgcagacgcc cccgcgtacc agcagggcca gaaccagctc tataacgagc 1260

tcaatctagg acgaagagag gagtacgatg ttttggacaa gagacgtggc cgggaccctg 1320

agatgggggg aaagccgaga aggaagaacc ctcaggaagg cctgtacaat gaactgcaga 1380

aagataagat ggcggaggcc tacagtgaga ttgggatgaa aggcgagcgc cggaggggca 1440

aggggcacga tggcctttac cagggtctca gtacagccac caaggacacc tacgacgccc 1500

ttcacatgca ggccctgccc cctcgctaac agccactcga ggatccggat tagtccaatt 1560

tgttaaagac aggatatcag tggtccaggc tctagttttg actcaacaat atcaccagct 1620

gaagcctata gagtacgagc catagataaa ataaaagatt ttatttagtc tccagaaaaa 1680

gggggggaatg aaagacccca cctgtaggtt tggcaagcta gcttaagtaa cgccattttg 1740
caaggcatgg aaaaatacat aactgagaat agagaagttc agatcaaggt caggaacaga 1800
tggaacagct gaatatgggc caaacaggat atctgtggta agcagttcct gccccggctc 1860
agggccaaga acagatggaa cagctgaata tgggccaaac aggatatctg tggtaagcag 1920
ttcctgcccc ggctcagggc caagaacaga tggtccccag atgcggtcca gccctcagca 1980
gtttctagag aaccatcaga tgtttccagg gtgccccaag gacctgaaat gaccctgtgc 2040
cttatttgaa ctaaccaatc agttcgcttc tcgcttctgt tcgcgcgctt ctgctccccg 2100

agctcaataa aagagcccac aacccctcac tcggggcgcc agtcctccga ttgactgagt 2160
cgcccgggta cccgtgtatc caataaaccc tcttgcagtt gcatccgact tgtggtctcg 2220
ctgttccttg ggagggtctc ctctgagtga ttgactaccc gtcagcgggg gtctttcaca 2280
catgcagcat gtatcaaaat taatttggtt ttttttctta agtatttaca ttaaatggcc 2340
atagtactta aagttacatt ggcttccttg aaataaacat ggagtattca gaatgtgtca 2400
taaatatttc taattttaag atagtatctc cattggcttt ctacttttc ttttatttt 2460
ttttgtcctc tgtcttccat ttgttgttgt tgttgtttgt ttgtttgttt gttggttggt 2520

tggttaattt ttttttaaag atcctacact atagttcaag ctagactatt agctactctg 2580
taacccaggg tgaccttgaa gtcatgggta gcctgctgtt ttagccttcc cacatctaag 2640
attacaggta tgagctatca tttttggtat attgattgat tgattgattg atgtgtgtgt 2700
gtgtgattgt gtttgtgtgt gtgactgtga aaatgtgtgt atgggtgtgt gtgaatgtgt 2760
gtatgtatgt gtgtgtgtga gtgtgtgtgt gtgtgtgtgc atgtgtgtgt gtgtgactgt 2820
gtctatgtgt atgactgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt 2880
gttgtgaaaa aatattctat ggtagtgaga gccaacgctc cggctcaggt gtcaggttgg 2940

tttttgagac agagtctttc acttagcttg gaattcactg gccgtcgttt tacaacgtcg 3000
tgactgggaa aaccctggcg ttacccaact taatcgcctt gcagcacatc ccccttcgc 3060
cagctggcgt aatagcgaag aggcccgcac cgatcgccct tcccaacagt tgcgcagcct 3120
gaatggcgaa tggcgcctga tgcggtattt tctccttacg catctgtgcg gtatttcaca 3180
ccgcatatgg tgcactctca gtacaatctg ctctgatgcc gcatagttaa gccagccccg 3240
acacccgcca acacccgctg acgcgccctg acgggcttgt ctgctcccgg catccgctta 3300
cagacaagct gtgaccgtct ccgggagctg catgtgtcag aggttttcac cgtcatcacc 3360

