(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년08월05일
(11) 등록번호 10-2692379
(24) 등록일자 2024년08월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/2818 (2013.01)
A61P 37/06 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2020-7000242
(22) 출원일자(국제) 2018년06월04일
심사청구일자 2021년05월20일
(85) 번역문제출일자 2020년01월03일
(65) 공개번호 10-2020-0014414
(43) 공개일자 2020년02월10일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/035843
(87) 국제공개번호 WO 2018/226580
국제공개일자 2018년12월13일
(30) 우선권주장
62/515,188 2017년06월05일 미국(US)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
WO2011110621 A1*
(뒷면에 계속)
전체 청구항 수 : 총 13 항

(73) 특허권자
얀센 바이오테크 인코포레이티드
미국 펜실베이니아주 19044 호샴 릿지뷰 드라이브 800/850
(72) 발명자
첸 치앙
미국 92121 캘리포니아주 샌디에이고 메리필드 로우 3210
콜 수잔느
미국 19477 펜실베니아주 스프링 하우스 매킨 로드 1400
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인한성

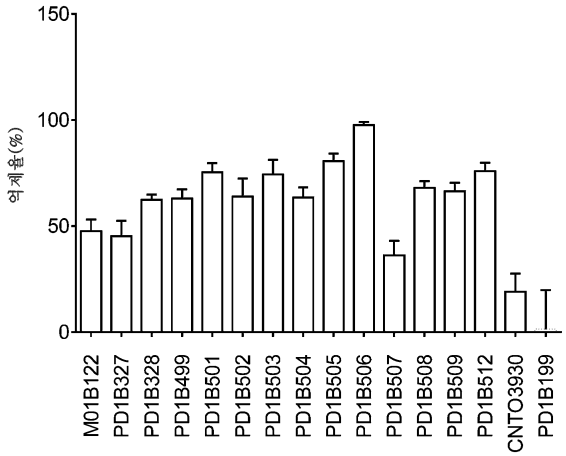
심사관 : 허명숙

(54) 발명의 명칭 **PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 및 사용 방법**

(57) 요 약

PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 상기 항체 또는 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 상술한 것들의 제조 및 사용 방법은 염증성 질환 또는 면역질환의 치료에 유용하다.

대 표 도 - 도1a



(52) CPC특허분류
A61K 2039/505 (2013.01)
C07K 2317/24 (2013.01)
C07K 2317/33 (2013.01)
C07K 2317/73 (2013.01)
C07K 2317/732 (2013.01)
C07K 2317/75 (2013.01)
C07K 2317/76 (2013.01)
C07K 2317/92 (2013.01)
(72) 발명자
더피 카렌
미국 19477 펜실베니아주 스프링 하우스 매킨 로드 1400
가드너 데브라
미국 19477 펜실베니아주 스프링 하우스 매킨 로드 1400
구오 양시아
미국 18940 펜실베니아주 뉴타운 힐크로프트 웨이 41
하멜 다몬
미국 92111 캘리포니아주 샌디에고 마운트 애비 애비뉴 3573
히치콕 샤논
미국 19477 펜실베이니아주 맥킨 로드 1400 맥킨 로드 1400
라콤브 앤
미국 92121 캘리포니아주 샌디에이고 메리필드 로우 3210
루오 진쿠앙
미국 19477 펜실베니아주 스프링 하우스 매킨 로드 1400
말라비야 라비
미국 19477 펜실베니아주 스프링 하우스 매킨 로드 1400
오를로프스키 예브게니아
미국 19477 펜실베니아주 스프링 하우스 매킨 로드 1400
소루쉬 페즈만
미국 92121 캘리포니아주 샌디에이고 메리필드 로우 3210
스위키 멜리사
미국 19477 펜실베니아주 스프링 하우스 매킨 로드 1400
윌킨슨 딥티
미국 92121 캘리포니아주 샌디에이고 메리필드 로우 3210

(56) 선행기술조사문헌
US08748356 B2
US20170088618 A1
Protein Engineering Design & Selection. 2013. Vol.26, No.10, pp.589-598.
Blood. 2015. Vol.126, No.23, SCI-8.
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(30) 우선권주장
62/648,114 2018년03월26일 미국(US)
62/673,185 2018년05월18일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

각각 서열 번호 2, 3, 4, 5, 6 및 7의 중쇄 상보성 결정 영역 1(HCDR1), HCDR2, HCDR3, 경쇄 상보성 결정 영역 1(LCDR1), LCDR2 및 LCDR3를 포함하는, PD-1에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 2

제1항에 있어서,

a) IGHV7-4-1*1로부터 유래되는 중쇄 가변 영역(VH) 프레임워크;

b) IGKV3D-20*1로부터 유래되는 경쇄 가변 영역(VL) 프레임워크; 또는

c) IGHV7-4-1*1로부터 유래되는 VH 프레임워크 및 IGKV3D-20*1로부터 유래되는 VL 프레임워크를 포함하는

항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 3

제1항에 있어서,

a) 서열 번호 10의 중쇄 가변 영역(VH);

b) 서열 번호 16의 경쇄 가변 영역(VL); 또는

c) 각각 서열 번호 10 및 16의 VH 및 VL을 포함하는

항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 4

제1항에 있어서, PD-1의 작용제이거나, PD-1 발현 세포의 항체 의존성 세포독성(ADCC)을 매개하거나, 둘 모두인 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 5

제4항에 있어서, PD-1 발현 세포가 활성화 기억 T 세포, T 여포 헬퍼 세포(T_{FH}) 또는 T 말초 헬퍼 세포(T_{PH}), 또는 이들의 임의의 조합인 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 6

제1항에 있어서, IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 아이소타입(isotype)인 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편이, 항체 Fc에 Fc 수용체 (FcR)에의 결합을 조절하는 하나 이상의 돌연변이를 포함하고,

여기서 하나 이상의 돌연변이가

a) S267E 돌연변이;

b) S267D 돌연변이;

c) S267E/I332E 돌연변이;

d) S267E/L328F 돌연변이;

e) G236D/S267E 돌연변이;

f) P238D 돌연변이; 또는

g) P238D/E233D/G237D/H268D/P271G/A330R 돌연변이이고,

여기서 아미노산 넘버링은 EU 인덱스를 참조하는 것인,

항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 8

제1항에 있어서,

a) 서열 번호 22의 중쇄 (HC);

b) 서열 번호 28의 경쇄 (LC); 또는

c) 서열 번호 22의 HC 및 서열 번호 28의 LC를 포함하는

항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 9

제1항에 있어서, 푸코스 함량이 1% 내지 15%인 바이안테나리(biantennary) 글리칸 구조를 갖는 항체 또는 이의 항원 결합 단편.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 인코딩하는 핵산 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드.

청구항 11

제10항의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터.

청구항 12

제11항의 벡터를 포함하는 숙주 세포.

청구항 13

제12항에 있어서, 진핵세포, 원핵세포, CHO 세포, HEK293 세포 또는 하이브리도마인 숙주 세포.

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 서열 목록

[0002] 본 출원은 ASCII 서식으로 전자적으로 제출된 서열 목록을 포함하며, 이는 본 명세서에 전체적으로 참고로 포함된다. 2018년 5월 30일자로 작성된 상기 ASCII 사본은 파일명이 JBI5131WOPCT_ST25.txt이며, 크기가 220 킬로바이트이다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 PD-1과 특이적으로 결합하는 항체, 항체 또는 항원 결합 단편을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 및 이들의 제조 및 사용 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] PD-1(프로그램사-1(Programmed Death-1); *PDCD1*)은 CD28/CTLA-4 패밀리에 속하는 억제성 수용체이다. PD-1은

단일 세포외 도메인, 및 면역 수용체 티로신 기반 억제 모티프(ITIM) 및 면역 수용체 티로신 기반 스위치 모티프(ITSM)를 둘 다 포함하는 세포질 도메인을 포함하는 1형 막관통 당단백질이다. PD-1은 활성화 T 세포, B 세포, NK 세포 및 흉선 세포 상에서, 그리고 여포 헬퍼 T 세포(T_{FH}) 및 말초 헬퍼 T 세포(T_{PH})를 포함하는 휴지기 기억 T 세포 상에서 발현된다. PD-1은 이의 리간드 PD-L1 또는 PD-L2에 의해 결합될 때, 다중 메커니즘을 통해 T 세포 기능을 억제한다(문헌[Pauken & Wherry (2015) *Trends in Immunology* 36(4): 265-276]). PD-1 결합은 T 세포 수용체(TCR)와의 공국소화(co-localization) 및 TCR 근위 신호전달 분자(proximal signaling molecule)의 탈인산화의 후속 유도, 세포 주기 진행 및 T 세포 증식의 저해를 유발하는 Ras/MEK/ERK 경로의 저해, BATF 전사 인자의 상향조절을 유발하는 PI3K/AKT 경로의 억제를 통한 T 세포 대사작용의 리프로그래밍(reprogramming) 및 세포 성장 및 생존의 저해, 및 조절 T 세포의 발생, 유지 및 기능의 조절을 통해 TCR 신호전달을 직접 저해한다. PD-1은 또한 T 세포 운동성을 증가시키고 T 세포와 표적 세포 사이의 상호작용의 지속을 제한함으로써, T 세포 활성화의 정도를 감소시키는 것으로 제시되어 있다(문헌[Honda *et al.*, (2014)*Immunity* 40(2):235-47]).

[0006] PD-1 결핍 마우스에서의 연구는 이 경로가 중심 및 말초 관용 둘 다에 중요하다는 것을 보여주었다. C57Bl/6 백그라운드의 PD-1 결핍 마우스는 자가항체 생성, 사구체신염 및 관절염을 비롯한 자발적인 자가면역질환 증상을 유발할 수 있다(문헌[Nishimura et al., Immunity 1999]). 이러한 데이터는 PD-1이 면역 반응을 음성으로 조절한다는 것을 나타낸다.

[0007] PD-1 및 PD-L1에 대한 단일 클론 항체는 진행성 흑색종, 진행성 비소세포폐암 및 고전적 호지킨 림프종과 같은 암의 치료를 위해 승인된 요법이다. PD-L1은 많은 다양한 종류의 종양에서 상향조절되는 것으로 밝혀졌으며, 종양 침윤 $PD\text{-}1^{+}$ T 세포를 억제할 수 있다. 길항제 PD-1 또는 PD-L1 단일 클론 항체는 이러한 억제를 역전시켜, T 세포가 활성화되어 종양을 공격할 수 있게 한다. 따라서, 면역 체크포인트 차단은 항종양 면역 반응을 향상시키는 방법을 제공한다.

[0008] 생물학적 항염증 치료제가 이용가능하지만, 환자의 상당 부분이 여전히 치료에 적절하게 반응하지 않는 류머티스성 관절염과 같은 다양한 면역질환의 치료를 위해 염증을 효과적으로 억제할 수 있는 개선된 항염증제가 필요하다.

발명의 내용

[0009] 본 발명은 각각, 서열 번호 2, 165, 4, 166, 6 및 7의 중쇄 상보성 결정 영역 1(HCDR1), HCDR2, HCDR3, 경쇄 상보성 결정 영역 1(LCDR1), LCDR2 및 LCDR3를 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0010] 본 발명은 또한 각각, 서열 번호 2, 3, 4, 5, 6 및 7의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3; 서열 번호 8, 9 또는 10의 VH 및 서열 번호 14, 15 또는 16의 VL; 및/또는 서열 번호 20, 21 또는 22의 중쇄(HC) 및 서열 번호 26, 27 또는 28의 경쇄(LC)를 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0011] 본 발명은 또한 각각, 서열 번호 2, 145, 4, 5, 6 및 7의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3; 서열 번호 140의 VH 및 서열 번호 16의 VL; 및/또는 서열 번호 150의 HC 및 서열 번호 28의 LC를 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0012] 본 발명은 또한 각각, 서열 번호 2, 146, 4, 5, 6 및 7의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3; 서열 번호 141의 VH 및 서열 번호 16의 VL; 및/또는 서열 번호 151의 HC 및 서열 번호 28의 LC를 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0013] 본 발명은 또한 각각, 서열 번호 2, 147, 4, 5, 6 및 7의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3; 서열 번호 142의 VH 및 서열 번호 16의 VL; 및/또는 서열 번호 152의 HC 및 서열 번호 28의 LC를 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0014] 본 발명은 또한 각각, 서열 번호 2, 3, 4, 148, 6 및 7의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3; 서열 번호 10의 VH 및 서열 번호 143의 VL; 및/또는 서열 번호 22의 HC 및 서열 번호 153의 LC를 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0015] 본 발명은 또한 각각, 서열 번호 2, 3, 4, 149, 6 및 7의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3; 서열

번호 10의 VH 및 서열 번호 144의 VL; 및/또는 서열 번호 22의 HC 및 서열 번호 154의 LC를 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0016] 본 발명은 또한 각각, 서열 번호 2, 145, 4, 148, 6 및 7의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3; 서열 번호 140의 VH 및 서열 번호 143의 VL; 및/또는 서열 번호 150의 HC 및 서열 번호 153의 LC를 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0017] 본 발명은 또한 각각, 서열 번호 2, 146, 4, 148, 6 및 7의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3; 서열 번호 141의 VH 및 서열 번호 143의 VL; 및/또는 서열 번호 151의 HC 및 서열 번호 153의 LC를 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0018] 본 발명은 또한 각각, 서열 번호 2, 147, 4, 148, 6 및 7의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3; 서열 번호 142의 VH 및 서열 번호 143의 VL; 및/또는 서열 번호 152의 HC 및 서열 번호 153의 LC를 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0019] 본 발명은 또한 각각, 서열 번호 2, 145, 4, 149, 6 및 7의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3; 서열 번호 140의 VH 및 서열 번호 144의 VL; 및/또는 서열 번호 150의 HC 및 서열 번호 154의 LC를 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0020] 본 발명은 또한 각각, 서열 번호 2, 146, 4, 149, 6 및 7의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3; 서열 번호 141의 VH 및 서열 번호 144의 VL; 및/또는 서열 번호 151의 HC 및 서열 번호 154의 LC를 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0021] 본 발명은 또한 각각, 서열 번호 2, 147, 4, 149, 6 및 7의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3; 서열 번호 142의 VH 및 서열 번호 144의 VL; 및/또는 서열 번호 152의 HC 및 서열 번호 154의 LC를 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0022] 본 발명은 또한 각각, 서열 번호 32, 124, 40, 41, 42 및 43의 중쇄 상보성 결정 영역 1(HCDR1), HCDR2, HCDR3, 경쇄 상보성 결정 영역 1(LCDR1), LCDR2 및 LCDR3를 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0023] 본 발명은 또한 각각, 서열 번호 32, 33, 40, 41, 42 및 43의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3; 서열 번호 44 또는 45의 VH 및 서열 번호 60, 61 또는 62의 VL; 및/또는 서열 번호 66 또는 67의 HC 및 서열 번호 82, 83 또는 84의 LC를 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0024] 본 발명은 또한 각각, 서열 번호 32, 34, 40, 41, 42 및 43의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3; 서열 번호 46의 VH 및 서열 번호 61의 VL; 및/또는 서열 번호 68의 HC 및 서열 번호 83의 LC를 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0025] 본 발명은 또한 각각, 서열 번호 32, 35, 40, 41, 42 및 43의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3; 서열 번호 47의 VH 및 서열 번호 61의 VL; 및/또는 서열 번호 69의 HC 및 서열 번호 83의 LC를 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0026] 본 발명은 또한 각각, 서열 번호 32, 36, 40, 41, 42 및 43의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3; 서열 번호 48의 VH 및 서열 번호 61의 VL; 및/또는 서열 번호 70의 HC 및 서열 번호 83의 LC를 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0027] 본 발명은 또한 각각, 서열 번호 32, 37, 40, 41, 42 및 43의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3; 서열 번호 49의 VH 및 서열 번호 61의 VL; 및/또는 서열 번호 71의 HC 및 서열 번호 83의 LC를 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0028] 본 발명은 또한 각각, 서열 번호 32, 38, 40, 41, 42 및 43의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3; 서열 번호 50의 VH 및 서열 번호 61의 VL; 및/또는 서열 번호 72의 HC 및 서열 번호 83의 LC를 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0029] 본 발명은 또한 각각, 서열 번호 32, 39, 40, 41, 42 및 43의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3; 서열 번호 51의 VH 및 서열 번호 61의 VL; 및/또는 서열 번호 73의 HC 및 서열 번호 83의 LC를 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0030] 본 발명은 또한 각각, 서열 번호 88, 89, 90, 91, 92 및 93의 중쇄 상보성 결정 영역 1(HCDR1), HCDR2, HCDR3, 경쇄 상보성 결정 영역 1(LCDR1), LCDR2 및 LCDR3를 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0031] 본 발명은 또한 본 발명의 항체와 PD-1에의 결합을 경쟁하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0032] 본 발명은 또한 본 발명의 항체와 동일한 PD-1 에피토프에 결합하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0033] 본 발명은 또한 항체 VH 및 항체 VL 또는 항체 HC 및 항체 LC가 본 명세서에 언급된 특정 폴리뉴클레오티드에 의해 인코딩되는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0034] 본 발명은 또한 본 발명의 항체를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드를 제공한다.

[0035] 본 발명은 또한 본 발명의 하나 이상의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터를 제공한다.

[0036] 본 발명은 또한 본 발명의 벡터를 포함하는 숙주 세포를 제공한다.

[0037] 본 발명은 또한 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 발현되는 조건에서 본 발명의 숙주 세포를 배양하는 단계 및 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 단리하는 단계를 포함하는, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제조하는 방법을 제공한다.

[0038] 본 발명은 또한 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0039] 본 발명은 또한 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 키트를 제공한다.

[0040] 본 발명은 또한 본 발명의 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 대상에게 PD-1 발현 T 세포의 활성화를 억제하기에 충분한 시간 동안 투여하는 단계를 포함하는, 대상에서 PD-1 발현 T 세포의 활성화를 억제하는 방법을 제공한다.

[0041] 본 발명은 또한 본 발명의 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 치료적 유효량을 면역 반응의 하향조절을 필요로 하는 대상에게 면역 반응을 하향조절하기에 충분한 시간 동안 투여하는 단계를 포함하는, 면역 반응을 하향조절하는 방법을 제공한다.

[0042] 본 발명은 또한 본 발명의 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 치료적 유효량을 면역질환의 치료를 필요로 하는 대상에게 면역질환의 치료에 충분한 시간 동안 투여하는 단계를 포함하는, 면역질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0043] 본 발명은 또한 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 특이적으로 결합하는 항이디오타입(anti-idiotypic) 항체를 제공한다.

[0044] 본 발명은 또한 이종 분자에 접합된 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 면역접합체를 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0045] **도 1a**는 선택된 생성된 항체가 CMV 리콜 분석에서 50% 이상의 레벨로 T 세포 활성화를 억제하였음을 나타낸다. CNTO3930: 아이소타입 대조군. PD1B199: 길항 PD-1 mAb.

도 1b는 선택된 생성된 항체가 CMV 리콜 분석에서 50% 이상의 레벨로 T 세포 활성화를 억제하였음을 나타낸다. CNTO3930: 아이소타입 대조군. PD1B199: 길항 PD-1 mAb.

도 2a는 PD1B505 mAb 계통 VH 영역 PD1H93(서열 번호 8), PD1H384(서열 번호 9), PD1H405(서열 번호 10), PD1H585(서열 번호 140), PD1H586(서열 번호 141) 및 PD1H587(서열 번호 142)의 정렬을 나타낸다. CDR 영역은 밑줄이 그어져 있다. VH 쇄의 서열 번호는 도면에서 쇄 이름 뒤에 표시된다(예를 들어, PD1H93_8; _8은 서열 번호 8을 나타냄).

도 2b는 PD1B505 mAb 계통 VL 영역 PD1L30(서열 번호 14), PD1L468(서열 번호 15), PD1L469(서열 번호 16), PD1L651(서열 번호 143) 및 PD1L652(서열 번호 144)의 정렬을 나타낸다. CDR 영역은 밑줄이 그어져 있다. VL 쇄의 서열 번호는 도면에서 쇄 이름 뒤에 표시된다(예를 들어, PD1L30_14; _14은 서열 번호 14를 나타냄).

도 3a는 PD1B506 mAb 계통 VH 영역 PD1H90(서열 번호 44), PD1H388(서열 번호 45), PD1H399(서열 번호 46), PD1H400(서열 번호 47), PD1H401(서열 번호 48), PD1H402(서열 번호 49), PD1H403(서열 번호 50) 및 PD1H404(서열 번호 51)의 정렬을 나타낸다. CDR 영역은 밑줄이 그어져 있다.

도 3b는 PD1B506 mAb 계통 VL 영역 PD1L28(서열 번호 60), PD1L470(서열 번호 61) 및 PD1L471(서열 번호 62)의 정렬을 나타낸다. CDR 영역은 밑줄이 그어져 있다.

도 4a는 PD1B512 mAb 계통 VH 영역 PD1H81(서열 번호 94) 및 PD1H389(서열 번호 95)의 정렬을 나타낸다. CDR 영역은 밑줄이 그어져 있다.

도 4b는 PD1B512 mAb 계통 VL 영역 PD1L43(서열 번호 98), PD1L472(서열 번호 99) 및 PD1L473(서열 번호 100)의 정렬을 나타낸다. CDR 영역은 밑줄이 그어져 있다.

도 5a는 PD1B505 및 PD1B506가 항원 특이적 T 세포의 활성화를 억제하였음을 나타낸다. 본 도면은 CMV 리콜 분석에서 T 세포 증식의 평균 억제율(%) 및 STDEV를 나타낸다. IgG1: 아이소타입 대조군.

도 5b는 PD1B743, PD1B750 및 PD1B756가 항원 특이적 T 세포의 활성화를 억제하였음을 나타낸다. 본 도면은 CMV 리콜 분석에서 T 세포 증식의 평균 억제율(%) 및 STDEV를 나타낸다. IgG1: 아이소타입 대조군.

도 5c는 PD1B878 및 PD1B849이 CMV 특이적 리콜 분석에서 항원 특이적 T 세포의 활성화를 억제하였음을 나타낸다. 본 도면은 CMV 리콜 분석에서 T 세포 증식의 평균 억제율(%) 및 STDEV를 나타낸다. IgG1: 아이소타입 대조군.

도 6a는 PD1B743 및 PD1B756가 PD-1에의 PD-L1 결합을 차단하지 않은 반면에, PD1B750가 클러스터링에 대한 판독값으로서 퍼센트(%) 이중 양성 사례를 사용하여 표시된 항체의 존재 또는 부재 하에 PD-1 및 PD-L1 발현 세포의 클러스터링 정도를 평가하는 분석에서 상호작용을 차단하였음을 나타낸다. 양성 대조군 mAb는 PD-L1/PD-1 상호작용을 차단하였다.

도 6b는 PD1B743 및 PD1B756가 PD-1에의 PD-L2 결합을 차단하지 않은 반면에, PD1B750가 클러스터링에 대한 판독값으로서 퍼센트(%) 이중 양성 사례를 사용하여 표시된 항체의 존재 또는 부재 하에 PD-1 및 PD-L2 발현 세포의 클러스터링 정도를 평가하는 분석에서 상호작용을 차단하였음을 나타낸다. 양성 대조군 mAb는 PD-L2/PD-1 상호작용을 차단하였다.

도 7은 생성된 PD-1 항체의 5개의 별개의 에피토프 빈(epitope bin)의 개략도를 나타낸다. 빈5 mAb는 PD-L1/PD-1 상호작용을 차단한 반면에, 빈 1 내지 4 내의 mAb는 차단하지 않았다.

도 8a는 PD-1 발현이 TT로 자극된 T 세포와 비교하여, CMV로 자극된 $CD4^+$ $CD45RO^+$ 또는 $CD8^+$ $CD45RO^+$ 기억 T 세포에서 더 높았음을 나타낸다(삽입, 기하평균 형광강도). PD-1 항체: 실선; 아이소타입 대조군: 파선.

도 8b는 PD1B878 및 PD1B849이 CMV 특이적 리콜 분석에서 CMV 특이적 T 세포의 활성화를 억제하였음을 나타낸다. 본 도면은 상기 분석에서 T 세포 증식의 평균 억제율(%) 및 STDEV를 나타낸다.

도 9a는 PD1B849 및 PD1B878이 이펙터 세포로서 NK 세포의 존재 하에 활성화된 기억 T 세포의 ADCC를 유도하였음을 나타낸다. 저 푸코스(LF) 버전의 항체(PD1B849-LF 및 PD1B878-LF)는 향상된 ADCC 활성을 보여주었다.

도 9b는 PD1B849 및 PD1B878이 이펙터 세포로서 PBMC의 존재 하에 활성화된 기억 T 세포의 ADCC를 유도하였음을 나타낸다. 저 푸코스(LF) 버전의 항체(PD1B849-LF 및 PD1B878-LF)는 향상된 ADCC 활성을 보여주었다.

도 10a는 이펙터 세포로서 NK 세포의 존재 하에 저 레벨의 PD1을 발현하는 휴지기 기억 T 세포에서 PD1B849 및 PD1B878 매개 ADCC의 결핍을 나타낸다. 저 푸코스(LF) 버전의 항체(PD1B849-LF 및 PD1B878-LF)는 일부 ADCC를 매개하였다.

도 10b는 이펙터 세포로서 PBMC의 존재 하에 저 레벨의 PD1을 발현하는 휴지기 기억 T 세포에서 PD1B849 및 PD1B878 매개 ADCC의 결핍을 나타낸다. 저 푸코스(LF) 버전의 항체(PD1B849-LF 및 PD1B878-LF)는 일부 ADCC를 매개하였다.

도 11은 PD1B849 및 PD1B878이 토끼 보체를 사용하여 활성화 T 세포의 측정가능한 CDC를 매개하지 않았음을 나타낸다. OKT3: 마우스 항인간 CD3 항체 (양성 대조군); huIgG1: 아이소타입 대조군, muIgG2a: 아이소타입 대조군.

도 12는 PD1B878, PD1B1090 및 PD1B1094가 세포에서 PD1에의 PD-L1 결합을 차단하지 않았음을 나타낸다.

도 13a는 PD1B505-mIgG2a 및 PD1B506-mIgG2a가 이식편대숙주질환(GvHD)의 마우스 모델에서 질환 진행을 예방하였음을 나타낸다. 항체를 0, 4, 7, 11, 14 및 18일째에 10 mg/kg i.p.로 투여하여, 임상 스코어를 경시적으로 기록하였다.

도 13b는 PD1B505-mIgG2a 및 PD1B506-mIgG2a mAb(mIgG2a)가 GvHD의 마우스 모델의 체중 감소를 예방하였음을 나타낸다. 항체를 0, 4, 7, 11, 14 및 18일째에 10 mg/kg i.p.로 투여하였다.

도 14a는 PD1B849-mIgG2a 및 PD1B878-mIgG2a가 이식편대숙주질환(GvHD)의 마우스 모델에서 질환 진행을 예방하였음을 나타낸다. 항체를 0, 4, 7, 11, 14 및 18일째에 10 mg/kg i.p.로 투여하여, 임상 스코어를 경시적으로 기록하였다.

도 14b는 PD1B849-mIgG2a 및 PD1B878-mIgG2a가 GvHD의 마우스 모델의 체중 감소를 예방하였음을 나타낸다. 항체를 0, 4, 7, 11, 14 및 18일째에 10 mg/kg i.p.로 투여하였다.

도 15는 PD1B849-mIgG2a 및 PD1B878-mIgG2a가 GvHD의 마우스 모델에서 비장의 조절 T 세포(Treg)의 빈도를 증가시켰음을 나타낸다.

도 16은 선택된 항 PD1 항체가 T_{FH}/T_{PH} 집단을 제거시키는 것을 나타낸다. LF: 저 푸코스.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0046] 본 명세서에 인용된, 특허 및 특허 출원을 포함하지만 이에 한정되지 않는 모든 간행물은 마치 완전히 기재된 것처럼 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0047] 본 명세서에서 사용되는 용어는 단지 실시 형태를 설명하기 위한 것이며, 한정하려는 것이 아님을 이해해야 한다. 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술 용어 및 과학 용어는 당업자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0048] 본 명세서에 기재된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 재료가 본 발명의 시험을 실시하는 데 사용될 수 있지만, 예시적인 재료 및 방법이 본 명세서에 기재되어 있다. 본 발명을 설명하고 청구함에 있어서, 하기 용어가 사용될 것이다.

[0049] 본 명세서 및 청구범위에서 사용되는 바와 같이, 단수형("a", "an" 및 "the")은 문맥 상 달리 명확하게 지시하지 않으면, 복수의 지시 대상을 포함한다.

[0050] 문맥상 달리 명확하게 요구되지 않는 한, 상세한 설명 및 청구범위 전반에 걸쳐서 "포함하다", "포함하는" 등의 단어는 배타적이거나 완전한 의미와는 대조적으로, 포괄적인 의미; 즉, "~을(를) 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다"라는 의미로 해석되어야 한다.

[0051] "특이적으로 결합하다", "특이적 결합" 또는 "결합하다"는 항체가 항원 또는 항원 내의 에피토프에 대해 다른 항원 또는 에피토프들에 대한 친화성보다 더 큰 친화성으로 결합하는 것을 지칭한다. 전형적으로, 항체는 약 $1x10^{-7}$ M 이하, 예를 들어 약 $1x10^{-8}$ M 이하, 약 $1x10^{-9}$ M 이하, 약 $1x10^{-10}$ M 이하, 약 $1x10^{-11}$ M 이하 또는 약 $1x10^{-12}$ M 이하의 평형 해리 상수(K_D)로 항원 또는 항원 내의 에피토프에 결합하며, 이때 전형적으로 K_D는 비특이적 항원(예를 들어, BSA, 카세인)에 결합하기 위한 이의 K_D보다 적어도 100배 더 적다. K_D는 표준 절차를 사용하여 측정될 수 있다. 그러나, 항원 또는 항원 내의 에피토프에 특이적으로 결합하는 항체는 다른 관련 항원들, 예를 들어 다른 종(상동체), 예컨대 인간 또는 원숭이, 예를 들어 마카카 파시쿨라리스(*Macaca fascicularis*)(사이노몰거스(cynomolgus), 사이노(cyno)), 판 트로글로디테스(*Pan troglodytes*)(침팬지, 침프(chimp)) 또는 칼리트릭스 자쿠스(*Callithrix jacchus*)(코먼 마모셋(common marmoset), 마모셋)로부터의 동일한 항원과 교차 반응성이 있다. 단일특이성 항체는 하나의 항원 또는 하나의 에피토프에 특이적으로 결합하지만, 이중특이성 항체는 2개의 별개의 항원 또는 2개의 별개의 에피토프에 특이적으로 결합한다.

[0052] "작용제"또는 "작용제의"는 PD-1에 결합 시에 PD-1 리간드 PD-L1에 의해 유도된 하나 이상의 생물학적 활성을 유도하는 항체를 지칭한다. 하나 이상의 생물학적 활성이 작용제의 부재 하에(예를 들어, 음성 대조군) 유도되는 것보다 적어도 약 20%, 30%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100% 더 크게 유도되는 경우, 또는 그 유도가 작용제의 부재 하의 유도와 비교하여 통계적으로 유의한 경우, 그 항체는

작용제이다. PD-1에 PD-L1 결합에 의해 유도되는 전형적인 생물학적 활성은 항원 특이적 $CD4^+$ 및/또는 $CD8^+$ T 세포의 억제이며, 이는 면역 반응의 억제를 가져온다.

[0053] PD-1은 인간 프로그램 세포사 단백질 1(programmed cell death protein 1: PD-1)을 지칭한다. PD-1은 CD279 또는 PDCD1으로도 알려져 있다. 성숙 인간 PD-1(신호 서열이 없음)의 아미노산 서열은 **서열 번호 131**에 나타나 있다. 세포외 도메인은 서열 번호 1의 잔기 1 내지 150에 걸쳐 이어져 있으며, 막관통 도메인은 잔기 151 내지 171에 걸쳐 이어져 있고, 세포질 도메인은 잔기 172 내지 268에 걸쳐 이어져 있다. 본 명세서 전체에 걸쳐, "인간 PD-1의 세포외 도메인" 또는 "huPD1-ECD"는 서열 번호 1의 잔기 1 내지 150의 아미노산 서열을 갖는 단백질을 지칭한다.

[0054] "항체"는 광의를 의미하며, 카파(κ) 및 람다(λ) 경쇄를 비롯하여, 임의의 클래스 IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM, 또는 서브클래스 IgA_1, IgA_2, IgG_1, IgG_2, IgG_3 및 IgG_4에 속하는 면역 글로불린 분자를 포함한다. 항체는 단일클론 항체, 전장 항체, 항원 결합 단편, 이중특이성 또는 다중특이성 항체, 이량체성, 사량체성 또는 다량체성 항체, 단일쇄 항체, 도메인 항체, 및 필요한 특이성의 항원 결합 단편을 포함하는 면역글로불린 분자의 임의의 다른 변형된 구성을 포함한다. "전장 항체"는 다이설파이드 결합에 의해 상호연결된 2개의 중쇄(HC) 및 2개의 경쇄(LC)뿐만 아니라 이의 다량체(예를 들어, IgM)로 이루어진다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역(VH) 및 중쇄 불변 영역(도메인 CH1, 힌지, CH2, 및 CH3로 구성됨)으로 구성된다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역(VL) 및 경쇄 불변 영역(CL)으로 구성된다. VH 및 VL은 프레임워크 영역(FR)이 사이에 들어간(interspersed), 상보성 결정 영역(CDR)으로 불리는 초가변(hypervariability) 영역으로 추가로 세분될 수 있다. 각각의 VH 및 VL은 3개의 CDR 및 4개의 FR 세그먼트로 구성되며, 아미노 말단부터 카르복시 말단까지 하기의 순서대로 배열된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 및 FR4.

[0055] "상보성 결정 영역(CDR)"은 항원에 결합하는 항체 영역이다. 3개의 CDR은 VH 내에 있고(HCDR1, HCDR2, HCDR3), 3개의 CDR은 VL 내에 있다(LCDR1, LCDR2, LCDR3). CDR은 다양한 개요설명(delineation), 예컨대 카밧(Kabat) (문헌[Wu et al. (1970) J Exp Med 132: 211-50]) (문헌[Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1991]), 초티아(Chothia) (문헌[Chothia et al. (1987) J Mol Biol 196: 901-17]), IMGT (문헌[Lefranc et al. (2003) Dev Comp Immunol 27: 55-77]) 및 AbM (문헌[Martin and Thornton J Bmol Biol 263: 800-15, 1996])을 이용하여 정의될 수 있다. 다양한 개요설명과 가변 영역 넘버링 사이의 관련성이 설명되어 있다(예를 들어, 문헌[Lefranc et al. (2003) Dev Comp Immunol 27: 55-77]; 문헌[Honegger and Pluckthun, J Mol Biol (2001) 309:657-70]; IMGT(International ImMunoGeneTics) 데이터베이스; 웹 리소스(Web resources), http://www_imgt_org 참조). UCL 비지니스(Business) PLC의 abYsis와 같은 이용가능한 프로그램을 사용하여 CDR을 상세하게 설명할 수 있다. 본 명세서에 사용되는 용어 "CDR", "HCDR1", "HCDR2", "HCDR3", "LCDR1", "LCDR2" 및 "LCDR3"는 본 명세서에서 달리 명시적으로 기재되어 있지 않는 한, 상기 기재된 카밧, 초티아, IMGT 또는 AbM 중 어느 하나의 방법에 의해 정의된 CDR을 포함한다.

[0056] "항원 결합 단편"은 항원에 결합하는 면역 글로불린 분자의 일부를 지칭한다. 항원 결합 단편은 합성, 효소적으로 수득가능하거나, 유전자 조작된 폴리펩티드일 수 있으며, VH, VL, VH 및 VL, Fab, F(ab')2, Fd 및 Fv 단편, 1개의 VH 도메인 또는 1개의 VL 도메인으로 이루어진 도메인 항체(dAb), 상어 가변 IgNAR 도메인, 낙타화(camelized) VH 도메인, 항체의 CDR을 모방하는 아미노산 잔기로 이루어진 최소 인식 단위, 예컨대 FR3-CDR3-FR4 부분, HCDR1, HCDR2 및/또는 HCDR3 및 LCDR1, LCDR2 및/또는 LCDR3를 포함한다. VH 및 VL 도메인은 합성 링커를 통해 결합되어 다양한 유형의 단일쇄 항체 설계를 형성할 수 있으며, 여기서 1가 항원 결합 부위, 예컨대 단일쇄 Fv(scFv) 또는 이중항체(diabody)를 형성하기 위해, VH/VL 도메인은 분자내에, 또는 VH 및 VL 도메인이 별도의 단일쇄 항체 작제물에 의해 발현되는 경우에는 분자간에 쌍을 이룰 수 있으며; 이는 예를 들어, 국제특허 출원 공개 제WO1998/44001호, 제WO1988/01649호, 제WO1994/13804호 및 제WO1992/01047호에 기재되어 있다.

[0057] "단일클론 항체"는 실질적으로 균질한 항체 분자 집단으로부터 얻어진 항체를 말하는데, 즉, 집단을 구성하는 개별 항체는 항체 중쇄로부터 C 말단 라이신의 제거와 같은 가능성 있는 잘 알려진 변경, 또는 아미노산 이성질화 또는 탈아미드화, 메티오닌 산화 또는 아스파라긴 또는 글루타민 탈아미드화와 같은 번역 후 변형을 제외하고는 동일하다. 단일클론 항체는 전형적으로 1개의 항원 에피토프와 결합한다. 이중특이성 단일클론 항체는 2개의 별개의 항원 에피토프와 결합한다. 단일클론 항체는 항체 집단 내에 이종 글리코실화를 가질 수 있다. 단일클론 항체는 단일특이성 또는 다중특이성, 예컨대 이중특이성 1가, 2가 또는 다가일 수 있다.

[0058] "단리된"은 분자가 생성되는 시스템, 예컨대 재조합 세포의 다른 성분으로부터 실질적으로 분리되고/되거나 정제된 분자(예를 들어, 합성 폴리뉴클레오티드 또는 단백질, 예컨대 항체)의 균질 집단뿐만 아니라 적어도 하나의 정제 또는 단리 단계를 거친 단백질을 지칭한다. "단리된 항체"는 다른 세포 물질 및/또는 화학 물질이 실질적으로 없는 항체를 지칭하며, 더 높은 순도로, 예컨대 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 순도로 단리된 항체를 포함한다.

[0059] "항체"는 마우스, 래트, 토끼 또는 닭과 같은 면역 동물로부터 생성되거나, 본 명세서에 기재된 파지 또는 포유류 디스플레이 라이브러리로부터 동정된 항체를 비롯하여, 다양한 기술을 사용하여 생성된 항체를 포함한다.

[0060] "인간화 항체"는 하나 이상의 CDR이 비인간 종으로부터 유래되고, 적어도 하나의 프레임워크가 인간 면역글로불린 서열로부터 유래되는 항체를 지칭한다. 인간화 항체는 프레임워크 내에 치환을 포함할 수 있으므로, 프레임워크는 발현된 인간 면역글로불린 또는 인간 면역글로불린 생식세포계열 유전자 서열의 정확한 카피가 아닐 수 있다.

[0061] "인간 항체"는 인간 대상에게 투여될 때 최소 면역 반응을 갖도록 최적화된 항체를 지칭한다. 인간 항체의 가변 영역은 인간 생식세포계열 면역글로불린 서열로부터 유래된다. 상기 항체가 불변 영역 또는 불변 영역의 일부를 포함하는 경우, 불변 영역은 또한 인간 생식세포계열 면역글로불린 서열로부터 유래된다.

[0062] 인간 항체는 항체의 가변 영역이 인간 생식세포계열 면역글로불린 유전자를 사용하는 시스템으로부터 얻어지는 경우, 인간 생식세포계열 면역글로불린 서열"로부터 유래되는" 중쇄 또는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 이러한 예시적인 시스템은 파지 또는 포유류 세포 상에 디스플레이된 인간 면역글로불린 유전자 라이브러리, 및 인간 면역글로불린 유전자좌를 보유하는 트랜스제닉 비인간 동물, 예컨대 마우스, 래트 또는 닭이다. "인간 항체"는 전형적으로 항체 및 인간 면역글로불린 유전자좌를 얻는데 사용되는 시스템 간의 차이, 자연발생 체세포 돌연변이의 도입, 프레임워크 또는 CDR로의 치환의 의도적인 도입으로 인해 인간에서 발현된 면역글로불린과 비교하여 아미노산 차이를 포함한다. "인간 항체"는 전형적으로 아미노산 서열이 인간 생식세포계열 면역글로불린 서열에 의해 인코딩된 아미노산 서열과 약 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일하다. 경우에 따라서는, "인간 항체"는 예를 들어, 문헌[Knappik et al. (2000) J Mol Biol 296: 57-86]에 기재된 바와 같이 인간 프레임워크 서열 분석으로부터 유래되는 컨센서스 프레임워크 서열을 포함하거나, 예를 들어 문헌[Shi et al. (2010) J Mol Biol 397: 385-96] 및 국제 특허 출원 공개 제WO2009/085462호에 기재된 바와 같이 파지 상에 디스플레이된 인간 면역글로불린 유전자 라이브러리 내로 혼입된 합성 HCDR3를 포함할 수 있다. CDR이 비인간 종으로부터 유래되는 항체는 "인간 항체"의 정의에 포함되지 않는다.

[0063] "재조합"은 재조합 수단에 의해 제조되거나, 발현되거나, 생성되거나, 단리된 항체 및 다른 단백질을 지칭한다.

[0064] "에피토프"는 항체가 특이적으로 결합하는 항원의 부분을 말한다. 에피토프는 통상 아미노산 또는 다당류 측쇄와 같은 모이어티(moiety)의 화학적으로 활성(예컨대, 극성, 비극성 또는 소수성)인 표면 그룹화(grouping)로 이루어지며, 특이적인 3차원 구조 특징뿐만 아니라 특이적인 전하 특징을 가질 수 있다. 에피토프는 입체구조 공간 단위(conformational spatial unit)를 형성하는 연속 및/또는 불연속 아미노산으로 이루어질 수 있다. 불연속 에피토프의 경우, 항원의 선형 서열의 상이한 부분으로부터의 아미노산이 단백질 분자의 접힘을 통해 3차원 공간에서 아주 근접하게 된다.

[0065] "다중특이성"은 2개 이상의 별개의 항원 또는 동일한 항원 내의 2개 이상의 별개의 에피토프와 특이적으로 결합하는 항체와 같은 단백질을 지칭한다. 다중특이성 단백질은 다른 관련 항원들, 예를 들어 다른 종(상동체), 예컨대 인간 또는 원숭이, 예를 들어 마카카 파시쿨라리스(사이노몰거스, 사이노), 판 트로글로디테스(침팬지, 침프) 또는 칼리트릭스 자쿠스(코먼 마모셋, 마모셋)로부터의 동일한 항원과 교차 반응성을 가질 수 있거나, 2개 이상의 별개의 항원 사이에 공유되는 에피토프와 결합할 수 있다.

[0066] "이중특이성"은 2개의 별개의 항원 또는 동일한 항원 내의 2개의 별개의 에피토프와 특이적으로 결합하는 항체와 같은 단백질을 지칭한다. 이중특이성 단백질은 다른 관련 항원들, 예를 들어 다른 종(상동체), 예컨대 인간 또는 원숭이, 예를 들어 마카카 파시쿨라리스(사이노몰거스, 사이노), 판 트로글로디테스(침팬지, 침프) 또는 칼리트릭스 자쿠스(코먼 마모셋, 마모셋)로부터의 동일한 항원에 대한 교차 반응성을 가질 수 있거나, 2개 이상의 별개의 항원 사이에 공유되는 에피토프와 결합할 수 있다.

[0067] "와 병용하여"는 약물들 또는 치료제들이 대상, 예컨대 인간에게 혼합물 상태로 함께 투여되거나, 단제(single agent)로서 동시에 투여되거나, 또는 단제로서 임의의 순서로 순차적으로 투여됨을 의미한다.

[0068] 용어 "치료하다" 또는 "치료"는 치료적 치료 및 예방학적 또는 예방적 조치 둘 모두를 지칭하며, 여기서 목적은 원치 않는 생리적 변화 또는 장애를 예방 또는 둔화(감퇴)시키는 것이다. 유익하거나 원하는 임상 결과는, 검출 가능하든 검출 불가능하든 어느 것이든 간에, 증상의 경감, 질병 정도의 저하, 안정화된(즉, 악화되지 않는) 질병 상태, 질병 진행의 지연 또는 감속, 질병 상태의 개선 또는 완화, 및 관해(부분 또는 전체 어느 것이든)를 포함한다. "치료"는 또한 대상이 치료를 받지 않고 있을 경우에 예상되는 생존과 비교할 때 연장되는 생존을 의미할 수 있다. 치료가 필요한 사람은 이미 병태 또는 장애를 가진 사람뿐만 아니라 병태 또는 장애를 갖기 쉬운 사람, 또는 병태 또는 장애가 예방되어야 하는 사람을 포함한다.

[0069] "치료적 유효량"은 필요한 투여량에서 그리고 필요한 시간 동안 원하는 치료 결과를 달성하는 데 유효한 양을 지칭한다. 치료적 유효량은 개체의 질병 상태, 연령, 성별, 및 체중, 그리고 치료제 또는 치료제들의 배합제가 개체에서 원하는 반응을 유도하는 능력과 같은 인자들에 따라 변동될 수 있다. 효과적인 치료제 또는 치료제의 배합제의 예시적인 지표는 예를 들어, 환자의 개선된 웰빙을 포함한다.

[0070] "면역 반응"은 T 세포 매개 및/또는 B 세포 매개 면역 반응을 포함한다. 예시적인 면역 반응은 T 세포 반응, 예를 들어 사이토카인 생성 및 세포 독성을 포함한다. 또한, 용어 "면역 반응"은 T 세포 활성화, 예를 들어 항체 생산(체액성 반응) 및 사이토카인 반응성 세포, 예를 들어 대식세포의 활성화에 의해 간접적으로 영향을 받는 면역 반응을 포함한다.

[0071] "하향조절하다" 또는 "하향조절하는"은 치료제 또는 화합물의 부재 시의 대상에서의 반응 레벨 및/또는 그 외에는 동일하지만 미치료 대상에서의 반응 레벨과 비교하여, 대상에서의 검출 가능한 면역반응 레벨의 저하를 말한다.

[0072] "면역질환"은 자가면역질환, 염증성 질환 및 알레르기를 비롯한 면역계의 활성에 의해 발생되는 임의의 질환, 장애 또는 질환 증상을 지칭한다.

[0073] "대상"은 임의의 인간 또는 비인간 동물을 포함한다. "비인간 동물"은 모든 척추동물, 예를 들어 포유동물 및 비포유동물, 예컨대 비인간 영장류, 양, 개, 고양이, 말, 소, 닭, 양서류, 파충류 등을 포함한다. 용어 "대상" 또는 "환자"는 본 명세서에서 호환적으로 사용된다.

[0074] "벡터"는 생물계 내에서 복제될 수 있거나, 이러한 생물계들 사이에서 이동될 수 있는 폴리뉴클레오티드를 의미한다. 벡터 폴리뉴클레오티드는 전형적으로 생물계에서 이들 폴리뉴클레오티드의 복제 또는 유지를 용이하게 하는 기능을 하는 복제 기점, 폴리아데닐화 신호 또는 선택 마커와 같은 요소들을 포함한다. 그러한 생물계의 예에는 벡터를 복제할 수 있는 생물학적 요소들을 이용하는 세포계, 바이러스계, 동물계, 식물계 및 재구성된 생물계가 포함될 수 있다. 벡터를 포함하는 폴리뉴클레오티드는 DNA 또는 RNA 분자 또는 이들의 혼성체일 수 있다.

[0075] "발현 벡터"는 발현 벡터 내에 존재하는 폴리뉴클레오티드 서열에 의해 인코딩되는 폴리펩티드의 번역을 유도하기 위하여 생물계 또는 재구성된 생물계에서 이용될 수 있는 벡터를 의미한다.

[0076] "폴리뉴클레오티드"는 당과 포스페이트로 이루어진 주쇄 또는 다른 동등한 공유결합 화학적 구조에 의해 공유결합된 뉴클레오티드의 쇄를 포함하는 합성 분자를 지칭한다. cDNA는 예시적인 합성 폴리뉴클레오티드이다.

[0077] "폴리펩티드" 또는 "단백질"은 폴리펩티드를 형성하도록 펩티드 결합에 의해 연결된 적어도 2개의 아미노산 잔기를 포함하는 분자를 의미한다. 50개 미만의 아미노산으로 된 작은 폴리펩티드는 "펩티드"로 지칭될 수 있다.

[0078] "약"은 당업자에 의해 결정된 바와 같은 특정 값이 허용 오차 범위 내에 있음을 의미하며, 이는 값을 측정하거나 결정하는 방법, 즉 측정 시스템의 한계에 부분적으로 좌우될 것이다. 특정 검정, 결과 또는 실시 형태와 관련하여 실시예에서 또는 명세서에서의 어딘가 다른 곳에서 달리 명시적으로 언급되지 않는 한, "약"은 당업계의 관행에 따른 1 표준 편차, 또는 최대 5%의 범위 어느 쪽이든 더 큰 값 이내에 있음을 의미한다.

[0079] "샘플"은 대상 내에 존재하는 체액, 세포 또는 조직뿐만 아니라, 대상으로부터 단리된 유사한 체액, 세포, 또는 조직의 집합을 지칭한다. 예시적인 샘플은 생체액, 예컨대 혈액, 혈청 및 장액, 혈장, 림프액, 소변, 타액, 낭포액, 눈물 방울, 대변, 가래, 분비 조직 및 기관의 점막 분비물, 질 분비물, 복수액, 흉강, 심낭, 복막강, 복강 및 다른 체강의 체액, 기관지 세척에 의해 수집된 세척액, 활액, 대상 또는 생물학적 공급원과 접촉된 용액, 예를 들어, 세포 또는 장기 순화 배지를 포함하는 세포 및 장기 배양 배지, 세척액 등, 조직 생검물, 세침 흡인물, 외과적으로 절제된 조직, 기관 배양물 또는 세포 배양물이다.

[0080] 표 1에 나타낸 바와 같은 통상적인 1문자 및 3문자 아미노산 코드가 본 명세서에 사용된다.

[0081] [표 1]

아미노산	3 문자 코드	1 문자 코드		아미노산	3 문자 코드	1 문자 코드
알라닌	Ala	A		류신	Leu	L
아르기닌	Arg	R		라이신	Lys	K
아스파라긴	Asn	N		메티오닌	Met	M
아스파르테이트	Asp	D		페닐알라닌	Phe	F
시스테인	Cys	C		프롤린	Pro	P
글루타메이트	Gln	E		세린	Ser	S
글루타민	Glu	Q		트레오닌	Thr	T
글라이신	Gly	G		트립토판	Trp	W
히스티딘	His	H		티로신	Tyr	Y
아이소류신	Ile	I		발린	Val	V

[0082]

[0083] **조성물**

[0084] PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 본 명세서에 제공된 항체를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드, 벡터, 숙주 세포, 및 항체의 제조 및 사용 방법이 본 명세서에 제공된다. 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 작용성 항체일 수 있다.

[0085] PD-1 길항제를 비롯한 면역 체크 포인트 억제제로 치료된 일부 암 환자는 관절염, 대장염 또는 건선의 증상과 같은 자가면역 관련 유해사상을 발생시킨다. 이러한 관찰을 설명하기 위한 한 가설은 이들 환자에서 자기반응성 T 세포가 PD-1을 통해 적극적으로 억제되고, PD-1 길항제의 존재 하에 "해방되었다(unleashed)"는 것이다. 그 다음에 이러한 가설을 뒤집어서, 자가면역질환이 있는 환자의 "이미 해방된" T 세포가 PD-1 라이게이션/작용성을 통해 억제될 수 있을 것으로 여기는 것이 타당하다.

[0086] PD-1 유전자 PDCD1의 SNP는 류머티스성 관절염, 루푸스 및 강직성 척추염을 비롯한 다양한 자가면역질환과 관련이 있는 것으로 밝혀졌다(문헌[Zamani et al., Cell Immunol 2016 310:27-41]에 요약됨). PD-1 SNP에 대한 기능은 아직 밝혀지지 않았지만, 이러한 관련성은 PD-1 활성의 감소가 T 세포 억제의 감소를 초래하여, 자가면역질환에 대한 감수성을 증가시킬 수도 있음을 나타낼 수 있다.

[0087] 자가면역질환에서 자기반응성 T 세포를 억제하기 위한 치료제가 필요하다. PD-1^{+} T 세포는 류머티스성 관절염 및 쇼그렌 증후군(Sjogren's Syndrome)을 비롯한 자가면역질환 환자의 조직에서 발견되었다(문헌[Wan et al., J Immunol 2006 177(12):8844-50]; 문헌[Kobayashi et al., J Rheumatol 2005 32(11):2156-63]). PD-1을 작동시킬 수있는 항체를 사용하여, T 세포 증식 및 사이토카인 방출을 억제하고, 조직 내 손상을 제한하고, 면역 항상성을 회복시킬 수 있을 것이다. PD-1 작용제 mAb는 휴지기가 아닌 활성화된 미감작(naïve) 및 기억 T 세포 및 B 세포를 표적으로 할 것이다. 이렇게 하여, 치료제는 병원체에 대한 면역기억반응을 손상시키지 않으면서, 자가면역질환 환자에서 자가항원에 대한 면역반응을 억제할 것이다. 고 레벨의 PD-1을 발현하는 2종류의 T 세포, T_{FH} 및 T_{PH}는 B 세포 반응 및 항체 생산을 촉진한다(문헌[Rao *et al., Nature* 2017; 542: 110-114]). 이들 세포의 빈도는 류머티스성 관절염, 전신성 홍반성 루푸스 및 쇼그렌 증후군을 비롯한 자가항체 생산에 의해 유발된 자가면역질환에서 증가된다(문헌[Rao *et al., Nature* 2017; 542: 110-114]; 문헌[He *et al., Immunity* 2013; 39: 770-781]; 문헌[Verstappen *et al., Arthr & Rheum 2017*; 69(9): 1850-1861]). 본 발명의 항체는 활성화 T 세포를 억제시키는 것 외에도, T_{FH} 및 T_{PH} 세포와 같은 높은 PD-1 발현을 나타내는 세포를 선택적으로 제거시킬 수 있다.

[0088] 본 발명은 PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0089] 본 발명은 또한 항체 PD1B505, PD1B742, PD1B743, PD1B878, PD1B506, PD1B750, PD1B751, PD1B845, PD1B846, PD1B847, PD1B848, PD1B849, PD1B850, PD1B512, PD1B756, PD1B757, PD1B1085, PD1B1086, PD1B1087, PD1B1088, PD1B1089, PD1B1090, PD1B1091, PD1B1092, PD1B1093, PD1B1094 또는 PD1B1095 중 어느 하나의 중쇄 상보성 결정 영역 1(HCDR1), HCDR2 및 HCDR3, 경쇄 상보성 결정 영역 1(LCDR1), LCDR2 및/또는 LCDR3를 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0090] 본 발명은 또한 항체 PD1B505, PD1B742, PD1B743, PD1B878, PD1B506, PD1B750, PD1B751, PD1B845, PD1B846,

PD1B847, PD1B848, PD1B849, PD1B850, PD1B512, PD1B756, PD1B757, PD1B1085, PD1B1086, PD1B1087, PD1B1088, PD1B1089, PD1B1090, PD1B1091, PD1B1092, PD1B1093, PD1B1094 또는 PD1B1095 중 어느 하나의 중쇄 가변 영역(VH) 프레임워크 및/또는 경쇄 가변 영역(VL) 프레임워크를 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0091] 본 발명은 또한 항체 PD1B505, PD1B742, PD1B743, PD1B878, PD1B506, PD1B750, PD1B751, PD1B845, PD1B846, PD1B847, PD1B848, PD1B849, PD1B850, PD1B512, PD1B756, PD1B757, PD1B1085, PD1B1086, PD1B1087, PD1B1088, PD1B1089, PD1B1090, PD1B1091, PD1B1092, PD1B1093, PD1B1094 또는 PD1B1095 중 어느 하나의 VH 및/또는 VL을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0092] 일부 실시 형태에서, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 작용성 항체이다.

[0093] 일부 실시 형태에서, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 PD-1 발현 세포의 ADCC를 매개한다.

[0094] 일부 실시 형태에서, PD-1 발현 세포는 활성화 기억 T 세포, T 여포 헬퍼 세포(T_{FH}) 또는 T 말초 헬퍼 세포(T_{PH}), 또는 이들의 임의의 조합이다. T_{FH} 세포는 살아있는,CD19-CD56-/CD4+CD45RO+/HLADR+/CXCR5+/ICOS+PD1+로서 동정될 수 있고; T_{PH} 세포는 살아있는, CD19-CD56-/CD4+CD45RO+/HLADR+/CXCR5-/ICOS+PD1+로서 동정될 수 있으며; T_{FH}/T_{PH} 세포의 복합체는 살아있는, CD19-CD56-/CD4+CD45RO+/HLADR+/ICOS+PD1+로 동정될 수 있다. 기억 T 세포는 $CD4^+$ $CD45RO^+$ 또는 $CD8^+$ $CD45RO^+$로 동정될 수 있다.

[0095] **PD1B505 계통 항체**

[0096] mAb PD1B505, PD1B742, PD1B743, PD1B878, PD1B1085, PD1B1086, PD1B1087, PD1B1088, PD1B1089, PD1B1090, PD1B1091, PD1B1092, PD1B1093, PD1B1094 또는 PD1B1095는 예시적인 PD1B505 mAb 계통의 항체이다. 이들 mAb는 일부 항체가 HCDR2에서의 1개의 아미노산 차이 및 LCDR1에서의 1개 또는 2개의 아미노산 차이를 갖는 것을 제외하고는, 동일한 CDR 영역을 갖는다. VH 영역 동일성은 82 내지 100%이고, VL 영역 동일성은 78 내지 100%이다. PD1B505 계통 mAb는 리간드 비차단(ligand non-blocking) 항체이다.

[0097] 상기 계통은 각각, 서열 번호 2, 165, 4, 166, 6 및 7의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3, 그리고 서열 번호 118의 VH 속 서열(genus sequence) 및 서열 번호 119의 VL 속 서열을 특징으로 한다.

[0098] **서열 번호 165** (HCDR2 속)

[0099] WINIETGXPT;

[0100] 여기서, X는 E, Y, H 또는 W이다.

[0101] **서열 번호 166** (LCDR1 속)

[0102] $TASSSX_1X_2SSYLH$;

[0103] 여기서,

[0104] X_1은 V 또는 F이고;

[0105] X_2는 S 또는 P이다.

[0106] 본 발명은 또한 각각, 서열 번호 2, 165, 4, 166, 6 및 7의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3를 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0107] 일부 실시 형태에서, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 3, 145, 146 또는 147의 HCDR2 및/또는 서열 번호 5, 148 또는 149의 LCDR1을 포함한다.

[0108] 일부 실시 형태에서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기 특성 중 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개를 갖는다:

[0109] PD-1에의 PD-L1 결합을 차단하지 않으며, 여기서 차단의 결여는 실시예 1에 기재된 바와 같이 PD-L1 발현 세포

및 PD-1 발현 세포의 클러스터링을 억제하는 항체의 능력의 결여에 의해 측정됨;

[0110] 약 $5x10^{-8}$ M 이하의 평형 해리 상수(K_D)로 PD-1과 결합하며, 여기서 K_D는 +25℃에서 프로테온(ProteOn) XPR36 시스템을 사용하여 측정됨;

[0111] 약 $3x10^{4}$ 1/Ms 이상의 결합 상수(ka)로 PD-1과 결합하며, 여기서 ka는 +25℃에서 프로테온 XPR36 시스템을 사용하여 측정됨;

[0112] 약 $3x10^{-3}$ 1/s 이하의 해리 상수(kd)로 PD-1과 결합하며, 여기서 kd는 +25℃에서 프로테온 XPR36 시스템을 사용하여 측정됨; 또는

[0113] 항원 특이적 T 세포의 증식을 억제하며; 여기서, 증식은 CMV-PBMC 분석으로 평가됨.

[0114] 일부 실시 형태에서, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 IGHV7-4-1*1(서열 번호 125)으로부터 유래되는 VH 프레임워크를 포함한다.

[0115] 일부 실시 형태에서, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 IGKV3D-20*1(서열 번호 126)으로부터 유래되는 VL 프레임워크를 포함한다.

[0116] 일부 실시 형태에서, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 IGHV7-4-1*1(서열 번호 125)으로부터 유래되는 VH 프레임워크 및 IGKV3D-20*1(서열 번호 126)으로부터 유래되는 VL 프레임워크를 포함한다.

[0117] **서열 번호 125** IGHV7-4-1*1

[0118] QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTSYAMNWVRQAPGQGLEWMGWINTNTGNPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAEDTAVYYCAR

[0119] **서열 번호 126** IGKV3D-20*1

[0120] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCGASQSVSSSYLAWYQQKPGLAPRLLIYDASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP

[0121] 본 발명은 또한 서열 번호 118의 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다. 서열 번호 118은 PD1B505 계통 mAb의 VH 속 서열이다.

