



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0139072
(43) 공개일자 2024년09월20일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/28 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 16/28 (2013.01)
A61K 39/0007 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7028285
- (22) 출원일자(국제) 2023년02월27일
심사청구일자 2024년08월22일
- (85) 번역문제출일자 2024년08월22일
- (86) 국제출원번호 PCT/JP2023/007143
- (87) 국제공개번호 WO 2023/163187
국제공개일자 2023년08월31일
- (30) 우선권주장
JP-P-2022-029825 2022년02월28일 일본(JP)
JP-P-2022-075095 2022년04월28일 일본(JP)
- (71) 출원인
데이진 화-마 가부시키가이샤
일본국 도쿄도 치요다쿠 가스미가세키 3초메 2-1
코우리츠 다이가꾸 호우진 오사카
일본 545-0051 오사카 오사카시 아베노쿠 아사히
마치 1초메 2-7-601
- (72) 발명자
에구치 히로시
일본 도쿄도 지요다쿠 가스미가세키 3초메 2방 1
고 데이진 화-마 가부시키가이샤 나이
도미야마 다카미
일본 오사카후 오사카시 스미요시쿠 스키모토 3초
메 3방 138고 코우리츠 다이가꾸 호우진 오사카
오사카시리츠다이가꾸 나이
우메다 도모히로
일본 오사카후 오사카시 스미요시쿠 스키모토 3초
메 3방 138고 코우리츠 다이가꾸 호우진 오사카
오사카시리츠다이가꾸 나이
- (74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 발명의 명칭 신경 변성 질환의 치료제

(57) 요약

gpNMB 에 결합하여 이것에 작용하고, 기능 이상 마이크로글리아의 제거 등의 작용을 갖는 항 gpNMB 항체 및 그 용도를 제공한다. 이러한 항 gpNMB 항체는, gpNMB 의 PMEL-CAF 유사 도메인으로부터 PKD 도메인에 걸친 영역의 적어도 1 개소에 특이적으로 결합한다.

대표도

```

h_gpNMB_90_a  WEGLYFLFLLLAARPLDAKORFDVLEKERSAYWRHQLNORSSDQHWMLTP
n_gpNMB       NEGLDGLFLLLAARPLDAKORFDVLEKERSAYWRHQLNORSSDQHWMLTP
h_gpNMB_90_a  VIKRQDMRNNSINGSRVAVLTSSPALVSNITFAVNLFFRQKEDANLVYENPC
n_gpNMB       VIKRQDMRNNSINGSRVAVLTSSPALVSNITFAVNLFFRQKEDANLVYENPC
h_gpNMB_90_a  RNEALSDPYYNMTARSEDSQENGTOGSHAVFDQDFPHRQWRNFVYFRTI
n_gpNMB       RNEALSDPYYNMTARSEDSQENGTOGSHAVFDQDFPHRQWRNFVYFRTI
h_gpNMB_90_a  EYFQKLRGSRVYSWIAWTLQPLNEVIVRRHGRVYPIADKQVYVYDIPVY
n_gpNMB       EYFQKLRGSRVYSWIAWTLQPLNEVIVRRHGRVYPIADKQVYVYDIPVY
h_gpNMB_90_a  TIFQRQNRNSDIEHAKLPIWFDLIDRRIPLVSTINVKRFGWTEGYSNITW
n_gpNMB       TIFQRQNRNSDIEHAKLPIWFDLIDRRIPLVSTINVKRFGWTEGYSNITW
h_gpNMB_90_a  STYVLETFSAALTVAAWQPPHPPPPPPSPSLATLKSQSNIPKPAD
n_gpNMB       STYVLETFSAALTVAAWQPPHPPPPPPSPSLATLKSQSNIPKPAD
h_gpNMB_90_a  NPLSLSPENKQINRYRFGATITIVGILEVNLQWIDMLPWPPESSIDPVTC
n_gpNMB       NPLSLSPENKQINRYRFGATITIVGILEVNLQWIDMLPWPPESSIDPVTC
h_gpNMB_90_a  DISIPEVCTTISPTICEITONTVSPWVQELLVYRFTNGSOTYCNLQDQTS
n_gpNMB       DISIPEVCTTISPTICEITONTVSPWVQELLVYRFTNGSOTYCNLQDQTS
h_gpNMB_90_a  ALTSTLISVPRQASPLRWASALISVGLAIPVYITLLYKQKRYNFPENRQWY
n_gpNMB       ALTSTLISVPRQASPLRWASALISVGLAIPVYITLLYKQKRYNFPENRQWY
h_gpNMB_90_a  RSKLSVLEAKAAVFPQDQDPLIKMEFQVY
n_gpNMB       RSKLSVLEAKAAVFPQDQDPLIKMEFQVY

```

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 25/00 (2018.01)

A61P 25/28 (2018.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

인간 gpNMB (glycoprotein nonmetastatic melanoma protein B) 의 PMEL-CAF 유사 (PMEL Core Amyloid Fragment-like) 도메인으로부터 PKD 도메인에 걸친 영역의 적어도 1 개소에 특이적으로 결합하는, 항 gpNMB 항체 혹은 그 단편 또는 그들의 유도체.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

서열 번호 209 의 아미노산 서열을 갖는 인간 gpNMB 의 D287 및/또는 H301 의 아미노산 잔기를 포함하는 영역에 특이적으로 결합하는, 항 gpNMB 항체 혹은 그 단편 또는 그들의 유도체.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

서열 번호 209 의 아미노산 서열을 갖는 인간 gpNMB 의 R214 및/또는 R215 의 아미노산 잔기를 포함하는 영역에 특이적으로 결합하는, 항 gpNMB 항체 혹은 그 단편 또는 그들의 유도체.

청구항 4

제 2 항 또는 제 3 항에 있어서,

서열 번호 209 의 아미노산 서열을 갖는 인간 gpNMB 의 K257 및/또는 D258 의 아미노산 잔기를 포함하는 영역, H268 및/또는 D269 의 아미노산 잔기를 포함하는 영역, K282 의 아미노산 잔기를 포함하는 영역, K316 의 아미노산 잔기를 포함하는 영역, 그리고, H216 및/또는 R218 의 아미노산 잔기를 포함하는 영역 중, 1 또는 2 이상의 영역에도 특이적으로 결합하는, 항 gpNMB 항체 혹은 그 단편 또는 그들의 유도체.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항 gpNMB 항체가, 마우스 gpNMB 의 PMEL-CAF 유사 도메인으로부터 PKD 도메인에 걸친 영역의 적어도 1 개소에도 특이적으로 결합하는, 항 gpNMB 항체 혹은 그 단편 또는 그들의 유도체.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

기능 이상 마이크로글리아의 수를 감소시키는 활성, 아밀로이드 β 올리고머를 제거하는 활성, 시냅스수를 증가시키는 활성, 및, 인지 기능을 회복시키는 활성 에서 선택되는 1 또는 2 이상의 활성을 갖는, 항 gpNMB 항체 혹은 그 단편 또는 그들의 유도체.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

모노클로날 항체 혹은 그 단편 또는 그들의 유도체인, 항 gpNMB 항체 혹은 그 단편 또는 그들의 유도체.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,

적어도 중사슬 가변 영역을 포함하고, 상기 중사슬 가변 영역이,

(1) CDR-H1 로서, 서열 번호 1 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 1 에 기재된 아미노산 서열 중 어느

상, 87.5 % 이상, 혹은 93.7 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 혹은,

(5) CDR-H1 로서, 서열 번호 65 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 65 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 65 에 기재된 아미노산 서열과 62.5 % 이상, 75.0 % 이상, 혹은 87.5 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,

CDR-H2 로서, 서열 번호 67 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 67 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 67 에 기재된 아미노산 서열과 62.5 % 이상, 75.0 % 이상, 혹은 87.5 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,

CDR-H3 으로서, 서열 번호 69 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 69 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 4 개소, 혹은 5 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 69 에 기재된 아미노산 서열과 64.2 % 이상, 71.4 % 이상, 78.5 % 이상, 85.7 % 이상, 혹은 92.8 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 혹은,

(6) CDR-H1 로서, 서열 번호 81 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 81 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 혹은 4 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 81 에 기재된 아미노산 서열과 60.0 % 이상, 70.0 % 이상, 80.0 % 이상, 혹은 90.0 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,

CDR-H2 로서, 서열 번호 83 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 83 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소 혹은 2 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 83 에 기재된 아미노산 서열과 71.4 % 이상 혹은 85.7 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,

CDR-H3 으로서, 서열 번호 85 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 85 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 혹은 4 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 85 에 기재된 아미노산 서열과 64.2 % 이상, 71.4 % 이상, 81.8 % 이상, 혹은 90.9 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 혹은,

(7) CDR-H1 로서, 서열 번호 97 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 97 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 97 에 기재된 아미노산 서열과 62.5 % 이상, 75.0 % 이상, 혹은 87.5 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,

CDR-H2 로서, 서열 번호 99 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 99 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 99 에 기재된 아미노산 서열과 62.5 % 이상, 75.0 % 이상, 혹은 87.5 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,

CDR-H3 으로서, 서열 번호 101 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 101 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소 혹은 2 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 101 에 기재된 아미노산 서열과 60.0 % 이상 혹은 80.0 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 혹은,

(8) CDR-H1 로서, 서열 번호 113 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 113 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 혹은 4 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 113 에 기재된 아미노산 서열과 60.0 % 이상, 70.0 % 이상, 80.0 % 이상, 혹은 90.0 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,

CDR-H2 로서, 서열 번호 115 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 115 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소 혹은 2 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 115 에 기재된 아미노산 서열과 71.4 % 이상 혹은 85.7 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,

CDR-H3 으로서, 서열 번호 117 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 117 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 4 개소, 5 개소, 혹은 6 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노

산 서열, 또는, 서열 번호 117 에 기재된 아미노산 서열과 60.0 % 이상, 66.6 % 이상, 73.3 % 이상, 80.0 % 이상, 86.6 % 이상, 혹은 93.3 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 혹은,

(9) CDR-H1 로서, 서열 번호 129 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 129 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 혹은 4 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 129 에 기재된 아미노산 서열과 60.0 % 이상, 70.0 % 이상, 80.0 % 이상, 혹은 90.0 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,

CDR-H2 로서, 서열 번호 131 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 131 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소 혹은 2 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 131 에 기재된 아미노산 서열과 71.4 % 이상 혹은 85.7 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,

CDR-H3 으로서, 서열 번호 133 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 133 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 4 개소, 5 개소, 혹은 6 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 133 에 기재된 아미노산 서열과 60.0 % 이상, 66.6 % 이상, 73.3 % 이상, 80.0 % 이상, 86.6 % 이상, 혹은 93.3 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 혹은,

(10) CDR-H1 로서, 서열 번호 145 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 145 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 145 에 기재된 아미노산 서열과 62.5 % 이상, 75.0 % 이상, 혹은 87.5 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,

CDR-H2 로서, 서열 번호 147 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 147 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 147 에 기재된 아미노산 서열과 62.5 % 이상, 75.0 % 이상, 혹은 87.5 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,

CDR-H3 으로서, 서열 번호 149 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 149 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 4 개소, 5 개소, 혹은 6 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 149 에 기재된 아미노산 서열과 60.0 % 이상, 66.6 % 이상, 73.3 % 이상, 80.0 % 이상, 86.6 % 이상, 혹은 93.3 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,

(11) CDR-H1 로서, 서열 번호 161 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 161 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 혹은 4 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 161 에 기재된 아미노산 서열과 60.0 % 이상, 70.0 % 이상, 80.0 % 이상, 혹은 90.0 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,

CDR-H2 로서, 서열 번호 163 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 163 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소 혹은 2 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 163 에 기재된 아미노산 서열과 71.4 % 이상 혹은 85.7 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,

CDR-H3 으로서, 서열 번호 165 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 165 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 4 개소, 5 개소, 혹은 6 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 165 에 기재된 아미노산 서열과 60.0 % 이상, 66.6 % 이상, 73.3 % 이상, 80.0 % 이상, 86.6 % 이상, 혹은 93.3 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,

(12) CDR-H1 로서, 서열 번호 287 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 287 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 287 에 기재된 아미노산 서열과 62.5 % 이상, 75.0 % 이상, 혹은 87.5 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,

CDR-H2 로서, 서열 번호 289 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 289 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소 혹은 2 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 289 에 기재된 아미노산 서열과 71.4 % 이상 혹은 85.7 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,

CDR-H3 으로서, 서열 번호 291 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 291 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소 혹은 2 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 291 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상, 혹은 83.3 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 혹은,

(13) CDR-H1 로서, 서열 번호 17 에 기재된 아미노산 서열 중, 제 32 위치의 아스파라긴 및 제 33 위치의 트립토판 이외의 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 4 개소, 5 개소, 혹은 6 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열,

CDR-H2 로서, 서열 번호 19 에 기재된 아미노산 서열 중, 제 55 위치의 아스파르트산, 제 57 위치의 페닐알라닌, 및 제 58 위치의 트레오닌 이외의 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 4 개소, 혹은 5 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 및,

CDR-H3 으로서, 서열 번호 21 에 기재된 아미노산 서열에 기재된 아미노산 서열 중, 제 98 위치의 아르기닌, 제 100 위치의 글리신, 및 제 109 위치의 글리신 이외의 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 4 개소, 5 개소, 6 개소, 7 개소, 8 개소, 9 개소, 10 개소, 11 개소, 혹은 12 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열을 갖는, 항 gpNMB 항체 혹은 그 단편 또는 그들의 유도체.

청구항 9

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,

적어도 중사슬 가변 영역을 포함하고, 상기 중사슬 가변 영역이,

(1) 서열 번호 13 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 13 에 기재된 아미노산 서열과 60 % 이상의 상동성을 갖는 아미노산 서열, 혹은,

(2) 서열 번호 29 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 29 에 기재된 아미노산 서열과 60 % 이상의 상동성을 갖는 아미노산 서열, 혹은,

(3) 서열 번호 45 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 45 에 기재된 아미노산 서열과 60 % 이상의 상동성을 갖는 아미노산 서열, 혹은,

(4) 서열 번호 61 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 61 에 기재된 아미노산 서열과 60 % 이상의 상동성을 갖는 아미노산 서열, 혹은,

(5) 서열 번호 77 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 77 에 기재된 아미노산 서열과 60 % 이상의 상동성을 갖는 아미노산 서열, 혹은,

(6) 서열 번호 93 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 93 에 기재된 아미노산 서열과 60 % 이상의 상동성을 갖는 아미노산 서열, 혹은,

(7) 서열 번호 109 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 109 에 기재된 아미노산 서열과 60 % 이상의 상동성을 갖는 아미노산 서열, 혹은,

(8) 서열 번호 125 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 125 에 기재된 아미노산 서열과 60 % 이상의 상동성을 갖는 아미노산 서열, 혹은,

(9) 서열 번호 141 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 141 에 기재된 아미노산 서열과 60 % 이상의 상동성을 갖는 아미노산 서열, 혹은,

(10) 서열 번호 157 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 157 에 기재된 아미노산 서열과 60 % 이상의 상동성을 갖는 아미노산 서열, 혹은,

(11) 서열 번호 173 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 173 에 기재된 아미노산 서열과 60 % 이상의 상동성을 갖는 아미노산 서열, 혹은,

(12) 서열 번호 299 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 299 에 기재된 아미노산 서열과 60 % 이상의 상동성을 갖는 아미노산 서열을 갖는, 항 gpNMB 항체 혹은 그 단편 또는 그들의 유도체.

청구항 10

제 8 항 또는 제 9 항에 있어서,

상기 중사슬 가변 영역이, 프레임워크 서열로서 인간 면역 글로불린의 어느 것의 클래스의 프레임워크 서열을 포함하는, 항 gpNMB 항체 혹은 그 단편 또는 그들의 유도체.

청구항 11

제 8 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

추가로 중사슬 정상 영역을 포함하고, 상기 중사슬 정상 영역이, 인간 면역 글로불린의 어느 것의 클래스의 중사슬 정상 영역의 아미노산 서열을 갖는, 항 gpNMB 항체 혹은 그 단편 또는 그들의 유도체.

청구항 12

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서,

적어도 경사슬 가변 영역을 포함하고, 상기 경사슬 가변 영역이,

(1) CDR-L1 로서, 서열 번호 7 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 7 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소 혹은 2 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 7 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상 혹은 83.3 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,

CDR-L2 로서, 서열 번호 9 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 9 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 9 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,

CDR-L3 으로서, 서열 번호 11 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 11 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 11 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상, 77.7 % 이상, 혹은 88.8 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 혹은,

(2) CDR-L1 로서, 서열 번호 23 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 23 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소 혹은 2 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 23 에 기재된 아미노산 서열과 60.0 % 이상 혹은 80.0 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,

CDR-L2 로서, 서열 번호 25 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 25 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 25 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,

CDR-L3 으로서, 서열 번호 27 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 27 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 27 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상, 77.7 % 이상, 혹은 88.8 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 혹은,

(3) CDR-L1 로서, 서열 번호 39 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 39 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소 혹은 2 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 39 에 기재된 아미노산 서열과 60.0 % 이상 혹은 80.0 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,

CDR-L2 로서, 서열 번호 41 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 41 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 41 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,

CDR-L3 으로서, 서열 번호 43 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 43 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 43 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상, 77.7 % 이상, 혹은 88.8 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 혹은,

(4) CDR-L1 로서, 서열 번호 55 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 55 에 기재된 아미노산 서열 중 어

는 1 개소 혹은 2 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 55 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상 혹은 83.3 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,

CDR-L2 로서, 서열 번호 57 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 57 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 57 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,

CDR-L3 으로서, 서열 번호 59 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 59 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 59 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상, 77.7 % 이상, 혹은 88.8 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 혹은,

(5) CDR-L1 로서, 서열 번호 71 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 71 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소 혹은 2 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 71 에 기재된 아미노산 서열과 60.0 % 이상 혹은 80.0 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,

CDR-L2 로서, 서열 번호 73 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 73 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 73 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,

CDR-L3 으로서, 서열 번호 75 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 75 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 혹은 4 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 75 에 기재된 아미노산 서열과 60.0 % 이상, 70.0 % 이상, 80.0 % 이상, 혹은 90.0 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 혹은,

(6) CDR-L1 로서, 서열 번호 87 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 87 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소 혹은 2 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 87 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상 혹은 83.3 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,

CDR-L2 로서, 서열 번호 89 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 89 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 89 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,

CDR-L3 으로서, 서열 번호 91 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 91 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 91 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상, 77.7 % 이상, 혹은 88.8 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 혹은,

(7) CDR-L1 로서, 서열 번호 103 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 103 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소 혹은 2 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 103 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상 혹은 83.3 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,

CDR-L2 로서, 서열 번호 105 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 105 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 105 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,

CDR-L3 으로서, 서열 번호 107 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 107 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 107 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상, 77.7 % 이상, 혹은 88.8 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 혹은,

(8) CDR-L1 로서, 서열 번호 119 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 119 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 혹은 4 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 119 에 기재된 아미노산 서열과 64.2 % 이상, 71.4 % 이상, 81.8 % 이상, 혹은 90.9 % 이상의 상

CDR-L2 로서, 서열 번호 295 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 295 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 295 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,

CDR-L3 으로서, 서열 번호 297 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 297 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 297 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상, 77.7 % 이상, 혹은 88.8 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 혹은,

(13) CDR-L1 로서, 서열 번호 23 에 기재된 아미노산 서열 중, 제 29 위치의 이소류신 및 제 31 위치의 티로신 이외의 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열,

CDR-L2 로서, 서열 번호 25 에 기재된 아미노산 서열 중, 제 50 위치의 트레오닌 이외의 어느 1 개소 혹은 2 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 및,

CDR-L3 으로서, 서열 번호 27 에 기재된 아미노산 서열에 기재된 아미노산 서열 중, 제 88 위치의 히스티딘, 제 89 위치의 글루타민, 제 90 위치의 트립토판, 제 92 위치의 세린, 및 제 93 위치의 티로신 이외의 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 혹은 4 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열을 갖는, 항 gpNMB 항체 혹은 그 단편 또는 그들의 유도체.

청구항 13

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서,

적어도 경사슬 가변 영역을 포함하고, 상기 경사슬 가변 영역이,

(1) 서열 번호 15 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 15 에 기재된 아미노산 서열과 60 % 이상의 상동성을 갖는 아미노산 서열, 혹은,

(2) 서열 번호 31 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 31 에 기재된 아미노산 서열과 60 % 이상의 상동성을 갖는 아미노산 서열, 혹은,

(3) 서열 번호 47 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 47 에 기재된 아미노산 서열과 60 % 이상의 상동성을 갖는 아미노산 서열, 혹은,

(4) 서열 번호 63 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 63 에 기재된 아미노산 서열과 60 % 이상의 상동성을 갖는 아미노산 서열, 혹은,

(5) 서열 번호 79 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 79 에 기재된 아미노산 서열과 60 % 이상의 상동성을 갖는 아미노산 서열, 혹은,

(6) 서열 번호 95 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 95 에 기재된 아미노산 서열과 60 % 이상의 상동성을 갖는 아미노산 서열, 혹은,

(7) 서열 번호 111 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 111 에 기재된 아미노산 서열과 60 % 이상의 상동성을 갖는 아미노산 서열, 혹은,

(8) 서열 번호 127 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 127 에 기재된 아미노산 서열과 60 % 이상의 상동성을 갖는 아미노산 서열, 혹은,

(9) 서열 번호 143 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 143 에 기재된 아미노산 서열과 60 % 이상의 상동성을 갖는 아미노산 서열, 혹은,

(10) 서열 번호 159 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 159 에 기재된 아미노산 서열과 60 % 이상의 상동성을 갖는 아미노산 서열, 혹은,

(11) 서열 번호 175 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 175 에 기재된 아미노산 서열과 60 % 이상의 상동성을 갖는 아미노산 서열, 혹은,

(12) 서열 번호 301 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 301 에 기재된 아미노산 서열과 60 % 이상의 상동성을 갖는 아미노산 서열을 갖는, 항 gpNMB 항체 혹은 그 단편 또는 그들의 유도체.

청구항 14

제 12 항 또는 제 13 항에 있어서,

상기 경사슬 가변 영역이, 프레임워크 서열로서 인간 면역 글로불린의 어느 것의 클래스의 프레임워크 서열을 포함하는, 항 gpNMB 항체 혹은 그 단편 또는 그들의 유도체.

청구항 15

제 12 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서,

추가로 경사슬 정상 영역을 포함하고, 상기 경사슬 정상 영역이, 인간 면역 글로불린의 어느 것의 클래스의 경사슬 정상 영역의 아미노산 서열을 갖는, 항 gpNMB 항체 혹은 그 단편 또는 그들의 유도체.

청구항 16

제 1 항 내지 제 15 항 중 어느 한 항에 있어서,

Fab, scFv, Diabody, Nanobody, VHH, 이중 특이성 항체, 혹은 다중 특이성 항체, 또는 그들의 유도체인, 항 gpNMB 항체 혹은 그 단편 또는 그들의 유도체.

청구항 17

gpNMB 의 PMEL-CAF 유사 도메인으로부터 PKD 도메인에 걸친 영역의 적어도 1 개소에 대한 결합에 대하여, 제 1 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 기재된 항 gpNMB 항체 혹은 그 단편 또는 그들의 유도체와 결합 결합하는, 항 gpNMB 항체 혹은 그 단편 또는 그들의 유도체.

청구항 18

제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 기재된 항 gpNMB 항체 혹은 그 단편 또는 그들의 유도체를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열로 이루어지는 핵산 분자.

청구항 19

제 18 항에 기재된 핵산 분자를 적어도 하나 포함하는 클로닝 벡터 또는 발현 벡터.

청구항 20

제 19 항에 기재된 벡터가 도입된 재조합 체세포.

청구항 21

제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 기재된 항 gpNMB 항체 혹은 그 단편 또는 그들의 유도체를 제조하기 위한 방법으로서, 제 20 항에 기재된 재조합 체세포를 배양하는 것을 포함하는 제조 방법.

청구항 22

제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 기재된 항 gpNMB 항체 혹은 그 단편 또는 그들의 유도체를 제조하기 위한 방법으로서, 서열 번호 209 의 아미노산 서열을 갖는 인간 gpNMB 의 D287 및/또는 H301 의 아미노산 잔기를 포함하는 영역, 및/또는, R214 및/또는 R215 의 아미노산 잔기를 포함하는 영역과 동일한 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 동물에게 투여하고, 당해 동물의 체내에서 산생된 항체 혹은 그 단편 또는 그들의 유도체를 채취하는 것을 포함하는 제조 방법.

청구항 23

제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 기재된 항 gpNMB 항체 혹은 그 단편 또는 그들의 유도체의 산생을 촉진시키는 활성을 갖는 백신으로서, 서열 번호 209 의 아미노산 서열을 갖는 인간 gpNMB 의 D287 및/또는 H301 의 아미노산 잔기를 포함하는 영역, 및/또는, R214 및/또는 R215 의 아미노산 잔기를 포함하는 영역과 동일한 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 포함하는 백신.

청구항 24

제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 기재된 항 gpNMB 항체 혹은 그 단편 또는 그들의 유도체, 제 18 항에 기재된 핵산 분자, 제 19 항에 기재된 벡터, 및 제 20 항에 기재된 재조합 체세포로 이루어지는 군에서 선택되는 1 또는 2 이상을 유효 성분으로서 포함하는, 의약 조성물.

청구항 25

제 24 항에 있어서,

대상의 기능 이상 마이크로글리아의 수를 저감시키기 위한, 및/또는, 대상의 아밀로이드 β 올리고머를 제거하기 위한, 및/또는, 대상의 시냅스수를 증가시키기 위한, 및/또는, 대상의 신경 변성 질환을 치료 또는 예방하기 위한, 의약 조성물.

청구항 26

기능 이상 마이크로글리아의 수를 감소시키는 활성을 갖는 약제를 유효 성분으로서 포함하는, 대상의 아밀로이드 β 올리고머를 제거하기 위한, 및/또는, 대상의 시냅스수를 증가시키기 위한, 및/또는, 대상의 신경 변성 질환을 치료 또는 예방하기 위한 의약 조성물.

청구항 27

제 25 항 또는 제 26 항에 있어서,

신경 변성 질환이 알츠하이머병인, 의약 조성물.