gaaacgcgcg atgacgaaag ggcctcgtga tacgcctatt tttataggtt aatgtcatga 3420

taataatggt ttcttagacg tcaggtggca cttttcgggg aaatgtgcgc ggaaccccta 3480

tttgtttatt tttctaaata cattcaaata tgtatccgct catgagacaa taaccctgat 3540

aaatgcttca ataatattga aaaaggaaga gtatgagtat tcaacatttc cgtgtcgccc 3600

ttattccctt ttttgcggca ttttgccttc ctgtttttgc tcacccagaa acgctggtga 3660

aagtaaaaga tgctgaagat cagttgggtg cacgagtggg ttacatcgaa ctggatctca 3720

acagcggtaa gatccttgag agttttcgcc ccgaagaacg ttttccaatg atgagcactt 3780

ttaaagttct gctatgtggc gcggtattat cccgtattga cgccgggcaa gagcaactcg 3840

gtcgccgcat acactattct cagaatgact tggttgagta ctcaccagtc acagaaaagc 3900

atcttacgga tggcatgaca gtaagagaat tatgcagtgc tgccataacc atgagtgata 3960

acactgcggc caacttactt ctgacaacga tcggaggacc gaaggagcta accgcttttt 4020

tgcacaacat gggggatcat gtaactcgcc ttgatcgttg ggaaccggag ctgaatgaag 4080

ccataccaaa cgacgagcgt gacaccacga tgcctgtagc aatggcaaca acgttgcgca 4140

aactattaac tggcgaacta cttactctag cttcccggca acaattaata gactggatgg 4200

aggcggataa agttgcagga ccacttctgc gctcggccct tccggctggc tggtttattg 4260

ctgataaatc tggagccggt gagcgtgggt ctcgcggtat cattgcagca ctggggccag 4320

atggtaagcc ctcccgtatc gtagttatct acacgacggg gagtcaggca actatggatg 4380

aacgaaatag acagatcgct gagataggtg cctcactgat taagcattgg taactgtcag 4440

accaagttta ctcatatata ctttagattg atttaaaact tcatttttaa tttaaaagga 4500

tctaggtgaa gatccttttt gataatctca tgaccaaaat cccttaacgt gagttttcgt 4560

tccactgagc gtcagacccc gtagaaaaga tcaaaggatc ttcttgagat cctttttttc 4620

tgcgcgtaat ctgctgcttg caaacaaaaa aaccaccgct accagcggtg gtttgtttgc 4680

cggatcaaga gctaccaact ctttttccga aggtaactgg cttcagcaga gcgcagatac 4740

caaatactgt ccttctagtg tagccgtagt taggccacca cttcaagaac tctgtagcac 4800

cgcctacata cctcgctctg ctaatcctgt taccagtggc tgctgccagt ggcgataagt 4860

cgtgtcttac cgggttggac tcaagacgat agttaccgga taaggcgcag cggtcgggct 4920

gaacgggggg ttcgtgcaca gcccagct tggagcgaac gacctacacc gaactgagat 4980

acctacagcg tgagcattga gaaagcgcca cgcttcccga agggagaaag gcggacaggt 5040

atccggtaag cggcagggtc ggaacaggag agcgcacgag ggagcttcca gggggaaacg 5100

cctggtatct ttatagtcct gtcgggtttc gccacctctg acttgagcgt cgatttttgt 5160

gatgctcgtc agggggggcgg agcctatgga aaaacgccag caacgcggcc tttttacggt 5220

tcctggcctt ttgctggcct tttgctcaca tgttctttcc tgcgttatcc cctgattctg 5280

tggataaccg tattaccgcc tttgagtgag ctgataccgc tcgccgcagc cgaacgaccg 5340

agcgcagcga gtcagtgagc gaggaagcgg aagagcgccc aatacgcaaa ccgcctctcc 5400

ccgcgcgttg gccgattcat taatgcagct ggcacgacag gtttcccgac tggaaagcgg 5460

gcagtgagcg caacgcaatt aatgtgagtt agctcactca ttaggcaccc caggctttac 5520