[0122] 본 발명은 또한 서열 번호 119의 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다. 서열 번호 118은 PD1B505 계통 mAb의 VL 속 서열이다.

[0123] 본 발명은 또한 서열 번호 118의 VH 및 서열 번호 119의 VL을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다. CDR은 서열 번호 118 및 서열 번호 119에 볼드체로 표시되어 있다.

[0124] **서열 번호 118** (PD1B505 계통 VH 속)

[0125] X_1VQLX_2X_3SGX_4ELKKPGX_5X_6VKX_7SCKAS**GYTFTDYSMH**WVX_8QAPGX_9GLX_{10}WMG**WINIETGX**$_{11}$**PT**YA$X_{12}X_{13}$FX_{14}GRFX_{15}FSLX_{16}TSX_{17}STAYLQI$X_{18}X_{19}$LKX_{20}EDTAX_{21}YFCAR**DYYGTYFYAMDY**WGQGT$X_{22}X_{23}$TVSS; 여기서,

[0126] X_1은 D 또는 Q이고;

[0127] X_2는 Q 또는 V이며;

[0128] X_3는 E 또는 Q이고;

[0129] X_4는 P 또는 S이며;

[0130] X_5는 E 또는 A이고;

[0131] X_6는 T 또는 S이며;

[0132] X_7은 I 또는 V이고;

[0133] X_8은 K 또는 R이며;

[0134] X_9은 K 또는 Q이고;

[0135] X_{10}은 K 또는 E이며;

[0136] X_{11} 은 E, Y, H 또는 W이고;

[0137] X_{12}는 D 또는 Q이며;

[0138] X_{13}은 D 또는 G이고;

[0139] X_{14}은 K 또는 T이며;

[0140] X_{15}은 A 또는 V이고;

[0141] X_{16}은 E 또는 D이며;

[0142] X_{17}은 A 또는 V이고;

[0143] X_{18}은 N, C 또는 S이며;

[0144] X_{19}은 N 또는 S이고;

[0145] X_{20}은 N 또는 A이며;

[0146] X_{21}은 T 또는 V이고;

[0147] X_{22}는 T 또는 L이며;

[0148] X_{23}는 L 또는 V이다.

[0149] **서열 번호 119** (PD1B505 계통 VL 속)

[0150] X_1IVLTQSPAX_2X_3SX_4SX_5GERAX_6TX_7X_8C**TASSSX**$_9$**X**$_{10}$**SSYLH**WYQQKPGK$X_{11}X_{12}$PX_{13}LX_{14}IY**STSNLAS**GX_{15}PX_{16}RFSGSGSGT$X_{17}X_{18}X_{19}$LTIS$X_{20}X_{21}$EX$_{22}$EDFX_{23}AX_{24}YYC**H_QYHRSPL**TFGX_{25}GTKLEX_{26}K; 여기서,

[0151] X_1은 Q 또는 E이고;

[0152] X_2는 I 또는 T이며;

[0153] X_3는 M 또는 L이고;

[0154] X_4는 A 또는 L이며;

[0155] X_5는 L 또는 P이고;

[0156] X_6는 V 또는 A이며;

[0157] X_7은 M 또는 L이고;

[0158] X_8은 T 또는 S이며;

[0159] X_9은 V 또는 F이고;

[0160] X_{10}은 S 또는 P이며;

[0161] X_{11}은 S 또는 L이고;

[0162] X_{12}는 S 또는 A이며;

[0163] X_{13}은 K 또는 R이고;

[0164] X_{14}은 W 또는 L이며;

[0165] X_{15}은 V 또는 I이고;

[0166] X_{16}은 A 또는 D이며;

[0167] X_{17}은 S 또는 D이고;

[0168] X_{18}은 Y 또는 F이며;

[0169] X_{19}은 S 또는 T이고;

[0170] X_{20}은 S 또는 R이며;

[0171] X_{21}은 M 또는 L이고;

[0172] X_{22}는 A 또는 P이며;

[0173] X_{23}는 A 또는 F이고;

[0174] X_{24}는 T 또는 V이며;

[0175] X_{25}는 A 또는 Q이며;

[0176] X_{26}는 L 또는 I이다.

[0177] 일부 실시 형태에서, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 8, 9, 10, 140, 141 또는 142의 VH를 포함한다.

[0178] 일부 실시 형태에서, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 14, 15, 16, 143 또는 144의 VL을 포함한다.

[0179] 일부 실시 형태에서, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 8, 9, 10, 140, 141 또는 142의 VH 및 서열 번호 14, 15, 16, 143 또는 144의 VL을 포함한다.

[0180] 본 발명은 또한 각각, 서열 번호 2, 3, 4, 5, 6 및 7의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3를 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0181] 일부 실시 형태에서, 상기 항체는 서열 번호 8, 9 또는 10의 VH 및 서열 번호 14, 15 또는 16의 VL을 포함한다.

[0182] 일부 실시 형태에서, 상기 항체는 서열 번호 20, 21 또는 22의 중쇄(HC) 및 서열 번호 26, 27 또는 28의 경쇄(LC)를 포함한다.

[0183] 본 발명은 또한 각각, 서열 번호 2, 145, 4, 5, 6 및 7의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3를 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 상기 항체는 서열 번호 140의 VH 및 서열 번호 16의 VL을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 상기 항체는 서열 번호 150의 HC 및 서열 번호 28의 LC를 포함한다. 상기 항체는 또한 면역질환, 류머티스성 관절염, 루푸스, 전신성 홍반성 루푸스 또는 이식편대숙주질환의 치료와 같은 요법에서 사용하기 위해 제공된다.

[0184] 본 발명은 또한 각각, 서열 번호 2, 146, 4, 5, 6 및 7의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3를 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 상기 항체는 서열 번호 141의 VH 및 서열 번호 16의 VL을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 상기 항체는 서열 번호 151의 HC 및 서열 번호 28의 LC를 포함한다. 상기 항체는 또한 면역질환, 류머티스성 관절염, 루푸스, 전신성 홍반성 루푸스 또는 이식편대숙주질환의 치료와 같은 요법에서 사용하기 위해 제공된다.

[0185] 본 발명은 또한 각각, 서열 번호 2, 147, 4, 5, 6 및 7의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3를 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 상기 항체는 서열 번호 142의 VH 및 서열 번호 16의 VL을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 상기 항체는 서열 번

호 152의 HC 및 서열 번호 28의 LC를 포함한다. 상기 항체는 또한 면역질환, 류머티스성 관절염, 루푸스, 전신성 홍반성 루푸스 또는 이식편대숙주질환의 치료와 같은 요법에서 사용하기 위해 제공된다.

[0186] 본 발명은 또한 각각, 서열 번호 2, 3, 4, 148, 6 및 7의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3를 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 상기 항체는 서열 번호 10의 VH 및 서열 번호 143의 VL을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 상기 항체는 서열 번호 22의 HC 및 서열 번호 153의 LC를 포함한다. 상기 항체는 또한 면역질환, 류머티스성 관절염, 루푸스, 전신성 홍반성 루푸스 또는 이식편대숙주질환의 치료와 같은 요법에서 사용하기 위해 제공된다.

[0187] 본 발명은 또한 각각, 서열 번호 2, 3, 4, 149, 6 및 7의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3를 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 상기 항체는 서열 번호 10의 VH 및 서열 번호 144의 VL을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 상기 항체는 서열 번호 22의 HC 및 서열 번호 154의 LC를 포함한다. 상기 항체는 또한 면역질환, 류머티스성 관절염, 루푸스, 전신성 홍반성 루푸스 또는 이식편대숙주질환의 치료와 같은 요법에서 사용하기 위해 제공된다.

[0188] 본 발명은 또한 각각, 서열 번호 2, 145, 4, 148, 6 및 7의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3를 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 상기 항체는 서열 번호 140의 VH 및 서열 번호 143의 VL을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 상기 항체는 서열 번호 150의 HC 및 서열 번호 153의 LC를 포함한다. 상기 항체는 또한 면역질환, 류머티스성 관절염, 루푸스, 전신성 홍반성 루푸스 또는 이식편대숙주질환의 치료와 같은 요법에서 사용하기 위해 제공된다.

[0189] 본 발명은 또한 각각, 서열 번호 2, 146, 4, 148, 6 및 7의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3를 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 상기 항체는 서열 번호 141의 VH 및 서열 번호 143의 VL을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 상기 항체는 서열 번호 151의 HC 및 서열 번호 153의 LC를 포함한다. 상기 항체는 또한 면역질환, 류머티스성 관절염, 루푸스, 전신성 홍반성 루푸스 또는 이식편대숙주질환의 치료와 같은 요법에서 사용하기 위해 제공된다.

[0190] 본 발명은 또한 각각, 서열 번호 2, 147, 4, 148, 6 및 7의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3를 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 상기 항체는 서열 번호 142의 VH 및 서열 번호 143의 VL을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 상기 항체는 서열 번호 152의 HC 및 서열 번호 153의 LC를 포함한다. 상기 항체는 또한 면역질환, 류머티스성 관절염, 루푸스, 전신성 홍반성 루푸스 또는 이식편대숙주질환의 치료와 같은 요법에서 사용하기 위해 제공된다.

[0191] 본 발명은 또한 각각, 서열 번호 2, 145, 4, 149, 6 및 7의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3를 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 상기 항체는 서열 번호 140의 VH 및 서열 번호 144의 VL을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 상기 항체는 서열 번호 150의 HC 및 서열 번호 154의 LC를 포함한다. 상기 항체는 또한 면역질환, 류머티스성 관절염, 루푸스, 전신성 홍반성 루푸스 또는 이식편대숙주질환의 치료와 같은 요법에서 사용하기 위해 제공된다.

[0192] 본 발명은 또한 각각, 서열 번호 2, 146, 4, 149, 6 및 7의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3를 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 상기 항체는 서열 번호 141의 VH 및 서열 번호 144의 VL을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 상기 항체는 서열 번호 151의 HC 및 서열 번호 154의 LC를 포함한다. 상기 항체는 또한 면역질환, 류머티스성 관절염, 루푸스, 전신성 홍반성 루푸스 또는 이식편대숙주질환의 치료와 같은 요법에서 사용하기 위해 제공된다.

[0193] 본 발명은 또한 각각, 서열 번호 2, 147, 4, 149, 6 및 7의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3를 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 상기 항체는 서열 번호 142의 VH 및 서열 번호 144의 VL을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 상기 항체는 서열 번호 152의 HC 및 서열 번호 154의 LC를 포함한다. 상기 항체는 또한 면역질환, 류머티스성 관절염, 루푸스, 전신성 홍반성 루푸스 또는 이식편대숙주질환의 치료와 같은 요법에서 사용하기 위해 제공된다.

[0194] 일부 실시 형태에서, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 작용성 항체이다.

[0195] 본 발명은 또한 PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 - 여기서, 상기 항체는 하기를 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 PD-1에의 결합을 경쟁함 - 을 제공한다:

[0196] 서열 번호 8의 VH 및 서열 번호 14의 VL;

[0197] 서열 번호 9의 VH 및 서열 번호 15의 VL;

[0198] 서열 번호 9의 VH 및 서열 번호 16의 VL;

[0199] 서열 번호 10의 VH 및 서열 번호 16의 VL;

[0200] 서열 번호 140의 VH 및 서열 번호 16의 VL;

[0201] 서열 번호 141의 VH 및 서열 번호 16의 VL;

[0202] 서열 번호 142의 VH 및 서열 번호 16의 VL;

[0203] 서열 번호 10의 VH 및 서열 번호 143의 VL;

[0204] 서열 번호 10의 VH 및 서열 번호 144의 VL;

[0205] 서열 번호 140의 VH 및 서열 번호 143의 VL;

[0206] 서열 번호 141의 VH 및 서열 번호 143의 VL;

[0207] 서열 번호 142의 VH 및 서열 번호 143의 VL;

[0208] 서열 번호 140의 VH 및 서열 번호 144의 VL;

[0209] 서열 번호 141의 VH 및 서열 번호 144의 VL; 또는

[0210] 서열 번호 142의 VH 및 서열 번호 144의 VL.

[0211] 본 발명은 또한 PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 - 여기서, 상기 항체는 하기를 포함하는 항체에 의해 결합된 동일한 에피토프와 결합함 - 을 본 명세서에 제공한다:

[0212] 서열 번호 8의 VH 및 서열 번호 14의 VL;

[0213] 서열 번호 9의 VH 및 서열 번호 15의 VL;

[0214] 서열 번호 9의 VH 및 서열 번호 16의 VL;

[0215] 서열 번호 10의 VH 및 서열 번호 16의 VL;

[0216] 서열 번호 140의 VH 및 서열 번호 16의 VL;

[0217] 서열 번호 141의 VH 및 서열 번호 16의 VL;

[0218] 서열 번호 142의 VH 및 서열 번호 16의 VL;

[0219] 서열 번호 10의 VH 및 서열 번호 143의 VL;

[0220] 서열 번호 10의 VH 및 서열 번호 144의 VL;

[0221] 서열 번호 140의 VH 및 서열 번호 143의 VL;

[0222] 서열 번호 141의 VH 및 서열 번호 143의 VL;

[0223] 서열 번호 142의 VH 및 서열 번호 143의 VL;

[0224] 서열 번호 140의 VH 및 서열 번호 144의 VL;

[0225] 서열 번호 141의 VH 및 서열 번호 144의 VL; 또는

[0226] 서열 번호 142의 VH 및 서열 번호 144의 VL.

[0227] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 제공된, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 VH 및 VL, 또는 HC 및 LC는 하기의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드에 의해 인코딩된다:

[0228] 각각, 서열 번호 11 및 17;

[0229] 각각, 서열 번호 12 및 18;

[0230] 각각, 서열 번호 12 및 19;

[0231] 각각, 서열 번호 13 및 19;

[0232] 각각, 서열 번호 23 및 29;

[0233] 각각, 서열 번호 24 및 30;

[0234] 각각, 서열 번호 24 및 31;

[0235] 각각, 서열 번호 25 및 31;

[0236] 각각, 서열 번호 132 및 133;

[0237] 각각, 서열 번호 134 및 135;

[0238] 각각, 서열 번호 155 및 19;

[0239] 각각, 서열 번호 156 및 19;

[0240] 각각, 서열 번호 157 및 19;

[0241] 각각, 서열 번호 13 및 158;

[0242] 각각, 서열 번호 13 및 159;

[0243] 각각, 서열 번호 155 및 158;

[0244] 각각, 서열 번호 156 및 158;

[0245] 각각, 서열 번호 157 및 158;

[0246] 각각, 서열 번호 155 및 159;

[0247] 각각, 서열 번호 156 및 159;

[0248] 각각, 서열 번호 157 및 159;

[0249] 각각, 서열 번호 160 및 31;

[0250] 각각, 서열 번호 161 및 31;

[0251] 각각, 서열 번호 162 및 31;

[0252] 각각, 서열 번호 25 및 163;

[0253] 각각, 서열 번호 25 및 164;

[0254] 각각, 서열 번호 160 및 163;

[0255] 각각, 서열 번호 161 및 163;

[0256] 각각, 서열 번호 162 및 163;

[0257] 각각, 서열 번호 160 및 164;

[0258] 각각, 서열 번호 161 및 164; 또는

[0259] 각각, 서열 번호 162 및 164.

[0260] **PD1B506 계통 항체**

[0261] mAb PD1B506, PD1B750, PD1B751, PD1B845, PD1B846, PD1B847, PD1B848, PD1B849 및 PD1B850는 예시적인 PD1B506 mAb 계통의 항체이다. 이들 mAb는 동일한 HCDR1, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3, 및 변이체 HCDR2를 갖는다. VH 영역 동일성은 80 내지 100%이고, VL 영역 동일성은 약 98%이다. PD1B506 계통 mAb는 리간드 차단 항체이다. 상기 계통은 각각, 서열 번호 32, 124, 40, 41, 42 및 43의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3, 그리고 서열 번호 120의 VH 속 서열 및 서열 번호 121의 VL 속 서열을 특징으로 한다.

[0262] 본 발명은 또한 각각, 서열 번호 32, 124, 40, 41, 42 및 43의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3를 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0263] **서열 번호 124** (PD1B506 계통 HCDR2 속)

[0264] EINPNX$_1$X$_2$GIN; 여기서,

[0265] X$_1$은 N, D, Q, K 또는 E이고;

[0266] X$_2$는 G, A 또는 I이다.

[0267] 일부 실시 형태에서, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 33, 34, 35, 36, 37, 38 또는 39의 HCDR2를 포함한다.

[0268] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하기 특성 중 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개를 갖는다:

[0269] PD-1에의 PD-L1 결합을 차단하며, 여기서 차단은 실시예 1에 기재된 바와 같이 PD-L1 발현 세포 및 PD-1 발현 세포의 클러스터링을 억제하는 항체의 능력에 의해 측정됨;

[0270] 약 $5x10^{-8}$ M 이하의 평형 해리 상수(K_D)로 PD-1과 결합하며, 여기서 K_D는 +25℃에서 프로테온 XPR36 시스템을 사용하여 측정됨;

[0271] 약 $4x10^{5}$ 1/Ms 이상의 결합 상수(ka)로 PD-1과 결합하며, 여기서 ka는 +25℃에서 프로테온 XPR36 시스템을 사용하여 측정됨;

[0272] 약 $1x10^{-2}$ 1/s 이하의 해리 상수(kd)로 PD-1과 결합하며, 여기서 kd는 +25℃에서 프로테온 XPR36 시스템을 사용하여 측정됨; 또는

[0273] 항원 특이적 T 세포의 증식을 억제하며; 여기서, 증식은 실시예 1에 기재된 바와 같이 CMV-PBMC 분석으로 평가됨.

[0274] 일부 실시 형태에서, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 IGHV1-2*02(서열 번호 127)로부터 유래되는 VH 프레임워크를 포함한다.

[0275] 일부 실시 형태에서, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 IGKV1D-16*1(서열 번호 128)으로부터 유래되는 VL 프레임워크를 포함한다.

[0276] 일부 실시 형태에서, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 IGHV1-2*02(서열 번호 127)로부터 유래되는 VH 프레임워크 및 IG IGKV1D-16*1(서열 번호 128)으로부터 유래되는 VL 프레임워크를 포함한다.

[0277] **서열 번호 127** IGHV1-2*02

[0278] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNSGGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAR

[0279] **서열 번호 128** IGKV1D-16*1

[0280] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYP

[0281] 본 발명은 또한 서열 번호 120의 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다. 서열 번호 120은 PD1B506 계통 mAb의 VH 속 서열이다.

[0282] 본 발명은 또한 서열 번호 121의 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다. 서열 번호 121은 PD1B506 계통 mAb의 VL 속 서열이다.

[0283] 본 발명은 또한 서열 번호 120의 VH 및 서열 번호 121의 VL을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다. CDR은 서열 번호 120 및 서열 번호 121에 볼드체로 표시되어 있다.

[0284] **서열 번호 120** (PD1B506 계통 VH 속)

[0285] QVQLX$_1$QX$_2$GAEX$_3$X$_4$KPGASVKX$_5$SCKAS**GYTFTTYWMH**WVX$_6$QX$_7$PGQGLEWX$_8$G**EINPNX$_9$X$_{10}$GIN**Y

X$_{11}$X$_{12}$KFX$_{13}$X$_{14}$X$_{15}$X$_{16}$TLTVDKSX$_{17}$STAYMX$_{18}$LSX$_{19}$LX$_{20}$SX$_{21}$D X$_{22}$AVYYCTI**DYYDYGGY**WGQGTX$_{23}$X$_{24}$TVSS; 여기서,

[0286] X_1은 Q 또는 V이고;

[0287] X_2는 S 또는 P이며;

[0288] X_3는 L 또는 V이고;

[0289] X_4는 V 또는 K이며;

[0290] X_5는 L 또는 V이고;

[0291] X_6는 K 또는 R이며;

[0292] X_7은 R 또는 A이고;

[0293] X_8은 I 또는 M이며;

[0294] X_9은 N, D, Q, K 또는 E이고;

[0295] X_{10}은 G, A 또는 I이며;

[0296] X_{11}은 N 또는 A이고;

[0297] X_{12}는 E 또는 Q이며;

[0298] X_{13}은 K 또는 Q이고;

[0299] X_{14}은 K 또는 G이며;

[0300] X_{15}은 K 또는 R이고

[0301] X_{16}은 A 또는 V이며;

[0302] X_{17}은 S 또는 I이고;

[0303] X_{18}은 Q 또는 E이며;

[0304] X_{19}은 S 또는 R이고;

[0305] X_{20}는 T 또는 R이며;

[0306] X_{21}은 E 또는 D이고;

[0307] X_{22}는 S 또는 T이며;

[0308] X_{23}는 T 또는 L이고;

[0309] X_{24}는 L 또는 V이다.

[0310] **서열 번호 121** (PD1B506 계통 VL 속)

[0311] DIX_1MTQS$X_2$$X_3$$X_4$$X_5SX_6SVX_7DRVX_8$$X_9$TC**KASQNVGTNVA**WYQQKP$X_{10}$$X_{11}$$X_{12}PKX_{13}$LIY**SASYRYS**GVP$X_{14}RFX_{15}$GSGSGTDFTLTI$X_{16}$$X_{17}$$X_{18}QX_{19}EDX_{20}AX_{21}YX_{22}$C**QQYNIYPYT**FG$X_{23}$GTKLE$X_{24}$K; 여기서,

[0312] X_1은 V 또는 Q이고;

[0313] X_2는 Q 또는 P이며;

[0314] X_3는 K 또는 S이고;

[0315] X_4는 F 또는 S이며;

[0316] X_5는 M 또는 L이고;

[0317] X_6는 T 또는 A이며;

[0318] X_7은 R 또는 G이고;

[0319] X_8은 S 또는 T이며;

[0320] X_9은 V 또는 I이고;

[0321] X_{10}은 G 또는 E이며;

[0322] X_{11}은 Q 또는 K이고;

[0323] X_{12}는 S 또는 A이며;

[0324] X_{13}은 A 또는 S이고;

[0325] X_{14}은 D 또는 S이며;

[0326] X_{15}은 T 또는 S이고;

[0327] X_{16}은 T 또는 S이며;

[0328] X_{17}은 N 또는 S이고;

[0329] X_{18}은 V 또는 L이며;

[0330] X_{19}은 S 또는 P이고;

[0331] X_{20}는 L 또는 F이고;

[0332] X_{21}은 E 또는 T이며;

[0333] X_{22}는 F 또는 Y이고;

[0334] X_{23}는 S 또는 Q이며;

[0335] X_{24}는 M 또는 I이다.

[0336] 일부 실시 형태에서, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 또는 51의 VH를 포함한다.

[0337] 일부 실시 형태에서, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 60, 61 또는 62의 VL을 포함한다.

[0338] 일부 실시 형태에서, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 또는 51의 VH 및 서열 번호 60, 61 또는 62의 VL을 포함한다.

[0339] 본 발명은 또한 각각, 서열 번호 32, 33, 40, 41, 42 및 43의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3를 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 상기 항체는 서열 번호 44 또는 45의 VH 및 서열 번호 60, 61 또는 62의 VL을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 상기 항체는 서열 번호 66 또는 67의 HC 및 서열 번호 82, 83 또는 84의 LC를 포함한다. 상기 항체는 또한 면역질환, 류머티스성 관절염, 루푸스, 전신성 홍반성 루푸스 또는 이식편대숙주질환의 치료와 같은 요법에서 사용하기 위해 제공된다.

[0340] 본 발명은 또한 각각, 서열 번호 32, 34, 40, 41, 42 및 43의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3를

포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 상기 항체는 서열 번호 46의 VH 및 서열 번호 61의 VL을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 상기 항체는 서열 번호 68의 HC 및 서열 번호 83의 LC를 포함한다. 상기 항체는 또한 면역질환, 류머티스성 관절염, 루푸스, 전신성 홍반성 루푸스 또는 이식편대숙주질환의 치료와 같은 요법에서 사용하기 위해 제공된다.

[0341] 본 발명은 또한 각각, 서열 번호 32, 35, 40, 41, 42 및 43의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3를 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 상기 항체는 서열 번호 47의 VH 및 서열 번호 61의 VL을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 상기 항체는 서열 번호 69의 HC 및 서열 번호 83의 LC를 포함한다. 상기 항체는 또한 면역질환, 류머티스성 관절염, 루푸스, 전신성 홍반성 루푸스 또는 이식편대숙주질환의 치료와 같은 요법에서 사용하기 위해 제공된다.

[0342] 본 발명은 또한 각각, 서열 번호 32, 36, 40, 41, 42 및 43의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3를 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 상기 항체는 서열 번호 48의 VH 및 서열 번호 61의 VL을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 상기 항체는 서열 번호 70의 HC 및 서열 번호 83의 LC를 포함한다. 상기 항체는 또한 면역질환, 류머티스성 관절염, 루푸스, 전신성 홍반성 루푸스 또는 이식편대숙주질환의 치료와 같은 요법에서 사용하기 위해 제공된다.

[0343] 본 발명은 또한 각각, 서열 번호 32, 37, 40, 41, 42 및 43의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3를 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 상기 항체는 서열 번호 49의 VH 및 서열 번호 61의 VL을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 상기 항체는 서열 번호 71의 HC 및 서열 번호 83의 LC를 포함한다. 상기 항체는 또한 면역질환, 류머티스성 관절염, 루푸스, 전신성 홍반성 루푸스 또는 이식편대숙주질환의 치료와 같은 요법에서 사용하기 위해 제공된다.

[0344] 본 발명은 또한 각각, 서열 번호 32, 38, 40, 41, 42 및 43의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3를 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 상기 항체는 서열 번호 50의 VH 및 서열 번호 61의 VL을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 상기 항체는 서열 번호 72의 HC 및 서열 번호 83의 LC를 포함한다. 상기 항체는 또한 면역질환, 류머티스성 관절염, 루푸스, 전신성 홍반성 루푸스 또는 이식편대숙주질환의 치료와 같은 요법에서 사용하기 위해 제공된다.

[0345] 본 발명은 또한 각각, 서열 번호 32, 39, 40, 41, 42 및 43의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3를 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 상기 항체는 서열 번호 51의 VH 및 서열 번호 61의 VL을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 상기 항체는 서열 번호 73의 HC 및 서열 번호 83의 LC를 포함한다. 상기 항체는 또한 면역질환, 류머티스성 관절염, 루푸스, 전신성 홍반성 루푸스 또는 이식편대숙주질환의 치료와 같은 요법에서 사용하기 위해 제공된다.

[0346] 일부 실시 형태에서, 상기 항체는 작용성 항체이다.

[0347] 본 발명은 또한 PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 - 여기서, 상기 항체는 하기를 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 PD-1에의 결합을 경쟁함 - 을 본 명세서에 제공한다:

[0348] 서열 번호 44의 VH 및 서열 번호 60의 VL;

[0349] 서열 번호 45의 VH 및 서열 번호 61의 VL;

[0350] 서열 번호 45의 VH 및 서열 번호 62의 VL;

[0351] 서열 번호 46의 VH 및 서열 번호 61의 VL;

[0352] 서열 번호 47의 VH 및 서열 번호 61의 VL;

[0353] 서열 번호 48의 VH 및 서열 번호 61의 VL;

[0354] 서열 번호 49의 VH 및 서열 번호 61의 VL;

[0355] 서열 번호 50의 VH 및 서열 번호 61의 VL; 또는

[0356] 서열 번호 51의 VH 및 서열 번호 61의 VL.

[0357] 본 발명은 또한 PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 - 여기서, 상기 항체는 하기를 포함하는 항체에 의해 결합된 동일한 에피토프와 결합함 - 을 본 명세서에 제공한다:

[0358] 서열 번호 44의 VH 및 서열 번호 60의 VL;

[0359] 서열 번호 45의 VH 및 서열 번호 61의 VL;

[0360] 서열 번호 45의 VH 및 서열 번호 62의 VL;

[0361] 서열 번호 46의 VH 및 서열 번호 61의 VL;

[0362] 서열 번호 47의 VH 및 서열 번호 61의 VL;

[0363] 서열 번호 48의 VH 및 서열 번호 61의 VL;

[0364] 서열 번호 49의 VH 및 서열 번호 61의 VL;

[0365] 서열 번호 50의 VH 및 서열 번호 61의 VL; 또는

[0366] 서열 번호 51의 VH 및 서열 번호 61의 VL.

[0367] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 제공된, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 VH 및 VL, 또는 HC 및 LC는 하기의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드에 의해 인코딩된다:

[0368] 각각, 서열 번호 52 및 63;

[0369] 각각, 서열 번호 53 및 64;

[0370] 각각, 서열 번호 53 및 65;

[0371] 각각, 서열 번호 54 및 64;

[0372] 각각, 서열 번호 55 및 64;

[0373] 각각, 서열 번호 56 및 64;

[0374] 각각, 서열 번호 57 및 64;

[0375] 각각, 서열 번호 58 및 64;

[0376] 각각, 서열 번호 59 및 64;

[0377] 각각, 서열 번호 74 및 85;

[0378] 각각, 서열 번호 75 및 86;

[0379] 각각, 서열 번호 75 및 87;

[0380] 각각, 서열 번호 76 및 86;

[0381] 각각, 서열 번호 77 및 86;

[0382] 각각, 서열 번호 78 및 86;

[0383] 각각, 서열 번호 79 및 86;

[0384] 각각, 서열 번호 80 및 86;

[0385] 각각, 서열 번호 81 및 86;

[0386] 각각, 서열 번호 136 및 137; 또는

[0387] 각각, 서열 번호 138 및 139.

[0388] **PD1B512 계통 항체**

[0389] mAb PD1B505, PD1B756 및 PD1B757은 예시적인 PD1B512 mAb 계통의 항체이다. 이들 mAb는 VH 영역 동일성이 약 84%이고, VL 영역 동일성이 90 내지 99%인 동일한 CDR 영역을 갖는다. PD1B512 계통 mAb는 리간드 비차단 항체이다. 상기 계통은 각각, 서열 번호 88, 89, 90, 91, 92 및 93의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3, 그리고 서열 번호 122의 VH 속 서열 및 서열 번호 123의 VL 속 서열을 특징으로 한다.

[0390] 본 발명은 또한 각각, 서열 번호 88, 89, 90, 91, 92 및 93의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3를

포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0391] 일부 실시 형태에서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 PD-1에의 PD-L1 결합을 차단하지 않으며, 여기서 차단의 결여는 실시예 1에 기재된 바와 같이 PD-L1 발현 세포 및 PD-1 발현 세포의 클러스터링을 억제하는 항체의 능력의 결여에 의해 측정된다.

[0392] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 제공된, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 IGHV2-5*04(서열 번호 129)로부터 유래되는 VH 프레임워크를 포함한다.

[0393] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 제공된, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 IGKV2-28*01(서열 번호 130)으로부터 유래되는 VL 프레임워크를 포함한다.

[0394] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 제공된, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 IGHV2-5*04(서열 번호 129)로부터 유래되는 VH 프레임워크 및 IGKV2-28*01(서열 번호 130)으로부터 유래되는 VL 프레임워크를 포함한다.

[0395] **서열 번호 129** IGHV2-5*04

[0396] QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGVGVGWIRQPPGKALEWLALIYWNDDKRYSPSLKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTGTYYCV

[0397] **서열 번호 130** IGKV2-28*01

[0398] DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQALQTP

[0399] 본 발명은 또한 서열 번호 122의 중쇄 가변 영역(VH)을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다. 서열 번호 122는 PD1B512 계통 mAb의 VH 속 서열이다.

[0400] 본 발명은 또한 서열 번호 123의 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다. 서열 번호 123은 PD1B512 계통 mAb의 VL 속 서열이다.

[0401] 본 발명은 또한 서열 번호 122의 VH 및 서열 번호 123의 VL을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다. CDR은 서열 번호 122 및 서열 번호 123에 볼드체로 표시되어 있다.

[0402] **서열 번호 122** (PD1B112 계통 VH 속)

[0403] QX_1TLKESGPX_2LX_3X_4PX_5QTLX_6LTCX_7FS**GFSLSTSGMGVS**WIRQPX_8GKX_9LEWLA**HIYWDDDKR**YX_{10}PSLKSRLTIX_{11}KDTSX_{12}NQVX_{13}L$X_{14}X_{15}$T$X_{16}X_{17}$D$X_{18}X_{19}$DTGTYYCVR**KGYYDYGYVMDY**WGQGTX_{20}VTVSS, 여기서

[0404] X_1은 V 또는 I이고;

[0405] X_2는 G 또는 T이며;

[0406] X_3는 L 또는 V이고;

[0407] X_4는 Q 또는 K이며;

[0408] X_5는 S 또는 T이고;

[0409] X_6는 S 또는 T이며;

[0410] X_7은 S 또는 T이고;

[0411] X_8은 S 또는 P이며;

[0412] X_9은 G 또는 A이고;

[0413] X_{10}은 N 또는 S이며;

[0414] X_{11}은 S 또는 T이고;

[0415] X_{12}는 S 또는 K이며;

[0416] X_{13}은 F 또는 V이고;

[0417] X_{14}은 K 또는 T이며;

[0418] X_{15}은 I 또는 M이고;

[0419] X_{16}은 S 또는 N이며;

[0420] X_{17}은 V 또는 M이고;

[0421] X_{18}은 T 또는 P이며;

[0422] X_{19}은 A 또는 V이고;

[0423] X_{20}는 T 또는 L이다.

[0424] **서열 번호 123 (PD1B112 계통 VL 속)**

[0425] DIVMTQ$X_1$$X_2LSX_3PVTX_4GX_5$$X_6$ASISC**RSSKSLLHSNGITYLN**WYLQKPGQSPQLLIY**QMSNLAS**GVPDRFSX_7SGSGTDFTLX_8ISRVEAEDVGVYYC**AQNL ELPLT**FGX_9GTKX_{10}EX_{11}K, 여기서

[0426] X_1은 A 또는 S이고;

[0427] X_2는 A 또는 P이며;

[0428] X_3는 N 또는 L이고;

[0429] X_4는 L 또는 P이며;

[0430] X_5는 T 또는 E이고;

[0431] X_6는 S 또는 P이며;

[0432] X_7은 S 또는 G이고;

[0433] X_8 은 R 또는 K이며;

[0434] X_9은 S 또는 G이고;

[0435] X_{10}은 L 또는 V이며;

[0436] X_{11}은 M 또는 I이다.

[0437] 일부 실시 형태에서, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 94 또는 95의 VH를 포함한다.

[0438] 일부 실시 형태에서, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 98, 99 또는 100의 VL을 포함한다.

[0439] 본 발명은 또한 서열 번호 94 또는 95의 VH 및 서열 번호 98, 99 또는 100의 VL을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0440] 본 발명은 또한 서열 번호 94의 VH 및 서열 번호 98의 VL을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 상기 항체는 서열 번호 104의 HC 및 서열 번호 108의 LC를 포함한다. 상기 항체는 또한 면역질환, 류머티스성 관절염, 루푸스, 전신성 홍반성 루푸스 또는 이식편대숙주질환의 치료와 같은 요법에서 사용하기 위해 제공된다.

[0441] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 제공된, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 95의 VH 및 서열 번호 99의 VL을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 상기 항체는 서열 번호 105의 HC 및 서

열 번호 109의 LC를 포함한다. 상기 항체는 또한 면역질환, 류머티스성 관절염, 루푸스, 전신성 홍반성 루푸스 또는 이식편대숙주질환의 치료와 같은 요법에서 사용하기 위해 제공된다.

[0442] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 제공된, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열 번호 95의 VH 및 서열 번호 100의 VL을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 상기 항체는 서열 번호 105의 HC 및 서열 번호 110의 LC를 포함한다. 상기 항체는 또한 면역질환, 류머티스성 관절염, 루푸스, 전신성 홍반성 루푸스 또는 이식편대숙주질환의 치료와 같은 요법에서 사용하기 위해 제공된다.

[0443] 일부 실시 형태에서, 상기 항체는 작용성 항체이다.

[0444] 본 발명은 또한 PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 - 여기서, 상기 항체는 하기를 포함하는 항체 또는 항원 결합 단편과 PD-1에의 결합을 경쟁함 - 을 본 명세서에 제공한다:

[0445] 서열 번호 94의 VH 및 서열 번호 98의 VL;

[0446] 서열 번호 95의 VH 및 서열 번호 99의 VL; 또는

[0447] 서열 번호 95의 VH 및 서열 번호 100의 VL.

[0448] 본 발명은 또한 PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편 - 여기서, 상기 항체는 하기를 포함하는 항체에 의해 결합된 동일한 에피토프와 결합함 - 을 본 명세서에 제공한다:

[0449] 서열 번호 94의 VH 및 서열 번호 98의 VL;

[0450] 서열 번호 95의 VH 및 서열 번호 99의 VL; 또는

[0451] 서열 번호 95의 VH 및 서열 번호 100의 VL.

[0452] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 제공된, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 VH 및 VL, 또는 HC 및 LC는 하기의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드에 의해 인코딩된다:

[0453] 각각, 서열 번호 96 및 101;

[0454] 각각, 서열 번호 97 및 102;

[0455] 각각, 서열 번호 97 및 103;

[0456] 각각, 서열 번호 106 및 111;

[0457] 각각, 서열 번호 107 및 112; 또는

[0458] 각각, 서열 번호 107 및 113.

[0459] **동종 항체 및 보존적 변이를 갖는 항체**

[0460] 본 명세서에 제공된, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 변이체는 본 발명의 범위 내에 있다. 예를 들어, 변이체는 모(parental) 항체와 비교하여, 변이체 항체가 개선된 기능 특성을 보유하거나 갖는 한, VH 및/또는 VL에 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 또는 29개의 아미노산 치환을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 서열 동일성은 본 발명의 VH 및/또는 VL 아미노산 서열에 대해 약 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 프레임워크 영역에 변이가 발생한다. 일부 실시 형태에서, 변이체는 보존적 치환에 의해 생성된다.

[0461] 예를 들어, PD1B505 계통 항체는 VH 잔기 위치 1, 5, 6, 9, 16, 17, 20, 38, 43, 46, 57, 62, 63, 65, 69, 73, 76, 84, 85, 88, 93, 116 및/또는 117(서열 번호 8에 따른 잔기 넘버링)과, VL 잔기 위치 1, 10, 11, 13, 15, 19, 21, 22, 29, 30, 43, 44, 46, 48, 59, 61, 71, 72, 73, 78, 79, 81, 84, 86, 101 및/또는 107(서열 번호 14에 따른 잔기 넘버링)에서의 치환을 포함할 수 있다. PD1B506 계통 항체는 VH 잔기 위치 5, 7, 11, 12, 20, 38, 40, 48, 55, 56, 61, 62, 65, 66, 67, 68, 76, 82, 85, 87, 89, 91, 112 및/또는 113(서열 번호 44에 따른 잔기 넘버링)과, VL 잔기 위치 3, 8, 9, 10, 11, 13, 16, 20, 21, 41, 42, 43, 46, 60, 63, 76, 77, 78, 80, 83, 85, 87, 100 및/또는 106(서열 번호 60에 따른 잔기 넘버링)에서의 치환을 포함할 수 있다. PD1B512 계통 항체는 VH 잔기 위치 2, 10, 12, 13, 15, 19, 23, 43, 46, 62, 72, 77, 81, 83, 84, 86, 87, 89, 90 및/또는 117과, VL 잔기 위치 7, 8, 11, 15, 17, 18, 69, 79, 105, 109 및/또는 111에서의 치환을 포함할 수

있다. 보존적 치환은 임의의 지시된 위치에서 이루어질 수 있고, 얻어진 변이체 항체는 본 명세서에 기재된 분석에서 원하는 특성에 대해 시험할 수 있다. 대안적으로, 하나의 계통 mAb에서의 치환은 계통 내의 다른 항체에 존재하는 특정 위치에서 상응하는 아미노산으로 치환함으로써 지시된 위치에서 이루어질 수 있다.

[0462] 또한 하기와 80% 이상 동일한 VH 및 VL을 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 제공된다:

[0463] 서열 번호 8의 VH 및 서열 번호 14의 VL;

[0464] 서열 번호 9의 VH 및 서열 번호 15의 VL;

[0465] 서열 번호 9의 VH 및 서열 번호 16의 VL;

[0466] 서열 번호 10의 VH 및 서열 번호 16의 VL;

[0467] 서열 번호 140의 VH 및 서열 번호 16의 VL;

[0468] 서열 번호 141의 VH 및 서열 번호 16의 VL;

[0469] 서열 번호 142의 VH 및 서열 번호 16의 VL;

[0470] 서열 번호 10의 VH 및 서열 번호 143의 VL;

[0471] 서열 번호 10의 VH 및 서열 번호 144의 VL;

[0472] 서열 번호 140의 VH 및 서열 번호 143의 VL;

[0473] 서열 번호 141의 VH 및 서열 번호 143의 VL;

[0474] 서열 번호 142의 VH 및 서열 번호 143의 VL;

[0475] 서열 번호 140의 VH 및 서열 번호 144의 VL;

[0476] 서열 번호 141의 VH 및 서열 번호 144의 VL;

[0477] 서열 번호 142의 VH 및 서열 번호 144의 VL;

[0478] 서열 번호 44의 VH 및 서열 번호 60의 VL;

[0479] 서열 번호 45의 VH 및 서열 번호 61의 VL;

[0480] 서열 번호 45의 VH 및 서열 번호 62의 VL;

[0481] 서열 번호 46의 VH 및 서열 번호 61의 VL;

[0482] 서열 번호 47의 VH 및 서열 번호 61의 VL;

[0483] 서열 번호 48의 VH 및 서열 번호 61의 VL;

[0484] 서열 번호 49의 VH 및 서열 번호 61의 VL;

[0485] 서열 번호 50의 VH 및 서열 번호 61의 VL;

[0486] 서열 번호 51의 VH 및 서열 번호 61의 VL;

[0487] 서열 번호 94의 VH 및 서열 번호 98의 VL;

[0488] 서열 번호 95의 VH 및 서열 번호 99의 VL; 또는

[0489] 서열 번호 95의 VH 및 서열 번호 100의 VL.

[0490] 일부 실시 형태에서, 동일성은 85%이다. 일부 실시 형태에서, 동일성은 90%이다. 일부 실시 형태에서, 동일성은 91%이다. 일부 실시 형태에서, 동일성은 91%이다. 일부 실시 형태에서, 동일성은 92%이다. 일부 실시 형태에서, 동일성은 93%이다. 일부 실시 형태에서, 동일성은 94%이다. 일부 실시 형태에서, 동일성은 94%이다. 일부 실시 형태에서, 동일성은 96%이다. 일부 실시 형태에서, 동일성은 97%이다. 일부 실시 형태에서, 동일성은 98%이다. 일부 실시 형태에서, 동일성은 99%이다.

[0491] 두 서열 사이의 % 동일성은 서열에 의해 공유되는 동일한 위치의 수의 함수(즉, % 동일성 = 동일한 위치의 수/

위치의 총수 × 100)이며, 이는 두 서열의 최적 정렬을 위해 도입되어야 하는 갭(gap)의 수 및 각 갭의 길이를 고려한다.

[0492] PAM120 가중치 잔기 표(weight residue table), 12의 갭 길이 페널티 및 4의 갭 페널티를 사용하여 ALIGN 프로그램(버전 2.0)에 통합된, E. 마이어스(Meyers) 및 W. 밀러(Miller)의 알고리즘(문헌[*Comput. Appl. Biosci.*, 4:11-17 (1988)])을 사용하여 두 아미노산 서열 사이의 % 동일성을 측정할 수 있다. 또한, 두 아미노산 서열 사이의 % 동일성은, 블로섬(Blossum) 62 매트릭스 또는 PAM250 매트릭스, 및 16, 14, 12, 10, 8, 6 또는 4의 갭 가중치 및 1, 2, 3, 4, 5 또는 6의 길이 가중치(length weight)를 사용하여, (http://_www_gcg_com에서 입수가능한) GCG 소프트웨어 패키지의 GAP 프로그램에 통합된 니들만(Needleman) 및 분쉬(Wunsch)의 알고리즘(문헌[*J. Mol. Biol.* 48:444-453 (1970)])을 사용하여 측정될 수 있다.

[0493] 일부 실시 형태에서, 변이체 항체는 CDR 영역 중 어느 하나에서 1개 또는 2개의 보존적 치환을 포함하고, 여기서 상기 항체는 모 항체의 원하는 기능 특성을 보유한다.

[0494] "보존적 변형"은 아미노산 변형을 포함하는 항체의 결합 특성에 상당한 영향을 주지 않거나 이를 변경시키지 않는 아미노산 변형을 말한다. 보존적 변형은 아미노산 치환, 첨가 및 결실을 포함한다. 보존적 아미노산 치환은 아미노산이 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기로 치환되는 것들이다. 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기들의 패밀리는 명확하게 정의되어 있으며, 산성 측쇄(예를 들어, 아스파르트산, 글루탐산), 염기성 측쇄(예를 들어, 라이신, 아르기닌, 히스티딘), 비극성 측쇄(예를 들어, 알라닌, 발린, 류신, 아이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌), 비하전된 극성 측쇄(예를 들어, 글라이신, 아스파라긴, 글루타민, 시스테인, 세린, 트레오닌, 티로신, 트립토판), 방향족 측쇄(예를 들어, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘, 티로신), 지방족 측쇄(예를 들어, 글라이신, 알라닌, 발린, 류신, 아이소류신, 세린, 트레오닌), 아미드(예를 들어, 아스파라긴, 글루타민), 베타-분지형 측쇄(예를 들어, 트레오닌, 발린, 아이소류신) 및 황 함유 측쇄(시스테인, 메티오닌)를 갖는 아미노산을 포함한다. 추가로, 알라닌 스캐닝(scanning) 돌연변이생성(문헌[MacLennan *et al.*, (1988) *Acta Physiol Scand Suppl* 643: 55-67]; 문헌[Sasaki *et al.*, (1988) *Adv Biophys* 35:1-24])에 대해 이전에 기재된 바와 같이, 폴리펩티드 내의 임의의 천연 잔기를 또한 알라닌으로 치환할 수 있다. 본 발명의 항체에 대한 아미노산 치환은 알려진 방법, 예를 들어 PCR 돌연변이생성(미국 특허 제4,683,195호)에 의해 행해질 수 있다. 대안적으로, 변이체의 라이브러리를 생성할 수 있는데, 예를 들어 무작위 (NNK) 또는 비무작위 코돈, 예를 들어 DVK 코돈 - 이는 11개의 아미노산 (Ala, Cys, Asp, Glu, Gly, Lys, Asn, Arg, Ser, Tyr, Trp)을 인코딩함 - 을 사용하여 생성할 수 있다. 본 명세서에 기재된 검정을 사용하여, 생성된 항체 변이체의 특성을 시험할 수 있다.

[0495] **유전자 조작되고 변형된 항체**

[0496] 본 명세서에 제공된, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 모 항체에 비교하여, 유사하거나 변경된 특성을 갖는 변형된 항체를 생성하도록 추가로 유전자 조작될 수 있다. VH, VL, VH 및 VL, 불변 영역, 중쇄 프레임워크, 경쇄 프레임워크 또는 6개의 CDR 중 어느 하나 또는 전부가 본 발명의 항체에서 유전자 조작될 수 있다.

[0497] PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 CDR 그래프팅(CDR grafting)에 의해 유전자 조작될 수 있다. 본 발명의 항체의 하나 이상의 CDR 서열이 상이한 프레임워크 서열에 그래프팅될 수 있다. CDR 그래프팅은 알려진 방법 및 본 명세서에 기재된 방법을 사용하여 실행될 수 있다.

[0498] 사용할 수 있는 프레임워크 서열은 생식세포계열 항체 유전자 서열을 포함하는 공개 DNA 데이터베이스 또는 간행된 참조문헌으로부터 얻을 수 있다. 예를 들어, 인간 중쇄 및 경쇄 가변 도메인 유전자의 인코딩된 단백질 서열 및 생식세포계열 DNA를 IMGT®, international ImMunoGeneTics information system® http_//_www-imgt_org에서 찾아볼 수 있다. 본 발명의 항체의 기존 프레임워크 서열을 대체하기 위해 사용될 수 있는 프레임워크 서열은 VH 또는 VL의 전체 길이에 걸쳐, 또는 FR1, FR2, FR3 및 FR4의 길이에 걸쳐 모 가변 도메인에 대해 가장 높은 % 동일성을 나타내는 것들일 수 있다. 또한, VH 및 VL CDR1 및 CDR2 길이 또는 동일한 LCDR1, LCDR2, LCDR3, HCDR1 및 HCDR2 정준(canonical) 구조에 기초하여 적절한 프레임워크를 추가로 선택할 수 있다. 미국 특허 제8,748,356호에 기재된 인간 프레임워크 적응화(human framework adaptation) 또는 미국 특허 제7,709,226호에 기재된 초인간화(superhumanization)와 같은 알려진 방법을 사용하여 적절한 프레임워크를 선택할 수 있다.

[0499] 예를 들어, 미국 특허 제6,180,370호에 기재된 바와 같이, 모 항체 및 유전자 조작된 항체의 프레임워크

서열은, 예를 들어 복귀 돌연변이(backmutation)에 의해 추가로 변형되어 생성된 항체의 항원에 대한 결합을 회복시키고/시키거나 개선할 수 있다. 모 항체 또는 유전자 조작된 항체의 프레임워크 서열은 프레임워크 영역 내의(또는 하나 이상의 CDR 영역 내의) 하나 이상의 잔기를 돌연변이화하여 T-세포 에피토프를 제거하여 항체의 잠재적인 면역원성을 감소시킴으로써 추가로 변형될 수 있다. 이러한 접근법은 "탈면역화"라고도 지칭되며, 미국 특허 출원 공개 US20070014796호에 더욱 상세히 기재되어 있다.

[0500] 본 명세서에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 CDR 잔기는 PD-1에 대한 항체의 친화성을 개선하기 위해 돌연변이될 수 있다.

[0501] 본 명세서에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 CDR 잔기는 번역후 변형의 위험성을 최소화하기 위해 돌연변이될 수 있다. 탈아미노화(NS), 산촉매 가수분해(DP), 이성질화(DS) 또는 산화(W)를 위한 추정 모티프의 아미노산 잔기를 임의의 천연 발생 아미노산으로 치환하여 모티프의 돌연변이를 유발할 수 있으며, 생성된 항체를 본 명세서에 기재된 방법을 사용하여 이들의 작용성 및 안정성에 대해 시험할 수 있다.

[0502] 안정성, 선택성, 교차반응성, 친화성, 면역원성 또는 다른 바람직한 생물학적 특성 또는 생물물리학적 특성을 개선하도록 변형된, 본 명세서에 제공된 PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 본 발명의 범위 내에 있다. 항체의 안정성은 (1) 개별 도메인의 고유의 안정성에 영향을 주는 이들의 코어 패킹(core packing), (2) HC 및 LC 쌍형성(pairing)에 영향을 주는 단백질/단백질 계면 상호작용, (3) 극성 및 하전된 잔기의 매몰(burial), (4) 극성 및 하전된 잔기에 대한 H-결합 네트워크; 및 (5) 다른 분자내 및 분자간 힘 중에서 표면 전하 및 극성 잔기 분포를 포함하는 다수의 인자에 의해 영향을 받는다(문헌[Worn *et al.*, (2001) *J Mol Biol* 305:989-1010]). 잠재적인 구조 불안정화 잔기를 항체의 결정 구조에 기초하거나, 특정 경우에는 분자 모델링에 의해 확인할 수 있으며, 확인된 잔기 내에 돌연변이를 갖는 변이체를 생성하고 평가함으로써, 항체 안정성에 대한 잔기의 영향력을 시험할 수 있다. 항체 안정성을 증가시키기 위한 방법 중 하나는 시차 주사 열량측정법(DSC)에 의해 측정되는 바와 같은 열 전이 중간점(T_m)을 상승시키는 것이다. 일반적으로, 단백질 T_m은 이의 안정성과는 상관관계에 있고, 용액 중에서의 풀림(unfolding) 및 변성, 그리고 단백질이 풀리는 경향에 따라 달라지는 분해 과정에 대한 이의 감수성과는 역상관관계에 있다(문헌[Remmele *et al.*, (2000) *Biopharm* 13:36-46]). 다수의 연구에서 DSC에 의해 열 안정성으로서 측정된 제제의 물리적 안정성과 다른 방법에 의해 측정된 물리적 안정성의 순위 사이의 상관관계를 확인하였다(문헌[Gupta *et al.*, (2003) *AAPS PharmSci* 5E8]; 문헌[Zhang *et al.*, (2004) *J Pharm Sci* 93:3076-89]; 문헌[Maa *et al.*, (1996) *Int J Pharm* 140:155-68]; 문헌[Bedu-Addo *et al.*, (2004) *Pharm Res* 21:1353-61]; 문헌[Remmele *et al.*, (1997) Pharm Res 15:200-8]). 제제 연구는 Fab T_m이 상응하는 mAb의 장기적인 물리적 안정성에 영향을 준다는 것을 시사한다.

[0503] **항체 아이소타입, 알로타입 및 Fc 유전자 조작된 항체**

[0504] 본 명세서에 제공된, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 야생형 또는 유전자 조작된 Fc를 갖는 임의의 알려진 아이소타입 또는 알로타입일 수 있다.

[0505] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 제공된, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 IgG1 아이소타입이다.

[0506] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 제공된, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 IgG2 아이소타입이다.

[0507] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 제공된, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 IgG3 아이소타입이다.

[0508] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 제공된, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 IgG4 아이소타입이다.

[0509] C 말단 라이신(CTL)을 혈류 내의 내인성 순환 카복시펩티다제에 의해 주입된 항체로부터 제거할 수 있다(문헌[Cai *et al.*, (2011) *Biotechnol Bioeng* 108:404-412]). 미국 특허 출원 공개 US20140273092호에 기재된 바와 같이, 세포외 Zn^{2+}, EDTA 또는 EDTA - Fe^{3+}의 농도를 제어하여 제조 시에 CTL 제거를 최대 레벨 미만으로 제어할 수 있다. 항체 내의 CTL 함량을 알려진 방법을 사용하여 측정할 수 있다.

[0510] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 제공된, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 C 말단 라이신 함량이 약 10% 내지 약 90%이다. 일부 실시 형태에서, C 말단 라이신 함량은 약 20% 내지 약 80%이

다. 일부 실시 형태에서, C 말단 라이신 함량은 약 40% 내지 약 70%이다. 일부 실시 형태에서, C 말단 라이신 함량은 약 55% 내지 약 70%이다. 일부 실시 형태에서, C 말단 라이신 함량은 약 60%이다.

[0511] 치료 항체의 면역원성은 주입 반응의 위험성 증가 및 치료 반응의 지속 기간의 감소와 관련이 있다(문헌[Baert *et al.*, (2003) *N Engl J Med* 348:602-08]). 치료 항체가 숙주에서 면역 반응을 유도하는 정도는 항체의 알로타입에 의해 부분적으로 결정될 수 있다(문헌[Stickler *et al.*, (2011) *Genes and Immunity* 12:213-21]). 항체 알로타입은 항체의 불변 영역 서열의 특정 위치에서의 아미노산 서열 변이와 관련이 있다. **표 2**는 선택 IgG1, IgG2, 및 IgG4 알로타입을 나타낸다.

[0512] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 제공된, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 G2m(n) 알로타입이다.

[0513] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 제공된, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 G2m(n-) 알로타입이다.

[0514] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 제공된, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 G2m(n)/(n-) 알로타입이다.

[0515] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 제공된, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 nG4m(a) 알로타입이다.

[0516] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 제공된, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 G1m(17,1) 알로타입이다.

[0517] [표 2]

알로타입	다양성 위치에서의 아미노산 잔기(잔기 넘버링: EU 인덱스)							
	IgG2		IgG4		IgG1			
	189	282	309	422	214	356	358	431
G2m(n)	T	M						
G2m(n-)	P	V						
G2m(n)/(n-)	T	V						
nG4m(a)			L	R				
G1m(17)					K	E	M	A
G1m(17,1)					K	D	L	A

[0518]

[0519] ADCC, ADCP 및/또는 ADCP와 같은 항체 이펙터 기능 및/또는 약물동태 특성을 조절하기 위해 본 명세서에 제공된 PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 Fc 돌연변이가 이루어질 수 있다. 이것은 돌연변이(들)를 Fc에 도입하여, 돌연변이된 Fc의 활성화 FcγR(FcγRI, FcγRIIa, FcγRIII), 억제성 FcγRIIb 및/또는 FcRn에의 결합을 조절함으로써 달성될 수 있다.

[0520] 일부 실시 형태에서, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항체 Fc에 하나 이상의 돌연변이를 포함한다.

[0521] 일부 실시 형태에서, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 Fc에 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개 또는 15개의 돌연변이를 포함한다.

[0522] 일부 실시 형태에서, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 Fc에 항체의 FcRn에의 결합을 조절하는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다.

[0523] 돌연변이되어 항체 반감기를 조절할 수 있는 Fc 위치(예를 들어, FcRn에의 결합)는 위치 250, 252, 253, 254, 256, 257, 307, 376, 380, 428, 434 및 435를 포함한다. 단독으로 또는 조합하여 이루어질 수 있는 예시적인 돌연변이는 돌연변이 T250Q, M252Y, I253A, S254T, T256E, P257I, T307A, D376V, E380A, M428L, H433K, N434S, N434A, N434H, N434F, H435A 및 H435R이다. 본 명세서에 제공된 항체의 반감기를 증가시키기 위해 이루어질 수 있는 예시적인 단독 또는 조합 돌연변이는 돌연변이 M428L/N434S, M252Y/S254T/T256E, T250Q/M428L, N434A 및 T307A/E380A/N434A이다. 본 명세서에 제공된 항체의 반감기를 감소시키기 위해 이루어질 수 있는 예시적인 단독 또는 조합 돌연변이는 돌연변이 H435A, P257I/N434H, D376V/N434H, M252Y/S254T/T256E/H433K/N434F, T308P/N434A 및 H435R이다.

[0524] 일부 실시 형태에서, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 돌연변이 M252Y/S254T/T256E를 포함한다.

[0525] 일부 실시 형태에서, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항체 Fc에 하나 이상의 돌연변이를 포함하여, 항체의 활성화 Fcɣ 수용체(FcɣR)에의 결합을 감소시키고/시키거나, Fc 이펙터 기능, 예컨대 C1q 결합, 보체 의존성 세포독성(CDC), 항체 의존성 세포매개성 세포독성(ADCC) 또는 식작용(ADCP)을 감소시킨다.

[0526] 돌연변이되어 항체의 활성화 FcɣR에의 결합을 감소시키고, 이어서 이펙터 기능을 감소시킬 수 있는 Fc 위치는 위치 214, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 265, 267, 268, 270, 295, 297, 309, 327, 328, 329, 330, 331 및 365를 포함한다. 단독으로 또는 조합하여 이루어질 수 있는 예시적인 돌연변이는 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4의 돌연변이 K214T, E233P, L234V, L234A, G236 결실, V234A, F234A, L235A, G237A, P238A, P238S, D265A, S267E, H268A, H268Q, Q268A, N297A, A327Q, P329A, D270A, Q295A, V309L, A327S, L328F, A330S 및 P331S이다. ADCC가 감소된 항체를 유도하는 예시적인 조합 돌연변이는 IgG1 상의 돌연변이 L234A/L235A, IgG2 상의 돌연변이 V234A/G237A/ P238S/H268A/V309L/A330S/P331S, IgG4 상의 돌연변이 F234A/L235A, IgG4 상의 S228P/F234A/ L235A, 모든 Ig 아이소타입 상의 돌연변이 N297A, IgG2 상의 돌연변이 V234A/G237A, IgG1 상의 돌연변이 K214T/E233P/ L234V/L235A/G236 결실/A327G/P331A/D365E/L358M, IgG2 상의 돌연변이 H268Q/V309L/A330S/P331S, IgG1 상의 돌연변이 S267E/L328F, IgG1 상의 돌연변이 L234F/L235E/D265A, IgG1 상의 돌연변이 L234A/L235A/G237A/P238S/H268A/A330S/P331S, IgG4 상의 돌연변이 S228P/F234A/L235A/G237A/P238S 및 IgG4 상의 돌연변이 S228P/F234A/L235A/G236 결실/G237A/P238S이다. IgG2의 잔기 117-260 및 IgG4의 잔기 261-447을 갖는 Fc와 같은 하이브리드 IgG2/4 Fc 도메인이 또한 사용될 수 있다.

[0527] CDC가 감소된 항체를 생성하는 예시적인 돌연변이는 K322A 돌연변이이다.

[0528] 잘 알려진 S228P 돌연변이를 IgG4 항체에 형성하여, IgG4 안정성을 향상시킬 수 있다.

[0529] 일부 실시 형태에서, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하나 이상의 잔기 위치 214, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 265, 267, 268, 270, 295, 297, 309, 322, 327, 328, 329, 330, 331 또는 365에 돌연변이를 포함한다.

[0530] 일부 실시 형태에서, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 K214T, E233P, L234V, L234A, G236 결실, V234A, F234A, L235A, G237A, P238A, P238S, D265A, S267E, H268A, H268Q, Q268A, N297A, A327Q, P329A, D270A, Q295A, V309L, A327S, L328F, K322, A330S 및 P331S로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 돌연변이를 포함한다.

[0531] 일부 실시 형태에서, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 하나 이상의 잔기 위치 228, 234, 235, 237, 238, 268, 322, 330 또는 331에 돌연변이를 포함한다.