청구항 28

제 27 항에 있어서,

제 2 활성 성분을 추가로 포함하는, 의약 조성물.

청구항 29

제 28 항에 있어서,

제 2 활성 성분이, 항 Tau 항체, 항아밀로이드 β 항체, 항 CD33 항체, 항세마포린 4D 항체, 항 TNF α 항체, 항 소틸린 항체, 항갈락토오스 특이적 렉틴 (갈렉틴) 3 항체, 및 항 TREM2 (Triggering receptor expressed on myeloid cells 2) 항체에서 선택되는 1 종 또는 2 종 이상인, 의약 조성물.

청구항 30

제 28 항에 있어서,

제 2 활성 성분이, Tau, 아밀로이드 β, CD33, 세마포린 4D, TNF α, 소틸린, 갈락토오스 특이적 렉틴 (갈렉틴) 3, 및 TREM2 (Triggering receptor expressed on myeloid cells 2) 에서 선택되는 1 종 또는 2 종 이상의 단백질의 전체 길이 혹은 부분 길이의 폴리펩티드 또는 그것을 코딩하는 핵산을 포함하는 백신인, 의약 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은, 기능 이상 마이크로글리아수를 저감시키는 활성, 및/또는, 아밀로이드 β 올리고머를 제거하는 활성, 및/또는, 시냅스수를 회복시키는 활성, 및/또는, 인지 기능을 회복시키는 활성을 갖는 항 gpNMB 항체, 및, 이러한 활성을 갖는 성분을 포함하는 의약에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 1. 신경 변성 질환

[0003] 신경 변성 질환이란, 독성을 갖는 단백질 (구조 변화에 의한 다량체화나 응집체 형성 등을 일으켜, 세포내에서 분해할 수 없게 된 단백질) 이 신경 세포내에 축적됨으로써, 신경 세포의 신경 전달 기능이나 세포내 클리어런

스의 기능이 장애되고, 나아가서는 신경 세포사가 일어나 인지 기능 저하·기억 장애·정신 장애·운동 기능 저하 등을 나타내는 진행성의 신경 질환이다. 신경 변성 질환은 근본적인 치료약이 없고, 질환에 수반하는 증상을 완화시키는 약제가 사용되고 있다. 이러한 「신경 변성 질환」은, 그 대부분이 「중추 신경 변성 질환」이다.

[0004] 신경 변성 질환으로 분류되는 질환은, (1) 타우병증 (타우가 축적되어 신경 변성을 일으키는 질환) : 구체적으로는, 알츠하이머병, 전두측두엽 변성증 (FTLD-Tau), 전두측두형 인지증 (FTD), 원발성 가령 관련 타우병증 (PART), 만성 외상성뇌증 (CTE), 피크병, 대뇌 피질 기저핵 변성증 (CBD 또는 CBS), 진행성 핵상성 마비 (PSP), 구상 글리아성 타우병증 (GGT), 기은 파립성 인지증 (AGD) (기은성 파립병), 가령성 관련 타우 아스트로글리오 타우병증 (ARTAG), 가족성 영국 인지증 (FBD), 가족성 덴마크 인지증 (FDD), FTDP17, 인지증을 수반하는 다계통 타우병증 (MSTD), 신경원섬유 변화형 인지증, 석회 침착을 수반하는 미만성 신경원섬유 변화병 (DNIC), 구상 글리아 붕입체를 수반하는 백질 타우병증 (WMT-GGI) 등을 들 수 있다. (2) 타우병증 이외의 신경 변성 질환 : 구체적으로는, 파킨슨병 (α Syn 의 축적), 헌팅턴병 (변이형 헌팅턴의 축적), 척수 소뇌 변성증 (폴리글루타민산 단백질의 축적), 유전성 척수 소뇌 실조증 (폴리글루타민산 단백질의 축적), 구척수성 근위축증 (폴리글루타민산 단백질의 축적), 루이소체형 인지증 (α Syn 축적), 크로이츠펠트·야콥병 (이상 프리온 단백질 축적), 근위축성 측삭 경화증 (ALS) (SOD 나 TDP43 의 축적), 전두측두엽 변성증 (FTLD-TDP, FTLD-FUS : TDP43 이나 FUS 의 축적) 등을 들 수 있다.

[0005] 2. 알츠하이머병 (알츠하이머형 인지증)

[0006] 세계적인 고령화의 흐름 속에서, 인지증은 큰 문제로 인식되고 있다. 알츠하이머병 인터내셔널이 실시한 조사에 의하면, 세계 속의 인지증 환자의 수는, 2030년에는 약 7600 만명으로, 그 후 2050년에는 1 억 3900 만명으로 증가할 것으로 예측되고 있다.

[0007] 세계 보건 기구 (WHO) 에 의하면, 인지증의 약 60 ~ 70 % 가 알츠하이머병이라고 보고되어 있다 (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>). 알츠하이머병에는 두 가지 주요 병리가 보고되어 있다. 1 개는 노인반 (아밀로이드 침착) 이고, 또 하나가 신경원섬유 변화 (타우 축적) 이다.

[0008] 가족성의 알츠하이머병 환자가 아밀로이드의 산생 항진에 관련되는 유전자 변이를 갖기 때문에, 아밀로이드를 구성하는 성분인 아밀로이드 β ($A\beta$) 에 대한 항체나 백신의 연구가 진행되고 있다. 이미, 아밀로이드 침착을 제거하는 다양한 항 $A\beta$ 항체 (비특허문헌 1) 나 독성이 강하다고 여겨지는 $A\beta$ 올리고머를 타깃으로 하는 약제 (비특허문헌 2) 가 임상 개발되어, 2021년에 아두카누맙 (Aducanumab) (비특허문헌 3) 이 FDA 로부터 조건부의 승인을 받고 있다. 그러나, 아밀로이드를 대상으로 한 이들 의약의 효과는 한정적이고, 부작용 등의 리스크도 높은 것이 보도되어 있다.

[0009] 한편, 또 하나의 신경원섬유 변화의 구성 성분인 타우에 관해서도, 최근의 뇌내 화상 해석에 의해, 타우 축적과 임상 증상이나 병태 진행의 상관성이 확인되어, 창약 표적으로서 주목받고 있다. 현재, 다양한 에피토프에 대한 항타우 항체의 임상 시험이 진행중이다 (비특허문헌 4).

[0010] 또한 알츠하이머병 치료를 목적으로 하는 항체를 뇌내로 효율적으로 이행시키는 기술로는, 트랜스페린 수용체 등 혈액 뇌관문 (BBB) 에 발현하는 막단백질에 대한 항체나 친화성을 갖는 펩티드를 정상 영역에 부가 혹은 아미노산 변이 도입으로 결합성을 부여함으로써 효율적으로 BBB 를 통과할 수 있는 항체가 창제되어 있다 (비특허문헌 5).

[0011] 그러나 현재, 인지 기능의 저하 억제 또는 개선에 대한 유효한 약제는 아직 존재하지 않고, 유효한 알츠하이머병 치료약의 창제는, 세계적으로 매우 중요한 과제이다.

[0012] 3. 마이크로글리아

[0013] 마이크로글리아는, 아스트로사이트나 올리고덴드로사이트와 동일한 글리아 세포 중 하나이지만, 아스트로사이트나 올리고덴드로사이트 등과는 달리, 태생기 난황낭에서 발생하는 전구 세포를 기원으로 한다. 마이크로글리아는 뇌내의 매크로파지형 세포이며, 중추 신경의 면역 담당 세포로서 작용하여, 예를 들어 뇌내에 있어서의 아밀로이드 β 나 응집 타우 등의 독성 단백질을 제거하는 역할을 담당하고 있는 것으로 생각되고 있다. 또, 신경 장해시 등에 있어서 신경 수복 혹은 보호적으로 작용하는 것이 보고되어 있다. 또한, 시냅스 전정 등 신경 네트워크의 유지에도 중요한 역할을 담당하고 있는 것이 밝혀졌다. 한편으로 활성화된 마이크로글리아는 염증성 사이토카인 등을 방출하여 뇌내 염증을 유도한다. 최근의 유전자 해석 기술의 진보에 의해,

다양한 마이크로글리아 서브타입의 존재가 보고되고, 각각의 질환과의 관계가 향후의 연구 과제가 되고 있다.

[0014] 마이크로글리아와 알츠하이머 병리의 관련에 있어서는, 알츠하이머병 환자 뇌를 사용한 면역 조직 염색에 있어서, 변성 마이크로글리아가 타우 축적과 상관된다는 보고가 이루어져 있었다 (비특허문헌 6). 또한, 알츠하이머병에 있어서의 기능 부전 마이크로글리아의 서브타입을 면역 조직학적 수법 (single cell histology) 에 의해 동정한 보고도 있다 (비특허문헌 7). 그러나, 기능 부전 마이크로글리아가 어떻게 질환을 수식하고 있는지는 불분명하였다. 또, 기능 부전 마이크로글리아인 것의 판별은 일반적으로는 그 형태에 의해 이루어지고 있지만, 연구자에 따라서는 기능 부전 마이크로글리아 유사 마이크로글리아를 「변성 마이크로글리아」라든가 「노화 마이크로글리아」라고도 호칭하고 있으며 (비특허문헌 8), 그 의미하는 바는 반드시 정해져 있지 않다.

[0015] 또, 마이크로글리아가 활성화되었을 때에 발현이 상승하는 TSPO (translocator protein) 에 대한 리간드를 사용한 알츠하이머병 환자의 뇌의 화상 해석도 실시되고 있고, TSPO-PET (Positron Emission Tomography) 에 의해 검출된 시그널이 알츠하이머병 환자에서 높다는 보고 (비특허문헌 9) 나, 타우나 아밀로이드 병리와 상관된다는 보고 (비특허문헌 10) 도 있다. 그러나, 이들 TSPO-PET 리간드의 활성화 마이크로글리아에 대한 특이성 등에 관하여, 연구는 발전도상이며 (비특허문헌 11), 공통 견해가 얻어지는 상황에 이르지 않았다.

[0016] 최근, 알츠하이머병의 GWAS (Genome Wide Association Study) 해석 (비특허문헌 12) 에 있어서 질환 관련 유전자의 대부분이 마이크로글리아에 발현되고 있는 것이 해명되었다. 이 때문에, 마이크로글리아를 표적으로 한 알츠하이머병 치료약의 연구 개발이 진행되고 있다. 예를 들어, TREM2 의 기능이 상실되는 LOF (Loss of Function) 유전자 변이 (R47H) 를 갖는 인간은 알츠하이머병의 발증 리스크가 높아진다 (비특허문헌 13). 현재, 마이크로글리아 표적의 항체 의약품 후보로는, 마이크로글리아를 활성화시킴으로써 A β 나 타우 등의 독성 단백질의 클리어런스를 촉진시키는 것을 기대하여, 마이크로글리아를 활성화시키는 작용을 갖는 항 TREM2 아고니스트 항체 (비특허문헌 14) 및 항 CD33 저해 항체 (비특허문헌 15) 에 대한 임상 시험이 실시되고 있다 (NCT04592874, NCT03822208). 한편으로, 글리오시스의 억제라는 관점에서 활성화 마이크로글리아를 억제하는 항 Sema4D 항체 (비특허문헌 16) 도 임상 시험이 실시되고 있다 (NCT04381468).

[0017] 최근, 알츠하이머병 모델 마우스에 있어서의 마이크로글리아의 scRNAseq (single-cell RNA sequencing) 해석에 의해, 알츠하이머 병태에 관련하여 출현하는 마이크로글리아 서브타입이 존재하는 것이 분명해졌다. 이러한 마이크로글리아 서브타입으로는, DAM (Disease Associated Microglia, 비특허문헌 17), ARM (Activated Response Microglia, 비특허문헌 18), 및 MGnD (microglial neurodegenerative phenotype, 비특허문헌 19) 등이 보고되어 있다. 그러나, 이들 DAM 등의 질환 관련 마이크로글리아를 특이적으로 조절하는 방법이 존재하지 않는 점에서, 이들 질환 관련 마이크로글리아가 알츠하이머병을 어떻게 수식하고 있는지, 즉 어떻게 작용하고 있는지는 여전히 밝혀져 있지 않다. 또한, 밝혀진 질환 특이적 마이크로글리아 중, 어느 서브타입의 마이크로글리아가 병태를 억제하고, 어느 서브타입이 병태를 항진시키고 있는지도 불분명하다. 또, mRNA 발현 수준에서는, 세포가 변성 단백질을 축적하고 있는지의 여부의 정보를 직접 얻을 수 없기 때문에, 기능 부전 마이크로글리아가 어느 서브타입으로 분류될지, 혹은 어느 서브타입 중에 포함될지도 불분명하였다.

[0018] 4. gpNMB

[0019] gpNMB (Glycoprotein nonmetastatic melanoma protein B) (별명 : Osteoactivin, DC-HIL, 비특허문헌 20) 는, 1 회 막관통형의 당단백질이며, 인간에서는 12 개소의 당사슬 부가 부위를 갖는다. 통상은 세포내 소기관 (소포체, 리소좀, 골지체, 멜라노좀) 등에 발현되고 있다 (비특허문헌 21). 그러나, 과잉 발현하면 세포막 상에도 발현되는 것이 보고되어 있다 (비특허문헌 22). gpNMB 는, 암 세포에 있어서도 발현이 보고되어 있고 (비특허문헌 23), KLD (kringle-like domain) 가 세포 증식에 중요한 점이나, 세포내 ITIM 모티프가 시그널을 유도하는 것 등의 보고도 있다 (비특허문헌 24).

[0020] 또한, gpNMB 는, 패밀리 단백질의 PMEL (Premelanosome Protein) 의 CAF (Core Amyloid Fragment) 영역 (비특허문헌 25) 과 상동성을 갖는 영역 (이하, PMEL-CAF 유사 (PMEL Core Amyloid Fragment-like) 도메인이라고 부른다) 이나 PKD (Polycystic Kidney Disease homology) 도메인을 갖는다. PKD 도메인은, 3 개의 스트랜드로 이루어지는 β 시트와 4 개의 스트랜드로 이루어지는 β 시트가 절첩되도록 β 샌드위치 구조를 형성하고 있는 도메인이다. 다발성 낭포신의 원인 유전자인 폴리스틴 1 (polycystin-1) 이 갖는 특징적인 구조인 점에서, PKD 도메인으로 명명되었다 (비특허문헌 26).

[0021] gpNMB 는 파고솜이나 리소솜의 기능에 중요하고 (비특허문헌 27), gpNMB 결손 마우스에 있어서는, 리소솜의 기능이 저하되는 것이 보고되어 있다 (비특허문헌 28). 또 gpNMB 를 결손한 마우스에 있어서, 홍채의 이상이

나 녹내장 발증이 보고되어 있고 (비특허문헌 29), gpNMB 를 결손한 인간은 피부 아밀로이도시스가 되는 것이 보고되어 있다 (비특허문헌 30).

[0022] gpNMB 는 ADAM10 등의 막형 프로테아제로 절단되어 가용형 gpNMB 로서 유리되는 것이 알려져 있고 (비특허문헌 31), 가용형 gpNMB 는 신경 보호 (비특허문헌 32) 나 항염증 (비특허문헌 21) 및 세포 증식 (비특허문헌 33) 에 관여하는 것이 보고되어 있다. 또한 가용성 gpNMB (세포외 영역 gpNMB) 를 과잉 발현시킨 트랜스제닉 마우스에서 신경 기능이 향상된 것이 보고되고 (비특허문헌 34), 렌티바이러스 벡터를 사용하여 gpNMB 를 발현시킴으로써 오토퍼지를 항진시키면, 알츠하이머병 모델 마우스 (APP/PS1) 의 인지 기능이 상승하였다는 보고도 있다 (비특허문헌 35).

[0023] 한편, 마우스 gpNMB 의 일부의 아미노산 서열을 갖는 마우스 gpNMB 특이적 백신 펩티드의 투여에 의해, 노화된 혈관 내피 세포나 섬유아세포가 저감되고, 고지방식 부하 모델 마우스에 있어서의 인슐린 저항성 개선이나 동맥 경화 개선, 노화 촉진 마우스에 있어서의 생존 기간 연장 등이 보고되어 있다. 또, 그 때에 항체 의존성 세포 사멸 (ADCC : antibody dependent cellular cytotoxicity) 활성이 중요하다고 보고되어 있으며, 노화 세포 제거에 유효한 gpNMB 부분 펩티드 서열이 개시되어 있다 (특허문헌 1, 비특허문헌 36). 또, 동일하게 고지방식 부하 모델 마우스에 있어서 마우스 gpNMB 에 대한 폴리클로날 항체를 투여함으로써, 간장으로부터 산생되는 가용성 gpNMB 를 저해함으로써, 비만이나 인슐린 저항성이 개선되었다는 보고가 있다 (비특허문헌 37).

[0024] 항 gpNMB 항체로는, 항인간 gpNMB 특이적 인간 항체인 글렘바투무맘 (Glembatumumab) (특허문헌 2) 이 알려져 있다. 글렘바투무맘과 항암제의 콘주게이트인 글렘바투무맘·베도틴 (Glembatumumab Vedotin) 은, 암치료약 후보로서 제 2 상 시험까지 진행했지만, 개발 중지가 되었다. 또, 암 세포의 표면에 발현하는 gpNMB 에 결합하고, 면역 독소로 암을 치료하는 다른 항 gpNMB 항체도 개시되어 있다 (특허문헌 3). 나아가서는, 다른 항인간 gpNMB 특이적 항체의 취득에 관한 보고도 있고, 인간 유래 암 세포에 대한 진단이나 치료에 대한 응용이 기술되어 있다 (비특허문헌 38). 또, 활성화 래트 마이크로글리아 특이적인 항래트 gpNMB 특이적 항체도 보고되어 있다 (비특허문헌 39). 또, 항마우스 DC-HIL 특이적 항체가 세포내에 시그널을 넣는다는 보고도 있다 (비특허문헌 40).

[0025] 알츠하이머병 (AD) 에 있어서의 gpNMB 발현에 관해서는, 면역 조직 염색과 RNA 발현 해석 및 뇌척수액 중 농도의 보고가 있다. 면역 조직 염색에 관해서는, AD 환자 뇌에 있어서, gpNMB 발현 마이크로글리아의 ApoE 양성 A β 플라크에 대한 집적이 보고되었다 (비특허문헌 41).

[0026] RNA 발현에 관해서는, AppNL-G-F 마우스의 scRNAseq 해석에 있어서, 마이크로글리아의 서브타입 분류를 실시하여, ARM (Activated Response Microglia) 이, 조직 수복 유전자인 gpNMB 등을 산생하고 있다는 보고가 있어, TREM2 산생 항진, CD33 산생 저하가 확인되고 있다 (비특허문헌 18). 또, 알츠하이머병 모델 마우스 5XFAD 에 있어서, MGnD 에 있어서 gpNMB 의 발현이 상승한다는 보고도 있어, 신경 보호적으로 작용하는 역할이 있는 것은 아닌지 기재되어 있다 (비특허문헌 19). 한편, 알츠하이머병 모델 마우스의 scRNAseq 해석에 있어서 기능 부전 마이크로글리아에 gpNMB 가 발현되어 있다는 보고도 있다 (비특허문헌 42). 또한 알츠하이머병 환자 뇌의 샘플을 사용한 snRNAseq (single-nucleus RNA sequencing) 에 있어서, 독성 단백질 제거에 작용하는 것으로 생각되고 있는 탐식능을 갖는 활성화 마이크로글리아에 있어서, ApoE4, TREM2, ITGAX, gpNMB, FLT1, SPP1 등의 발현이 보고되어 있다 (비특허문헌 43). 1 형 마이크로글리아와 알츠하이머병의 관련성과, gpNMB 의 2 면적 기능의 가능성에 대한 보고도 이루어져 있다 (비특허문헌 44). 그러나, 비특허문헌 18 및 비특허문헌 43 에서 나타내고 있는 바와 같이, 많은 마이크로글리아 서브타입이 존재하는 것이 알려져 있다.

[0027] 또한, gpNMB 가 오토퍼지 기능에 관여하여, AD 모델 마우스 (APP-PS1) 의 A β 침착을 경감하고, 모리스 수미로 시험에 의해 인지 기능을 개선하는 것이 보고되어 있다 (비특허문헌 44).

[0028] 뇌척수액 중의 가용성 gpNMB 농도와 알츠하이머병의 관계에 관해서는, AD 에서 농도가 상승하고 있다는 보고 (비특허문헌 19) 가 있는 한편, 관련성이 없다고 하는 보고 (비특허문헌 45) 도 있다.

[0029] 5. 알츠하이머병 모델 마우스

[0030] 현재, 다양한 알츠하이머병 모델 마우스가 개발되어 연구에 사용되고 있다 (비특허문헌 46). 대표적인 모델 마우스의 하나로 5XFAD 마우스 (비특허문헌 47) 가 있다. 이것은, 아밀로이드 β 중에서도 가장 독성이 강하다고 여겨지는 A β 올리고머를 산생하고, 신경 세포내에도 A β 올리고머를 축적하는 모델 마우스이다. 또, APPosk 마우스 (비특허문헌 48) 는, 5XFAD 모델 마우스와 동일하게 신경 세포내에 A β 올리고머를 축적하는 모델 마우스이며, 지금까지 리판피신의 경비 투여에 의한 병리의 개선, 시냅스수의 회복, 및 인지 기능의 개선

이 보고되어 있다 (비특허문헌 49). 그러나, 세포내에 축적한 A β 올리고머 또는 A β 를 탐식 혹은 축적한 세포를, 항 A β 항체 등의 항체에 의해 클리어된 보고는 없다. 또한 신경 기능이나 신경 전달의 지표가 되는 신경 세포의 시냅스수의 회복을 나타낸 항체의 보고도 없었다.

- [0031] Tg2576 은, APP (Amyloid 전구체 단백질, 아이소폼 695) 유전자의 스웨덴 변이 (KM670/671NL) 체 유전자가 과잉 발현하는 Tg 마우스이고, 9 개월령 정도에서 아밀로이드 플라크 (알츠하이머병 환자 뇌에 있어서의 노인반) 를 나타내는 것이 보고되어 있는 AD 모델 마우스이며 (비특허문헌 50), 아밀로이드 병리의 연구에 범용되고 있다.
- [0032] Tau264 는 인간 타우를 발현하는 Tg 마우스이고, 단독으로는 Tau 병리를 나타내지 않지만, APPosk 마우스와의 교배에 의해, 인산화 타우의 축적이 유도되는 것이 보고되어 있고 (비특허문헌 51), 변이가 없는 야생형 Tau 의 인산화와 축적을 나타내는 점에서 인간의 알츠하이머병에 가까운 병리를 나타내는 모델 마우스라고 생각된다.
- [0033] 6. 신경 기능 평가
- [0034] 신경 기능 회복의 평가로서 in vivo 에서는, 일반적으로 공간 참조 기능이나 기억 등을 평가하는 모리스 수미로 시험이나 Y 미로, 신규 물질 탐색 등의 행동 시험이 실시된다.
- [0035] 또, in vitro 에서는, 면역 조직 염색에 의한 평가로서, 신경 세포의 지표가 되는 NeuN 염색에 의한 신경 세포 수의 해석, 시냅스수의 지표가 되는 시냅토파이신 염색에 의한 시냅스수의 해석이 일반적으로 실시된다.
- [0036] 많은 알츠하이머병 모델 마우스에서는, 신경 세포사에까지 이르지 않는 상태에서 평가를 실시하므로, 시냅토파이신 염색에 의한 시냅스수의 해석에 의한 신경 기능의 평가를 실시한다.
- [0037] In vitro 에 있어서의 시냅토파이신량과 in vivo 신경 기능은 상관 관계에 있는 것이 많은 논문으로 보고되어 있고 (비특허문헌 53, 비특허문헌 54, 비특허문헌 55), 시냅토파이신 염색 등에 의한 시냅토파이신 단백질의 정량화에 의해, 신경 기능 회복을 평가하는 것이 가능하다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0038] (특허문헌 0001) 국제 공개 제2021/020047호
- (특허문헌 0002) 일본 특허공보 제6334496호
- (특허문헌 0003) 국제 공개 제2007/053718호

비특허문헌

- [0039] (비특허문헌 0001) Avgerinos et al., Ageing Res. Rev., (2021), 68 : 101339
- (비특허문헌 0002) Tolar et al., Int. J. Mol. Sci. (2021), 22[12] : 6355
- (비특허문헌 0003) Jeremic et al., Ageing Res. Rev., (2021), 72 : 101496
- (비특허문헌 0004) Ji et al., Drugs, (2021), 81[10] : 1135-1152
- (비특허문헌 0005) Pardridge et al., Pharmaceuticals (2022), 15[3], Internet <<https://doi.org/10.3390/ph15010003>>
- (비특허문헌 0006) Streit et al., Acta Neuropathol., (2009), 118[4] : 475-85
- (비특허문헌 0007) Swanson et al., Acta Neuropathol. Commun., (2020), 8 : 170
- (비특허문헌 0008) Shahidehpour et al., Neurobiol. Aging., (2021), 99 : 19-27
- (비특허문헌 0009) Malpetti et al., Brain, (2020), 143 : 1588-1602
- (비특허문헌 0010) Dani et al., Brain, (2018), 141[9] : 2740-2754
- (비특허문헌 0011) Gouilly et al., Eur. J. Neurosci., (2022), doi : 10.1111/ejn.15613