actttatgct tccggctcgt atgttgtgtg gaattgtgag cggataacaa tttcacacag 5580

gaaacagcta tgaccatgat tacgccaagc tttgctctta ggagtttcct aatacatccc 5640

aaactcaaat atataaagca tttgacttgt tctatgccct agggggcggg gggaagctaa 5700

gccagctttt tttaacattt aaaatgttaa ttccatttta aatgcacaga tgtttttatt 5760

tcataagggt ttcaatgtgc atgaatgctg caatattcct gttaccaaag ctagtataaa 5820

taaaaataga taaacgtgga aattacttag agtttctgtc attaacgttt ccttcctcag 5880

ttgacaacat aaatgcgctg ctgagcaagc cagtttgcat ctgtcaggat caatttccca 5940

ttatgccagt catattaatt actagtcaat tagttgattt ttatttttga catatacatg 6000

tgaatgaaag accccacctg taggtttggc aagctagctt aagtaacgcc attttgcaag 6060

gcatggaaaa atacataact gagaatagaa aagttcagat caaggtcagg aacagatgga 6120

acagctgaat atgggccaaa caggatatct gtggtaagca gttcctgccc cggctcaggg 6180

ccaagaacag atggaacagc tgaatatggg ccaaacagga tatctgtggt aagcagttcc 6240

tgccccggct cagggccaag aacagatggt ccccagatgc ggtccagccc tcagcagttt 6300

ctagagaacc atcagatgtt tccagggtgc cccaaggacc tgaaatgacc ctgtgcctta 6360

tttgaactaa ccaatcagtt cgcttctcgc ttctgttcgc gcgcttatgc tccccgagct 6420

caataaaaga gcccacaacc cctcactcgg ggcgccagtc ctccgattga ctgagtcgcc 6480

cgggtacccg tgtatccaat aaaccctctt gcagttgcat ccgacttgtg gtctcgctgt 6540

tccttgggag ggtctcctct gagtgattga ctacccgtca gcgggggtct ttcatttggg 6600

ggctcgtccg ggatcgggag acccctgccc agggaccacc gacccaccac cgggaggtaa 6660

gctggccagc aacttatctg tgtctgtccg attgtctagt gtctatgact gattttatgc 6720

gcctgcgtcg gtactagtta gctaactagc tctgtatctg gcggacccgt ggtggaactg 6780

acgagttcgg aacacccggc cgcaaccctg ggagacgtcc cagggacttc gggggccgtt 6840

tttgtggccc gacctgagtc ctaaaatccc gatcgtttag gactctttgg tgcacccccc 6900

ttagaggagg gatatgtggt tctggtagga gacgagaacc taaaacagtt cccgcctccg 6960

tctgaatttt tgctttcggt ttgggaccga agccgcgccg cgcgtcttgt ctgctgcagc 7020

atcgttctgt gttgtctctg tctgactgtg tttctgtatt tgtctgaaaa tatgggcccg 7080

ggctagactg ttaccactcc cttaagtttg accttaggtc actggaaaga tgtcgagcgg 7140

atcgctcaca accagtcggt agatgtcaag aagagacgtt gggttacctt ctgctctgca 7200

gaatggccaa cctttaacgt cggatggccg cgagacggca cctttaaccg agacctcatc 7260

acccaggtta agatcaaggt cttttcacct ggcccgcatg gacacccaga ccaggtcccc 7320

tacatcgtga cctgggaagc cttggctttt gaccccccctc cctgggtcaa gccctttgta 7380

caccctaagc ctccgcctcc tcttcctcca tccgccccgt ctctcccccct tgaacctcct 7440

cgttcgaccc cgcctcgatc ctccctttat ccagccctca ctccttctct aggcgccccc 7500

atatggccat atgagatctt atatggggca cccccgcccc ttgtaaactt ccctgaccct 7560

gacatgacaa gagttactaa cagcccctct ctccaagctc acttacaggc tctctactta 7620

gtccagcacg aagtctggag acctctggcg gcagcctacc aagaacaact ggaccga 7677

<210> 408

<211> 7689

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 408