[0532] 일부 실시 형태에서, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 K322A 돌연변이를 포함한다.

[0533] 일부 실시 형태에서, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 S228P 돌연변이를 포함한다.

[0534] 일부 실시 형태에서, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항체 Fc에 하나 이상의 돌연변이를 포함하여, 항체의 Fcɣ 수용체(FcɣR)에의 결합을 향상시키고/시키거나, Fc 이펙터 기능, 예컨대 C1q 결합, 보체 의존성 세포독성(CDC), 항체 의존성 세포매개성 세포독성(ADCC) 및/또는 식작용(ADCP)을 향상시킨다.

[0535] 돌연변이되어 항체의 활성화 FcɣR에의 결합을 증가시키고/시키거나, 항체 이펙터 기능을 향상시킬 수 있는 Fc 위치는 위치 236, 239, 243, 256, 290, 292, 298, 300, 305, 312, 326, 330, 332, 333, 334, 345, 360, 339, 378, 396 또는 430(EU 인덱스에 따른 잔기 넘버링)을 포함한다. 단독으로 또는 조합하여 이루어질 수 있는 예시적인 돌연변이는 G236A 돌연변이, S239D 돌연변이, F243L 돌연변이, T256A 돌연변이, K290A 돌연변이, R292P 돌연변이, S298A 돌연변이, Y300L 돌연변이, V305L 돌연변이, K326A 돌연변이, A330K 돌연변이, I332E 돌연변이, E333A 돌연변이, K334A 돌연변이, A339T 돌연변이 및 P396L 돌연변이이다. 증가된 ADCC 또는 ADCP를 갖는 항체를 생성하는 예시적인 조합 돌연변이는 IgG1 상의 S239D/I332E 돌연변이, S298A/E333A/K334A 돌연변이, F243L/R292P/Y300L 돌연변이, F243L/R292P/Y300L/P396L 돌연변이, F243L/R292P/Y300L/V305I/P396L 돌연변이 및

G236A/S239D/I332E 돌연변이이다.

[0536] 돌연변이되어 항체의 CDC를 향상시킬 수 있는 Fc 위치는 위치 267, 268, 324, 326, 333, 345 및 430을 포함한다. 단독으로 또는 조합하여 이루어질 수 있는 예시적인 돌연변이는 S267E 돌연변이, F1268F 돌연변이, S324T 돌연변이, K326A 돌연변이, K326W 돌연변이, E333A 돌연변이, E345K 돌연변이, E345Q 돌연변이, E345R 돌연변이, E345Y 돌연변이, E430S 돌연변이, E430F 돌연변이 및 E430T 돌연변이이다. 증가된 CDC를 갖는 항체를 생성하는 예시적인 조합 돌연변이는 IgG1 상의 K326A/E333A 돌연변이, K326W/E333A 돌연변이, H268F/S324T 돌연변이, S267E/H268F 돌연변이, S267E/S324T 돌연변이 및 S267E/H268F/S324T 돌연변이이다.

[0537] 일부 실시 형태에서, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 Fc 영역에 하나 이상의 돌연변이를 포함하여, 항체의 FcγRIIb에의 결합을 향상시킨다. FcγRIIb에의 향상된 결합으로, FcγRIIb+ B 세포의 감쇠 및/또는 항체의 클러스터링을 유발하고, 이어서 PD-1 하류 신호 전달 경로의 활성화를 가져올 수 있다.

[0538] 일부 실시 형태에서, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 S267E 돌연변이를 포함한다.

[0539] 일부 실시 형태에서, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 S267D 돌연변이를 포함한다.

[0540] 일부 실시 형태에서, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 S267E/I332E 돌연변이를 포함한다.

[0541] 일부 실시 형태에서, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 S267E/L328F 돌연변이를 포함한다.

[0542] 일부 실시 형태에서, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 G236D/S267E 돌연변이를 포함한다.

[0543] 일부 실시 형태에서, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 P238D/E233D/G237D/H268D/P271G/A330R 돌연변이를 포함한다.

[0544] 일부 실시 형태에서, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 P238D 돌연변이를 포함한다.

[0545] "항체 의존성 세포성 세포독성", "항체 의존성 세포매개성 세포독성" 또는 "ADCC"는, 이펙터 세포 상에서 발현되는 Fc 감마 수용체(FcγR)를 통한, 항체 코팅된 표적 세포와 용해 활성을 갖는 이펙터 세포, 예컨대 자연 살해 세포(NK), 단핵구, 대식세포 및 호중구의 상호작용에 의존하는 세포사를 유도하기 위한 메커니즘이다. 예를 들어, NK 세포는 FcγRIIIa를 발현하는 반면에, 단핵구는 FcγRI, FcγRII 및 FcγRIIIa를 발현한다. 본 명세서에 제공된 항체의 ADCC 활성은 표적 세포로서 PD-1 발현 세포 및 이펙터 세포로서 NK 세포를 사용하는 시험관내 분석을 이용하여 평가될 수 있다. 세포용해는 용해된 세포로부터의 표지(예를 들어, 방사성 기질, 형광 염료, 또는 천연 세포내 단백질)의 방출에 의해 검출될 수 있다. 예시적인 분석에서, 표적 세포는 1개의 표적 세포 대 4개의 이펙터 세포의 비로 사용된다. 표적 세포는 BATDA로 미리 표지되고, 이펙터 세포 및 시험 항체와 조합된다. 샘플을 2시간 동안 인큐베이션하고, 방출된 BATDA를 상청액으로 측정하여 세포용해를 측정한다. 0.67% 트리톤(Triton) X-100(시그마 알드리치(Sigma Aldrich))를 이용하는 최대 세포독성, 및 임의의 항체의 부재 하에 표적 세포로부터의 BATDA의 자발적인 방출에 의해 결정된 최소 대조군에 대해 데이터를 정규화한다.

[0546] "항체 의존성 세포 식작용"("ADCP")은 식세포, 예컨대 대식세포 또는 수지상 세포에 의한 내재화에 의해 항체 코팅된 표적 세포를 제거하는 메커니즘을 지칭한다. ADCP는, 이펙터 세포로서 단핵구 유래 대식세포를, 그리고 GFP 또는 다른 표지된 분자를 발현하도록 조작된 표적 세포로서 다우디(Daudi) 세포(ATCC® CCL-213™) 또는 임의의 다른 PD-1 발현 세포를 사용함으로써 평가될 수 있다. 예시적인 분석에서, 이펙터:표적 세포 비는 예를 들어, 4:1일 수 있다. 본 발명의 항체의 존재 또는 부재 하에 이펙터 세포를 표적 세포와 4시간 동안 인큐베이션할 수 있다. 인큐베이션 후에, 세포는 아큐타제(accutase)를 사용하여 분리될 수 있다. 대식세포는 형광 표지에 커플링된 항-CD11b 및 항-CD14 항체로 확인할 수 있으며, % 식작용은 표준 방법을 사용하여 $CD11^{+}CD14^{+}$ 대식세포에서의 % GFP 형광에 기초하여 측정할 수 있다.

[0547] "보체 의존성 세포독성" 또는 "CDC"는, 표적 결합된 항체의 Fc 이펙터 도메인이 보체 성분 C1q에 결합하여 활성

화하고, 이는 결국 보체 캐스케이드를 활성화하여 표적 세포사를 유발하는 세포사 유도 메커니즘을 지칭한다. 보체의 활성화는 또한 표적 세포 표면 상에의 보체 성분의 침착을 가져올 수 있는데, 이는 백혈구 상의 보체 수용체(예를 들어, CR3)에 결합함으로써 CDC를 용이하게 한다. 예를 들어, RPMI-B(1% BSA로 보충된 RPMI) 중에 1 $\times 10^5$개 세포/웰(50 μL/웰)로 다우디 세포를 플레이팅하고, 0 내지 100 μg/mL의 최종 농도로 웰에 50 μL의 시험 항체를 첨가하고, 실온에서 15분 동안 반응물을 인큐베이션하고, 11 μL의 합한 인간 혈청을 웰에 첨가하고, 37℃에서 45분 동안 반응물을 인큐베이션함으로써 세포의 CDC를 측정할 수 있다. 용해된 세포의 비율(%)은 표준 방법을 사용하여 FACS 분석에서 % 요오드화프로피듐 염색 세포로서 검출될 수 있다.

[0548] FcγR 또는 FcRn에 대한 항체의 결합은 유세포 분석을 사용하여 각각의 수용체를 발현하도록 유전자 조작된 세포에서 평가될 수 있다. 예시적인 결합 분석에서, 웰당 2×10^5개의 세포를 96-웰 플레이트에 시딩하고, BSA 염색 완충액(미국 산호세 소재의 BD 바이오사이언시스(Biosciences))에서 30분 동안 4℃에서 블로킹한다. 세포를 얼음 상에서 시험 항체와 함께 1.5시간 동안 4℃에서 인큐베이션한다. BSA 염색 완충액으로 2회 세정한 후, 세포를 R-PE 표지된 항-인간 IgG 2차 항체(잭슨 이뮤노리서치 래버러토리즈(Jackson Immunoresearch Laboratories))와 함께 45분 동안 4℃에서 인큐베이션한다. 세포를 염색 완충액에서 2회 세정한 후, 1:200 희석된 DRAQ7 생/사(live/dead) 염색(미국 덴버스 소재의 셀 시그널링 테크놀로지(Cell Signaling Technology))을 함유하는 염색 완충액 150 μL에 재현탁한다. 각각, B2 및 B4 채널을 사용하여 밀테니 MACS퀀트(MACSQuant) 유세포 분석기(미국 어번 소재의 밀테니 바이오테크(Miltenyi Biotec))에 의해 염색된 세포의 PE 및 DRAQ7 신호를 검출한다. 생세포를 DRAQ7 배제에 게이팅하고, 수집된 10,000개 이상의 라이브 이벤트(live event)에 대해 기하 평균 형광 신호를 측정한다. 플로우조(FlowJo) 소프트웨어(쓰리 스타(Tree Star))를 분석에 사용한다. 데이터를 항체 농도 대 평균 형광 신호의 로그로 표시한다. 비선형 회귀분석을 행한다.

[0549] "향상시키다" 또는 "향상된"은 돌연변이가 없는 모 항체와 비교하여, Fc 영역에 하나 이상의 돌연변이를 갖는 본 발명의 항체의 Fcγ 수용체(FcγR) 또는 FcRn에 대한 향상된 이펙터 기능(예를 들어, ADCC, CDC 및/또는 ADCP) 또는 향상된 결합을 지칭한다. "향상된"은 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% 또는 그 이상, 또는 통계적으로 유의한 향상일 수 있다.

[0550] "감소시키다" 또는 "감소된"은 돌연변이가 없는 모 항체와 비교하여, Fc 영역에 하나 이상의 돌연변이를 갖는 본 발명의 항체의 Fcγ 수용체(FcγR) 또는 FcRn에 대한 감소된 이펙터 기능(예를 들어, ADCC, CDC 및/또는 ADCP) 또는 감소된 결합을 지칭한다. "감소된"은 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% 또는 그 이상, 또는 통계적으로 유의한 감소일 수 있다.

[0551] "조절하다"는 돌연변이가 없는 모 항체와 비교하여, Fc 영역에 하나 이상의 돌연변이를 갖는 본 발명의 항체의 Fcγ 수용체(FcγR) 또는 FcRn에 대한 향상 또는 감소된 이펙터 기능(예를 들어, ADCC, CDC 및/또는 ADCP), 또는 향상 또는 감소된 결합을 지칭한다.

[0552] **당조작된(glycoengineered) 항체**

[0553] ADCC를 유도하는 단일클론 항체의 능력은 그의 올리고당 성분을 조작함으로써 향상될 수 있다. 인간 IgG1 또는 IgG3는 잘 알려진 바이안테나리(biantennary) G0, G0F, G1, G1F, G2 또는 G2F 형태의 글리칸의 대부분에 의해 Asn297에서 N-글리코실화된다. 조작되지 않은 CHO 세포에 의해 생성된 항체는 전형적으로 약 85% 이상의 글리칸 푸코스 함량을 갖는다. Fc 영역에 부착된 바이안테나리 복합형 올리고당으로부터의 코어(core) 푸코스의 제거는, 항원 결합 또는 CDC 활성을 변경시키지 않고서, 개선된 FcγRIIIa 결합을 통해 항체의 ADCC를 향상시킨다. 그러한 mAb는 바이안테나리 복합형의 Fc 올리고당을 보유하는 비교적 높은 탈푸코실화 항체의 성공적인 발현을 유발하는 것으로 보고된 상이한 방법, 예컨대 배양 삼투압의 제어(문헌[Konno *et al.*, Cytotechnology 64:249-65, 2012]), 숙주 세포주로서의 변이체 CHO 세포주 Lec13의 적용(문헌[Shields *et al.*, *J Biol Chem* 277:26733-26740, 2002]), 숙주 세포주로서의 변이체 CHO 세포주 EB66의 적용(문헌[Olivier *et al.*, *MAbs*;2(4): 405-415, 2010; PMID:20562582]), 숙주 세포주로서의 래트 하이브리도마 세포주 YB2/0의 적용(문헌[Shinkawa *et al.*, *J Biol Chem* 278:3466-3473, 2003]), 1,6-푸코실트랜스페라제(*FUT8*) 유전자에 대해 특이적인 작은 간섭 RNA의 도입(문헌[Mori *et al.*, *Biotechnol Bioeng* 88:901-908, 2004]), 또는 β-1,4-*N*-아세틸글루코사미닐트랜스페라제 III 및 골지 α-만노시다제 II 또는 강력한 알파-만노시다제 I 저해제, 키푸넨신의 동시발현(문헌[Ferrara *et al.*, *J Biol Chem* 281:5032-5036, 2006], 문헌[Ferrara *et al.*, *Biotechnol Bioeng* 93:851-861, 2006]; 문헌[Xhou *et al.*, *Biotechnol Bioeng* 99:652-65, 2008])을 사용하여 달성될 수 있다.

[0554] 본 명세서에 기재된 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 푸코스 함량이 약 1% 내지 약 15%, 예를 들어 약

15%, 14%, 13%, 12%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% 또는 1%인 바이안테나리 글리칸 구조를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 푸코스 함량이 약 50%, 40%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25% 또는 20%인 글리칸 구조를 갖는다.

[0555] "푸코스 함량"은 Asn297에서의 당 사슬 내의 푸코스 단당의 양을 의미한다. 푸코스의 상대량은 모든 당구조(glycostructure)에 대한 푸코스 함유 구조의 백분율이다. 이들은, 예를 들어 하기와 같은 다수의 방법에 의해 특성화 및 정량화될 수 있다: 1) 국제 특허 출원 공개 WO2008/077546 2호에 기재된 바와 같이 N-글리코시다제 F 처리된 샘플(예를 들어, 복합, 혼성 및 올리고- 및 고-만노스 구조)의 MALDI-TOF를 사용하는 방법; 2) Asn297 글리칸의 효소적 방출을 행하고, 후속으로, 유도체화하고, 형광 검출을 사용하는 HPLC(UPLC) 및/또는 HPLC-MS(UPLC-MS)에 의해 검출/정량화에 의한 방법; 3) 엔도(Endo) S, 또는 제1 GlcNAc 단당과 제2 GlcNAc 단당 사이를 절단하여 푸코스가 제1 GlcNAc에 부착된 상태로 남겨 두는 다른 효소로 Asn297 글리칸을 처리하거나 처리하지 않고서, 천연 또는 환원된 mAb의 온전한 단백질을 분석하는 방법; 4) 효소 소화(예를 들어, 트립신 또는 엔도펩티다제 Lys-C)에 의해 mAb를 구성성분 펩티드로 분해하고, 이어서 HPLC-MS(UPLC-MS)에 의해 분리, 검출, 및 정량화하는 방법; 5) Asn297에서의 PNGase F에 의한 특이적 효소적 탈글리코실화에 의해 mAb 단백질로부터 mAb 올리고당을 분리하는 방법. 방출된 올리고당은 형광단으로 표지되고, 실험 질량과 이론 질량의 비교에 의한 매트릭스-보조 레이저 탈착 이온화(MALDI: matrix-assisted laser desorption ionization) 질량 분석법에 의한 글리칸 구조의 미세 특성화, 이온 교환 HPLC(GlycoSep C)에 의한 시알릴화도(degree of sialylation)의 결정, 순상 HPLC(GlycoSep N)에 의한 친수성 기준에 따른 올리고당 형태의 분리 및 정량화, 및 고성능 모세관 전기영동-레이저 유도 형광(HPCE-LIF: high performance capillary electrophoresis-laser induced fluorescence)에 의한 올리고당의 분리 및 정량화를 가능하게 하는 다양한 보완적 기술에 의해 분리 및 확인될 수 있다.

[0556] 본 명세서에 사용되는 "저 푸코스" 또는 "저 푸코스 함량"은 푸코스 함량이 약 1% 내지 15%인 항체를 지칭한다.

[0557] 본 명세서에 사용되는 "정상 푸코스" 또는 "정상 푸코스 함량"은 푸코스 함량이 약 50% 초과, 전형적으로 약 80% 초과 또는 85% 초과인 항체를 말한다.

[0558] **항이디오타입 항체**

[0559] 항이디오타입 항체는 본 명세서에 개시된 PD-1과 특이적으로 결합하는 항체에 특이적으로 결합하는 항체이다.

[0560] 본 발명은 또한 본 명세서에 제공된 PD-1과 특이적으로 결합하는 항체에 특이적으로 결합하는 항이디오타입 항체를 제공한다.

[0561] 본 발명은 또한 하기를 포함하는 항체와 특이적으로 결합하는 항이디오타입 항체를 제공한다:

[0562] 서열 번호 8의 VH 및 서열 번호 14의 VL;

[0563] 서열 번호 9의 VH 및 서열 번호 15의 VL;

[0564] 서열 번호 9의 VH 및 서열 번호 16의 VL;

[0565] 서열 번호 10의 VH 및 서열 번호 16의 VL;

[0566] 서열 번호 140의 VH 및 서열 번호 16의 VL;

[0567] 서열 번호 141의 VH 및 서열 번호 16의 VL;

[0568] 서열 번호 142의 VH 및 서열 번호 16의 VL;

[0569] 서열 번호 10의 VH 및 서열 번호 143의 VL;

[0570] 서열 번호 10의 VH 및 서열 번호 144의 VL;

[0571] 서열 번호 140의 VH 및 서열 번호 143의 VL;

[0572] 서열 번호 141의 VH 및 서열 번호 143의 VL;

[0573] 서열 번호 142의 VH 및 서열 번호 143의 VL;

[0574] 서열 번호 140의 VH 및 서열 번호 144의 VL;

[0575] 서열 번호 141의 VH 및 서열 번호 144의 VL;

[0576] 서열 번호 142의 VH 및 서열 번호 144의 VL;

[0577] 서열 번호 44의 VH 및 서열 번호 60의 VL;

[0578] 서열 번호 45의 VH 및 서열 번호 61의 VL;

[0579] 서열 번호 45의 VH 및 서열 번호 62의 VL;

[0580] 서열 번호 46의 VH 및 서열 번호 61의 VL;

[0581] 서열 번호 47의 VH 및 서열 번호 61의 VL;

[0582] 서열 번호 48의 VH 및 서열 번호 61의 VL;

[0583] 서열 번호 49의 VH 및 서열 번호 61의 VL;

[0584] 서열 번호 50의 VH 및 서열 번호 61의 VL;

[0585] 서열 번호 51의 VH 및 서열 번호 61의 VL;

[0586] 서열 번호 94의 VH 및 서열 번호 98의 VL;

[0587] 서열 번호 95의 VH 및 서열 번호 99의 VL; 또는

[0588] 서열 번호 95의 VH 및 서열 번호 100의 VL.

[0589] 항이디오타입(Id) 항체는 항체의 항원 결정기(예를 들어, 파라토프 또는 CDR)를 인식하는 항체이다. Id 항체는 항원 차단성이거나 비차단성일 수 있다. 항원 차단성 Id를 사용하여 샘플에서 유리 항체(예를 들어, 본 명세서에 기재된 본 발명의 항-PD-1 항체)를 검출할 수 있다. 비차단성 Id를 사용하여 샘플에서 총 항체(유리 항체, 항원에 부분 결합된 항체 또는 항원에 완전 결합된 항체)를 검출할 수 있다. Id 항체는 항-Id가 제조되는 항체로 동물을 면역화함으로써 제조될 수 있다.

[0590] 항-Id 항체는 또한 면역원으로서 사용되어 또 다른 동물에서 면역 반응을 유도하여, 이른바 항-항-Id 항체를 생성할 수 있다. 항-항-Id는 항-Id를 유도한 원래의 mAb와 에피토프가 동일할 수 있다. 따라서, mAb의 이디오타입 결정기에 대한 항체를 사용함으로써, 동일한 특이성의 항체를 발현하는 다른 클론을 확인할 수 있다. 항-Id 항체는 임의의 적절한 기법, 예컨대 PD-1과 특이적으로 결합하는 항체에 관하여 본 명세서의 다른 곳에 기재된 것들에 의해 유도체화되고/되거나 변이될(이에 의해, 항-Id 항체 변이체를 생성함) 수 있다.

[0591] **본 명세서에 제공된 PD-1과 특이적으로 결합하는 항체의 접합체**

[0592] 본 발명은 또한 이종 분자에 접합된 PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 면역접합체를 제공한다.

[0593] 일부 실시 형태에서, 이종 분자는 검출가능한 표지 또는 세포독성제이다.

[0594] 본 발명은 또한 검출가능한 표지에 접합된 PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0595] 본 발명은 또한 세포독성제에 접합된 PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0596] PD-1과 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 사용하여 치료제를 PD-1 발현 세포로 유도할 수 있다. PD-1을 과발현하는 활성화 T 세포와 같은 세포를 PD-1 항체의 내재화 시에 세포를 사멸하는 세포독성제에 접합된 PD-1과 특이적으로 결합하는 항체로 표적화할 수 있다. 대안적으로, 일단 내재화된 세포 기능을 조절하기 위한 치료제에 결합된 PD-1 항체로 PD-1 발현 세포를 표적화할 수 있다.

[0597] 일부 실시 형태에서, 검출가능한 표지는 또한 세포독성제이다.

[0598] 검출가능한 표지에 접합된, 본 명세서에 제공된, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 사용하여 다양한 샘플에서의 PD-1 발현을 평가할 수 있다.

[0599] 검출가능한 표지에는 본 명세서에 제공된, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 접합되는 경우, 분광학적, 광화학적, 생화학적, 면역화학적 또는 화학적 수단을 통해 후자를 검출가능하게 하는 조성물이 포함된다.

[0600] 예시적인 검출가능한 표지에는 방사성 동위원소, 자성 비드, 금속 비드, 콜로이드 입자, 형광 염료, 고 전자밀

도 시약(electron-dense reagent), 효소(예를 들어, ELISA에서 통상적으로 사용되는 것), 비오틴, 디곡시게닌, 합텐, 발광 분자, 화학발광 분자, 형광색소, 형광단, 형광 켄칭제(quenching agent), 착색된 분자, 방사성 동위원소, 신틸레이트(scintillate), 아비딘, 스트렙타비틴, 단백질 A, 단백질 G, 항체 또는 이의 단편, 폴리히스티딘, Ni^{2+}, Flag 태그, myc 태그, 중금속, 효소, 알칼리 포스파타제, 퍼옥시다제, 루시페라제, 전자 공여체/수용체, 아크리디늄 에스테르 및 발색 기질이 포함된다.

[0601] 검출가능한 표지는, 예를 들어 검출가능한 표지가 방사성 동위원소인 경우 신호를 자발적으로 방출할 수 있다. 다른 경우에는, 검출가능한 표지는 외부장(external field)에 의해 자극된 결과로서 신호를 방출한다.

[0602] 예시적인 방사성 동위원소는 γ-방출, 오거(Auger)-방출, β-방출, 알파-방출 또는 양전자-방출 방사성 동위원소일 수 있다. 예시적인 방사성 동위원소는 ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{15}N, ^{18}F, ^{19}F, ^{55}Co, ^{57}Co, ^{60}Co, ^{61}Cu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{68}Ga, ^{72}As, ^{75}Br, ^{86}Y, ^{89}Zr, ^{90}Sr, ^{94m}Tc, ^{99m}Tc, ^{115}In, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, ^{131}I, ^{211}At, ^{212}Bi, ^{213}Bi, ^{223}Ra, ^{226}Ra, ^{225}Ac 및 ^{227}Ac를 포함한다.

[0603] 예시적인 금속 원자는 원자번호가 20보다 큰 금속, 예컨대 칼슘 원자, 스칸듐 원자, 티타늄 원자, 바나듐 원자, 크롬 원자, 망간 원자, 철 원자, 코발트 원자, 니켈 원자, 구리 원자, 아연 원자, 갈륨 원자, 게르마늄 원자, 비소 원자, 셀레늄 원자, 브롬 원자, 크립톤 원자, 루비듐 원자, 스트론튬 원자, 이트륨 원자, 지르코늄 원자, 니오븀 원자, 몰리브덴 원자, 테크네튬 원자, 루테늄 원자, 로듐 원자, 팔라듐 원자, 은 원자, 카드뮴 원자, 인듐 원자, 주석 원자, 안티몬 원자, 텔루륨 원자, 요오드 원자, 제논 원자, 세슘 원자, 바륨 원자, 란타늄 원자, 하프늄 원자, 탄탈룸 원자, 텅스텐 원자, 레늄 원자, 오스뮴 원자, 이리듐 원자, 백금 원자, 금 원자, 수은 원자, 탈륨 원자, 납 원자, 비스무트 원자, 프란슘 원자, 라듐 원자, 악티늄 원자, 세륨 원자, 프라세오디뮴 원자, 네오디뮴 원자, 프로메튬 원자, 사마륨 원자, 유로퓸 원자, 가돌리늄 원자, 테르븀 원자, 디스프로슘 원자, 홀뮴 원자, 에르븀 원자, 툴륨 원자, 이터븀 원자, 루테튬 원자, 토륨 원자, 프로트악티늄 원자, 우라늄 원자, 넵투늄 원자, 플루토늄 원자, 아메리슘 원자, 퀴륨 원자, 버클륨 원자, 캘리포늄 원자, 아인슈타이늄 원자, 페르뮴 원자, 멘델레븀 원자, 노벨륨 원자 또는 로렌슘 원자이다.

[0604] 일부 실시 형태에서, 금속 원자는 원자번호가 20보다 큰 알칼리 토금속일 수 있다.

[0605] 일부 실시 형태에서, 금속 원자는 란탄족 원소일 수 있다.

[0606] 일부 실시 형태에서, 금속 원자는 악티늄족 원소일 수 있다.

[0607] 일부 실시 형태에서, 금속 원자는 전이 금속일 수 있다.

[0608] 일부 실시 형태에서, 금속 원자는 전이후 금속(poor metal)일 수 있다.

[0609] 일부 실시 형태에서, 금속 원자는 금 원자, 비스무트 원자, 탄탈룸 원자 및 가돌리늄 원자일 수 있다.

[0610] 일부 실시 형태에서, 금속 원자는 원자번호가 53(즉, 요오드) 내지 83(즉, 비스무트)인 금속일 수 있다.

[0611] 일부 실시 형태에서, 금속 원자는 자기 공명 영상에 적합한 원자일 수 있다.

[0612] 금속 원자는 +1, +2 또는 +3 산화 상태의 형태의 금속 이온, 예컨대 Ba^{2+}, Bi^{3+}, Cs^{+}, Ca^{2+}, Cr^{2+}, Cr^{3+}, Cr^{6+}, Co^{2+}, Co^{3+}, Cu^{+}, Cu^{2+}, Cu^{3+}, Ga^{3+}, Gd^{3+}, Au^{+}, Au^{3+}, Fe^{2+}, Fe^{3+}, F^{3+}, Pb^{2+}, Mn^{2+}, Mn^{3+}, Mn^{4+}, Mn^{7+}, Hg^{2+}, Ni^{2+}, Ni^{3+}, Ag^{+}, Sr^{2+}, Sn^{2+}, Sn^{4+} 및 Zn^{2+}일 수 있다. 금속 원자는 금속 산화물, 예컨대 산화철, 산화망간 또는 산화가돌리늄을 포함할 수 있다.

[0613] 적절한 염료에는, 예를 들어 5(6)-카르복시플루오레세인, IRDye 680RD 말레이미드 또는 IRDye 800CW, 루테늄 폴리피리딜 염료 등과 같은 임의의 시판되는 염료가 포함된다.

[0614] 적절한 형광단은 플루오레세인 아이소티오시아네이트(FITC), 플루오레세인 티오세미카바자이드, 로다민, 텍사스 레드(Texas Red), CyDye(예를 들어, Cy3, Cy5, Cy5.5), 알렉사 플루오르(Alexa Fluor) (예를 들어, 알렉사488, 알렉사555, 알렉사594; 알렉사647), 근적외선(NIR) (700 내지 900 nm) 형광색소, 및 카보시아닌 및 아미노스티릴 색소이다.

[0615] 검출가능한 표지에 접합된, 본 명세서에 제공된, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 조영제로서 사용될 수 있다.

[0616] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 제공된, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 세포독성제에 접합된다.

[0617] 일부 실시 형태에서, 세포독성제는 화학요법제, 약물, 성장 억제제, 독소(예를 들어, 세균, 진균, 식물 또는 동물 유래의 효소적으로 활성인 독소 또는 이의 단편) 또는 방사성 동위원소(즉, 방사성 접합체(radioconjugate))이다.

[0618] 일부 실시 형태에서, 세포독성제는 다우노마이신, 독소루비신, 메토트렉세이트, 빈데신, 세균 독소, 예컨대 디프테리아 독소, 리신, 겔다나마이신, 메이탄시노이드 또는 칼리키아미신(calicheamicin)이다. 세포독성제는 튜불린 결합, DNA 결합 또는 토포아이소머라제 억제를 포함하는 메커니즘에 의해 이들의 세포독성 및 세포증식억제(cytostatic) 효과를 끌어낼 수 있다.

[0619] 일부 실시 형태에서, 세포독성제는 효소적으로 활성인 독소, 예컨대 디프테리아 A 사슬, 디프테리아 독소의 비결합성 활성 단편, 외독소 A 사슬(슈도모나스 아이루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*) 유래), 리신 A 사슬, 아브린 A 사슬, 모데신 A 사슬, 알파-사르신, 알레우리테스 포르디이(*Aleurites fordii*) 단백질, 디안틴 단백질, 피톨라카 아메리카나(*Phytolaca americana*) 단백질(PAPI, PAPII 및 PAP-S), 모모르디카 카란티아(*Momordica charantia*) 억제제, 쿠르신, 크로틴, 사파오나리아 오프피시날리스(*Sapaonaria officinalis*) 억제제, 겔로닌, 미토겔린, 레스트릭토신, 페노마이신, 에노마이신 및 트리코테센이다.

[0620] 일부 실시 형태에서, 세포독성제는 방사성 핵종, 예컨대 ^{212}Bi, ^{131}I, ^{131}In, ^{90}Y 및 ^{186}Re이다.

[0621] 일부 실시 형태에서, 세포독성제는 돌라스타틴 또는 돌로스타틴 펩티드 유사체 및 유도체, 오리스타틴 또는 모노메틸 오리스타틴 페닐알라닌이다. 예시적인 분자가 미국 특허 제5,635,483호 및 제5,780,588호에 개시되어 있다. 돌라스타틴 및 오리스타틴은 미세소관의 동태, GTP 가수분해, 및 핵 및 세포 분열을 방해하고(문헌[Woyke et al (2001) Antimicrob Agents and Chemother. 45(12):3580-3584]), 항암 및 항진균 활성을 갖는 것으로 밝혀졌다. 돌라스타틴 또는 오리스타틴 약물 모이어티는 펩티드 약물 모이어티의 N(아미노) 말단 또는 C(카르복실) 말단을 통해(국제 특허 출원 공개 WO02/088172호), 또는 항체 내로 유전자 조작된 임의의 시스테인을 통해 본 발명의 항체에 부착될 수 있다.

[0622] 본 명세서에 제공된, PD-1과 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 공지된 방법을 사용하여 검출가능한 표지에 접합될 수 있다.

[0623] 일부 실시 형태에서, 검출가능한 표지는 킬레이트제와 복합체를 형성한다.

[0624] 일부 실시 형태에서, 검출가능한 표지는 링커를 통해, 본 명세서에 제공된, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 접합된다.

[0625] 검출가능한 표지 또는 세포독성 모이어티는 공지된 방법을 사용하여 본 명세서에 제공된, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 직접적으로 또는 간접적으로 결합될 수 있다. 적절한 링커는 본 기술분야에 알려져 있으며, 예를 들어, 보결분자족(prosthetic group), 비페놀계 링커(N-석신이미딜-벤조에이트의 유도체; 도데카보레이트), 마크로사이클릭 및 비환형 킬레이트제 둘 모두의 킬레이트 모이어티, 예컨대 1,4,7,10-테트라아자사이클로도데칸-1,4,7,10-테트라아세트산(DOTA)의 유도체, 다이에틸렌트라이아민펜타아세트산(DTPA)의 유도체, S-2-(4-아이소티오시아네이토벤질)-1,4,7-트라이아자사이클로노난-1,4,7-트라이아세트산(NOTA)의 유도체 및 1,4,8,11-테트라아자사이클로도데칸-1,4,8,11-테트라아세트산(TETA)의 유도체, N-석신이미딜-3-(2-피리딜다이티올) 프로피오네이트(SPDP), 이미노티올란(IT), 이미도에스테르의 2작용성 유도체(예컨대 다이메틸 아디피미데이트 HCl), 활성 에스테르(예컨대 다이석신이미딜 수베레이트), 알데하이드(예컨대 글루타르알데하이드), 비스-아지도 화합물(예컨대 비스(p-아지도벤조일)헥산다이아민), 비스-다이아조늄 유도체(예컨대 비스-(p-다이아조늄벤조일)-에틸렌다이아민), 다이아이소시아네이트(예컨대 톨루엔 2,6-다이아이소시아네이트), 및 비스-활성 불소 화합물(예컨대 1,5-다이플루오로-2,4-다이니트로벤젠) 및 다른 킬레이트 모이어티가 포함한다. 적절한 펩티드 링커가 잘 알려져 있다.

[0626] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 제공된, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 신장 클리어런스(renal clearance)를 통해 혈액에서 제거된다.

[0627] **키트**

[0628] 본 발명은 또한 본 명세서에 개시된, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는

키트를 제공한다.

[0629] 키트는 치료 용도에 그리고 진단 키트로 사용될 수 있다.

[0630] 키트를 사용하여 샘플에서 PD-1의 존재를 검출할 수 있다.

[0631] 일부 실시 형태에서, 키트는 본 명세서에 제공된, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 항체를 검출하기 위한 시약을 포함한다. 키트는 하기를 포함하는 하나 이상의 다른 요소를 포함할 수 있다: 사용 설명서; 다른 시약, 예를 들어 표지, 치료제, 또는 킬레이트화 또는 다른 커플링에 유용한 약제, 표지 또는 치료제에 대한 항체, 또는 방사선 보호 조성물; 투여용 항체를 제조하기 위한 장치 또는 다른 재료; 약제학적으로 허용가능한 담체; 및 대상에게 투여하기 위한 장치 또는 다른 재료.

[0632] 일부 실시 형태에서, 키트는 용기 내의 본 명세서에 제공된, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 키트의 사용 설명서를 포함한다.

[0633] 일부 실시 형태에서, 키트의 항체가 표지된다.

[0634] 일부 실시 형태에서, 키트는 하기를 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다:

[0635] 서열 번호 8의 VH 및 서열 번호 14의 VL;

[0636] 서열 번호 9의 VH 및 서열 번호 15의 VL;

[0637] 서열 번호 9의 VH 및 서열 번호 16의 VL;

[0638] 서열 번호 10의 VH 및 서열 번호 16의 VL;

[0639] 서열 번호 140의 VH 및 서열 번호 16의 VL;

[0640] 서열 번호 141의 VH 및 서열 번호 16의 VL;

[0641] 서열 번호 142의 VH 및 서열 번호 16의 VL;

[0642] 서열 번호 10의 VH 및 서열 번호 143의 VL;

[0643] 서열 번호 10의 VH 및 서열 번호 144의 VL;

[0644] 서열 번호 140의 VH 및 서열 번호 143의 VL;

[0645] 서열 번호 141의 VH 및 서열 번호 143의 VL;

[0646] 서열 번호 142의 VH 및 서열 번호 143의 VL;

[0647] 서열 번호 140의 VH 및 서열 번호 144의 VL;

[0648] 서열 번호 141의 VH 및 서열 번호 144의 VL;

[0649] 서열 번호 142의 VH 및 서열 번호 144의 VL;

[0650] 서열 번호 44의 VH 및 서열 번호 60의 VL;

[0651] 서열 번호 45의 VH 및 서열 번호 61의 VL;

[0652] 서열 번호 45의 VH 및 서열 번호 62의 VL;

[0653] 서열 번호 46의 VH 및 서열 번호 61의 VL;

[0654] 서열 번호 47의 VH 및 서열 번호 61의 VL;

[0655] 서열 번호 48의 VH 및 서열 번호 61의 VL;

[0656] 서열 번호 49의 VH 및 서열 번호 61의 VL;

[0657] 서열 번호 50의 VH 및 서열 번호 61의 VL;

[0658] 서열 번호 51의 VH 및 서열 번호 61의 VL;

[0659] 서열 번호 94의 VH 및 서열 번호 98의 VL;

[0660] 서열 번호 95의 VH 및 서열 번호 99의 VL; 또는

[0661] 서열 번호 95의 VH 및 서열 번호 100의 VL.

[0662] **PD-1의 검출 방법**

[0663] 본 발명은 또한, 샘플을 얻는 단계, 샘플을 본 명세서에 제공된, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 접촉시키는 단계, 및 샘플 내의 PD-1에 결합된 항체를 검출하는 단계를 포함하는, 샘플 내의 PD-1을 검출하는 방법을 제공한다.

[0664] 일부 실시 형태에서, 샘플은 소변, 혈액, 혈청, 혈장, 타액, 복수, 순환 세포, 활액, 조직과 회합되지 않은 세포(즉, 유리 세포), 조직(예를 들어, 외과적으로 절제된 조직, 생검 - 미세 바늘 흡인을 포함함), 조직 프레파라트(histological preparation) 등으로부터 유래될 수 있다.

[0665] PD-1에 결합된 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 알려진 방법을 사용하여 검출할 수 있다. 예시적인 방법은 형광 또는 화학발광 표지 또는 방사성표지를 사용한 항체의 직접 표지화, 또는 비오틴, 효소 또는 에피토프 태그와 같이 쉽게 검출가능한 모이어티를 본 발명의 항체에 부착시키는 것을 포함한다. 예시적인 표지 및 모이어티는 루테늄, ^{111}In-DOTA, ^{111}In-다이에틸렌트라이아민펜타아세트산(DTPA), 고추냉이 퍼옥시다제, 알칼리성 포스파타제 및 베타-갈락토시다제, 폴리-히스티딘(HIS 태그), 아크리딘 염료, 시아닌 염료, 플로오론 염료, 옥사진 염료, 페난트리딘 염료, 로다민 염료 및 알렉사 플루오르® 염료이다.

[0666] 본 발명의 항체는 샘플에서 PD-1을 검출하기 위한 다양한 분석에 사용될 수 있다. 예시적인 분석은 웨스턴 블롯(Western blot) 분석, 방사면역측정, 표면 플라즈몬 공명, 면역침강, 평형 투석, 면역확산, 전기화학발광(ECL) 면역측정법, 면역조직화학, 형광 활성화 세포 분류(FACS) 또는 ELISA 분석법이다.

[0667] **항체 생성 방법**

[0668] 본 명세서에 제공된, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 다양한 기술을 사용하여 생성될 수 있다. 예를 들어, 쾰러(Kohler) 및 밀슈타인(Milstein)의 하이브리도마 방법을 사용하여 단일클론 항체를 생성할 수 있다. 하이브리도마 방법에서, 마우스 또는 다른 숙주 동물, 예컨대 햄스터, 래트 또는 닭을 인간 및/또는 사이노(cyno) PD-1 항원, 예컨대 PD-1의 세포외 도메인으로 면역화한 후, 면역화된 동물로부터의 비장 세포를 표준 방법을 사용하여 골수종 세포와 융합시켜 하이브리도마 세포를 형성한다. 단일의 불멸화(immortalized) 하이브리도마 세포로부터 발생되는 콜로니(colony)를 원하는 특성, 예컨대 결합 특이성, 교차반응성 또는 이의 결핍, 항원에 대한 친화성, 및 작용제 활성과 같은 기능성을 갖는 항체의 생성에 대해 스크리닝할 수 있다.

[0669] 인간 수용체 프레임워크의 선택을 포함하는 예시적인 인간화 기술은 CDR 그래프팅(미국 특허 제5,225,539호), SDR 그래프팅(미국 특허 제6,818,749호), 재표면화(Resurfacing)(문헌[Padlan, (1991) *Mol Immunol* 28:489-499]), 특이성 결정 잔기 재표면화(미국 특허 출원 공개 제2010/0261620호), 인간 프레임워크 적응화(미국 특허 제8,748,356호) 또는 초인간화(superhumanization)(미국 특허 제7,709, 226호)를 포함한다. 이러한 방법에서는, 모 항체의 CDR 또는 CDR 잔기의 서브세트를 인간 프레임워크에 전달하며, 이는 모 프레임워크에 대한 이들의 전체 상동성에 기초하여, CDR 길이의 유사성, 정준 구조 동일성 또는 이들의 조합에 기초하여 선택될 수 있다.

[0670] 인간화 항체는, 국제 특허 출원 공개 WO1090/007861호 및 WO1992/22653호에 기재된 것들과 같은 기술로 결합 친화성을 보존하기 위해 변경된 프레임워크 지지 잔기를 혼입시키거나(복귀 돌연변이), 예를 들어 항체의 친화성을 개선하기 위해 변이를 임의의 CDR에 도입시켜 원하는 항원에 대한 이들의 선택성 또는 친화성을 개선하도록 추가로 최적화될 수 있다.

[0671] 인간 면역글로불린(Ig) 유전자좌를 그의 게놈 내에 담지하는 마우스, 래트 또는 닭과 같은 형질전환 동물을 사용하여 PD-1에 대한 항체를 생성할 수 있으며, 이는 예를 들어 미국 특허 제6,150,584호, 국제 특허 출원 공개 WO1999/45962호, 국제 특허 출원 공개 WO2002/066630호, WO2002/43478호, WO2002/043478호 및 WO1990/04036호에 기재되어 있다. 이러한 동물의 내인성 면역글로불린 유전자좌는 파괴되거나 결실될 수 있고, 상동적 또는 비상동적 재조합을 사용하거나, 도입염색체(transchromosome)를 사용하거나, 미니유전자(minigene)를 사용하여, 하나 이상의 완전하거나 부분적인 인간 면역글로불린 유전자좌를 동물의 게놈으로 삽입할 수 있다. 레제네론

(Regeneron)(http://_www_regeneron_com), 하버 안티바디스(Harbour Antibodies)(http://_www_harbourantibodies_com), 오픈 모노클로날 테크놀로지, 인코포레이티드(Open Monoclonal Technology, Inc.) (OMT)(http://_www_omtinc_net), 키맙(KyMab)(http://_www_kymab_com), 트리아니(Trianni)(http://_www.trianni_com) 및 아블렉시스(Ablexis)(http://_www_ablexis_com)와 같은 회사들이 상기 기재된 바와 같은 기술을 사용하여 선택된 항원에 대해 지향된 인간 항체를 제공하는 데에 관여할 수 있다.

[0672] 항체는 파지 디스플레이 라이브러리로부터 선택될 수 있으며, 여기서 파지는 인간 면역글로불린 또는 그의 일부, 예컨대 Fab, 단일쇄 항체(scFv), 또는 쌍을 이루지 않거나 쌍을 이루는 항체 가변 영역을 발현하도록 조작된다. 본 발명의 항체는, 문헌[Shi *et al.,* (2010) *J Mol Biol* 397:385-96] 및 국제 특허 출원 공개 WO09/085462호에 기재된 바와 같이, 예를 들어 박테리오파지 pIX 외피 단백질과의 융합 단백질로서 항체 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 발현시키는 파지 디스플레이 라이브러리로부터 단리될 수 있다. 이러한 라이브러리는 인간 및/또는 사이노 PD-1에 결합하는 파지에 대해 스크리닝될 수 있고, 획득된 양성 클론은 추가로 특성화될 수 있으며, Fab는 클론 용해물로부터 단리되어 전장 IgG로서 발현될 수 있다.

[0673] 면역원성 항원의 제조 및 단일클론 항체 생성은 임의의 적절한 기법, 예컨대 재조합 단백질 생성을 사용하여 실행될 수 있다. 면역원성 항원을 정제된 단백질, 또는 전세포, 세포 또는 조직 추출물을 포함하는 단백질 혼합물의 형태로 동물에게 투여할 수 있거나, 항원은 상기 항원 또는 이의 부분을 인코딩하는 핵산으로부터 동물의 체내에서 드 노보(*de novo*)로 형성될 수 있다.

[0674] 일부 실시 형태에서, 본 발명의, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 이중특이성 항체이다.

[0675] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 다중특이성 항체이다.

[0676] 본 명세서에 제공된, PD-1과 특이적으로 결합하는 단일특이성 항체는 이중특이성 항체로 유전자 조작될 수 있는데, 이러한 이중특이성 항체 또한 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0677] 전장 이중특이성 항체는, 예를 들어 2개의 단일특이성 2가 항체들 사이에서의 Fab 아암(arm) 교환(예를 들어, 하나의 중쇄-경쇄 쌍을 교환하는 하프 분자 교환)을 사용하여 생성될 수 있는데, 이는 공발현을 사용하거나 또는 무세포 환경에서의 시험관내에서, 각각의 하프 분자 내의 중쇄 CH3 계면에 치환을 도입하여 별개의 특이성을 갖는 2개의 항체 하프 분자의 이종이량체 형성을 유리하게 함으로써 행해진다. Fab 아암 교환 반응은 다이설파이드 결합 이성질화 반응 및 CH3 도메인의 해리-회합의 결과이다. 모 단일특이성 항체의 힌지 영역 내의 중쇄 다이설파이드 결합은 환원된다. 모 단일특이성 항체들 중 하나의, 생성된 유리 시스테인은, 제2 모 단일특이성 항체 분자의 시스테인 잔기와 중쇄간 다이설파이드 결합을 형성하고, 동시에 모 항체의 CH3 도메인이 해리-회합에 의해 방출 및 재형성된다. Fab 아암의 CH3 도메인은 동종이량체화에 비하여 이종이량체화에 유리하도록 조작될 수 있다. 생성된 산물은, 각각이 별개의 에피토프와 결합하는 2개의 Fab 아암 또는 하프 분자를 갖는 이중특이성 항체이다.

[0678] 이중특이성 항체는 또한 트리오맙/쿼드로마(Triomab/Quadroma)(Trion Pharma/Fresenius Biotech), 노브-인-홀(Knob-in-Hole) (Genentech), 크로스맙(CrossMAb) (Roche) 및 정전기적으로 유도된 CH3 상호작용(Chugai, Amgen, NovoNordisk, Oncomed), LUZ-Y(Genentech), 가닥 교환 조작된 도메인 바디(Strand Exchange Engineered Domain body) (SEEDbody)(EMD Serono), 바이클로닉(Biclonic) (Merus)과 같은 디자인을 사용하여, 그리고 듀오바디(DuoBody)® 제품(Genmab A/S)으로서 생성될 수 있다.

[0679] 트리오맙 쿼드로마 기술은 전장 이중특이성 항체를 생성하는 데 사용될 수 있다. 트리오맙 기술은 2개의 모 키메라 항체들 사이의 Fab 아암 교환을 촉진시키는데, 이때 하나의 모 mAb는 IgG2a를 갖고, 제2 모 mAb는 래트 IgG2b 불변 영역을 가져서, 키메라 이중특이성 항체를 생성한다.

[0680] "노브-인-홀" 전략은 전장 이중특이성 항체를 생성하는 데 사용될 수 있다. 간략하게 말해서, 인간 IgG 내에 CH3 도메인의 계면을 형성하는 선택된 아미노산이 CH3 도메인 상호작용에 영향을 주는 위치에서 돌연변이되어 이종이량체 형성을 촉진할 수 있다. 작은 측쇄(홀)를 갖는 아미노산이 제1 항원과 특이적으로 결합하는 항체의 중쇄에 도입되고, 큰 측쇄(노브)를 갖는 아미노산이 제2 항원과 특이적으로 결합하는 항체의 중쇄에 도입된다. 2개의 항체의 공발현 후에, "홀"을 갖는 중쇄와 "노브"를 갖는 중쇄의 우선적인 상호작용의 결과로서 이종이량체가 형성된다. 노브와 홀을 형성하는 예시적인 CH3 치환 쌍은 다음과 같다(제1 중쇄의 제1 CH3 도메인 내의 변형된 위치/제2 중쇄의 제2 CH3 도메인 내의 변형된 위치로서 표현됨): T366Y/F405A, T366W/F405W, F405W/Y407A, T394W/Y407T, T394S/Y407A, T366W/T394S, F405W/T394S 및 T366W/T366S_L368A_Y407V.

[0681] 크로스맙 기술은 전장 이중특이성 항체를 생성하는데 사용될 수 있다. Fab 아암 교환을 촉진하기 위하여 "노브-인-홀" 전략을 이용하는 것에 더하여, 크로스맙은 하프 아암들 중 하나에서, CH1 및 CL 도메인이 교환되어 있어서, 생성된 이중특이성 항체의 올바른 경쇄 쌍형성을 보장한다(예를 들어, 미국 특허 제8,242,247호 참조).

[0682] 한쪽 또는 양쪽 아암에서, 이중특이성 항체의 중쇄와 경쇄 사이에서 또는 중쇄 내에서 가변 또는 불변 도메인, 또는 두 도메인 모두를 교환함으로써 전장 이중특이성 항체를 생성하기 위하여 다른 크로스-오버 전략이 사용될 수 있다. 이들 교환은, 예를 들어, 국제 특허 출원 공개 WO2009/080254호, WO2009/080251호, WO2009/018386호 및 WO2009/080252호에 기재된 바와 같이 VH-CH1을 VL-CL로, VH를 VL로, CH3를 CL로 그리고 CH3를 CH1으로 교환하는 것을 포함한다.

[0683] 하나의 CH3 표면에서 양성 하전된 잔기 및 제2의 CH3 표면에서 음성 하전된 잔기를 치환함으로써 정전기 상호작용을 사용하여 중쇄 이종이량체화를 촉진하는 것과 같은 다른 전략이 사용될 수 있으며, 이는 미국 특허 출원 공개 US2010/0015133호; 미국 특허 출원 공개 US2009/0182127호; 미국 특허 출원 공개 US2010/028637호, 또는 미국 특허 출원 공개 US2011/0123532호에 기재된 바와 같다. 다른 전략에서는, 미국 특허 출원 공개 US2012/0149876호 또는 미국 특허 출원 공개 US2013/0195849호에 기재된 바와 같이 하기의 치환(제1 중쇄의 제1 CH3 도메인 내의 변형된 위치/제2 중쇄의 제2 CH3 도메인 내의 변형된 위치로서 표현됨)에 의해 이종이량체화가 촉진될 수 있다: L351Y_F405A_Y407V/T394W, T366I_K392M_T394W/F405A_Y407V, T366L_K392M_T394W/F405A_Y407V, L351Y_Y407A/T366A_K409F, L351Y_Y407A/T366V_K409F, Y407A/T366A_K409F, 또는 T350V_L351Y_F405A_Y407V/T350V_T366L_K392L_T394W.

[0684] 이중특이성 항체를 생성하기 위하여 LUZ-Y 기술이 이용될 수 있다. 이 기술에서는, 류신 지퍼를 CH3 도메인의 C 말단 내로 첨가하여 모 mAb로부터의 이종이량체 조립을 유도하고, 이를 정제 후에 제거한다.

[0685] 이중특이성 항체를 생성하기 위하여 SEEDbody 기술이 이용될 수 있다. SEEDbody는, 그의 불변 도메인에서, 선택된 IgG 잔기가 IgA 잔기로 치환되어 있어서, 이종이량체화를 촉진시키는데, 이는 미국 특허 출원 공개 US2007/0287170호에 기재된 바와 같다.

[0686] 이중특이성 항체는, 2개의 단일특이성 동종이량체성 항체의 CH3 영역 내에 비대칭 돌연변이를 도입시키고, 이황화물 결합 이성질화를 가능하게 하는 환원성 조건에서 2개의 모 단일특이성 동종이량체성 항체로부터 이중특이성 이종이량체성 항체를 형성함으로써 무세포 환경에서 시험관내에서 생성될 수 있는데, 이는 국제 특허 출원 공개 WO2011/131746호에 기재된 방법에 따른 것이다. 상기 방법에서, 제1 단일특이성 2가 항체 및 제2 단일특이성 2가 항체는 이종이량체 안정성을 촉진하는 CH3 도메인에서의 소정 치환을 갖도록 조작되며; 항체는 힌지 영역의 시스테인이 다이설파이드 결합 이성질화를 거치기에 충분한 환원 조건 하에서 함께 인큐베이션되어; Fab 아암 교환에 의해 이중특이성 항체를 생성한다. 사용될 수 있는 치환은 IgG1 항체의 하나의 중쇄 내의 F405L 및 다른 중쇄 내의 K409R이다. IgG4 항체에서, 하나의 중쇄는 위치 405에 F를, 위치 409에 R을 갖는 야생형 IgG4일 수 있고, 다른 중쇄는 F405L 및 R409K 치환을 가질 수 있다. 인큐베이션 조건은 비환원성 상태로 최적으로 회복될 수 있다. 사용될 수 있는 예시적인 환원제는 2-메르캅토에틸아민(2-MEA), 다이티오트레이톨(DTT), 다이티오에리트리톨(DTE), 글루타티온, 트리스(2-카르복시에틸)포스핀(TCEP), L-시스테인 및 베타-메르캅토에탄올이다. 예를 들어, pH 5 내지 8에서, 예를 들어 pH 7.0에서 또는 pH 7.4에서 적어도 25 mM 2-MEA의 존재 하에서 또는 적어도 0.5 mM 다이티오트레이톨의 존재 하에서 20℃ 이상의 온도에서 90분 이상의 인큐베이션이 사용될 수 있다.

[0687] 일부 실시 형태에서, 이중특이성 항체는 재조합 IgG-유사 이중 표적화 분자 - 여기서, 분자의 2개 측면이 각각 2개 이상의 상이한 항체의 Fab 단편 또는 Fab 단편의 부분을 포함함 -; IgG 융합 분자 - 여기서, 전장 IgG 항체가 추가의 Fab 단편 또는 Fab 단편의 부분에 융합됨 -; Fc 융합 분자 - 여기서, 단일쇄 Fv 분자 또는 안정화된 다이아바디가 중쇄 불변 도메인, Fc 영역 또는 이들의 부분에 융합됨 -; Fab 융합 분자 - 여기서, 상이한 Fab 단편이 함께 융합됨 -; ScFv- 및 다이아바디-기반 및 중쇄 항체(예를 들어, 도메인 항체, 나노바디) - 여기서, 상이한 단일쇄 Fv 분자 또는 상이한 다이아바디 또는 상이한 중쇄 항체(예를 들어, 도메인 항체, 나노바디)가 서로 또는 다른 단백질 또는 담체 분자에 융합됨 - 를 포함한다.

[0688] 치환은 전형적으로 표준 방법을 사용하여 항체의 불변 도메인과 같은 분자에 대해 DNA 레벨에서 이루어진다.

[0689] 본 발명의 항체는 다양한 잘 알려진 항체 형태로 조작될 수 있다.

[0690] 예를 들어, 이중특이성 PD-1/CD3 항체는 본 명세서에 기재된 PD-1 항체의 VH/VL 도메인 및 공개된 항-CD3 항체의 임의의 VH/VL 영역을 사용하여 생성될 수있다.

[0691] 본 발명의 다른 실시 형태는 PD-1과 결합하는 제1 도메인 및 CD3와 결합하는 제2 도메인을 포함하는 이중특이성 항체이다.

[0692] **항체의 특성화 방법**

[0693] **작용성 항체**

[0694] 본 명세서에 제공된 작용성 항체에 의해 유도된 전형적인 생물학적 활성은 항원 특이적 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T 세포의 저해(예를 들어, 억제)이다. 항원 특이적 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T 세포에 의한 인터페론-γ(IFN-γ), IL-17, IL-2, IL-6, IL-22, IL-23 또는 GM-CSF의 증식 감소 또는 생산 감소와 같은 다양한 판독값이 본 명세서에 제공된 항체의 작용성을 평가하는데 사용될 수 있다. 예시적인 분석에서, 동종이계 수지상 세포 또는 특이적 항원, 예컨대 파상풍 톡소이드 또는 CMV에 의해 자극되는 정상 공여자로부터의 T 세포에 대한 항체의 효과가 사용된다. 이러한 설정에서, 항체 처리에 의한 T 세포 기능의 변화는 상청액 사이토카인 레벨 또는 T 세포 활성화의 마커를 측정함으로써 검출할 수 있다. 예시적인 분석에서, CMV 항원에 반응성인 것으로 측정된 PBMC는 항원 특이적 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T 세포의 공급원으로서 사용된다. 1.5×10^6개 세포/mL 또는 2×10^6개 세포/mL의 CMV 반응성 PBMC를 배양 플레이트에 플레이팅하고, 0.1 내지 0.2 μg/mL CMV 펩티드를 배양물에 첨가한다. CMV 펩티드는 예를 들어, JPT 테크놀로지즈(JPT Technologies)로부터 구입할 수 있다. 시험 항체를 10 μg/mL의 단일 용량으로 첨가하고, 플레이트를 6일간 인큐베이션하고, 6시간 동안 1 μCi/웰 메틸-3H-티미딘(퍼킨 엘머(PerkinElmer))을 첨가하여 세포 증식을 평가하고, 각 샘플에서 방사능을 측정한다. 대안적으로, 세포에 의한 사이토카인 생성은 ELISA 또는 공지된 다중 분석법을 사용하여 측정된다.

[0695] **PD-1에의 PD-L1 및/또는 PD-L2 결합을 차단하는 항체**

[0696] 본 명세서에 제공된 본 발명의 항체(예컨대, PD-1과 특이적으로 결합하는 작용성 항체)는 리간드 차단성 또는 비차단성일 수 있다. 본 명세서에 제공된 작용성 항체의 능력은 세포 클러스터링 분석과 같은 경쟁 분석을 사용하여 리간드, 예를 들어 PD-L1 또는 PD-L2 또는 둘 다를 차단하는 이의 능력에 대해 평가될 수 있다.

[0697] 예시적인 분석에서, PD-1 또는 PD-L1(또는 PD-L2)을 과발현하는 별도로 표지된 HEK 세포가 1:1 비율로 혼합되며, PD-1 및 PD-L1, 또는 PD-1 및 PD-L2 발현 세포의 클러스터링을 억제하는 항체의 능력이 정량화된다. 인간 PD-1을 과발현하는 세포는 바이올렛 세포 트레이스(Violet Cell Trace) 염색으로 표지될 수 있고, PD-L1 또는 PD-L2를 과발현하는 세포는 원적색(Far Red) 세포 트레이스 염색(라이프 테크놀로지즈(Life Technologies))으로 표지될 수 있다. PD-1 발현 세포를 시험 항체와 혼합하여, 단시간 배양 후에 PD-L1 발현 세포를 혼합물에 첨가한다. 혼합물을 1시간 동안 인큐베이션하고, 이중 양성 사례의 비율(예를 들어, 바이올렛 세포 트레이스 염색 및 원적색 세포 트레이스 염색으로 양성인 세포 클러스터)을 유세포 분석법을 사용하여 평가한다. 클러스터링 레벨은 이중 양성 사례의 비율에 의해 측정되고, 시험 항체의 존재 하에서의 클러스터링 비율은 양성 및 음성 아이소타입 대조군 항체와 비교된다. 본 명세서에 제공된 항체는 유의성 척도로서 p값 ≤0.01을 사용하여 아이소타입 대조군과 비교하여, 항체가 PD-1 및 PD-L1 (또는 PD-L2) 발현 세포의 이중 양성 사례를 통계적으로 유의하게 억제하는 경우 PD-1에의 PD-L1 (또는 PD-L2) 결합을 차단한다. 본 명세서에 제공된 항체는 통계적으로 유의하지 않게, 예를 들어 p>0.01로 PD-1 및 PD-L1 (또는 PD-L2)의 이중 양성 사례를 억제하는 경우, PD-1에의 PD-L1 (또는 PD-L2) 결합을 차단하지 않는다.