- (비특허문헌 0012) Jansen et al., *Nat. Genet.*, (2019), 51[3] : 404-413
- (비특허문헌 0013) Wang et al., *Cell*, (2015), 160[6] : 1061-1071
- (비특허문헌 0014) Wang et al., *J. Exp. Med.*, (2020), .217[9] : e20200785
- (비특허문헌 0015) Griiciuc et al., *Curr. Opin. Neurol.*, (2021), 34[2] : 228-236
- (비특허문헌 0016) Mao et al., *Int. J. Mol. Sci.*, (2021), 22 : 9465
- (비특허문헌 0017) Keren-Shaul et al., *Cell*, (2017), 169 : 1276-1290
- (비특허문헌 0018) Frigerio et al., *Cell Rep.*, (2019), .27[4] : 1293-1306
- (비특허문헌 0019) Huettenrauch et al., *Acta Neuropathol. Commun.*, (2018), 6 : 108
- (비특허문헌 0020) Shikano et al., *J. Biol. Chem.*, (2001), 276[11] : 8125-8134
- (비특허문헌 0021) Ripoll et al., *J. Immunol.*, (2007), 178 : 6557-6566
- (비특허문헌 0022) Tse et al., *Clin. Cancer Res.*, (2006), 12[4] : 1373-1382
- (비특허문헌 0023) Maric et al., *OncoTargets Ther.*, (2013), 6 : 839-852
- (비특허문헌 0024) Xie et al., *Cancer Sci.*, (2019), 110[7] : 2237-2246
- (비특허문헌 0025) Hee et al., *Scientific Reports*, (2017), 7 : 44064
- (비특허문헌 0026) Bycroft et al., *EMBO J.*, (1999), 18[2] : 297-305
- (비특허문헌 0027) Li et al., *FASEB J.*, (2010), 24[12] : 4767-4781
- (비특허문헌 0028) Robinet et al., *Scientific Reports*, (2021), 11 : 10249
- (비특허문헌 0029) Anderson et al., *Nat. Genet.*, (2002), 30 : 81-85
- (비특허문헌 0030) Yang et al., *Am. J. Hum. Genet.*, (2018), 102[2] : 219-232
- (비특허문헌 0031) Rose et al., *PLoS One*, (2010), 5[8] : e12093
- (비특허문헌 0032) Nakano et al., *Neuroscience*, (2014), 277 : 123-131
- (비특허문헌 0033) Wang et al., *Cancer Sci.* (2021), 112 : 4187-4197
- (비특허문헌 0034) Murata et al., *J. Neurochem.*, (2015), 132 : 583-594
- (비특허문헌 0035) Zhu et al., *Neurosci. Lett.*, (2022), 767 : 136300
- (비특허문헌 0036) Suda et al., *Nat. Aging*, (2021), 1 : 1117-1126
- (비특허문헌 0037) Gong et al., *Nat. Metab.*, (2019), 1[5] : 570-583
- (비특허문헌 0038) FBRI LLC, "ALZFORUM : NETWORKING FOR A CURE", "RESEARCH MODELS", [online], (1996), [Searched in 2022], Internet <<https://www.alzforum.org/research-models/alzheimers-disease>>
- (비특허문헌 0039) Zhang et al., *Monoclon. Antibodies Immunodiagn. Immunother.*, (2013), .32[4] : 265-269
- (비특허문헌 0040) Kawahara et al., *Glia*, (2016), 64[11] : 1938-1961
- (비특허문헌 0041) Chung et al., *J. Immunol.*, (2019), 183[5] : 5190-5198
- (비특허문헌 0042) Satoh et al., *Intractable Rare Dis. Res.*, (2019), 8[2] : 120-128
- (비특허문헌 0043) Krasemann et al., *Immunity*, (2017), 47 : 566-581
- (비특허문헌 0044) Gerrits et al., *Acta Neuropathol.*, (2021), 141 : 681-696
- (비특허문헌 0045) Zhu et al., *Neuroscience Letters*, (2022), 767 : 136300

(비특허문헌 0046) 카와하라, 월간 「세포」, (2022), 54[2] : 110-114

(비특허문헌 0047) Aichholzer et al., Alzheimers Res. Ther., (2021), 13 : 94

(비특허문헌 0048) Oakley et al., J. Neurosci., (2006), 26[40] : 10129-10140

(비특허문헌 0049) Umeda et al., J. Neurosci. Res., (2011), 89 : 1031-1042

(비특허문헌 0050) Umeda et al., Front. Neurosci., (2021), 15 : 763476

(비특허문헌 0051) Hsiao et al., Science, (1996), 274[5284] : 99-102

(비특허문헌 0052) Umeda et al., Acta Neuropathol., (2014), 127 : 685-698

(비특허문헌 0053) Shi et al., Front. Pharmacol., (2021), 12 : 794458

(비특허문헌 0054) Umeda et al., Front. Neurosci., (2021), 15 : 763476

(비특허문헌 0055) Hafez et al., Neuroscience, (2012), 223 : 465-472

(비특허문헌 0056) EMBL-EBI, "AlphaFold Protein Structure Database", "Transmembrane glycoprotein NMB", [online], (2021), [Seached in 2022], Internet <<https://alphafold.ebi.ac.uk/entry/Q99P91>>

(비특허문헌 0057) Woollacott et al., J. Neuroinflammation, (2020), 17 : 234

(비특허문헌 0058) Kushwaha et al., Ann. Neurosci., (2018), 25 : 223-233

(비특허문헌 0059) Swanson et al., Acta Neuropathol. Commun., (2020), 8 : 170

(비특허문헌 0060) Quek et al., J. Neuroinflammation, (2022), 19 : 58

(비특허문헌 0061) Boi et al., Int. J. Mol. Sci., (2020), 21[22] : 8535

(비특허문헌 0062) Ishijima et al., Science Progress, (2021), 104[4] : 1-21

(비특허문헌 0063) Cai et al., Bioengineered, (2021), 12[2] : 11390-11398

(비특허문헌 0064) Paasila et al., Brain Pathology, (2019), 29 : 726-740

(비특허문헌 0065) Hajj et al., J. Neuroinflammation, (2019), 16 : 87

(비특허문헌 0066) Stratoulis et al., EMBO J., (2019), 38 : e101997

(비특허문헌 0067) Anderson et al., Pigment Cell Melanoma Res. (2013), 26[4] : 470-486

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0040] 신경 변성 질환의 증상 개선약은 있지만 치료약은 없다. 한편, 신경 변성 질환에 있어서, 특이적으로 출현하는 질환 관여 마이크로글리아의 존재가 scRNAseq 등에 의해 밝혀져 왔지만, 어느 것이 병태를 진행시키고 있는 마이크로글리아인지 불분명하였다. 또, 병태를 진행시키고 있는 기능 이상 마이크로글리아를 특정하여 특이적으로 제거하는 것이 신경 세포내의 독성 단백질의 제거나 신경 기능 회복 등의 치료 효과로 이어지는지의 여부도 불분명하였다.
- [0041] 그러한 가운데, 배경 기술로서 기재한 바와 같이, 기능 이상 마이크로글리아에서 발현하는 유전자 중 오토파고솜이나 리소솜의 기능에 관여하는 유전자의 하나로서 gpNMB 를 들 수 있지만, gpNMB 고발현 마이크로글리아가 병태를 진행시키는지 보호적으로 작용하는지, 병태에 관여하는지의 여부조차 불분명하였다.
- [0042] 또, 상기 서술한 바와 같이 알츠하이머병 모델 마우스에 있어서도 질환 관여 마이크로글리아의 존재가 몇 가지 보고되어 있었지만, 질환 관여 마이크로글리아를 특이적으로 조절하는 방법은 존재하지 않았기 때문에, 질환 관여 마이크로글리아가 어떻게 질환을 수식하고 있는지가 불분명하였다.
- [0043] 또한, 상기 서술한 바와 같이 질환 관여 마이크로글리아에서 발현하는 gpNMB 는 신경 보호적으로 작용한다는 보

고나 기능 이상 마이크로글리아에서 발현하는 등의 보고가 이루어져 있었지만, 지금까지 질환 모델 동물에게 투여하여 약효를 평가할 수 있는, 생체내의 생리적 조건하에서 높은 친화성으로 결합할 수 있는 항 gpNMB 모노클로날 항체의 보고에는 없었다. 더구나, 뇌내에서 작용할 수 있는 고친화성의 항 gpNMB 모노클로날 항체를 알츠하이머병 모델 마우스에게 투여하여, 효과를 해석한 보고는 없었다.

[0044] gpNMB 는, 당사슬이 풍부하는 당단백질이며, 인간에서는 12 개소의 당사슬 부가 부위가 존재한다. 그 때문에, 세포에 발현하는 gpNMB 를 인식할 수 있는 모노클로날 항체의 창생은 용이하지 않고, 전술한 바와 같이, 글렘바투무맙과 항암제와의 콘주게이트인 글렘바투무맙·베도틴에 대하여, gpNMB 고발현의 암종 (멜라노마나 유방암 등) 에 관한 임상 시험이 실시되었을 뿐이다. 글렘바투무맙은 인간 gpNMB 특이적인 항체이기 때문에, 질환 모델 마우스나 질환 모델 래트에 있어서의 내인성의 gpNMB 에 대한 효과를 평가할 수는 없었다.

[0045] 한편, 항마우스 gpNMB 폴리클로날 항체에 의한 간장 발현 가용성 gpNMB 의 저해에 의한 고지방식 부하 모델 마우스의 비만이나 인슐린 저항성 개선 (비특허문헌 38) 이나 마우스 gpNMB 특이적 백신 펩티드에 의한 노화 세포 제거에 의한 고지방식 부하 모델 마우스의 동맥 경화·인슐린 저항성 개선 및 노화 촉진 모델 마우스의 생존 기간 연장이 보고되어 있었다 (특허문헌 35, 비특허문헌 36).

[0046] 한편, 알츠하이머병의 치료약을 창생하는 것을 목적으로 한 마우스·인간 교차 반응성을 갖는 항 gpNMB 항체의 창제는, gpNMB 가 매우 많은 당사슬을 부가하고 있는 것과 마우스·인간 상동성이 70 % 정도로 상동성도 낮고, 복잡한 입체 구조를 갖고 있는 (비특허문헌 56) 점에서, 생체내의 입체 구조를 인식하는 항체의 취득은 매우 난이도가 높고, 상기 서술한 바와 같이 지금까지 보고가 없다. 또한 당사슬의 수식은 발현하는 세포나 조직에 따라 상이한 점에서, 마이크로글리아에서 발현하고 있는 gpNMB 에 대하여 특이적으로 작용하는 항체 취득은 매우 곤란한 것이 상정되고, 더구나, 세포막 상에 발현하고 있는 gpNMB 에 결합하여, 마우스·인간 교차 반응성을 갖는 항 gpNMB 항체의 창제는, 매우 곤란하다고 생각되고 있었다.

[0047] 본 발명은 상기 과제를 감안하여 이루어진 것으로, 기능 이상 마이크로글리아를 특이적으로 조절하는 수단을 제공함과 함께, 이러한 수단을 사용한 새로운 작용 기전에 기초하는 의약을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0048] 본 발명자들은, 알츠하이머병 모델 마우스나 파킨슨병 모델 마우스에 있어서, A β , 타우, 또는 α 시누클레인을 세포내에 축적, 혹은 이들을 탐식한 마이크로글리아가 존재하는 것을 알아내었다.

[0049] 또, 라미파이드 구조에 기초하여 변성 (기능 이상) 의 레벨을 스코어화하는 방법이 보고되어 있었던 바 (비특허문헌 57), 이들 마이크로글리아는, 형태에 있어서 라미파이드 구조가 저감되어 있어, 변성한 것으로 평가하고 있었다. 이 외에, 노화 세포에 관찰되는 Lipofuscin 의 축적도 관찰되고 있었다. 이러한 점에서, 이들 마이크로글리아는 응집 단백질을 분해할 수 없는 기능 이상 마이크로글리아 혹은 응집 단백질을 비정상적으로 탐식하는 기능 항진 마이크로글리아라고 생각되었다. 이들 응집 단백질을 축적 혹은 탐식한 기능 이상 마이크로글리아는, 신경 보호적 작용을 잃어, 신경 변성 병태를 유도한다는 생각도 제시되어 있다 (비특허문헌 58, 비특허문헌 59).

[0050] 또한 본 발명자들은, 이러한 기능 이상 마이크로글리아의 대부분이, gpNMB 양성인 것, 즉 항 gpNMB 항체와 항 Iba1 항체에 의한 면역 조직 염색으로 이중 염색되는 세포인 것을 발견하였다. 일례로서, APPosk 마우스의 뇌내의 면역 조직학적 해석에 있어서, 세포내에 A β 를 축적한 gpNMB 양성 세포가, 항 gpNMB 항체와 항 Iba1 항체 양성의 세포 즉 gpNMB 고발현 마이크로글리아인 것을 발견하였다. 또한, 본 명세서에 있어서 「기능 이상 마이크로글리아」란, 항 gpNMB 항체 및 항 Iba1 항체에 의한 면역 조직 염색으로 이중 염색되는 세포를 의미한다.

[0051] 여기서, 「기능 이상 마이크로글리아」가 의미하는 바에 대해서는, 전술한 바와 같이 연구자간에 반드시 일치하지는 않지만, 본 명세서에 있어서의 「기능 이상 마이크로글리아」란, 다음에 열거하는 특징 중 적어도 하나를 갖는 마이크로글리아를 말한다.

[0052] 1) 그 탐식 기능 및/또는 독성 단백질 분해 기능이 저하 혹은 비정상적으로 항진하고 있다.

[0053] 2) (예를 들어 뇌내 염증 등의) 병태를 진행시키는 염증성 사이토카인을 방출하고 있다.

[0054] 3) 정상 마이크로글리아와 비교하여 라미파이드 구조가 감소하고 있다.

[0055] 이 중 1) 에 대해서는, 탐식의 대상이 되는 예를 들어 A β , 타우, α 시누클레인, Lipofuscin, L-Ferritin,

TDP43, SOD, 폴리글루타민산 단백질 등의 질환에 따라 상이한 다양한 응집 단백질이 알려져 있고, 그 축적 혹은 탐식이 마이크로글리아 내에 관찰되는 것으로부터 확인할 수 있다 (비특허문헌 60, 비특허문헌 61). 구체적으로는, 마이크로글리아의 마커인 Iba1 에 의한 염색과 동시에, 응집 단백질에 대한 항체 (예를 들어 항 Aβ 항체나 항타우 항체 등) 에서의 검출, 혹은 자가 형광 (Lipofuscin) 의 검출에 의해 동정 가능하다. 또, 2) 에 대해서는 당해 사이토카인의 검출 (비특허문헌 62, 비특허문헌 63) 에 의해 확인할 수 있고, 3) 에 대해서는 면역 조직 염색 (비특허문헌 64) 이나 전자 현미경 (Electron Microscopy) (비특허문헌 65) 에 의한 형태 관찰에 의해 확인할 수 있다 (비특허문헌 66).

[0056] 한편, 본 명세서에 있어서의 「정상 마이크로글리아」란, 상기한 기능 이상 마이크로글리아의 특징이 모두 없고, 생체내의 항상성 유지에 작용하고 있는 마이크로글리아를 말한다.

[0057] 본 발명자들은, 상기 상황을 감안하여 예의 검토를 거듭한 결과, gpNMB 의 PMEL-CAF 유사 도메인으로부터 PKD 도메인에 걸친 영역의 적어도 1 개소에 특이적으로 결합하는 항 gpNMB 항체의 취득에 성공하고, 이러한 항체가, 기능 이상 마이크로글리아의 수의 감소, 아밀로이드 β 올리고머의 제거, 시냅스수의 증가, 및/또는, 인지 기능의 회복 등의 예상외의 활성을 갖는 것을 통하여, 알츠하이머병의 치료 또는 예방 등의 각종 용도에 이용할 수 있는 것을 알아내었다. 나아가서는 당해 항체와 같이, 기능 이상 마이크로글리아의 수를 감소시키는 임의의 수단을 사용함으로써, 아밀로이드 β 올리고머의 제거, 시냅스수의 증가, 및/또는, 인지 기능의 회복 등의 효과를 얻는 것이 가능해지고, 각종 신경 변성 질환의 치료 또는 예방이라는 예상외의 효과가 달성될 가능성도 알아내어, 본 발명을 완성시켰다.

[0058] 즉, 본 발명은 이하에 관한 것이다.

[0059] [항 1] 인간 gpNMB (glycoprotein nonmetastatic melanoma protein B) 의 PMEL-CAF 유사 (PMEL Core Amyloid Fragment-like) 도메인으로부터 PKD 도메인에 걸친 영역의 적어도 1 개소에 특이적으로 결합하는, 항 gpNMB 항체 혹은 그 단편 또는 그들의 유도체.

[0060] [항 2] 서열 번호 209 의 아미노산 서열을 갖는 인간 gpNMB 의 D287 및/또는 H301 의 아미노산 잔기를 포함하는 영역에 특이적으로 결합하는, 항 1 에 기재된 항 gpNMB 항체 혹은 그 단편 또는 그들의 유도체.

[0061] [항 3] 서열 번호 209 의 아미노산 서열을 갖는 인간 gpNMB 의 R214 및/또는 R215 의 아미노산 잔기를 포함하는 영역에 특이적으로 결합하는, 항 1 또는 2 에 기재된 항 gpNMB 항체 혹은 그 단편 또는 그들의 유도체.

[0062] [항 4] 서열 번호 209 의 아미노산 서열을 갖는 인간 gpNMB 의 K257 및/또는 D258 의 아미노산 잔기를 포함하는 영역, H268 및/또는 D269 의 아미노산 잔기를 포함하는 영역, K282 의 아미노산 잔기를 포함하는 영역, K316 의 아미노산 잔기를 포함하는 영역, 그리고, H216 및/또는 R218 의 아미노산 잔기를 포함하는 영역 중, 1 또는 2 이상의 영역에도 특이적으로 결합하는, 항 2 또는 3 에 기재된 항 gpNMB 항체 혹은 그 단편 또는 그들의 유도체.

[0063] [항 5] 상기 항 gpNMB 항체가, 마우스 gpNMB 의 PMEL-CAF 유사 도메인으로부터 PKD 도메인에 걸친 영역의 적어도 1 개소에 특이적으로 결합하는, 항 1 ~ 4 중 어느 한 항에 기재된 항 gpNMB 항체 혹은 그 단편 또는 그들의 유도체.

[0064] [항 6] 기능 이상 마이크로글리아의 수를 감소시키는 활성, 아밀로이드 β 올리고머를 제거하는 활성, 시냅스수를 증가시키는 활성, 및, 인지 기능을 회복시키는 활성에서 선택되는 1 또는 2 이상의 활성을 갖는, 항 1 ~ 5 중 어느 한 항에 기재된 항 gpNMB 항체 혹은 그 단편 또는 그들의 유도체.

[0065] [항 7] 모노클로날 항체 혹은 그 단편 또는 그들의 유도체인, 항 1 ~ 6 중 어느 한 항에 기재된 항 gpNMB 항체 혹은 그 단편 또는 그들의 유도체.

[0066] [항 8] 적어도 중사슬 가변 영역을 포함하고, 상기 중사슬 가변 영역이,

[0067] (1) CDR-H1 로서, 서열 번호 1 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 1 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 1 에 기재된 아미노산 서열과 62.5 % 이상, 75.0 % 이상, 혹은 87.5 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,

[0068] CDR-H2 로서, 서열 번호 3 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 3 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 3 에 기

재된 아미노산 서열과 62.5 % 이상, 75.0 % 이상, 혹은 87.5 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,

- [0069] CDR-H3 으로서, 서열 번호 5 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 5 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 혹은 4 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 5 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상, 75.0 % 이상, 83.3 % 이상, 혹은 91.6 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 혹은,
- [0070] (2) CDR-H1 로서, 서열 번호 17 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 17 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 17 에 기재된 아미노산 서열과 62.5 % 이상, 75.0 % 이상, 혹은 87.5 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,
- [0071] CDR-H2 로서, 서열 번호 19 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 19 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 19 에 기재된 아미노산 서열과 62.5 % 이상, 75.0 % 이상, 혹은 87.5 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,
- [0072] CDR-H3 으로서, 서열 번호 21 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 21 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 4 개소, 5 개소, 혹은 6 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 21 에 기재된 아미노산 서열과 60.0 % 이상, 66.6 % 이상, 73.3 % 이상, 80.0 % 이상, 86.6 % 이상, 혹은 93.3 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 혹은,
- [0073] (3) CDR-H1 로서, 서열 번호 33 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 33 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 33 에 기재된 아미노산 서열과 62.5 % 이상, 75.0 % 이상, 혹은 87.5 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,
- [0074] CDR-H2 로서, 서열 번호 35 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 35 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 35 에 기재된 아미노산 서열과 62.5 % 이상, 75.0 % 이상, 혹은 87.5 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,
- [0075] CDR-H3 으로서, 서열 번호 37 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 37 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 4 개소, 5 개소, 혹은 6 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 37 에 기재된 아미노산 서열과 60.0 % 이상, 66.6 % 이상, 73.3 % 이상, 80.0 % 이상, 86.6 % 이상, 혹은 93.3 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 혹은,
- [0076] (4) CDR-H1 로서, 서열 번호 49 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 49 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 49 에 기재된 아미노산 서열과 62.5 % 이상, 75.0 % 이상, 혹은 87.5 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,
- [0077] CDR-H2 로서, 서열 번호 51 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 51 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 51 에 기재된 아미노산 서열과 62.5 % 이상, 75.0 % 이상, 혹은 87.5 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,
- [0078] CDR-H3 으로서, 서열 번호 53 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 53 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 4 개소, 5 개소, 혹은 6 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 53 에 기재된 아미노산 서열과 62.5 % 이상, 68.7 % 이상, 75.0 % 이상, 81.2 % 이상, 87.5 % 이상, 혹은 93.7 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 혹은,
- [0079] (5) CDR-H1 로서, 서열 번호 65 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 65 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 65 에 기재된 아미노산 서열과 62.5 % 이상, 75.0 % 이상, 혹은 87.5 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,

- [0080] CDR-H2 로서, 서열 번호 67 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 67 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 67 에 기재된 아미노산 서열과 62.5 % 이상, 75.0 % 이상, 혹은 87.5 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,
- [0081] CDR-H3 으로서, 서열 번호 69 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 69 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 4 개소, 혹은 5 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 69 에 기재된 아미노산 서열과 64.2 % 이상, 71.4 % 이상, 78.5 % 이상, 85.7 % 이상, 혹은 92.8 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 혹은,
- [0082] (6) CDR-H1 로서, 서열 번호 81 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 81 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 혹은 4 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 81 에 기재된 아미노산 서열과 60.0 % 이상, 70.0 % 이상, 80.0 % 이상, 혹은 90.0 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,
- [0083] CDR-H2 로서, 서열 번호 83 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 83 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소 혹은 2 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 83 에 기재된 아미노산 서열과 71.4 % 이상 혹은 85.7 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,
- [0084] CDR-H3 으로서, 서열 번호 85 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 85 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 혹은 4 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 85 에 기재된 아미노산 서열과 64.2 % 이상, 71.4 % 이상, 81.8 % 이상, 혹은 90.9 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 혹은,
- [0085] (7) CDR-H1 로서, 서열 번호 97 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 97 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 97 에 기재된 아미노산 서열과 62.5 % 이상, 75.0 % 이상, 혹은 87.5 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,
- [0086] CDR-H2 로서, 서열 번호 99 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 99 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 99 에 기재된 아미노산 서열과 62.5 % 이상, 75.0 % 이상, 혹은 87.5 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,
- [0087] CDR-H3 으로서, 서열 번호 101 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 101 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소 혹은 2 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 101 에 기재된 아미노산 서열과 60.0 % 이상 혹은 80.0 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 혹은,
- [0088] (8) CDR-H1 로서, 서열 번호 113 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 113 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 혹은 4 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 113 에 기재된 아미노산 서열과 60.0 % 이상, 70.0 % 이상, 80.0 % 이상, 혹은 90.0 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,
- [0089] CDR-H2 로서, 서열 번호 115 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 115 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소 혹은 2 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 115 에 기재된 아미노산 서열과 71.4 % 이상 혹은 85.7 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,
- [0090] CDR-H3 으로서, 서열 번호 117 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 117 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 4 개소, 5 개소, 혹은 6 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 117 에 기재된 아미노산 서열과 60.0 % 이상, 66.6 % 이상, 73.3 % 이상, 80.0 % 이상, 86.6 % 이상, 혹은 93.3 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 혹은,
- [0091] (9) CDR-H1 로서, 서열 번호 129 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 129 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 혹은 4 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 129 에 기재된 아미노산 서열과 60.0 % 이상, 70.0 % 이상, 80.0 % 이상, 혹은 90.0 % 이상의 상

동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,

- [0092] CDR-H2 로서, 서열 번호 131 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 131 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소 혹은 2 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 131 에 기재된 아미노산 서열과 71.4 % 이상 혹은 85.7 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,
- [0093] CDR-H3 으로서, 서열 번호 133 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 133 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 4 개소, 5 개소, 혹은 6 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 133 에 기재된 아미노산 서열과 60.0 % 이상, 66.6 % 이상, 73.3 % 이상, 80.0 % 이상, 86.6 % 이상, 혹은 93.3 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 혹은,
- [0094] (10) CDR-H1 로서, 서열 번호 145 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 145 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 145 에 기재된 아미노산 서열과 62.5 % 이상, 75.0 % 이상, 혹은 87.5 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,
- [0095] CDR-H2 로서, 서열 번호 147 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 147 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 147 에 기재된 아미노산 서열과 62.5 % 이상, 75.0 % 이상, 혹은 87.5 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,
- [0096] CDR-H3 으로서, 서열 번호 149 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 149 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 4 개소, 5 개소, 혹은 6 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 149 에 기재된 아미노산 서열과 60.0 % 이상, 66.6 % 이상, 73.3 % 이상, 80.0 % 이상, 86.6 % 이상, 혹은 93.3 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,
- [0097] (11) CDR-H1 로서, 서열 번호 161 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 161 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 혹은 4 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 161 에 기재된 아미노산 서열과 60.0 % 이상, 70.0 % 이상, 80.0 % 이상, 혹은 90.0 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,
- [0098] CDR-H2 로서, 서열 번호 163 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 163 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소 혹은 2 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 163 에 기재된 아미노산 서열과 71.4 % 이상 혹은 85.7 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,
- [0099] CDR-H3 으로서, 서열 번호 165 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 165 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 4 개소, 5 개소, 혹은 6 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 165 에 기재된 아미노산 서열과 60.0 % 이상, 66.6 % 이상, 73.3 % 이상, 80.0 % 이상, 86.6 % 이상, 혹은 93.3 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,
- [0100] (12) CDR-H1 로서, 서열 번호 287 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 287 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 287 에 기재된 아미노산 서열과 62.5 % 이상, 75.0 % 이상, 혹은 87.5 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,
- [0101] CDR-H2 로서, 서열 번호 289 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 289 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소 혹은 2 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 289 에 기재된 아미노산 서열과 71.4 % 이상 혹은 85.7 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,
- [0102] CDR-H3 으로서, 서열 번호 291 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 291 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소 혹은 2 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 291 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상, 혹은 83.3 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 혹은,
- [0103] (13) CDR-H1 로서, 서열 번호 17 에 기재된 아미노산 서열 중, 제 32 위치의 아스파라긴 및 제 33 위치의 트립