ccggtgccgc caccatggaa accgacaccc tgctgctgtg ggtgctgctg ctgtgggtgc 60

caggatccac aggatcttct gagctgactc aggaccctgc tgtgtctgtg gccttgggac 120

agacagtcag gatcacatgc caaggagaca gcctcagaag ctattatgca agctggtacc 180

agcagaagcc aggacaggcc cctgtacttg tcatctatgg taaaaacaac cggccctcag 240

ggatcccaga ccgattctct ggctccagct caggaaacac agcttccttg accatcactg 300

gggctcaggc ggaagatgag gctgactatt actgtaactc ccgggacagc agtggtaacc 360

cccctgtggt attcggcgga gggaccaagc tgaccgtcct aggttctaga ggtggtggtg 420

gtagcggcgg cggcggctct ggtggtggtg gatccctcga gatggcccag gtgcagctgg 480

tggagtctgg gggaggcctg gtccaccctg gggggtccct gagactctcc tgtgcagcct 540

ctggattcac cttcagaagc catagcatga actgggtccg ccaggctcca gggaaggggc 600

tggagtgggt ctcatccatt agtagtgata gtacttacac atactacgca gactcagtga 660

agggccgatt caccatctcc agagacaacg ccaagaactc actgtatctg caaatgaaca 720

gcctgagagc cgaggacacg gccgtatatt actgtgcgcg ctctggtggt cagtggaaat 780

actacgatta ctggggtcaa ggtactctgg tgaccgtctc ctcagaacaa aaactcatct 840

cagaagagga tctggcggcc gcacccacca cgacgccagc gccgcgacca ccaaccccgg 900

cgcccacgat cgcgtcgcag cccctgtccc tgcgcccaga ggcgtgccgg ccagcggcgg 960

ggggcgcagt gcacacgagg gggctggact tcgcctgtga tatctacatc tgggcgcccc 1020

tggccgggac ttgtggggtc cttctcctgt cactggttat cacccтttac tgcaacaaac 1080

ggggcagaaa gaagctcctg tatatattca aacaaccatt tatgagacca gtacaaacta 1140

ctcaagagga agatggctgt agctgccgat ttccagaaga agaagaagga ggatgtgaac 1200

tgagagtgaa gttcagcagg agcgcagacg cccccgcgta ccagcagggc cagaaccagc 1260

tctataacga gctcaatcta ggacgaagag aggagtacga tgttttggac aagagacgtg 1320

gccgggaccc tgagatgggg ggaaagccga gaaggaagaa ccctcaggaa ggcctgtaca 1380

atgaactgca gaaagataag atggcggagg cctacagtga gattgggatg aaaggcgagc 1440

gccggagggg caaggggcac gatggccttt accagggtct cagtacagcc accaaggaca 1500

cctacgacgc ccttcacatg caggccctgc cccctcgcta acagccactc gaggatccgg 1560

attagtccaa tttgttaaag acaggatatc agtggtccag gctctagttt tgactcaaca 1620

atatcaccag ctgaagccta tagagtacga gccatagata aaataaaaga ttttatttag 1680

tctccagaaa aaggggggaa tgaaagaccc cacctgtagg tttggcaagc tagcttaagt 1740

aacgccattt tgcaaggcat ggaaaaatac ataactgaga atagagaagt tcagatcaag 1800

gtcaggaaca gatggaacag ctgaatatgg gccaaacagg atatctgtgg taagcagttc 1860

ctgccccggc tcagggccaa gaacagatgg aacagctgaa tatgggccaa acaggatatc 1920

tgtggtaagc agttcctgcc ccggctcagg gccaagaaca gatggtcccc agatgcggtc 1980

cagccctcag cagtttctag agaaccatca gatgtttcca gggtgcccca aggacctgaa 2040

atgaccctgt gccttatttg aactaaccaa tcagttcgct tctcgcttct gttcgcgcgc 2100

ttctgctccc cgagctcaat aaaagagccc acaacccctc actcggggcg ccagtcctcc 2160