[0698] **항체 친화성 측정**

[0699] 인간 또는 비인간, 예컨대 사이노몰거스 PD-1에 대한 항체의 친화성은 임의의 적절한 방법을 사용하여 실험적으로 측정될 수 있다. 이러한 방법은 당업자에게 알려진 프로테온 XPR36, 비아코어(Biacore) 3000 또는 KinExA 기기, ELISA 또는 경쟁적 결합 분석을 사용할 수 있다. 특정 항체/PD-1 상호작용의 측정된 친화성은 상이한 조건(예를 들어, 오스몰 농도, pH) 하에서 측정된다면 달라질 수 있다. 따라서, 친화성 및 기타 결합 파라미터(예를 들어, K_D, K_{on}, K_{off})의 측정은 전형적으로 표준화된 조건, 및 표준화된 완충액, 예컨대 실시예 1에 기재된 완충액을 사용하여 행해진다. 예를 들어, 비아코어 3000 또는 프로테온을 사용하는 친화성 측정에 대한 내부 오차(표준 편차, SD로서 측정됨)는 전형적인 검출 한계 내에서의 측정에 대해 전형적으로 5 내지 33% 이내일 수 있음을 당업자는 이해할 것이다. 따라서, K_D와 관련하여 용어 "약"은 이 분석에서의 전형적인 표준 편차를 반영한다. 예를 들어, $1x10^{-9}$ M의 K_D에 대한 전형적인 SD는 최대 $\pm 0.33x10^{-9}$ M이다.

[0700] **기준 항체와 PD-1에의 결합을 경쟁하는 항체**

[0701] 특정한 VH 및 VL 서열을 포함하는 본 발명의 항체들(예를 들어, 기준 항체들)과의 PD-1에 대한 결합 경쟁이 옥텟레드(Octet Red) 384 플랫폼(Forte Bio) 상의 시험관내에서 분석될 수 있다. 히스티딘으로 표지된 PD1 항원을 HIS 센서에 로딩하고, 센서를 20 ㎍/mL 기준 항-PD1 항체에 노출시킨 후, 동일한 농도의 시험 항-PD1 항체에 노출시킨다. 기준 항체와의 포화 후 시험 항체에 의한 추가의 결합은 PD-1에의 2개의 항체의 동시 결합을 나타내며, 이는 기준 및 시험 항체가 PD-1에의 결합을 경쟁하지 않음을 나타낸다. 대안적으로, 시험 항체의 추가의 결합은 두 항체가 PD-1과의 결합을 경쟁하지 않는다는 것을 나타낸다.

[0702] PD-1에의 결합을 기준 항체와 경쟁하는 항체는 파지 디스플레이 라이브러리를 사용하여 PD-1과 특이적으로 결합하는 항체를 단리하고, PD-1에의 결합을 상술한 기준 항체와 경쟁하는 생성된 항체의 능력을 스크리닝함으로써 생성될 수 있다.

[0703] 시험 항체는 시험 항체가 기준 항체의 포화 농도에서 PD-1과 결합하는 경우 기준 항체와 PD-1에의 결합을 경쟁한다. 결합은 시간이 지남에 따라 바이오센서 팁의 광학밀도를 증가시키는 결합된 항체로 인한 파장 시프트를 기록함으로써 바이오층 간섭계(예를 들어, 옥텟)를 사용하여 검출될 수 있다.

[0704] **항체 에피토프**

[0705] 본 발명의 항체가 결합하는 PD-1 에피토프는, 예를 들어 수소/중수소 교환(H/D 교환)을 사용하거나, PD-1과 복합체를 형성한 항체의 결정 구조를 분석함으로써 분해될 수 있다. 2개의 PD-1 항체는, H/D 교환을 통한 중수소화 레벨의 적어도 5% 차이로 항체에 의해 보호된 약 70% 이상의 PD-1 아미노산 잔기가 2개의 항체들 사이에서 동일할 때, 또는 항체와 PD-1의 복합체의 결정 구조 내의 항체와 결합하는 것으로 결정된 70% 이상의 PD-1 표면 노출된 아미노산 잔기가 2개의 항체들 사이에서 동일할 때 "PD-1 상의 동일한 에피토프와 결합한다". 항체와 PD-1의 복합체의 결정 구조에서 에피토프 잔기는 항체 CDR 잔기들 중 임의의 것으로부터 4 Å 이하의 거리 내에 체류하는 PD-1 잔기이다.

[0706] H/D 교환 분석에서는, PD-1 단백질을 중수 중에서 항체의 존재 또는 부재 하에서 소정의 시간 동안 인큐베이션하여, 항체에 의해 보호되지 않은 교환성 수소 원자에서의 중수소 결합, 이어서 단백질의 프로테아제 분해를 수행하고, LC-MS를 사용하여 펩티드 단편을 분석한다. 예시적인 분석에서, 5 μL의 시험 항체(10 ㎍), 또는 PD-1과 시험 항체(각각, 10 및 7.35 ㎍)의 복합체 5 μL를 120 μL의 산화중수소 표지 완충액(50 mM 포스페이트, 100 mM 염화나트륨, pH 7.4)과 함께 0초, 60초, 300초, 1800초, 7200초 및 14400초 동안 인큐베이션한다. 63 μL의 5 M 구아니딘 하이드로클로라이드를 첨가함으로써 중수소 교환을 켄칭(quenching)하며, 최종 pH는 2.5이다. 켄칭된 샘플에 대해 온-컬럼(on-column) 펩신/프로테아제 타입 XIII 분해 및 LC-MS 분석을 수행한다. 펩신/프로테아제 타입 XIII 분해를 위해, 63 μL의 5 M 구아니딘 하이드로클로라이드를 첨가하고(최종 pH는 2.5임) 혼합물을 3분간 인큐베이션함으로써 125 μL 대조군 완충액(50 mM 포스페이트, 100 mM 염화나트륨, pH 7.4) 중의 5 ㎍의 샘플을 변성시킨다. 이어서, 혼합물에 대해 온-컬럼 펩신/프로테아제 타입 XIII 분해를 수행하고 생성된 펩티드를 Q 이그잭티브(Exactive)™ 하이브리드 쿼드루폴-오비트랩(Hybrid Quadrupole-Orbitrap) 질량분석계(서모(Thermo))에 커플링된 워터스(Waters)의 액퀴티(Acquity) UPLC로 구성된 UPLC-MS 시스템을 사용하여 분석한다. 원(raw) MS 데이터를 H/D 교환 MS 데이터 분석용 소프트웨어인 HDX 워크벤치(WorkBench)를 사용하여 처리한다. 중수소화 펩티드와 그의 천연 형태(t_0) 사이의 평균 질량 차이를 사용하여 중수소 레벨을 계산한다. 펩티드 동정은 마스코트(Mascot)를 사용하여 PD-1 서열에 대한 MS/MS 데이터의 검색을 통해 행해진다. 전구체 및 생성물 이온에 대한 질량 허용오차는 각각, 20 ppm 및 0.05 Da이다.

[0707] X선 결정구조해석을 위해, 표준 절차를 사용하여 PD-1 및 시험 항체를 발현시키고 정제한다. PD-1/시험 항체 복합체를 4℃에서 하룻밤 인큐베이션하고, 농축시키고, 크기 배제 크로마토그래피를 사용하여 복합체를 형성하지 않은 종으로부터 분리한다. 복합체는 다양한 알려진 시험 용액, 예를 들어 PEG3350, 시트르산암모늄 및 2-(N-모르폴리노)에탄설폰산(MES)을 함유하는 용액으로부터의 증기-확산 방법에 의해 결정화된다.

[0708] 파지 디스플레이 라이브러리를 사용하여 PD-1과 결합하는 항체를 단리하고, 100%로 PD-1에 결합하기 위하여 기준 항체와 경쟁하는 항체를 선택하고, H/D 교환 또는 X선 결정구조해석에 의해 항체 에피토프를 동정함으로써, 기준 항체로서 PD-1 상의 동일한 에피토프와 결합하는 항체가 생성될 수 있다.

[0709] 대안적으로, 에피토프 잔기를 포함하는 펩티드를 사용하여 마우스 또는 토끼가 면역화될 수 있고, 생성된 항체들을 언급된 영역 이내에서의 그들의 결합에 대해 평가할 수 있다.

[0710] **폴리뉴클레오티드, 벡터, 숙주 세포**

[0711] 본 발명은 또한 본 발명의 임의의 항체를 인코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드를 제공한다.

[0712] 본 발명은 또한 본 발명의 임의의 항체 중쇄 가변 영역, 임의의 항체 경쇄 가변 영역, 또는 임의의 항체 중쇄 및/또는 항체 경쇄를 인코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드를 제공한다.

[0713] 본 발명은 또한 서열 번호 8, 9, 10, 140, 141 또는 142의 VH를 인코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드를 제공한다.

[0714] 본 발명은 또한 서열 번호 14, 15, 16, 143 또는 144의 VL을 인코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드를 제공한다.

[0715] 본 발명은 또한 서열 번호 8, 9, 10, 140, 141 또는 142의 VH 및 서열 번호 14, 15, 16, 143 또는 144의 VL을 인코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드를 제공한다.

[0716] 본 발명은 또한 서열 번호 20, 21, 22, 150, 151 또는 152의 중쇄(HC)를 인코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드를 제공한다.

[0717] 본 발명은 또한 서열 번호 26, 27, 28, 153 또는 154의 경쇄(LC)를 인코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드를 제공한다.

[0718] 본 발명은 또한 서열 번호 20, 21, 22, 150, 151 또는 152의 HC 및 서열 번호 26, 27, 28, 153 또는 154의 LC를 인코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드를 제공한다.

[0719] 본 발명은 또한 서열 번호 11, 12, 13, 17, 18, 19, 23, 24, 25, 29, 30, 31, 132, 133, 134, 135, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163 또는 164의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 단리된 폴리뉴클레오티드를 제공한다.

[0720] 본 발명은 또한 서열 번호 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 또는 51의 VH를 인코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드를 제공한다.

[0721] 본 발명은 또한 서열 번호 60, 61 또는 62의 VL을 인코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드를 제공한다.

[0722] 본 발명은 또한 서열 번호 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 또는 51의 VH 및 서열 번호 60, 61 또는 62의 VL을 인코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드를 제공한다.

[0723] 본 발명은 또한 서열 번호 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72 또는 73의 중쇄를 인코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드를 제공한다.

[0724] 본 발명은 또한 서열 번호 82, 83 또는 84의 경쇄를 인코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드를 제공한다.

[0725] 본 발명은 또한 서열 번호 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72 또는 73의 HC 및 서열 번호 82, 83 또는 84의 LC를 인코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드를 제공한다.

[0726] 본 발명은 또한 서열 번호 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 63, 64, 65, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 85, 86, 87, 136, 137, 138 또는 139의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 단리된 폴리뉴클레오티드를 제공한다.

[0727] 본 발명은 또한 서열 번호 94 또는 95의 VH를 인코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드를 제공한다.

[0728] 본 발명은 또한 서열 번호 98, 99 또는 100의 VL을 인코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드를 제공한다.

[0729] 본 발명은 또한 서열 번호 94 또는 95의 VH 및 서열 번호 98, 99 또는 100의 VL을 인코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드를 제공한다.

[0730] 본 발명은 또한 서열 번호 104 또는 105의 HC를 인코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드를 제공한다.

[0731] 본 발명은 또한 서열 번호 108, 109 또는 110의 LC를 인코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드를 제공한다.

[0732] 본 발명은 또한 서열 번호 104 또는 105의 HC 및 서열 번호 108, 109 또는 110의 LC를 인코딩하는 단리된 폴리뉴클레오티드를 제공한다.

[0733] 본 발명은 또한 서열 번호 96, 97, 101, 102, 103, 106, 107, 111, 112 또는 113의 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 단리된 폴리뉴클레오티드를 제공한다.

[0734] 본 발명의 항체의 VH 및/또는 VL 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 본 발명의 항체의 중쇄 및/또는 경쇄를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열은 의도된 숙주 세포에서 뉴클레오티드 서열의 발현을 가능하게 하는 하나 이상의 조절 요소, 예컨대 프로모터 또는 인핸서에 작동가능하게 연결될 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 cDNA일 수 있다.

[0735] 본 발명은 또한 본 발명의 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터를 제공한다. 그러한 벡터는 플라스미드 벡터, 바이러스 벡터, 바큘로바이러스 발현용 벡터, 트랜스포손 기반 벡터, 또는 임의의 수단에 의해 주어진 유기체 또는 유전적 백그라운드에 본 발명의 폴리뉴클레오티드를 도입시키기에 적합한 임의의 다른 벡터일 수 있다. 예를 들어, 불변 영역에 임의로 연결된, 본 발명의 항체의 경쇄 및/또는 중쇄 가변 영역을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드가 발현 벡터에 삽입된다. 경쇄 및/또는 중쇄는 동일하거나 상이한 발현 벡터 내에서 복제될 수 있다. VH, VL, HC 및/또는 LC 또는 이의 항원 결합 단편을 인코딩하는 DNA 절편은 폴리펩티드의 발현을 보장하는 발현 벡터(들) 내의 제어 서열에 작동가능하게 연결될 수 있다. 그러한 제어 서열은 신호 서열, 프로모터 (예를 들어, 천연 관련 프로모터 또는 이종 프로모터), 인핸서 요소, 및 전사 종결 서열을 포함하며, 항체를 발현하도록 선택된 숙주 세포에 적합하도록 선택된다. 일단 벡터가 적절한 숙주 내로 도입되었으면, 숙주는 도입된 폴리뉴클레오티드에 의해 인코딩된 단백질의 고수준 발현에 적합한 조건 하에서 유지된다.

[0736] 일부 실시 형태에서, 벡터는 서열 번호 11의 폴리뉴클레오티드 및/또는 서열 번호 17의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0737] 일부 실시 형태에서, 벡터는 서열 번호 12의 폴리뉴클레오티드 및/또는 서열 번호 18의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0738] 일부 실시 형태에서, 벡터는 서열 번호 12의 폴리뉴클레오티드 및/또는 서열 번호 19의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0739] 일부 실시 형태에서, 벡터는 서열 번호 13의 폴리뉴클레오티드 및/또는 서열 번호 19의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0740] 일부 실시 형태에서, 벡터는 서열 번호 52의 폴리뉴클레오티드 및/또는 서열 번호 63의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0741] 일부 실시 형태에서, 벡터는 서열 번호 53의 폴리뉴클레오티드 및/또는 서열 번호 64의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0742] 일부 실시 형태에서, 벡터는 서열 번호 53의 폴리뉴클레오티드 및/또는 서열 번호 65의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0743] 일부 실시 형태에서, 벡터는 서열 번호 54의 폴리뉴클레오티드 및/또는 서열 번호 64의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0744] 일부 실시 형태에서, 벡터는 서열 번호 55의 폴리뉴클레오티드 및/또는 서열 번호 64의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0745] 일부 실시 형태에서, 벡터는 서열 번호 56의 폴리뉴클레오티드 및/또는 서열 번호 64의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0746] 일부 실시 형태에서, 벡터는 서열 번호 57의 폴리뉴클레오티드 및/또는 서열 번호 64의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0747] 일부 실시 형태에서, 벡터는 서열 번호 58의 폴리뉴클레오티드 및/또는 서열 번호 64의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0748] 일부 실시 형태에서, 벡터는 서열 번호 59의 폴리뉴클레오티드 및/또는 서열 번호 64의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0749] 일부 실시 형태에서, 벡터는 서열 번호 96의 폴리뉴클레오티드 및/또는 서열 번호 101의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0750] 일부 실시 형태에서, 벡터는 서열 번호 97의 폴리뉴클레오티드 및/또는 서열 번호 102의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0751] 일부 실시 형태에서, 벡터는 서열 번호 97의 폴리뉴클레오티드 및/또는 서열 번호 103의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0752] 일부 실시 형태에서, 벡터는 서열 번호 132의 폴리뉴클레오티드 및/또는 서열 번호 133의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0753] 일부 실시 형태에서, 벡터는 서열 번호 134의 폴리뉴클레오티드 및/또는 서열 번호 135의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0754] 일부 실시 형태에서, 벡터는 서열 번호 136의 폴리뉴클레오티드 및/또는 서열 번호 137의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0755] 일부 실시 형태에서, 벡터는 서열 번호 138의 폴리뉴클레오티드 및/또는 서열 번호 139의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0756] 일부 실시 형태에서, 벡터는 서열 번호 155의 폴리뉴클레오티드 및/또는 서열 번호 19의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0757] 일부 실시 형태에서, 벡터는 서열 번호 156의 폴리뉴클레오티드 및/또는 서열 번호 19의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0758] 일부 실시 형태에서, 벡터는 서열 번호 157의 폴리뉴클레오티드 및/또는 서열 번호 19의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0759] 일부 실시 형태에서, 벡터는 서열 번호 13의 폴리뉴클레오티드 및/또는 서열 번호 158의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0760] 일부 실시 형태에서, 벡터는 서열 번호 13의 폴리뉴클레오티드 및/또는 서열 번호 159의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0761] 일부 실시 형태에서, 벡터는 서열 번호 155의 폴리뉴클레오티드 및/또는 서열 번호 158의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0762] 일부 실시 형태에서, 벡터는 서열 번호 156의 폴리뉴클레오티드 및/또는 서열 번호 158의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0763] 일부 실시 형태에서, 벡터는 서열 번호 157의 폴리뉴클레오티드 및/또는 서열 번호 158의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0764] 일부 실시 형태에서, 벡터는 서열 번호 155의 폴리뉴클레오티드 및/또는 서열 번호 159의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0765] 일부 실시 형태에서, 벡터는 서열 번호 156의 폴리뉴클레오티드 및/또는 서열 번호 159의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0766] 일부 실시 형태에서, 벡터는 서열 번호 157의 폴리뉴클레오티드 및/또는 서열 번호 159의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0767] 일부 실시 형태에서, 벡터는 서열 번호 160의 폴리뉴클레오티드 및/또는 서열 번호 31의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0768] 일부 실시 형태에서, 벡터는 서열 번호 161의 폴리뉴클레오티드 및/또는 서열 번호 31의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0769] 일부 실시 형태에서, 벡터는 서열 번호 162의 폴리뉴클레오티드 및/또는 서열 번호 31의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0770] 일부 실시 형태에서, 벡터는 서열 번호 25의 폴리뉴클레오티드 및/또는 서열 번호 163의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0771] 일부 실시 형태에서, 벡터는 서열 번호 25의 폴리뉴클레오티드 및/또는 서열 번호 164의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0772] 일부 실시 형태에서, 벡터는 서열 번호 160의 폴리뉴클레오티드 및/또는 서열 번호 163의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0773] 일부 실시 형태에서, 벡터는 서열 번호 161의 폴리뉴클레오티드 및/또는 서열 번호 163의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0774] 일부 실시 형태에서, 벡터는 서열 번호 162의 폴리뉴클레오티드 및/또는 서열 번호 163의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0775] 일부 실시 형태에서, 벡터는 서열 번호 160의 폴리뉴클레오티드 및/또는 서열 번호 164의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0776] 일부 실시 형태에서, 벡터는 서열 번호 161의 폴리뉴클레오티드 및/또는 서열 번호 164의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0777] 일부 실시 형태에서, 벡터는 서열 번호 162의 폴리뉴클레오티드 및/또는 서열 번호 164의 폴리뉴클레오티드를 포함한다.

[0778] 적절한 발현 벡터는 전형적으로 숙주 유기체 내에서 에피솜으로서 또는 숙주 염색체 DNA의 필수 부분으로서 복제가능하다. 통상적으로, 발현 벡터는 암피실린 저항성, 하이그로마이신 저항성, 테트라사이클린 저항성, 카나마이신 저항성 또는 네오마이신 저항성과 같은 선택 마커를 포함하여, 원하는 DNA 서열로 형질전환된 세포의 검출을 가능하게 한다. 글루타민 합성효소계는 세포에서 항체와 같은 재조합 단백질을 발현시키는데 사용될 수 있다.

[0779] 적절한 프로모터 및 인핸서 요소가 당업계에 알려져 있다. 진핵 세포에서의 발현의 경우, 예시적인 프로모터는 경쇄 및/또는 중쇄 면역글로불린 유전자 프로모터 및 인핸서 요소; 사이토메갈로바이러스 전초기 프로모터; 단순 포진 바이러스 티미딘 키나제 프로모터; 초기 및 후기 SV40 프로모터; 레트로바이러스로부터의 긴 말단 반복 서열에 존재하는 프로모터; 마우스 메탈로티오네인-I 프로모터; 및 당업계에 공지된 다양한 조직 특이적 프로모터를 포함한다. 적절한 벡터 및 프로모터의 선택은 충분히 당업자의 범위 내에 있다.

[0780] 다수의 적절한 벡터 및 프로모터가 당업자에게 공지되어 있으며; 재조합 작제물을 생성하기 위해 많은 것이 구매가능하다. 하기 벡터가 예로서 제공된다. 세균 벡터: pBs, 파지스크립트, PsiX174, pBluescript SK, pBs KS, pNH8a, pNH16a, pNH18a, pNH46a (미국 캘리포니아주 라호이아 소재의 스트라타진(Stratagene)); pTrc99A, pKK223-3, pKK233-3, pDR540 및 pRIT5(스웨덴 웁살라 소재의 파마시아(Pharmacia)). 진핵세포 벡터: pWLneo, pSV2cat, pOG44, PXR1, pSG(스트라타진) pSVK3, pBPV, pMSG 및 pSVL(파마시아), 및 pEE6.1 및 pEE14.1(론자(Lonza)).

[0781] 본 발명은 또한 본 발명의 하나 이상의 벡터를 포함하는 숙주 세포를 제공한다. "숙주 세포"는 벡터가 내부에 도입된 세포를 지칭한다. 용어 "숙주 세포"는 특정 대상 세포뿐만 아니라 그러한 세포의 자손, 그리고 또한 특정 대상 세포로부터 생성된 안정한 세포주도 지칭하는 것으로 이해된다. 돌연변이 또는 환경적 영향으로 인해 후세대에서 소정의 변형이 일어날 수 있기 때문에, 그러한 후손은 모 세포와 동일하지 않을 수 있지만, 여전히 본 명세서에 사용되는 용어 "숙주 세포"의 범위 내에 포함된다. 그러한 숙주 세포는 진핵 세포, 원핵 세포, 식물 세포 또는 고세균(archeal) 세포일 수 있다.

[0782] 에스케리키아 콜라이(*Escherichia coli*), 간균강(bacilli), 예컨대 바실루스 수브틸리스(*Bacillus subtilis*), 및 다른 장내세균과(enterobacteriaceae), 예컨대 살모넬라(Salmonella), 세라티아(Serratia), 및 다양한 슈도모나스(Pseudomonas) 종이 원핵 숙주 세포의 예이다. 다른 미생물, 예컨대 효모가 또한 발현에 유용하다. 사카로미세스(Saccharomyces)(예를 들어, S. 세레비시아이(*S. cerevisiae*)) 및 피키아(Pichia)가 적절한 효모 숙주 세포의 예이다. 예시적인 진핵 세포는 포유류, 곤충, 조류 또는 다른 동물 기원의 것일 수 있다. 포유류 진핵 세포는 불멸화 세포주, 예컨대 하이브리도마 또는 골수종 세포주, 예컨대 SP2/0(미국 버지니아주 머내서스 소재의 ATCC (American Type Culture Collection), CRL-1581), NSO (영국 윌트셔주 솔즈베리 소재의 ECACC (European Collection of Cell Cultures), ECACC No. 85110503), FO (ATCC CRL-1646) 및 Ag653 (ATCC CRL-1580) 뮤린 세포주를 포함한다. 예시적인 인간 골수종 세포주는 U266(ATCC CRL-TIB-196)이다. 다른 유용한 세포주는 중국 햄스터 난소 (CHO) 세포, 예를 들어 CHO-K1SV (미국 메릴랜드주 워커스빌 소재의 론자 바이올로직스(Lonza Biologics)), CHO-K1 (ATCC CRL-61) 또는 DG44로부터 유래된 것을 포함한다.

[0783] 본 발명은 또한 항체가 발현되는 조건에서 본 발명의 숙주 세포를 배양하는 단계 및 숙주 세포에 의해 생성된

항체를 회수하는 단계를 포함하는, 본 발명의 항체를 생성하는 방법을 제공한다. 항체의 제조 방법 및 그의 정제 방법이 알려져 있다. 일단 (화학적으로 또는 재조합적으로) 합성되면, 전 항체, 이의 이량체, 개별 경쇄 및/또는 중쇄, 또는 다른 항체 단편, 예컨대 VH 및/또는 VL은 황산암모늄 침전, 친화성 컬럼, 컬럼 크로마토그래피, 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 정제, 겔 전기영동 등을 포함한 표준 절차에 따라 정제될 수 있다(전반적으로 문헌[Scopes, Protein Purification (Springer- Verlag, N.Y., (1982))] 참조). 대상 항체는 실질적으로 순수할 수 있으며, 예를 들어 적어도 약 80% 내지 85% 순수하거나, 적어도 약 85% 내지 90% 순수하거나, 적어도 약 90% 내지 95% 순수하거나, 또는 적어도 약 98% 내지 99%, 또는 그 이상으로 순수할 수 있는데, 예를 들어 대상 항체 이외의 세포 잔해, 거대분자 등과 같은 오염물이 없다.

[0784] 본 발명은 또한,

[0785] 항체의 VH를 인코딩하는 제1 폴리뉴클레오티드 및 항체의 VL을 인코딩하는 제2 폴리뉴클레오티드를 발현 벡터에 혼입하는 단계;

[0786] 숙주 세포를 발현 벡터로 형질전환시키는 단계;

[0787] VL 및 VH가 발현되고 항체를 형성하는 조건 하에서 배양 배지에 숙주 세포를 배양하는 단계; 및

[0788] 숙주 세포 또는 배양 배지로부터 항체를 회수하는 단계를 포함하는, PD-1과 특이적으로 결합하는 항체의 생성 방법을 제공한다.

[0789] 본 발명의 특정한 VH 또는 VL 서열을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드는 표준 분자 생물학적 방법을 사용하여 벡터에 혼입될 수 있다. 숙주 세포 형질전환, 배양, 항체 발현 및 정제는 잘 알려진 방법을 사용하여 행해진다.

[0790] **약제학적 조성물/투여**

[0791] 본 발명은 또한 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 치료적 사용을 위해, 본 발명의 항체는 약제학적으로 허용가능한 담체 중에 활성 성분으로서 항체의 유효량을 함유하는 약제학적 조성물로서 제조될 수 있다. "담체"는 본 발명의 항체와 함께 투여되는 희석제, 애쥬번트(adjuvant), 부형제 또는 비히클을 지칭한다. 그러한 비히클은 석유, 동물, 식물 또는 합성 기원의 것들, 예컨대 낙화생유, 대두유, 광유, 참기름 등을 포함하는, 물 및 오일과 같은 액체일 수 있다. 예를 들어, 0.4% 염수 및 0.3% 글라이신이 사용될 수 있다. 이들 용액은 멸균되어 있으며, 일반적으로 입자상 물질이 없다. 이들은 통상적인 잘 알려진 멸균 기술(예를 들어, 여과)에 의해 멸균될 수 있다. 조성물은 pH 조정제 및 완충제, 안정화제, 증점제, 윤활제 및 착색제 등과 같은 생리적 조건에 근접시키기 위하여 필요한, 약제학적으로 허용가능한 보조 물질을 함유할 수 있다. 이러한 약제학적 제제에서 본 발명의 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 농도는 약 0.5 중량% 미만으로부터, 일반적으로 약 1 중량% 이상까지, 많게는 15 또는 20 중량%까지 변동될 수 있으며, 선택된 특정 투여 방법에 따라, 필요 용량, 액량, 점도 등에 주로 기초하여 선택될 수 있다. 다른 인간 단백질, 예를 들어 인간 혈청 알부민을 포함하는 적합한 비히클 및 제형이, 예를 들어 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Troy, D.B. ed., Lipincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA 2006, Part 5, Pharmaceutical Manufacturing pp 691-1092, 특히 pp. 958-989 참조]에 기재되어 있다.

[0792] 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 치료적 용도를 위한 투여 방법은 이러한 항체를 대상에게 전달하는 임의의 적절한 경로일 수 있으며, 예컨대 비경구 투여, 예를 들어 피내, 근육내, 복막내, 정맥내 또는 피하, 폐, 경점막(구강, 비강내, 질내, 직장) 투여로서, 이러한 투여에서는 정제, 캡슐, 용액, 분말, 겔, 입자 형태의 제형, 주사기, 이식 디바이스, 삼투압 펌프, 카트리지, 마이크로펌프 내에 담긴 제형; 또는 당업자가 인지하는 다른 수단을 사용하는데, 이는 본 기술 분야에 잘 알려진 바와 같다. 부위 특이적 투여는, 예를 들어, 종양내, 관절내, 기관지내, 복강내, 관절낭내, 연골내, 강내, 체강내, 소뇌내, 뇌실내, 결장내, 자궁경부내, 위내, 간내, 심근내, 골내, 골반내, 심막내, 복막내, 흉막내, 전립선내, 폐내, 직장내, 신장내, 망막내, 척수내, 활막내, 흉부내, 자궁내, 혈관내, 방광내, 병변내, 질, 직장, 협측, 설하, 비강내 또는 경피 전달에 의해 달성될 수 있다.

[0793] 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 또한 자가면역 질환의 발생 위험을 감소시키고/시키거나 증상의 개시를 지연시키기 위하여 예방적으로 투여될 수 있다.

[0794] 본 발명의 항체 또는 이의 항원결합 단편은 보관을 위해 동결건조되어, 사용 전에 적절한 담체 중에 재구성될 수 있다. 이 기법은 종래의 단백질 제제에 유효한 것으로 밝혀져 있으며, 잘 알려진 동결건조 및 재구성 기법

이 사용될 수 있다.

[0795] **방법 및 용도**

[0796] 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 시험관내 및 생체내 진단적 유용성뿐만 아니라 치료적 유용성 및 예방적 유용성을 갖는다. 예를 들어, 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 PD-1 발현 T 세포 활성의 감쇠 및/또는 면역 반응의 하향조절이 요구되는 면역질환 또는 임의의 상태와 같은 각종 질환을 치료, 예방 및/또는 진단하기 위해 대상에게 투여되거나 시험관내 또는 생체외에서 배양 중인 세포에 투여될 수 있다.

[0797] 본 발명은 또한 본 발명의 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 대상에게 PD-1 발현 T 세포의 활성화를 억제하기에 충분한 시간 동안 투여하는 단계를 포함하는, 대상에서 PD-1 발현 T 세포의 활성화를 억제하는 방법을 제공한다.

[0798] 일부 실시 형태에서, PD-1 발현 T 세포는 항원 특이적 $CD4^+$ T 세포이다.

[0799] 일부 실시 형태에서, PD-1 발현 T 세포는 항원 특이적 $CD8^+$ T 세포이다.

[0800] "활성화를 억제하다"는 PD-1 발현 T 세포의 활성화를 억제하는, 예를 들어 항원 특이적 $CD4^+$ 및/또는 $CD8^+$ T 세포에 의한 증식 또는 IFN-γ 생성을 억제하는 본 명세서에 제공된 항체의 능력을 지칭한다. 항체가 항원 특이적 $CD4^+$ 및/또는 $CD8^+$ T 세포에 의해 증식 또는 IFN-γ 생성을 항체가 없는 경우(예를 들어, 음성 대조군)보다 20%, 30%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100% 더 크게 억제하거나, 항체가 없는 경우의 억제와 비교하여 억제가 통계적으로 유의할 때, 항체는 PD-1 발현 T 세포의 활성화를 억제한다는 것이다.

[0801] PD-1 발현 T 세포는 부적절한 염증 반응 부근에 위치할 수 있다. 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 PD-1 하류 신호전달을 증가시켜 PD-1 발현 T 세포의 활성화를 억제하여, TCR 신호 전달의 억제, 및 T 세포 활성화, 증식 및/또는 생존의 억제를 가져올 수 있다. 본 발명의 항체는 선택적으로 항체 매개 이펙터 기능 ADCC, ADCP 및/또는 CDC에 의해 PD-1 양성 T 세포의 사멸을 매개할 수 있다.

[0802] 또한 면역 반응을 하향조절하기 위해 본 발명의 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 치료적 유효량을 면역 반응의 하향조절을 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 면역 반응을 하향조절하는 방법이 제공된다.

[0803] 또한 면역질환을 치료하기 위해 본 발명의 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 치료적 유효량을 면역질환의 치료를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 면역질환을 치료하는 방법이 제공된다.

[0804] 면역질환은 만성 염증성 질환 또는 급성 염증성 질환과 같은 만성 또는 급성일 수 있다.

[0805] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 관절염, 류머티스성 관절염, 천식, COPD, 골반내 염증성 질환, 알츠하이머병(Alzheimer's Disease), 염증성 장질환, 크론병(Crohn's disease), 궤양성 대장염, 페이로니병(Peyronie's Disease), 셀리악병(coeliac disease), 담낭질환, 모소병(Pilonidal disease), 복막염, 건선, 건선성 관절염, 혈관염, 수술 후 유착(surgical adhesions), 뇌졸중, 제1형 당뇨병, 라임병(Lyme disease), 수막뇌염, 자가면역성 포도막염, 다발성 경화증, 루푸스(예를 들어, 전신성 홍반성 루푸스), 길랑-바레 증후군(Guillain-Barr syndrome), 아토피성 피부염, 자가면역성 간염, 섬유화성 폐포염, 그레이브스병(Grave's disease), IgA 신장병, 특발성 혈소판감소성 자반병, 메니에르병(Meniere's disease), 천포창, 원발성 담즙성 간경변, 사르코이도시스, 경피증, 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis), 다른 자가면역질환, 췌장염, 트라우마(수술), 이식편대숙주질환, 이식거부반응, 심근경색 및 아테롬성 동맥경화증과 같은 허혈성 질환을 포함한 심장병, 혈관내 응고, 골흡수, 골다공증, 골관절염, 치주염 및 저염산증, 태아-모체간 관용의 결여와 관련된 불임증(infertility related to lack of fetal-maternal tolerance), 쇼그렌 증후군, 백반증, 중증 근무력증 또는 전신성 경화증이다.

[0806] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 류머티스성 관절염이다.

[0807] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 이식편대숙주질환이다.

[0808] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 관절염이다.

[0809] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 천식이다.

[0810] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 COPD이다.

[0811] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 골반내 염증성 질환이다.

[0812] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 알츠하이머병이다.

[0813] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 염증성 장질환이다.

[0814] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 크론병이다.

[0815] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 궤양성 대장염이다.

[0816] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 페이로니병이다.

[0817] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 셀리악병이다.

[0818] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 담낭질환이다.

[0819] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 모소병이다.

[0820] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 복막염이다.

[0821] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 건선이다.

[0822] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 건선성 관절염이다.

[0823] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 혈관염이다.

[0824] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 수술 후 유착이다.

[0825] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 뇌졸중이다.

[0826] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 제1형 당뇨병이다.

[0827] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 라임병이다.

[0828] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 수막뇌염이다.

[0829] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 자가면역성 포도막염이다.

[0830] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 다발성 경화증이다.

[0831] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 루푸스이다.

[0832] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 전신성 홍반성 루푸스이다.

[0833] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 길랑-바레 증후군이다.

[0834] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 아토피성 피부염이다.

[0835] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 자가면역성 간염이다.

[0836] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 섬유화성 폐포염이다.

[0837] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 그레이브스병이다.

[0838] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 IgA 신장병이다.

[0839] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 특발성 혈소판감소성 자반병이다.

[0840] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 메니에르병이다.

[0841] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 천포창이다.

[0842] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 원발성 담즙성 간경변이다.

[0843] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 사르코이도시스이다.

[0844] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 경피증이다.

[0845] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 베게너 육아종증이다.

[0846] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 췌장염이다.

[0847] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 이식거부반응이다.

[0848] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 심근경색과 같은 허혈성 질환을 포함한 심장병이다.

[0849] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 아테롬성 동맥경화증이다.

[0850] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 혈관내 응고이다.

[0851] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 골흡수이다.

[0852] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 골다공증이다.

[0853] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 골관절염이다.

[0854] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 치주염이다.

[0855] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 저염산증이다.

[0856] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 쇼그렌 증후군이다.

[0857] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 백반증이다.

[0858] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 중증 근무력증이다.

[0859] 일부 실시 형태에서, 면역질환은 전신성 경화증이다.

[0860] 또한 염증과 관련된 통증을 치료하기 위해 본 발명의 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 치료적 유효량을 염증과 관련된 통증의 치료를 필요로 하는 대상에게 투여하는 단계를 포함하는, 염증과 관련된 통증을 치료하는 방법이 제공된다.

[0861] 본 발명은 또한 요법에 사용하기 위한, PD-1과 특이적으로 결합하는 본 발명의 항체를 제공한다.

[0862] 본 발명은 또한 면역질환의 치료에 사용하기 위한, PD-1과 특이적으로 결합하는 본 발명의 항체를 제공한다.

[0863] 본 발명은 또한 류머티스성 관절염의 치료에 사용하기 위한, PD-1과 특이적으로 결합하는 본 발명의 항체를 제공한다.

[0864] 본 발명은 또한 루푸스, 예컨대 전신성 홍반성 루푸스의 치료에 사용하기 위한, PD-1과 특이적으로 결합하는 본 발명의 항체를 제공한다.

[0865] 본 발명은 또한 이식편대숙주질환의 치료에 사용하기 위한, PD-1과 특이적으로 결합하는 본 발명의 항체를 제공한다.

[0866] 본 발명은 또한 면역질환의 치료 또는 예방용 의약의 제조에 있어서의 PD-1과 특이적으로 결합하는 본 발명의 항체의 용도를 제공한다.

[0867] **병용 요법**

[0868] 본 명세서에 제공된 항체는 제2 치료제와 병용하여 투여될 수 있다.

[0869] 제2 치료제는 자가면역질환 또는 염증성 질환과 같은 면역질환의 치료에 유용한 것으로 알려져 있거나, 이를 위해 사용되었거나 현재 사용 중인 임의의 제제 또는 제제의 배합제를 비롯하여, 이들 질환에 대해 알려진 임의의 요법일 수 있다. 이러한 요법 및 치료제는 수술 또는 외과적 처치(예를 들어, 비장절제술, 림프절절제술, 갑상선절제술, 혈장분리반출술, 백혈구분반술, 세포, 조직 또는 기관 이식, 장 처치, 장기 관류 등), 방사선 요법, 스테로이드 요법 및 비스테로이드 요법과 같은 요법, 호르몬 요법, 사이토카인 요법, 피부병 치료제(예를 들어, 알러지, 접촉성 피부염 및 건선과 같은 피부 질환을 치료하는 데 사용되는 국소제)를 사용하는 요법, 면역억제 요법 및 다른 항염증성 단일클론 항체 요법을 포함한다.

[0870] 제2 치료제는 코르티코스테로이드, 항말라리아약, 면역억제제, 세포독성 약물 또는 B-세포 조절제일 수 있다.

[0871] 일부 실시 형태에서, 제2 치료제는 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 데플라즈코르트, 하이드록시클로로퀸, 아자티오프린, 메토트렉세이트, 사이클로포스파미드, 마이코페놀레이트 모페틸(MMF), 마이코페놀레이트 소듐, 사이클로스포린, 레플루노마이드, 타크롤리무스, 리툭산(RITUXAN)®(리툭시맙), 또는 벤리스타

(BENLYSTA)®(벨리무맙)이다.

[0872] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 제2 치료제와 병용하여 투여된다. 예시적인 제2 치료제는 코르티코스테로이드, 비스테로이드성 항염증약(NSAID), 살리실레이트, 하이드록시클로로퀸, 설파살라진, 세포독성약, 면역억제약, 면역조절 항체, 메토트렉세이트, 사이클로포스파미드, 미조리빈, 클로람부실, 사이클로스포린, 타크롤리무스(FK506; ProGrafrM), 마이코페놀레이트 모페틸, 및 아자티오프린(6-메르캅토푸린), 시롤리무스(라파마이신), 데옥시스페르구알린, 레플루노마이드 및 그의 말로노니트릴로아미드 유사체; 항-CTLA4 항체 및 Ig 융합체, 항-B 림프구 자극인자 항체(예를 들어, 림포스타트 (LYMPHOSTAT)-BTM) 및 CTLA4-Ig 융합체(BLyS-lg), 항-CD80 항체, 항-T 세포 항체, 예컨대 항-CD3(OKT3), 항-CD4, 코르티코스테로이드, 예컨대 클로베타솔, 할로베타솔, 하이드로코르티손, 트리암시놀론, 베타메타손, 플루오시놀, 플루오시노니드, 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론; 비스테로이드성 항염증약(NSAID), 예컨대 설파살라진, 메살라민을 함유하는 약제(5-ASA제로 알려짐), 셀레콕십, 디클로페낙, 에토돌락, 펜프로펜, 플루르비프로펜, 이부프로펜, 케토프로펜, 메클로파메이트, 멜록시캄, 나부메톤, 나프록센, 옥사프로진, 피록시캄, 로페콕십, 살리실레이트, 설린닥, 및 톨메틴; 포스포다이에스테라제-4 억제제, 항-TNFα 항체 레미케이드(REMICADE)®(인플릭시맙), 심포니(SIMPONI)®(골리무맙) 및 휴미라(HUMIRA)®(아달리무맙), 탈리도미드 또는 그의 유사체, 예컨대 레날리도미드이다.

[0873] 본 발명의 항체는 제2 치료제와 동시에, 순차적으로 또는 별도로 병용하여 투여될 수 있다.

[0874] 미국 류마티스 학회(American College of Rheumatology) 기준, 유럽 류마티스 학회(European League of Rheumatism) 기준, 또는 임의의 다른 기준에 의해 정의된 임상 반응에 의해 측정된 유효성을 사용하여 RA의 치료 유효성을 평가할 수 있다. 예를 들어, 문헌[Felson et al. (1995) Arthritis Rheum. 38: 727-35] 및 문헌[van Gestel et al. (1996) Arthritis Rheum. 39: 34-40]을 참조한다.

[0875] 본 발명을 일반적인 개념으로 설명하였지만, 본 발명의 실시 형태는 하기 실시예에서 추가로 개시될 것이며, 이때 실시예는 청구범위의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0876] **실시예 1. 방법**

[0877] **표면 플라즈몬 공명(SPR)을 이용한 친화성 측정**

[0878] 친화성 측정을 프로테온 XPR36 시스템(바이오래드(BioRad))을 사용하여 수행하였다. 아민-커플링 화학에 대한 제조사의 설명서를 사용하여, 항-인간 IgG Fc(잭슨(Jackson) cat#109-005-098)를 GLC 칩(바이오래드, Cat#176-5011)의 변형된 알기네이트 중합체 층 표면에 커플링함으로써 바이오센서 표면을 제조하였다. 약 5000 RU(반응 유닛)의 mAb를 고정화하였다. 전개 완충액(DPBS+0.01% P20+100 ㎍/mL BSA) 중에 25℃에서 동역학적 실험을 수행하였다. 동역학적 실험을 수행하기 위하여, 200 RU의 mAb를 포획한 후, (4배 연속 희석으로) 1.563 nM 내지 400 nM 범위의 농도로 분석물(인간 또는 사이노 PD-1)을 주입하였다. 회합 단계를 50 μL/min으로 3분간 모니터링한 후, 10 또는 15분간 완충액 유동(해리 단계)을 모니터링하였다. 100 μL/min으로 18초 펄스의 100 mM H_3PO_4(시그마(Sigma), Cat#7961)를 2회 사용하여 칩 표면을 재생시켰다.

[0879] 수집된 데이터를 프로테온 매니저(Manager) 소프트웨어를 사용하여 처리하였다. 먼저, 데이터를 인터-스폿(inter-spot)을 사용하여 백그라운드에 대해 보정하였다. 이어서, 분석물 주입에 대하여 완충액 주입을 사용함으로써 데이터의 이중 기준 감산을 수행하였다. 랭뮤어(Langmuir) 1:1 결합 모델을 사용하여 데이터의 동역학적 분석을 수행하였다. 각각의 mAb에 대한 결과를 ka(온(on)-속도), kd(오프(off)-속도) 및 K_D(평형 해리 상수)의 형식으로 기록하였다.

[0880] **항원 특이적 T 세포의 억제: 사이토메갈로바이러스(CMV) 유도 말초 혈액 단핵세포(PBMC) 활성화 분석("CMV-PBMC")**

[0881] CMV 특이적 리콜 반응을 이용한 분석을 사용하여, CMV 반응성 공여자의 PBMC를 CMV 펩티드 믹스(JPT 테크놀로지즈)로 처리할 때 세포 증식을 억제함으로써 측정된 T 세포 활성화를 억제하는 생성된 항체의 능력을 평가하였다.

[0882] PBMC(Astarte Biologics, Hemacare, Precision for Medicine)는 각각의 공급업체에서 CMV 항원에 반응성을 나타내는 것으로 측정되었다. 동결된 PBMC 바이알을 공급업체로부터 구입하여, 액체 질소에 보관하였다. 실험 당일에 동결된 PBMC의 분취액을 해동하여, 세포를 10 ml의 분석 배지(1% 페니실린/스트렙토마이신, 1% 피루브산 나트륨, 1% 비필수 아미노산(NEAA) 용액, 10% 열불활성화된 소태아 혈청(모두 써모 피셔 사이언티픽(Thermo

Fisher Scientific)에서 구입함)을 함유하는 RPMI-1640/글루타맥스(Glutamax)/HEPES)에 재현탁시켰다. 세포를 실온에서 15분간 200 g로 원심분리하였다. 원심분리 후에, 상청액을 버리고, 세포를 10 ml 분석 배지에 재현탁시켜, 10분간 250 g로 침강시켰다. 원심분리 후에, 세포를 10 ml 분석 배지에 재현탁시키고, 70 μm 여과기를 통과시켜 계수하였다. 세포 농도를 1.5 × 10^6개 세포/ml 또는 2 × 10^6개 세포/mL로 조정하고, 조직 배양 처리된 둥근 바닥 96-웰 플레이트(코닝(Corning))를 사용하여 세포를 100 μl/웰로 플레이팅하였다. 플레이팅 세포 밀도는 공여자 특이적이고, 예비 실험에서 미리 결정되어 분석창을 최대화하였다. CMV 펩티드 믹스를 제조업체의 사용설명서에 따라 제조하였다. 간략하게, 40 μL의 다이메틸 설폭사이드(시그마)를 25 ㎍의 CMV 펩티드 믹스 동결 건조 분말을 함유하는 바이알에 첨가하고, 조용히 피펫팅하여 시약을 용해시켰다. CMV 펩티드 믹스의 DMSO 스톡을 PBS에 희석하여, 50 ㎍/mL 용액을 제조하고 실온에서 10분간 방치하였다. 추가의 희석물을 4x 최종 농도로 분석 배지에서 제조하여, 50 μL의 CMV 펩티드 용액을 각각의 자극된 웰에 첨가한데 반해; 자극되지 않은 대조군 웰은 보충되지 않은 배지를 수용하였다. 예비 실험에서 특정 공여자 PBMC에 대해 최종 농도가 최적화되었다(0.1 내지 0.2 ㎍/mL). 항-PD-1 항체를 4× 최종 농도로 분석 배지에서 연속 희석된 10 ㎍/mL의 단일 용량으로 첨가하고, 50 μL의 항체 희석액을 각 웰에 첨가한 반면에, "항체 없음" 대조군 웰은 50 μl 배지를 수용하였다. 플레이트를 37℃/5% CO_2에서 6일간 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후에, 100 μL의 상청액을 각각의 웰로부터 수집하고, 1 μCi/웰 메틸 -3H-티미딘(퍼킨 엘머)을 함유하는 100 μL의 분석 배지를 각 웰에 첨가하여, 플레이트를 37℃/5% CO_2에서 6시간 동안 인큐베이션하였다. 세포를 유니필터(Unifilter)-96, GF/C 플레이트(퍼킨 엘머)에 채취하여, 실온에서 하룻밤 동안 건조시켰다. 50 μL의 마이크로신트(Microscint)-20(퍼킨 엘머)를 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 밀봉하고, 탑카운트(TopCount) NXT(퍼킨 엘머)를 사용하여 계수하였다.

[0883] **항체의 수용체-리간드 차단 능력을 결정하는 세포 클러스터링 억제**

[0884] PD-1(PD-1-HEK 세포) 또는 PD-1 리간드 PD-L1(PD-L1-HEK 세포) 또는 PD-L2(PD-L2-HEK 세포)를 과발현하는 인간 배아 신장(HEK) 세포의 1:1 혼합물을 이용하는 분석을 사용하여, 유세포 분석법에 의해 정량화된 세포 클러스터링의 억제에 의해 측정된 것으로, 생성된 항체가 세포 기반 상황에서 수용체:리간드 상호작용을 억제하는 능력을 평가하였다.

[0885] 인간 PD1(크라운 바이오(Crown Bio))을 과발현하는 HEK 세포는 바이올렛 세포 트레이스 염색(라이프 테크놀로지즈)으로 표지되었다. 사이노몰거스 원숭이(Cynomolgus monkey) PD-L1 또는 PD-L2를 과발현하는 HEK 세포는 원적색 세포 트레이스 염색(라이프 테크놀로지즈)으로 표지되었다. 간략하게, 염료를 20 μL DMSO에 용해시켜 5 mM 스톡을 제조한 다음에, 5 μL를 10 mL PBS로 희석하여 2.5 μM 용액을 제조하였다. 세포를 계수하여, 50x10^6개의 세포를 실온에서 5분간 1000 rpm으로 원심분리하였다. 세포를 PBS로 1회 세척하여, 1x10^6개의 세포를 무염색 대조군으로 따로 두었다. 반복 원심분리 후에, 상청액을 버리고, 세포를 상술한 적절한 염료 용액에 재현탁시켜, 실온에서 15분간 인큐베이션하였다. 그 다음에, 4 mL 빙냉 소태아혈청(FBS)을 첨가하여, 추가로 5분간 인큐베이션하였다. 이어서, 세포를 상기와 같이 원심분리하고, 분석 완충액(PBS, 10% FBS, 1 mM EDTA)으로 1회 세척하고, 다시 원심분리하여, 상청액을 흡인한 다음에, 각 세포 종류를 분석 완충액에 3x10^6개 세포/mL로 재현탁시켰다. 시험 항체를 분석 완충액에서 최종 원하는 농도(60 ㎍/mL)의 3배로 희석시켰다. 최종 세포/항체 샘플을 제조하기 위해(3회), 100 μL PD-1-HEK 세포를 100 μL 항체와 혼합하였다. 10분간 인큐베이션한 후에, 100 μL PD-L1-HEK 또는 PD-L2-HEK 세포를 첨가하여, 최종 혼합 샘플을 최소 1시간 동안 얼음 상에서 인큐베이션하였다. 최종적으로, 5 μL 요오드화프로피듐을 첨가하여, 샘플을 부드럽게 혼합하고, 폴리스티렌 둥근 바닥 튜브로 옮겨, LSRII 유세포 분석기(BD 바이오사이언시스)에서 분석하였다. 생세포에서 사례를 게이팅한 후에, 퍼시픽 블루(Pacific Blue) 및 APC 채널에 대한 이중 양성 사례의 비율을 플로우조 소프트웨어를 사용하여 측정하여, 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) 6에 그래프로 표시하였다. 항-PD-1 mAb에 대한 이중 양성 사례의 비율에 의해 측정된 클러스터링 레벨을 양성 및 음성 아이소타입 대조군 항체와 비교하였다.

[0886] **옥텟 에피토프 비닝(Binning)**

[0887] 경쟁 결합 분석에 의한 항체의 에피토프 비닝을 바이오층 간섭계에 기초한 옥텟 레드(Red)384 플랫폼(포르테 바이오(Forte Bio))에서 수행하였다. 본 기술은 시간이 지남에 따라 바이오센서 팁의 광학 밀도를 증가시키는 결합된 항체로 인한 파장 시프트로서 PD-1 코팅된 바이오센서에 대한 초기 항체의 결합을 측정한다. 간략하게, 히스티딘으로 표지된 PD-1 항원을 HIS 센서에 로딩하였다. 이어서, 센서를 20 ㎍/mL 1차 항-PD-1 항체에 노출시킨 후, 동일한 농도의 2차 항-PD-1 항체에 노출시켰다. 데이터를 포르테바이오(ForteBio) 데이터 분석 소프

트웨어를 사용하여 처리하였다. 1차 항체로 포화한 후에 2차 항체에 의한 추가의 결합은 반드시 고유한 비중첩 에피토프를 갖는 2개의 항체의 동시 결합을 나타낸다. 대안적으로, 추가의 결합이 없으면, 두 항체가 PD-1 항원에의 결합을 경쟁한다는 것을 나타낸다.

[0888] **항체 의존성 세포독성(ADCC)**

[0889] 인간 기억 T 세포(표적 세포)의 활성화:

[0890] 인간 기억 T 세포(올셀즈 엘엘씨(AllCells LLC))의 동결 분취액을 37℃ 수조에서 해동시키고, 40 ml 배지(RPMI + 10% FBS 또는 5% HuSAB + 50 μM βME (1:1000) + 1% 글루타맥스 + 10 mM Hepes)에 재현탁시켰다. 세포를 실온에서 15분간 250 g로 원심분리하였다. 원심분리 후에, 상청액을 버리고, 세포를 10 ml 배지에 재현탁시켜, 10분간 250 g로 침강시켰다. 원심분리 후에, 세포를 10 ml 분석 배지에 재현탁시켜 계수하였다. 세포 농도를 1.0 × 10^6개 세포/ml로 조정하여, 10 ml의 세포 현탁액을 항 CD3 항체(eBioscience, PBS 중 5 μg/ml, 37℃에서 1시간)로 사전 코팅된 조직 배양 플레이트에 옮겼다. 배지에 2 μg/mL 항-CD28 Ab(eBioscience) 및 100 ng/ml 농도의 IL-2, IL-15 및 IL-7 사이토킨(알앤디 시스템즈 앤드 페프로텍(R&D Systems and Peprotech)) 칵테일을 보충하였다. 예비 실험은 PD-1 발현이 활성화 5일 후에 정점에 이르렀으며, 따라서 이러한 시점을 분석을 위해 선택되었음을 보여주었다. 신선하게 분리된 휴지기 기억 T 세포(CD3/CD28 자극에 의해 활성화되지 않음)는 또한 낮은 레벨의 PD-1을 발현하기 때문에 대조군으로서 분석에 포함되었다.

[0891] 이펙터 세포(NK92.CD16 및 PBMC)의 제조:

[0892] NK-92 세포를 수직으로 보관된 조직 배양 플라스크에서 성장시켜, 40 mL 배지(마이엘로컬트(Myelocult) H5100(스템셀 테크놀로지즈(STEMCELL Technologies)), 1X 피루브산나트륨/ 비필수 아미노산/펜 스트렙(Pen Strep)(인비트로젠(Invitrogen)), 4 μM 하이드로코르티손(스템셀 테크놀로지즈), 100 ng/ml rhIL-2(알앤디 시스템즈)에서 0.5 내지 1.0 × 10^6개 세포/mL의 밀도로 유지시켰다. 동결된 PBMC 세포 (Hemacare)를 실험 하루 전에 해동시켜, XVIVO-10 배지(론자), 10% HI FBS(인비트로젠) 및 100 ng/ml IL2 (알앤디 시스템즈)에 재현탁시켰다. 세포를 실온에서 15분간 250 g로 원심분리하였다. 원심분리 후에, 상청액을 버리고, 세포를 10 mL 배지에 재현탁시켜, 10분간 250 g로 침강시켰다. 원심분리 후에 세포를 10 ml 배지에 재현탁시켜 계수하였다. 세포 농도를 1.0 × 10^6개 세포/mL로 조정하여, 필요한 수의 세포를 TC 접시에 플레이팅하였다.

[0893] 분석 당일에, PBMC 및 NK 세포를 채취하여, 분석 배지(RPMI, 10% FBS, 1 mM 피루브산 나트륨, 0.1 mM NEAA)에서 각각 1 × 10^7개 세포/mL 및 4 × 10^6개 세포/mL로 재현탁시켰다. 기억 T 세포를 1회 세척하고, 1 × 10^6개 세포/ml로 재현탁시켜, 37℃에서 30분간 세포 mL 당 6 μL의 BATDA(퍼킨 엘머)로 표지하였다. BATDA 표지된 세포를 과량의 냉각 분석 배지로 3회 세척하여, 이의 밀도를 0.2 × 10^6개 세포/mL로 조정하였다. 20 μg/mL에서 시작하는 시험 Ab의 연속 희석물을 분석 배지에서 제조하여, (100 μL, 2× 최종 농도) U자형 바닥 96-웰 분석 플레이트에 전달하였다(100 μL, 2× 최종 농도). BATDA 표지된 표적 세포(50 μL)를 0.2 × 10^6개 세포/mL로 첨가하여, 시험 mAb와 함께 인큐베이션하였다. 50:1 이펙터:표적 세포 비에 대해서는, PBMC(50 μL)를 1 × 10^7개 세포/mL로 첨가한 반면에, 20:1 이펙터:표적 세포 비에 대해서는 NK 세포(50 μL)를 4 × 10^6개 세포/mL로 첨가하였다. 표지된 표적 세포 및 20 μL 2% 트리톤 X-100를 함유하는 최대 용해 대조군 웰을 3중으로 설치하였다. 분석 배지에 표지된 표적 세포를 함유하는 최소(백그라운드 BATDA 방출) 대조군 웰도 3중으로 설치하였다. 모든 분석 플레이트 웰에서의 최종 부피는 200 μL이었다. 웰 내용물을 피펫으로 부드럽게 혼합하였다. 플레이트를 잠시 침강시키고, 5% CO_2 인큐베이터에서 2.5시간 동안 37℃에서 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후에, 세포를 5분간 1200 rpm으로 회전시켰다. 상청액(30 μL)을 200 μL 유로퓸 용액(퍼킨 엘머, C135-100)을 함유하는 96-웰 백색 불투명 Nunc 플레이트(ThermoFisher, 136101)에 옮겼다. 플레이트를 차광을 위해 덮어, 진탕기에서 15분간 혼합하였다. 샘플을 엔비전 멀티라벨 리더(Envision MultiLabel Reader; 퍼킨 엘머)에서 리딩하였다. 용해율(%)을 다음과 같이 계산하였다: 100*(실험적 방출 - 백그라운드 방출) / (최대 방출 - 백그라운드 방출).

[0894] **보체 의존성 세포독성(CDC)**

[0895] 인간 Pan T 세포(바이올로지컬 스페셜티(Biological Specialty), LSII 49301C)의 동결 분취액을 37℃ 수조에서 해동시키고, 40 ml의 예열된 RPMI 1640 + 글루타맥스 + 25 mM HEPES (라이프 테크놀로지즈, Cat# 72400-047) + 10% FBS(Gibco, 160000-36)에 재현탁시켰다. 세포를 실온에서 5분간 250 g로 원심분리하였다. 원심분리 후에,

상청액을 버리고, 세포를 10 mL 내지 20 mL 배지에 재현탁시켜, 계수하였다. 인간 Pan T 세포(바이올로지컬 스페셜티, LSII 49301C)를 인간 T-활성화제 CD3/CD28 다이나비드(Dynabeads)™(라이프 테크놀로지즈, Cat# 11132D)를 사용하여 CDC 분석 전에 5 내지 6일간 활성화시켰다. 간략하게, 75 μL의 미리 세척된 다이나비드를 6.0×10^6개 세포/플라스크의 T 세포와 혼합하고, 10 내지 20 mL의 배지 중의 T175에 첨가하여, 37℃/5% CO_2 인큐베이터에서 6일간 인큐베이션하였다. 6일 후에, 이지셉(EasySep)™ 마그넷(Magnets; 스템셀 테크놀로지즈, 18000)을 사용하여 혼합물로부터 비드를 제거하였다.

[0896] CDC 분석에 대비하여, 세포를 실온에서 5분간 250 g로 원심분리하였다. 원심분리 후에, 상청액을 버리고, 세포를 10 ml 무혈청 배지에 재현탁시켜, 계수하였다. 세포 농도를 무혈청 배지에서 1.6×10^6개 세포/mL로 조정하고, 50 μL/웰을 96-웰 U자형 바닥 플레이트(Falcon, 353077)에 플레이팅하였다. 시험 항체를 25 ㎍/mL (3x)에서 시작하여 무혈청 배지에서 11 포인트를 통해 1:3으로 연속 희석하였다. 50 μL/웰의 시험 항체를 적절한 표적 세포 웰에 첨가하였다. 50 μL/웰의 무혈청 배지를 백그라운드 및 용해 대조군 웰에 첨가하였다. 플레이트를 덮어, 실온(RT)에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 무혈청 배지에 희석된 10% (3x) 토끼 보체(인비트로젠, 31038-100)의 50 μL/웰을 시험 웰에 첨가하였다. 50 μL/웰의 무혈청 배지를 백그라운드 대조군 웰에 첨가하였다. 무혈청 배지 중의 2% 트리톤-X의 50 μL/웰을 용해 대조군 웰에 첨가하였다. 플레이트를 37℃/5% CO_2에서 60분간 인큐베이션하였다. 세포를 5분간 250 g로 침강시켰다. 50 μL/웰의 상청액을 제거하고, 96-웰 평평한 바닥 UV-Vis 플레이트(Corning, 3635)에 옮겼다. 50 μL/웰의 LDH 검출 시약(Roche, 11-644-793-001)을 각 샘플에 첨가하고; 플레이트를 덮어, RT에서 15분간 인큐베이션하였다. 490 및 650 nm에서의 흡광도를 스펙트라맥스 플러스(SpectraMax Plus) M5 (Molecular Devices)에서 기록하였다. 통계 분석을 마이크로소프트 엑셀(Microsoft Excel) 및 그래프패드 프리즘 6을 사용하여 행하였다. 650 nm에서의 흡광도를 490 nm에서의 흡광도에서 감산하여 탁도를 정규화하였다. 하기 식을 사용하여 각 샘플에 대한 세포독성 퍼센트(%)를 측정하였다:

[0897] (실험값 - 저 대조군) / (고 대조군 - 저 대조군) × 100

[0898] 상기 식에서, 고 대조군은 트리톤-X 용해 대조군 웰의 평균이고, 저 대조군은 '배지 단독' 백그라운드 대조군 웰의 평균이다. 4-파라미터 로지스틱 곡선 피팅 모델인 [로그(작용제) 대 반응 - 가변 기울기(4개의 파라미터)]를 그래프패드 프리즘에서 Ab 농도의 log10 대 계산된 % 세포독성에 적용하였다. 샘플을 이중으로 실시하여, 분석을 2회 행하였다.