토관 이외의 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 4 개소, 5 개소, 혹은 6 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열,

- [0104] CDR-H2 로서, 서열 번호 19 에 기재된 아미노산 서열 중, 제 55 위치의 아스파르트산, 제 57 위치의 페닐알라닌, 및 제 58 위치의 트레오닌 이외의 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 4 개소, 혹은 5 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 및,
- [0105] CDR-H3 으로서, 서열 번호 21 에 기재된 아미노산 서열에 기재된 아미노산 서열 중, 제 98 위치의 아르기닌, 제 100 위치의 글리신, 및 제 109 위치의 글리신 이외의 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 4 개소, 5 개소, 6 개소, 7 개소, 8 개소, 9 개소, 10 개소, 11 개소, 혹은 12 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열을 갖는, 항 1 ~ 7 중 어느 한 항에 기재된 항 gpNMB 항체 혹은 그 단편 또는 그들의 유도체.
- [0106] [항 9] 적어도 중사슬 가변 영역을 포함하고, 상기 중사슬 가변 영역이,
- [0107] (1) 서열 번호 13 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 13 에 기재된 아미노산 서열과 60 % 이상의 상동성을 갖는 아미노산 서열, 혹은,
- [0108] (2) 서열 번호 29 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 29 에 기재된 아미노산 서열과 60 % 이상의 상동성을 갖는 아미노산 서열, 혹은,
- [0109] (3) 서열 번호 45 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 45 에 기재된 아미노산 서열과 60 % 이상의 상동성을 갖는 아미노산 서열, 혹은,
- [0110] (4) 서열 번호 61 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 61 에 기재된 아미노산 서열과 60 % 이상의 상동성을 갖는 아미노산 서열, 혹은,
- [0111] (5) 서열 번호 77 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 77 에 기재된 아미노산 서열과 60 % 이상의 상동성을 갖는 아미노산 서열, 혹은,
- [0112] (6) 서열 번호 93 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 93 에 기재된 아미노산 서열과 60 % 이상의 상동성을 갖는 아미노산 서열, 혹은,
- [0113] (7) 서열 번호 109 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 109 에 기재된 아미노산 서열과 60 % 이상의 상동성을 갖는 아미노산 서열, 혹은,
- [0114] (8) 서열 번호 125 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 125 에 기재된 아미노산 서열과 60 % 이상의 상동성을 갖는 아미노산 서열, 혹은,
- [0115] (9) 서열 번호 141 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 141 에 기재된 아미노산 서열과 60 % 이상의 상동성을 갖는 아미노산 서열, 혹은,
- [0116] (10) 서열 번호 157 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 157 에 기재된 아미노산 서열과 60 % 이상의 상동성을 갖는 아미노산 서열, 혹은,
- [0117] (11) 서열 번호 173 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 173 에 기재된 아미노산 서열과 60 % 이상의 상동성을 갖는 아미노산 서열, 혹은,
- [0118] (12) 서열 번호 299 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 299 에 기재된 아미노산 서열과 60 % 이상의 상동성을 갖는 아미노산 서열을 갖는, 항 1 ~ 7 중 어느 한 항에 기재된 항 gpNMB 항체 혹은 그 단편 또는 그들의 유도체.
- [0119] [항 10] 상기 중사슬 가변 영역이, 프레임워크 서열로서, 인간 면역 글로불린의 어느 것의 클래스의 프레임워크 서열을 포함하는, 항 8 또는 9 에 기재된 항 gpNMB 항체 혹은 그 단편 또는 그들의 유도체.
- [0120] [항 11] 추가로 중사슬 정상 영역을 포함하고, 상기 중사슬 정상 영역이, 인간 면역 글로불린의 어느 것의 클래스의 중사슬 정상 영역의 아미노산 서열을 갖는, 항 8 ~ 10 중 어느 한 항에 기재된 항 gpNMB 항체 혹은 그 단편 또는 그들의 유도체.
- [0121] [항 12] 적어도 경사슬 가변 영역을 포함하고, 상기 경사슬 가변 영역이,
- [0122] (1) CDR-L1 로서, 서열 번호 7 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 7 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소 혹은 2 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 7 에 기재된

아미노산 서열과 66.6 % 이상 혹은 83.3 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,

- [0123] CDR-L2 로서, 서열 번호 9 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 9 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 9 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,
- [0124] CDR-L3 으로서, 서열 번호 11 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 11 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 11 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상, 77.7 % 이상, 혹은 88.8 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 혹은,
- [0125] (2) CDR-L1 로서, 서열 번호 23 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 23 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소 혹은 2 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 23 에 기재된 아미노산 서열과 60.0 % 이상 혹은 80.0 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,
- [0126] CDR-L2 로서, 서열 번호 25 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 25 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 25 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,
- [0127] CDR-L3 으로서, 서열 번호 27 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 27 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 27 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상, 77.7 % 이상, 혹은 88.8 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 혹은,
- [0128] (3) CDR-L1 로서, 서열 번호 39 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 39 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소 혹은 2 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 39 에 기재된 아미노산 서열과 60.0 % 이상 혹은 80.0 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,
- [0129] CDR-L2 로서, 서열 번호 41 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 41 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 41 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,
- [0130] CDR-L3 으로서, 서열 번호 43 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 43 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 43 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상, 77.7 % 이상, 혹은 88.8 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 혹은,
- [0131] (4) CDR-L1 로서, 서열 번호 55 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 55 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소 혹은 2 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 55 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상 혹은 83.3 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,
- [0132] CDR-L2 로서, 서열 번호 57 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 57 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 57 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,
- [0133] CDR-L3 으로서, 서열 번호 59 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 59 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 59 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상, 77.7 % 이상, 혹은 88.8 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 혹은,
- [0134] (5) CDR-L1 로서, 서열 번호 71 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 71 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소 혹은 2 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 71 에 기재된 아미노산 서열과 60.0 % 이상 혹은 80.0 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,

- [0135] CDR-L2 로서, 서열 번호 73 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 73 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 73 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,
- [0136] CDR-L3 으로서, 서열 번호 75 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 75 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 혹은 4 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 75 에 기재된 아미노산 서열과 60.0 % 이상, 70.0 % 이상, 80.0 % 이상, 혹은 90.0 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 혹은,
- [0137] (6) CDR-L1 로서, 서열 번호 87 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 87 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소 혹은 2 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 87 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상 혹은 83.3 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,
- [0138] CDR-L2 로서, 서열 번호 89 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 89 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 89 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,
- [0139] CDR-L3 으로서, 서열 번호 91 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 91 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 91 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상, 77.7 % 이상, 혹은 88.8 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 혹은,
- [0140] (7) CDR-L1 로서, 서열 번호 103 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 103 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소 혹은 2 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 103 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상 혹은 83.3 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,
- [0141] CDR-L2 로서, 서열 번호 105 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 105 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 105 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,
- [0142] CDR-L3 으로서, 서열 번호 107 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 107 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 107 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상, 77.7 % 이상, 혹은 88.8 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 혹은,
- [0143] (8) CDR-L1 로서, 서열 번호 119 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 119 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 혹은 4 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 119 에 기재된 아미노산 서열과 64.2 % 이상, 71.4 % 이상, 81.8 % 이상, 혹은 90.9 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,
- [0144] CDR-L2 로서, 서열 번호 121 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 121 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 121 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,
- [0145] CDR-L3 으로서, 서열 번호 123 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 123 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 123 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상, 77.7 % 이상, 혹은 88.8 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 혹은,
- [0146] (9) CDR-L1 로서, 서열 번호 135 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 135 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 혹은 4 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 135 에 기재된 아미노산 서열과 64.2 % 이상, 71.4 % 이상, 81.8 % 이상, 혹은 90.9 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,
- [0147] CDR-L2 로서, 서열 번호 137 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 137 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 137 에 기재된 아미노산

서열과 66.6 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,

- [0148] CDR-L3 으로서, 서열 번호 139 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 139 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 139 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상, 77.7 % 이상, 혹은 88.8 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 혹은,
- [0149] (10) CDR-L1 로서, 서열 번호 151 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 151 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 혹은 4 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 151 에 기재된 아미노산 서열과 60.0 % 이상, 70.0 % 이상, 80.0 % 이상, 혹은 90.0 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,
- [0150] CDR-L2 로서, 서열 번호 153 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 153 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 153 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,
- [0151] CDR-L3 으로서, 서열 번호 155 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 155 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 155 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상, 77.7 % 이상, 혹은 88.8 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,
- [0152] (11) CDR-L1 로서, 서열 번호 167 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 167 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 혹은 4 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 167 에 기재된 아미노산 서열과 64.2 % 이상, 71.4 % 이상, 81.8 % 이상, 혹은 90.9 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,
- [0153] CDR-L2 로서, 서열 번호 169 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 169 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 169 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,
- [0154] CDR-L3 으로서, 서열 번호 171 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 171 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 171 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상, 77.7 % 이상, 혹은 88.8 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,
- [0155] (12) CDR-L1 로서, 서열 번호 293 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 293 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 혹은 4 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 293 에 기재된 아미노산 서열과 64.2 % 이상, 71.4 % 이상, 81.8 % 이상, 혹은 90.9 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,
- [0156] CDR-L2 로서, 서열 번호 295 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 295 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 295 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,
- [0157] CDR-L3 으로서, 서열 번호 297 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 297 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 297 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상, 77.7 % 이상, 혹은 88.8 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 혹은,
- [0158] (13) CDR-L1 로서, 서열 번호 23 에 기재된 아미노산 서열 중, 제 29 위치의 이소류신 및 제 31 위치의 티로신 이외의 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열,
- [0159] CDR-L2 로서, 서열 번호 25 에 기재된 아미노산 서열 중, 제 50 위치의 트레오닌 이외의 어느 1 개소 혹은 2 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 및,
- [0160] CDR-L3 으로서, 서열 번호 27 에 기재된 아미노산 서열에 기재된 아미노산 서열 중, 제 88 위치의 히스티딘, 제 89 위치의 글루타민, 제 90 위치의 트립토판, 제 92 위치의 세린, 및 제 93 위치의 티로신 이외의 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 혹은 4 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열을 갖는, 항 1 ~ 11

중 어느 한 항에 기재된 항 gpNMB 항체 혹은 그 단편 또는 그들의 유도체.

- [0161] [항 13] 적어도 경사슬 가변 영역을 포함하고, 상기 경사슬 가변 영역이,
- [0162] (1) 서열 번호 15 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 15 에 기재된 아미노산 서열과 60 % 이상의 상동성을 갖는 아미노산 서열, 혹은,
- [0163] (2) 서열 번호 31 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 31 에 기재된 아미노산 서열과 60 % 이상의 상동성을 갖는 아미노산 서열, 혹은,
- [0164] (3) 서열 번호 47 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 47 에 기재된 아미노산 서열과 60 % 이상의 상동성을 갖는 아미노산 서열, 혹은,
- [0165] (4) 서열 번호 63 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 63 에 기재된 아미노산 서열과 60 % 이상의 상동성을 갖는 아미노산 서열, 혹은,
- [0166] (5) 서열 번호 79 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 79 에 기재된 아미노산 서열과 60 % 이상의 상동성을 갖는 아미노산 서열, 혹은,
- [0167] (6) 서열 번호 95 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 95 에 기재된 아미노산 서열과 60 % 이상의 상동성을 갖는 아미노산 서열, 혹은,
- [0168] (7) 서열 번호 111 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 111 에 기재된 아미노산 서열과 60 % 이상의 상동성을 갖는 아미노산 서열, 혹은,
- [0169] (8) 서열 번호 127 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 127 에 기재된 아미노산 서열과 60 % 이상의 상동성을 갖는 아미노산 서열, 혹은,
- [0170] (9) 서열 번호 143 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 143 에 기재된 아미노산 서열과 60 % 이상의 상동성을 갖는 아미노산 서열, 혹은,
- [0171] (10) 서열 번호 159 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 159 에 기재된 아미노산 서열과 60 % 이상의 상동성을 갖는 아미노산 서열, 혹은,
- [0172] (11) 서열 번호 175 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 175 에 기재된 아미노산 서열과 60 % 이상의 상동성을 갖는 아미노산 서열, 혹은,
- [0173] (12) 서열 번호 301 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 301 에 기재된 아미노산 서열과 60 % 이상의 상동성을 갖는 아미노산 서열을 갖는, 항 1 ~ 11 중 어느 한 항에 기재된 항 gpNMB 항체 혹은 그 단편 또는 그들의 유도체.
- [0174] [항 14] 상기 경사슬 가변 영역이, 프레임워크 서열로서 인간 면역 글로불린의 어느 것의 클래스의 프레임워크 서열을 포함하는, 항 12 또는 13 에 기재된 항 gpNMB 항체 혹은 그 단편 또는 그들의 유도체.
- [0175] [항 15] 추가로 경사슬 정상 영역을 포함하고, 상기 경사슬 정상 영역이, 인간 면역 글로불린의 어느 것의 클래스의 경사슬 정상 영역의 아미노산 서열을 갖는, 항 12 ~ 14 중 어느 한 항에 기재된 항 gpNMB 항체 혹은 그 단편 또는 그들의 유도체.
- [0176] [항 16] Fab, scFv, Diabody, Nanobody, VHH, 이중 특이성 항체, 혹은 다중 특이성 항체, 또는 그들의 유도체인, 항 1 ~ 15 중 어느 한 항에 기재된 항 gpNMB 항체 혹은 그 단편 또는 그들의 유도체.
- [0177] [항 17] gpNMB 의 PMEL-CAF 유사 도메인으로부터 PKD 도메인에 걸친 영역의 적어도 1 개소에 대한 결합에 대하여, 항 1 ~ 16 중 어느 한 항에 기재된 항 gpNMB 항체 혹은 그 단편 또는 그들의 유도체와 결합 결합하는, 항 gpNMB 항체 혹은 그 단편 또는 그들의 유도체.
- [0178] [항 18] 항 1 ~ 17 중 어느 한 항에 기재된 항 gpNMB 항체 혹은 그 단편 또는 그들의 유도체를 코딩하는 폴리뉴클레오티드 서열로 이루어지는 핵산 분자.
- [0179] [항 19] 항 18 에 기재된 핵산 분자를 적어도 하나 포함하는 클로닝 벡터 또는 발현 벡터.
- [0180] [항 20] 항 19 에 기재된 벡터가 도입된 재조합 체세포.
- [0181] [항 21] 항 1 ~ 17 중 어느 한 항에 기재된 항 gpNMB 항체 혹은 그 단편 또는 그들의 유도체를 제조하기 위한

방법으로서, 항 20 에 기재된 재조합 체세포를 배양하는 것을 포함하는 제조 방법.

- [0182] [항 22] 항 1 ~ 17 중 어느 한 항에 기재된 항 gpNMB 항체 혹은 그 단편 또는 그들의 유도체를 제조하기 위한 방법으로서, 서열 번호 209 의 아미노산 서열을 갖는 인간 gpNMB 의 D287 및/또는 H301 의 아미노산 잔기를 포함하는 영역, 및/또는, R214 및/또는 R215 의 아미노산 잔기를 포함하는 영역과 동일한 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 동물에게 투여하고, 당해 동물의 체내에서 산생된 항체 혹은 그 단편 또는 그들의 유도체를 채취하는 것을 포함하는 제조 방법.
- [0183] [항 23] 항 1 ~ 17 중 어느 한 항에 기재된 항 gpNMB 항체 혹은 그 단편 또는 그들의 유도체의 산생을 촉진시키는 활성을 갖는 백신으로서, 서열 번호 209 의 아미노산 서열을 갖는 인간 gpNMB 의 D287 및/또는 H301 의 아미노산 잔기를 포함하는 영역, 및/또는, R214 및/또는 R215 의 아미노산 잔기를 포함하는 영역과 동일한 아미노산 서열을 갖는 폴리펩티드를 포함하는 백신.
- [0184] [항 24] 항 1 ~ 17 중 어느 한 항에 기재된 항 gpNMB 항체 혹은 그 단편 또는 그들의 유도체, 항 18 에 기재된 핵산 분자, 항 19 에 기재된 벡터, 및 항 20 에 기재된 재조합 체세포로 이루어지는 군에서 선택되는 1 또는 2 이상을 유효 성분으로서 포함하는, 의약 조성물.
- [0185] [항 25] 대상의 기능 이상 마이크로글리아의 수를 저감시키기 위한, 및/또는, 대상의 아밀로이드 β 올리고머를 제거하기 위한, 및/또는, 대상의 시냅스수를 증가시키기 위한, 및/또는, 대상의 신경 변성 질환을 치료 또는 예방하기 위한, 항 24 에 기재된 의약 조성물.
- [0186] [항 26] 기능 이상 마이크로글리아의 수를 감소시키는 활성을 갖는 약제를 유효 성분으로서 포함하는, 대상의 아밀로이드 β 올리고머를 제거하기 위한, 및/또는, 대상의 시냅스수를 증가시키기 위한, 및/또는, 대상의 신경 변성 질환을 치료 또는 예방하기 위한 의약 조성물.
- [0187] [항 27] 신경 변성 질환이 알츠하이머병인, 항 25 또는 26 에 기재된 의약 조성물.
- [0188] [항 28] 제 2 활성 성분을 추가로 포함하는, 항 27 에 기재된 의약 조성물.
- [0189] [항 29] 제 2 활성 성분이, 항 Tau 항체, 항아밀로이드 β 항체, 항 CD33 항체, 항세마포린 4D 항체, 항 TNF α 항체, 항소틸린 항체, 항갈락토오스 특이적 렉틴 (갈렉틴) 3 항체, 및 항 TREM2 (Triggering receptor expressed on myeloid cells 2) 항체에서 선택되는 1 종 또는 2 종 이상인, 항 28 에 기재된 의약 조성물.
- [0190] [항 30] 제 2 활성 성분이, Tau, 아밀로이드 β, CD33, 세마포린 4D, TNF α, 소틸린, 갈락토오스 특이적 렉틴 (갈렉틴) 3, 및 TREM2 (Triggering receptor expressed on myeloid cells 2) 에서 선택되는 1 종 또는 2 종 이상의 단백질의 전체 길이 혹은 부분 길이의 폴리펩티드 또는 그것을 코드하는 핵산을 포함하는 백신인, 항 28 에 기재된 의약 조성물.
- [0191] 또한, 본 발명에 있어서의 「의약」이라는 단어는, 문맥상의 모순이 없는 한, 「치료제」 및 「예방제」의 양쪽 개념을 포함하는 것으로 해석된다.

발명의 효과

- [0192] 본 발명의 항 gpNMB 항체는, gpNMB 의 PMEL-CAF 유사 도메인으로부터 PKD 도메인에 걸친 영역의 적어도 1 개소에 특이적으로 결합함으로써, 대상의 기능 이상 마이크로글리아의 수의 감소, 아밀로이드 β 올리고머의 제거, 시냅스수의 증가, 및/또는, 인지 기능의 개선이라고 하는, 매우 예상외의 활성을 발휘한다. 나아가서는 각종 신경 변성 질환의 치료 또는 예방을 위한 새로운 작용 기전에 기초하는 의약이 제공된다.

도면의 간단한 설명

- [0193] 도 1 은, 인간 gpNMB (아이소타입 a) 및 마우스 gpNMB 의 아미노산 서열의 얼라이언트를 나타내는 도면이다. 도면 중, PKD 도메인의 예로서, 아미노산 잔기 256 ~ 319 위치의 영역을 점선으로 둘러싸서 나타낸다. PMEL-CAF 유사 도메인의 예로서, 아미노산 172 ~ 246 위치의 영역을 실선으로 둘러싸서 나타낸다. 도 2 는, 알츠하이머병 모델 마우스에 있어서의 항 gpNMB 항체 (GPN05-1, 및 GPN06-1) 의 투여에 의한 gpNMB 양성 마이크로글리아의 저감 효과를 나타내는 면역 염색 사진이다. (A) 컨트롤, (B) GPN05-1 투여군, (C) GPN06-1 투여군. L : 좌뇌, R : 우뇌, DG : Dentate Gyrus (치상회), CA : cornu ammonis sectors, CA3 : 해마 CA3 영역, CA23 : 해마 CA2-CA3 영역, Ent : Entorhinal Cortex (후내 피질), PPTa : 대뇌 피질 체성감각

야.

도 3 은, 도 2 의 면역 염색 사진의 통계학적 해석 결과를 나타내는 그래프이다.

도 4 는, 알츠하이머병 모델 마우스에 있어서의 항 gpNMB 항체 (GPN05-1, GPN06-1) 의 투여에 의한 A β 올리고머의 제거 효과를 나타내는 면역 염색 사진이다. (A) 컨트롤, (B) GPN05-1 투여군, (C) GPN06-1 투여군.

도 5 는, 알츠하이머병 모델 마우스에 있어서의 항 gpNMB 항체 (GPN05-1, GPN06-1) 의 투여에 의한 시냅스의 회복 효과를 나타내는 염색 사진이다. (A) 컨트롤 1 (Non-Tg 마우스), (B) 컨트롤 2 (APPosk 마우스), (C) GPN05-1 투여군, (D) GPN06-1 투여군.

도 6 은, 알츠하이머병 모델 마우스에 대한 항체 투여 후의 뇌절편의 면역 염색 사진이다. (A) 컨트롤 항체 11E10, (B) GPN09-1 투여군, (C) GPN11-10 투여군, (D) GPN15-2 투여군, (E) GPN15-3 투여군, (F) GPN18-2 투여군.

도 7 은, 도 6 의 면역 염색 사진의 통계학적 해석 결과를 나타내는 그래프이다.

도 8 은, 알츠하이머병 모델 마우스에 있어서의 항 gpNMB 항체 (GPN18-2) 의 투여에 의한 시냅스의 회복 효과를 나타내는 염색 사진이다. (A) 컨트롤 (Non-Tg 마우스), (B) GPN18-2 투여군.

도 9 는, 알츠하이머병 모델 마우스에 대한 항체 투여 후의 뇌절편의 면역 염색 사진이다. (A) 컨트롤 항체, (B) GPN18-2 투여군, (C) GPN06-1 투여군, (D) GPN18-5 투여군, (E) 1-5E 투여군.

도 10 은, 도 9 의 면역 염색 사진의 통계학적 해석 결과를 나타내는 그래프이다.

도 11 은, 알츠하이머병 모델 마우스에 있어서의 항 gpNMB 항체 (GPN06-1, GPN18-2) 의 투여에 의한 모리스 수미로 시험 (획득 (Acquisition) 시험) 의 결과를 나타내는 그래프이다.

도 12 는, 알츠하이머병 모델 마우스에 있어서의 항 gpNMB 항체 (GPN06-1, GPN18-2) 의 투여에 의한 모리스 수미로 시험 (프로브 (Probe) 시험) 의 결과를 나타내는 그래프이다.

도 13 은, 인간화 변이 서열 VH1 ~ VH5 의 마우스 VH0 에 대한 얼라이먼트를 나타내는 도면이다.

도 14 는, 인간화 변이 서열 VL1 ~ VL5 의 마우스 VL0 에 대한 얼라이먼트를 나타내는 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0194] 이하, 본 발명을 구체적인 실시형태에 기초하여 설명하지만, 본 발명은 이들의 실시형태에 전혀 한정되지 않는다. 또한, 본 명세서에 있어서 인용하는 특허 공보, 특허출원 공개 공보, 및 비특허 공보를 포함하는 모든 문헌은, 모든 목적에 있어서, 그 전체가 인용에 의해 본 명세서에 편입된다.

[0195] [항 gpNMB 항체]

[0196] 본 발명의 일 양태는, gpNMB 의 PMEL-CAF 유사 (PMEL Core Amyloid Fragment-like) 도메인으로부터 PKD 도메인에 걸친 영역의 적어도 1 개소에 특이적으로 결합하는, 항 gpNMB 항체 (이하 적절히 「본 발명의 항 gpNMB 항체」 또는 「본 발명의 항체」 라고 약칭하는 경우가 있다.) 에 관한 것이다. gpNMB 의 PMEL-CAF 유사 도메인으로부터 PKD 도메인에 걸친 영역의 적어도 1 개소란, 예를 들어, 서열 번호 209 의 아미노산 서열을 갖는 인간 gpNMB 의 172 에서 319 의 아미노산 잔기에 걸친 영역의 적어도 1 개소라고 하는 의미이다.

[0197] · 항체 :

[0198] 본 발명에 있어서 「항체」 란, 디설프아이드 결합에 의해 상호 결합된 적어도 2 개의 중 (H) 사슬 및 2 개의 경 (L) 사슬을 포함하는 당단백질이다. 중사슬은, 중사슬 가변 영역 (VH 로 약기된다) 및 중사슬 정상 영역을 포함하고, 중사슬 정상 영역은, 3 개의 도메인, CH1, CH2 및 CH3 을 포함한다. 경사슬은, 경사슬 가변 영역 (VL 로 약기된다) 및 경사슬 정상 영역을 포함한다. 경사슬 정상 영역은, 1 개의 도메인, CL 을 포함한다. 경사슬의 정상 영역에는 λ 사슬 및 κ 사슬로 불리는 2 종류가 존재한다. 중사슬의 정상 영역에는 γ 사슬, μ 사슬, α 사슬, δ 사슬 및 ϵ 사슬이 존재하고, 그 중사슬의 차이에 의해, 각각 IgG, IgM, IgA, IgD 및 IgE 라고 하는 항체의 아이소타입이 존재한다. VH 및 VL 영역은, 또한 프레임워크 영역 (FR) 이라고 칭해지는, 보다 보존되어 있는 4 개의 영역 (FR-1, FR-2, FR-3, FR-4) 과, 상보성 결정 영역 (CDR) 이라고 칭해지는 가변성의 3 개의 영역 (CDR-1, CDR-2, CDR-3) 으로 세분된다. VH 는, 아미노 말단으로부터 카르복시 말단으로, FR-1, CDR-1(CDR-H1), FR-2, CDR-2(CDR-H2), FR-3, CDR-3(CDR-H3), FR-4 의 순서로 서열된 3 개의

CDR 및 4 개의 FR 을 포함한다. VL 은 아미노 말단으로부터 카르복시 말단으로, FR-1, CDR-1(CDR-L1), FR-2, CDR-2(CDR-L2), FR-3, CDR-3(CDR-L3), FR-4 의 순서로 서열된 3 개의 CDR 및 4 개의 FR 을 포함한다. 중사슬 및 경사슬의 가변 영역은, 항원과 상호 작용하는 결합 도메인을 포함한다.