gattgactga gtcgcccggg tacccgtgta tccaataaac cctcttgcag ttgcatccga 2220

cttgtggtct cgctgttcct tgggagggtc tcctctgagt gattgactac ccgtcagcgg 2280

gggtctttca cacatgcagc atgtatcaaa attaatttgg ttttttttct taagtattta 2340

cattaaatgg ccatagtact taaagttaca ttggcttcct tgaaataaac atggagtatt 2400

cagaatgtgt cataaatatt tctaatttta agatagtatc tccattggct ttctactttt 2460

tcttttattt ttttttgtcc tctgtcttcc atttgttgtt gttgttgttt gtttgtttgt 2520

ttgttggttg gttggttaat tttttttaa agatcctaca ctatagttca agctagacta 2580

ttagctactc tgtaacccag ggtgaccttg aagtcatggg tagcctgctg ttttagcctt 2640

cccacatcta agattacagg tatgagctat cattttggt atattgattg attgattgat 2700

tgatgtgtgt gtgtgtgatt gtgtttgtgt gtgtgactgt gaaaatgtgt gtatgggtgt 2760
gtgtgaatgt gtgtatgtat gtgtgtgtgt gagtgtgtgt gtgtgtgtgt gcatgtgtgt 2820
gtgtgtgact gtgtctatgt gtatgactgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt 2880
gtgtgtgtgt gtgttgtgaa aaaatattct atggtagtga gagccaacgc tccggctcag 2940
gtgtcaggtt ggtttttgag acagagtctt tcacttagct tggaattcac tggccgtcgt 3000
tttacaacgt cgtgactggg aaaaccctgg cgttacccaa cttaatcgcc ttgcagcaca 3060
tccccctttc gccagctggc gtaatagcga agaggcccgc accgatcgcc cttcccaaca 3120

gttgcgcagc ctgaatggcg aatggcgcct gatgcggtat tttctcctta cgcatctgtg 3180
cggtatttca caccgcatat ggtgcactct cagtacaatc tgctctgatg ccgcatagtt 3240
aagccagccc cgacacccgc caacacccgc tgacgcgccc tgacgggctt gtctgctccc 3300
ggcatccgct tacagacaag ctgtgaccgt ctccgggagc tgcatgtgtc agaggttttc 3360
accgtcatca ccgaaacgcg cgatgacgaa agggcctcgt gatacgccta tttttatagg 3420
ttaatgtcat gataataatg gtttcttaga cgtcaggtgg cacttttcgg ggaaatgtgc 3480
gcggaacccc tatttgttta tttttctaaa tacattcaaa tatgtatccg ctcatgagac 3540

aataaccctg ataaatgctt caataatatt gaaaaaggaa gagtatgagt attcaacatt 3600
tccgtgtcgc ccttattccc ttttttgcgg cattttgcct tcctgttttt gctcacccag 3660
aaacgctggt gaaagtaaaa gatgctgaag atcagttggg tgcacgagtg ggttacatcg 3720
aactggatct caacagcggt aagatccttg agagttttcg ccccgaagaa cgttttccaa 3780
tgatgagcac ttttaaagtt ctgctatgtg gcgcggtatt atcccgtatt gacgccgggc 3840
aagagcaact cggtcgccgc atacactatt ctcagaatga cttggttgag tactcaccag 3900
tcacagaaaa gcatcttacg gatggcatga cagtaagaga attatgcagt gctgccataa 3960

ccatgagtga taacactgcg gccaacttac ttctgacaac gatcggagga ccgaaggagc 4020
taaccgcttt tttgcacaac atgggggatc atgtaactcg ccttgatcgt tgggaaccgg 4080
agctgaatga agccatacca aacgacgagc gtgacaccac gatgcctgta gcaatggcaa 4140
caacgttgcg caaactatta actggcgaac tacttactct agcttcccgg caacaattaa 4200
tagactggat ggaggcggat aaagttgcag gaccacttct gcgctcggcc cttccggctg 4260
gctggtttat tgctgataaa tctggagccg gtgagcgtgg gtctcgcggt atcattgcag 4320
cactggggcc agatggtaag ccctcccgta tcgtagttat ctacacgacg gggagtcagg 4380