[0899] 표적 발현을 확인하기 위해, 활성화된 인간 Pan T 세포 상의 PD-1 레벨을 활성화 후 5일째 또는 6일째에 유세포 분석법으로 측정하였다. 간략하게, T 세포를 5분간 250 g로 원심분리하여, BSA 염색 완충액(BD Biosciences, 554657)에 1×10^6개 세포/mL로 재현탁시켰다. 100 내지 200K 세포를 포화 농도의 PE-PD-1 Ab(Biolegend, 329906)와 함께 100 μL 총 부피로 인큐베이션하였다. 세포를 BSA 염색 완충액으로 2회 세척하고, DRAQ7 생/사 염색(Cell Signaling Technology, 7406S)을 함유하는 동일한 부피의 완충액에 재현탁시켰다. 맥스퀀트 애널라이저(MACSQuant Analyzer) 10 유세포 분석기에서 5K 생세포 사례에 대해 중간 형광강도를 기록하였다. 퀀티브리트(Quantibrite)™ PE 비드(BD, 340495)를 사용하여 생성된 표준 곡선을 이용하여 수용체 레벨을 측정하고, 세포 당 결합된 항체로 나타내었다.

[0900] **실시예 2. PD-1과 특이적으로 결합하는 작용성 항체의 생성 및 이의 구조적 특성**

[0901] 3마리의 Balb/c 및 3마리의 C3H 마우스를 Fc에 접합된 인간 PD-1 (huPD-1-Fc) (**서열 번호 1**)의 세포외 도메인(ECD)으로 면역화시키고, 표준 프로토콜을 사용하여 하이브리도마를 생성시켰다. 하이브리도마를 재조합 PD-1(ECD)에의 결합을 위해 ELISA로 스크리닝하였다. 히트(hit)를 음성 대조군 평균의 5배보다 큰 ELISA 신호를 제공하는 샘플로 정의하였다. 양성 클론을 관련없는 Fc 융합 단백질에 대해 교차 스크리닝하고, 마우스 PD-1에의 결합을 위해 교차 스크리닝하였다. 단일 세포 클로닝된 하이브리도마로부터의 상청액을 인간 및 사이노 PD-1 단백질에의 결합에 대해 시험하였다. 히트를 음성 대조군의 평균 + 3 S.D.보다 큰 신호로 정의하였다.

[0902] 선택 마우스 항체를 인간 IgG1에 키메라 mAb로서 클로닝하여, 실시예 1에 기재된 프로토콜에 따라 CMV 리콜 분석에서 항원 특이적 T 세포 활성화를 억제하는 이의 능력에 대해 시험하였다(CMV-PBMC 분석). **도 1a** 및 **도 1b**는 시험된 항체의 대부분이 T 세포 증식을 50% 이상의 레벨로 억제하였음을 보여준다. PD1B199은 길항 항-PD1 mAb임. CNTO3930: 아이소타입 대조군.

[0903] **서열 번호 1** PD-1 ECD

[0904] PGWFLDSPDRPWNPPTFSPALLVVTEGDNATFTCSFSNTSESFVLNWYRMSPSNQTDKLAAFPEDRSQPGQDCRFRVTQLPNGRDFHMSVVRARRNDSGTYL
CGAISLAPKAQIKESLRAELRVTERRAEVPTAHPSPSPRPAGQFQTLV

[0905] **서열 번호 131** FL 성숙한 PD-1

[0906] PGWFLDSPDRPWNPPTFSPALLVVTEGDNATFTCSFSNTSESFVLNWYRMSPSNQTDKLAAFPEDRSQPGQDCRFRVTQLPNGRDFHMSVVRARRNDSGTYL
CGAISLAPKAQIKESLRAELRVTERRAEVPTAHPSPSPRPAGQFQTLVVGVVGGLLGSLVLLVWVLAVICSRAARGTIGARRTGQPLKEDPSAVPVFSVDYG
ELDFQWREKTPEPPVPCVPEQTEYATIVFPSGMGTSSPARRGSADGPRSAQPLRPEDGHCSWPL

[0907] **실시예 3. 항-PD-1 항체의 인간화**

[0908] PD1B505, PD1B506 및 PD1B512를 포함한 여러 모 항체가 인간화되었다. 인간화된 VH 및 VL의 최상의 조합을 찾기 위해, 하나 이상의 인간 생식세포계열 중쇄 및 경쇄 V-영역 서열을 각각의 항체에 대해 선택하였다. 각각의 모 항체의 VL 및 VH에 대한 인간 J 세그먼트는 서열 동일성을 최대화하기 위해 모 J 세그먼트 서열을 인간 J 세그먼트 서열과 비교함으로써 선택되었다. 각각의 항체의 모든 VH/VL 인간화 쌍을 항원 결합 및 단백질 발현을 위한 조질 상청액으로서 매트릭스에서 제조하고 시험하였다. 이들 데이터에 기초하여, 모 마우스 항체와 비교할 수 있거나 개선된 PD-1 결합을 나타내는 항체를 정제하여, CMV-PBMC 분석에서 그의 효능에 대해 시험하였다.

[0909] 생성된 항체를 가능한 원치 않는 번역 후 변형 위험성에 대해 분석하였다. CDR에 위치하는 위험성이 높은 탈아미드화 모티프와, 항체의 어느 곳에서나 위치하는 유리 시스테인을 돌연변이 유발에 의해 제거하고, 생성된 항체를 CMV-PBMC 분석에서 PD-1에의 결합 및 효능에 대해 시험하였다.

[0910] 인간화 항체 및 이의 변이체를 IgG1으로서 클로닝하였다.

[0911] **표 3**은 생성된 항체를 나타낸다. **표 4**는 항체의 VH, VL, HC 및 LC 아미노산 서열의 서열 번호를 나타낸다. **표 5**는 항체의 VH, VL, HC 및 LC를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열의 서열 번호를 나타낸다. **표 6**은 항체의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 아미노산 서열의 서열 번호를 나타낸다. **표 7**은 항체의 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 아미노산 서열을 나타낸다. **표 8**은 항체의 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 아미노산 서열을 나타낸다. **표 9**는 항체의 VH 및 VL 아미노산 서열을 나타낸다. **표 10**은 항체의 VH를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열을 나타낸다. **표 11**은 항체의 VL을 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열을 나타낸다. **표 12**는 HC 아미노산 서열을 나타낸다. **표 13**은 LC 아미노산 서열을 나타낸다. **표 14**는 항체의 HC를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열을 나타낸다. **표 15**는 항체의 LC를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열을 나타낸다.

[0912] [표 3]

[0913]

mAb	항체 기원	VH 명칭	VL 명칭
PD1B505	모 체	PD1H93	PD1L30
PD1B742	인간화 PD1B505	PD1H384	PD1L468
PD1B743	인간화 PD1B505	PD1H384	PD1L469
PD1B878	PD1B743 의 C84S 변이체	PD1H405	PD1L469
PD1B506	모 체	PD1H90	PD1L28
PD1B750	인간화 PD1B506	PD1H388	PD1L470
PD1B751	인간화 PD1B506	PD1H388	PD1L471
PD1B845	PD1B750 의 G56A 변이체	PD1H399	PD1L470
PD1B846	PD1B750 의 N55D, G56A 변이체	PD1H400	PD1L470
PD1B847	PD1B750 의 N55Q 변이체	PD1H401	PD1L470
PD1B848	PD1B750 의 N55K 변이체	PD1H402	PD1L470
PD1B849	PD1B750 의 N55E 변이체	PD1H403	PD1L470
PD1B850	PD1B750 의 G56I 변이체	PD1H404	PD1L470
PD1B512	모 체	PD1H81	PD1L43
PD1B756	인간화 PD1B512	PD1H389	PD1L472
PD1B757	인간화 PD1B512	PD1H389	PD1L473

[0914] [표 4]

mAb	VH 명칭	VL 명칭	아미노산 서열 서열 번호			
			VH	VL	HC	LC
PD1B505	PD1H93	PD1L30	8	14	20	26
PD1B742	PD1H384	PD1L468	9	15	21	27
PD1B743	PD1H384	PD1L469	9	16	21	28
PD1B878	PD1H405	PD1L469	10	16	22	28
PD1B506	PD1H90	PD1L28	44	60	66	82
PD1B750	PD1H388	PD1L470	45	61	67	83
PD1B751	PD1H388	PD1L471	45	62	67	84
PD1B845	PD1H399	PD1L470	46	61	68	83
PD1B846	PD1H400	PD1L470	47	61	69	83
PD1B847	PD1H401	PD1L470	48	61	70	83
PD1B848	PD1H402	PD1L470	49	61	71	83
PD1B849	PD1H403	PD1L470	50	61	72	83
PD1B850	PD1H404	PD1L470	51	61	73	83
PD1B512	PD1H81	PD1L43	94	98	104	108
PD1B756	PD1H389	PD1L472	95	99	105	109
PD1B757	PD1H389	PD1L473	95	100	105	110

[0915]

[0916] [표 5]

mAb	VH 명칭	VL 명칭	폴리뉴클레오티드 서열 서열 번호			
			VH	VL	HC	LC
PD1B505	PD1H93	PD1L30	11	17	23	29
PD1B742	PD1H384	PD1L468	12	18	24	30
PD1B743	PD1H384	PD1L469	12	19	24	31
PD1B878	PD1H405	PD1L469	13	19	25	31
PD1B506	PD1H90	PD1L28	52	63	74	85
PD1B750	PD1H388	PD1L470	53	64	75	86
PD1B751	PD1H388	PD1L471	53	65	75	87
PD1B845	PD1H399	PD1L470	54	64	76	86
PD1B846	PD1H400	PD1L470	55	64	77	86
PD1B847	PD1H401	PD1L470	56	64	78	86
PD1B848	PD1H402	PD1L470	57	64	79	86
PD1B849	PD1H403	PD1L470	58	64	80	86
PD1B850	PD1H404	PD1L470	59	64	81	86
PD1B512	PD1H81	PD1L43	96	101	106	111
PD1B756	PD1H389	PD1L472	97	102	107	112
PD1B757	PD1H389	PD1L473	97	103	107	113

[0917]

[0918] [표 6]

항체	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
PD1B505	2	3	4	5	6	7
PD1B742	2	3	4	5	6	7
PD1B743	2	3	4	5	6	7
PD1B878	2	3	4	5	6	7
PD1B506	32	33	40	41	42	43
PD1B750	32	33	40	41	42	43
PD1B751	32	33	40	41	42	43
PD1B845	32	34	40	41	42	43
PD1B846	32	35	40	41	42	43
PD1B847	32	36	40	41	42	43
PD1B848	32	37	40	41	42	43
PD1B849	32	38	40	41	42	43
PD1B850	32	39	40	41	42	43
PD1B512	88	89	90	91	92	93
PD1B756	88	89	90	91	92	93
PD1B757	88	89	90	91	92	93

[0919]

[0920] [표 7]

항체	HCDR1 (서열 번호)	HCDR2 (서열 번호)	HCDR3 (서열 번호)
PD1B505	GYTFTDYSMH (서열 번호 2)	WINIETGEPT (서열 번호 3)	DYYGTYFYAMDY (서열 번호 4)
PD1B742	GYTFTDYSMH (서열 번호 2)	WINIETGEPT (서열 번호 3)	DYYGTYFYAMDY (서열 번호 4)
PD1B743	GYTFTDYSMH (서열 번호 2)	WINIETGEPT (서열 번호 3)	DYYGTYFYAMDY (서열 번호 4)
PD1B878	GYTFTDYSMH (서열 번호 2)	WINIETGEPT (서열 번호 3)	DYYGTYFYAMDY (서열 번호 4)
PD1B506	GYTFTTYWMH (서열 번호 32)	EINPNNGGIN (서열 번호 33)	DYYDYGGY (서열 번호 40)
PD1B750	GYTFTTYWMH (서열 번호 32)	EINPNNGGIN (서열 번호 33)	DYYDYGGY (서열 번호 40)
PD1B751	GYTFTTYWMH (서열 번호 32)	EINPNNGGIN (서열 번호 33)	DYYDYGGY (서열 번호 40)
PD1B845	GYTFTTYWMH (서열 번호 32)	EINPNNAGIN (서열 번호 34)	DYYDYGGY (서열 번호 40)
PD1B846	GYTFTTYWMH (서열 번호 32)	EINPNDAGIN (서열 번호 35)	DYYDYGGY (서열 번호 40)
PD1B847	GYTFTTYWMH (서열 번호 32)	EINPNQGGIN (서열 번호 36)	DYYDYGGY (서열 번호 40)
PD1B848	GYTFTTYWMH (서열 번호 32)	EINPNKGGIN (서열 번호 37)	DYYDYGGY (서열 번호 40)
PD1B849	GYTFTTYWMH (서열 번호 32)	EINPNEGGIN (서열 번호 38)	DYYDYGGY (서열 번호 40)
PD1B850	GYTFTTYWMH (서열 번호 32)	EINPNNIGIN (서열 번호 39)	DYYDYGGY (서열 번호 40)
PD1B512	GFSLSTSGMGVS (서열 번호 88)	HIYWDDDKR (서열 번호 89)	KGYYDYGYVMDY (서열 번호 90)
PD1B756	GFSLSTSGMGVS (서열 번호 88)	HIYWDDDKR (서열 번호 89)	KGYYDYGYVMDY (서열 번호 90)
PD1B757	GFSLSTSGMGVS (서열 번호 88)	HIYWDDDKR (서열 번호 89)	KGYYDYGYVMDY (서열 번호 90)

[0921]

[0922] [표 8]

항체	LCDR1 (서열 번호)	LCDR2 (서열 번호)	LCDR3 (서열 번호)
PD1B505	TASSSVSSSYLH (서열 번호 5)	STSNLAS (서열 번호 6)	HQYHRSPLT (서열 번호 7)
PD1B742	TASSSVSSSYLH (서열 번호 5)	STSNLAS (서열 번호 6)	HQYHRSPLT (서열 번호 7)
PD1B743	TASSSVSSSYLH (서열 번호 5)	STSNLAS (서열 번호 6)	HQYHRSPLT (서열 번호 7)
PD1B878	TASSSVSSSYLH (서열 번호 5)	STSNLAS (서열 번호 6)	HQYHRSPLT (서열 번호 7)
PD1B506	KASQNVGTNVA (서열 번호 41)	SASYRYS (서열 번호 42)	QQYNIYPYT (서열 번호 43)
PD1B750	KASQNVGTNVA (서열 번호 41)	SASYRYS (서열 번호 42)	QQYNIYPYT (서열 번호 43)
PD1B751	KASQNVGTNVA (서열 번호 41)	SASYRYS (서열 번호 42)	QQYNIYPYT (서열 번호 43)
PD1B845	KASQNVGTNVA (서열 번호 41)	SASYRYS (서열 번호 42)	QQYNIYPYT (서열 번호 43)
PD1B846	KASQNVGTNVA (서열 번호 41)	SASYRYS (서열 번호 42)	QQYNIYPYT (서열 번호 43)
PD1B847	KASQNVGTNVA (서열 번호 41)	SASYRYS (서열 번호 42)	QQYNIYPYT (서열 번호 43)
PD1B848	KASQNVGTNVA (서열 번호 41)	SASYRYS (서열 번호 42)	QQYNIYPYT (서열 번호 43)
PD1B849	KASQNVGTNVA (서열 번호 41)	SASYRYS (서열 번호 42)	QQYNIYPYT (서열 번호 43)
PD1B850	KASQNVGTNVA (서열 번호 41)	SASYRYS (서열 번호 42)	QQYNIYPYT (서열 번호 43)
PD1B512	RSSKSLLHSNGITYLN (서열 번호 91)	QMSNLAS (서열 번호 92)	AQNLELPLT (서열 번호 93)
PD1B756	RSSKSLLHSNGITYLN (서열 번호 91)	QMSNLAS (서열 번호 92)	AQNLELPLT (서열 번호 93)
PD1B757	RSSKSLLHSNGITYLN (서열 번호 91)	QMSNLAS (서열 번호 92)	AQNLELPLT (서열 번호 93)

[0923]

[0924] [표 9]

VH 또는 VL 쇄 명칭 (서열 번호)	아미노산 서열
PD1H93 (서열 번호 8)	DVQLQESGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSMHWVKQA PGKGLKWMGWINIETGEPTYADDFKGRFAFSLETSASTAYL QINNLKNEDTATYFCARDYYGTYFYAMDYWGQGTTLTVSS
PD1H384 (서열 번호 9)	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYSMHWVRQA PGQGLEWMGWINIETGEPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYL QICSLKAEDTAVYFCARDYYGTYFYAMDYWGQGTLVTVSS
PD1H405 (서열 번호 10)	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYSMHWVRQA PGQGLEWMGWINIETGEPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYL QISSLKAEDTAVYFCARDYYGTYFYAMDYWGQGTLVTVSS
PD1H90 (서열 번호 44)	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTTYWMHWVKQ RPGQGLEWIGEINPNNGGINYNEKFKKKATLTVDKSSSTAY MQLSSLTSEDSAVYYCTIDYYDYGGYWGQGTTLTVSS
PD1H388 (서열 번호 45)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWMHWVRQ APGQGLEWMGEINPNNGGINYAQKFQGRVTLTVDKSISTAY MELSRLRSDDTAVYYCTIDYYDYGGYWGQGTLVTVSS
PD1H399 (서열 번호 46)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWMHWVRQ APGQGLEWMGEINPNNAGINYAQKFQGRVTLTVDKSISTAY MELSRLRSDDTAVYYCTIDYYDYGGYWGQGTLVTVSS
PD1H400 (서열 번호 47)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWMHWVRQ APGQGLEWMGEINPNDAGINYAQKFQGRVTLTVDKSISTAY MELSRLRSDDTAVYYCTIDYYDYGGYWGQGTLVTVSS
PD1H401 (서열 번호 48)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWMHWVRQ APGQGLEWMGEINPNQGGINYAQKFQGRVTLTVDKSISTAY MELSRLRSDDTAVYYCTIDYYDYGGYWGQGTLVTVSS
PD1H402 (서열 번호 49)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWMHWVRQ APGQGLEWMGEINPNKGGINYAQKFQGRVTLTVDKSISTAY MELSRLRSDDTAVYYCTIDYYDYGGYWGQGTLVTVSS
PD1H403 (서열 번호 50)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWMHWVRQ APGQGLEWMGEINPNEGGINYAQKFQGRVTLTVDKSISTAY MELSRLRSDDTAVYYCTIDYYDYGGYWGQGTLVTVSS
PD1H404 (서열 번호 51)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWMHWVRQ APGQGLEWMGEINPNNIGINYAQKFQGRVTLTVDKSISTAY MELSRLRSDDTAVYYCTIDYYDYGGYWGQGTLVTVSS
PD1H81 (서열 번호 94)	QVTLKESGPGLLQPSQTLSLTCSFSGFSLSTSGMGVSWIRQP SGKGLEWLAHIYWDDDKRYNPSLKSRLTISKDTSSNQVFLK ITSVDTADTGTYYCVRKGYYDYGYVMDYWGQGTTVTVSS

[0925]

PD1H389 (서열 번호 95)	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVSWIRQP PGKALEWLAHIYWDDDKRYSPSLKSRLTITKDTSKNQVVLT MTNMDPVDTGTYYCVRKGYYDYGYVMDYWGQGTLVTVSS
PD1L30 (서열 번호 14)	QIVLTQSPAIMSASLGERVTMTCTASSSVSSSYLHWYQQKP GSSPKLWIYSTSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAED AATYYCHQYHRSPLTFGAGTKLELK
PD1L468 (서열 번호 15)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCTASSSVSSSYLHWYQQKPG LAPRLLIYSTSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCHQYHRSPLTFGQGTKLEIK
PD1L469 (서열 번호 16)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCTASSSVSSSYLHWYQQKPG LAPRLLIYSTSNLASGIPDRFSGSGSGTDYTLTISRLEPEDFA VYYCHQYHRSPLTFGQGTKLEIK
PD1L28 (서열 번호 60)	DIVMTQSQKFMSTSVRDRVSVTCKASQNVGTNVAWYQQKP GQSPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTITNVQSED LAEYFCQQYNIYPYTFGSGTKLEMK
PD1L470 (서열 번호 61)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVAWYQQKPE KAPKSLIYSASYRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFA TYYCQQYNIYPYTFGQGTKLEIK
PD1L471 (서열 번호 62)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVAWYQQKPE KAPKALIYSASYRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYFCQQYNIYPYTFGQGTKLEIK
PD1L43 (서열 번호 98)	DIVMTQAALSNPVTLGTSASISCRSSKSLLHSNGITYLNWYL QKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSSSGSGTDFTLRISRVE AEDVGVYYCAQNLELPLTFGSGTKLEMK
PD1L472 (서열 번호 99)	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSKSLLHSNGITYLNWYL QKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVE AEDVGVYYCAQNLELPLTFGGGTKVEIK
PD1L473 (서열 번호 100)	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSKSLLHSNGITYLNWYL QKPGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSSSGSGTDFTLKISRVE AEDVGVYYCAQNLELPLTFGGGTKVEIK

[0926]

[0927] [표 10]

VH 쇄 (폴리뉴클레오티드 서열 번호)	폴리뉴클레오티드 서열
PD1H93 (서열 번호 11)	GATGTACAGCTTCAGGAGTCAGGACCTGAGCTGAAGAAGCCT GGAGAGACAGTCAAGATCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTATACC TTCACAGACTATTCAATGCACTGGGTGAAGCAGGCTCCAGGA AAGGGTTTAAAGTGGATGGGCTGGATAAACATTGAGACTGGT GAGCCAACATATGCAGATGACTTCAAGGGACGGTTTGCCTTC TCTTTGGAAACCTCTGCCAGCACTGCCTATTTGCAGATCAAC AACCTCAAAAATGAGGACACGGCTACATATTTCTGTGCTAGA GATTACTACGGTACTTACTTCTATGCTATGGACTACTGGGGTC AAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA
PD1H384 (서열 번호 12)	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAAGCGAACTGAAGAAACCT GGAGCCTCTGTGAAAGTGTCTTGTAAGGCCAGCGGCTACACC TTCACCGACTACAGCATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCCTGGA CAGGGCCTGGAATGGATGGGCTGGATCAACATCGAGACCGG CGAGCCCACCTACGCCCAGGGCTTTACCGGACGGTTCGTGTT CAGCCTGGATACATCTGTGTCTACAGCCTATCTGCAGATCTG CTCTCTGAAGGCCGAAGATACAGCCGTGTACTTCTGCGCCCG GGACTACTACGGCACCTACTTCTACGCCATGGACTACTGGGG CCAGGGAACACTGGTGACAGTGTCTTCT
PD1H405 (서열 번호 13)	CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCAGCGAGCTGAAAAAACCT GGCGCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCTAGCGGCTACACC TTTACCGACTACAGCATGCACTGGGTCCGACAGGCTCCAGGA CAAGGCTTGGAATGGATGGGCTGGATCAACATCGAGACAGG CGAGCCCACATACGCCCAGGGCTTTACCGGCAGATTCGTGTT CAGCCTGGACACCTCTGTGTCCACCGCCTACCTGCAGATCAG CTCTCTGAAGGCCGAGGATACCGCCGTGTACTTCTGCGCCAG AGACTACTACGGCACCTACTTCTACGCCATGGATTACTGGGG CCAGGGCACCCTGGTTACCGTTTCTTCT
PD1H90 (서열 번호 52)	CAGGTCCAACTGCAGCAGCCTGGGGCTGAACTTGTGAAGCCT GGGGCTTCAGTGAAGTTGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACC TTCACCACCTACTGGATGCACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGA CAAGGCCTTGAGTGGATTGGAGAGATTAATCCTAACAATGGT GGTATTAATTACAATGAGAAGTTCAAGAAGAAGGCCACACTG ACTGTAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGC AGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAATA GACTACTATGATTACGGGGGCTACTGGGGCCAAGGCACCACT CTCACAGTCTCCTCA
PD1H388 (서열 번호 53)	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCCGAAGTGAAGAAACCT GGAGCCTCTGTGAAAGTGTCTTGTAAGGCCAGCGGCTACACC TTCACCACCTACTGGATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCCTGGA CAGGGCCTGGAATGGATGGGCGAGATCAACCCCAACAACGG CGGCATCAACTACGCCCAGAAATTTCAGGGACGGGTGACCCT GACAGTGGATAAGAGCATCTCTACAGCCTACATGGAACTGTC TCGGCTGCGGAGCGATGACACAGCCGTGTACTACTGCACCAT CGACTACTACGACTACGGCGGCTACTGGGGCCAGGGAACACT GGTGACAGTGTCTTCT
PD1H399 (서열 번호 54)	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCCGAAGTGAAGAAACCT GGAGCCTCTGTGAAAGTGTCTTGTAAGGCCAGCGGCTACACC

[0928]

	TTCACCACCTACTGGATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCCTGGA CAGGGCCTGGAATGGATGGGCGAGATCAACCCCAACAACGC CGGCATCAACTACGCCCAGAAATTTCAGGGACGGGTGACCCT GACAGTGGATAAGAGCATCTCTACAGCCTACATGGAACTGTC TCGGCTGCGGAGCGATGACACAGCCGTGTACTACTGCACCAT CGACTACTACGACTACGGCGGCTACTGGGGCCAGGGAACACT GGTGACAGTGTCTTCT
PD1H400 (서열 번호 55)	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCCGAAGTGAAGAAACCT GGAGCCTCTGTGAAAGTGTCTTGTAAGGCCAGCGGCTACACC TTCACCACCTACTGGATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCCTGGA CAGGGCCTGGAATGGATGGGCGAGATCAACCCCAACGACGC CGGCATCAACTACGCCCAGAAATTTCAGGGACGGGTGACCCT GACAGTGGATAAGAGCATCTCTACAGCCTACATGGAACTGTC TCGGCTGCGGAGCGATGACACAGCCGTGTACTACTGCACCAT CGACTACTACGACTACGGCGGCTACTGGGGCCAGGGAACACT GGTGACAGTGTCTTCT
PD1H401 (서열 번호 56)	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCCGAAGTGAAGAAACCT GGAGCCTCTGTGAAAGTGTCTTGTAAGGCCAGCGGCTACACC TTCACCACCTACTGGATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCCTGGA CAGGGCCTGGAATGGATGGGCGAGATCAACCCCAACCAGGG CGGCATCAACTACGCCCAGAAATTTCAGGGACGGGTGACCCT GACAGTGGATAAGAGCATCTCTACAGCCTACATGGAACTGTC TCGGCTGCGGAGCGATGACACAGCCGTGTACTACTGCACCAT CGACTACTACGACTACGGCGGCTACTGGGGCCAGGGAACACT GGTGACAGTGTCTTCT
PD1H402 (서열 번호 57)	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCCGAAGTGAAGAAACCT GGAGCCTCTGTGAAAGTGTCTTGTAAGGCCAGCGGCTACACC TTCACCACCTACTGGATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCCTGGA CAGGGCCTGGAATGGATGGGCGAGATCAACCCCAACAAGGG CGGCATCAACTACGCCCAGAAATTTCAGGGACGGGTGACCCT GACAGTGGATAAGAGCATCTCTACAGCCTACATGGAACTGTC TCGGCTGCGGAGCGATGACACAGCCGTGTACTACTGCACCAT CGACTACTACGACTACGGCGGCTACTGGGGCCAGGGAACACT GGTGACAGTGTCTTCT
PD1H403 (서열 번호 58)	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCCGAAGTGAAGAAACCT GGAGCCTCTGTGAAAGTGTCTTGTAAGGCCAGCGGCTACACC TTCACCACCTACTGGATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCCTGGA CAGGGCCTGGAATGGATGGGCGAGATCAACCCCAACGAGGG CGGCATCAACTACGCCCAGAAATTTCAGGGACGGGTGACCCT GACAGTGGATAAGAGCATCTCTACAGCCTACATGGAACTGTC TCGGCTGCGGAGCGATGACACAGCCGTGTACTACTGCACCAT CGACTACTACGACTACGGCGGCTACTGGGGCCAGGGAACACT GGTGACAGTGTCTTCT
PD1H404 (서열 번호 59)	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCCGAAGTGAAGAAACCT GGAGCCTCTGTGAAAGTGTCTTGTAAGGCCAGCGGCTACACC TTCACCACCTACTGGATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCCTGGA CAGGGCCTGGAATGGATGGGCGAGATCAACCCCAACAACAT CGGCATCAACTACGCCCAGAAATTTCAGGGACGGGTGACCCT GACAGTGGATAAGAGCATCTCTACAGCCTACATGGAACTGTC TCGGCTGCGGAGCGATGACACAGCCGTGTACTACTGCACCAT CGACTACTACGACTACGGCGGCTACTGGGGCCAGGGAACACT GGTGACAGTGTCTTCT
PD1H81	CAGGTTACTCTGAAAGAGTCTGGCCCTGGGTTATTGCAGCCC

[0929]

(서열 번호 96)	TCCCAGACCCTCAGTCTGACTTGTTCTTTCTCTGGGTTTTCAC TGAGCACTTCTGGTATGGGTGTGAGCTGGATTCGTCAGCCTT CAGGAAAGGGTCTGGAGTGGCTGGCACACATTTACTGGGATG ATGACAAGCGCTATAACCCATCCCTGAAGAGCCGGCTCACAA TCTCCAAAGATACCTCCAGCAACCAGGTATTCCTCAAGATCA CCAGTGTGGACACTGCAGATACTGGCACATACTACTGTGTTC GAAAGGGCTACTATGATTACGGCTATGTAATGGACTACTGGG GTCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
PD1H389 (서열 번호 97)	CAGATCACACTGAAAGAATCTGGACCTACACTGGTGAAACCT ACACAGACCCTGACACTGACCTGTACCTTCAGCGGCTTCAGC CTGAGCACCAGCGGCATGGGCGTGAGCTGGATTCGGCAGCCT CCTGGAAAGGCCCTGGAATGGCTGGCCCACATCTACTGGGAC GACGACAAGCGGTACAGCCCTAGCCTGAAGTCTCGGCTGACA ATCACCAAGGATACCTCTAAGAACCAGGTGGTGCTGACAATG ACCAACATGGACCCTGTGGACACAGGCACCTACTACTGCGTG CGGAAGGGCTACTACGACTACGGCTACGTGATGGACTACTGG GGCCAGGGAACACTGGTGACAGTGTCTTCT

[0930]

[0931] [표 11]

VL 명칭 (폴리뉴클레오티드 서열 번호)	VL cDNA
PD1L30 (서열 번호 17)	CAAATTGTTCTCACCCAGTCTCCAGCAATCATGTCTGCATC TCTAGGGGAACGGGTCACCATGACCTGCACTGCCAGCTCA AGTGTAAGTTCCAGTTACTTGCACTGGTACCAGCAGAAGC CAGGATCCTCCCCCAAACTCTGGATTTATAGCACATCCAAC CTGGCTTCTGGAGTCCCAGCTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTC TGGGACCTCTTACTCTCTCACAATCAGCAGCATGGAGGCTG AAGATGCTGCCACTTATTACTGCCACCAGTATCATCGTTCC CCGCTCACGTTCGGTGCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA
PD1L468 (서열 번호 18)	GAGATCGTGCTGACACAGTCTCCTGCCACACTGTCTCTGTC TCCTGGAGAACGGGCCACACTGAGCTGCACCGCCAGCAGC AGCGTGAGCAGCAGCTACCTGCACTGGTACCAGCAGAAAC CTGGACTGGCCCCTCGGCTGCTGATCTACAGCACCAGCAA CCTGGCCAGCGGCATCCCTGATCGGTTTTCTGGCAGCGGAT CTGGCACAGATTTTACACTGACCATCAGCCGGCTGGAACCT GAGGATTTTGCCGTGTACTACTGCCACCAGTACCACCGGA GCCCCCTGACCTTCGGCCAGGGAACAAAGCTGGAAATCAA G
PD1L469 (서열 번호 19)	GAGATCGTGCTGACACAGTCTCCTGCCACACTGTCTCTGTC TCCTGGAGAACGGGCCACACTGAGCTGCACCGCCAGCAGC AGCGTGAGCAGCAGCTACCTGCACTGGTACCAGCAGAAAC CTGGACTGGCCCCTCGGCTGCTGATCTACAGCACCAGCAA CCTGGCCAGCGGCATCCCTGATCGGTTTTCTGGCAGCGGAT CTGGCACAGATTACACACTGACCATCAGCCGGCTGGAACC TGAGGATTTTGCCGTGTACTACTGCCACCAGTACCACCGGA GCCCCCTGACCTTCGGCCAGGGAACAAAGCTGGAAATCAA G
PD1L28 (서열 번호 63)	GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTCATGTCCACATC AGTAAGAGACAGGGTCAGCGTCACCTGCAAGGCCAGTCAG AATGTGGGCACTAATGTAGCCTGGTATCAACAGAAACCAG GGCAATCTCCTAAAGCACTGATTTACTCGGCATCCTACCGG TACAGTGGAGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTG GGACAGATTTCACTCTCACCATCACCAATGTGCAGTCTGAA GACTTGGCAGAATATTTCTGTCAGCAATATAACATCTATCC GTACACGTTCGGATCGGGGACCAAGCTGGAAATGAAA
PD1L470 (서열 번호 64)	GACATCCAGATGACACAGTCTCCTAGCTCTCTGAGCGCCTC TGTGGGAGATCGGGTGACAATCACCTGCAAGGCCAGCCAG AACGTGGGCACCAACGTGGCCTGGTACCAGCAGAAACCTG AAAAAGCCCCTAAGAGCCTGATCTACAGCGCCAGCTACCG GTACAGCGGCGTGCCTTCTCGGTTTAGCGGCTCTGGAAGCG GAACAGATTTCACACTGACCATCTCTAGCCTGCAGCCTGAA GATTTTGCCACATACTACTGCCAGCAGTACAACATCTACCC CTACACCTTCGGCCAGGGAACAAAGCTGGAAATCAAG
PD1L471 (서열 번호 65)	GACATCCAGATGACACAGTCTCCTAGCTCTCTGAGCGCCTC TGTGGGAGATCGGGTGACAATCACCTGCAAGGCCAGCCAG AACGTGGGCACCAACGTGGCCTGGTACCAGCAGAAACCTG AAAAAGCCCCTAAGGCCCTGATCTACAGCGCCAGCTACCG GTACAGCGGCGTGCCTTCTCGGTTTAGCGGCTCTGGAAGCG

[0932]

	GAACAGATTTCACACTGACCATCTCTAGCCTGCAGCCTGAA GATTTTGCCACATACTTTTGCCAGCAGTACAACATCTACCC CTACACCTTCGGCCAGGGAACAAAGCTGGAAATCAAG
PD1L43 (서열 번호 101)	GATATTGTGATGACTCAGGCTGCACTCTCCAATCCAGTCAC TCTTGGAACATCAGCTTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTAAGA GTCTCCTACATAGTAATGGCATCACTTATTTGAATTGGTAT CTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCTCAGCTCCTGATTTATCA GATGTCCAACCTTGCCTCAGGAGTCCCAGACAGGTTCAGT AGCAGTGGGTCAGGAACTGATTTCACACTGAGAATCAGCA GAGTGGAGGCTGAGGATGTGGGTGTTTATTACTGTGCTCA AAATCTAGAACTTCCGCTCACGTTCGGATCGGGGACCAAG CTGGAAATGAAA
PD1L472 (서열 번호 102)	GACATCGTGATGACACAGTCTCCTCTGTCTCTGCCTGTGAC ACCTGGCGAACCTGCCTCTATCAGCTGCCGGAGCAGCAAG AGCCTGCTGCACAGCAACGGCATCACCTACCTGAACTGGT ACCTGCAGAAACCTGGACAGTCTCCTCAGCTGCTGATCTAC CAGATGAGCAACCTGGCCAGCGGCGTGCCTGATCGGTTTA GCGGCTCTGGAAGCGGCACAGACTTCACACTGAAGATCTC TCGGGTGGAAGCCGAGGACGTGGGAGTGTACTACTGCGCC CAGAACCTGGAGCTGCCCCTGACCTTCGGAGGCGGAACAA AGGTGGAGATCAAG
PD1L473 (서열 번호 103)	GACATCGTGATGACACAGTCTCCTCTGTCTCTGCCTGTGAC ACCTGGCGAACCTGCCTCTATCAGCTGCCGGAGCAGCAAG AGCCTGCTGCACAGCAACGGCATCACCTACCTGAACTGGT ACCTGCAGAAACCTGGACAGTCTCCTCAGCTGCTGATCTAC CAGATGAGCAACCTGGCCAGCGGCGTGCCTGATCGGTTTA GCAGCTCTGGAAGCGGCACAGACTTCACACTGAAGATCTC TCGGGTGGAAGCCGAGGACGTGGGAGTGTACTACTGCGCC CAGAACCTGGAGCTGCCCCTGACCTTCGGAGGCGGAACAA AGGTGGAGATCAAG

[0933]

[0934] [표 12]

mAb	HC
PD1B505 HC (서열 번호 20)	DVQLQESGPELKKPGETVKISCKASGYTFTDYSMHWVKQAP GKGLKWMGWINIETGEPTYADDFKGRFAFSLETSASTAYLQI NNLKNEDTATYFCARDYYGTYFYAMDYWGQGTTLTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
PD1B742, PD1B743 HC (서열 번호 21)	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYSMHWVRQAP GQGLEWMGWINIETGEPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQI CSLKAEDTAVYFCARDYYGTYFYAMDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
PD1B878 HC (서열 번호 22)	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYSMHWVRQAP GQGLEWMGWINIETGEPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQI SSLKAEDTAVYFCARDYYGTYFYAMDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
PD1B506 HC (서열 번호 66)	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTTYWMHWVKQR PGQGLEWIGEINPNNGGINYNEKFKKKATLTVDKSSSTAYMQ LSSLTSEDSAVYYCTIDYYDYGGYWGQGTTLTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
PD1B750, PD1B751 HC (서열 번호 67)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWMHWVRQA PGQGLEWMGEINPNNGGINYAQKFQGRVTLTVDKSISTAYM ELSRLRSDDTAVYYCTIDYYDYGGYWGQGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS

[0935]

	NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
PD1B845 HC (서열 번호 68)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWMHWVRQA PGQGLEWMGEINPNNAGINYAQKFQGRVTLTVDKSISTAYM ELSRLRSDDTAVYYCTIDYYDYGGYWGQGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
PD1B846 HC (서열 번호 69)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWMHWVRQA PGQGLEWMGEINPNDAGINYAQKFQGRVTLTVDKSISTAYM ELSRLRSDDTAVYYCTIDYYDYGGYWGQGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
PD1B847 HC (서열 번호 70)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWMHWVRQA PGQGLEWMGEINPNQGGINYAQKFQGRVTLTVDKSISTAYM ELSRLRSDDTAVYYCTIDYYDYGGYWGQGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
PD1B848 HC (서열 번호 71)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWMHWVRQA PGQGLEWMGEINPNKGGINYAQKFQGRVTLTVDKSISTAYM ELSRLRSDDTAVYYCTIDYYDYGGYWGQGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
PD1B849 HC (서열 번호 72)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWMHWVRQA PGQGLEWMGEINPNEGGINYAQKFQGRVTLTVDKSISTAYM ELSRLRSDDTAVYYCTIDYYDYGGYWGQGTLVTVSSASTKG

[0936]

	PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
PD1B850 HC (서열 번호 73)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYWMHWVRQA PGQGLEWMGEINPNNIGINYAQKFQGRVTLTVDKSISTAYME LSRLRSDDTAVYYCTIDYYDYGGYWGQGTLVTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
PD1B512 HC (서열 번호 104)	QVTLKESGPGLLQPSQTLSLTCSFSGFSLSTSGMGVSWIRQPS GKGLEWLAHIYWDDDKRYNPSLKSRLTISKDTSSNQVFLKIT SVDTADTGTYYCVRKGYYDYGYVMDYWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
PD1B756, PD1B757 HC (서열 번호 105)	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMGVSWIRQPP GKALEWLAHIYWDDDKRYSPSLKSRLTITKDTSKNQVVLTM TNMDPVDTGTYYCVRKGYYDYGYVMDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0937]

[0938] [표 13]

mAb	LC (서열 번호)
PD1B505 LC (서열 번호 26)	QIVLTQSPAIMSASLGERVTMTCTASSSVSSSYLHWYQQKPGSS PKLWIYSTSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYY CHQYHRSPLTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
PD1B742 LC (서열 번호 27)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCTASSSVSSSYLHWYQQKPGLA PRLLIYSTSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC HQYHRSPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
PD1B743, PD1B878 LC (서열 번호 28)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCTASSSVSSSYLHWYQQKPGLA PRLLIYSTSNLASGIPDRFSGSGSGTDYTLTISRLEPEDFAVYYC HQYHRSPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
PD1B506 LC (서열 번호 82)	DIVMTQSQKFMSTSVRDRVSVTCKASQNVGTNVAWYQQKPGQ SPKALIYSASYRYSGVPDRFTGSGSGTDFTLTITNVQSEDLAEY FCQQYNIYPYTFGSGTKLEMKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
PD1B750, PD1B845, PD1B846, PD1B847, PD1B848, PD1B849, PD1B850 LC (서열 번호 83)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVAWYQQKPEKA PKSLIYSASYRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQYNIYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
PD1B751 LC (서열 번호 84)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVAWYQQKPEKA PKALIYSASYRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFC QQYNIYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
PD1B512 LC (서열 번호 108)	DIVMTQAALSNPVTLGTSASISCRSSKSLLHSNGITYLNWYLQK PGQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSSSGSGTDFTLRISRVEAEDV GVYYCAQNLELPLTFGSGTKLEMKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
PD1B756 LC (서열 번호 109)	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSKSLLHSNGITYLNWYLQKP GQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVG VYYCAQNLELPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
PD1B757 LC (서열 번호 110)	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSKSLLHSNGITYLNWYLQKP GQSPQLLIYQMSNLASGVPDRFSSSGSGTDFTLKISRVEAEDVG VYYCAQNLELPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0939]

[0940] [표 14]

HC cDNA (서열 번호)
PD1B505 HC (서열 번호 23) GATGTACAGCTTCAGGAGTCAGGACCTGAGCTGAAGAAGCCTGGAGAGACAG TCAAGATCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTATACCTTCACAGACTATTCAATGCACT GGGTGAAGCAGGCTCCAGGAAAGGGTTTAAAGTGGATGGGCTGGATAAACAT TGAGACTGGTGAGCCAACATATGCAGATGACTTCAAGGGACGGTTTGCCTTCT CTTTGGAAACCTCTGCCAGCACTGCCTATTTGCAGATCAACAACCTCAAAAAT GAGGACACGGCTACATATTTCTGTGCTAGAGATTACTACGGTACTTACTTCTAT GCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCAGCCTCCAC CAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGG GCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACG GTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGT CCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCA GCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAAC ACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATG CCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCC CCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCG TGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTG GACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACA ACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTG AATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCAT CGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC ACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTG CCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATG GGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGG GAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC AGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
PD1B742, PD1B743 HC (서열 번호 24) CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAAGCGAACTGAAGAAACCTGGAGCCTCTGT GAAAGTGTCTTGTAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCGACTACAGCATGCACT GGGTGCGGCAGGCCCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCTGGATCAACATC GAGACCGGCGAGCCCACCTACGCCCAGGGCTTTACCGGACGGTTCGTGTTCAG CCTGGATACATCTGTGTCTACAGCCTATCTGCAGATCTGCTCTCTGAAGGCCGA AGATACAGCCGTGTACTTCTGCGCCCGGGACTACTACGGCACCTACTTCTACG CCATGGACTACTGGGGCCAGGGAACACTGGTGACAGTGTCTTCTGCCTCCACC AAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGG CACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG TGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTC CTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACA CCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGC CCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCC CCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGT GGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGG ACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAA CAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGA ATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATC GAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACA CCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGC

[0941]

CTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGG
GCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCT
CCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGG
AACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCA
GAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

PD1B878 HC (서열 번호 25)

CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCAGCGAGCTGAAAAAACCTGGCGCCTCCGT
GAAGGTGTCCTGCAAGGCTAGCGGCTACACCTTTACCGACTACAGCATGCACT
GGGTCCGACAGGCTCCAGGACAAGGCTTGGAATGGATGGGCTGGATCAACATC
GAGACAGGCGAGCCCACATACGCCCAGGGCTTTACCGGCAGATTCGTGTTCAG
CCTGGACACCTCTGTGTCCACCGCCTACCTGCAGATCAGCTCTCTGAAGGCCG
AGGATACCGCCGTGTACTTCTGCGCCAGAGACTACTACGGCACCTACTTCTAC
GCCATGGATTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTTACCGTTTCTTCTGCCTCCACC
AAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGG
CACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGG
TGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTC
CTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG
CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACA
CCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGC
CCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCC
CCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGT
GGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGG
ACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAA
CAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGA
ATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATC
GAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACA
CCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGC
CTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGG
GCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCT
CCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGG
AACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCA
GAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

PD1B506 HC (서열 번호 74)

CAGGTCCAACTGCAGCAGCCTGGGGCTGAACTTGTGAAGCCTGGGGCTTCAGT
GAAGTTGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTCACCACCTACTGGATGCACT
GGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGGAGAGATTAATCCT
AACAATGGTGGTATTAATTACAATGAGAAGTTCAAGAAGAAGGCCACACTGAC
TGTAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTG
AGGACTCTGCGGTCTATTACTGTACAATAGACTACTATGATTACGGGGGCTAC
TGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATC
GGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCC
TGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAAC
TCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTC
AGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA
CCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGAC
AAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCC
AGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCA
AGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGAC
GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGA
GGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTAC
CGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGA
GTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCA
TCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCA

[0942]

TCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGG
CTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGA
ACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCT
ACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCT
CCCTGTCTCCGGGTAAA

PD1B750, PD1B751 HC (서열 번호 75)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCCGAAGTGAAGAAACCTGGAGCCTCTGT
GAAAGTGTCTTGTAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCACCTACTGGATGCACT
GGGTGCGGCAGGCCCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCGAGATCAACCC
CAACAACGGCGGCATCAACTACGCCCAGAAATTTCAGGGACGGGTGACCCTGA
CAGTGGATAAGAGCATCTCTACAGCCTACATGGAACTGTCTCGGCTGCGGAGC
GATGACACAGCCGTGTACTACTGCACCATCGACTACTACGACTACGGCGGCTA
CTGGGGCCAGGGAACACTGGTGACAGTGTCTTCTGCCTCCACCAAGGGCCCAT
CGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCC
CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAA
CTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCT
CAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGC
ACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGA
CAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC
CAGCACCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCC
AAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGA
CGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGG
AGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTA
CCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGG
AGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACC
ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCC
ATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG
GCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG
AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT
CTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT
CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTC
TCCCTGTCTCCGGGTAAA

PD1B845 HC (서열 번호 76)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCCGAAGTGAAGAAACCTGGAGCCTCTGT
GAAAGTGTCTTGTAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCACCTACTGGATGCACT
GGGTGCGGCAGGCCCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCGAGATCAACCC
CAACAACGCCGGCATCAACTACGCCCAGAAATTTCAGGGACGGGTGACCCTGA
CAGTGGATAAGAGCATCTCTACAGCCTACATGGAACTGTCTCGGCTGCGGAGC
GATGACACAGCCGTGTACTACTGCACCATCGACTACTACGACTACGGCGGCTA
CTGGGGCCAGGGAACACTGGTGACAGTGTCTTCTGCCTCCACCAAGGGCCCAT
CGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCC
CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAA
CTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCT
CAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGC
ACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGA
CAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC
CAGCACCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCC
AAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGA
CGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGG
AGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTA
CCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGG
AGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACC

[0943]

ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCC
ATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG
GCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG
AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT
CTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT
CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTC
TCCCTGTCTCCGGGTAAA

PD1B846 HC (서열 번호 77)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCCGAAGTGAAGAAACCTGGAGCCTCTGT
GAAAGTGTCTTGTAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCACCTACTGGATGCACT
GGGTGCGGCAGGCCCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCGAGATCAACCC
CAACGACGCCGGCATCAACTACGCCCAGAAATTTCAGGGACGGGTGACCCTGA
CAGTGGATAAGAGCATCTCTACAGCCTACATGGAACTGTCTCGGCTGCGGAGC
GATGACACAGCCGTGTACTACTGCACCATCGACTACTACGACTACGGCGGCTA
CTGGGGCCAGGGAACACTGGTGACAGTGTCTTCTGCCTCCACCAAGGGCCCAT
CGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCC
CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAA
CTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCT
CAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGC
ACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGA
CAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC
CAGCACCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCC
AAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGA
CGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGG
AGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTA
CCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGG
AGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACC
ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCC
ATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG
GCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG
AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT
CTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT
CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTC
TCCCTGTCTCCGGGTAAA

PD1B847 HC (서열 번호 78)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCCGAAGTGAAGAAACCTGGAGCCTCTGT
GAAAGTGTCTTGTAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCACCTACTGGATGCACT
GGGTGCGGCAGGCCCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCGAGATCAACCC
CAACCAGGGCGGCATCAACTACGCCCAGAAATTTCAGGGACGGGTGACCCTGA
CAGTGGATAAGAGCATCTCTACAGCCTACATGGAACTGTCTCGGCTGCGGAGC
GATGACACAGCCGTGTACTACTGCACCATCGACTACTACGACTACGGCGGCTA
CTGGGGCCAGGGAACACTGGTGACAGTGTCTTCTGCCTCCACCAAGGGCCCAT
CGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCC
CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAA
CTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCT
CAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGC
ACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGA
CAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC
CAGCACCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCC
AAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGA
CGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGG
AGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTA
CCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGG

[0944]

AGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACC
ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCC
ATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG
GCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG
AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT
CTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT
CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTC
TCCCTGTCTCCGGGTAAA

PD1B848 HC (서열 번호 79)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCCGAAGTGAAGAAACCTGGAGCCTCTGT
GAAAGTGTCTTGTAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCACCTACTGGATGCACT
GGGTGCGGCAGGCCCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCGAGATCAACCC
CAACAAGGGCGGCATCAACTACGCCCAGAAATTTCAGGGACGGGTGACCCTGA
CAGTGGATAAGAGCATCTCTACAGCCTACATGGAACTGTCTCGGCTGCGGAGC
GATGACACAGCCGTGTACTACTGCACCATCGACTACTACGACTACGGCGGCTA
CTGGGGCCAGGGAACACTGGTGACAGTGTCTTCTGCCTCCACCAAGGGCCCAT
CGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCC
CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAA
CTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCT
CAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGC
ACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGA
CAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC
CAGCACCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCC
AAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGA
CGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGG
AGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTA
CCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGG
AGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACC
ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCC
ATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG
GCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG
AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT
CTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT
CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTC
TCCCTGTCTCCGGGTAAA

PD1B849 (서열 번호 80)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCCGAAGTGAAGAAACCTGGAGCCTCTGT
GAAAGTGTCTTGTAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCACCTACTGGATGCACT
GGGTGCGGCAGGCCCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCGAGATCAACCC
CAACGAGGGCGGCATCAACTACGCCCAGAAATTTCAGGGACGGGTGACCCTGA
CAGTGGATAAGAGCATCTCTACAGCCTACATGGAACTGTCTCGGCTGCGGAGC
GATGACACAGCCGTGTACTACTGCACCATCGACTACTACGACTACGGCGGCTA
CTGGGGCCAGGGAACACTGGTGACAGTGTCTTCTGCCTCCACCAAGGGCCCAT
CGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCC
CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAA
CTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCT
CAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGC
ACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGA
CAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC
CAGCACCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCC
AAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGA
CGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGG
AGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTA

[0945]

CCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGG
AGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACC
ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCC
ATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG
GCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG
AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT
CTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT
CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTC
TCCCTGTCTCCGGGTAAA

PD1B850 HC (서열 번호 81)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCCGAAGTGAAGAAACCTGGAGCCTCTGT
GAAAGTGTCTTGTAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCACCTACTGGATGCACT
GGGTGCGGCAGGCCCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCGAGATCAACCC
CAACAACATCGGCATCAACTACGCCCAGAAATTTCAGGGACGGGTGACCCTGA
CAGTGGATAAGAGCATCTCTACAGCCTACATGGAACTGTCTCGGCTGCGGAGC
GATGACACAGCCGTGTACTACTGCACCATCGACTACTACGACTACGGCGGCTA
CTGGGGCCAGGGAACACTGGTGACAGTGTCTTCTGCCTCCACCAAGGGCCCAT
CGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCC
CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAA
CTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCT
CAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGC
ACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGA
CAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCC
CAGCACCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCC
AAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGA
CGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGG
AGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTA
CCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGG
AGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACC
ATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCC
ATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG
GCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG
AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCT
CTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT
CATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTC
TCCCTGTCTCCGGGTAAA

PD1B512 HC (서열 번호 106)

CAGGTTACTCTGAAAGAGTCTGGCCCTGGGTTATTGCAGCCCTCCCAGACCCT
CAGTCTGACTTGTTCTTTCTCTGGGTTTTCACTGAGCACTTCTGGTATGGGTGT
GAGCTGGATTCGTCAGCCTTCAGGAAAGGGTCTGGAGTGGCTGGCACACATTT
ACTGGGATGATGACAAGCGCTATAACCCATCCCTGAAGAGCCGGCTCACAATC
TCCAAAGATACCTCCAGCAACCAGGTATTCCTCAAGATCACCAGTGTGGACAC
TGCAGATACTGGCACATACTACTGTGTTCGAAAGGGCTACTATGATTACGGCT
ATGTAATGGACTACTGGGGTCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCCTCC
ACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGG
GGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGA
CGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCT
GTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC
AGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAA
CACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACAT
GCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTC
CCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATG
CGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACG

[0946]

TGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTA
CAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGC
TGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCC
ATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGT
ACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACC
TGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAA
TGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACG
GCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG
GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACAC
GCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

PD1B756, PD1B757 HC (서열 번호 107)

CAGATCACACTGAAAGAATCTGGACCTACACTGGTGAAACCTACACAGACCCT
GACACTGACCTGTACCTTCAGCGGCTTCAGCCTGAGCACCAGCGGCATGGGCG
TGAGCTGGATTCGGCAGCCTCCTGGAAAGGCCCTGGAATGGCTGGCCCACATC
TACTGGGACGACGACAAGCGGTACAGCCCTAGCCTGAAGTCTCGGCTGACAAT
CACCAAGGATACCTCTAAGAACCAGGTGGTGCTGACAATGACCAACATGGACC
CTGTGGACACAGGCACCTACTACTGCGTGCGGAAGGGCTACTACGACTACGGC
TACGTGATGGACTACTGGGGCCAGGGAACACTGGTGACAGTGTCTTCTGCCTC
CACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTG
GGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG
ACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGC
TGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTC
CAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCA
ACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACA
TGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTC
CCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATG
CGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACG
TGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTA
CAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGC
TGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCC
ATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGT
ACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACC
TGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAA
TGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACG
GCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG
GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACAC
GCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

[0947]

[0948] [표 15]

LC cDNA (서열 번호)
PD1B505 LC (서열 번호 29) CAAATTGTTCTCACCCAGTCTCCAGCAATCATGTCTGCATCTCTAGGGGAACG GGTCACCATGACCTGCACTGCCAGCTCAAGTGTAAGTTCCAGTTACTTGCACT GGTACCAGCAGAAGCCAGGATCCTCCCCCAAACTCTGGATTTATAGCACATCC AACCTGGCTTCTGGAGTCCCAGCTCGCTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACCTC TTACTCTCTCACAATCAGCAGCATGGAGGCTGAAGATGCTGCCACTTATTACT GCCACCAGTATCATCGTTCCCCGCTCACGTTCGGTGCTGGGACCAAGCTGGAG CTGAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAG CAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCC AGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACT CCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAG CAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGG GGAGAGTGT
PD1B742 LC (서열 번호 30) GAGATCGTGCTGACACAGTCTCCTGCCACACTGTCTCTGTCTCCTGGAGAACG GGCCACACTGAGCTGCACCGCCAGCAGCAGCGTGAGCAGCAGCTACCTGCACT GGTACCAGCAGAAACCTGGACTGGCCCCTCGGCTGCTGATCTACAGCACCAGC AACCTGGCCAGCGGCATCCCTGATCGGTTTTCTGGCAGCGGATCTGGCACAGA TTTTACACTGACCATCAGCCGGCTGGAACCTGAGGATTTTGCCGTGTACTACTG CCACCAGTACCACCGGAGCCCCCTGACCTTCGGCCAGGGAACAAAGCTGGAAA TCAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCA GAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCC CAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCA GCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGC GAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGG AGAGTGT
PD1B743, PD1B878 LC (서열 번호 31) GAGATCGTGCTGACACAGTCTCCCGCCACACTGTCACTGTCTCCAGGCGAAAG AGCCACACTGAGCTGTACCGCCAGCAGCTCTGTGTCCAGCAGCTACCTGCACT GGTATCAGCAGAAGCCTGGACTGGCCCCTCGGCTGCTGATCTACAGCACAAGC AATCTGGCCAGCGGCATCCCCGATAGATTTTCCGGCTCTGGAAGCGGCACCGA CTACACCCTGACAATCAGCAGACTGGAACCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACT GCCACCAGTACCACAGAAGCCCTCTGACCTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAA ATCAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAG CAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCC AGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACT CCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAG CAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCT GCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGG GGAGAGTGT
PD1B506 LC (서열 번호 85) GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTCATGTCCACATCAGTAAGAGACAG GGTCAGCGTCACCTGCAAGGCCAGTCAGAATGTGGGCACTAATGTAGCCTGGT ATCAACAGAAACCAGGGCAATCTCCTAAAGCACTGATTTACTCGGCATCCTAC CGGTACAGTGGAGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTT CACTCTCACCATCACCAATGTGCAGTCTGAAGACTTGGCAGAATATTTCTGTC AGCAATATAACATCTATCCGTACACGTTCGGATCGGGGACCAAGCTGGAAATG

[0949]

AAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCA GTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAG AGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCC AGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAG CACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCG AAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGA GAGTGT
PD1B750, PD1B845, PD1B846, PD1B847, PD1B848, PD1B849, PD1B850 LC (서열 번호 86) GACATCCAGATGACACAGTCTCCTAGCTCTCTGAGCGCCTCTGTGGGAGATCG GGTGACAATCACCTGCAAGGCCAGCCAGAACGTGGGCACCAACGTGGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGAAAAAGCCCCTAAGAGCCTGATCTACAGCGCCAGCTAC CGGTACAGCGGCGTGCCTTCTCGGTTTAGCGGCTCTGGAAGCGGAACAGATTT CACACTGACCATCTCTAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCCACATACTACTGCC AGCAGTACAACATCTACCCCTACACCTTCGGCCAGGGAACAAAGCTGGAAATC AAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCA GTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAG AGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCC AGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAG CACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCG AAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGA GAGTGT
PD1B751 LC (서열 번호 87) GACATCCAGATGACACAGTCTCCTAGCTCTCTGAGCGCCTCTGTGGGAGATCG GGTGACAATCACCTGCAAGGCCAGCCAGAACGTGGGCACCAACGTGGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGAAAAAGCCCCTAAGGCCCTGATCTACAGCGCCAGCTAC CGGTACAGCGGCGTGCCTTCTCGGTTTAGCGGCTCTGGAAGCGGAACAGATTT CACACTGACCATCTCTAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCCACATACTTTTGCCA GCAGTACAACATCTACCCCTACACCTTCGGCCAGGGAACAAAGCTGGAAATCA AGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGT TGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAG AGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAG GAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCA CCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGA AGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAG AGTGT
PD1B512 LC (서열 번호 111) GATATTGTGATGACTCAGGCTGCACTCTCCAATCCAGTCACTCTTGGAACATC AGCTTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTAAGAGTCTCCTACATAGTAATGGCATCA CTTATTTGAATTGGTATCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCTCAGCTCCTGATTT ATCAGATGTCCAACCTTGCCTCAGGAGTCCCAGACAGGTTCAGTAGCAGTGGG TCAGGAACTGATTTCACACTGAGAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGG TGTTTATTACTGTGCTCAAAATCTAGAACTTCCGCTCACGTTCGGATCGGGGAC CAAGCTGGAAATGAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGC CATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACC TACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACA AAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAG AGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
PD1B756 LC (서열 번호 112) GACATCGTGATGACACAGTCTCCTCTGTCTCTGCCTGTGACACCTGGCGAACCT GCCTCTATCAGCTGCCGGAGCAGCAAGAGCCTGCTGCACAGCAACGGCATCAC

[0950]

CTACCTGAACTGGTACCTGCAGAAACCTGGACAGTCTCCTCAGCTGCTGATCT ACCAGATGAGCAACCTGGCCAGCGGCGTGCCTGATCGGTTTAGCGGCTCTGGA AGCGGCACAGACTTCACACTGAAGATCTCTCGGGTGGAAGCCGAGGACGTGGG AGTGTACTACTGCGCCCAGAACCTGGAGCTGCCCCTGACCTTCGGAGGCGGAA CAAAGGTGGAGATCAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCG CCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACC TACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACA AAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAG AGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
PD1B757 LC (서열 번호 113) GACATCGTGATGACACAGTCTCCTCTGTCTCTGCCTGTGACACCTGGCGAACCT GCCTCTATCAGCTGCCGGAGCAGCAAGAGCCTGCTGCACAGCAACGGCATCAC CTACCTGAACTGGTACCTGCAGAAACCTGGACAGTCTCCTCAGCTGCTGATCT ACCAGATGAGCAACCTGGCCAGCGGCGTGCCTGATCGGTTTAGCAGCTCTGGA AGCGGCACAGACTTCACACTGAAGATCTCTCGGGTGGAAGCCGAGGACGTGGG AGTGTACTACTGCGCCCAGAACCTGGAGCTGCCCCTGACCTTCGGAGGCGGAA CAAAGGTGGAGATCAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCG CCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACC TACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACA AAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAG AGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

[0951]

[0952] 본 명세서에 제공된 항체 VH, VL, HC 및 LC를 인코딩하는 cDNA 서열은 다양한 세포에서의 발현, 예를 들어 HEK 또는 CHO 세포에서의 발현을 위해 코돈 최적화될 수 있다. PD1B878 및 PD1B849 VH, VL, HC 및 LC를 인코딩하고 발현하는데 사용될 수 있는 추가의 cDNA 서열이 하기에 제시되어 있다.