[0199] 본 발명의 항체는, gpNMB 의 PMEL-CAF 유사 도메인으로부터 PKD 도메인에 걸친 영역의 적어도 1 개소에 특이적으로 결합하는 활성을 갖는 한, 항체의 단편 (예를 들어 항원 결합 프래그먼트) 및/또는 유도체여도 된다. 항체의 단편으로는, F(ab')₂, Fab, Fv 등을 들 수 있다. 항체의 유도체로는, 정상 영역 부분에 인공적으로 아미노산 변이를 도입한 항체, 정상 영역의 도메인의 구성을 개변한 항체, 1 분자당 2 개 이상의 Fc 를 갖는 형태의 항체, 중사슬만 또는 경사슬만으로 구성되는 항체, 당사슬 개변 항체, 이중 특이성 항체, 항체 또는 항체의 단편 화합물이나 항체 이외의 단백질과 결합시킨 항체 콘주게이트, 항체 효소, 나노obody, 탠덤 scFv, 이중 특이성 탠덤 scFv, 다이아body (Diabody), VHH 등을 들 수 있다. 또한, 본 발명에 있어서 간단히 「항체」라고 하는 경우에는, 별도 명기하지 않는 한, 항체의 단편 및/또는 유도체도 포함하는 것으로 한다.

[0200] 본 발명의 항체는, 모노클로날 항체여도 폴리클로날 항체여도 되지만, 모노클로날 항체인 것이 바람직하다. 모노클로날 항체란, 고전적으로는 단일의 항체 산생 세포에서 유래하는 클론으로부터 얻어진 항체 분자를 말하지만, 특정한 아미노산 서열로 이루어지는 VH 와 VL 의 조합을 포함하는 단일 종류의 항체 분자를 말한다. 모노클로날 항체는, 그 항체의 단백질의 아미노산을 코딩하는 유전자 서열을 갖는 핵산 분자를 얻는 것도 가능하고, 그러한 핵산 분자를 사용하여 유전자 공학적으로 항체를 제조하는 것도 가능하다. 또, H 사슬, L 사슬, 그것들의 가변 영역이나 CDR 서열 등의 유전자 정보를 사용하여 항체의 결합성이나 특이성의 향상을 위한 개변 등을 실시하는 것이나, 마우스 등의 동물의 항체로부터 인간형 항체로 개변함으로써 치료제에 사용하기 위해 적합한 구조의 항체를 제조하는 것은, 이 분야에서의 당업자에게는 잘 알려진 기술이다. 또, 항원을 감작하는 동물로서, 인간 항체 유전자가 도입된 트랜스제닉 동물을 사용함으로써, 인간의 모노클로날 항체를 취득하는 것도 가능하다. 그 이외에도, 동물에 대한 감작을 필요로 하지 않는 방법으로서, 인간 항체의 항원 결합 영역 또는 그 일부를 발현시키는 파지 라이브러리 (인간 항체 파지 디스플레이) 를 사용하여, 대응하는 항원과 특이적으로 결합하는 항체나 특정한 아미노산 서열로 이루어지는 파지 클론을 취득하고, 그 정보로부터 인간 항체를 제조하는 기술도 당업자라면 적절히 실시할 수 있다 (예를 들어, Keio J. Med., (2011), 60 : 37-46 의 리뷰 등을 참조.). 또, 인간 이외의 동물에게 투여하는 항체를 디자인하는 경우에는, 인간화의 기술과 동일하게, 적절히 CDR 이나 가변 영역의 아미노산 서열 정보를 사용하여, 당업자라면 디자인하는 것이 가능하다.

[0201] 항체의 특이성이란, 항체가 있는 항원에 대하여 높은 항원 항체 반응을 나타내는 것을 말한다. 항원 항체 반응의 측정은, 당업자라면 고상 또는 액상의 계에서의 결합 측정을 적절히 선택하여 실시하는 것이 가능하다. 그러한 방법으로는, 효소 결합 면역 흡착법 (enzyme-linked immunosorbent assay : ELISA), 효소 면역 측정법 (enzyme immunoassay : EIA), 표면 플라즈몬 공명법 (surface plasmon resonance : SPR), 형광 공명 에너지 이동법 (fluorescence resonance energy transfer : FRET), 발광 공명 에너지 이동법 (luminescence resonance energy transfer : LRET) 등을 들 수 있지만, 그것들에 한정되는 것은 아니다. 또, 그러한 항원 항체 결합을 측정할 때에, 항체 및/또는 항원을 효소, 형광 물질, 발광 물질, 방사성 동위 원소 등으로 표지를 실시하고, 그 표지한 물질의 물리적 및/또는 화학적 특성에 적합한 측정 방법을 사용하여 항원 항체 반응을 검출하는 것도 가능하다.

[0202] · gpNMB 의 PMEL-CAF 유사 도메인으로부터 PKD 도메인에 걸친 영역의 적어도 1 개소에 대한 특이적 결합 :

[0203] 본 발명의 항체는, gpNMB 의 PMEL-CAF 유사 도메인으로부터 PKD 도메인에 걸친 영역의 적어도 1 개소에 특이적으로 결합한다. 본 발명에 있어서 「gpNMB」 (glycoprotein nonmetastatic melanoma protein B) (별명 : Osteoactivin, DC-HIL) 는, 전술한 1 회 막관통형의 당단백질이다. 상세한 것에 대해서는 상기한 각 문헌 (특히 비특허문헌 20 등) 을 참조할 것.

[0204] 인간 gpNMB (아이소타입 a) 의 전체 길이 단백질의 아미노산 서열을 서열 번호 209 에, 당해 단백질을 코딩하는 유전자의 핵산 서열을 서열 번호 210 에 각각 나타낸다. 마우스 gpNMB 의 전체 길이 단백질의 아미노산 서열을 서열 번호 211 에, 당해 단백질을 코딩하는 유전자의 핵산 서열을 서열 번호 212 에 각각 나타낸다. 래트 gpNMB 의 전체 길이 단백질의 아미노산 서열을 서열 번호 213 에, 당해 단백질을 코딩하는 유전자의 핵산 서열을 서열 번호 214 에 각각 나타낸다. 또, 인간 gpNMB (아이소타입 a) 및 마우스 gpNMB 의 아미노산 서열의 얼라이먼트를 도 1 에 나타낸다.

[0205] gpNMB 의 PKD (Polycystic Kidney Disease homology) 도메인은, 3 개의 스트랜드로 이루어지는 β 시트와 4 개의 스트랜드로 이루어지는 β 시트가 절첩되도록 β 샌드위치 구조를 형성하고 있는 도메인이다. 다발성 낭

포신의 원인 유전자인 폴리스틴 1 (polycystin-1) 이 갖는 특징적인 구조인 점에서, PKD 도메인으로 명명되었다 (비특허문헌 26). 일 양태에 의하면, 서열 번호 209 에 나타내는 인간 gpNMB, 및, 서열 번호 211 에 나타내는 마우스 gpNMB 의 경우, 각각 아미노산 잔기 256 ~ 319 위치의 영역이, PKD 도메인에 상당한다. 일 양태에 의하면, PKD 도메인으로는 아미노산 잔기 256 ~ 316 위치의 영역이 바람직하고, 그 중에서도 257 ~ 316 위치의 영역이 바람직하고, 특히 268 ~ 316 위치의 영역이 바람직하고, 나아가서는 270 ~ 316 위치의 영역이 바람직하고, 나아가서는 282 ~ 316 위치의 영역이 바람직하고, 특히 287 ~ 316 위치의 영역이 바람직하다. 일 양태에 의하면, PKD 도메인으로는 아미노산 잔기 257 ~ 319 위치의 영역이 바람직하고, 특히 257 ~ 316 위치의 영역이 바람직하고, 나아가서는 257 ~ 301 위치의 영역이 바람직하다. 일 양태에 의하면, PKD 도메인으로는 특히 아미노산 잔기 287 ~ 301 위치의 영역이 바람직하다. 또한, 도 1 중, 인간 gpNMB 및 마우스 gpNMB 의 각각의 PKD 도메인의 예로서, 아미노산 잔기 256 ~ 319 위치의 영역을 점선으로 둘러싸서 나타낸다.

[0206] gpNMB 의 PMEL-CAF 유사 (PMEL Core Amyloid Fragment-like) 도메인은, 전술한 바와 같이, 동일한 패밀리 단백질의 PMEL 에 있어서의 CAF 영역에 상동성이 있는 영역이며, PMEL 단백질에 있어서는, 아밀로이드 유사 응집체의 형성을 유도하는 영역이다. gpNMB 의 PMEL-CAF 유사 도메인은 근접하는 PKD 영역에 N 형 당사슬 결합 부위가 많이 존재함으로써, 응집 형성을 막고 있다고 생각되고 있다 (비특허문헌 67). 일 양태에 의하면, 서열 번호 209 에 나타내는 인간 gpNMB, 및, 서열 번호 211 에 나타내는 마우스 gpNMB 의 경우, 각각 아미노산 잔기 172 ~ 246 위치의 영역이, PMEL-CAF 유사 도메인에 상당한다. 그 중에서도, PMEL-CAF 유사 도메인으로는 아미노산 잔기 178 ~ 228 위치의 영역이 바람직하고, 나아가서는 아미노산 잔기 186 ~ 218 위치의 영역이 바람직하다. 또한, 도 1 중, 인간 gpNMB 및 마우스 gpNMB 의 각각의 PMEL-CAF 유사 도메인의 예로서, 아미노산 잔기 172 ~ 246 위치의 영역을 실선으로 둘러싸서 나타낸다.

[0207] 본 발명에 있어서 「gpNMB 의 PMEL-CAF 유사 도메인으로부터 PKD 도메인에 걸친 영역」이란, 위에 정의한 PMEL-CAF 유사 도메인 및 PKD 도메인에 더하여, PMEL-CAF 유사 도메인과 PKD 도메인 사이에 개재하는 영역도 포함하는 영역을 의미한다. 일 양태에 의하면, 서열 번호 209 에 나타내는 인간 gpNMB, 및, 서열 번호 211 에 나타내는 마우스 gpNMB 의 경우, 각각 아미노산 잔기 172 ~ 319 위치의 영역이, PMEL-CAF 유사 도메인으로부터 PKD 도메인에 걸친 영역에 상당한다.

[0208] 본 발명의 항체는, 임의의 척추 동물의 gpNMB 의 PMEL-CAF 유사 도메인으로부터 PKD 도메인에 걸친 영역의 적어도 1 개소에 특이적으로 결합하면 되지만, 인간 의학 용도를 고려하면, 적어도 서열 번호 209 에 나타내는 인간 gpNMB 의 PMEL-CAF 유사 도메인으로부터 PKD 도메인에 걸친 영역의 적어도 1 개소에 특이적으로 결합하는 것이 바람직하다. 또, 질환 모델 마우스나 질환 모델 래트에 있어서의 내인성의 gpNMB 에 대한 효과를 평가하는 관점에서는, 본 발명의 항체는, 인간 gpNMB 의 PMEL-CAF 유사 도메인으로부터 PKD 도메인에 걸친 영역의 적어도 1 개소에 더하여, 서열 번호 211 에 나타내는 마우스 gpNMB 의 PMEL-CAF 유사 도메인으로부터 PKD 도메인에 걸친 영역의 적어도 1 개소에 특이적으로 결합하는 것이 보다 더 바람직하다. 또한, 본 발명에 있어서 항체가 gpNMB 에 「특이적」으로 결합한다는 것은, gpNMB 이외의 단백질 (예를 들어 알부민) 에 대한 결합에 대하여, gpNMB 결합 강도가 10 배 이상, 바람직하게는 100 배 이상, 보다 바람직하게는 1000 배 이상인 것을 의미한다. 또, 상기 「PMEL-CAF 유사 도메인으로부터 PKD 도메인에 걸친 영역」이란 PMEL-CAF 유사 도메인, PKD 도메인, 및 PMEL-CAF 유사 도메인과 PKD 도메인 사이의 영역이다.

[0209] 본 발명의 항체가, 인간 gpNMB 의 PMEL-CAF 유사 도메인으로부터 PKD 도메인에 걸친 영역의 적어도 1 개소에 특이적으로 결합하는 경우, 그 에피토프는 특별히 제한되지 않는다. 단, 본 발명의 항체는, PMEL-CAF 유사 도메인으로부터 PKD 도메인의 적어도 1 개소 이상에 결합하는 것이 바람직하고, 또한 서열 번호 209 에 나타내는 인간 gpNMB 의, PKD 도메인의 K257 및/또는 D258 의 아미노산 잔기를 포함하는 영역, PKD 도메인의 H268 및/또는 D269 의 아미노산 잔기를 포함하는 영역, PKD 도메인의 K282 의 아미노산 잔기를 포함하는 영역, PKD 도메인의 D287 및/또는 H301 의 아미노산 잔기를 포함하는 영역, PKD 도메인의 K316 의 아미노산 잔기를 포함하는 영역, PMEL-CAF 유사 도메인의 K186 의 아미노산 잔기를 포함하는 영역, PMEL-CAF 유사 도메인의 R214 및/또는 R215 의 아미노산 잔기를 포함하는 영역, 그리고, PMEL-CAF 유사 도메인의 H216 및/또는 R218 의 아미노산 잔기를 포함하는 영역 중, 1 또는 2 이상의 영역에 특이적으로 결합하는 것이 바람직하다. 그 중에서도, 본 발명의 항체는 적어도, 서열 번호 209 에 나타내는 인간 gpNMB 의, D287 및/또는 H301 의 아미노산 잔기를 포함하는 영역, 그리고, R214 및/또는 R215 의 아미노산 잔기를 포함하는 영역 중, 일방 또는 양방에 특이적으로 결합하는 것이 바람직하고, 이들 영역에 더하여 추가로, K257 및/또는 D258 의 아미노산 잔기를 포함하는 영역, H268 및/또는 D269 의 아미노산 잔기를 포함하는 영역, K282 의 아미노산 잔기를 포함하는 영역, K316 의 아미

노산 잔기를 포함하는 영역, K186 의 아미노산 잔기를 포함하는 영역, 그리고, H216 및/또는 R218 의 아미노산 잔기를 포함하는 영역 중 1 또는 2 이상의 영역에도 특이적으로 결합하는 것이 보다 바람직하다.

[0210] 본 발명의 항체의 gpNMB 의 PMEL-CAF 유사 도메인으로부터 PKD 도메인에 걸친 영역에 대한 결합 강도는, 특별히 한정되는 것은 아니지만, 재조합 gpNMB 를 사용한 항원 ELISA 및/또는 gpNMB 발현 세포를 사용한 세포 ELISA 에 있어서 측정되는, gpNMB 의 PMEL-CAF 유사 도메인으로부터 PKD 도메인에 대한 50 % 효과 농도 (EC₅₀) 가, 통상 1×10^{-7} M 이하, 또는 1×10^{-8} M 이하, 또는 1×10^{-9} M 이하인 것이 바람직하다. 또한, 본 명세서에 있어서 항체의 「50 % 효과 농도」 (EC₅₀) 란, 당해 항체가 항원에 결합하는 최대 결합 친화성의 50 % 의 결합 친화성을 나타내는 항체 농도를 의미한다. 재조합 gpNMB 를 사용한 항원 ELISA 및/또는 gpNMB 발현 세포를 사용한 세포 ELISA 에 의한 EC₅₀ 의 구체적인 측정 조건으로는, 후술하는 실시예에서 채용한 조건을 들 수 있다.

[0211] 본 발명의 항체는, gpNMB 의 PMEL-CAF 유사 도메인으로부터 PKD 도메인에 걸친 영역에 더하여 추가하여, 그 밖의 영역 내의 1 개소 또는 2 개소 이상에도 결합하는 것이어도 된다. gpNMB 의 PMEL-CAF 유사 도메인으로부터 PKD 도메인에 걸친 영역 이외에 본 발명의 항체가 결합해도 되는 아미노산 부위로는, 제한되는 것은 아니지만, 예를 들어 서열 번호 209 에 나타내는 인간 gpNMB 의 E385 를 들 수 있다.

[0212] · 항체의 활성 :

[0213] 일 양태에 의하면, 본 발명의 항체는, 이하에 설명하는 다양한 활성을 갖는 것이 바람직하다.

[0214] 본 발명의 항체는, 마이크로글리아에 결합하는 활성을 갖는 것이 바람직하다. 그 중에서도, gpNMB 는, 스트레스를 받아 독성이 있는 단백질이나 불필요한 단백질을 분해하는 기능에 있어서 기능 이상이 된 기능 이상 마이크로글리아에 발현하고 있다는 보고가 있는 바 (비특허문헌 43), 본 발명의 항체는, 이러한 기능 이상 마이크로글리아의 세포막 상에 발현하고 있는 gpNMB 의 PMEL-CAF 유사 도메인으로부터 PKD 도메인에 걸친 영역의 적어도 1 개소에 결합하는 활성을 갖는 것이 바람직하다.

[0215] 또, 본 발명의 항체는, 마이크로글리아에 대한 다양한 활성을 갖는 것이 바람직하다. 구체적으로는, 본 발명의 항체는, 이하에 열거하는 활성 중 적어도 1 또는 2 이상을 갖는 것이 바람직하다.

[0216] (a) 기능 이상 마이크로글리아를 저감 또는 제거하는 활성.

[0217] (b) 정상 마이크로글리아에 의한 기능 이상 마이크로글리아의 탐식 작용을 촉진시키는 활성, 혹은 기능 이상 마이크로글리아의 기능 이상을 정상화하는 활성.

[0218] (c) 기능 이상 마이크로글리아 주변의 정상 마이크로글리아의 작용을 증대시키는 활성.

[0219] 본 발명의 항체에 의한, 상기의 (a) 기능 이상 마이크로글리아의 저감·제거 활성, (b) 정상 마이크로글리아에 의한 기능 이상 마이크로글리아의 탐식 작용을 촉진시키는 활성, 혹은 기능 이상 마이크로글리아의 기능 이상을 정상화하는 활성, 및 (c) 기능 이상 마이크로글리아 주변의 정상 마이크로글리아의 작용의 증강 활성의 관계는 불분명하다. 그러나, 반드시 이론에 속박되는 것은 아니지만, 이하와 같이 추측된다. 즉, 기능 이상 마이크로글리아에 항 gpNMB 항체가 결합하고, 그것을 인식하여 탐식 활성을 갖는 정상적인 기능의 마이크로글리아가 기능 이상 마이크로글리아를 탐식 제거하고, 제거된 공간에 정상적인 마이크로글리아가 증생함으로써 뇌내 환경의 정상화가 촉진되어, 신경 세포의 독성 단백질 제거나 시냅스수 회복이 유도되거나, 혹은, 항 gpNMB 항체가 마이크로글리아의 탐식 활성화 혹은 증식을 촉진시켜, 기능 이상 마이크로글리아의 탐식이 항진되고, 뇌내 환경이 개선되어, 신경 세포의 독성 단백질 제거나 시냅스수 회복이 유도되는 것으로 추측된다.

[0220] 또, 본 발명의 항체는, 뇌내 환경 또는 신경 세포 기능을 개선 또는 회복시키는 활성을 갖는 것이 바람직하다. 구체적으로는, 본 발명의 항체는, 이하에 열거하는 활성 중 적어도 일방 또는 양방을 갖는 것이 바람직하다.

[0221] (x) 아밀로이드 β 올리고머를 제거하는 활성.

[0222] (y) 시냅스수를 증가시키는 활성.

[0223] 또, 본 발명의 항체는, (z) 신경 변성 질환을 치료 또는 예방하는 활성을 갖는 것이 바람직하다. 그 중에서도, 본 발명의 항체는, 중추 신경 변성 질환을 치료 또는 예방하는 활성을 갖는 것이 바람직하다. 구체적으로는, 본 발명의 항체는, 이하에 열거하는 신경 변성 질환을 치료 또는 예방하는 활성을 갖는 것이 바람직하다.

[0224] 신경 변성 질환으로 분류되는 질환은, 타우병증과, 그 이외의 신경 변성 질환으로 나눌 수 있다. 각각 구체

예를 들면, 이하와 같다.

- [0225] 타우병증 (타우가 축적되어 신경 변성을 일으키는 질환)의 구체예로는, 알츠하이머병, 전두측두엽 변성증 (FTLD-Tau), 전두측두형 인지증 (FTD), 원발성 가령 관련 타우병증 (PART), 만성 외상성뇌증 (CTE), 피크병, 대뇌 피질 기저핵 변성증 (CBD 또는 CBS), 진행성 핵상성 마비 (PSP), 구상 글리아성 타우병증 (GGT), 기은 과립성 인지증 (AGD) (기은성 과립병), 가령성 관련 타우 아스트로글리오 타우병증 (ARTAG), 가족성 영국 인지증 (FBD), 가족성 덴마크 인지증 (FDD), FTDP17, 인지증을 수반하는 다계통 타우병증 (MSTD), 신경원섬유 변화형 인지증, 석회 침착을 수반하는 미만성 신경원섬유 변화병 (DNIC), 구상 글리아 봉입체를 수반하는 백질 타우병증 (WMT-GGI) 등을 들 수 있다.
- [0226] 타우병증 이외의 신경 변성 질환의 구체예로는, 파킨슨병 (αSyn의 축적), 헌팅턴병 (변이형 헌팅틴의 축적), 척수 소뇌 변성증 (폴리글루타민산 단백질의 축적), 유전성 척수 소뇌 실조증 (폴리글루타민산 단백질의 축적), 구척수성 근위축증 (폴리글루타민산 단백질의 축적), 루이소체형 인지증 (αSyn 축적), 크로이즈펠트-야콥병 (이상 프리온 단백질 축적), 근위축성 측삭 경화증 (ALS) (SOD 나 TDP43의 축적), 전두측두엽 변성증 (FTLD-TDP, FTLD-FUS : TDP43이나 FUS의 축적) 등을 들 수 있다.
- [0227] 후술하는 실시예에 의하면, 본 발명의 일 양태에 관련된 항체를 노령 알츠하이머병 (AD) 모델 마우스에게 투여하고, 그 뇌절편을 면역 조직 염색에 의해 평가함으로써, 당해 항체의 효과를 해석하였다. 그 결과, 본 항체를 투여함으로써, AD 모델 마우스의 뇌내의 gpNMB 양성 마이크로글리아가 저감되는 것이 분명해졌다. 더욱 놀랍게도, AD 모델 마우스 뇌내의 아밀로이드 β 중에서도 가장 독성이 강하다고 여겨지는 Aβ 올리고머가 신경 세포로부터 제거되어 있는 것이 분명해졌다. 더욱 놀라운 것은, 본 발명의 항체의 투여에 의해 AD 모델 마우스의 뇌내의 신경 세포의 시냅스수가 정상의 레벨까지 회복되고 있는 것이 확인된 것이었다. 더욱 놀라운 것은, 발명자들이 신규로 구축한 APP/Tau-Tg (AD 모델 마우스)를 사용한 모리스 수미로 시험에 있어서 인지 기능을 회복시키는 것이 나타난 것이었다.
- [0228] 또한, 본 발명의 항체가 갖는 전술한 각종 활성은, 생체내 (in vivo)에서 발휘되는 것이어도 되고, 생체외 (ex vivo)에서 발휘되는 것이어도 되고, 생체내 (in vivo) 및 생체외 (ex vivo)에서 발휘되는 것이어도 된다. 또, 생체내 (in vivo) 및 생체외 (ex vivo) 중 어느 쪽에 대해서도, 임의의 대상에서 발휘되는 것이면 되지만, 적어도 척추 동물에서 발휘되는 것인 것이 바람직하고, 적어도 포유 동물에서 발휘되는 것인 것이 바람직하고, 특히 인간 또는 비인간 동물에서 발휘되는 것인 것이 바람직하다.
- [0229] · 항체 각 사슬 각 영역의 아미노산 서열 및 핵산 서열 :
- [0230] 본 발명의 항체는, 전술하는 gpNMB의 PMEL-CAF 유사 도메인으로부터 PKD 도메인에 걸친 영역의 적어도 1 개소에 대한 특이적 결합 활성을 구비하고 있는 한, 그 아미노산 서열은 특별히 한정되지 않는다. 단, 본 발명의 항체는, 각 CDR 서열로서, 특정한 아미노산 서열을 갖는 것이 바람직하다. 구체적으로는 이하와 같다. 또한, 본 명세서에 있어서, 아미노산 서열의 「동일성」 (identity)이란, 일치하는 아미노산 잔기의 비율을 의미하고, 「상동성」 (similarity)이란, 일치 또는 유사한 아미노산 잔기의 비율을 의미한다. 아미노산 서열의 상동성 및 동일성은, 예를 들어 BLAST 법 (NCBI의 PBLAST의 디폴트 조건)에 의해 결정할 수 있다. 또, 예를 들어 「80% 이상의 상동성」이라고 표현할 때에는, 「80% 이상의 동일성」의 경우를 포함하고 있는 것은 명확하다.
- [0231] 여기서 「유사한 아미노산 잔기」란, 동일한 화학적 특징 (예를 들어, 전하 또는 소수성)을 갖는 측사슬을 갖는 아미노산 잔기를 의미한다. 유사한 아미노산 잔기로는, 예를 들어 이하의 조합을 들 수 있다.
- [0232] (1) 지방족 측사슬을 갖는 아미노산 잔기 : 글리신 (Gly 또는 G), 알라닌 (Ala 또는 A), 발린 (Val 또는 V), 류신 (Leu 또는 L), 및 이소류신 (Ile 또는 I) 잔기.
- [0233] (2) 지방족 하이드록실 측사슬을 갖는 아미노산 잔기 : 세린 (Ser 또는 S) 및 트레오닌 (Thr 또는 T) 잔기.
- [0234] (3) 아미드 함유 측사슬을 갖는 아미노산 잔기 : 아스파라긴 (Asn 또는 N) 및 글루타민 (Gln 또는 Q) 잔기.
- [0235] (4) 방향족 측사슬을 갖는 아미노산 잔기 : 페닐알라닌 (Phe 또는 F), 티로신 (Tyr 또는 Y), 및 트립토판 (Trp 또는 W) 잔기.
- [0236] (5) 염기성 측사슬을 갖는 아미노산 잔기 : 리신 (Lys 또는 K), 아르기닌 (Arg 또는 R) 및 히스티딘 (His 또는 H) 잔기.