caactatgga tgaacgaaat agacagatcg ctgagatagg tgcctcactg attaagcatt 4440

ggtaactgtc agaccaagtt tactcatata tactttagat tgatttaaaa cttcattttt 4500

aatttaaaag gatctaggtg aagatccttt ttgataatct catgaccaaa atcccttaac 4560

gtgagttttc gttccactga gcgtcagacc ccgtagaaaa gatcaaagga tcttcttgag 4620

atccttttt tctgcgcgta atctgctgct tgcaaacaaa aaaaccaccg ctaccagcgg 4680

tggtttgttt gccggatcaa gagctaccaa ctctttttcc gaaggtaact ggcttcagca 4740

gagcgcagat accaaatact gtccttctag tgtagccgta gttaggccac cacttcaaga 4800

actctgtagc accgcctaca tacctcgctc tgctaatcct gttaccagtg gctgctgcca 4860

gtggcgataa gtcgtgtctt accgggttgg actcaagacg atagttaccg gataaggcgc 4920

agcggtcggg ctgaacgggg ggttcgtgca cacagcccag cttggagcga acgacctaca 4980

ccgaactgag atacctacag cgtgagcatt gagaaagcgc cacgcttccc gaagggagaa 5040

aggcggacag gtatccggta agcggcaggg tcggaacagg agagcgcacg agggagcttc 5100

caggggggaaa cgcctggtat ctttatagtc ctgtcgggtt tcgccacctc tgacttgagc 5160

gtcgattttt gtgatgctcg tcaggggggc ggagcctatg gaaaaacgcc agcaacgcgg 5220

ccttttttacg gttcctggcc ttttgctggc cttttgctca catgttcttt cctgcgttat 5280

cccctgattc tgtggataac cgtattaccg cctttgagtg agctgatacc gctcgccgca 5340

gccgaacgac cgagcgcagc gagtcagtga gcgaggaagc ggaagagcgc ccaatacgca 5400

aaccgcctct ccccgcgcgt tggccgattc attaatgcag ctggcacgac aggtttcccg 5460

actggaaagc gggcagtgag cgcaacgcaa ttaatgtgag ttagctcact cattaggcac 5520

cccaggcttt acactttatg cttccggctc gtatgttgtg tggaattgtg agcggataac 5580

aatttcacac aggaaacagc tatgaccatg attacgccaa gctttgctct taggagtttc 5640

ctaatacatc ccaaactcaa atatataaag catttgactt gttctatgcc ctagggggcg 5700

gggggaagct aagccagctt tttttaacat ttaaaatgtt aattccattt taaatgcaca 5760

gatgttttta tttcataagg gtttcaatgt gcatgaatgc tgcaatattc ctgttaccaa 5820

agctagtata aataaaaata gataaacgtg gaaattactt agagtttctg tcattaacgt 5880

ttccttcctc agttgacaac ataaatgcgc tgctgagcaa gccagtttgc atctgtcagg 5940

atcaatttcc cattatgcca gtcatattaa ttactagtca attagttgat ttttatttt 6000

gacatataca tgtgaatgaa agaccccacc tgtaggtttg gcaagctagc ttaagtaacg 6060

ccattttgca aggcatggaa aaatacataa ctgagaatag aaaagttcag atcaaggtca 6120

ggaacagatg gaacagctga atatgggcca aacaggatat ctgtggtaag cagttcctgc 6180

cccggctcag ggccaagaac agatggaaca gctgaatatg ggccaaacag gatatctgtg 6240

gtaagcagtt cctgccccgg ctcagggcca agaacagatg gtccccagat gcggtccagc 6300

cctcagcagt ttctagagaa ccatcagatg tttccagggt gccccaagga cctgaaatga 6360

ccctgtgcct tatttgaact aaccaatcag ttcgcttctc gcttctgttc gcgcgcttat 6420

gctccccgag ctcaataaaa gagcccacaa ccctcactc ggggcgccag tcctccgatt 6480

gactgagtcg cccgggtacc cgtgtatcca ataaaccctc ttgcagttgc atccgacttg 6540

tggtctcgct gttccttggg agggtctcct ctgagtgatt gactacccgt cagcgggggt 6600

ctttcatttg ggggctcgtc cgggatcggg agacccctgc ccagggacca ccgacccacc 6660

accgggaggt aagctggcca gcaacttatc tgtgtctgtc cgattgtcta gtgtctatga 6720

ctgattttat gcgcctgcgt cggtactagt tagctaacta gctctgtatc tggcggaccc 6780

gtggtggaac tgacgagttc ggaacacccg gccgcaaccc tgggagacgt cccagggact 6840

tcgggggccg tttttgtggc ccgacctgag tcctaaaatc ccgatcgttt aggactcttt 6900

ggtgcacccc ccttagagga gggatatgtg gttctggtag gagacgagaa cctaaaacag 6960

ttcccgcctc cgtctgaatt tttgctttcg gtttgggacc gaagccgcgc cgcgcgtctt 7020

gtctgctgca gcatcgttct gtgttgtctc tgtctgactg tgtttctgta tttgtctgaa 7080

aatatgggcc cgggctagac tgttaccact cccttaagtt tgaccttagg tcactggaaa 7140

gatgtcgagc ggatcgctca caaccagtcg gtagatgtca agaagagacg ttgggttacc 7200

ttctgctctg cagaatggcc aacctttaac gtcggatggc cgcgagacgg cacctttaac 7260

cgagacctca tcacccaggt taagatcaag gtcttttcac ctggcccgca tggacaccca 7320

gaccaggtcc cctacatcgt gacctgggaa gccttggctt ttgacccccc tccctgggtc 7380