[0953] **서열 번호 132** PD1B878 VH cDNA

[0954] CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCAGCGAGCTGAAAAAACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCTAGCGGCTACACCTTTACCGACTACAGCATG
CACTGGGTCCGACAGGCTCCAGGACAAGGCTTGGAATGGATGGGCTGGATCAACATCGAGACAGGCGAGCCCACATACGCCCAGGGCTTTACCGGCAGATTC
GTGTTCAGCCTGGACACCTCTGTGTCCACCGCCTACCTGCAGATCAGCTCTCTGAAGGCCGAGGATACCGCCGTGTACTTCTGCGCCAGAGACTACTACGGC
ACCTACTTCTACGCCATGGATTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTTACCGTTTCTTCT

[0955] **서열 번호 133** PD1B878 VL cDNA

[0956] GAGATCGTGCTGACACAGTCTCCCGCCACACTGTCACTGTCTCCAGGCGAAAGAGCCACACTGAGCTGTACCGCCAGCAGCTCTGTGTCCAGCAGCTACCTG
CACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGACTGGCCCCTCGGCTGCTGATCTACAGCACAAGCAATCTGGCCAGCGGCATCCCCGATAGATTTTCCGGCTCTGGAAGC
GGCACCGACTACACCCTGACAATCAGCAGACTGGAACCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCACCAGTACCACAGAAGCCCTCTGACCTTTGGCCAGGGC
ACCAAGCTGGAAATCAAG

[0957] **서열 번호 134** PD1B878 HC cDNA

[0958] CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCAGCGAGCTGAAAAAACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCTAGCGGCTACACCTTTACCGACTACAGCATG
CACTGGGTCCGACAGGCTCCAGGACAAGGCTTGGAATGGATGGGCTGGATCAACATCGAGACAGGCGAGCCCACATACGCCCAGGGCTTTACCGGCAGATTC
GTGTTCAGCCTGGACACCTCTGTGTCCACCGCCTACCTGCAGATCAGCTCTCTGAAGGCCGAGGATACCGCCGTGTACTTCTGCGCCAGAGACTACTACGGC
ACCTACTTCTACGCCATGGATTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTTACCGTTTCTTCTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC
AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGC
GTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGC
AACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTC
CTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAC
GAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTG
GTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATC
TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAA
GGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTC
TTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAG
AAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

[0959] **서열 번호 135** PD1B878 LC cDNA

[0960] GAGATCGTGCTGACACAGTCTCCCGCCACACTGTCACTGTCTCCAGGCGAAAGAGCCACACTGAGCTGTACCGCCAGCAGCTCTGTGTCCAGCAGCTACCTG

CACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGACTGGCCCCTCGGCTGCTGATCTACAGCACAAGCAATCTGGCCAGCGGCATCCCCGATAGATTTTCCGGCTCTGGAAGC
GGCACCGACTACACCCTGACAATCAGCAGACTGGAACCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTGCCACCAGTACCACAGAAGCCCTCTGACCTTTGGCCAGGGC
ACCAAGCTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTG
CTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAG
GACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG
CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

[0961] **서열 번호 136** PD1B849 VH cDNA

[0962] CAAGTGCAGCTGGTGCAATCTGGCGCCGAAGTGAAAAAGCCTGGCGCCTCTGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTTACCACCTACTGGATG
CACTGGGTCCGACAGGCTCCAGGACAAGGCTTGGAGTGGATGGGCGAGATCAACCCCAATGAAGGCGGCATCAACTACGCCCAGAAATTCCAGGGCAGAGTG
ACCCTGACCGTGGACAAGAGCATCAGCACCGCCTACATGGAACTGAGCCGGCTGAGATCCGATGACACCGCCGTGTACTACTGCACCATCGACTACTACGAC
TACGGCGGCTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTTACAGTGTCCTCT

[0963] **서열 번호 137** PD1B849 VL cDNA

[0964] GACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCCTGTCTGCCTCTGTGGGCGATAGAGTGACCATCACATGCAAGGCCAGCCAGAACGTGGGCACCAATGTGGCC
TGGTATCAGCAGAAGCCTGAGAAGGCCCCTAAGAGCCTGATCTACAGCGCCAGCTACAGATACAGCGGCGTGCCAAGCAGATTTTCTGGAAGCGGCAGCGGC
ACCGACTTCACCCTGACAATTAGTAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAACATCTACCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACC
AAGCTGGAAATCAAG

[0965] **서열 번호 138** PD1B849 HC cDNA

[0966] CAAGTGCAGCTGGTGCAATCTGGCGCCGAAGTGAAAAAGCCTGGCGCCTCTGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTTACCACCTACTGGATG
CACTGGGTCCGACAGGCTCCAGGACAAGGCTTGGAGTGGATGGGCGAGATCAACCCCAATGAAGGCGGCATCAACTACGCCCAGAAATTCCAGGGCAGAGTG
ACCCTGACCGTGGACAAGAGCATCAGCACCGCCTACATGGAACTGAGCCGGCTGAGATCCGATGACACCGCCGTGTACTACTGCACCATCGACTACTACGAC
TACGGCGGCTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTTACAGTGTCCTCTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCT
GGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC
CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCAC
AAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCG
TCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAG
GTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTC
ACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAA
GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCC
AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGC
AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCC
CTGTCTCCGGGTAAA

[0967] **서열 번호 139** PD1B849 LC cDNA

[0968] GACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCCTGTCTGCCTCTGTGGGCGATAGAGTGACCATCACATGCAAGGCCAGCCAGAACGTGGGCACCAATGTGGCC
TGGTATCAGCAGAAGCCTGAGAAGGCCCCTAAGAGCCTGATCTACAGCGCCAGCTACAGATACAGCGGCGTGCCAAGCAGATTTTCTGGAAGCGGCAGCGGC
ACCGACTTCACCCTGACAATTAGTAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAACATCTACCCCTACACCTTCGGCCAGGGCACC
AAGCTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG
AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGAC
AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCC
GTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

[0969] **도 2a 및 도 2b**는 각각, PD1B505 계통 mAb의 VH 및 VL 아미노산 서열의 정렬을 나타낸다.

[0970] **도 3a 및 도 3b**는 각각, PD1B506 계통 mAb의 VH 및 VL 아미노산 서열의 정렬을 나타낸다.

[0971] **도 4a 및 도 4b**는 각각, PD1B512 계통 mAb의 VH 및 VL 아미노산 서열의 정렬을 나타낸다.

[0972] **실시예 4. 인간화 항-PD-1 항체는 항원 특이적 T 세포를 억제함**

[0973] 선택 인간화 항체를 CMV 특이적 리콜 분석(실시예 1에 기재된 CMV-PBMC 분석)에서 활성화 T 세포를 억제하는 이의 능력에 대해 특성화하였다. 모 항체 PD1B505 및 PD1B506는 **표 16**에 나타낸 바와 같이 몇몇 개별 실험에서

세 가지의 상이한 공여자에 대해 평가된 것으로, 활성화 T 세포의 강력한 억제를 나타내었으며, 그 결과는 10 μg/ml의 mAb에서의 T 세포 증식 억제율(%)로 나타낸다. **도 5a**는 아이소타입 대조군 (인간 IgG1) (-9.5% ± 28.8%)과 비교하여, PD1B505 (57.8% ± 9.5%) 및 PD1B506 (77.0% +/- 7.8%)의 평균 억제율(%) 및 STDEV를 나타낸다. 인간화 항체 PD1B743, PD1B750 및 PD1B756도 10 μg/ml에서의 억제율(%)로 **표 17**에 나타낸 바와 같이 T 세포 활성화를 억제하였다. **도 5b**는 아이소타입 대조군 (인간 IgG1) (3.5% ± 25.6%)과 비교하여, PD1B743 (58.0% ± 11.3%), PD1B750 (65.9% ± 13.2%), PD1B756 (36.7% ± 15.5%)의 평균 억제율(%) 및 STDEV를 나타낸다. STDEV가 25%를 초과하는 것은 분석에서 제외되었다. 조작된 항체 PD1B878 및 PD1B849는 **표 18**에 나타낸 바와 같이 활성화 T 세포를 유사하게 억제하였다. **도 5c**는 아이소타입 대조군 (인간 IgG1) (4.1% ± 28.7%)과 비교하여, PD1B878 (78.3% ± 18.1%) 및 PD1B849 (69.0% ± 4.0%)의 평균 억제율(%) 및 STDEV를 나타낸다.

[0974] [표 16]

	PD1B505		PD1B506		아이소타입	
공여자	평균	STDEV	평균	STDEV	평균	STDEV
D1	86.5	9.0	95.2	1.4	4.7	13.3
D2	74.8	0.8	100.1	3.3	13.2	12.9
D1	77	23.0	98	9.8	4.2	33.6
D2	87.7	3.7	100.0	5.8	-16.6	30.6
D3	0.7	8.3	49.5	11.4	6.1	5.7
D1	77.1	4.1	87.8	4.0	-33.1	59.1
D1	69.7	5.4	85.2	2.7	3.1	24.5
D3	63.4	4.9	101.4	8.7	-23.5	44.3
D1	84.5	7.2	86.4	6.5	-35.6	60.4
D1	76.6	2.5	103.1	5.2	-17.7	28.1
D1	49.8	12.7	64.2	11.5	-14.9	19.5
D1	-7.0	17.1	3.8	12.1	-20.0	29.3
D2	49.1	16.6	76.6	6.8	-0.9	28.1
D1	20.1	17.0	26.2	20.7	-2.0	14.2

[0975]

[0976] [표 17]

	PD1B743		PD1B750		PD1B756		아이소타입	
공여자	평균	STDEV	평균	STDEV	평균	STDEV	평균	STDEV
D1	90.1	3.1	97.2	10.0	59.3	18.2	-17.7	28.1
D3	21.1	13.8	74.9	16.7	27.4	14.2	-6.6	17.7
D4	30.5	23.6	24.2	15.5	0.3	17.1	2.7	7.7
D5	64.0	5.9	75.0	9.9	69.3	12.8	14.1	35.6
D1	66.7	14.8	58.1	19.8	27.4	15.4	-13.1	45.2
D3	35.1	8.2	55.6	5.8			0.5	20.8
D1	84.2	2.2	72.1	18.8			43.1	17.5
D1	58.4	8.4	64.7	7.3			5.8	31.6
D1	72.1	21.4	71.6	14.8			2.5	25.9

[0977]

[0978] [표 18]

	PD1B878		PD1B849		아이소타입	
공여자	평균	STDEV	평균	STDEV	평균	STDEV
D1			64.3	2.5	5.8	31.6
D1	78.3	18.1	73.7	5.6	2.5	25.9

[0979]

[0980] **실시예 5. PD-1 항체는 고 친화성으로 인간 PD-1과 결합함**

[0981] 모 항체 및 인간화 항체의 PD-1에 대한 친화성을 실시예 1에 기재된 바와 같이 SPR을 사용하여 측정하였다.

[0982] **표 19**는 친화성 측정 결과를 나타낸다. 항체는 약 $5.2x10^{-8}$ M 내지 $2.1x10^{-8}$ M 범위의 K_D로 PD-1과 결합하였다.

[0983] [표 19]

mAb	ka (1/Ms)	kd (1/s)	K_D (M)
PD1B505	8.11E+04	2.36E-03	2.91E-08
PD1B742			
PD1B743	9.15E+04	3.00E-03	3.28E-08
PD1B878	5.98E+04	3.51E-03	5.89E-08
PD1B506	1.95E+05	1.02E-02	5.24E-08
PD1B750	3.59E+05	8.32E-03	2.32E-08
PD1B751			
PD1B845*	3.51E+05	8.43E-03	2.40E-08
PD1B846*	3.49E+05	7.53E-03	2.16E-08
PD1B847*	3.03E+05	7.44E-03	2.46E-08
PD1B848*	2.53E+05	9.91E-03	3.92E-08
PD1B849	1.88E+05	8.83E-03	4.71E-08
PD1B850*	3.13E+05	7.19E-03	2.30E-08
PD1B512			
PD1B756	1.18E+05	2.14E-03	1.81E-08
PD1B757			
*결합은 조질 상청액으로 평가되었음			

[0984]

[0985] **실시예 6. PD-1 항체는 PD-1/ 리간드 상호작용을 특이적으로 차단함**

[0986] 리간드 차단은 실시예 1에 기재된 프로토콜을 사용하여 PD-1 또는 PD-1 리간드 (PD-L1 또는 PD-L2)를 과발현하는 세포의 클러스터링에 대한 항체의 효과를 확인하여 평가되었다. 낮은 비율(%)의 기록된 이중 양성 사례는 시험된 mAb가 시험된 리간드에의 PD-1 결합을 차단함을 나타냈다.

[0987] **도 6a**는 세포를 PD1B743, PD1B750 또는 PD1B756로 처리한 후에 남아있는 % PD-1-HEK 및 PD-L1-HEK 세포 클러스터를 나타낸다. PD1B743 및 PD1B756는 PD-1에의 PD-L1 결합을 차단하지 않은 반면에, PD1B750는 차단하였다. 유사하게, PD1B743 및 PD1B756는 PD-1에의 PD-L2 결합을 차단하지 않은 반면에, PD1B750는 차단하였다**(도 6b)**. 알려진 항-PD-1 리간드 차단 mAb는 실험에서 양성 대조군으로 사용되었다.

[0988] **실시예 7. 항체의 에피토프 비닝**

[0989] 실시예 1에 기재된 프로토콜에 따라 키메라 항체를 사용하여 초기 매트릭스 분석에서 5개의 별개의 에피토프 빈을 동정하였다. 빈 4 및 5는 임의의 다른 빈과 교차 경쟁(cross-compete)하지 않았다. 빈 1, 2 및 3은 부분적으로 중첩되고; 빈 1은 빈 2 및 3과 경쟁하며, 빈 2와 3은 빈 1과 경쟁하였다. 빈 1, 2, 3 및 4는 PD-1에의 PD-L1 결합을 차단하지 않은 반면에, 빈 5는 PD-L1/PD-1 상호작용을 차단하였다. **도 7**은 별개의 에피토프 빈 및 각각의 빈 내의 항체를 나타낸다.

[0990] 2차 항체가 인간 PD-1에 단독으로 어떻게 결합하는지를 입증하기 위해, 1차 항체가 첨가된 아이소타입 대조군을 사용한 대조군 실험을 행하였다. 이어서, 경쟁 실험에서, 본 단계의 개시 후 180초에 2차 항체의 결합 신호(nm)를 취하였다. 잠재적으로 경쟁하는 각각의 항체의 신호를 아이소타입 대조군 다음에 첨가된 동일한 항체의 3회 실행의 신호의 평균과 비교하였다. 이들 신호비를 측정하였다. 비가 0.7 미만이면, 2차 항체가 인간 PD-1에 결합할 수 없고, 두 항체가 동일한 에피토프를 공유하는 것으로 측정되었다. 비율이 0.7보다 크면, 2차 항체가 1차 항체의 존재 하에 결합할 수 있으므로, 두 항체는 비경쟁 에피토프에 결합하는 것으로 측정되었다.

[0991] 인간화 및 PTM 유전자 조작은 에피토프의 시프트를 초래하지 않을 것으로 예상되므로, PD1B743, PD1B742 및 PD1B878은 모 키메라 빈 1 PD1B505와 동일한 에피토프에 결합할 것으로 예상된다. 유사하게, PD1B750, PD1B751 및 PD1B849은 모 키메라 빈 5 PD1B506와 동일한 에피토프에 결합할 것으로 예상되며, PD1B756는 모 키메라 빈 2 PD1B512와 동일한 에피토프에 결합할 것으로 예상된다.

[0992] PD1B503는 각각, **서열 번호 114 및 115**의 VH 및 VL을 포함한다.

[0993] PD1B517은 각각, **서열 번호 116 및 117**의 VH 및 VL을 포함한다.

[0994] **서열 번호 114** PD1B503 VH (PD1H96)

[0995] QVQLQQSGAELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYDINWVRQRPEQGLEWIGWIFPGDGSTKYNEKFKGKATLTTDKSSSTAYMQFSRLTSEDSAVYFCARGGMR

QLGRFVYWGQGTTLTVSS

[0996] **서열 번호 115** PD1B503 VL (PD1L32)

[0997] DIVLTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQEISGYLSWLQQKPDGTIKRLIYAASTLDSGVPKRFSGSRSGSDYSLTISSLESEDFADYYCLQYASNPYTFGGGT KLEIK

[0998] **서열 번호 116** PD1B517 VH (PD1H73)

[0999] EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTASGFNVKDTYFHWVKQRPDQGLEWIGRIVSANGDTKYAPKLQDKATITTDTSSNTAYLQLSRLTSEDTAVYYCVLIYYG FEEGDFWGQGTTLTVSS

[1000] **서열 번호 117** PD1B517 VL (PD1L34)

[1001] DIVMTQSPSSLSASLGDTITITCHASQNINVWLSWYQQKPGNVPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTGFTLNISSLQPEDIATYYCQQGQSFPLTFGAGT KLELK

[1002] **실시예 8. PD1B878의 친화성 성숙**

[1003] PD1B878의 결합 친화성을 개선하기 위해, CDR 스캔을 중쇄 및 경쇄 둘 다에서 행하였다. 비조합 라이브러리를 모든 6개의 CDR(HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)의 각 위치를 다양화하도록 설계하였다.

[1004] 간략하게, Fab 라이브러리를 제한효소부위의 약간의 변경과 함께, 국제 특허 출원 공개 WO2009/085462호, 문헌[Shi *et al., J Mol Biol* 397: 385-396 (2010)] 및 문헌[Tornetta *et al. J Immunol Methods* 360: 39-46 (2010)]에 기재된 pIX 파지 Fab 디스플레이 시스템에서 구축하였다. 이러한 라이브러리를 국제 특허 출원 공개 WO2009/085462호 및 문헌[Shi et al, J Mol Biol 397: 385-396 (2010)]에 기재된 바와 같은 당업계에 공지된 패닝 계획(panning scheme)에 따라 비오틴화 인간 PD-1/PDCD1(Acro Biosystems. Cat # PD1-H82E4)에 대해 패닝하였다. 파지를 헬퍼 파지 감염에 의해 생성하였다. 비드를 첨가하여 결합제를 회수하여, 비드/항원/파지 복합체를 형성하였다. 최종 세척 후에, 파지를 대수증식기 TG-1 대장균 세포의 감염에 의해 구제하였다.

[1005] 후속 스크리닝을 위해, 플라스미드 DNA를 TG-1 대장균 세포의 하룻밤 배양물로부터 제조하여, pIX 유전자를 NheI/SpeI 분해에 의해 절제하였다. 라이게이션 후에, DNA를 TG-1 세포로 형질전환시키고, LB/한천 플레이트에서 하룻밤 동안 성장시켰다. 다음 날, 콜로니를 골라내고, 하룻밤 동안 성장시키고, 배양물을 (i) V 영역의 콜로니 시퀀싱 및 (ii) Fab 생성의 유도에 사용하였다. Fab 생산을 위해, 하룻밤 배양물을 새로운 배지에서 100배 희석하여, 37℃에서 5 내지 6시간 동안 성장시켰다. IPTG를 함유하는 신선한 배지를 첨가하여 Fab 생산을 유도하고, 배양물을 30℃에서 하룻밤 동안 성장시켰다. 다음 날, 배양물을 침강시켜, 가용성 Fab 단백질을 함유하는 상청액을 Fab ELISA를 위해 사용하였다. ELISA를 위해, 가용성 Fab 단백질을 다클론 항-Fd(CH1) 항체에 의해 플레이트에 포획하였다. 세척 및 차단 후에, 비오틴화 인간 PD-1/PDCD1을 5 nM 농도로 첨가하였다. 이러한 농도는 모체에 대한 배수 변화율(fold change)로서 정의되는 Fab 변이체의 순위 결정을 가능하게 하며, 여기서, 모든 플레이트에서 대조군으로서 존재하는 모 Fab는 100% 결합으로서 정의된다. 비오틴화 인간 PD-1을 HRP 접합된 스트렙트아비딘에 의해 검출하고, 플레이트 리더에서 화학발광을 측정하였다. 이러한 기준에 의해, 모 Fab에 비해 10배 이상으로, 인간 PD-1에 결합하는 3개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 선택하였다.

[1006] **표 20**은 VH의 HCDR2의 위치 57 및 VL의 LCDR1의 위치 29 또는 30에서 치환된 변이체를 나타낸다. **표 21**은 항체의 CDR의 서열 번호를 나타낸다. **표 22**는 VH, VL, HC 및 LC 아미노산 서열의 서열 번호를 나타낸다. **표 23**은 항체의 VH, VL, HC 및 LC를 인코딩하는 폴리뉴클레오티드의 서열 번호를 나타낸다. **표 24**는 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3 아미노산 서열을 나타낸다. **표 25**는 LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 아미노산 서열을 나타낸다. **표 26**은 VH 아미노산 서열을 나타낸다. **표 27**은 VL 아미노산 서열을 나타낸다. 친화성 성숙 변이체는 모 항체 PD1B878과 동일한, PD-1상의 에피토프와 결합하는 것으로 예상된다.

[1007] [표 20]

mAb ID	VH 펩티드 ID	모체 대비 VH 돌연변이	VL 펩티드 ID	모체 대비 VL 돌연변이
PD1B1085	PD1H585	E57Y	PD1L469	
PD1B1086	PD1H586	E57H	PD1L469	
PD1B1087	PD1H587	E57W	PD1L469	
PD1B1088	PD1H405		PD1L651	V29F
PD1B1089	PD1H405		PD1L652	S30P
PD1B1090	PD1H585	E57Y	PD1L651	V29F
PD1B1091	PD1H586	E57H	PD1L651	V29F
PD1B1092	PD1H587	E57W	PD1L651	V29F
PD1B1093	PD1H585	E57Y	PD1L652	S30P
PD1B1094	PD1H586	E57H	PD1L652	S30P
PD1B1095	PD1H587	E57W	PD1L652	S30P

[1008]

[1009] [표 21]

항체	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
PD1B1085	2	145	4	5	6	7
PD1B1086	2	146	4	5	6	7
PD1B1087	2	147	4	5	6	7
PD1B1088	2	3	4	148	6	7
PD1B1089	2	3	4	149	6	7
PD1B1090	2	145	4	148	6	7
PD1B1091	2	146	4	148	6	7
PD1B1092	2	147	4	148	6	7
PD1B1093	2	145	4	149	6	7
PD1B1094	2	146	4	149	6	7
PD1B1095	2	147	4	149	6	7

[1010]

[1011] [표 22]

mAb ID	VH 펩티드 ID	VL 펩티드 ID	VH 서열 번호	VL 서열 번호	HC 서열 번호	LC 서열 번호
PD1B1085	PD1H585	PD1L469	140	16	150	28
PD1B1086	PD1H586	PD1L469	141	16	151	28
PD1B1087	PD1H587	PD1L469	142	16	152	28
PD1B1088	PD1H405	PD1L651	10	143	22	153
PD1B1089	PD1H405	PD1L652	10	144	22	154
PD1B1090	PD1H585	PD1L651	140	143	150	153
PD1B1091	PD1H586	PD1L651	141	143	151	153
PD1B1092	PD1H587	PD1L651	142	143	152	153
PD1B1093	PD1H585	PD1L652	140	144	150	154
PD1B1094	PD1H586	PD1L652	141	144	151	154
PD1B1095	PD1H587	PD1L652	142	144	152	154

[1012]

[1013] [표 23]

mAb ID	VH 펩티드 명칭	VL 펩티드 명칭	VH cDNA 서열 번호	VL cDNA 서열 번호	HC cDNA 서열 번호	LC cDNA 서열 번호
PD1B1085	PD1H585	PD1L469	155	19	160	31
PD1B1086	PD1H586	PD1L469	156	19	161	31
PD1B1087	PD1H587	PD1L469	157	19	162	31
PD1B1088	PD1H405	PD1L651	13	158	25	163
PD1B1089	PD1H405	PD1L652	13	159	25	164
PD1B1090	PD1H585	PD1L651	155	158	160	163
PD1B1091	PD1H586	PD1L651	156	158	161	163
PD1B1092	PD1H587	PD1L651	157	158	162	163
PD1B1093	PD1H585	PD1L652	155	159	160	164
PD1B1094	PD1H586	PD1L652	156	159	161	164
PD1B1095	PD1H587	PD1L652	157	159	162	164

[1014]

[1015] [표 24]

항체	HCDR1 (서열 번호)	HCDR2 (서열 번호)	HCDR3 (서열 번호)
PD1B1085	GYTFTDYSMH (서열 번호 2)	WINIETGYPT (서열 번호 145)	DYYGTYFYAMDY (서열 번호 4)
PD1B1086	GYTFTDYSMH (서열 번호 2)	WINIETGHPT (서열 번호 146)	DYYGTYFYAMDY (서열 번호 4)
PD1B1087	GYTFTDYSMH (서열 번호 2)	WINIETGWPT (서열 번호 147)	DYYGTYFYAMDY (서열 번호 4)
PD1B1088	GYTFTDYSMH (서열 번호 2)	WINIETGEPT (서열 번호 3)	DYYGTYFYAMDY (서열 번호 4)
PD1B1089	GYTFTDYSMH (서열 번호 2)	WINIETGEPT (서열 번호 3)	DYYGTYFYAMDY (서열 번호 4)
PD1B1090	GYTFTDYSMH (서열 번호 2)	WINIETGYPT (서열 번호 145)	DYYGTYFYAMDY (서열 번호 4)
PD1B1091	GYTFTDYSMH (서열 번호 2)	WINIETGHPT (서열 번호 146)	DYYGTYFYAMDY (서열 번호 4)
PD1B1092	GYTFTDYSMH (서열 번호 2)	WINIETGWPT (서열 번호 147)	DYYGTYFYAMDY (서열 번호 4)
PD1B1093	GYTFTDYSMH (서열 번호 2)	WINIETGYPT (서열 번호 145)	DYYGTYFYAMDY (서열 번호 4)
PD1B1094	GYTFTDYSMH (서열 번호 2)	WINIETGHPT (서열 번호 146)	DYYGTYFYAMDY (서열 번호 4)
PD1B1095	GYTFTDYSMH (서열 번호 2)	WINIETGWPT (서열 번호 147)	DYYGTYFYAMDY (서열 번호 4)

[1016]

[1017] [표 25]

항체	LCDR1 (서열 번호)	LCDR2 (서열 번호)	LCDR3 (서열 번호)
PD1B1085	TASSSVSSSYLH (서열 번호 5)	STSNLAS (서열 번호 6)	HQYHRSPLT (서열 번호 7)
PD1B1086	TASSSVSSSYLH (서열 번호 5)	STSNLAS (서열 번호 6)	HQYHRSPLT (서열 번호 7)
PD1B1087	TASSSVSSSYLH (서열 번호 5)	STSNLAS (서열 번호 6)	HQYHRSPLT (서열 번호 7)
PD1B1088	TASSSFSSSYLH (서열 번호 148)	STSNLAS (서열 번호 6)	HQYHRSPLT (서열 번호 7)
PD1B1089	TASSSVPSSYLH (서열 번호 149)	STSNLAS (서열 번호 6)	HQYHRSPLT (서열 번호 7)
PD1B1090	TASSSFSSSYLH (서열 번호 148)	STSNLAS (서열 번호 6)	HQYHRSPLT (서열 번호 7)
PD1B1091	TASSSFSSSYLH (서열 번호 148)	STSNLAS (서열 번호 6)	HQYHRSPLT (서열 번호 7)
PD1B1092	TASSSFSSSYLH (서열 번호 148)	STSNLAS (서열 번호 6)	HQYHRSPLT (서열 번호 7)
PD1B1093	TASSSVPSSYLH (서열 번호 149)	STSNLAS (서열 번호 6)	HQYHRSPLT (서열 번호 7)
PD1B1094	TASSSVPSSYLH (서열 번호 149)	STSNLAS (서열 번호 6)	HQYHRSPLT (서열 번호 7)
PD1B1095	TASSSVPSSYLH (서열 번호 149)	STSNLAS (서열 번호 6)	HQYHRSPLT (서열 번호 7)

[1018]

[1019] [표 26]

VH 펩티드 명칭	VH 아미노산 서열	서열 번호
PD1H585	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDY SMHWVRQAPGQGLEWMGWINIETGYPTYAQG FTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFC ARDYYGTYFYAMDYWGQGTLVTVSS	140
PD1H586	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDY SMHWVRQAPGQGLEWMGWINIETGHPTYAQG FTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFC ARDYYGTYFYAMDYWGQGTLVTVSS	141
PD1H587	QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDY SMHWVRQAPGQGLEWMGWINIETGWPTYAQG FTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFC ARDYYGTYFYAMDYWGQGTLVTVSS	142

[1020]

[1021] [표 27]

VL 펩티드 명칭	VL 아미노산 서열	서열 번호
PD1L651	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCTASSSFSSSY LHWYQQKPGLAPRLLIYSTSNLASGIPDRFSG SGSGTDYTLTISRLEPEDFAVYYCHQYHRSPL TFGQGTKLEIK	143
PD1L652	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCTASSSVPSSY LHWYQQKPGLAPRLLIYSTSNLASGIPDRFSG SGSGTDYTLTISRLEPEDFAVYYCHQYHRSPL TFGQGTKLEIK	144

[1022]

[1023] **서열 번호 150** PD1B1085, PD1B1090, PD1B1093 HC

[1024] QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYSMHWVRQAPGQGLEWMGWINIETGYPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCARDYYG TYFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[1025] **서열 번호 151** PD1B1086, PD1B1091, PD1B1094 HC

[1026] QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYSMHWVRQAPGQGLEWMGWINIETGHPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCARDYYG
TYFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC
NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF
FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[1027] **서열 번호 152** PD1B1087, PD1B1092, PD1B1095 HC

[1028] QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTDYSMHWVRQAPGQGLEWMGWINIETGWPTYAQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYFCARDYYG
TYFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC
NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF
FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[1029] **서열 번호 153** PD1B1088, PD1B1090, PD1B1091, PD1B1092 LC

[1030] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCTASSSFSSSYLHWYQQKPGLAPRLLIYSTSNLASGIPDRFSGSGSGTDYTLTISRLEPEDFAVYYCHQYHRSPLTFGQG
TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS
PVTKSFNRGEC

[1031] **서열 번호 154** PD1B1089, PD1B1093, PD1B1094, PD1B1095 LC

[1032] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCTASSSVPSSYLHWYQQKPGLAPRLLIYSTSNLASGIPDRFSGSGSGTDYTLTISRLEPEDFAVYYCHQYHRSPLTFGQG
TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS
PVTKSFNRGEC

[1033] **서열 번호 155** PD1H585 cDNA

[1034] CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAAGCGAACTGAAGAAACCTGGAGCCTCTGTGAAAGTGTCTTGTAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCGACTACAGCATG
CACTGGGTGCGGCAGGCCCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCTGGATCAACATCGAGACCGGCTATCCCACCTACGCCCAGGGCTTTACCGGACGGTTC
GTGTTCAGCCTGGATACATCTGTGTCTACAGCCTATCTGCAGATCAGCTCTCTGAAGGCCGAAGATACAGCCGTGTACTTCTGCGCCCGGGACTACTACGGC
ACCTACTTCTACGCCATGGACTACTGGGGCCAGGGAACACTGGTGACAGTGTCTTCT

[1035] **서열 번호 156** PD1H586 cDNA

[1036] CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAAGCGAACTGAAGAAACCTGGAGCCTCTGTGAAAGTGTCTTGTAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCGACTACAGCATG
CACTGGGTGCGGCAGGCCCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCTGGATCAACATCGAGACCGGCCATCCCACCTACGCCCAGGGCTTTACCGGACGGTTC
GTGTTCAGCCTGGATACATCTGTGTCTACAGCCTATCTGCAGATCAGCTCTCTGAAGGCCGAAGATACAGCCGTGTACTTCTGCGCCCGGGACTACTACGGC
ACCTACTTCTACGCCATGGACTACTGGGGCCAGGGAACACTGGTGACAGTGTCTTCT

[1037] **서열 번호 157** PD1H587 cDNA

[1038] CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAAGCGAACTGAAGAAACCTGGAGCCTCTGTGAAAGTGTCTTGTAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCGACTACAGCATG
CACTGGGTGCGGCAGGCCCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCTGGATCAACATCGAGACCGGCTGGCCCACCTACGCCCAGGGCTTTACCGGACGGTTC
GTGTTCAGCCTGGATACATCTGTGTCTACAGCCTATCTGCAGATCAGCTCTCTGAAGGCCGAAGATACAGCCGTGTACTTCTGCGCCCGGGACTACTACGGC
ACCTACTTCTACGCCATGGACTACTGGGGCCAGGGAACACTGGTGACAGTGTCTTCT

[1039] **서열 번호 158** PD1L651 cDNA

[1040] GAGATCGTGCTGACACAGTCTCCTGCCACACTGTCTCTGTCTCCTGGAGAACGGGCCACACTGAGCTGCACCGCCAGCAGCAGCTTCAGCAGCAGCTACCTG
CACTGGTACCAGCAGAAACCTGGACTGGCCCCTCGGCTGCTGATCTACAGCACCAGCAACCTGGCCAGCGGCATCCCTGATCGGTTTTCTGGCAGCGGATCT
GGCACAGATTACACACTGACCATCAGCCGGCTGGAACCTGAGGATTTTGCCGTGTACTACTGCCACCAGTACCACCGGAGCCCCCTGACCTTCGGCCAGGGA
ACAAAGCTGGAAATCAAG

[1041] **서열 번호 159** PD1L652 cDNA

[1042] GAGATCGTGCTGACACAGTCTCCTGCCACACTGTCTCTGTCTCCTGGAGAACGGGCCACACTGAGCTGCACCGCCAGCAGCAGCGTGCCAAGCAGCTACCTG
CACTGGTACCAGCAGAAACCTGGACTGGCCCCTCGGCTGCTGATCTACAGCACCAGCAACCTGGCCAGCGGCATCCCTGATCGGTTTTCTGGCAGCGGATCT
GGCACAGATTACACACTGACCATCAGCCGGCTGGAACCTGAGGATTTTGCCGTGTACTACTGCCACCAGTACCACCGGAGCCCCCTGACCTTCGGCCAGGGA
ACAAAGCTGGAAATCAAG

[1043] **서열 번호 160** PD1B1085, PD1B1090, PD1B1093 HC cDNA

[1044] TCTGATAAGAGTCAGAGGTAACTCCCGTTGCGGTGCTGTTAACGGTGGAGGGCAGTGTAGTCTGAGCAGTACTCGTTGCTGCCGCGCGCGCCACCAGACATA
ATAGCTGACAGACTAACAGACTGTTCCTTTCCATGGGTCTTTTCTGCAGTCACCGTCCTTAGATCCACTAGTCCAGTGTGGTGAAGCTTGCCGCCACCATGG
CTTGGGTGTGGACCTTGCTATTCCTGATGGCAGCTGCCCAAAGTATACAGGCCCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAAGCGAACTGAAGAAACCTGGAGCCT
CTGTGAAAGTGTCTTGTAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCGACTACAGCATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCTGGA
TCAACATCGAGACCGGCTATCCCACCTACGCCCAGGGCTTTACCGGACGGTTCGTGTTCAGCCTGGATACATCTGTGTCTACAGCCTATCTGCAGATCAGCT
CTCTGAAGGCCGAAGATACAGCCGTGTACTTCTGCGCCCGGGACTACTACGGCACCTACTTCTACGCCATGGACTACTGGGGCCAGGGAACACTGGTGACAG
TGTCTTCTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACT
ACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCA
GCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGC
CCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCC
TCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGC
ATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGT
ACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCC
CATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC
CGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGA
ACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGATAGTTCGAATTCCTAGAAG
ACATGATAAGATACATTGATGAGTTTGGACAAACCACAACTAGAATGCAGTGAAAAAAATGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAA
CCATTATAAGCTGCAATAAACAAGTTAACAACAACAATTGCATTCATTTTATGTTTCAGGTTCAGGGGGAGGTGTGGGA

[1045] **서열 번호 161** PD1B1086, PD1B1091, PD1B1094 HC cDNA

[1046] TCTGATAAGAGTCAGAGGTAACTCCCGTTGCGGTGCTGTTAACGGTGGAGGGCAGTGTAGTCTGAGCAGTACTCGTTGCTGCCGCGCGCGCCACCAGACATA
ATAGCTGACAGACTAACAGACTGTTCCTTTCCATGGGTCTTTTCTGCAGTCACCGTCCTTAGATCCACTAGTCCAGTGTGGTGAAGCTTGCCGCCACCATGG
CTTGGGTGTGGACCTTGCTATTCCTGATGGCAGCTGCCCAAAGTATACAGGCCCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAAGCGAACTGAAGAAACCTGGAGCCT
CTGTGAAAGTGTCTTGTAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCGACTACAGCATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCTGGA
TCAACATCGAGACCGGCCATCCCACCTACGCCCAGGGCTTTACCGGACGGTTCGTGTTCAGCCTGGATACATCTGTGTCTACAGCCTATCTGCAGATCAGCT
CTCTGAAGGCCGAAGATACAGCCGTGTACTTCTGCGCCCGGGACTACTACGGCACCTACTTCTACGCCATGGACTACTGGGGCCAGGGAACACTGGTGACAG
TGTCTTCTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACT
ACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCA
GCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGC
CCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCC
TCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGC
ATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGT
ACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCC
CATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC
CGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGA
ACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGATAGTTCGAATTCCTAGAAG
ACATGATAAGATACATTGATGAGTTTGGACAAACCACAACTAGAATGCAGTGAAAAAAATGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAA
CCATTATAAGCTGCAATAAACAAGTTAACAACAACAATTGCATTCATTTTATGTTTCAGGTTCAGGGGGAGGTGTGGGA

[1047] **서열 번호 162** PD1B1087, PD1B1092, PD1B1095 HC cDNA

[1048] TCTGATAAGAGTCAGAGGTAACTCCCGTTGCGGTGCTGTTAACGGTGGAGGGCAGTGTAGTCTGAGCAGTACTCGTTGCTGCCGCGCGCGCCACCAGACATA
ATAGCTGACAGACTAACAGACTGTTCCTTTCCATGGGTCTTTTCTGCAGTCACCGTCCTTAGATCCACTAGTCCAGTGTGGTGAAGCTTGCCGCCACCATGG
CTTGGGTGTGGACCTTGCTATTCCTGATGGCAGCTGCCCAAAGTATACAGGCCCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAAGCGAACTGAAGAAACCTGGAGCCT
CTGTGAAAGTGTCTTGTAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCGACTACAGCATGCACTGGGTGCGGCAGGCCCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCTGGA
TCAACATCGAGACCGGCTGGCCCACCTACGCCCAGGGCTTTACCGGACGGTTCGTGTTCAGCCTGGATACATCTGTGTCTACAGCCTATCTGCAGATCAGCT
CTCTGAAGGCCGAAGATACAGCCGTGTACTTCTGCGCCCGGGACTACTACGGCACCTACTTCTACGCCATGGACTACTGGGGCCAGGGAACACTGGTGACAG
TGTCTTCTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACT
ACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCA
GCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGC
CCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCC

TCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGC
ATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGT
ACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCC
CATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGC
CGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGA
ACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGATAGTTCGAATTCCTAGAAG
ACATGATAAGATACATTGATGAGTTTGGACAAACCACAACTAGAATGCAGTGAAAAAAATGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAA
CCATTATAAGCTGCAATAAACAAGTTAACAACAACAATTGCATTCATTTTATGTTTCAGGTTCAGGGGGAGGTGTGGGA

[1049] **서열 번호 163** PD1B1088, PD1B1090, PD1B1091, PD1B1092 LC cDNA

[1050] TCTGATAAGAGTCAGAGGTAACTCCCGTTGCGGTGCTGTTAACGGTGGAGGGCAGTGTAGTCTGAGCAGTACTCGTTGCTGCCGCGCGCGCCACCAGACATA
ATAGCTGACAGACTAACAGACTGTTCCTTTCCATGGGTCTTTTCTGCAGTCACCGTCCTTAGATCCACTAGTCCAGTGTGGTGAAGCTTGCCGCCACCATGG
CTTGGGTGTGGACCTTGCTATTCCTGATGGCGGCCGCCCAAAGTATACAGGCCGAGATCGTGCTGACACAGTCTCCTGCCACACTGTCTCTGTCTCCTGGAG
AACGGGCCACACTGAGCTGCACCGCCAGCAGCAGCTTCAGCAGCAGCTACCTGCACTGGTACCAGCAGAAACCTGGACTGGCCCCTCGGCTGCTGATCTACA
GCACCAGCAACCTGGCCAGCGGCATCCCTGATCGGTTTTCTGGCAGCGGATCTGGCACAGATTACACACTGACCATCAGCCGGCTGGAACCTGAGGATTTTG
CCGTGTACTACTGCCACCAGTACCACCGGAGCCCCCTGACCTTCGGCCAGGGAACAAAGCTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCT
TCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATA
ACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACT
ACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAGTGATTCGAATTCC
TAGAAGACATGATAAGATACATTGATGAGTTTGGACAAACCACAACTAGAATGCAGTGAAAAAAATGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTAT
TTGTAACCATTATAAGCTGCAATAAACAAGTTAACAACAACAATTGCATTCATTTTATGTTTCAGGTTCAGGGGGAGGTGTGGGA

[1051] **서열 번호 164** PD1B1089, PD1B1093, PD1B1094, PD1B1095 LC cDNA

[1052] TCTGATAAGAGTCAGAGGTAACTCCCGTTGCGGTGCTGTTAACGGTGGAGGGCAGTGTAGTCTGAGCAGTACTCGTTGCTGCCGCGCGCGCCACCAGACATA
ATAGCTGACAGACTAACAGACTGTTCCTTTCCATGGGTCTTTTCTGCAGTCACCGTCCTTAGATCCACTAGTCCAGTGTGGTGAAGCTTGCCGCCACCATGG
CTTGGGTGTGGACCTTGCTATTCCTGATGGCGGCCGCCCAAAGTATACAGGCCGAGATCGTGCTGACACAGTCTCCTGCCACACTGTCTCTGTCTCCTGGAG
AACGGGCCACACTGAGCTGCACCGCCAGCAGCAGCGTGCCAAGCAGCTACCTGCACTGGTACCAGCAGAAACCTGGACTGGCCCCTCGGCTGCTGATCTACA
GCACCAGCAACCTGGCCAGCGGCATCCCTGATCGGTTTTCTGGCAGCGGATCTGGCACAGATTACACACTGACCATCAGCCGGCTGGAACCTGAGGATTTTG
CCGTGTACTACTGCCACCAGTACCACCGGAGCCCCCTGACCTTCGGCCAGGGAACAAAGCTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCT
TCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATA
ACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACT
ACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAGTGATTCGAATTCC
TAGAAGACATGATAAGATACATTGATGAGTTTGGACAAACCACAACTAGAATGCAGTGAAAAAAATGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTAT
TTGTAACCATTATAAGCTGCAATAAACAAGTTAACAACAACAATTGCATTCATTTTATGTTTCAGGTTCAGGGGGAGGTGTGGGA

[1053] 인간 및 사이노 PD-1에 대한 항체 친화성을 실시예 1에 기재된 바와 같이 SPR을 사용하여 측정하였다. 항체는 $1x10^{-8}$ M 내지 $10x10^{-10}$ M 범위의 K_D로 인간 PD-1에 결합하고 (**표 28**), $7x10^{-8}$ M 내지 $1x10^{-9}$ M 범위의 K_D로 사이노 PD-1에 결합하였다(**표 26**). 친화성 성숙 PD1B878 변이체의 대부분의 친화성은 모 항체와 비교하여, 약 100배 개선되었다.

[1054] [표 28]

mAb	ka (1/Ms)	kd (1/s)	K_D (M)
PD1B1085	1.56E+05	1.42E-04	9.11E-10
PD1B1086	1.24E+05	3.94E-04	3.19E-09
PD1B1087	1.66E+05	2.39E-04	1.44E-09
PD1B1088	3.13E+04	3.41E-04	1.09E-08
PD1B1089	5.86E+04	4.74E-04	8.09E-09
PD1B1090	1.06E+05	2.37E-05	2.23E-10
PD1B1091	7.77E+04	6.44E-05	8.30E-10
PD1B1092	1.40E+05	3.00E-05	2.14E-10
PD1B1093	1.25E+05	4.36E-05	3.49E-10
PD1B1094	1.05E+05	9.16E-05	8.71E-10
PD1B1095	1.51E+05	7.12E-05	4.71E-10

[1055]

[1056] [표 29]

mAb	ka (1/Ms)	kd (1/s)	K_D (M)
PD1B1085	2.00E+05	1.29E-03	6.45E-09
PD1B1086	1.71E+05	5.44E-03	3.18E-08
PD1B1087	2.12E+05	2.47E-03	1.16E-08
PD1B1088	6.61E+04	4.79E-03	7.24E-08
PD1B1089	9.32E+04	8.39E-03	9.00E-08
PD1B1090	1.30E+05	1.85E-04	1.43E-09
PD1B1091	9.91E+04	9.24E-04	9.32E-09
PD1B1092	1.29E+05	4.11E-04	3.18E-09
PD1B1093	1.69E+05	3.68E-04	2.18E-09
PD1B1094	1.35E+05	1.62E-03	1.20E-08
PD1B1095	1.85E+05	7.81E-04	4.23E-09

[1057]

[1058] PD1B1086, PD1B1090 및 PD1B1094를 CMV 특이적 리콜 분석(실시예 1에 기재된 CMV-PBMC 분석)에서 활성화 T 세포를 억제하는 이의 능력에 대해 특성화하였다. **표 30**은 한 실험에서 두 공여자에 대한 평균 억제율을 나타낸다. 모든 시험된 항체는 CMV 특이적 리콜 분석에서 70% 이상 억제하였다.

[1059] [표 30]

	PD1B1086	PD1B1090	PD1B1094	IgG1
평균 억제율(%)	72.7	74.8	77.9	6.0

[1060]

[1061] **실시예 9. PD-1 작용성 항체는 만성적으로 활성화된 기억 T 세포를 선택적으로 표적화함**

[1062] PD-1은 주로 미감작 T 세포가 아닌 기억 T 세포($CD45RO^+$ 세포)에서 발현되는 것으로 밝혀졌으며, 발현은 T 세포 활성화 시에 상향조절되는 것으로 밝혀졌다. PD-1 발현은 CMV 펩티드로 자극된 기억 T 세포에서 증가되었다(**도 8a**).

[1063] 항체 PD1B849 및 PD1B878은 CMV 활성화 PBMC를 이용하여 활성화 기억 $CD4^+$ 또는 $CD8^+$ T 세포 증식을 억제하는 이의 능력에 대해 시험되었다. PD1B849 및 PD1B878은 모두 CMV-PBMC 리콜 분석에서 CMV 특이적 활성화 PBMC의 증식을 억제하였다(**도 8b**).

[1064] **실시예 10. PD-1 작용성 항체는 ADCC에 의해 휴지기 기억 T 세포가 아니라 활성화 기억 T 세포를 고갈시킴**

[1065] PD1B849 및 PD1B878은 이펙터 세포로서 NK 세포 또는 PBMC를 사용하여 활성화 기억 T 세포 또는 휴지기 기억 T 세포의 ADCC를 매개하는 이의 능력에 대해 시험되었다. 활성화 기억 T 세포는 휴지기 기억 T 세포와 비교하여, 보다 높은 PD-1 발현을 나타내는 것으로 확인되었다. 실시예 1에 기재된 프로토콜에 따라 실험을 수행하였다. PD1B849 및 PD1B878은 2개의 분리된 CHO 세포주에서 발현되었으며, 하나는 정상 CHO 항체 글리코실화 프로파일을 갖는 항체를 생성하고, 다른 하나는 탄수화물 푸코실 함량이 감소된 항체(예를 들어, 저 푸코스(LF) 세포

주)를 생성하였다. 저 푸코스 세포주에서 발현된 항체는 푸코실 함량이 약 1 내지 15%이었다.

[1066] PD1B849 및 PD1B878은 NK(**도 9a**, 좌측 패널) 세포 및 PBMC(**도 9a**, 우측 패널) 이펙터 세포의 존재 하에서 활성화 기억 T 세포의 ADCC를 유도하였다. 푸코스 함량이 낮은 항체(PD1B849-LF 및 PD1B878-LF)는 기억 T 세포에 대해 더욱 강한 ADCC 활성을 나타냈다. PD1B849 및 PD1B878은 NK 세포(**도 10a**, 좌측 패널) 또는 PBMC(**도 10b**, 우측 패널) 이펙터 세포의 존재 하에서 저 레벨의 PD-1을 발현하는 휴지기 기억 T 세포에서 검출가능한 ADCC를 유도할 수 없었다. PD1B849-LF 및 PD1B878-LF는 NK 세포 또는 PBMC의 존재 하에서 저 레벨의 ADCC를 유발하였다.

[1067] **실시예 11. PD-1 작용성 항체는 CDC를 유도하지 않음**

[1068] PD1B849 및 PD1B878은 첨가된 토끼 보체를 사용하여 활성화된 pan T 세포의 CDC를 매개하는 이의 능력에 대해 시험되었다. 활성화 T 세포는 휴지기 T 세포와 비교하여, 보다 높은 PD-1 발현을 나타낸다. 실시예 1에 기재된 프로토콜에 따라 실험을 수행하였다. PD1B849 및 PD1B878은 시험된 농도에서 활성화 T 세포의 CDC를 유도하지 않았다 (**도 11**). 양성 대조군 OKT3는 보체의 부재 하에서가 아니라 존재 하에서의 활성화 T 세포에 대한 CDC 활성을 입증하였다.

[1069] **실시예 12. 친화성 성숙 항체는 PD-1에의 PD-L1 결합을 차단하지 않음**

[1070] 선택 항체는 PD-1 발현 저캇(Jurkat) 세포에의 덱스트라머화된(dextramerized) PD-L1-Fc의 결합을 차단하는 이의 능력에 대해 시험되었다. 후술하는 프로토콜에 따라 실험을 수행하였다. PD1B878, PD1B1090 및 PD1B1094는 시험된 농도에서 PD-L1의 결합을 차단하지 않았다(**도 12**). 양성 대조군으로서, 기지의 길항 항체는 용량 의존적으로 PD-1에 결합하기 위해 PD-L1과 경쟁하는 것으로 나타났다.

[1071] 방법: 비오틴화 PD-L1-Fc(Acro Biosystems), 및 SA 및 APC 접합된 덱스트라머(Immudex)를 4x 농도로 제조하여, 염색 완충액 중에서 100 nM:10 nM의 비율로 혼합하였다. 덱스트라머를 포함한 비오틴화 IgG1-Fc 및 배지 단독을 포함한 덱스트라머의 혼합물을 음성 또는 비특이적 결합 대조군에서와 동일한 방법으로 제조하였다. 이러한 혼합물을 포일로 덮고, 나머지 실험을 준비하면서 얼음 상에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 시험 항체의 연속 희석물을 20 nM, 2 nM 및 0.2 nM의 2배 농도로 염색 완충액에서 제조하였다. PD-1을 과발현하는 저캇 세포를 분석 당일에 채취하여, 상기 세포를 4℃에서 5분간 300 g로 침강시켜 염색 완충액(BD Pharmingen)으로 1회 세척하였다. 세포를 계수하여, 생존율을 확인하고, 염색 완충액에서 2×10^6개 세포/mL로 재현탁시켰다. 세포를 U자형 바닥 96-웰 분석 플레이트에 25 μL/웰(50000개 세포/웰)로 첨가한 후에, 제조된 시험 항체를 50 μL/웰로 첨가하였다. 항체를 포함한 세포를 얼음 상에서 15분간 인큐베이션하였다. 비오틴화 PD-L1-Fc:덱스트라머, 비오틴화 IgG1-Fc:덱스트라머 및 덱스트라머:완충액의 예비혼합 복합체를 25 μL/웰로 첨가하였다. 덱스트라머에 결합된 이러한 세포, 항체 및 PD-L1의 혼합물을 얼음 상에서 1시간 동안 인큐베이션하여, 포일로 덮었다.

[1072] 150 μL 염색 완충액을 첨가하여 세포를 2회 세척하고, 5분간 300 g로 원심분리하여, 세포를 펠릿화하고, 플레이트를 튕겨 상청액을 제거하였다. 최종 세척 후의 세포 펠릿을 1:1000 희석물의 사이톡스 그린(Sytox green) 생/사 세포 생존력 염색(ThermoFisher)을 함유하는 40 μL의 인텔리사이트(IntelliCyt) 실행 완충액 (1 mM EDTA 및 0.1% 플루론산이 보충된 BD 염색 완충액)에 재현탁시켰다. 분석에서의 최종 항체 농도는 10 nM, 1 nM 및 0.1 nM이었다. 최종 비오틴화 PD-L1-Fc 리간드 단백질 농도는 25 nM이었다. 최종 덱스트라머 농도는 2.5 nM이었다.

[1073] 플레이트를 아이큐 스크리너(iQue Screener)(인텔리사이트)에서 작동시켰다. 간략하게, 파편을 제거하기 위해 세포를 FCS 대 SCS 상에 게이팅하였다. 일중항은 SCS-A 대 SCS-H에서 게이팅하고, 일중항 집단으로부터 생세포를 사이톡스 그린 생존력 염색으로 음성에 대해 낮은 BL1 채널 상에 게이팅하였다. PD-L1-Fc-덱스트라머에 결합하는 양성 생세포의 비율을 RL1/APC 채널에서 지오민(Geomeans)에 의해 평가하고, 음성 대조군, Fc-Dex 단독 결합과 비교하였다. 포어사이트(ForeCyt) (인텔리사이트의 소프트웨어 프로그램)의 고급 메트릭스를 사용하여, PD-L1 양성 집단을 생집단의 %로 계산하였다. % 특이적 PD-L1 결합을 다음과 같이 계산하였다 = (% mAb를 포함한 양성 - % IgG1-Fc 비오틴 덱스트라머를 포함한 양성) / (% 아이소타입 대조군을 포함한 양성 - % IgG1-Fc 비오틴 덱스트라머를 포함한 양성) * 100. 최종 결과를 엑셀로 도표화하고 프리즘으로 그래프화하여, 항 PD-1 mAb의 존재 하에서의 % PD-L1 리간드 결합을 나타내었다.

[1074] **실시예 13. PD-1 작용성 항체는 이식편대숙주질환(GvHD)의 마우스 모델에서 효과적임**

[1075] 생체내 병원성 T 세포에 대한 PD-1 작용제 mAb의 효과를 연구하기 위해, 인간 말초 혈액 단핵세포(PBMC)를 면역부전 NOD-scid IL-2Rγ^{null} (NSG) 마우스에 입양전달하여, 이종 이식편대숙주질환(Xeno-GVHD) 모델을 개발하였다. 잭슨 랩(Jackson Labs)으로부터 암컷 NSG 마우스(7 내지 9 주령)를 얻었다. 마우스를 사용하기 전에 1주일간 생태동물원 시설에서 격리시켰다. 연막으로부터 분리된 동결 인간 PBMC를 미국 캘리포니아주 알라메다 소재의 올셀즈(AllCells)로부터 입수하였다. 주사하기 전에, 동결 세포를 37℃의 수조에서 신속하게 해동시키고, 실온에서 5분간 500 g로 원심분리하여 멸균 인산염 완충 식염수(PBS)로 3회 세척하였다. 세포를 냉각 PBS에 현탁시켜, 50 x10^{6}/mL의 최종 세포 농도를 얻었다.

[1076] 동물을 체중으로 무작위화하고, 각종 치료군(N =10/군)으로 나누었다. 무작위화 후에, 의식이 있고 자유롭게 움직이는 마우스는 감마셀(Gammacell)® 3000 엘란 이레디에이터(Elan Irradiator) (9.72 Gy/min)를 사용하여 100 Rad(1Gy)의 전신 조사를 받았다. 마우스를 다시 이의 우리에 넣었다.

[1077] 각 마우스에게 25 × 10^{6}개의 인간 PBMC를 500 μl의 용량으로 복강내 투여하였다. 각 동물의 임상 스코어 및 체중을 **표 31**에 따라 매일 기록하였다. 체중의 ≥ 20%를 잃은 마우스가 희생되었으며, 엔드 포인트에서의 이들의 임상 스코어를 기관 IACUC 지침에 따라 기록하였다. 모든 동물을 21일째에 안락사시켰다. FACS 분석을 위해 비장을 채취하였다. 조직학적 분석을 위해 피부 및 결장 조직을 채취하였다.

[1078] [표 31]

설명	임상 스코어
정상 경보 및 반응성	0
헝클어진 헤어코트, 활동 감소, 안구 분비물	1
새우등 자세, 중등도 저체온증 또는 이상 고열, 재촉시의 호흡 곤란	2
안정 시의 호흡 곤란, 운동 실조, 떨림, 저체온증 또는 이상 고열	3
가벼운 재촉 시의 이동 능력 상실, 무의식	4
사망	5

[1079]

[1080] Q4d/Q3d 투여 계획(0, 4, 7, 11, 14 및 18일째에 투여)에 따라, PD-1 길항제 mAb(마우스 이펙터 침묵 Fc의 PD1B786) 뿐만 아니라, 키메라 mIgG2a 항체로서 클로닝된 10 mg/kg PD1B505, PD1B506, PD1B849 및 PD1B878 mAb를 마우스에 복강내 주사하였다. 대조군으로 사용된 CTLA-4-Ig를 Q3d 투여 계획(0, 3, 6, 9, 12, 15 및 18일째)에 따라 10 mg/kg 복강내 투여하였다.

[1081] 연구 종료 시에, 비장을 냉각 RPMI1640 배지로 옮겼다. 비장을 70 μM 필터를 통해 짓이겨, 4℃에서 5분간 1200 rpm으로 원심분리하여 세포를 펠릿화한 후에, 적혈구를 얼음 상의 ACK 용해 완충액(론자)에 5분간 용해시키고, FACS 완충액(PBS/0.5% BSA/2 mM EDTA)으로 여러번 세척하였다. 비장 세포의 생존력은 세포를 제조사의 지시에 따라 ef506 생존력 염료(eBioscience)로 염색함으로써 평가되었다. 비장 세포를 얼음 상에서 15분간 인간 및 마우스 Fc 블록(BD Biosciences)과 함께 인큐베이션한 다음에, 4℃에서 30분간 U자형 마이크로타이터 플레이트에서 최적 농도의 형광색소 접합된 mAb(100 μl 브릴리언트(Brilliant) 염색 완충액 중의 1x10^{6} 개의 세포)로 염색하고, 고정 완충액(BD Biosciences)으로 고정시켰다. 카운트 브라이트 비드(Count Brite bead; Thermofisher)를 각 샘플에 첨가하였다. FMO(fluorescence minus one) 대조군을 각각의 형광색소에 대한 음성 대조군으로서 준비하였다. 샘플을 LSRII 기기(BD Biosciences)에서 분석하였다. 하기 mAb를 조절 T 세포 분석에 사용하였다: 항-hCD45 페리디닌 클로로필 알파 단백질(PCP, 클론 2D1), 항-FoxP3 알로피코시아닌(APC, 클론 pCH101), 항-hCD3 알로피코시아닌-시아닌 7(APC-Cy7, 클론 HIT3a), 항-hCD4 브릴리언트 바이올렛 605(BV605, 클론 OKT4) 및 항-hCD25 브릴리언트 바이올렛 650(BV650, 클론 M-A251). 조절 T 세포를 hCD45+ hCD3+ hCD4+, Foxp3+ CD25+로 정의하였다.