- [0237] (6) 산성 측사슬을 갖는 아미노산 잔기 : 아스파르트산 (Asp 또는 D) 및 글루타민산 (Glu 또는 E) 잔기.
- [0238] (7) 황 함유 측사슬을 갖는 아미노산기 : 시스테인 (Cys 또는 C), 및 메티오닌 (Met 또는 M) 잔기.
- [0239] 또한, (1) 과 메티오닌 (Met 또는 M) 의 조합, 및, (4) 와 히스티딘 (His 또는 H) 잔기의 조합도, 유사한 아미노산 잔기로서 취급된다.
- [0240] 또, 생식 계열 (Germline) 의 서열을 참고로 해당하는 변이체가 존재하는 경우에는 유사성에 관련없이 치환을 하는 것이 가능한 경우가 있다. 생식 계열을 참고로 한 변이체에는 치환, 결실 또는 부가가 포함된다. 치환에 관해서는, 프롤린 (Pro 또는 P) 이나 글리신 (Gly 또는 G) 과 같은 측사슬의 방향에 영향을 미치는 것이 추정되는 아미노산에도 치환 가능한 경우가 포함된다.
- [0241] 본 발명의 항체의 하나의 양태로는, 이하의 (1) ~ (12) 의 CDR-H1 ~ H3 서열을 갖는 중사슬 가변 영역을 포함 하는 항체를 들 수 있다.
- [0242] (1) CDR-H1 로서, 서열 번호 1 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 1 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 1 에 기재된 아미노산 서열과 62.5 % 이상, 75.0 % 이상, 혹은 87.5 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,
- [0243] CDR-H2 로서, 서열 번호 3 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 3 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 3 에 기재된 아미노산 서열과 62.5 % 이상, 75.0 % 이상, 혹은 87.5 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖 는 아미노산 서열, 및,
- [0244] CDR-H3 으로서, 서열 번호 5 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 5 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 혹은 4 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 5 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상, 75.0 % 이상, 83.3 % 이상, 혹은 91.6 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열.
- [0245] (2) CDR-H1 로서, 서열 번호 17 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 17 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 17 에 기재된 아미노산 서열과 62.5 % 이상, 75.0 % 이상, 혹은 87.5 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,
- [0246] CDR-H2 로서, 서열 번호 19 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 19 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 19 에 기재된 아미노산 서열과 62.5 % 이상, 75.0 % 이상, 혹은 87.5 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,
- [0247] CDR-H3 으로서, 서열 번호 21 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 21 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 4 개소, 5 개소, 혹은 6 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 21 에 기재된 아미노산 서열과 60.0 % 이상, 66.6 % 이상, 73.3 % 이상, 80.0 % 이상, 86.6 % 이상, 혹은 93.3 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열.
- [0248] (3) CDR-H1 로서, 서열 번호 33 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 33 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 33 에 기재된 아미노산 서열과 62.5 % 이상, 75.0 % 이상, 혹은 87.5 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,
- [0249] CDR-H2 로서, 서열 번호 35 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 35 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 35 에 기재된 아미노산 서열과 62.5 % 이상, 75.0 % 이상, 혹은 87.5 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,
- [0250] CDR-H3 으로서, 서열 번호 37 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 37 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 4 개소, 5 개소, 혹은 6 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 37 에 기재된 아미노산 서열과 60.0 % 이상, 66.6 % 이상, 73.3 % 이상, 80.0 % 이

상, 86.6 % 이상, 혹은 93.3 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열.

- [0251] (4) CDR-H1 로서, 서열 번호 49 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 49 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 49 에 기재된 아미노산 서열과 62.5 % 이상, 75.0 % 이상, 혹은 87.5 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,
- [0252] CDR-H2 로서, 서열 번호 51 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 51 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 51 에 기재된 아미노산 서열과 62.5 % 이상, 75.0 % 이상, 혹은 87.5 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,
- [0253] CDR-H3 으로서, 서열 번호 53 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 53 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 4 개소, 5 개소, 혹은 6 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 53 에 기재된 아미노산 서열과 62.5 % 이상, 68.7 % 이상, 75.0 % 이상, 81.2 % 이상, 87.5 % 이상, 혹은 93.7 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열.
- [0254] (5) CDR-H1 로서, 서열 번호 65 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 65 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 65 에 기재된 아미노산 서열과 62.5 % 이상, 75.0 % 이상, 혹은 87.5 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,
- [0255] CDR-H2 로서, 서열 번호 67 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 67 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 67 에 기재된 아미노산 서열과 62.5 % 이상, 75.0 % 이상, 혹은 87.5 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,
- [0256] CDR-H3 으로서, 서열 번호 69 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 69 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 4 개소, 혹은 5 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 69 에 기재된 아미노산 서열과 64.2 % 이상, 71.4 % 이상, 78.5 % 이상, 85.7 % 이상, 혹은 92.8 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열.
- [0257] (6) CDR-H1 로서, 서열 번호 81 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 81 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 혹은 4 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 81 에 기재된 아미노산 서열과 60.0 % 이상, 70.0 % 이상, 80.0 % 이상, 혹은 90.0 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,
- [0258] CDR-H2 로서, 서열 번호 83 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 83 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소 혹은 2 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 83 에 기재된 아미노산 서열과 71.4 % 이상 혹은 85.7 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,
- [0259] CDR-H3 으로서, 서열 번호 85 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 85 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 혹은 4 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 85 에 기재된 아미노산 서열과 64.2 % 이상, 71.4 % 이상, 81.8 % 이상, 혹은 90.9 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열.
- [0260] (7) CDR-H1 로서, 서열 번호 97 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 97 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 97 에 기재된 아미노산 서열과 62.5 % 이상, 75.0 % 이상, 혹은 87.5 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,
- [0261] CDR-H2 로서, 서열 번호 99 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 99 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 99 에 기재된 아미노산 서열과 62.5 % 이상, 75.0 % 이상, 혹은 87.5 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,
- [0262] CDR-H3 으로서, 서열 번호 101 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 101 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소 혹은 2 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 101 에 기

재된 아미노산 서열과 60.0 % 이상 혹은 80.0 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열.

- [0263] (8) CDR-H1 로서, 서열 번호 113 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 113 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 혹은 4 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 113 에 기재된 아미노산 서열과 60.0 % 이상, 70.0 % 이상, 80.0 % 이상, 혹은 90.0 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,
- [0264] CDR-H2 로서, 서열 번호 115 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 115 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소 혹은 2 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 115 에 기재된 아미노산 서열과 71.4 % 이상 혹은 85.7 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,
- [0265] CDR-H3 으로서, 서열 번호 117 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 117 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 4 개소, 5 개소, 혹은 6 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 117 에 기재된 아미노산 서열과 60.0 % 이상, 66.6 % 이상, 73.3 % 이상, 80.0 % 이상, 86.6 % 이상, 혹은 93.3 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열.
- [0266] (9) CDR-H1 로서, 서열 번호 129 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 129 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 혹은 4 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 129 에 기재된 아미노산 서열과 60.0 % 이상, 70.0 % 이상, 80.0 % 이상, 혹은 90.0 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,
- [0267] CDR-H2 로서, 서열 번호 131 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 131 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소 혹은 2 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 131 에 기재된 아미노산 서열과 71.4 % 이상 혹은 85.7 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,
- [0268] CDR-H3 으로서, 서열 번호 133 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 133 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 4 개소, 5 개소, 혹은 6 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 133 에 기재된 아미노산 서열과 60.0 % 이상, 66.6 % 이상, 73.3 % 이상, 80.0 % 이상, 86.6 % 이상, 혹은 93.3 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열.
- [0269] (10) CDR-H1 로서, 서열 번호 145 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 145 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 145 에 기재된 아미노산 서열과 62.5 % 이상, 75.0 % 이상, 혹은 87.5 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,
- [0270] CDR-H2 로서, 서열 번호 147 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 147 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 147 에 기재된 아미노산 서열과 62.5 % 이상, 75.0 % 이상, 혹은 87.5 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,
- [0271] CDR-H3 으로서, 서열 번호 149 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 149 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 4 개소, 5 개소, 혹은 6 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 149 에 기재된 아미노산 서열과 60.0 % 이상, 66.6 % 이상, 73.3 % 이상, 80.0 % 이상, 86.6 % 이상, 혹은 93.3 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열.
- [0272] (11) CDR-H1 로서, 서열 번호 161 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 161 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 혹은 4 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 161 에 기재된 아미노산 서열과 60.0 % 이상, 70.0 % 이상, 80.0 % 이상, 혹은 90.0 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,
- [0273] CDR-H2 로서, 서열 번호 163 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 163 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소 혹은 2 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 163 에 기재된 아미노산 서열과 71.4 % 이상 혹은 85.7 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,

- [0274] CDR-H3 으로서, 서열 번호 165 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 165 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 4 개소, 5 개소, 혹은 6 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 165 에 기재된 아미노산 서열과 60.0 % 이상, 66.6 % 이상, 73.3 % 이상, 80.0 % 이상, 86.6 % 이상, 혹은 93.3 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열.
- [0275] (12) CDR-H1 로서, 서열 번호 287 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 287 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 287 에 기재된 아미노산 서열과 62.5 % 이상, 75.0 % 이상, 혹은 87.5 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,
- [0276] CDR-H2 로서, 서열 번호 289 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 289 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소 혹은 2 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 289 에 기재된 아미노산 서열과 71.4 % 이상 혹은 85.7 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,
- [0277] CDR-H3 으로서, 서열 번호 291 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 291 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소 혹은 2 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 291 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상, 혹은 83.3 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열.
- [0278] 또한, 후술하는 실시예 17 에 나타내는 바와 같이, 본 발명자들은, 인간화 항 gpNMB 항체 H1L1 (클론 GPN06-1) 에 대하여, 그 결합 유지에 있어서의 각 CDR 의 각 아미노산 잔기의 중요성을, 알려진 스캐닝에 의해 검토하였다. 그 결과, 인간화 항 gpNMB 항체 H1L1 의 중사슬 가변 영역 (서열 번호 29) 의, CDR-H1 (서열 번호 17) 에 있어서의 제 32 위치의 아스파라긴 및 제 33 위치의 트립토판 ; CDR-H2 (서열 번호 19) 에 있어서의 제 55 위치의 아스파르트산, 제 57 위치의 페닐알라닌, 및 제 58 위치의 트레오닌 ; CDR-H3 (서열 번호 21) 에 있어서의 제 98 위치의 아르기닌, 제 100 위치의 글리신, 및 제 109 위치의 글리신이, 결합 유지에 중요한 것이 동정되었다. 한편, 상기 이외의 각 CDR 의 아미노산 잔기에 대해서는, 그 결합 유지에 거의 영향이 없는 것이 동정되었다. 이들 지견으로부터, 본 발명의 항체의 하나의 양태로서, 이하의 (13) 의 CDR-H1 ~ H3 서열을 갖는 중사슬 가변 영역을 포함하는 항체도 들 수 있다 (또한, 이하의 아미노산 위치는, 인간화 항 gpNMB 항체 H1L1 의 중사슬 가변 영역의 아미노산 서열 (서열 번호 29) 을 기준으로 하여 나타낸다.).
- [0279] (13) CDR-H1 로서, 서열 번호 17 에 기재된 아미노산 서열 중, 제 32 위치의 아스파라긴 및 제 33 위치의 트립토판 이외의 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 4 개소, 5 개소, 혹은 6 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열,
- [0280] CDR-H2 로서, 서열 번호 19 에 기재된 아미노산 서열 중, 제 55 위치의 아스파르트산, 제 57 위치의 페닐알라닌, 및 제 58 위치의 트레오닌 이외의 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 4 개소, 혹은 5 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 및,
- [0281] CDR-H3 으로서, 서열 번호 21 에 기재된 아미노산 서열에 기재된 아미노산 서열 중, 제 98 위치의 아르기닌, 제 100 위치의 글리신, 및 제 109 위치의 글리신 이외의 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 4 개소, 5 개소, 6 개소, 7 개소, 8 개소, 9 개소, 10 개소, 11 개소, 혹은 12 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열.
- [0282] 본 발명의 항체의 하나의 양태로는, 이하의 (1) ~ (12) 의 CDR-L1 ~ L3 서열을 갖는 경사슬 가변 영역을 포함하는 항체를 들 수 있다.
- [0283] (1) CDR-L1 로서, 서열 번호 7 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 7 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소 혹은 2 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 7 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상 혹은 83.3 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,
- [0284] CDR-L2 로서, 서열 번호 9 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 9 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 9 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,
- [0285] CDR-L3 으로서, 서열 번호 11 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 11 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 11

에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상, 77.7 % 이상, 혹은 88.8 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열.

- [0286] (2) CDR-L1 로서, 서열 번호 23 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 23 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소 혹은 2 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 23 에 기재된 아미노산 서열과 60.0 % 이상 혹은 80.0 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,
- [0287] CDR-L2 로서, 서열 번호 25 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 25 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 25 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,
- [0288] CDR-L3 으로서, 서열 번호 27 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 27 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 27 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상, 77.7 % 이상, 혹은 88.8 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열.
- [0289] (3) CDR-L1 로서, 서열 번호 39 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 39 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소 혹은 2 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 39 에 기재된 아미노산 서열과 60.0 % 이상 혹은 80.0 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,
- [0290] CDR-L2 로서, 서열 번호 41 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 41 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 41 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,
- [0291] CDR-L3 으로서, 서열 번호 43 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 43 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 43 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상, 77.7 % 이상, 혹은 88.8 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열.
- [0292] (4) CDR-L1 로서, 서열 번호 55 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 55 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소 혹은 2 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 55 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상 혹은 83.3 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,
- [0293] CDR-L2 로서, 서열 번호 57 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 57 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 57 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,
- [0294] CDR-L3 으로서, 서열 번호 59 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 59 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 59 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상, 77.7 % 이상, 혹은 88.8 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열.
- [0295] (5) CDR-L1 로서, 서열 번호 71 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 71 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소 혹은 2 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 71 에 기재된 아미노산 서열과 60.0 % 이상 혹은 80.0 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,
- [0296] CDR-L2 로서, 서열 번호 73 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 73 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 73 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,
- [0297] CDR-L3 으로서, 서열 번호 75 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 75 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 혹은 4 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 75 에 기재된 아미노산 서열과 60.0 % 이상, 70.0 % 이상, 80.0 % 이상, 혹은 90.0 % 이상의 상동성

(바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열.

- [0298] (6) CDR-L1 로서, 서열 번호 87 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 87 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소 혹은 2 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 87 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상 혹은 83.3 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,
- [0299] CDR-L2 로서, 서열 번호 89 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 89 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 89 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,
- [0300] CDR-L3 으로서, 서열 번호 91 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 91 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 91 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상, 77.7 % 이상, 혹은 88.8 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열.
- [0301] (7) CDR-L1 로서, 서열 번호 103 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 103 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소 혹은 2 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 103 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상 혹은 83.3 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,
- [0302] CDR-L2 로서, 서열 번호 105 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 105 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 105 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,
- [0303] CDR-L3 으로서, 서열 번호 107 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 107 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 107 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상, 77.7 % 이상, 혹은 88.8 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열.
- [0304] (8) CDR-L1 로서, 서열 번호 119 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 119 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 혹은 4 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 119 에 기재된 아미노산 서열과 64.2 % 이상, 71.4 % 이상, 81.8 % 이상, 혹은 90.9 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,
- [0305] CDR-L2 로서, 서열 번호 121 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 121 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 121 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,
- [0306] CDR-L3 으로서, 서열 번호 123 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 123 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 123 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상, 77.7 % 이상, 혹은 88.8 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열.
- [0307] (9) CDR-L1 로서, 서열 번호 135 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 135 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 혹은 4 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 135 에 기재된 아미노산 서열과 64.2 % 이상, 71.4 % 이상, 81.8 % 이상, 혹은 90.9 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,
- [0308] CDR-L2 로서, 서열 번호 137 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 137 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 137 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,
- [0309] CDR-L3 으로서, 서열 번호 139 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 139 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 139 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상, 77.7 % 이상, 혹은 88.8 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열.

- [0310] (10) CDR-L1 로서, 서열 번호 151 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 151 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 혹은 4 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 151 에 기재된 아미노산 서열과 60.0 % 이상, 70.0 % 이상, 80.0 % 이상, 혹은 90.0 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,
- [0311] CDR-L2 로서, 서열 번호 153 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 153 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 153 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,
- [0312] CDR-L3 으로서, 서열 번호 155 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 155 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 155 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상, 77.7 % 이상, 혹은 88.8 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열.
- [0313] (11) CDR-L1 로서, 서열 번호 167 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 167 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 혹은 4 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 167 에 기재된 아미노산 서열과 64.2 % 이상, 71.4 % 이상, 81.8 % 이상, 혹은 90.9 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,
- [0314] CDR-L2 로서, 서열 번호 169 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 169 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 169 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,
- [0315] CDR-L3 으로서, 서열 번호 171 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 171 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 171 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상, 77.7 % 이상, 혹은 88.8 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열.
- [0316] (12) CDR-L1 로서, 서열 번호 293 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 293 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 혹은 4 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 293 에 기재된 아미노산 서열과 64.2 % 이상, 71.4 % 이상, 81.8 % 이상, 혹은 90.9 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열,
- [0317] CDR-L2 로서, 서열 번호 295 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 295 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 295 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열, 및,
- [0318] CDR-L3 으로서, 서열 번호 297 에 기재된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 297 에 기재된 아미노산 서열 중 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 또는, 서열 번호 297 에 기재된 아미노산 서열과 66.6 % 이상, 77.7 % 이상, 혹은 88.8 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열.
- [0319] 또한, 후술하는 실시예 17 에 나타내는 바와 같이, 본 발명자들은, 인간화 항 gpNMB 항체 H1L1 (클론 GPN06-1) 에 대하여, 그 결합 유지에 있어서의 각 CDR 의 각 아미노산 잔기의 중요성을, 알려진 스캐닝에 의해 검토하였다. 그 결과, 인간화 항 gpNMB 항체 H1L1 의 경사슬 가변 영역 (서열 번호 31) 의, CDR-L1 (서열 번호 23) 에 있어서의 제 29 위치의 이소류신 및 제 31 위치의 티로신 ; CDR-L2 (서열 번호 25) 에 있어서의 제 50 위치의 트레오닌 ; CDR-L3 (서열 번호 27) 에 있어서의 제 88 위치의 히스티딘, 제 89 위치의 글루타민, 제 90 위치의 트립토판, 제 92 위치의 세린, 및 제 93 위치의 티로신이, 결합 유지에 중요한 것이 동정되었다. 한편, 상기 이외의 각 CDR 의 아미노산 잔기에 대해서는, 그 결합 유지에 거의 영향이 없는 것이 동정되었다. 이들 지견으로부터, 본 발명의 항체의 하나의 양태로서, 이하의 (13) 의 CDR-L1 ~ L3 서열을 갖는 경사슬 가변 영역을 포함하는 항체도 들 수 있다 (또한, 이하의 아미노산 위치는, 인간화 항 gpNMB 항체 H1L1 의 경사슬 가변 영역의 아미노산 서열 (서열 번호 31) 을 기준으로 하여 나타낸다.).
- [0320] (13) CDR-L1 로서, 서열 번호 23 에 기재된 아미노산 서열 중, 제 29 위치의 이소류신 및 제 31 위치의 티로신 이외의 어느 1 개소, 2 개소, 혹은 3 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열,
- [0321] CDR-L2 로서, 서열 번호 25 에 기재된 아미노산 서열 중, 제 50 위치의 트레오닌 이외의 어느 1 개소 혹은 2 개

소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열, 및,

- [0322] CDR-L3 으로서, 서열 번호 27 에 기재된 아미노산 서열에 기재된 아미노산 서열 중, 제 88 위치의 히스티딘, 제 89 위치의 글루타민, 제 90 위치의 트립토판, 제 92 위치의 세린, 및 제 93 위치의 티로신 이외의 어느 1 개소, 2 개소, 3 개소, 혹은 4 개소의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 삽입된 아미노산 서열.
- [0323] 본 발명의 항체의 하나의 양태로는, 상기의 어느 것의 CDR-H1 ~ H3 서열을 갖는 중사슬 가변 영역과, 상기의 어느 것의 CDR-L1 ~ L3 서열을 갖는 경사슬 가변 영역을 각각 조합한 항체를 들 수 있다.
- [0324] 본 발명의 항체의 하나의 양태로는, 중사슬 가변 영역의 서열로서, 이하의 (a) ~ (c) 중 어느 것의 아미노산 서열을 갖는 항체를 들 수 있다.
- [0325] (a) 서열 번호 13, 서열 번호 29, 서열 번호 45, 서열 번호 61, 서열 번호 77, 서열 번호 93, 서열 번호 109, 서열 번호 125, 서열 번호 141, 서열 번호 157, 서열 번호 173, 및 서열 번호 299 에서 선택되는 어느 하나의 아미노산 서열.
- [0326] (b) 상기 (a) 의 아미노산 서열과 적어도 60 % 이상, 또는 65 % 이상, 또는 70 % 이상, 또는 75 % 이상, 또는 80 % 이상, 또는 85 % 이상, 또는 90 % 이상, 또는 95 % 이상, 또는 96 % 이상, 또는 97 % 이상, 또는 98 % 이상, 또는 99 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열.
- [0327] (c) 상기 (a) 의 아미노산 서열에 있어서 1 ~ 12 (바람직하게는 1 ~ 11, 보다 바람직하게는 1 ~ 10, 1 ~ 9, 1 ~ 8, 1 ~ 7, 1 ~ 6, 1 ~ 5, 1 ~ 4, 1 ~ 3, 1 ~ 2, 또는 1) 개의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 부가된 아미노산 서열.
- [0328] 본 발명의 항체의 하나의 양태로는, 경사슬 가변 영역의 서열로서, 이하의 (a) ~ (c) 중 어느 것을 갖는 항체를 들 수 있다.
- [0329] (a) 서열 번호 15, 서열 번호 31, 서열 번호 47, 서열 번호 63, 서열 번호 79, 서열 번호 95, 서열 번호 111, 서열 번호 127, 서열 번호 143, 서열 번호 159, 서열 번호 175, 및 서열 번호 301 에서 선택되는 어느 하나의 아미노산 서열.
- [0330] (b) 상기 (a) 의 아미노산 서열과 적어도 60 % 이상, 또는 65 % 이상, 또는 70 % 이상, 또는 75 % 이상, 또는 80 % 이상, 또는 85 % 이상, 또는 90 % 이상, 또는 95 % 이상, 또는 96 % 이상, 또는 97 % 이상, 또는 98 % 이상, 또는 99 % 이상의 상동성 (바람직하게는 동일성) 을 갖는 아미노산 서열.
- [0331] (c) 상기 (a) 의 아미노산 서열에 있어서 1 ~ 10 (바람직하게는 1 ~ 9, 보다 바람직하게는 1 ~ 8, 1 ~ 7, 1 ~ 6, 1 ~ 5, 1 ~ 4, 1 ~ 3, 1 ~ 2, 또는 1) 개의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 혹은 부가된 아미노산 서열.
- [0332] 본 발명의 항체의 하나의 양태로는, 상기의 어느 것의 중사슬 가변 영역과 상기의 어느 것의 경사슬 가변 영역을 각각 조합한 항체를 들 수 있다.
- [0333] 또한, 항체에 있어서의 CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2, 또는 CDR-L3 의 각 서열을 동정하는 방법으로는, 예를 들어 Kabat 법 (NIH Publication, (1991), No.91-3242) 이나 Chothia 법 (J. Mol. Biol., (1997), 273[4] : 927-48) 을 들 수 있다. 이들 방법은, 이 분야의 당업자에게 있어서는 기술 상식이지만, 예를 들어 Dr. Andrew C.R. Martin's Group 의 인터넷 홈페이지 (<http://www.bioinf.org.uk/abs/>) 로부터 개요를 아는 것도 가능하다. 또한, 본 발명에 있어서의 CDR 은 Kabat 의 CDR 로서 기재될 하였다.
- [0334] 본 발명의 항체인 면역 글로불린의 중사슬 가변 영역 및 경사슬 가변 영역의 각 프레임워크 서열은, 척추 동물의 면역 글로불린의 각 클래스에 있어서의 프레임워크 서열인 것이 바람직하다. 특히, 인간, 또는 마우스 혹은 래트를 포함하는 비인간 동물의 면역 글로불린의 각 클래스에 있어서의 프레임워크 서열인 것이 바람직하다.
- [0335] 이상의 중사슬 및 경사슬의 각 CDR 및/또는 각 사슬 가변 영역의 아미노산 서열에, 인간, 또는 마우스 혹은 래트를 포함하는 비인간 동물의 항체의 중사슬 및 경사슬의 각 프레임워크 영역 및/또는 각 정상 영역의 아미노산 서열을 적절히 조합함으로써, 당업자라면 본 발명의 항 gpNMB 특이적 항체를 설계하는 것이 가능하다. 특히, 인간 항체의 중사슬 및 경사슬의 각 프레임워크 영역 및/또는 각 정상 영역의 아미노산 서열을 사용함으로써, 인간화 항 gpNMB 특이적 항체로 할 수 있다. 인간화 항체의 중사슬 및 경사슬의 각 프레임워크 영역 및/또는 각 정상 영역의 아미노산 서열은, 예를 들어 인간의 IgG, IgA, IgM, IgE, IgD 의 각 클래스 또는 그 변

이체에서 선택하는 것이 가능하다.