aagccctttg tacaccctaa gcctccgcct cctcttcctc catccgcccc gtctctcccc 7440

cttgaacctc ctcgttcgac cccgcctcga tcctcccttt atccagccct cactccttct 7500

ctaggcgccc ccatatggcc atatgagatc ttatatgggg caccccccgcc ccttgtaaac 7560

ttccctgacc ctgacatgac aagagttact aacagcccct ctctccaagc tcacttacag 7620

gctctctact tagtccagca cgaagtctgg agacctctgg cggcagccta ccaagaacaa 7680

ctggaccga 7689

<210> 409

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 409

Thr Ser Gly Gln Ala Gly Gln His His His His His His Gly Ala Tyr

1 5 10 15

Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ser

20 25

<210> 410

<211> 75

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 410

actagtggcc aggccggcca gcaccatcac catcaccatg gcgcataccc gtacgacgtt 60

ccggactacg cttct 75

<210> 411

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 411

Tyr Val Lys Met

1

<210> 412

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 412

Cys Leu Ser Ser Glu Arg Glu Arg Val Glu Asp Leu Phe Glu Tyr Glu

1 5 10 15

Cys Glu Leu Leu Thr Ser Glu Pro Ile Phe His Cys Arg Gln Glu Asp

20 25 30

Cys

<210> 413

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 413

Cys Asp Ala Glu Gly Pro Trp Gly Ile Ile

1 5 10

<210> 414

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 414

Met Phe Val Asn Met Thr Pro Cys

1 5

<210> 415

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 415

Pro Gln Phe Gln Arg Gln Pro Gln Trp

1 5

<210> 416

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 416

Cys Ile Glu Ser Thr Gly Asp Tyr Phe Leu Leu Cys Asp

1 5 10

<210> 417

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 417

Asn Gln Gln Thr Ala Pro Val Arg Tyr Phe Leu

1 5 10

<210> 418

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 418

Gly Asp Tyr Phe Leu Leu Cys Asp

1 5

<210> 419

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 419

Met Phe Val Asn Met Thr Pro Cys Gln Leu Asn

1 5 10

<210> 420

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 420

Gly Asn Pro Gln Phe Gln Arg Gln Pro Gln Trp

1 5 10

<210> 421

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 421

Leu Cys Asp Ala Glu Gly Pro Trp Gly

1 5

<210> 422

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 422

Gln Phe Gln Arg Gln Pro Gln Trp Asp Asp Pro Val Val Cys
1 5 10

<210> 423

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 423

Cys Met Asp Tyr Asp Phe Lys Val Lys Leu Ser Ser Glu Arg Glu Arg
1 5 10 15

Cys Trp Ala Ile Gly Cys Ile Phe Ala Glu Leu Leu Thr Ser Glu Pro
20 25 30

Cys

<210> 424

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 424

Cys Met Asp Tyr Asp Phe Lys Val Lys Leu Ser Ser Glu Arg Glu Arg
1 5 10 15

Cys Cys Ile Phe Ala Glu Leu Leu Thr Ser Glu Pro Ile Phe His Cys
20 25 30

Cys

<210> 425

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 425

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

1 5 10 15

Cys Glu Leu Leu Thr Ser Glu Pro Ile Phe His Cys Arg Gln Glu Asp

20 25 30

Cys

<210> 426

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 426

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

1 5 10 15

Cys Ser Glu Pro Ile Phe His Cys Arg Gln Glu Asp Ile Lys Thr Ser

20 25 30

Cys

<210> 427

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 427

Cys Phe Lys Val Lys Leu Ser Ser Glu Arg Glu Arg Val Glu Asp Leu

1 5 10 15

Cys Trp Ala Ile Gly Cys Ile Phe Ala Glu Leu Leu Thr Ser Glu Pro

20 25 30

Cys

<210> 428

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 428

Cys Phe Lys Val Lys Leu Ser Ser Glu Arg Glu Arg Val Glu Asp Leu
1 5 10 15
Cys Cys Ile Phe Ala Glu Leu Leu Thr Ser Glu Pro Ile Phe His Cys
20 25 30
Cys