[1082] **도 13a**는 PD1B505-mIgG2a 및 PD1B506-mIgG2a에 의한 치료가 GvHD의 마우스 모델에서의 질환 진행을 예방하였음을 나타낸다. **도 13b**는 PD1B505-mIgG2a 및 PD1B506-mIgG2a에 의한 치료가 GvHD의 마우스 모델에서의 체중 감소를 예방하였음을 나타낸다. **도 14a**는 PD1B849-mIgG2a 및 PD1B878-mIgG2a에 의한 치료가 GvHD의 마우스 모델에서의 질환 진행을 예방하였음을 나타낸다. **도 14b**는 PD1B849-mIgG2a 및 PD1B878-mIgG2a에 의한 치료가 GvHD의 마우스 모델에서의 체중 감소를 예방하였음을 나타낸다. 체중 감소의 억제 및 임상 스코어는 비장에서의 조절 T 세포의 증가와 관련이 있었다. **도 15**는 PD1B849-mIgG2a 또는 PD1B878-mIgG2a로 치료된 동물의 비장에서

의 Treg 빈도를 나타낸다.

[1083] **실시예 14. PD-1 작용성 항체는 T 여포 헬퍼 (T_{FH}) 및 T 말초 헬퍼 (T_{PH}) 세포를 고갈시킴**

[1084] 인간 PBMC를 극저온 액체 질소 저장소로부터 회수하여, 단지 해동될 때까지 37℃ 수조에서 빠르게 해동시켰다. 바이알의 내용물을 멸균 50 ml 원추형 튜브(각 공여자에 대해 별도의 튜브 사용)에 옮기고, RPMI 완전 배지(10% FBS, 1x 페니실린/스트렙토마이신, 1x 피루브산나트륨)를 각각의 튜브에 15 ml의 총 부피로 적가하였다. 세포를 실온에서 10분간 250xg로 원심분리한 후에, 상청액을 버리고, 세포를 5 내지 10 ml의 완전 배지에 재현탁시켜, 트리판 블루 색소 배제 시험을 사용하여 계수하였다. 세포를 $2.5x10^6$개 세포/ml로 재현탁시켜, 96-웰 멸균 U자형 바닥 폴리스티렌 플레이트에서 $2.5x10^5$개 세포/웰 (=100 μl/웰)로 3회 플레이팅하였다. PD-1 mAb 또는 인간 IgG1 아이소타입 대조군을 4x 최종 농도로 희석하고, 50 μl/웰을 적절한 웰에 첨가하였다. 항체를 첨가한 후에, 정상 인간 혈청을 5%의 최종 농도로 첨가하였다. 각 웰의 총 부피는 200 μl이며, 세포를 37℃, 5% CO_2에서 96시간 동안 인큐베이션하였다. 샘플 이외에도, 여분의 세포의 몇몇 웰을 플레이팅하고, 5% 인간 혈청을 투여하고, 처리된 샘플과 함께 인큐베이션하여, 유세포 분석 염색 대조군으로서 사용하였다.

[1085] 인큐베이션 후에, 플레이트를 5분간 350xg로 원심분리하여, 상청액을 진공 제거하였다. 세포를 200 μl PBS에 재현탁시키고, 복제 웰을 풀링(pooling)한 다음에, 유세포 분석을 위한 염색을 하기 위해 새로운 96-웰 U자형 바닥 플레이트에 옮겼다. 풀링된 세포를 5분간 350xg로 원심분리하여, 상청액을 진공 제거하고, 형광 항체 칵테일을 각 샘플 웰에 첨가하였다(사용된 항체에 대해서는 하기 표 참조). 대조군을 위해 모아둔 추가의 세포를 게이트 정의를 위한 분석에 사용될 PD-1, CXCR5, ICOS와 같은 중요한 마커에 대한 FMO 칵테일로 염색하였다. 세포를 실온에서 어두운 곳에서 25분간 염색한 다음에, 5분간 350xg로 원심분리하였다. 세포를 200 μl PBS로 2회 세척한 다음에, 100 μl의 4% 파라포름알데히드를 각 웰에 첨가하여, 세포를 고정시켰다. 세포를 4℃에서 어두운 곳에서 10분간 고정시킨 다음에, PBS+1% BSA로 1회 세척한 후에 200 μl PBS+1% BSA에 재현탁시켰다. BD LSRII 유세포 분석기에서 샘플을 획득하기 전에, 카운팅 비드(인비트로젠)를 각각의 샘플에 대해 5 μl/웰(5000개의 비드)로 첨가하였다. 유세포 분석 데이터를 플로우조 소프트웨어를 사용하여 분석하였다. 샘플 카운트를 다음과 같이 비드 카운트로 정규화하였다: # 샘플의 세포 = (# 계수된 세포 * 첨가된 5000개의 비드) / (# 계수된 비드). 샘플을 다음과 같이 huIgG1 아이소타입 대조군으로 정규화하여, (비드 정규화된 세포 계수 "샘플"/비드 정규화된 세포 계수 "아이소타입") * 100; 백분율 (%)로 나타내었다. 그래프패드 프리즘 v7을 사용하여 데이터를 그래프로 표시하였다.

[1086] 분석 시에, 다음 세포 집단이 설명되었다:

[1087] T 여포 헬퍼 (Tfh): 살아있음, CD19-CD56-/CD4+CD45RO+/HLADR+/CXCR5+/ICOS+PD1+;

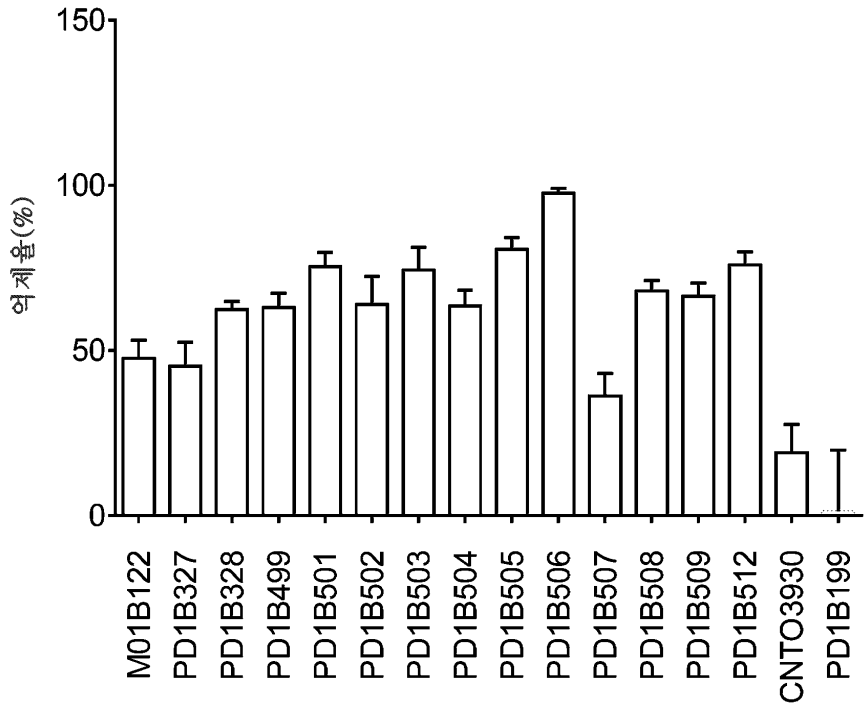
[1088] T 말초 헬퍼 (Tph): 살아있음, CD19-CD56-/CD4+CD45RO+/HLADR+/CXCR5-/ICOS+PD1+;

[1089] 조합 Tfh/Tph 집단: 살아있음, CD19-CD56-/CD4+CD45RO+/HLADR+/ICOS+PD1+.

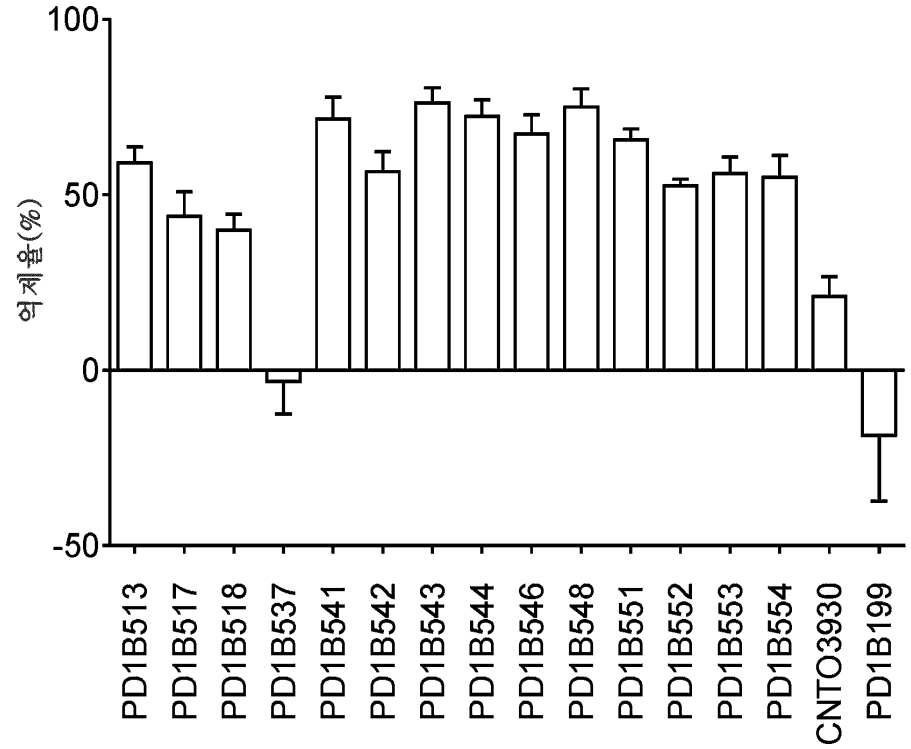
[1090] **도 16**은 PD1B878, PD1B878-FL(저 푸코스), PD1B1090 및 PD1B1094에 의한 조합된 T_{FH}/T_{PH} 집단의 항체 매개 고갈의 용량 반응 곡선을 나타낸다. 데이터는 n=8의 건강한 인간 공여자(PD1B1090의 경우 n = 7)를 사용하여 아이소타입 대조군으로부터 T_{FH}/T_{PH} 세포수의 평균 배수 변화율(%)로 나타냈다. PD1B878-FL은 T_{FH}/T_{PH} 집단을 고갈시키는데 가장 효과적이었다.

도면

도면1a


150
100
50
0
억제율(%)
M01B122
PD1B327
PD1B328
PD1B499
PD1B501
PD1B502
PD1B503
PD1B504
PD1B505
PD1B506
PD1B507
PD1B508
PD1B509
PD1B512
CNTO3930
PD1B199

도면1b


100
50
0
-50
억제율(%)
PD1B513
PD1B517
PD1B518
PD1B537
PD1B541
PD1B542
PD1B543
PD1B544
PD1B546
PD1B548
PD1B551
PD1B552
PD1B553
PD1B554
CNTO3930
PD1B199

도면2a

```
                1
PD1H93_8        DVQLQESGPELKKPGETVKISCKASGYTFT
PD1H384_9       QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFT
PD1H405_10      QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFT
PD1H585_140     QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFT
PD1H586_141     QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFT
PD1H587_142     QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFT
                :*** :**.****** :**:**********

PD1H93_8        DYSMHWVKQAPGKGLKWMGWINIETGEPTY
PD1H384_9       DYSMHWVRQAPGQGLEWMGWINIETGEPTY
PD1H405_10      DYSMHWVRQAPGQGLEWMGWINIETGEPTY
PD1H585_140     DYSMHWVRQAPGQGLEWMGWINIETGYPTY
PD1H586_141     DYSMHWVRQAPGQGLEWMGWINIETGHPTY
PD1H587_142     DYSMHWVRQAPGQGLEWMGWINIETGWPTY
                *******:****:**:********** ***

PD1H93_8        ADDFKGRFAFSLETSASTAYLQINNLKNED
PD1H384_9       AQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQICSLKAED
PD1H405_10      AQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAED
PD1H585_140     AQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAED
PD1H586_141     AQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAED
PD1H587_142     AQGFTGRFVFSLDTSVSTAYLQISSLKAED
                *:.*.***.***:**.******* .** **

                                              121
PD1H93_8        TATYFCARDYYGTYFYAMDYWGQGTTLTVSS
PD1H384_9       TAVYFCARDYYGTYFYAMDYWGQGTLVTVSS
PD1H405_10      TAVYFCARDYYGTYFYAMDYWGQGTLVTVSS
PD1H585_140     TAVYFCARDYYGTYFYAMDYWGQGTLVTVSS
PD1H586_141     TAVYFCARDYYGTYFYAMDYWGQGTLVTVSS
PD1H587_142     TAVYFCARDYYGTYFYAMDYWGQGTLVTVSS
                **.********************* :****
```

도면2b

```
                1
PD1L30_14       QIVLTQSPAIMSASLGERVTMTCTASSSVS
PD1L468_15      EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCTASSSVS
PD1L469_16      EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCTASSSVS
PD1L651_143     EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCTASSSFS
PD1L652_144     EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCTASSSVP
                :******** :* * ***.*::******..

PD1L30_14       SSYLHWYQQKPGSSPKLWIYSTSNLASGVP
PD1L468_15      SSYLHWYQQKPGLAPRLLIYSTSNLASGIP
PD1L469_16      SSYLHWYQQKPGLAPRLLIYSTSNLASGIP
PD1L651_143     SSYLHWYQQKPGLAPRLLIYSTSNLASGIP
PD1L652_144     SSYLHWYQQKPGLAPRLLIYSTSNLASGIP
                ************ :*:* **********:*


PD1L30_14       ARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCH
PD1L468_15      DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCH
PD1L469_16      DRFSGSGSGTDYTLTISRLEPEDFAVYYCH
PD1L651_143     DRFSGSGSGTDYTLTISRLEPEDFAVYYCH
PD1L652_144     DRFSGSGSGTDYTLTISRLEPEDFAVYYCH
                 *********.::**** :*.** *.****

                                108
PD1L30_14       QYHRSPLTFGAGTKLELK
PD1L468_15      QYHRSPLTFGQGTKLEIK
PD1L469_16      QYHRSPLTFGQGTKLEIK
PD1L651_143     QYHRSPLTFGQGTKLEIK
PD1L652_144     QYHRSPLTFGQGTKLEIK
                ********** *****:*
```

도면3a

```
            1
PD1H90      QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFT
PD1H388     QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT
PD1H399     QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT
PD1H400     QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT
PD1H401     QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT
PD1H402     QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT
PD1H403     QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT
PD1H404     QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT
            **** *.***: *******:**********

PD1H90      TYWMHWVKQRPGQGLEWIGEINPNNGGINY
PD1H388     TYWMHWVRQAPGQGLEWMGEINPNNGGINY
PD1H399     TYWMHWVRQAPGQGLEWMGEINPNNAGINY
PD1H400     TYWMHWVRQAPGQGLEWMGEINPNDAGINY
PD1H401     TYWMHWVRQAPGQGLEWMGEINPNQGGINY
PD1H402     TYWMHWVRQAPGQGLEWMGEINPNKGGINY
PD1H403     TYWMHWVRQAPGQGLEWMGEINPNEGGINY
PD1H404     TYWMHWVRQAPGQGLEWMGEINPNNIGINY
            *******:* *******:******. ****

PD1H90      NEKFKKKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSED
PD1H388     AQKFQGRVTLTVDKSISTAYMELSRLRSDD
PD1H399     AQKFQGRVTLTVDKSISTAYMELSRLRSDD
PD1H400     AQKFQGRVTLTVDKSISTAYMELSRLRSDD
PD1H401     AQKFQGRVTLTVDKSISTAYMELSRLRSDD
PD1H402     AQKFQGRVTLTVDKSISTAYMELSRLRSDD
PD1H403     AQKFQGRVTLTVDKSISTAYMELSRLRSDD
PD1H404     AQKFQGRVTLTVDKSISTAYMELSRLRSDD
             :**: :.******* *****:** * *:*

                                    117
PD1H90      SAVYYCTIDYYDYGGYWGQGTTLTVSS
PD1H388     TAVYYCTIDYYDYGGYWGQGTLVTVSS
PD1H399     TAVYYCTIDYYDYGGYWGQGTLVTVSS
PD1H400     TAVYYCTIDYYDYGGYWGQGTLVTVSS
PD1H401     TAVYYCTIDYYDYGGYWGQGTLVTVSS
PD1H402     TAVYYCTIDYYDYGGYWGQGTLVTVSS
PD1H403     TAVYYCTIDYYDYGGYWGQGTLVTVSS
PD1H404     TAVYYCTIDYYDYGGYWGQGTLVTVSS
            :******************** :****
```

도면3b

```
                1
PD1L28          DIVMTQSQKFMSTSVRDRVSVTCKASQNVG
PD1L470         DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVG
PD1L471         DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVG
                ** **** . :*:** ***::********* 


PD1L28          TNVAWYQQKPGQSPKALIYSASYRYSGVPD
PD1L470         TNVAWYQQKPEKAPKSLIYSASYRYSGVPS
PD1L471         TNVAWYQQKPEKAPKALIYSASYRYSGVPS
                ********** ::**:*************. 


PD1L28          RFTGSGSGTDFTLTITNVQSEDLAEYFCQQ
PD1L470         RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ
PD1L471         RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCQQ
                **:*************:.:*.**:* *:*** 


                                107
PD1L28          YNIYPYTFGSGTKLEMK
PD1L470         YNIYPYTFGQGTKLEIK
PD1L471         YNIYPYTFGQGTKLEIK
                *********.*****:*
```

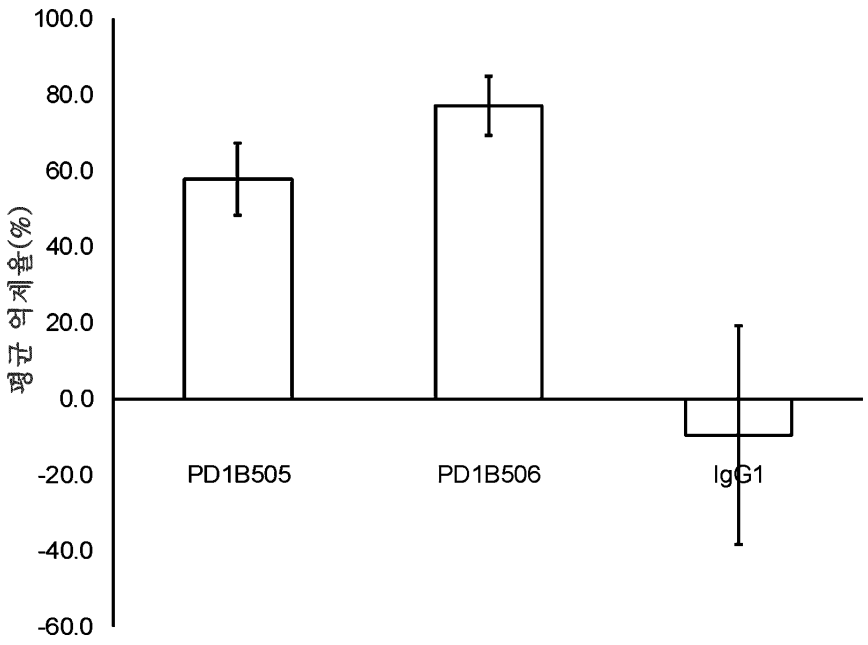
도면4a

```
                1
PD1H81          QVTLKESGPGLLQPSQTLSLTCSFSGFSLS
PD1H389         QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLS
                *:******* *::*:***:***:******* 


PD1H81          TSGMGVSWIRQPSGKGLEWLAHIYWDDDKR
PD1H389         TSGMGVSWIRQPPGKALEWLAHIYWDDDKR
                ************.**.************** 


PD1H81          YNPSLKSRLTISKDTSSNQVFLKITSVDTA
PD1H389         YSPSLKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPV
                *.*********:****.***.*.:*.:*.. 


                                                122
PD1H81          DTGTYYCVRKGYYDYGYVMDYWGQGTTVTVSS
PD1H389         DTGTYYCVRKGYYDYGYVMDYWGQGTLVTVSS
                ************************** ***** 
```

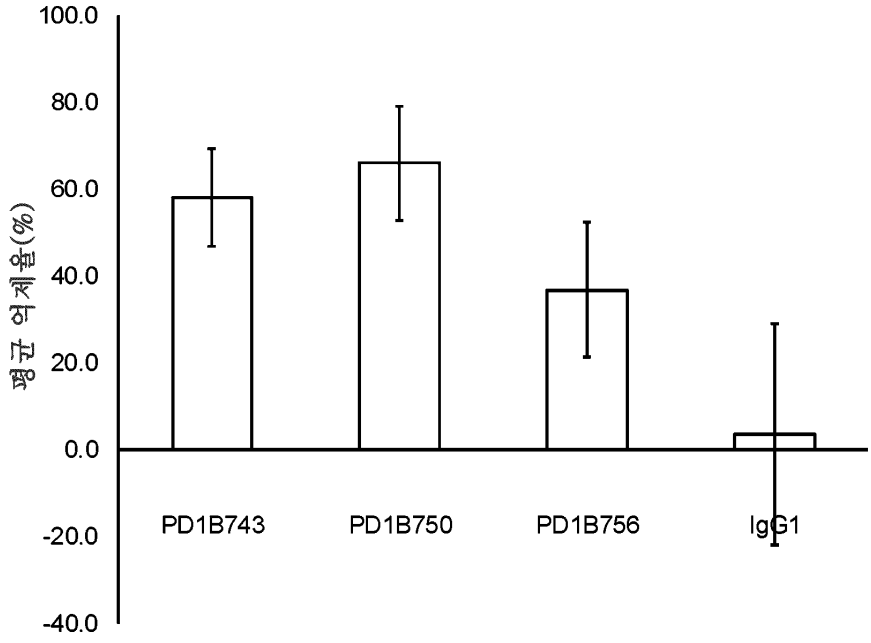
도면4b

```
                1
PD1L43          DIVMTQAALSNPVTLGTSASISCRSSKSLL
PD1L472         DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSKSLL
PD1L473         DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSKSLL
                ******:.** *** * .************

PD1L43          HSNGITYLNWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLA
PD1L472         HSNGITYLNWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLA
PD1L473         HSNGITYLNWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLA
                ******************************

PD1L43          SGVPDRFSSSGSGTDFTLRISRVEAEDVGV
PD1L472         SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV
PD1L473         SGVPDRFSSSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV
                ********.*********:***********

                                      112
PD1L43          YYCAQNLELPLTFGSGTKLEMK
PD1L472         YYCAQNLELPLTFGGGTKVEIK
PD1L473         YYCAQNLELPLTFGGGTKVEIK
                **************.***:*:*
```

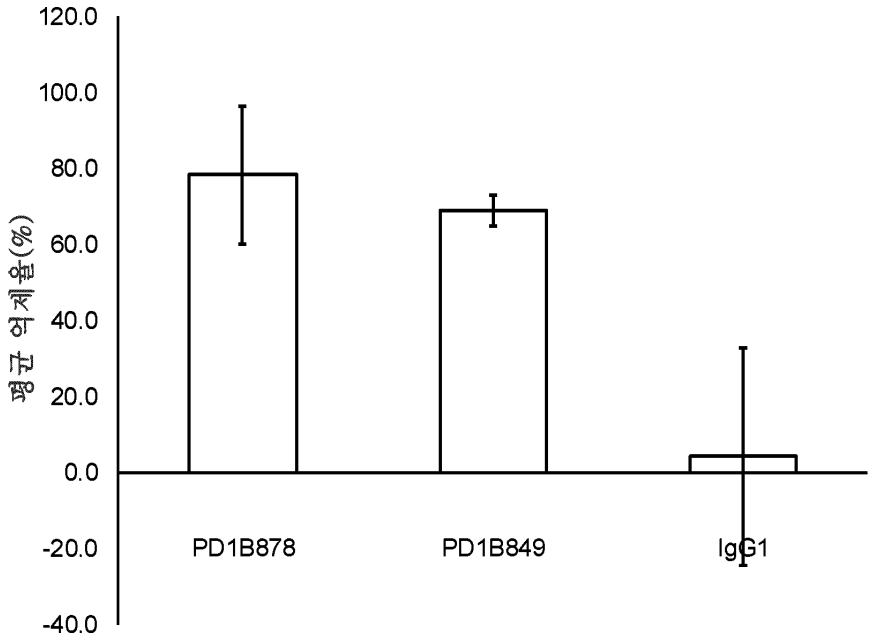
도면5a



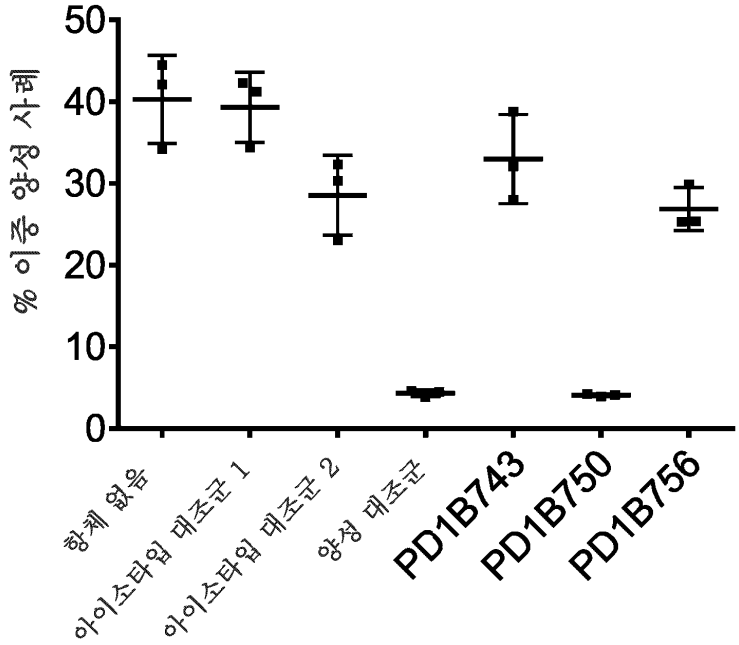
도면5b


100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
-20.0
-40.0
평균 억제율(%)
PD1B743
PD1B750
PD1B756
IgG1

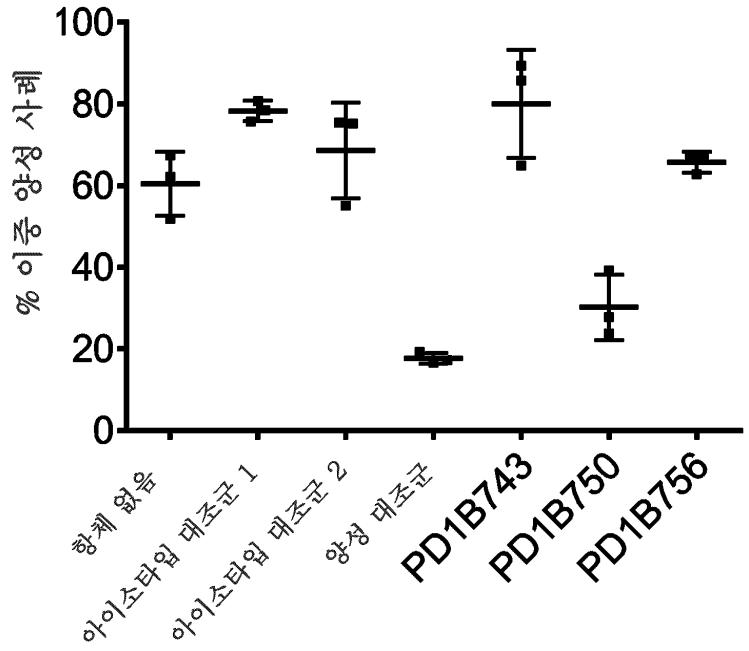
도면5c


120.0
100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
-20.0
-40.0
평균 억제율(%)
PD1B878
PD1B849
IgG1

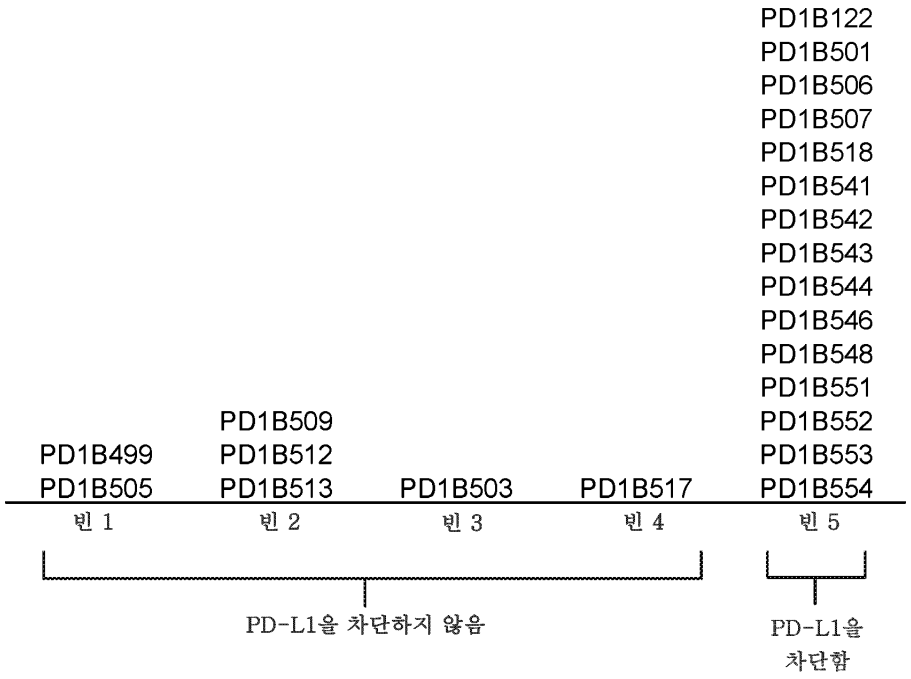
도면6a


% 이중 양성 사례
50
40
30
20
10
0
항체 없음
아이소타입 대조군 1
아이소타입 대조군 2
양성 대조군
PD1B743
PD1B750
PD1B756

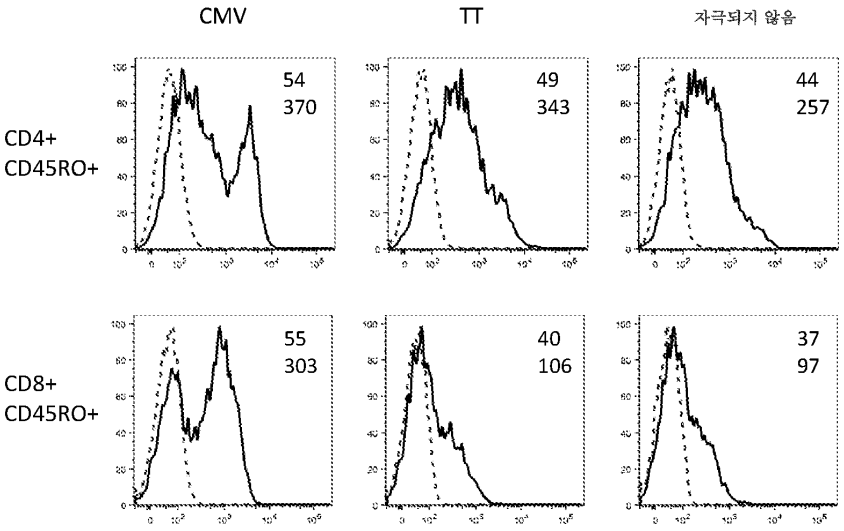
도면6b


% 이중 양성 사례
100
80
60
40
20
0
항체 없음
아이소타입 대조군 1
아이소타입 대조군 2
양성 대조군
PD1B743
PD1B750
PD1B756

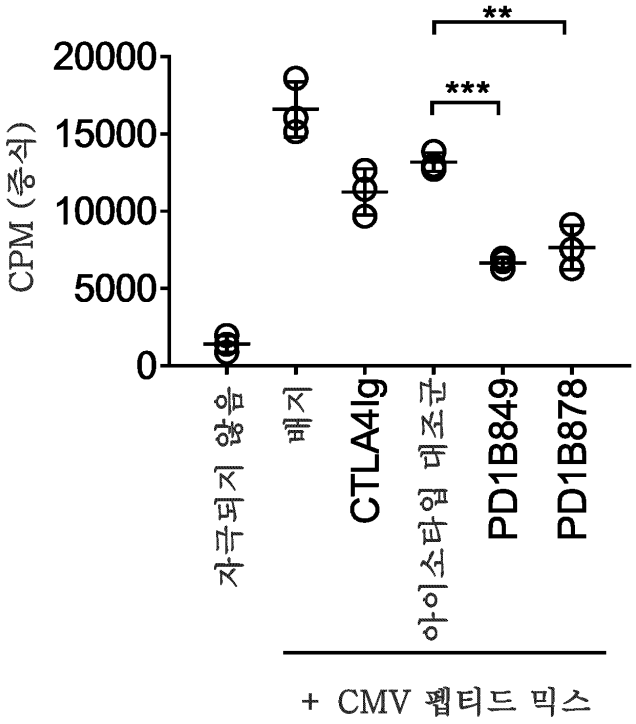
도면7


PD1B122
PD1B501
PD1B506
PD1B507
PD1B518
PD1B541
PD1B542
PD1B543
PD1B544
PD1B546
PD1B548
PD1B551
PD1B552
PD1B553
PD1B554
PD1B509
PD1B512
PD1B513
PD1B499
PD1B505
PD1B503
PD1B517
빈 1
빈 2
빈 3
빈 4
빈 5
PD-L1을 차단하지 않음
PD-L1을 차단함

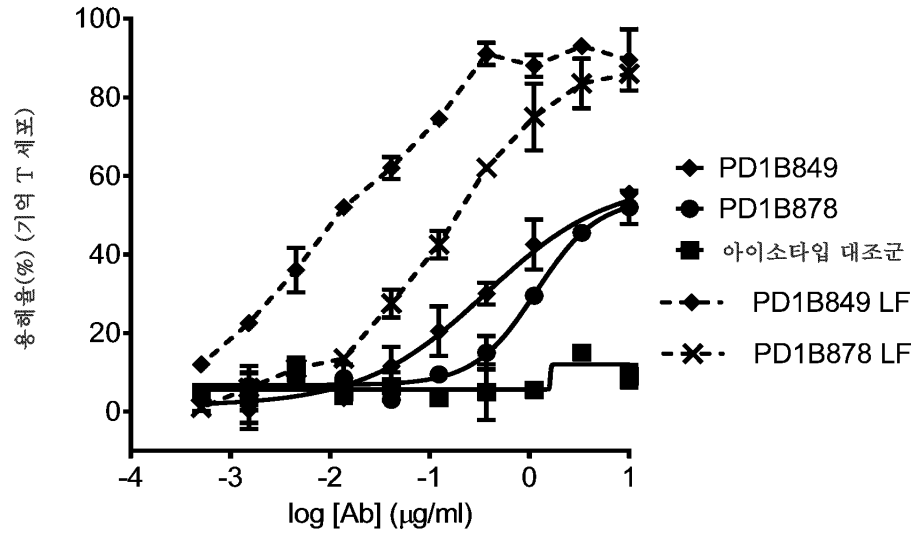
도면8a


CMV
TT
자극되지 않음
CD4+
CD45RO+
54
370
49
343
44
257
CD8+
CD45RO+
55
303
40
106
37
97

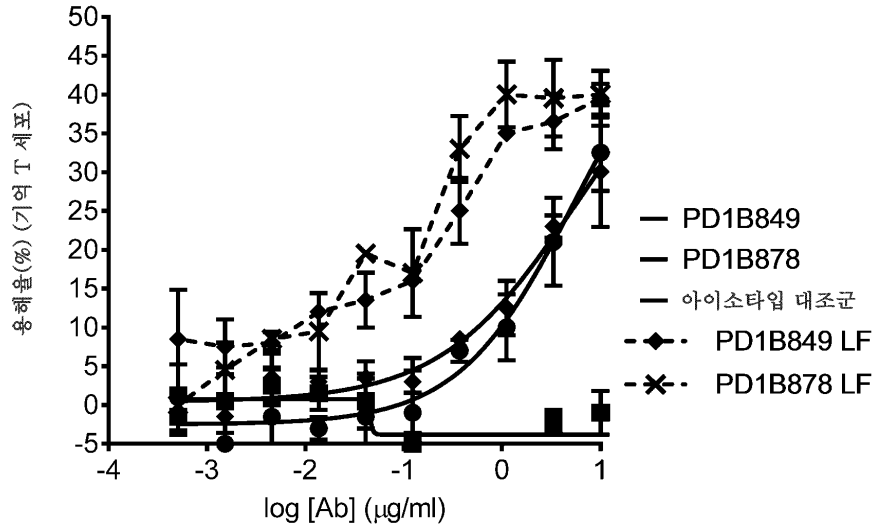
도면8b


**
***
20000
15000
10000
5000
0
CPM (증식)
자극되지 않음
배지
CTLA4Ig
아이소타입 대조군
PD1B849
PD1B878
+ CMV 펩티드 믹스

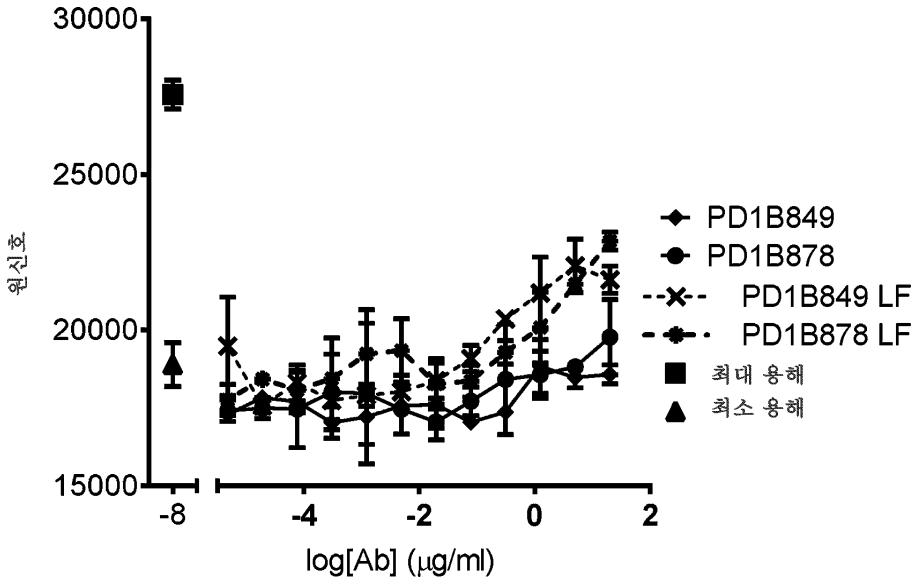
도면9a


100
80
60
40
20
0
용해율(%) (기억 T 세포)
-4
-3
-2
-1
0
1
log [Ab] (μg/ml)
PD1B849
PD1B878
아이소타입 대조군
PD1B849 LF
PD1B878 LF

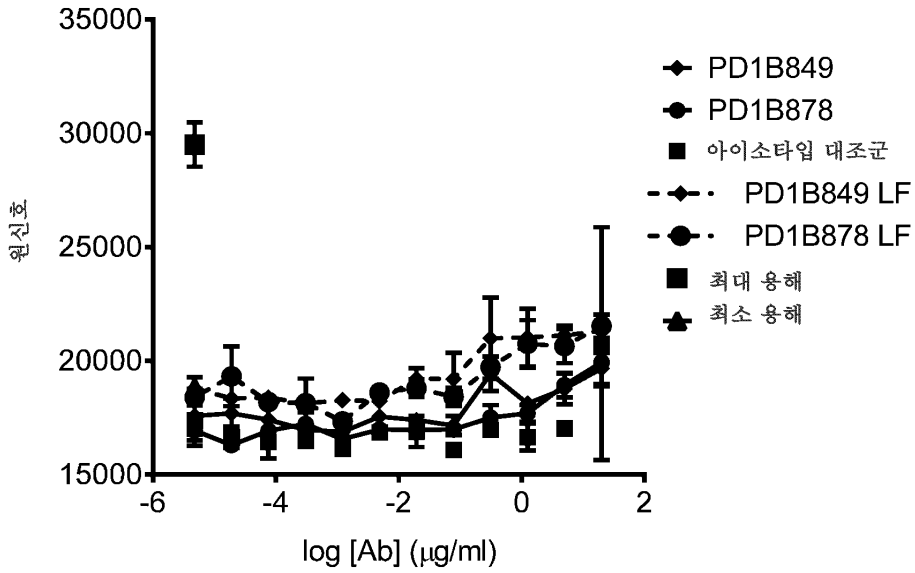
도면9b


50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
-5
-4
-3
-2
-1
0
1
용해율(%) (기억 T 세포)
log [Ab] (μg/ml)
PD1B849
PD1B878
아이소타입 대조군
PD1B849 LF
PD1B878 LF

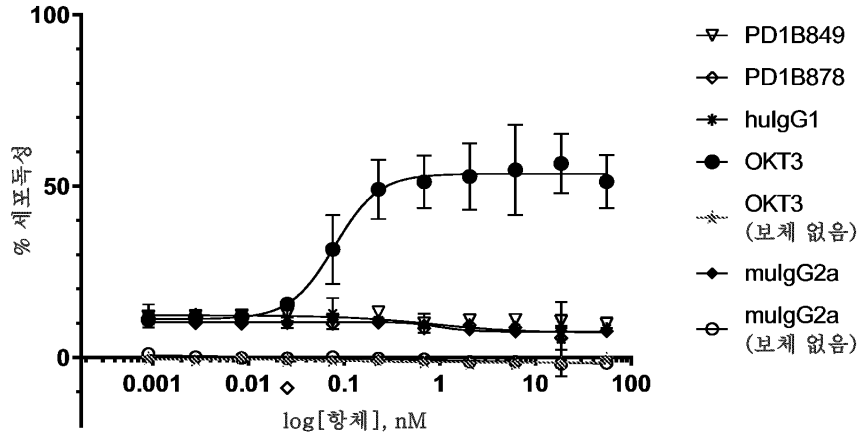
도면10a


30000
25000
20000
15000
-8
-4
-2
0
2
원신호
log[Ab] (μg/ml)
PD1B849
PD1B878
PD1B849 LF
PD1B878 LF
최대 용해
최소 용해

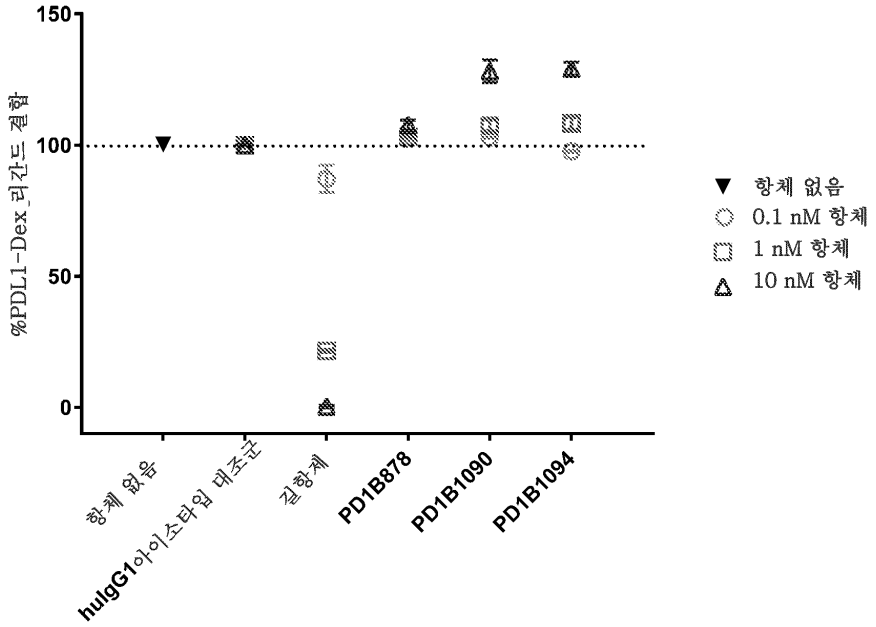
도면10b


35000
30000
25000
20000
15000
원신호
-6
-4
-2
0
2
log [Ab] (μg/ml)
PD1B849
PD1B878
아이소타입 대조군
PD1B849 LF
PD1B878 LF
최대 용해
최소 용해

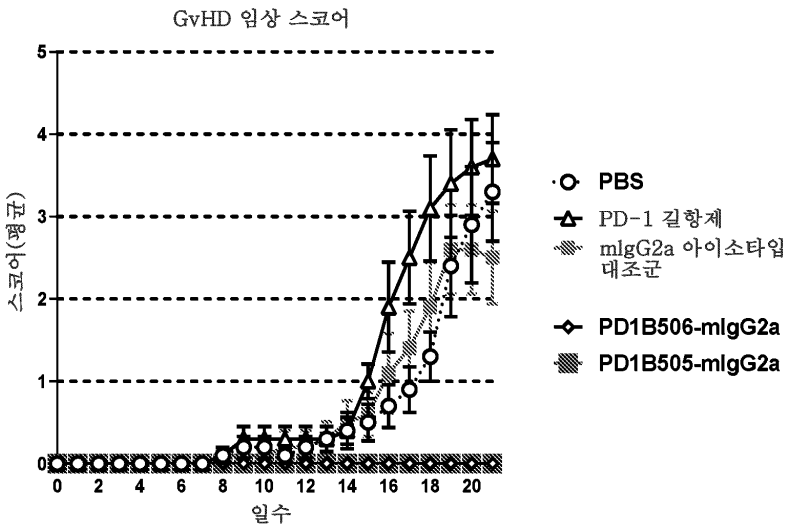
도면11


100
50
0
% 세포독성
0.001
0.01
0.1
1
10
100
log[항체], nM
PD1B849
PD1B878
huIgG1
OKT3
OKT3 (보체 없음)
muIgG2a
muIgG2a (보체 없음)

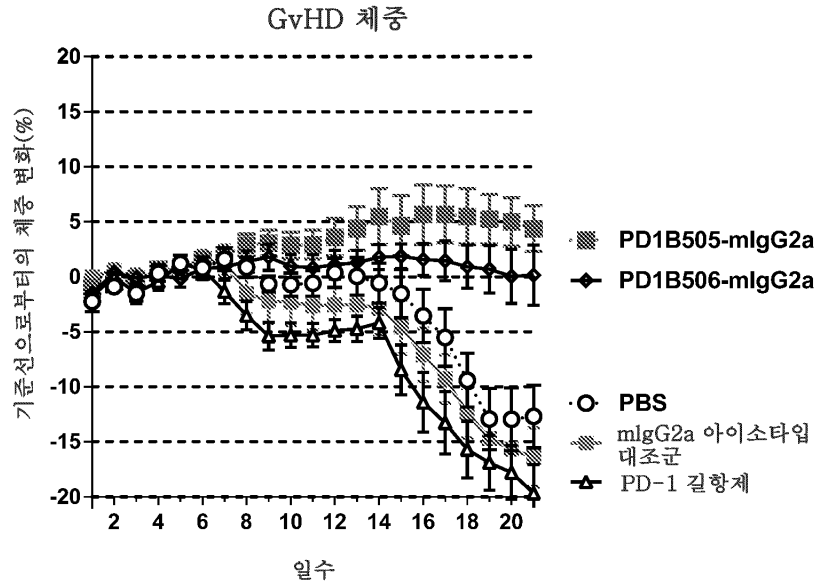
도면12


150
100
50
0
%PDL1-Dex_리간드 결합
항체 없음
hulgG1아이소타입 대조군
길항제
PD1B878
PD1B1090
PD1B1094
항체 없음
0.1 nM 항체
1 nM 항체
10 nM 항체

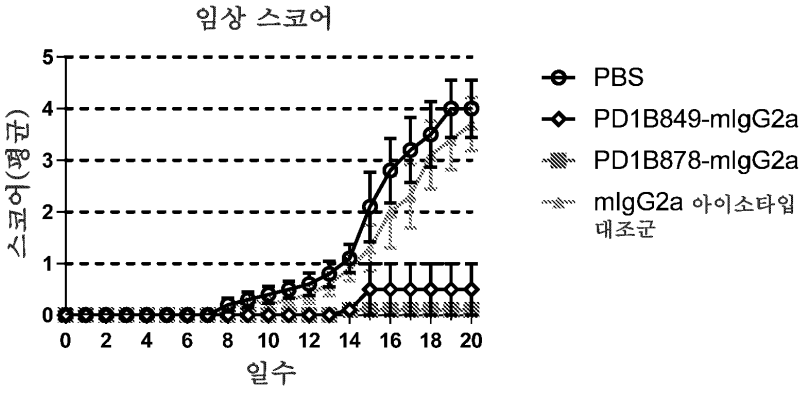
도면13a


GvHD 임상 스코어
스코어(평균)
일수
PBS
PD-1 길항제
mIgG2a 아이소타입 대조군
PD1B506-mIgG2a
PD1B505-mIgG2a

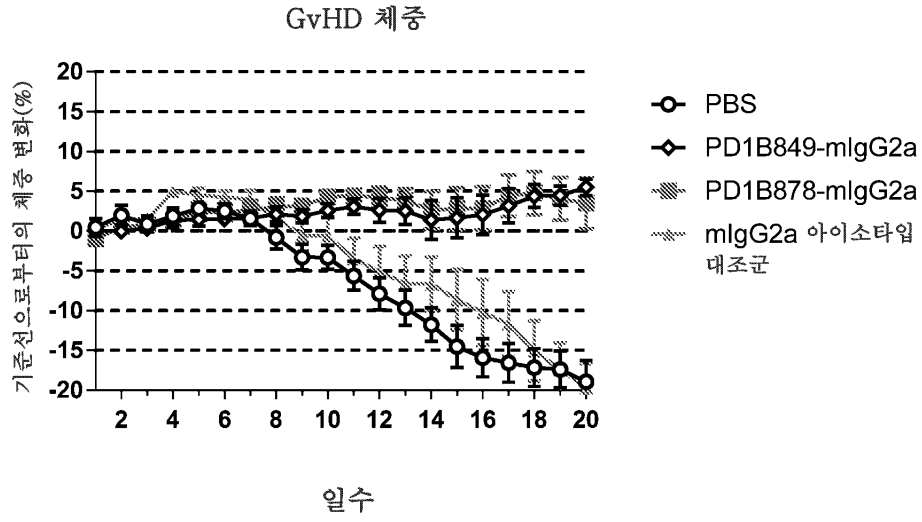
도면13b



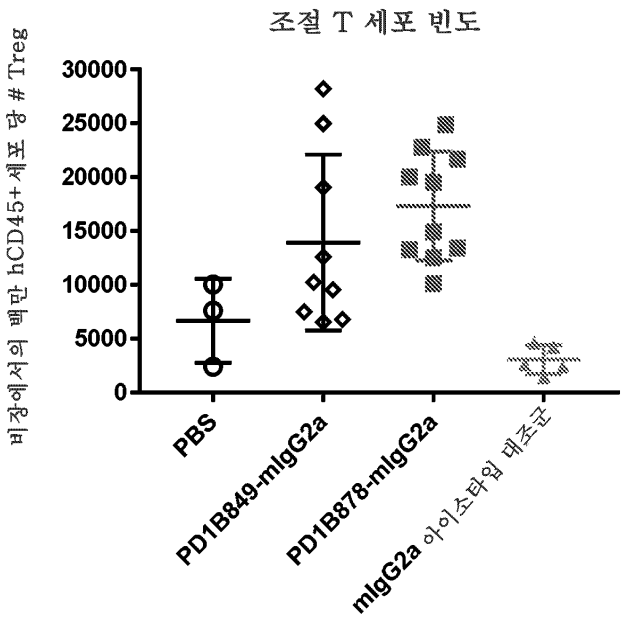
도면14a



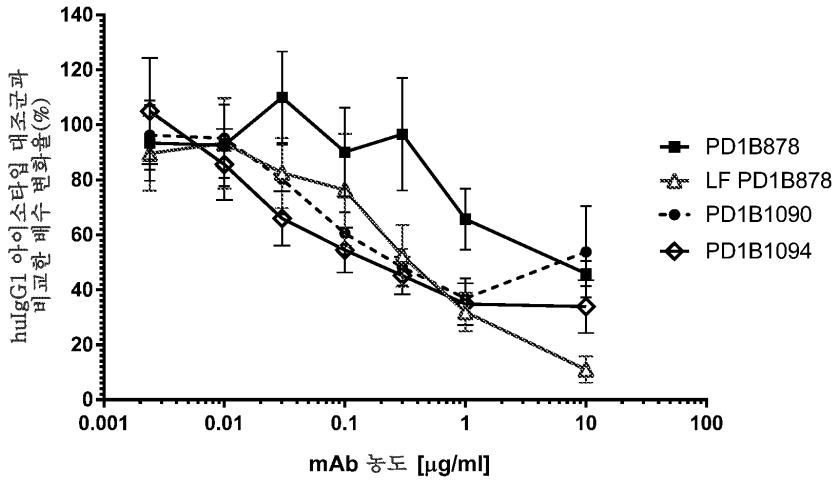
도면14b



도면15



도면16



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> JANSSEN BIOTECH, INC.