[0336] 본 발명의 항체는, 바람직하게는 IgG 클래스 또는 그 변이체이며, 보다 바람직하게는, 인간 IgG 클래스 혹은 그 변이체, 인간 IgG4 서브 클래스 혹은 그 변이체, 또는, 인간 IgG1 서브 클래스 혹은 그들의 변이체이다. 1 개의 예에서는, 안정화 IgG4 정상 영역은, Kabat 의 계에 의해, 힌지 영역의 위치 241 에 있어서 프롤린을 포함한다. 이 위치는, EU 부번 방식 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, (1969), 63[1] : 78-85), 면역학적으로 관심이 있는 단백질의 서열 (Washington DC United States Department of Health and Human Services, 2001 및 NIH Publication, (1991), No.91-3242) 에 의해, 힌지 영역의 위치 228 에 대응한다. 인간 IgG4 에서는, 이 잔기는 일반적으로 세린이며, 세린의 프롤린으로의 치환으로 안정화를 유도할 수 있다. 하나의 예에서는, IgG1 의 정상 영역에 N297A 변이를 삽입하여 Fc 수용체에 대한 결합 및/또는 보체를 고정시키는 능력을 가능한 한 억제할 수 있다.

[0337] ·경합 결합 :

[0338] 본 발명의 일 양태로서, gpNMB 의 PMEL-CAF 유사 도메인으로부터 PKD 도메인에 걸친 영역의 적어도 1 개소에 대한 결합 자체에 대하여 본 발명의 항체와 경합 결합하는 항체도 들 수 있다. 이러한 경합 결합하는 항체도, 본 발명의 범위에 포함된다. 본 발명에 있어서 「경합 결합」이란, 복수 종의 모노클로날 항체가 항원과 공존할 때에, 일방의 항체의 항원에 대한 결합이, 타방의 항체의 항원에 대한 결합에 의해 저해되는 현상을 의미한다. 일반적으로는, 일정량 (농도) 의 모노클로날 항체에 대하여, 다른 모노클로날 항체의 양 (농도) 을 변경하여 첨가해 간 경우에, 전자의 일정량의 모노클로날 항체의 항원에 대한 결합량이 저해되는 첨가량 (농도) 을 측정함으로써 측정 가능하다. 그 저해의 정도는, IC₅₀ 또는 Ki 라는 값으로 나타낼 수 있다. 본 발명의 항체와 경합 결합하는 모노클로날 항체란, 예를 들어, 본 발명의 항체를 10 nM 으로 사용하여 gpNMB 의 PMEL-CAF 유사 도메인으로부터 PKD 도메인에 걸친 영역의 적어도 1 개소에 대한 경합적인 항원 항체 결합을 검출했을 때에, IC₅₀ 이 통상 1000 nM 이하, 그 중에서도 100 nM 이하, 나아가서는 10 nM 이하인 항체를 말한다.

경합 결합의 측정을 실시하는 경우, 사용하는 항체를 효소, 형광 물질, 발광 물질, 방사성 동위 원소 등으로 표지를 실시하고, 그 표지된 물질의 물리적 및/또는 화학적 특성에 적합한 측정 방법을 사용하여 검출함으로써 그 측정을 실시하는 것도 가능하고, 표면 플라즈몬 공명법 (Surface Plasmon Resonance : SPR) 이나 바이오 레이어 간섭법 (Bio-Layer Interferometry : BLI) 을 비롯한 한 바이오 센서를 사용할 수도 있다.

[0339] [항 gpNMB 항체의 제조 방법]

[0340] 본 발명에 있어서의 항체는, 당업자에게 주지된 기법을 사용하여 얻을 수 있다. 본 발명에 있어서의 항체는, 폴리클로날 항체, 또는 모노클로날 항체 (Nature, (1983), 305(5934) : 537-40) 이다. 예를 들어, 폴리클로날 항체는, 서열 번호 209 에 나타내는 아미노산 서열을 갖는 인간 gpNMB 단백질, 또는, 그 일부의 아미노산 서열을 갖는 gpNMB 부분 펩티드 (예를 들어, 아미노산 잔기 256 ~ 319 로 이루어지는 PKD 도메인을 포함하는 펩티드 등) 를 항원으로서, 혹은, 이러한 인간 gpNMB 단백질 또는 gpNMB 부분 펩티드의 아미노산 서열을 코드하는 항원 발현 폴리뉴클레오티드 등을 사용하여, 포유 동물의 근육내 또는 피하에 투여하고, 동물 체내에서 항원을 발현시켜 동물을 감염함으로써, 당해 동물의 혈청 등으로부터 회수할 수 있다. 또, 펩티드를 항원으로서 사용하는 경우에는, BSA 나 KLH 등의 캐리어 단백질이나 폴리리신 등에 결합시킨 형태로의 항원을 사용할 수 있다.

[0341] 당해 발명에 있어서의 모노클로날 항체는, 전술한 바와 같이 인간 gpNMB 단백질 또는 gpNMB 부분 펩티드, 혹은 이러한 인간 gpNMB 단백질 또는 gpNMB 부분 펩티드를 코드하는 항원 발현 폴리뉴클레오티드 등을 포유 동물에게 투여하여 감염하고, 당해 포유 동물로부터 면역 세포를 추출하여 골수종 세포 등과 세포 융합시킴으로써 얻어진 하이브리도마를 클로닝하여, 그 배양물로부터 회수할 수 있다. 그러한 모노클로날 항체의 취득 방법 (Nature, (1992), 356[6365] : 152-4) 이나 세포 융합의 수법 (Nature, (1975), 256[5517] : 495-7) 은 이미 보고되어 일반화되어 있고, 면역 부활 물질의 투여에 의해 더욱 취득 효율을 높일 수 있다 (Cancer Gene Ther., (2007), 14[11] : 904-17). 이러한 방법에 의해 얻어진 모노클로날 항체로는, 한정되는 것은 아니지만, 이하를 들 수 있다.

[0342] ·서열 번호 13 의 아미노산 서열을 갖는 중사슬 가변 영역, 및, 서열 번호 15 의 아미노산 서열을 갖는 경사슬 가변 영역을 갖는 항체 (GPN05-1).

[0343] ·서열 번호 29 의 아미노산 서열을 갖는 중사슬 가변 영역, 및, 서열 번호 31 의 아미노산 서열을 갖는 경사슬 가변 영역을 갖는 항체 (GPN06-1).

- [0344] · 서열 번호 45 의 아미노산 서열을 갖는 중사슬 가변 영역, 및, 서열 번호 47 의 아미노산 서열을 갖는 경사슬 가변 영역을 갖는 항체 (GPN07-1).
- [0345] · 서열 번호 61 의 아미노산 서열을 갖는 중사슬 가변 영역, 및, 서열 번호 63 의 아미노산 서열을 갖는 경사슬 가변 영역을 갖는 항체 (GPN11-10).
- [0346] · 서열 번호 77 의 아미노산 서열을 갖는 중사슬 가변 영역, 및, 서열 번호 79 의 아미노산 서열을 갖는 경사슬 가변 영역을 갖는 항체 (GPN15-2).
- [0347] · 서열 번호 93 의 아미노산 서열을 갖는 중사슬 가변 영역, 및, 서열 번호 95 의 아미노산 서열을 갖는 경사슬 가변 영역을 갖는 항체 (GPN15-3).
- [0348] · 서열 번호 109 의 아미노산 서열을 갖는 중사슬 가변 영역, 및, 서열 번호 111 의 아미노산 서열을 갖는 경사슬 가변 영역을 갖는 항체 (GPN18-4).
- [0349] · 서열 번호 125 의 아미노산 서열을 갖는 중사슬 가변 영역, 및, 서열 번호 127 의 아미노산 서열을 갖는 경사슬 가변 영역을 갖는 항체 (GPN18-1).
- [0350] · 서열 번호 141 의 아미노산 서열을 갖는 중사슬 가변 영역, 및, 서열 번호 143 의 아미노산 서열을 갖는 경사슬 가변 영역을 갖는 항체 (GPN18-2).
- [0351] · 서열 번호 157 의 아미노산 서열을 갖는 중사슬 가변 영역, 및, 서열 번호 159 의 아미노산 서열을 갖는 경사슬 가변 영역을 갖는 항체 (GPN18-6).
- [0352] · 서열 번호 173 의 아미노산 서열을 갖는 중사슬 가변 영역, 및, 서열 번호 175 의 아미노산 서열을 갖는 경사슬 가변 영역을 갖는 항체 (GPN18-7).
- [0353] · 서열 번호 299 의 아미노산 서열을 갖는 중사슬 가변 영역, 및, 서열 번호 301 의 아미노산 서열을 갖는 경사슬 가변 영역을 갖는 항체 (GPN09-1).
- [0354] 또, 다른 제조 방법으로는, 취득하고자 하는 항체를 산생하는 하이브리도마나 인간 항체 과지 디스플레이에서 얻어진 과지 클론 등으로부터, 항체의 중사슬 및/또는 경사슬을 코드하는 유전자, 보다 상세하게는 면역 글로불린의 중사슬 및/또는 경사슬을 코드하는 핵산 분자를 제조한다. 여기서, 이러한 핵산 분자를 각종 벡터 또는 플라스미드에 도입함으로써, 당해 핵산 분자를 포함하는 벡터 또는 플라스미드를 제조해도 된다. 이어서, 상기의 핵산 분자, 벡터, 또는 플라스미드로 숙주 세포를 형질 전환한다. 숙주 세포로는, 예를 들어 포유 동물 세포, 곤충 세포, 효모 세포, 혹은 식물 세포 등의 진핵 세포, 또는 세균 세포를 들 수 있다. 다음으로, 이 형질 전환된 숙주 세포를, 본 발명의 항 gpNMB 특이적 항체를 산생하기 위한 적절한 조건하에서 배양한다. 여기서, 필요에 따라, 얻어진 본 발명의 항 gpNMB 특이적 항체를 숙주 세포로부터 단리해도 된다. 이들 수순에 사용되는 각종 수법은, 모두 당업자에게는 주지되어 있다.
- [0355] 여기서, 면역 글로불린의 중사슬 및/또는 경사슬을 코드하는 유전자에 대하여, 원하는 형질을 도입하기 위한 유전자 개변을 실시하거나, 면역 글로불린의 중사슬 및/또는 경사슬의 가변 영역 또는 CDR 영역의 구조 정보를 사용하거나 함으로써, 항체 키메라 단백질, 저분자 항체, 스캐폴드 항체 등을 제조하는 것은, 당업자라면 공지된 기술을 사용하여 실시 가능하다. 또, 항체의 성능 향상이나 부작용 회피를 목적으로, 항체의 정상 영역의 구조에 개변을 넣는 것이나, 당사슬의 부분에서의 개변을 실시하는 것도, 당업자에게 잘 알려진 기술에 의해 적절히 실시할 수 있다.
- [0356] [의약 조성물]
- [0357] 본 발명의 항 gpNMB 특이적 항체는, 의약 조성물의 활성 성분으로서 사용하는 것이 바람직하다. 즉, 본 발명의 일 양태는, 본 발명의 항 gpNMB 특이적 항체를 활성 성분으로서 포함하는 의약 조성물 (이하 적절히 「본 발명의 제 1 의약 조성물」이라고 총칭한다) 에 관한 것이다.
- [0358] 전술한 바와 같이, 본 발명의 항 gpNMB 특이적 항체는, 인간 등의 대상에게 투여한 경우에, 이하의 활성 (a) ~ (c) 및 (w) ~ (z) 중 1 또는 2 이상의 활성이 기대된다. 따라서, 본 발명의 제 1 의약 조성물은, 이하의 활성 (a) ~ (c) 및 (w) ~ (z) 중 1 또는 2 이상의 활성을 목적으로 하는 의약 조성물인 것이 바람직하다.
- [0359] (a) 기능 이상 마이크로글리아를 저감 또는 제거하는 활성.
- [0360] (b) 정상 마이크로글리아에 의한 기능 이상 마이크로글리아의 탐식 작용을 촉진시키는 활성, 혹은 기능 이상 마

이크로글리아를 정상화하는 활성.

[0361] (c) 기능 이상 마이크로글리아 주변의 정상 마이크로글리아의 작용을 증대시키는 활성.

[0362] (w) 인지 기능을 회복시키는 활성

[0363] (x) 아밀로이드 β 올리고머를 제거하는 활성.

[0364] (y) 시냅스수를 증가시키는 활성.

[0365] (z) 신경 변성 질환을 치료 또는 예방하는 활성.

[0366] 그 중에서도, 전술한 바와 같이, 일 양태에 관련된 본 발명의 항 gpNMB 특이적 항체는, 상기 활성 (a) ~ (c) 중 1 또는 2 이상의 활성을 갖는 결과로서, 상기 활성 (w) ~ (z) 중 1 또는 2 이상의 활성을 발휘하는 것으로 추측된다. 따라서, 본 발명의 항 gpNMB 특이적 항체가, 상기 활성 (a) ~ (c) 중 1 또는 2 이상의 활성을 갖는 항체인 경우에는, 본 발명의 제 1 의약 조성물은, 상기 활성 (w) ~ (z) 중 1 또는 2 이상의 활성을 목적으로 하는 의약 조성물인 것이 바람직하다. 특히 상기 활성 (a) ~ (c) 에 있어서는 (a) 를 갖는 것이 바람직하다.

[0367] 또, 본 기술한 실시예의 결과에 기초하면, 상기 활성 (a) ~ (c) 중 1 또는 2 이상의 활성의 결과로서, 상기 활성 (w) ~ (z) 중 1 또는 2 이상의 활성이 발휘되고 있을 개연성이 매우 높은 바, 이러한 지견은 본 발명자들이 알아낸 새로운 지견이다. 본 지견에 기초하면, 본 발명의 항 gpNMB 특이적 항체가 아니더라도, 상기 활성 (a) ~ (c) 중 1 또는 2 이상의 활성을 갖는 임의의 약제 (예를 들어 저분자 화합물이어도 되고, 항체 등의 고분자 의약이어도 된다) 를 사용하면, 상기 활성 (w) ~ (z) 중 1 또는 2 이상의 활성을 발휘하는 의약 조성물을 조제하는 것이 가능하다. 따라서, 본 발명의 일 양태는, 상기 활성 (a) ~ (c) 중 1 또는 2 이상의 활성을 갖는 임의의 약제 (예를 들어 저분자 화합물이어도 되고, 항체 등의 고분자 의약이어도 된다) 를 활성 성분으로서 포함하는, 상기 활성 (w) ~ (z) 중 1 또는 2 이상의 활성을 목적으로 하는 의약 조성물 (이하 적절히 「본 발명의 제 2 의약 조성물」 이라고 총칭한다) 에 관한 것이다. 특히 상기 활성 (a) ~ (c) 에 있어서는 (a) 를 갖는 것이 바람직하다.

[0368] 이하, 본 발명의 제 1 의약 조성물 및 본 발명의 제 2 의약 조성물 (이들을 적절히 「본 발명의 의약 조성물」 이라고 총칭한다) 의 자세한 것은, 한정되는 것은 아니지만, 예를 들어 이하와 같다.

[0369] 본 발명의 의약 조성물은, 활성 성분 (본 발명의 제 1 의약 조성물의 경우에는, 본 발명의 항 gpNMB 특이적 항체, 본 발명의 제 2 의약 조성물의 경우에는, 상기 활성 (a) ~ (c) 중 1 또는 2 이상의 활성을 갖는 임의의 약제) 외에, 의약적으로 허용되는 담체 및/또는 그 밖의 첨가제를 함유하는, 의약 조성물의 형태로서 제제화해도 된다. 의약적으로 허용되는 담체 및/또는 그 밖의 첨가제를 사용한 제제는, 예를 들어 University of the Sciences in Philadelphia, "Remington : The Science and Practice of Pharmacy, 20th EDITION", Lippincott Williams & Wilkins, (2000) 에 기재된 방법으로 실시하는 것이 가능하다.

[0370] 이와 같은 치료제 또는 예방제의 하나의 형태로는, 무균의 수성액 또는 유성액에 용해, 현탁, 또는 유화함으로써 조제된 액제 혹은 동결 건조제로서 제공된다. 이와 같은 용제 또는 용해액으로서, 수성액으로는 주사용 증류수, 생리 식염수 등을 들 수 있고, 그것에 추가하여 삼투압 조절제 (예를 들어, D-글루코오스, D-소르비톨, D-만니톨, 염화나트륨 등) 가 첨가되는 경우, 적당한 용해 보조제, 예를 들어 알코올 (예를 들어 에탄올), 폴리알코올 (예를 들어 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜), 비이온성 계면 활성제 (예를 들어 폴리소르베이트 80, 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 50) 등이 병용되는 경우도 있다. 또, 용제 또는 용해액으로는 유성액이 사용되는 경우도 있으며, 그 유성액의 예로는 참기름, 대두유 등을 들 수 있고, 용해 보조제로서 벤조산벤질, 벤질알코올 등이 병용되는 경우도 있다. 이와 같은 제제에 있어서는, 적절히 완충제 (예를 들어, 인산염류 완충제, 아세트산염류 완충제), 무통화제 (예를 들어, 염화벤잘코늄, 염산프로카인 등), 안정제 (예를 들어, 인간 혈청 알부민, 폴리에틸렌글리콜 등), 보존제 (예를 들어, 아스코르브산, 에리소르브산 및 그것들의 염 등), 착색제 (예를 들어, 구리클로로필, β -카로틴, 적색 2 호, 청색 1 호 등), 방부제 (예를 들어, 파라옥시벤조산에스테르, 페놀, 염화벤제토늄, 염화벤잘코늄 등), 증점제 (예를 들어, 하이드록시프로필셀룰로오스, 카라복시메틸셀룰로오스 및 그것들의 염 등), 안정화제 (예를 들어, 인간 혈청 알부민, 만니톨, 소르비톨 등), 교취제 (예를 들어, 멘톨, 감귤 향료 등) 의 첨가제가 사용되는 경우가 있다.

[0371] 또, 다른 치료제 또는 예방제의 형태로는, 산제, 정제, 과립제, 캡슐제, 환제, 좌제, 트로키제 등의 고형제를 들 수 있다. 경구용 제제의 형태로 투여하는 고형제의 경우에는, 첨가제로서, 부형제 (예를 들어, 결정성

셀룰로오스, 락토오스, 전분 등), 활택제 (예를 들어, 스테아르산마그네슘, 톨크 등), 결합제 (예를 들어, 하이 드록시프로필셀룰로오스, 하이 드록시프로필메틸셀룰로오스, 매크로골 등), 붕괴제 (예를 들어, 전분, 카르복시 메틸셀룰로오스칼슘 등) 등이 사용된다. 또, 필요에 따라, 방부제 (예를 들어, 벤질알코올, 클로로부탄올, 파라옥시벤조산메틸, 파라옥시벤조산프로필 등), 향산화제, 착색제, 감미제 등의 첨가제를 사용할 수 있다.

또 다른 형태로서, 점막 적용용 치료제 또는 예방제도 들 수 있고, 이 제제에 있어서는 점막에 대한 흡착성, 체류성 등을 부여하는 것을 주된 목적으로 하여, 첨가제로서, 점착제, 점착 증강제, 점조제, 점조화제 등 (예를 들어, 뮤신, 한천, 젤라틴, 펙틴, 카라기난, 알긴산나트륨, 로커스트빈검, 잔탄검, 트라간트검, 아라비아고무, 키토산, 풀루란, 왁시 스타치, 수크랄페이트, 셀룰로오스, 및 그들의 유도체) 이 함유되는 경우도 있다. 그러나, 생체에 공여되는 치료제 또는 예방제의 형태 및 용제나 첨가제는 이들에 한정되는 것은 아니며, 당업자라면 적절히 선택할 수 있다.

[0372] 본 발명의 의약 조성물은, 활성 성분 (본 발명의 제 1 의약 조성물의 경우에는, 본 발명의 항 gpNMB 특이적 항체, 본 발명의 제 2 의약 조성물의 경우에는, 상기 활성 (a) ~ (c) 중 1 또는 2 이상의 활성을 갖는 임의의 약제) 외에, 기존의 다른 약물 (활성 성분) 을 포함하고 있어도 된다. 이러한 기존의 다른 약물 (활성 성분) 로는, 제한되는 것은 아니지만, 각종 중추 신경 질환 치료약, 신경 변성 질환 치료약, 신경 기능 회복약, 알츠하이머병 치료약, 등을 들 수 있다. 그 구체예로는, 항 Tau 항체, 항아밀로이드 β 항체, 항 CD33 항체, 항 세마포린 4D 항체, 항 TNF α 항체, 항소틸린 항체, 항갈락토오스 특이적 렉틴 (갈렉틴) 3 항체, 항 TREM2 (Triggering receptor expressed on myeloid cells 2) 항체 등을 들 수 있다. 이들은 1 종 단독으로 사용해도 되고, 2 종 이상을 병용해도 된다.

[0373] 또, 본 발명의 의약 조성물을, 기존의 다른 약물과 조합하여, 키트의 형태로 해도 된다. 본 발명의 항 gpNMB 특이적 항체와 조합하는 활성 성분으로도, 배합제에 대하여 전술한 약물 (활성 성분) 을 들 수 있다. 이들 배합제 또는 키트의 형태로 사용되는 항 gpNMB 특이적 항체 이외의 약물의 용량으로는, 통상적인 치료에 사용되는 용량으로 실시할 수 있지만, 상황에 따라 증감하는 것도 가능하다.

[0374] 본 발명의 의약 조성물은, 증상의 개선을 목적으로 하여, 비경구적으로 투여할 수 있다. 비경구 투여의 경우에는, 예를 들어 경비제로 할 수 있고, 액제, 현탁제, 고형 제제 등을 선택할 수 있다. 또 다른 비경구 투여의 형태로는, 주사제로 할 수 있고, 주사제로는, 피하 주사제, 정맥 주사제, 점적 주사제, 근육 주사제, 뇌실 내 주사제 또는 복강 내 주사제 등을 선택할 수 있다. 또 그 밖의 비경구 투여에 사용하는 제제로는, 좌제, 설하제, 경피제, 경비제 이외의 경점막 투여제 등도 들 수 있다. 또한, 스텐트나 혈관내 전색체에 함유 혹은 도포하는 양태로, 혈관내 국소 투여할 수도 있다. 경우에 따라서는 본 항체를 코딩하는 DNA 나 RNA 나 아가서는 본 항체를 산생하는 세포나 상재균의 형태로 투여하는 것도 가능하다.

[0375] 본 발명의 의약 조성물의 투여량은, 환자의 연령, 성별, 체중, 증상, 치료 효과, 투여 방법, 처리 시간, 또는 그 의약 조성물에 함유되는 활성 성분의 종류 등에 따라 상이하지만, 통상적으로 성인 1 인당, 1 회에 대하여 주제를 0.1 mg 내지 1 g 의 범위에서, 바람직하게는 0.5 mg 내지 300 mg 의 범위에서, 1 주 내지 4 주일에 1 회, 혹은 1 개월 내지 6 개월에 1 회 투여할 수 있다.

[0376] 그러나, 투여량 및 투여 횟수는 다양한 조건에 따라 변동되기 때문에, 상기 투여량 및 횟수보다 적은 양 및 횟수로 충분한 경우도 있으며, 또 상기 범위를 초과하는 투여량 및 투여 횟수가 필요한 경우도 있다. 또, 본 발명에 있어서의 치료제 또는 예방제는, 부작용을 경감함으로써, 짧은 투여 기간에 효과를 얻는 것이나 장기 투여가 가능하다.

[0377] [그 외]

[0378] 전술한 바와 같이, 본 발명의 항 gpNMB 특이적 항체는, 인간 등의 대상에게 투여한 경우에, 이하의 활성 (a) ~ (c) 및 (w) ~ (z) 중 1 또는 2 이상의 활성이 기대된다.

[0379] (a) 기능 이상 마이크로글리아를 저감 또는 제거하는 활성.

[0380] (b) 정상 마이크로글리아에 의한 기능 이상 마이크로글리아의 탐식 작용을 촉진시키는 활성, 혹은 기능 이상 마이크로글리아를 정상화하는 활성.

[0381] (c) 기능 이상 마이크로글리아 주변의 정상 마이크로글리아의 작용을 증대시키는 활성.