<210> 429

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 429

Cys Phe Lys Val Lys Leu Ser Ser Glu Arg Glu Arg Val Glu Asp Leu
1 5 10 15

Cys Glu Leu Leu Thr Ser Glu Pro Ile Phe His Cys Arg Gln Glu Asp
20 25 30
Cys

<210> 430

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 430

Cys Phe Lys Val Lys Leu Ser Ser Glu Arg Glu Arg Val Glu Asp Leu
1 5 10 15
Cys Ser Glu Pro Ile Phe His Cys Arg Gln Glu Asp Ile Lys Thr Ser
20 25 30

Cys

<210> 431

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 431

Cys Leu Ser Ser Glu Arg Glu Arg Val Glu Asp Leu Phe Glu Tyr Glu
1 5 10 15

Cys Trp Ala Ile Gly Cys Ile Phe Ala Glu Leu Leu Thr Ser Glu Pro
20 25 30

Cys

<210> 432

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 432

Cys Leu Ser Ser Glu Arg Glu Arg Val Glu Asp Leu Phe Glu Tyr Glu
1 5 10 15

Cys Cys Ile Phe Ala Glu Leu Leu Thr Ser Glu Pro Ile Phe His Cys
20 25 30

Cys

<210> 433

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 433

Cys Leu Ser Ser Glu Arg Glu Arg Val Glu Asp Leu Phe Glu Tyr Glu
1 5 10 15

Cys Ser Glu Pro Ile Phe His Cys Arg Gln Glu Asp Ile Lys Thr Ser

20 25 30

Cys

<210> 434

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 434

Cys Arg Glu Arg Val Glu Asp Leu Phe Glu Tyr Glu Gly Cys Lys Val

1 5 10 15

Cys Trp Ala Ile Gly Cys Ile Phe Ala Glu Leu Leu Thr Ser Glu Pro

20 25 30

Cys

<210> 435

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 435

Cys Arg Glu Arg Val Glu Asp Leu Phe Glu Tyr Glu Gly Cys Lys Val

1 5 10 15

Cys Cys Ile Phe Ala Glu Leu Leu Thr Ser Glu Pro Ile Phe His Cys

20 25 30

Cys

<210> 436

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 436

Cys Arg Glu Arg Val Glu Asp Leu Phe Glu Tyr Glu Gly Cys Lys Val
1 5 10 15
Cys Glu Leu Leu Thr Ser Glu Pro Ile Phe His Cys Arg Gln Glu Asp
20 25 30
Cys

<210> 437
<211> 33
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 437
Cys Arg Glu Arg Val Glu Asp Leu Phe Glu Tyr Glu Gly Cys Lys Val
1 5 10 15
Cys Ser Glu Pro Ile Phe His Cys Arg Gln Glu Asp Ile Lys Thr Ser
20 25 30
Cys

<210> 438
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 438

Met Asp Tyr Asp Phe Lys Val Lys Leu Ser Ser Glu Arg Glu Arg
1 5 10 15
<210> 439
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 439
Phe Lys Val Lys Leu Ser Ser Glu Arg Glu Arg Val Glu Asp Leu

1 5 10 15

<210> 440

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 440

Leu Ser Ser Glu Arg Glu Arg Val Glu Asp Leu Phe Glu Tyr Glu

1 5 10 15

<210> 441

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 441

Arg Glu Arg Val Glu Asp Leu Phe Glu Tyr Glu Gly Cys Lys Val

1 5 10 15

<210> 442

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 442

Trp Ala Ile Gly Cys Ile Phe Ala Glu Leu Leu Thr Ser Glu Pro

1 5 10 15

<210> 443

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 443

Cys Ile Phe Ala Glu Leu Leu Thr Ser Glu Pro Ile Phe His Cys

1 5 10 15

<210> 444

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 444

Glu Leu Leu Thr Ser Glu Pro Ile Phe His Cys Arg Gln Glu Asp

1 5 10 15

<210> 445

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 445

Ser Glu Pro Ile Phe His Cys Arg Gln Glu Asp Ile Lys Thr Ser

1 5 10 15