DUFFY, KAREN

CHEN, QIANG

COLE, SUZANNE

GARDNER, DEBRA

GUO, YANXIA

HAMEL, DAMON

HITCHCOCK, SHANNON

LACOMBE, ANN

LUO, JINQUAN

MALAVIYA, RAVI

ORLOVSKY, YEVGENIYA

SOROOSH, PEJMAN

SWIECKI, MELISSA

WILKINSON, DEEPTI

<120> ANTIBODIES THAT SPECIFICALLY BIND PD-1 AND METHODS OF USE

<130> JBI5131WOPCT

<140> TO BE ASSIGNED

<141> 2018-06-04

<150> 62/515188

<151> 2017-06-05

<150> 62/648114

<151> 2018-03-26

<150> 62/673185

<151> 2018-05-18

<160> 166

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 150

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr
1 5 10 15

Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe
20 25 30

Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr
35 40 45

Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu
50 55 60

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

Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn

85 90 95

Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala

100 105 110

Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg

115 120 125

Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly

130 135 140

Gln Phe Gln Thr Leu Val

145 150

<210> 2

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 2

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Ser Met His

1 5 10

<210> 3

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 3

Trp Ile Asn Ile Glu Thr Gly Glu Pro Thr

1 5 10

<210> 4

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 4

Asp Tyr Tyr Gly Thr Tyr Phe Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 5

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 5

Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu His

1 5 10

<210> 6

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 6

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 7

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 7

His Gln Tyr His Arg Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 8

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 8

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Ile Glu Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Tyr Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 9

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 9

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

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

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ile Glu Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe

50 55 60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Tyr Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 10

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 10

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ile Glu Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe

50 55 60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Tyr Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 11

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 11

gatgtacagc ttcaggagtc aggacctgag ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc 60

tcctgcaagg cttctggtta taccttcaca gactattcaa tgcactgggt gaagcaggct 120

ccaggaaagg gtttaaagtg gatgggctgg ataaacattg agactggtga gccaacatat 180

gcagatgact tcaagggacg gtttgccttc tctttggaaa cctctgccag cactgcctat 240

ttgcagatca acaacctcaa aaatgaggac acggctacat atttctgtgc tagagattac 300

tacggtactt acttctatgc tatggactac tggggtcaag gcaccactct cacagtctcc 360

tca 363

<210> 12

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 12

caggtgcagc tggtgcagtc tggaagcgaa ctgaagaaac ctggagcctc tgtgaaagtg 60

tcttgtaagg ccagcggcta caccttcacc gactacagca tgcactgggt gcggcaggcc 120

cctggacagg gcctggaatg gatgggctgg atcaacatcg agaccggcga gcccacctac 180

gcccagggct ttaccggacg gttcgtgttc agcctggata catctgtgtc tacagcctat 240

ctgcagatct gctctctgaa ggccgaagat acagccgtgt acttctgcgc ccgggactac 300

tacggcacct acttctacgc catggactac tggggccagg gaacactggt gacagtgtct 360

tct 363

<210> 13

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 13

caagtgcagc tggtgcagtc tggcagcgag ctgaaaaaac ctggcgcctc cgtgaaggtg 60

tcctgcaagg ctagcggcta cacctttacc gactacagca tgcactgggt ccgacaggct 120

ccaggacaag gcttggaatg gatgggctgg atcaacatcg agacaggcga gcccacatac 180

gcccagggct ttaccggcag attcgtgttc agcctggaca cctctgtgtc caccgcctac 240

ctgcagatca gctctctgaa ggccgaggat accgccgtgt acttctgcgc cagagactac 300

tacggcacct acttctacgc catggattac tggggccagg gcaccctggt taccgtttct 360

tct 363

<210> 14

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 14

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu

65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 15

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 15

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Leu Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro

85 90 95

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

100 105

<210> 16

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 16

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Leu Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro

85 90 95

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

100 105

<210> 17

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 17

caaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctagggga acgggtcacc 60

atgacctgca ctgccagctc aagtgtaagt tccagttact tgcactggta ccagcagaag 120

ccaggatcct cccccaaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccca 180

gctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag 240

gctgaagatg ctgccactta ttactgccac cagtatcatc gttccccgct cacgttcggt 300

gctgggacca agctggagct gaaa 324

<210> 18

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 18

gagatcgtgc tgacacagtc tcctgccaca ctgtctctgt ctcctggaga acgggccaca 60

ctgagctgca ccgccagcag cagcgtgagc agcagctacc tgcactggta ccagcagaaa 120

cctggactgg cccctcggct gctgatctac agcaccagca acctggccag cggcatccct 180

gatcggtttt ctggcagcgg atctggcaca gattttacac tgaccatcag ccggctggaa 240

cctgaggatt ttgccgtgta ctactgccac cagtaccacc ggagcccccct gaccttcggc 300

cagggaacaa agctggaaat caag 324

<210> 19

<211> 324

<212> DNA

<213>

Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 19

gagatcgtgc tgacacagtc tcctgccaca ctgtctctgt ctcctggaga acgggccaca 60

ctgagctgca ccgccagcag cagcgtgagc agcagctacc tgcactggta ccagcagaaa 120

cctggactgg cccctcggct gctgatctac agcaccagca acctggccag cggcatccct 180

gatcggtttt ctggcagcgg atctggcaca gattacacac tgaccatcag ccggctggaa 240

cctgaggatt ttgccgtgta ctactgccac cagtaccacc ggagcccccct gaccttcggc 300

cagggaacaa agctggaaat caag 324

<210> 20

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 20

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

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Ser Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met

35 40 45

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

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

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

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

290 295 300

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

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

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445
Pro Gly Lys
450

<210> 21
<211> 451
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 21
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ile Glu Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe

50 55 60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Tyr Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

260 265 270

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

275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

290 295 300

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

305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

325 330 335

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

340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

355 360 365

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

370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

385 390 395 400

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

405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

435 440 445

Pro Gly Lys

450

<210> 22

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 22

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

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Tyr Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190

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

245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Lys
450

<210> 23
<211> 1353
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

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

<400> 23

gatgtacagc ttcaggagtc aggacctgag ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc 60

tcctgcaagg cttctggtta taccttcaca gactattcaa tgcactgggt gaagcaggct 120

ccaggaaagg gtttaaagtg gatgggctgg ataaacattg agactggtga gccaacatat 180

gcagatgact tcaagggacg gtttgccttc tctttggaaa cctctgccag cactgcctat 240

ttgcagatca acaacctcaa aaatgaggac acggctacat atttctgtgc tagagattac 300

tacggtactt acttctatgc tatggactac tggggtcaag gcaccactct cacagtctcc 360

tcagcctcca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct 420

gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480

tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc 540

tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag 600

acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagttgag 660

cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg 720

ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 780

cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 840

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 900

aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 960

aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc 1020

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag 1080

gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 1140

atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 1200

gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1260

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 1320

acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa 1353

<210> 24

<211> 1353

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 24

caggtgcagc tggtgcagtc tggaagcgaa ctgaagaaac ctggagcctc tgtgaaagtg 60

tcttgtaagg ccagcggcta caccttcacc gactacagca tgcactgggt gcggcaggcc 120

cctggacagg gcctggaatg gatgggctgg atcaacatcg agaccggcga gcccacctac 180

gcccagggct ttaccggacg gttcgtgttc agcctggata catctgtgtc tacagcctat 240

ctgcagatct gctctctgaa ggccgaagat acagccgtgt acttctgcgc ccgggactac 300

tacggcacct acttctacgc catggactac tggggccagg gaacactggt gacagtgtct 360

tctgcctcca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct 420

gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480

tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc 540

tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag 600

acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagttgag 660

cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg 720

ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 780

cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 840

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 900

aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 960

aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc 1020

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag 1080

gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 1140

atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 1200

gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1260

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 1320

acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa 1353

<210> 25

<211> 1353

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 25

caagtgcagc tggtgcagtc tggcagcgag ctgaaaaaac ctggcgcctc cgtgaaggtg 60

tcctgcaagg ctagcggcta cacctttacc gactacagca tgcactgggt ccgacaggct 120

ccaggacaag gcttggaatg gatgggctgg atcaacatcg agacaggcga gcccacatac 180

gcccagggct ttaccggcag attcgtgttc agcctggaca cctctgtgtc caccgcctac 240

ctgcagatca gctctctgaa ggccgaggat accgccgtgt acttctgcgc cagagactac 300

tacggcacct acttctacgc catggattac tggggccagg gcaccctggt taccgtttct 360

tctgcctcca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct 420

gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480

tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc 540

tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag 600

acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagttgag 660

cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg 720

ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 780

cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 840

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 900

aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 960

aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc 1020

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag 1080

gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 1140

atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 1200

gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1260

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 1320

acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa 1353

<210> 26

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 26

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu

65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu

130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 27

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 27

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser

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

85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

145 150 155 160
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 28

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 28

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

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

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

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

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 29

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 29

caaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctagggga acgggtcacc 60

atgacctgca ctgccagctc aagtgtaagt tccagttact tgcactggta ccagcagaag 120

ccaggatcct cccccaaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccca 180

gctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag 240

gctgaagatg ctgccactta ttactgccac cagtatcatc gttccccgct cacgttcggt 300

gctgggacca agctggagct gaaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

<210> 30

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 30

gagatcgtgc tgacacagtc tcctgccaca ctgtctctgt ctcctggaga acgggccaca 60

ctgagctgca ccgccagcag cagcgtgagc agcagctacc tgcactggta ccagcagaaa 120

cctggactgg cccctcggct gctgatctac agcaccagca acctggccag cggcatccct 180

gatcggtttt ctggcagcgg atctggcaca gattttacac tgaccatcag ccggctggaa 240

cctgaggatt ttgccgtgta ctactgccac cagtaccacc ggagcccccct gaccttcggc 300

cagggaacaa agctggaaat caagcgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

<210> 31

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 31

gagatcgtgc tgacacagtc tcccgccaca ctgtcactgt ctccaggcga aagagccaca 60

ctgagctgta ccgccagcag ctctgtgtcc agcagctacc tgcactggta tcagcagaag 120

cctggactgg cccctcggct gctgatctac agcacaagca atctggccag cggcatcccc 180

gatagatttt ccggctctgg aagcggcacc gactacaccc tgacaatcag cagactggaa 240

cccgaggact tcgccgtgta ctactgccac cagtaccaca gaagccctct gacctttggc 300

cagggcacca agctggaaat caagcgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

<210> 32

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 32

Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Trp Met His

1 5 10

<210> 33

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 33

Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Ile Asn

1 5 10

<210> 34

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 34

Glu Ile Asn Pro Asn Asn Ala Gly Ile Asn

1 5 10

<210> 35

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 35

Glu Ile Asn Pro Asn Asp Ala Gly Ile Asn

1 5 10

<210> 36

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 36

Glu Ile Asn Pro Asn Gln Gly Gly Ile Asn

1 5 10

<210> 37

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 37

Glu Ile Asn Pro Asn Lys Gly Gly Ile Asn

1 5 10

<210> 38

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 38

Glu Ile Asn Pro Asn Glu Gly Gly Ile Asn

1 5 10

<210> 39

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 39

Glu Ile Asn Pro Asn Asn Ile Gly Ile Asn

1 5 10

<210> 40

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 40

Asp Tyr Tyr Asp Tyr Gly Gly Tyr

1 5

<210> 41

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 41

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Ala

1 5 10

<210> 42

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 42

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser

1 5

<210> 43

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 43

Gln Gln Tyr Asn Ile Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 44

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 44

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

<210> 45

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 45

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 Thr Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Ile Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser 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
Thr Ile Asp Tyr Tyr Asp Tyr Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 46
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 46
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 Thr Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Ala Gly Ile Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser 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

Thr Ile Asp Tyr Tyr Asp Tyr Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 47

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 47

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 Thr Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asp Ala Gly Ile Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser 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

Thr Ile Asp Tyr Tyr Asp Tyr Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 48

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 48

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 Thr Tyr
20 25 30

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

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Gln Gly Gly Ile Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser 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

Thr Ile Asp Tyr Tyr Asp Tyr Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210
> 49

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 49

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 Thr Tyr
20 25 30

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

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Lys Gly Gly Ile Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser 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
Thr Ile Asp Tyr Tyr Asp Tyr Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 50
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 50
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 Thr Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

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

100 105 110
Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 51

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 51

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 Thr Tyr
20 25 30

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

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Ile Gly Ile Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser 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

Thr Ile Asp Tyr Tyr Asp Tyr Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 52

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 52

caggtccaac tgcagcagcc tggggctgaa cttgtgaagc ctggggcttc agtgaagttg 60

tcctgcaagg cttctggcta caccttcacc acctactgga tgcactgggt gaagcagagg 120

cctggacaag gccttgagtg gattggagag attaatccta acaatggtgg tattaattac 180

aatgagaagt tcaagaagaa ggccacactg actgtagaca aatcctccag cacagcctac 240

atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtac aatagactac 300

tatgattacg ggggctactg gggccaaggc accactctca cagtctcctc a 351

<210> 53

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 53

caggtgcagc tggtgcagtc tggagccgaa gtgaagaaac ctggagcctc tgtgaaagtg 60

tcttgtaagg ccagcggcta caccttcacc acctactgga tgcactgggt gcggcaggcc 120

cctggacagg gcctggaatg gatgggcgag atcaacccca acaacggcgg catcaactac 180

gcccagaaat ttcagggacg ggtgaccctg acagtggata agagcatctc tacagcctac 240

atggaactgt ctcggctgcg gagcgatgac acagccgtgt actactgcac catcgactac 300

tacgactacg gcggctactg gggccaggga acactggtga cagtgtcttc t 351

<210> 54

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 54

caggtgcagc tggtgcagtc tggagccgaa gtgaagaaac ctggagcctc tgtgaaagtg 60

tcttgtaagg ccagcggcta caccttcacc acctactgga tgcactgggt gcggcaggcc 120

cctggacagg gcctggaatg gatgggcgag atcaacccca acaacgccgg catcaactac 180

gcccagaaat ttcagggacg ggtgaccctg acagtggata agagcatctc tacagcctac 240

atggaactgt ctcggctgcg gagcgatgac acagccgtgt actactgcac catcgactac 300

tacgactacg gcggctactg gggccaggga acactggtga cagtgtcttc t 351

<210> 55

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 55

caggtgcagc tggtgcagtc tggagccgaa gtgaagaaac ctggagcctc tgtgaaagtg 60

tcttgtaagg ccagcggcta caccttcacc acctactgga tgcactgggt gcggcaggcc 120

cctggacagg gcctggaatg gatgggcgag atcaacccca acgacgccgg catcaactac 180

gcccagaaat ttcagggacg ggtgaccctg acagtggata agagcatctc tacagcctac 240

atggaactgt ctcggctgcg gagcgatgac acagccgtgt actactgcac catcgactac 300

tacgactacg gcggctactg gggccaggga acactggtga cagtgtcttc t 351

<210> 56

<211> 351

<212> DNA

<213>

Artificial Sequence

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

<400> 56

caggtgcagc tggtgcagtc tggagccgaa gtgaagaaac ctggagcctc tgtgaaagtg 60

tcttgtaagg ccagcggcta caccttcacc acctactgga tgcactgggt gcggcaggcc 120

cctggacagg gcctggaatg gatgggcgag atcaacccca accagggcgg catcaactac 180

gcccagaaat ttcagggacg ggtgaccctg acagtggata agagcatctc tacagcctac 240

atggaactgt ctcggctgcg gagcgatgac acagccgtgt actactgcac catcgactac 300

tacgactacg gcggctactg gggccaggga acactggtga cagtgtcttc t 351

<210> 57

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 57

caggtgcagc tggtgcagtc tggagccgaa gtgaagaaac ctggagcctc tgtgaaagtg 60

tcttgtaagg ccagcggcta caccttcacc acctactgga tgcactgggt gcggcaggcc 120

cctggacagg gcctggaatg gatgggcgag atcaacccca acaagggcgg catcaactac 180

gcccagaaat ttcagggacg ggtgaccctg acagtggata agagcatctc tacagcctac 240

atggaactgt ctcggctgcg gagcgatgac acagccgtgt actactgcac catcgactac 300

tacgactacg gcggctactg gggccaggga acactggtga cagtgtcttc t 351

<210> 58

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 58

caggtgcagc tggtgcagtc tggagccgaa gtgaagaaac ctggagcctc tgtgaaagtg 60

tcttgtaagg ccagcggcta caccttcacc acctactgga tgcactgggt gcggcaggcc 120

cctggacagg gcctggaatg gatgggcgag atcaacccca acgagggcgg catcaactac 180

gcccagaaat ttcagggacg ggtgaccctg acagtggata agagcatctc tacagcctac 240

atggaactgt ctcggctgcg gagcgatgac acagccgtgt actactgcac catcgactac 300

tacgactacg gcggctactg gggccaggga acactggtga cagtgtcttc t 351

<210> 59

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 59

caggtgcagc tggtgcagtc tggagccgaa gtgaagaaac ctggagcctc tgtgaaagtg 60

tcttgtaagg ccagcggcta caccttcacc acctactgga tgcactgggt gcggcaggcc 120

cctggacagg gcctggaatg gatgggcgag atcaacccca acaacatcgg catcaactac 180

gcccagaaat ttcagggacg ggtgaccctg acagtggata agagcatctc tacagcctac 240

atggaactgt ctcggctgcg gagcgatgac acagccgtgt actactgcac catcgactac 300

tacgactacg gcggctactg gggccaggga acactggtga cagtgtcttc t 351

<210> 60

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 60

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Arg
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys
100 105

<210> 61

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 61

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

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

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 62

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 62

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 63

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 63

gacattgtga tgacccagtc tcaaaaattc atgtccacat cagtaagaga cagggtcagc 60

gtcacctgca aggccagtca gaatgtgggc actaatgtag cctggtatca acagaaacca 120

gggcaatctc ctaaagcact gatttactcg gcatcctacc ggtacagtgg agtccctgat 180

cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcaccaa tgtgcagtct 240

gaagacttgg cagaatattt ctgtcagcaa tataacatct atccgtacac gttcggatcg 300

gggaccaagc tggaaatgaa a 321

<210> 64

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 64

gacatccaga tgacacagtc tcctagctct ctgagcgcct ctgtgggaga tcgggtgaca 60

atcacctgca aggccagcca gaacgtgggc accaacgtgg cctggtacca gcagaaacct 120

gaaaaagccc ctaagagcct gatctacagc gccagctacc ggtacagcgg cgtgccttct 180

cggtttagcg gctctggaag cggaacagat ttcacactga ccatctctag cctgcagcct 240

gaagattttg ccacatacta ctgccagcag tacaacatct acccctacac cttcggccag 300

ggaacaaagc tggaaatcaa g 321

<210> 65

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 65

gacatccaga tgacacagtc tcctagctct ctgagcgcct ctgtgggaga tcgggtgaca 60

atcacctgca aggccagcca gaacgtgggc accaacgtgg cctggtacca gcagaaacct 120

gaaaaagccc ctaaggccct gatctacagc gccagctacc ggtacagcgg cgtgccttct 180
cggtttagcg gctctggaag cggaacagat ttcacactga ccatctctag cctgcagcct 240
gaagattttg ccacatactt ttgccagcag tacaacatct acccctacac cttcggccag 300
ggaacaaagc tggaaatcaa g 321

<210> 66
<211> 447
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 66

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Ile Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Lys Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Ile Asp Tyr Tyr Asp Tyr Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110
Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

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

340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

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

385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 67
<211> 447
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

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

<400> 67
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 Thr Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Ile Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser 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
Thr Ile Asp Tyr Tyr Asp Tyr Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

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

340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

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

385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440 445

<210> 68
<211> 447
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 68
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 Thr Tyr
20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

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

100 105 110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

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

340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

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

385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 69
<211> 447
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 69
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 Thr Tyr

20 25 30
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asp Ala Gly Ile Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser 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
Thr Ile Asp Tyr Tyr Asp Tyr Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

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

340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

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

385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

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

435 440 445

<210> 70

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 70

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 Thr Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Gln Gly Gly Ile Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser 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

Thr Ile Asp Tyr Tyr Asp Tyr Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser

290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

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

340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

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

385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

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

435 440 445

<210> 71

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 71

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 Thr Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Lys Gly Gly Ile Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser 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

Thr Ile Asp Tyr Tyr Asp Tyr Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

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

115 120 125

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

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

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

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

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

435 440 445

<210> 72

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 72

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 Thr Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Glu Gly Gly Ile Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser 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

Thr Ile Asp Tyr Tyr Asp Tyr Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

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

115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser

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

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

290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu

355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

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

385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

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

435 440 445

<210> 73

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 73

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 Thr Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Ile Gly Ile Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ile Ser 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

Thr Ile Asp Tyr Tyr Asp Tyr Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100 105 110

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

115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser

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

210 215 220
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys

275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro

340 345 350
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn

370 375 380

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

385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg

405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

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

435 440 445

<210> 74

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 74

caggtccaac tgcagcagcc tggggctgaa cttgtgaagc ctggggcttc agtgaagttg 60

tcctgcaagg cttctggcta caccttcacc acctactgga tgcactgggt gaagcagagg 120

cctggacaag gccttgagtg gattggagag attaatccta acaatggtgg tattaattac 180

aatgagaagt tcaagaagaa ggccacactg actgtagaca aatcctccag cacagcctac 240

atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtac aatagactac 300

tatgattacg ggggctactg gggccaaggc accactctca cagtctcctc agcctccacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ctccgggtaa a 1341

<210> 75

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 75

caggtgcagc tggtgcagtc tggagccgaa gtgaagaaac ctggagcctc tgtgaaagtg 60

tcttgtaagg ccagcggcta caccttcacc acctactgga tgcactgggt gcggcaggcc 120

cctggacagg gcctggaatg gatgggcgag atcaacccca acaacggcgg catcaactac 180

gcccagaaat ttcagggacg ggtgaccctg acagtggata agagcatctc tacagcctac 240

atggaactgt ctcggctgcg gagcgatgac acagccgtgt actactgcac catcgactac 300

tacgactacg gcggctactg gggccaggga acactggtga cagtgtcttc tgcctccacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200
gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320
ctctccctgt ctccgggtaa a 1341

<210> 76
<211> 1341
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polynucleotide

<400> 76
caggtgcagc tggtgcagtc tggagccgaa gtgaagaaac ctggagcctc tgtgaaagtg 60
tcttgtaagg ccagcggcta caccttcacc acctactgga tgcactgggt gcggcaggcc 120
cctggacagg gcctggaatg gatgggcgag atcaacccca acaacgccgg catcaactac 180
gcccagaaat ttcagggacg ggtgaccctg acagtggata agagcatctc tacagcctac 240
atggaactgt ctcggctgcg gagcgatgac acagccgtgt actactgcac catcgactac 300
tacgactacg gcggctactg gggccaggga acactggtga cagtgtcttc tgcctccacc 360
aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480
ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540
tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600
aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt 660
gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 720
ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780
tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900
cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960
tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ctccgggtaa a 1341

<210> 77

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 77

caggtgcagc tggtgcagtc tggagccgaa gtgaagaaac ctggagcctc tgtgaaagtg 60

tcttgtaagg ccagcggcta caccttcacc acctactgga tgcactgggt gcggcaggcc 120

cctggacagg gcctggaatg gatgggcgag atcaacccca acgacgccgg catcaactac 180

gcccagaaat ttcagggacg ggtgaccctg acagtggata agagcatctc tacagcctac 240

atggaactgt ctcggctgcg gagcgatgac acagccgtgt actactgcac catcgactac 300

tacgactacg gcggctactg gggccaggga acactggtga cagtgtcttc tgcctccacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ctccgggtaa a 1341

<210> 78

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 78

caggtgcagc tggtgcagtc tggagccgaa gtgaagaaac ctggagcctc tgtgaaagtg 60

tcttgtaagg ccagcggcta caccttcacc acctactgga tgcactgggt gcggcaggcc 120

cctggacagg gcctggaatg gatgggcgag atcaacccca accagggcgg catcaactac 180

gcccagaaat ttcagggacg ggtgaccctg acagtggata agagcatctc tacagcctac 240

atggaactgt ctcggctgcg gagcgatgac acagccgtgt actactgcac catcgactac 300

tacgactacg gcggctactg gggccaggga acactggtga cagtgtcttc tgcctccacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ctccgggtaa a 1341

<210> 79

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 79

caggtgcagc tggtgcagtc tggagccgaa gtgaagaaac ctggagcctc tgtgaaagtg 60

tcttgtaagg ccagcggcta caccttcacc acctactgga tgcactgggt gcggcaggcc 120

cctggacagg gcctggaatg gatgggcgag atcaacccca acaagggcgg catcaactac 180

gcccagaaat ttcagggacg ggtgaccctg acagtggata agagcatctc tacagcctac 240

atggaactgt ctcggctgcg gagcgatgac acagccgtgt actactgcac catcgactac 300

tacgactacg gcggctactg gggccaggga acactggtga cagtgtcttc tgcctccacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ctccgggtaa a 1341

<210> 80

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 80

caggtgcagc tggtgcagtc tggagccgaa gtgaagaaac ctggagcctc tgtgaaagtg 60

tcttgtaagg ccagcggcta caccttcacc acctactgga tgcactgggt gcggcaggcc 120

cctggacagg gcctggaatg gatgggcgag atcaacccca acgagggcgg catcaactac 180

gcccagaaat ttcagggacg ggtgaccctg acagtggata agagcatctc tacagcctac 240

atggaactgt ctcggctgcg gagcgatgac acagccgtgt actactgcac catcgactac 300

tacgactacg gcggctactg gggccaggga acactggtga cagtgtcttc tgcctccacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ctccgggtaa a 1341

<210> 81

<211> 1341

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 81

caggtgcagc tggtgcagtc tggagccgaa gtgaagaaac ctggagcctc tgtgaaagtg 60

tcttgtaagg ccagcggcta caccttcacc acctactgga tgcactgggt gcggcaggcc 120

cctggacagg gcctggaatg gatgggcgag atcaacccca acaacatcgg catcaactac 180

gcccagaaat ttcagggacg ggtgaccctg acagtggata agagcatctc tacagcctac 240

atggaactgt ctcggctgcg gagcgatgac acagccgtgt actactgcac catcgactac 300

tacgactacg gcggctactg gggccaggga acactggtga cagtgtcttc tgcctccacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ctccgggtaa a 1341

<210> 82

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 82

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Arg
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 83

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 83

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

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

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 84

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 84

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn

20 25 30

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

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

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

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

85 90 95

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

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

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 85

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 85

gacattgtga tgacccagtc tcaaaaattc atgtccacat cagtaagaga cagggtcagc 60

gtcacctgca aggccagtca gaatgtgggc actaatgtag cctggtatca acagaaacca 120

gggcaatctc ctaaagcact gatttactcg gcatcctacc ggtacagtgg agtccctgat 180

cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcaccaa tgtgcagtct 240

gaagacttgg cagaatattt ctgtcagcaa tataacatct atccgtacac gttcggatcg 300

gggaccaagc tggaaatgaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 86

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 86

gacatccaga tgacacagtc tcctagctct ctgagcgcct ctgtgggaga tcgggtgaca 60

atcacctgca aggccagcca gaacgtgggc accaacgtgg cctggtacca gcagaaacct 120

gaaaaagccc ctaagagcct gatctacagc gccagctacc ggtacagcgg cgtgccttct 180

cggtttagcg gctctggaag cggaacagat ttcacactga ccatctctag cctgcagcct 240

gaagattttg ccacatacta ctgccagcag tacaacatct acccctacac cttcggccag 300

ggaacaaagc tggaaatcaa gcgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 87

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 87

gacatccaga tgacacagtc tcctagctct ctgagcgcct ctgtgggaga tcgggtgaca 60

atcacctgca aggccagcca gaacgtgggc accaacgtgg cctggtacca gcagaaacct 120

gaaaaagccc ctaaggccct gatctacagc gccagctacc ggtacagcgg cgtgccttct 180

cggtttagcg gctctggaag cggaacagat ttcacactga ccatctctag cctgcagcct 240

gaagattttg ccacatactt ttgccagcag tacaacatct acccctacac cttcggccag 300

ggaacaaagc tggaaatcaa gcgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 88

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 88

Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser Gly Met Gly Val Ser
1 5 10

<210> 89

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 89

His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg
1 5

<210> 90

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 90

Lys Gly Tyr Tyr Asp Tyr Gly Tyr Val Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 91

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 91

Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Ile Thr Tyr Leu Asn

1 5 10 15

<210> 92

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 92

Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser

1 5

<210> 93

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

peptide

<400> 93

Ala Gln Asn Leu Glu Leu Pro Leu Thr

1 5

<210> 94

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 94

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser Asn Gln Val

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Val Arg Lys Gly Tyr Tyr Asp Tyr Gly Tyr Val Met Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 95

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 95

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

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser

20 25 30

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

35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val

65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Gly Thr Tyr Tyr

85 90 95

Cys Val Arg Lys Gly Tyr Tyr Asp Tyr Gly Tyr Val Met Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 96

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 96

caggttactc tgaaagagtc tggccctggg ttattgcagc cctcccagac cctcagtctg 60

acttgttctt tctctgggtt ttcactgagc acttctggta tgggtgtgag ctggattcgt 120

cagccttcag gaaagggtct ggagtggctg gcacacattt actgggatga tgacaagcgc 180

tataacccat ccctgaagag ccggctcaca atctccaaag atacctccag caaccaggta 240

ttcctcaaga tcaccagtgt ggacactgca gatactggca catactactg tgttcgaaag 300

ggctactatg attacggcta tgtaatggac tactggggtc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 97

<211> 366

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 97

cagatcacac tgaaagaatc tggacctaca ctggtgaaac ctacacagac cctgacactg 60

acctgtacct tcagcggctt cagcctgagc accagcggca tgggcgtgag ctggattcgg 120

cagcctcctg gaaaggccct ggaatggctg gcccacatct actgggacga cgacaagcgg 180

tacagcccta gcctgaagtc tcggctgaca atcaccaagg atacctctaa gaaccaggtg 240

gtgctgacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacaggca cctactactg cgtgcggaag 300

ggctactacg actacggcta cgtgatggac tactggggcc agggaacact ggtgacagtg 360

tcttct 366

<210> 98

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 98

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

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

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

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

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

Leu Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys

100 105 110

<210> 99

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 99

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn

85 90 95

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

100 105 110

<210> 100

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 100

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ala Gln Asn

85 90 95

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

100 105 110

<210> 101

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 101

gatattgtga tgactcaggc tgcactctcc aatccagtca ctcttggaac atcagcttcc 60

atctcctgca ggtctagtaa gagtctccta catagtaatg gcatcactta tttgaattgg 120

tatctgcaga agccaggcca gtctcctcag ctcctgattt atcagatgtc caaccttgcc 180

tcaggagtcc cagacaggtt cagtagcagt gggtcaggaa ctgatttcac actgagaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tgtgggtgtt tattactgtg ctcaaaatct agaacttccg 300

ctcacgttcg gatcggggac caagctggaa atgaaa 336

<210> 102

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 102

gacatcgtga tgacacagtc tcctctgtct ctgcctgtga cacctggcga acctgcctct 60

atcagctgcc ggagcagcaa gagcctgctg cacagcaacg gcatcaccta cctgaactgg 120

tacctgcaga aacctggaca gtctcctcag ctgctgatct accagatgag caacctggcc 180

agcggcgtgc ctgatcggtt tagcggctct ggaagcggca cagacttcac actgaagatc 240

tctcgggtgg aagccgagga cgtgggagtg tactactgcg cccagaacct ggagctgccc 300

ctgaccttcg gaggcggaac aaaggtggag atcaag 336

<210> 103

<211> 336

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 103

gacatcgtga tgacacagtc tcctctgtct ctgcctgtga cacctggcga acctgcctct 60

atcagctgcc ggagcagcaa gagcctgctg cacagcaacg gcatcaccta cctgaactgg 120

tacctgcaga aacctggaca gtctcctcag ctgctgatct accagatgag caacctggcc 180

agcggcgtgc ctgatcggtt tagcagctct ggaagcggca cagacttcac actgaagatc 240

tctcgggtgg aagccgagga cgtgggagtg tactactgcg cccagaacct ggagctgccc 300

ctgaccttcg gaggcggaac aaaggtggag atcaag 336

<210> 104

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 104

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

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser Asn Gln Val

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Val Arg Lys Gly Tyr Tyr Asp Tyr Gly Tyr Val Met Asp Tyr Trp

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr
180 185 190
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn

195 200 205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser
210 215 220
Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

260 265 270
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
290 295 300
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

325 330 335
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

385 390 395 400
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Ser Pro Gly Lys

450

<210> 105

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 105

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

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser

20 25 30

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

35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser

50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val

65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Gly Thr Tyr Tyr

85 90 95

Cys Val Arg Lys Gly Tyr Tyr Asp Tyr Gly Tyr Val Met Asp Tyr Trp

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro
165 170 175

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

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

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

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Ser Pro Gly Lys

450

<210> 106

<211> 1356

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 106

caggttactc tgaaagagtc tggccctggg ttattgcagc cctcccagac cctcagtctg 60

acttgttctt tctctgggtt ttcactgagc acttctggta tgggtgtgag ctggattcgt 120

cagccttcag gaaagggtct ggagtggctg gcacacattt actgggatga tgacaagcgc 180

tataacccat ccctgaagag ccggctcaca atctccaaag atacctccag caaccaggta 240

ttcctcaaga tcaccagtgt ggacactgca gatactggca catactactg tgttcgaaag 300

ggctactatg attacggcta tgtaatggac tactggggtc aagggaccac ggtcaccgtc 360

tcctcagcct ccaccaaggg cccatcggtc ttcccctgg caccctcctc caagagcacc 420

tctgggggca cagcggccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg 480

gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccggc tgtcctacag 540

tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc 600

cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagaaagtt 660

gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 720

gggggaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 780

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 840

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 900

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 960

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 1020

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1080

gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 1140

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1200

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1260

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1320

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 1356

<210> 107

<211> 1356

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 107

cagatcacac tgaaagaatc tggacctaca ctggtgaaac ctacacagac cctgacactg 60

acctgtacct tcagcggctt cagcctgagc accagcggca tgggcgtgag ctggattcgg 120

cagcctcctg gaaaggccct ggaatggctg gcccacatct actgggacga cgacaagcgg 180

tacagcccta gcctgaagtc tcggctgaca atcaccaagg atacctctaa gaaccaggtg 240

gtgctgacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacaggca cctactactg cgtgcggaag 300

ggctactacg actacggcta cgtgatggac tactggggcc agggaacact ggtgacagtg 360

tcttctgcct ccaccaaggg cccatcggtc ttcccctgg caccctcctc caagagcacc 420

tctgggggca cagcggccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg 480

gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccggc tgtcctacag 540

tcctcaggac tctactccct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc 600

cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagaaagtt 660

gagcccaaat cttgtgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 720

gggggaccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 780

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 840

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 900

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 960

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 1020

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1080

gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 1140

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1200

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctacagca agctcaccgt ggacaagagc 1260

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1320

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 1356

<210> 108

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 108

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

Thr Ser Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

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

Leu Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215
<210> 109
<211> 219
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 109
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

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

Leu Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 110

<211> 219

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 110

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

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

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Gln Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

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

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

100 105 110

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

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

<210> 111
<211> 657
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide
<400> 111

gatattgtga tgactcaggc tgcactctcc aatccagtca ctcttggaac atcagcttcc 60
atctcctgca ggtctagtaa gagtctccta catagtaatg gcatcactta tttgaattgg 120
tatctgcaga agccaggcca gtctcctcag ctcctgattt atcagatgtc caaccttgcc 180
tcaggagtcc cagacaggtt cagtagcagt gggtcaggaa ctgatttcac actgagaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgtgggtgtt tattactgtg ctcaaaatct agaacttccg 300
ctcacgttcg gatcggggac caagctggaa atgaaacgta cggtggctgc accatctgtc 360
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480
tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgt 657

<210> 112

<211> 657

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 112

gacatcgtga tgacacagtc tcctctgtct ctgcctgtga cacctggcga acctgcctct 60

atcagctgcc ggagcagcaa gagcctgctg cacagcaacg gcatcaccta cctgaactgg 120

tacctgcaga aacctggaca gtctcctcag ctgctgatct accagatgag caacctggcc 180

agcggcgtgc ctgatcggtt tagcggctct ggaagcggca cagacttcac actgaagatc 240

tctcgggtgg aagccgagga cgtgggagtg tactactgcg cccagaacct ggagctgccc 300

ctgaccttcg gaggcggaac aaaggtggag atcaagcgta cggtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgt 657

<210> 113

<211> 657

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 113

gacatcgtga tgacacagtc tcctctgtct ctgcctgtga cacctggcga acctgcctct 60

atcagctgcc ggagcagcaa gagcctgctg cacagcaacg gcatcaccta cctgaactgg 120

tacctgcaga aacctggaca gtctcctcag ctgctgatct accagatgag caacctggcc 180

agcggcgtgc ctgatcggtt tagcagctct ggaagcggca cagacttcac actgaagatc 240

tctcgggtgg aagccgagga cgtgggagtg tactactgcg cccagaacct ggagctgccc 300

ctgaccttcg gaggcggaac aaaggtggag atcaagcgta cggtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgt 657

<210> 114

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 114

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

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

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Gly Met Arg Gln Leu Gly Arg Phe Val Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 115

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 115

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

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

Leu Ser Trp Leu Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Ile Lys Arg Leu Ile
35 40 45

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

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

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

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

<210> 116

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 116

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

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Val Lys Asp Thr
20 25 30

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

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

50 55 60

Gln Asp Lys Ala Thr Ile Thr Thr Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

85 90 95

Val Leu Ile Tyr Tyr Gly Phe Glu Glu Gly Asp Phe Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 117

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 117

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

Asp Thr Ile Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp
20 25 30

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 118

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> D or Q

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Q or V

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> E or Q

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> P or S

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> E or A

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> T or S

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> I or V

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> K or R

<220><221> MOD_RES

<222> (43)..(43)

<223> K or Q

<220><221> MOD_RES

<222> (46)..(46)

<223> K or E

<220><221> MOD_RES

<222> (57)..(57)

<223> E, Y, H or W

<220><221> MOD_RES

<222> (62)..(62)

<223> D or Q

<220><221> MOD_RES

<222> (63)..(63)

<223> D or G

<220><221> MOD_RES

<222> (65)..(65)

<223> K or T

<220><221> MOD_RES

<222> (69)..(69)

<223> A or V

<220><221> MOD_RES

<222> (73)..(73)

<223> E or D

<220><221> MOD_RES

<222> (76)..(76)

<223> A or V

<220><221> MOD_RES

<222> (84)..(84)

<223> N, C or S

<220><221> MOD_RES

<222> (85)..(85)

<223> N or S

<220><221> MOD_RES

<222> (88)..(88)

<223> N or A

<220><221> MOD_RES

<222> (93)..(93)

<223> T or V

<220><221> MOD_RES

<222> (116)..(116)
<223> T or L
<220><221> MOD_RES
<222> (117)..(117)
<223> L or V
<400> 118

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

<210> 119
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<220><221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Q or E

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> I or T

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> M or L

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> A or L

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> L or P

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> V or A

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223

> M or L

<220><221> MOD_RES

<222> (22)..(22)

<223> T or S

<220><221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> V or F

<220><221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> S or P

<220><221> MOD_RES

<222> (43)..(43)

<223> S or L

<220><221> MOD_RES

<222> (44)..(44)

<223> S or A

<220><221> MOD_RES

<222> (46)..(46)

<223> K or R

<220><221> MOD_RES

<222> (48)..(48)

<223> W or L

<220><221> MOD_RES

<222> (59)..(59)

<223> V or I

<220><221> MOD_RES

<222> (61)..(61)

<223> A or D

<220><221

> MOD_RES

<222> (71)..(71)

<223> S or D

<220><221> MOD_RES

<222> (72)..(72)

<223> Y or F

<220><221> MOD_RES

<222> (73)..(73)

<223> S or T

<220><221> MOD_RES

<222> (78)..(78)

<223> S or R

<220><221> MOD_RES

<222> (79)..(79)

<223> M or L

<220><221> MOD_RES

<222> (81)..(81)

<223> A or P

<220><221> MOD_RES

<222> (84)..(84)

<223> A or F

<220><221> MOD_RES

<222> (86)..(86)

<223> T or V

<220><221> MOD_RES

<222> (101)..(101)

<223> A or Q

<220><221> MOD_RES

<222

> (107)..(107)

<223> L or I

<400> 119

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

Glu Arg Xaa Thr Xaa Xaa Cys Thr Ala Ser Ser Ser Xaa Xaa Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Xaa Xaa Pro Xaa Leu Xaa
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Xaa Pro Xaa Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Xaa Xaa Xaa Leu Thr Ile Ser Xaa Xaa Glu
65 70 75 80

Xaa Glu Asp Xaa Ala Xaa Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Leu Glu Xaa Lys
100 105

<210> 120

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220

><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Q or V

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> S or P

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> L or V

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> V or K

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> L or V

<220><221> MOD_RES

<222> (38)..(38)

<223> K or R

<220><221> MOD_RES

<222> (40)..(40)

<223> R or A

<220><221> MOD_RES

<222> (48)..(48)

<223> I or M

<220><221> MOD_RES

<222> (55)..(55)

<223> N, D, Q, K or E

<220><221> MOD_RES

<222> (56)..(56)

<223> G, A or I

<220><221> MOD_RES

<222> (61)..(61)

<223> N or A

<220><221> MOD_RES

<222> (62)..(62)

<223> E or Q

<220><221> MOD_RES

<222> (65)..(65)

<223> K or Q

<220><221> MOD_RES

<222> (66)..(66)

<223> K or G

<220><221> MOD_RES

<222> (67)..(67)

<223> K or R

<220><221> MOD_RES

<222> (68)..(68)

<223> A or V

<220><221> MOD_RES

<222> (76)..(76)

<223> S or I

<220><221> MOD_RES

<222> (82)..(82)

<223> Q or E

<220><221> MOD_RES

<222> (85)..(85)

<223> S or R

<220><221> MOD_RES

<222> (87)..(87)

<223> T or R

<220><221> MOD_RES

<222> (89)..(89)

<223> E or D

<220><221> MOD_RES

<222> (91)..(91)

<223> S or T

<220><221> MOD_RES

<222> (112)..(112)

<223> T or L

<220><221> MOD_RES

<222> (113)..(113)

<223> L or V

<400> 120

Gln Val Gln Leu Xaa Gln Xaa Gly Ala Glu Xaa Xaa Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Trp Met His Trp Val Xaa Gln Xaa Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Xaa
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Asn Xaa Xaa Gly Ile Asn Tyr Xaa Xaa Lys Phe
50 55 60

Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Xaa Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Xaa Leu Ser Xaa Leu Xaa Ser Xaa Asp Xaa Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Asp Tyr Tyr Asp Tyr Gly Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Xaa
100 105 110

Xaa Thr Val Ser Ser
115

<210> 121

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> V or Q

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> Q or P

<220><221> MOD_RES

<222> (9)..(9)

<223> K or S

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> F or S

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> M or L

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> T or A

<220><221> MOD_RES

<222> (16)..(16)

<223> R or G

<220><221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> S or T

<220><221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> V or I

<220><221> MOD_RES

<222> (41)..(41)

<223> G or E

<220><221> MOD_RES

<222> (42)..(42)

<223> Q or K

<220><221> MOD_RES

<222> (43)..(43)

<223> S or A

<220><221> MOD_RES

<222> (46)..(46)

<223> A or S

<220

><221> MOD_RES

<222> (60)..(60)

<223> D or S

<220><221> MOD_RES

<222> (63)..(63)

<223> T or S

<220><221> MOD_RES

<222> (76)..(76)

<223> T or S

<220><221> MOD_RES

<222> (77)..(77)

<223> N or S

<220><221> MOD_RES

<222> (78)..(78)

<223> V or L

<220><221> MOD_RES

<222> (80)..(80)

<223> S or P

<220><221> MOD_RES

<222> (83)..(83)

<223> L or F

<220><221> MOD_RES

<222> (85)..(85)

<223> E or T

<220><221> MOD_RES

<222> (87)..(87)

<223> F or Y

<220><221> MOD_RES

<

222> (100)..(100)

<223> S or Q

<220><221> MOD_RES

<222> (106)..(106)

<223> M or I

<400> 121

Asp Ile Xaa Met Thr Gln Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Xaa Ser Val Xaa

1 5 10 15

Asp Arg Val Xaa Xaa Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Xaa Arg Phe Xaa Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Asp Xaa Ala Xaa Tyr Xaa Cys Gln Gln Tyr Asn Ile Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Leu Glu Xaa Lys

100 105

<210> 122

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> V or I

<220><221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> G or T

<220><221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> L or V

<220><221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> Q or K

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> S or T

<220><221> MOD_RES

<222> (19)..(19)

<223> S or T

<220><221> MOD_RES

<222> (23)..(23)

<223> S or T

<220><221> MOD_RES

<222> (43)..(43)

<223> S or P

<220><221> MOD_RES

<222> (46)..(46)

<223> G or A

<220><221> MOD_RES

<222> (62)..(62)

<223> N or S

<220><221> MOD_RES

<222> (72)..(72)

<223> S or T

<220><221> MOD_RES

<222> (77)..(77)

<223> S or K

<220><221> MOD_RES

<222> (81)..(81)

<223> F or V

<220><221> MOD_RES

<222> (83)..(83)

<223> K or T

<220><221> MOD_RES

<222> (84)..(84)

<223> I or M

<220><221> MOD_RES

<222> (86)..(86)

<223> S or N

<220><221> MOD_RES

<222> (87)..(87)

<223> V or M

<220><221> MOD_RES

<222> (89)..(89)

<223> T or P

<220><221> MOD_RES

<222> (90)..(90)

<223> A or V

<220><221> MOD_RES

<222> (117)..(117)

<223> T or L

<400> 122

Gln Xaa Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Xaa Leu Xaa Xaa Pro Xaa Gln
1 5 10 15

Thr Leu Xaa Leu Thr Cys Xaa Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Met Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Xaa Gly Lys Xaa Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Xaa Pro Ser
50 55 60

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

Xaa Leu Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Asp Xaa Xaa Asp Thr Gly Thr Tyr Tyr
85 90 95

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

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

<210> 123

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> A or S

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> A or P

<220><221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> N or L

<220><221> MOD_RES

<222> (15)..(15)

<223> L or P

<220><221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> T or E

<220><221> MOD_RES

<222> (18)..(18)

<223> S or P

<220><221> MOD_RES

<222> (69)..(69)

<223

> S or G

<220><221> MOD_RES

<222> (79)..(79)

<223> R or K

<220><221> MOD_RES

<222> (105)..(105)

<223> S or G

<220><221> MOD_RES

<222> (109)..(109)

<223> L or V

<220><221> MOD_RES

<222> (111)..(111)

<223> M or I

<400> 123

Asp Ile Val Met Thr Gln Xaa Xaa Leu Ser Xaa Pro Val Thr Xaa Gly
1 5 10 15
Xaa Xaa Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

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

Leu Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Xaa Gly Thr Lys Xaa Glu Xaa Lys
100 105 110

<210> 124
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<220><221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> N, D, Q, K or E
<220><221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> G, A or I
<400> 124
Glu Ile Asn Pro Asn Xaa Xaa Gly Ile Asn
1 5 10

<210> 125
<211> 98
<212
> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 125

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu 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

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

Gly Trp Ile Asn Thr Asn Thr Gly Asn Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe
50 55 60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg

<210> 126

<211> 96

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 126

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

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

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

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

<210> 127
<211> 98
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 127

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 Gly Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn 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 Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg

<210> 128
<211> 95
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 128

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

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

<210> 129

<211> 98

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 129

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

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

Cys Val

<210> 130

<211> 100

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 130

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

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

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

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

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

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

Leu Gln Thr Pro
100

<210> 131

<211> 268

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 131

Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr
1 5 10 15

Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe

20 25 30

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

85 90 95
Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala
100 105 110
Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg
115 120 125
Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly
130 135 140
Gln Phe Gln Thr Leu Val Val Gly Val Val Gly Gly Leu Leu Gly Ser

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

210 215 220
Gln Thr Glu Tyr Ala Thr Ile Val Phe Pro Ser Gly Met Gly Thr Ser
225 230 235 240
Ser Pro Ala Arg Arg Gly Ser Ala Asp Gly Pro Arg Ser Ala Gln Pro
245 250 255
Leu Arg Pro Glu Asp Gly His Cys Ser Trp Pro Leu
260 265
<210> 132
<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 132

caagtgcagc tggtgcagtc tggcagcgag ctgaaaaaac ctggcgcctc cgtgaaggtg 60

tcctgcaagg ctagcggcta cacctttacc gactacagca tgcactgggt ccgacaggct 120

ccaggacaag gcttggaatg gatgggctgg atcaacatcg agacaggcga gcccacatac 180

gcccagggct ttaccggcag attcgtgttc agcctggaca cctctgtgtc caccgcctac 240

ctgcagatca gctctctgaa ggccgaggat accgccgtgt acttctgcgc cagagactac 300

tacggcacct acttctacgc catggattac tggggccagg gcaccctggt taccgtttct 360

tct 363

<210> 133

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 133

gagatcgtgc tgacacagtc tcccgccaca ctgtcactgt ctccaggcga aagagccaca 60

ctgagctgta ccgccagcag ctctgtgtcc agcagctacc tgcactggta tcagcagaag 120

cctggactgg cccctcggct gctgatctac agcacaagca atctggccag cggcatcccc 180

gatagatttt ccggctctgg aagcggcacc gactacaccc tgacaatcag cagactggaa 240

cccgaggact tcgccgtgta ctactgccac cagtaccaca gaagccctct gacctttggc 300

cagggcacca agctggaaat caag 324

<210> 134

<211> 1353

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 134

caagtgcagc tggtgcagtc tggcagcgag ctgaaaaaac ctggcgcctc cgtgaaggtg 60

tcctgcaagg ctagcggcta cacctttacc gactacagca tgcactgggt ccgacaggct 120

ccaggacaag gcttggaatg gatgggctgg atcaacatcg agacaggcga gcccacatac 180

gcccagggct ttaccggcag attcgtgttc agcctggaca cctctgtgtc caccgcctac 240

ctgcagatca gctctctgaa ggccgaggat accgccgtgt acttctgcgc cagagactac 300

tacggcacct acttctacgc catggattac tggggccagg gcaccctggt taccgtttct 360

tctgcctcca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct 420

gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480

tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc 540

tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag 600

acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaagttgag 660

cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg 720

ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 780

cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 840

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 900

aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 960

aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc 1020

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag 1080

gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 1140

atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 1200

gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1260

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 1320

acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa 1353

<210> 135

<211> 645

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 135

gagatcgtgc tgacacagtc tcccgccaca ctgtcactgt ctccaggcga aagagccaca 60

ctgagctgta ccgccagcag ctctgtgtcc agcagctacc tgcactggta tcagcagaag 120

cctggactgg cccctcggct gctgatctac agcacaagca atctggccag cggcatcccc 180

gatagatttt ccggctctgg aagcggcacc gactacaccc tgacaatcag cagactggaa 240

cccgaggact tcgccgtgta ctactgccac cagtaccaca gaagccctct gacctttggc 300

cagggcacca agctggaaat caagcgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360

ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420

tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480

caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540

acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt cacccatcag 600

ggcctgagct cgcccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

<210> 136

<211> 351

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 136

caagtgcagc tggtgcaatc tggcgccgaa gtgaaaaagc ctggcgcctc tgtgaaggtg 60

tcctgcaagg ccagcggcta cacctttacc acctactgga tgcactgggt ccgacaggct 120

ccaggacaag gcttggagtg gatgggcgag atcaacccca atgaaggcgg catcaactac 180

gcccagaaat tccagggcag agtgaccctg accgtggaca agagcatcag caccgcctac 240

atggaactga gccggctgag atccgatgac accgccgtgt actactgcac catcgactac 300

tacgactacg gcggctattg gggccagggc acactggtta cagtgtcctc t 351

<210> 137

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 137

gacatccaga tgacacagag ccctagcagc ctgtctgcct ctgtgggcga tagagtgacc 60

atcacatgca aggccagcca gaacgtgggc accaatgtgg cctggtatca gcagaagcct 120

gagaaggccc ctaagagcct gatctacagc gccagctaca gatacagcgg cgtgccaagc 180

agattttctg gaagcggcag cggcaccgac ttcaccctga caattagtag cctgcagcct 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacaacatct acccctacac cttcggccag 300

ggcaccaagc tggaaatcaa g 321

<210> 138

<211> 1341

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

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

polynucleotide

<400> 138

caagtgcagc tggtgcaatc tggcgccgaa gtgaaaaagc ctggcgcctc tgtgaaggtg 60

tcctgcaagg ccagcggcta cacctttacc acctactgga tgcactgggt ccgacaggct 120

ccaggacaag gcttggagtg gatgggcgag atcaacccca atgaaggcgg catcaactac 180

gcccagaaat tccagggcag agtgaccctg accgtggaca agagcatcag caccgcctac 240

atggaactga gccggctgag atccgatgac accgccgtgt actactgcac catcgactac 300

tacgactacg gcggctattg gggccagggc acactggtta cagtgtcctc tgcctccacc 360

aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg 420

gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca 480

ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac 540

tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc 600

aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt 660

gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 720

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 780

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 840

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac 900

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 960

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 1140

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200

gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320

ctctccctgt ctccgggtaa a 1341

<210> 139

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 139

gacatccaga tgacacagag ccctagcagc ctgtctgcct ctgtgggcga tagagtgacc 60

atcacatgca aggccagcca gaacgtgggc accaatgtgg cctggtatca gcagaagcct 120

gagaaggccc ctaagagcct gatctacagc gccagctaca gatacagcgg cgtgccaagc 180

agattttctg gaagcggcag cggcaccgac ttcaccctga caattagtag cctgcagcct 240

gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacaacatct acccctacac cttcggccag 300

ggcaccaagc tggaaatcaa gcgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 140

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 140

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

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

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

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Tyr Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 141
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 141

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

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 142

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 142

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ile Glu Thr Gly Trp Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe

50 55 60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Tyr Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 143

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 143

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Thr Ala Ser Ser Ser Phe Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Leu Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro

85 90 95

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

100 105

<210> 144

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 144

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Pro Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Leu Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro
85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 145
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 145
Trp Ile Asn Ile Glu Thr Gly Tyr Pro Thr
1 5 10

<210> 146
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 146
Trp Ile Asn Ile Glu Thr Gly His Pro Thr
1 5 10

<210> 147
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 147
Trp Ile Asn Ile Glu Thr Gly Trp Pro Thr
1 5 10

<210> 148
<211> 12
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 148

Thr Ala Ser Ser Ser Phe Ser Ser Ser Tyr Leu His
1 5 10

<210> 149

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 149

Thr Ala Ser Ser Ser Val Pro Ser Ser Tyr Leu His
1 5 10

<210> 150

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 150

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

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

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

Gly Trp Ile Asn Ile Glu Thr Gly Tyr Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe

50 55 60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

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

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

305 310 315 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

325 330 335

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

340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

355 360 365

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

370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

385 390 395 400

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

405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

435 440 445

Pro Gly Lys

450

<210> 151

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 151

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ile Glu Thr Gly His Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe

50 55 60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Ile Ser Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

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

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

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

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

325 330 335

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

340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

355 360 365

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

370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

385 390 395 400

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

405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

435 440 445

Pro Gly Lys

450

<210> 152

<211> 451

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

polypeptide

<400> 152

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ile Glu Thr Gly Trp Pro Thr Tyr Ala Gln Gly Phe

50 55 60

Thr Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Tyr Gly Thr Tyr Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

260 265 270

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

275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

290 295 300

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

305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

325 330 335

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

340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

355 360 365

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

370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

385 390 395 400

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

405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

435 440 445

Pro Gly Lys

450

<210> 153

<211> 215

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<400> 153

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Thr Ala Ser Ser Ser Phe Ser Ser Ser

20 25 30

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

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

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

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

<210> 154
<211> 215
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 154

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Pro Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Leu Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro

85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu

130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 155

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 155

caggtgcagc tggtgcagtc tggaagcgaa ctgaagaaac ctggagcctc tgtgaaagtg 60

tcttgtaagg ccagcggcta caccttcacc gactacagca tgcactgggt gcggcaggcc 120

cctggacagg gcctggaatg gatgggctgg atcaacatcg agaccggcta tcccacctac 180

gcccagggct ttaccggacg gttcgtgttc agcctggata catctgtgtc tacagcctat 240

ctgcagatca gctctctgaa ggccgaagat acagccgtgt acttctgcgc ccgggactac 300

tacggcacct acttctacgc catggactac tggggccagg gaacactggt gacagtgtct 360

tct 363

<210> 156

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 156

caggtgcagc tggtgcagtc tggaagcgaa ctgaagaaac ctggagcctc tgtgaaagtg 60

tcttgtaagg ccagcggcta caccttcacc gactacagca tgcactgggt gcggcaggcc 120

cctggacagg gcctggaatg gatgggctgg atcaacatcg agaccggcca tcccacctac 180

gcccagggct ttaccggacg gttcgtgttc agcctggata catctgtgtc tacagcctat 240

ctgcagatca gctctctgaa ggccgaagat acagccgtgt acttctgcgc ccgggactac 300

tacggcacct acttctacgc catggactac tggggccagg gaacactggt gacagtgtct 360

tct 363

<210> 157

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 157

caggtgcagc tggtgcagtc tggaagcgaa ctgaagaaac ctggagcctc tgtgaaagtg 60

tcttgtaagg ccagcggcta caccttcacc gactacagca tgcactgggt gcggcaggcc 120

cctggacagg gcctggaatg gatgggctgg atcaacatcg agaccggctg gcccacctac 180

gcccagggct ttaccggacg gttcgtgttc agcctggata catctgtgtc tacagcctat 240

ctgcagatca gctctctgaa ggccgaagat acagccgtgt acttctgcgc ccgggactac 300

tacggcacct acttctacgc catggactac tggggccagg gaacactggt gacagtgtct 360

tct 363

<210> 158

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 158

gagatcgtgc tgacacagtc tcctgccaca ctgtctctgt ctcctggaga acgggccaca 60

ctgagctgca ccgccagcag cagcttcagc agcagctacc tgcactggta ccagcagaaa 120

cctggactgg cccctcggct gctgatctac agcaccagca acctggccag cggcatccct 180

gatcggtttt ctggcagcgg atctggcaca gattacacac tgaccatcag ccggctggaa 240

cctgaggatt ttgccgtgta ctactgccac cagtaccacc ggagcccccc gaccttcggc 300

cagggaacaa agctggaaat caag 324

<210> 159

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 159

gagatcgtgc tgacacagtc tcctgccaca ctgtctctgt ctcctggaga acgggccaca 60

ctgagctgca ccgccagcag cagcgtgcca agcagctacc tgcactggta ccagcagaaa 120

cctggactgg cccctcggct gctgatctac agcaccagca acctggccag cggcatccct 180

gatcggtttt ctggcagcgg atctggcaca gattacacac tgaccatcag ccggctggaa 240

cctgaggatt ttgccgtgta ctactgccac cagtaccacc ggagcccccc gaccttcggc 300

cagggaacaa agctggaaat caag 324

<210> 160

<211> 1813

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 160

tctgataaga gtcagaggta actcccgttg cggtgctgtt aacggtggag ggcagtgtag 60

tctgagcagt actcgttgct gccgcgcgcg ccaccagaca taatagctga cagactaaca 120

gactgttcct ttccatgggt cttttctgca gtcaccgtcc ttagatccac tagtccagtg 180

tggtgaagct tgccgccacc atggcttggg tgtggacctt gctattcctg atggcagctg 240

cccaaagtat acaggcccag gtgcagctgg tgcagtctgg aagcgaactg aagaaacctg 300

gagcctctgt gaaagtgtct tgtaaggcca gcggctacac cttcaccgac tacagcatgc 360

actgggtgcg gcaggcccct ggacagggcc tggaatggat gggctggatc aacatcgaga 420

ccggctatcc cacctacgcc cagggcttta ccggacggtt cgtgttcagc ctggatacat 480

ctgtgtctac agcctatctg cagatcagct ctctgaaggc cgaagataca gccgtgtact 540

tctgcgcccg ggactactac ggcacctact tctacgccat ggactactgg ggccagggaa 600

cactggtgac agtgtcttct gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct 660

cctccaagag cacctctggg ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc 720

ccgaaccggt gacggtgtcg tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc 780

cggctgtcct acagtcctca ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca 840

gcagcttggg cacccagacc tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg 900

tggacaagaa agttgagccc aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag 960

cacctgaact cctgggggga ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc 1020

tcatgatctc ccggacccct gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc 1080

ctgaggtcaa gttcaactgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc 1140

cgcgggagga gcagtacaac agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc 1200

aggactggct gaatggcaag gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc 1260

ccatcgagaa aaccatctcc aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc 1320

tgcccccatc ccgggaggag atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag 1380

gcttctatcc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact 1440

acaagaccac gcctcccgtg ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca 1500

ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg 1560

ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tgatagttcg 1620

aattcctaga agacatgata agatacattg atgagtttgg acaaaccaca actagaatgc 1680

agtgaaaaaa atgctttatt tgtgaaattt gtgatgctat tgctttattt gtaaccatta 1740

taagctgcaa taaacaagtt aacaacaaca attgcattca ttttatgttt caggttcagg 1800

gggaggtgtg gga 1813

<210> 161

<211> 1813

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 161

tctgataaga gtcagaggta actcccgttg cggtgctgtt aacggtggag ggcagtgtag 60

tctgagcagt actcgttgct gccgcgcgcg ccaccagaca taatagctga cagactaaca 120

gactgttcct ttccatgggt cttttctgca gtcaccgtcc ttagatccac tagtccagtg 180

tggtgaagct tgccgccacc atggcttggg tgtggacctt gctattcctg atggcagctg 240

cccaaagtat acaggcccag gtgcagctgg tgcagtctgg aagcgaactg aagaaacctg 300

gagcctctgt gaaagtgtct tgtaaggcca gcggctacac cttcaccgac tacagcatgc 360

actgggtgcg gcaggcccct ggacagggcc tggaatggat gggctggatc aacatcgaga 420

ccggccatcc cacctacgcc cagggcttta ccggacggtt cgtgttcagc ctggatacat 480

ctgtgtctac agcctatctg cagatcagct ctctgaaggc cgaagataca gccgtgtact 540

tctgcgcccg ggactactac ggcacctact tctacgccat ggactactgg ggccagggaa 600

cactggtgac agtgtcttct gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct 660

cctccaagag cacctctggg ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc 720

ccgaaccggt gacggtgtcg tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc 780

cggctgtcct acagtcctca ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca 840

gcagcttggg cacccagacc tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg 900

tggacaagaa agttgagccc aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag 960

cacctgaact cctgggggga ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc 1020

tcatgatctc ccggacccct gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc 1080

ctgaggtcaa gttcaactgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc 1140

cgcgggagga gcagtacaac agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc 1200

aggactggct gaatggcaag gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc 1260

ccatcgagaa aaccatctcc aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc 1320

tgcccccatc ccgggaggag atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag 1380

gcttctatcc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact 1440

acaagaccac gcctcccgtg ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca 1500

ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg 1560

ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tgatagttcg 1620

aattcctaga agacatgata agatacattg atgagtttgg acaaaccaca actagaatgc 1680

agtgaaaaaa atgctttatt tgtgaaattt gtgatgctat tgctttattt gtaaccatta 1740

taagctgcaa taaacaagtt aacaacaaca attgcattca ttttatgttt caggttcagg 1800

gggaggtgtg gga 1813

<210> 162

<211> 1813

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 162

tctgataaga gtcagaggta actcccgttg cggtgctgtt aacggtggag ggcagtgtag 60

tctgagcagt actcgttgct gccgcgcgcg ccaccagaca taatagctga cagactaaca 120

gactgttcct ttccatgggt cttttctgca gtcaccgtcc ttagatccac tagtccagtg 180

tggtgaagct tgccgccacc atggcttggg tgtggacctt gctattcctg atggcagctg 240

cccaaagtat acaggcccag gtgcagctgg tgcagtctgg aagcgaactg aagaaacctg 300

gagcctctgt gaaagtgtct tgtaaggcca gcggctacac cttcaccgac tacagcatgc 360

actgggtgcg gcaggcccct ggacagggcc tggaatggat gggctggatc aacatcgaga 420

ccggctggcc cacctacgcc cagggcttta ccggacggtt cgtgttcagc ctggatacat 480

ctgtgtctac agcctatctg cagatcagct ctctgaaggc cgaagataca gccgtgtact 540

tctgcgcccg ggactactac ggcacctact tctacgccat ggactactgg ggccagggaa 600

cactggtgac agtgtcttct gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct 660

cctccaagag cacctctggg ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc 720

ccgaaccggt gacggtgtcg tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc 780

cggctgtcct acagtcctca ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca 840

gcagcttggg cacccagacc tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg 900

tggacaagaa agttgagccc aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag 960

cacctgaact cctgggggga ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc 1020

tcatgatctc ccggacccct gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc 1080

ctgaggtcaa gttcaactgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc 1140

cgcgggagga gcagtacaac agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc 1200

aggactggct gaatggcaag gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc 1260

ccatcgagaa aaccatctcc aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc 1320

tgcccccatc ccgggaggag atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag 1380

gcttctatcc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact 1440

acaagaccac gcctcccgtg ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca 1500

ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg 1560

ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tgatagttcg 1620

aattcctaga agacatgata agatacattg atgagtttgg acaaaccaca actagaatgc 1680

agtgaaaaaa atgctttatt tgtgaaattt gtgatgctat tgctttattt gtaaccatta 1740

taagctgcaa taaacaagtt aacaacaaca attgcattca ttttatgttt caggttcagg 1800

gggaggtgtg gga 1813

<210> 163

<211> 1105

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 163

tctgataaga gtcagaggta actcccgttg cggtgctgtt aacggtggag ggcagtgtag 60

tctgagcagt actcgttgct gccgcgcgcg ccaccagaca taatagctga cagactaaca 120

gactgttcct ttccatgggt cttttctgca gtcaccgtcc ttagatccac tagtccagtg 180

tggtgaagct tgccgccacc atggcttggg tgtggacctt gctattcctg atggcggccg 240

cccaaagtat acaggccgag atcgtgctga cacagtctcc tgccacactg tctctgtctc 300

ctggagaacg ggccacactg agctgcaccg ccagcagcag cttcagcagc agctacctgc 360

actggtacca gcagaaacct ggactggccc ctcggctgct gatctacagc accagcaacc 420

tggccagcgg catccctgat cggttttctg gcagcggatc tggcacagat tacacactga 480

ccatcagccg gctggaacct gaggattttg ccgtgtacta ctgccaccag taccaccgga 540

gccccctgac cttcggccag ggaacaaagc tggaaatcaa gcgtacggtg gctgcaccat 600

ctgtcttcat cttcccgcca tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt 660

gcctgctgaa taacttctat cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc 720

tccaatcggg taactcccag gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca 780

gcctcagcag caccctgacg ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct 840

gcgaagtcac ccatcagggc ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt 900

gttagtgatt cgaattccta gaagacatga taagatacat tgatgagttt ggacaaacca 960

caactagaat gcagtgaaaa aaatgcttta tttgtgaaat ttgtgatgct attgctttat 1020

ttgtaaccat tataagctgc aataaacaag ttaacaacaa caattgcatt cattttatgt 1080

ttcaggttca gggggaggtg tggga 1105

<210> 164

<211> 1105

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

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

<400> 164

tctgataaga gtcagaggta actcccgttg cggtgctgtt aacggtggag ggcagtgtag 60

tctgagcagt actcgttgct gccgcgcgcg ccaccagaca taatagctga cagactaaca 120

gactgttcct ttccatgggt cttttctgca gtcaccgtcc ttagatccac tagtccagtg 180

tggtgaagct tgccgccacc atggcttggg tgtggacctt gctattcctg atggcggccg 240

cccaaagtat acaggccgag atcgtgctga cacagtctcc tgccacactg tctctgtctc 300

ctggagaacg ggccacactg agctgcaccg ccagcagcag cgtgccaagc agctacctgc 360

actggtacca gcagaaacct ggactggccc ctcggctgct gatctacagc accagcaacc 420

tggccagcgg catccctgat cggttttctg gcagcggatc tggcacagat tacacactga 480

ccatcagccg gctggaacct gaggattttg ccgtgtacta ctgccaccag taccaccgga 540

gccccctgac cttcggccag ggaacaaagc tggaaatcaa gcgtacggtg gctgcaccat 600

ctgtcttcat cttcccgcca tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt 660

gcctgctgaa taacttctat cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc 720

tccaatcggg taactcccag gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca 780

gcctcagcag caccctgacg ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct 840

gcgaagtcac ccatcagggc ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt 900

gttagtgatt cgaattccta gaagacatga taagatacat tgatgagttt ggacaaacca 960

caactagaat gcagtgaaaa aaatgcttta tttgtgaaat ttgtgatgct attgctttat 1020

ttgtaaccat tataagctgc aataaacaag ttaacaacaa caattgcatt cattttatgt 1080

ttcaggttca gggggaggtg tggga 1105

<210> 165

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (8)..(8)

<223> E, Y, H or W

<400> 165

Trp Ile Asn Ile Glu Thr Gly Xaa Pro Thr

1 5 10

<210> 166

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

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

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> V or F

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> S or P

<400> 166

Thr Ala Ser Ser Ser Xaa Xaa Ser Ser Tyr Leu His

1 5 10