[0382] (w) 인지 기능을 회복시키는 활성

- [0383] (x) 아밀로이드 β 올리고머를 제거하는 활성.
- [0384] (y) 시냅스수를 증가시키는 활성.
- [0385] (z) 신경 변성 질환을 치료 또는 예방하는 활성.
- [0386] 따라서, 본 발명의 대상으로서, 상기의 본 발명의 의약 조성물 외에도, 예를 들어 이하의 몇 가지 양태를 들 수 있다.
- [0387] 즉, 본 발명의 일 양태는, 대상에 있어서 상기 활성 (a) ~ (c) 및 (w) ~ (z) 중 1 또는 2 이상의 활성을 발휘시키는 것을 목적으로 하는 방법으로서, 그것을 필요로 하는 대상에게, 본 발명의 항 gpNMB 특이적 항체의 유효량을 투여하는 방법에 관한 것이다. 그 중에서도, 본 발명의 항 gpNMB 특이적 항체가, 상기 활성 (a) ~ (c) 중 1 또는 2 이상의 활성을 갖는 항체인 경우에는, 상기 방법은, 대상에 있어서 상기 활성 (w) ~ (z) 중 1 또는 2 이상의 활성을 발휘시키는 것을 목적으로 하는 방법인 것이 바람직하다. 그 밖의 자세한 것은, 전술한 바와 같다. 특히 상기 활성 (a) ~ (c) 에 있어서는 적어도 (a) 를 갖는 것이 바람직하다.
- [0388] 또, 본 발명의 일 양태는, 대상에 있어서 상기 활성 (w) ~ (z) 중 1 또는 2 이상의 활성을 발휘시키는 것을 목적으로 하여, 그것을 필요로 하는 대상에게, 상기 활성 (a) ~ (c) 중 1 또는 2 이상의 활성을 갖는 임의의 약제 (예를 들어 저분자 화합물이어도 되고, 항체 등의 고분자 의약이어도 된다) 의 유효량을 투여하는 방법에 관한 것이다. 그 자세한 것은, 전술한 바와 같다. 특히 상기 활성 (a) ~ (c) 에 있어서는 적어도 (a) 를 갖는 것이 바람직하다.
- [0389] 또, 본 발명의 일 양태는, 대상에 있어서 상기 활성 (a) ~ (c) 및 (w) ~ (z) 중 1 또는 2 이상의 활성을 발휘시킬 목적으로 사용하기 위한, 본 발명의 항 gpNMB 특이적 항체에 관한 것이다. 그 중에서도, 본 발명의 항 gpNMB 특이적 항체가, 상기 활성 (a) ~ (c) 중 1 또는 2 이상의 활성을 갖는 항체인 경우에는, 상기의 항체는, 대상에 있어서 상기 활성 (w) ~ (z) 중 1 또는 2 이상의 활성을 발휘시키기 위해서 사용되는 항체인 것이 바람직하다. 그 밖의 자세한 것은, 전술한 바와 같다. 특히 상기 활성 (a) ~ (c) 에 있어서는 적어도 (a) 를 갖는 것이 바람직하다.
- [0390] 또, 본 발명의 일 양태는, 대상에 있어서 상기 활성 (w) ~ (z) 중 1 또는 2 이상의 활성을 발휘시킬 목적으로 사용하기 위한, 상기 활성 (a) ~ (c) 중 1 또는 2 이상의 활성을 갖는 임의의 약제 (예를 들어 저분자 화합물이어도 되고, 항체 등의 고분자 의약이어도 된다) 에 관한 것이다. 그 자세한 것은, 전술한 바와 같다. 특히 상기 활성 (a) ~ (c) 에 있어서는 적어도 (a) 를 갖는 것이 바람직하다.
- [0391] 즉, 본 발명의 일 양태는, 대상에 있어서 상기 활성 (a) ~ (c) 및 (w) ~ (z) 중 1 또는 2 이상의 활성을 발휘시키는 것을 목적으로 하는 의약의 제조에 있어서의, 본 발명의 항 gpNMB 특이적 항체의 사용에 관한 것이다. 그 중에서도, 본 발명의 항 gpNMB 특이적 항체가, 상기 활성 (a) ~ (c) 중 1 또는 2 이상의 활성을 갖는 항체인 경우에는, 상기의 의약은, 대상에 있어서 상기 활성 (w) ~ (z) 중 1 또는 2 이상의 활성을 발휘시키는 것을 목적으로 하는 의약인 것이 바람직하다. 그 밖의 자세한 것은, 전술한 바와 같다. 특히 상기 활성 (a) ~ (c) 에 있어서는 적어도 (a) 를 갖는 것이 바람직하다.
- [0392] 또, 본 발명의 일 양태는, 대상에 있어서 상기 활성 (w) ~ (z) 중 1 또는 2 이상의 활성을 발휘시키는 것을 목적으로 하는 의약의 제조에 있어서의, 상기 활성 (a) ~ (c) 중 1 또는 2 이상의 활성을 갖는 임의의 약제 (예를 들어 저분자 화합물이어도 되고, 항체 등의 고분자 의약이어도 된다) 의 사용에 관한 것이다. 그 자세한 것은, 전술한 바와 같다. 특히 상기 활성 (a) ~ (c) 에 있어서는 적어도 (a) 를 갖는 것이 바람직하다.
- [0393] 실시예
- [0394] 이하, 본 발명을 실시예에 준거하여 더욱 상세하게 설명한다. 단, 이들 실시예는 어디까지나 설명을 위해서 편의적으로 나타내는 예에 지나지 않고, 본 발명은 어떠한 의미에서도 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.
- [0395] [표준적인 조작]
- [0396] · 항원 ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) :
- [0397] 제조합 가용성 인간 또는 마우스 gpNMB 를 PBS 에 의해 희석하여 2 $\mu\text{g/mL}$ 로 조정하고, 96 웰 플레이트 (Nunc, MaxiSorp) 에 50 μL /웰로 첨가하고, 4 $^{\circ}\text{C}$ 에서 하룻밤 정치하였다. 이 96 웰 플레이트를 3 % BSA/PBS 로 블로킹한 것을, 제조합 가용성 gpNMB 고정 96 웰 플레이트로서 ELISA 에 사용하였다.

- [0398] 항 gpNMB 항체 함유 하이브리도마 배양 상청 또는 3 % BSA/PBS 용액을, 상기 재조합 가용성 gpNMB 고정 96 웰 플레이트에 30 μ L/웰로 첨가하고, 실온에서 1 시간 반응시켰다. 세정액 (TBS-T : Tris Buffered Saline, 0.025 % Tween (등록상표) 20) 으로 세정한 후, 마우스 IgG 의 모든 아이소타입에 반응하는 항체, 항마우스 IgG 항체-ALP 콘주게이트 (SBA, 1050-04) 를, 3 % BSA/PBS 로 1000 배 희석한 용액을 30 μ L/웰로 첨가하고, 실온에서 1 시간 반응시켰다. 기질 (PNPP (p-nitrophenyl phosphate), 1 mg/mL) 용액을 100 μ L/웰로 첨가하고, 실온에서 1 시간 반응시켜, 405 ~ 550 nm 의 흡광도를 산출하였다. 얻어진 흡광도의 값을 결합 활성으로서 평가하였다.
- [0399] · 세포 ELISA (Cell-based ELISA) :
- [0400] gpNMB 발현 세포를 폴리리신 코트 96 웰 플레이트에 파종하고, 접착시킨 후, 배양 상청을 제거하고, 10 % 포르말린 함유액으로 실온에서 10 분간 고정화하였다. 그 후, 상청을 제거하고 3 % BSA/PBS 용액으로 블로킹을 실시하고, 냉장 보존하였다.
- [0401] 얻어진 상기 세포 고정 플레이트의 블로킹액을 제거하고, 항체 함유 배지 또는 용액을 30 μ L/웰로 첨가하고, 실온에서 1 시간 ~ 1 시간 30 분 정도 인큐베이션하였다. 그 후, 세정액 (TBS-T) 으로 2 ~ 4 회 세정을 실시하고, 항마우스 IgG-HRP 라벨 2 차 항체의 10000 배 희석 용액을 첨가하고, 실온에서 1 시간 인큐베이션하였다. 그 후, 세정액 (TBS-T) 으로 2 ~ 4 회 세정을 실시하고, 기질 TMB 용액을 50 μ L/웰 첨가하고, 30 분간 실온에서 인큐베이션하였다. 그 후, 1 N 황산을 50 μ L/웰로 첨가하여 반응을 정지시키고, 450 ~ 650 nm 의 흡광도를 산출하였다. 얻어진 흡광도의 값을 결합 활성으로서 평가하였다.
- [0402] [실시예 1] 마우스 또는 래트 모노클로날 항체의 제조 및 스크리닝 (항원 ELISA 및 세포 ELISA) :
- [0403] 마우스 또는 래트 모노클로날 항체는, Koehler et al., Nature, (1975), 256 : 495-497 등에 기재된 하이브리도마법에 의해 제조할 수 있다. 항 gpNMB 항체는, 인간 gpNMB (아이소타입 a) 의 아미노산 서열 (서열 번호 209) 혹은 핵산 서열 (서열 번호 210), 또는, 마우스 gpNMB 의 아미노산 (서열 번호 211) 혹은 핵산 서열 (서열 번호 212) 의 전체 길이 또는 일부를 포함하는, 핵산, 단백질, 또는 펩티드를 사용하여, 마우스 또는 래트에게 면역유도를 하고, 항체값이 상승한 마우스 또는 래트로부터 림프구 세포를 채취하였다. 모든 동물 실험은, 시설의 규칙에 따라서 실시하였다. 마우스 또는 래트로부터 채취한 림프구 세포와 마우스 미엘로마 세포주 (P3U1 (P3XG3Ag8U.1) 또는 SP2/0 (SP2/0-Ag14)) 의 융합에 의한 하이브리도마 제조는 표준적인 하이브리도마 기술을 사용하여 실시하였다. 하이포크산틴, 아미노프테린, 및 티미딘을 함유하는 이른바 HAT 배지를 사용하여 하이브리도마를 선택하였다. 또한, 인간 gpNMB (아이소타입 a) (서열 번호 209) 및 마우스 gpNMB (서열 번호 211) 의 아미노산 서열의 얼라이먼트를 도 1 에 나타낸다. 도면 중, PKD 도메인의 예로서, 아미노산 잔기 256 ~ 319 위치의 영역을 점선으로 둘러싸서 나타낸다. PMEL-CAF 유사 도메인의 예로서, 아미노산 잔기 172 ~ 246 위치의 영역을 실선으로 둘러싸서 나타낸다.
- [0404] 얻어진 하이브리도마의 배양액을 사용하여, 재조합 인간 가용성 gpNMB (서열 번호 221) 또는 마우스 가용성 gpNMB (서열 번호 223) 를 고정한 항원 ELISA, 및, 인간 gpNMB (서열 번호 209) 를 포함하는 단백질을 발현시킨 세포를 사용한 세포 ELISA 에 의한 결합성 평가를 실시하여, 양성 하이브리도마 함유 웰을 선택하였다. 이 웰에 포함되는 하이브리도마를 한계 희석법에 의해 싱글 클론화하였다. 이 싱글 클론화한 양성 하이브리도마를 배양하고, 배양액 중으로부터 프로테인 A 칼립 (Ab-Capcher, 프로테노마) 을 사용하여 모노클로날 항체를 정제하여, 복수의 항 gpNMB 항체를 취득하였다.
- [0405] [실시예 2] 항체의 서열의 결정 :
- [0406] 실시예 1 에서 취득한 각 항 gpNMB 항체 클론의 경사슬 및 중사슬의 유전자 서열을 결정하기 위해서, SMARTer (등록상표) RACE 법을 실시하였다. 항체를 산생하는 하이브리도마 유래의 RNA 로부터 개시 및 종지 코돈을 포함하는 항체의 중사슬 및 경사슬의 유전자 단편을 SMARTer (등록상표) RACE 법에 의해 취득하고, 그 염기 서열을 결정하였다. 하이브리도마 유래의 Total RNA 를 주형으로 하여 SMARTer (등록상표) RACE 5'/3' Kit (634859, Clontech) 를 사용하여, 1 st strand cDNA 를 합성한 후, PCR 반응에 의해 cDNA 를 증폭시켰다. 그 cDNA 를 주형으로 하여, 키트에 부속된 유니버설 서열에 대한 프라이머와 항체의 중사슬 및 경사슬에 각각 특이적인 프라이머를 사용하여 PCR 반응을 실시하였다. 얻어진 PCR 산물은 5'RACE PCR 산물로서 TA 클로닝에 사용하였다.
- [0407] 또한, 래트 모노클로날 항체 유전자의 서열 결정에 관해서는, 래트 항체의 중사슬 및 경사슬의 가변 영역에 대

한 PCR 반응을 실시하여, 얻어진 PCR 프래그먼트를 마우스 정상 영역과 결합시켜 마우스 키메라 항체로서 서열 결정을 실시하였다.

[0408] TA 클로닝에서는, 5'RACE PCR 산물을 전기 영동하여 목적으로 하는 분자량을 포함하는 cDNA 단편을 QIAEX II Gel Extraction Kit (20021, Qiagen) 를 사용하여 정제하였다. 정제 후의 cDNA 는 TaKaRa-Taq (R001A, Takara) 를 사용하여 72 °C, 5 분간 반응시킴으로써 3' 말단에 아데닌을 부가시켰다. 그 cDNA 단편을 Mighty TA-cloning Kit (6028, Takara) 를 사용하여 첨부된 프로토콜에 따라, pMD20-T 벡터 (이하, MD20 벡터) 에 클로닝하였다. 목적하는 cDNA 가 클로닝된 MD20 벡터를 대장균 TOP10 으로 형질 전환시켜, 암피실린 100 µg/mL 함유의 한천 배지에서 배양하였다. MD20 벡터로의 목적으로 하는 cDNA 단편의 삽입은 콜로니 PCR 에 의해 확인하였다. 클로닝한 cDNA 단편의 염기 서열을 동정하였다. 동일하게 3'RACE PCR 산물의 염기 서열을 동정하고, 각 항체의 유전자의 전체 길이 서열을 결정하였다.

[0409] 실시예 1 에서 취득한 항 gpNMB 항체 클론 중, GPN05-1, GPN06-1, GPN07-1, GPN09-1, GPN11-10, GPN15-2, GPN15-3, GPN18-1, GPN18-2, GPN18-4, GPN18-5, GPN18-6, GPN18-7, 및 1-5E 에 대하여, 이상의 수순에 의해 결정된 중사슬 및 경사슬 각 가변 영역 (각각 VH 및 VL) 및 그것들에 포함되는 상보성 결정 영역 (각각 CDR-H1 ~ H3 및 CDR-L1 ~ L3) 의 각각의 아미노산 서열 및 염기 서열의 서열 번호를 표 1-1 ~ 1-5 에 나타내었다.

[0410] [표 1-1]

항체 클론	설명	아미노산 서열		핵산 서열	
GPN05-1	CDR-H1	서열 번호	1	서열 번호	2
	CDR-H2	서열 번호	3	서열 번호	4
	CDR-H3	서열 번호	5	서열 번호	6
	CDR-L1	서열 번호	7	서열 번호	8
	CDR-L2	서열 번호	9	서열 번호	10
	CDR-L3	서열 번호	11	서열 번호	12
	중사슬 가변 영역 (VH)	서열 번호	13	서열 번호	14
	경사슬 가변 영역 (VL)	서열 번호	15	서열 번호	16
GPN06-1	CDR-H1	서열 번호	17	서열 번호	18
	CDR-H2	서열 번호	19	서열 번호	20
	CDR-H3	서열 번호	21	서열 번호	22
	CDR-L1	서열 번호	23	서열 번호	24
	CDR-L2	서열 번호	25	서열 번호	26
	CDR-L3	서열 번호	27	서열 번호	28
	중사슬 가변 영역 (VH)	서열 번호	29	서열 번호	30
	경사슬 가변 영역 (VL)	서열 번호	31	서열 번호	32
GPN07-1	CDR-H1	서열 번호	33	서열 번호	34
	CDR-H2	서열 번호	35	서열 번호	36
	CDR-H3	서열 번호	37	서열 번호	38
	CDR-L1	서열 번호	39	서열 번호	40
	CDR-L2	서열 번호	41	서열 번호	42
	CDR-L3	서열 번호	43	서열 번호	44
	중사슬 가변 영역 (VH)	서열 번호	45	서열 번호	46
	경사슬 가변 영역 (VL)	서열 번호	47	서열 번호	48

[0411]

[0412] [표 1-2]

항체 클론	설명	아미노산 서열		핵산 서열	
GPN11-10	CDR-H1	서열 번호	49	서열 번호	50
	CDR-H2	서열 번호	51	서열 번호	52
	CDR-H3	서열 번호	53	서열 번호	54
	CDR-L1	서열 번호	55	서열 번호	56
	CDR-L2	서열 번호	57	서열 번호	58
	CDR-L3	서열 번호	59	서열 번호	60
	중사슬 가변 영역 (VH)	서열 번호	61	서열 번호	62
	경사슬 가변 영역 (VL)	서열 번호	63	서열 번호	64
GPN15-2	CDR-H1	서열 번호	65	서열 번호	66
	CDR-H2	서열 번호	67	서열 번호	68
	CDR-H3	서열 번호	69	서열 번호	70
	CDR-L1	서열 번호	71	서열 번호	72
	CDR-L2	서열 번호	73	서열 번호	74
	CDR-L3	서열 번호	75	서열 번호	76
	중사슬 가변 영역 (VH)	서열 번호	77	서열 번호	78
	경사슬 가변 영역 (VL)	서열 번호	79	서열 번호	80
GPN15-3	CDR-H1	서열 번호	81	서열 번호	82
	CDR-H2	서열 번호	83	서열 번호	84
	CDR-H3	서열 번호	85	서열 번호	86
	CDR-L1	서열 번호	87	서열 번호	88
	CDR-L2	서열 번호	89	서열 번호	90
	CDR-L3	서열 번호	91	서열 번호	92
	중사슬 가변 영역 (VH)	서열 번호	93	서열 번호	94
	경사슬 가변 영역 (VL)	서열 번호	95	서열 번호	96

[0413]

[0414] [표 1-3]

항체 클론	설명	아미노산 서열		핵산 서열	
GPN18-4	CDR-H1	서열 번호	97	서열 번호	98
	CDR-H2	서열 번호	99	서열 번호	100
	CDR-H3	서열 번호	101	서열 번호	102
	CDR-L1	서열 번호	103	서열 번호	104
	CDR-L2	서열 번호	105	서열 번호	106
	CDR-L3	서열 번호	107	서열 번호	108
	중사슬 가변 영역 (VH)	서열 번호	109	서열 번호	110
	경사슬 가변 영역 (VL)	서열 번호	111	서열 번호	112
GPN18-1	CDR-H1	서열 번호	113	서열 번호	114
	CDR-H2	서열 번호	115	서열 번호	116
	CDR-H3	서열 번호	117	서열 번호	118
	CDR-L1	서열 번호	119	서열 번호	120
	CDR-L2	서열 번호	121	서열 번호	122
	CDR-L3	서열 번호	123	서열 번호	124
	중사슬 가변 영역 (VH)	서열 번호	125	서열 번호	126
	경사슬 가변 영역 (VL)	서열 번호	127	서열 번호	128
GPN18-2	CDR-H1	서열 번호	129	서열 번호	130
	CDR-H2	서열 번호	131	서열 번호	132
	CDR-H3	서열 번호	133	서열 번호	134
	CDR-L1	서열 번호	135	서열 번호	136
	CDR-L2	서열 번호	137	서열 번호	138
	CDR-L3	서열 번호	139	서열 번호	140
	중사슬 가변 영역 (VH)	서열 번호	141	서열 번호	142
	경사슬 가변 영역 (VL)	서열 번호	143	서열 번호	144

[0415]

[0416] [표 1-4]

항체 클론	설명	아미노산 서열		핵산 서열	
GPN18-6	CDR-H1	서열 번호	145	서열 번호	146
	CDR-H2	서열 번호	147	서열 번호	148
	CDR-H3	서열 번호	149	서열 번호	150
	CDR-L1	서열 번호	151	서열 번호	152
	CDR-L2	서열 번호	153	서열 번호	154
	CDR-L3	서열 번호	155	서열 번호	156
	중사슬 가변 영역 (VH)	서열 번호	157	서열 번호	158
	경사슬 가변 영역 (VL)	서열 번호	159	서열 번호	160
GPN18-7	CDR-H1	서열 번호	161	서열 번호	162
	CDR-H2	서열 번호	163	서열 번호	164
	CDR-H3	서열 번호	165	서열 번호	166
	CDR-L1	서열 번호	167	서열 번호	168
	CDR-L2	서열 번호	169	서열 번호	170
	CDR-L3	서열 번호	171	서열 번호	172
	중사슬 가변 영역 (VH)	서열 번호	173	서열 번호	174
	경사슬 가변 영역 (VL)	서열 번호	175	서열 번호	176
GPN18-5	CDR-H1	서열 번호	177	서열 번호	178
	CDR-H2	서열 번호	179	서열 번호	180
	CDR-H3	서열 번호	181	서열 번호	182
	CDR-L1	서열 번호	183	서열 번호	184
	CDR-L2	서열 번호	185	서열 번호	186
	CDR-L3	서열 번호	187	서열 번호	188
	중사슬 가변 영역 (VH)	서열 번호	189	서열 번호	190
	경사슬 가변 영역 (VL)	서열 번호	191	서열 번호	192

[0417]

[0418] [표 1-5]

항체 클론	설명	아미노산 서열		핵산 서열	
1-5E	CDR-H1	서열 번호	193	서열 번호	194
	CDR-H2	서열 번호	195	서열 번호	196
	CDR-H3	서열 번호	197	서열 번호	198
	CDR-L1	서열 번호	199	서열 번호	200
	CDR-L2	서열 번호	201	서열 번호	202
	CDR-L3	서열 번호	203	서열 번호	204
	중사슬 가변 영역 (VH)	서열 번호	205	서열 번호	206
	경사슬 가변 영역 (VL)	서열 번호	207	서열 번호	208
GPN09-1	CDR-H1	서열 번호	287	서열 번호	288
	CDR-H2	서열 번호	289	서열 번호	290
	CDR-H3	서열 번호	291	서열 번호	292
	CDR-L1	서열 번호	293	서열 번호	294
	CDR-L2	서열 번호	295	서열 번호	296
	CDR-L3	서열 번호	297	서열 번호	298
	중사슬 가변 영역 (VH)	서열 번호	299	서열 번호	300
	경사슬 가변 영역 (VL)	서열 번호	301	서열 번호	302

[0419]

[0420] [실시예 3] 마이크로글리아에 대한 결합 활성의 해석 (세포 ELISA) :

[0421] 실시예 1 에서 취득한 각 항 gpNMB 항체의 마이크로글리아에 대한 결합성을 평가하기 위해, 1 일 내지 2 일령의 마우스 또는 래트 뇌로부터 뇌 세포를 채취 후, 1 주일 정도 배양하고, 접착 세포를 1 시간 정도 진탕함으로써 박리한 세포를 모아 마우스 또는 래트 마이크로글리아를 채취하였다. 채취한 마우스 또는 래트 마이크로글리아를 20 % FBS/DMEM-GlutaMax 로 현탁하고, 2×10^4 세포/웰로 96 웰 플레이트에 파종하고, 37 °C 의 CO₂ 인큐베이터에서 1 일 내지 2 일간 정도 배양하여 접착시키고 나서, 마일드포름으로 고정화하고, 그 후 3 % BSA/PBS 로 블로킹을 실시하여, 세포 ELISA 플레이트를 제조하였다.

[0422] 마우스 또는 래트 마이크로글리아 고정 ELISA 플레이트의 블로킹액을 제거하고, 항 gpNMB 항체 희석액 (3 % BSA/PBS 용액) 을 30 μL/웰로 첨가하고, 실온에서 1 시간 반응시켰다. 그 후, 세정액으로 세정한 후, 마우스 IgG 에 특이적으로 반응하는 항체, 항마우스 IgG 항체-HRP 콘주게이트 (MBL, Code No.330) 를 50 μL/웰 혹은 항마우스 IgG 항체-ALP 콘주게이트 (SBA, 1050-04) 를 30 μL/웰로 첨가하고, 실온에서 1 시간 반응시켰다. HRP 용 기질 (ELISA-Star™ 퍼옥시다아제 화학 발광 기질, 후지 필름 와코 순약 (주)) 을 100 μL/웰로 첨가하고, 즉시 1 ~ 10 초간의 발광량을 측정하여, 얻어진 발광 강도의 값을 결합 활성으로서 평가하였다. 혹은 ALP 용 기질 (PNPP) 을 100 μL/웰로 첨가하고, 실온에서 1 시간 반응시켜, 405 ~ 550 nm 의 흡광도를 측정하고, 얻어진 흡광도의 값을 결합 활성으로서 평가하였다. 그 결과, 항 gpNMB 항체의 마우스 마이크로글리아와 래트 마이크로글리아에 대한 결합성을 확인하였다.

[0423] [실시예 4] 항 gpNMB 항체의 결합 부위의 해석 (항원 ELISA) :

[0424] 실시예 1 에서 취득한 각 항 gpNMB 항체의 인간 gpNMB 단백질에 대한 결합 부위를 해석하기 위해, 이하의 실험을 실시하였다.

[0425] 먼저, 인간 gpNMB 세포의 도메인의 아미노산 서열 (서열 번호 215 ; 또한, 당해 아미노산 서열 중, 제 1 ~ 21 위치의 아미노산 잔기는 시그널 펩티드를 구성하고, 제 22 위치 이후의 아미노산 잔기가 인간 gpNMB 세포의 도메인의 단리 펩티드를 구성한다.) 을 기준으로 하여, 하기 표 2 에 나타내는 인간 gpNMB 세포의 도메인의 N 말단 결실 변이체 (hgpNMB_d07_76-498) 및 C 말단 결실 변이체 (hgpNMB_d03_1-251, hgpNMB_d04_1-321, hgpNMB_d05_1-375, hgpNMB_d06_1-418, hgpNMB_d13_1-412, hgpNMB_d14_1-406, hgpNMB_d15_1-400, hgpNMB_d16_1-394, hgpNMB_d17_1-388, hgpNMB_d18_1-382, 및 hgpNMB_d19_1-234) 를 제조하였다.

정제 gpNMB 단백질은, gpNMB 유전자를 삽입한 일과성 동물 세포 발현 벡터를 제조하고, Expi293 Expression System (A14635, Thermo Fisher Scientific) 으로 배지 중에 발현시켰다. 그 후, C 말단에 부가한 히스티딘 태그를 사용하여, Ni-NTA 아가로오스 (143-09763, FUJIFILM Wako) 로 어피니티 정제하여, 정제 단백질을 얻었다.

[표 2]

표 2: 인간 gpNMB 세포의 도메인의 N 말단 또는 C 말단 결실 변이체

변이체 번호	설명
hgpNMB_d03_1-251	hgpNMB 의 1~251 로 이루어지는 C 말단 결실 변이체
hgpNMB_d04_1-321	hgpNMB 의 1~321 로 이루어지는 C 말단 결실 변이체
hgpNMB_d05_1-375	hgpNMB 의 1~375 로 이루어지는 C 말단 결실 변이체
hgpNMB_d06_1-418	hgpNMB 의 1~418 로 이루어지는 C 말단 결실 변이체
hgpNMB_d07_76-498	hgpNMB 의 76~498 로 이루어지는 N 말단 결실 변이체
hgpNMB_d13_1-412	hgpNMB 의 1~412 로 이루어지는 C 말단 결실 변이체
hgpNMB_d14_1-406	hgpNMB 의 1~406 로 이루어지는 C 말단 결실 변이체
hgpNMB_d15_1-400	hgpNMB 의 1~400 로 이루어지는 C 말단 결실 변이체
hgpNMB_d16_1-394	hgpNMB 의 1~394 로 이루어지는 C 말단 결실 변이체
hgpNMB_d17_1-388	hgpNMB 의 1~388 로 이루어지는 C 말단 결실 변이체
hgpNMB_d18_1-382	hgpNMB 의 1~382 로 이루어지는 C 말단 결실 변이체
hgpNMB_d19_1-234	hgpNMB 의 1~234 로 이루어지는 C 말단 결실 변이체

다음으로, ELISA 용 96 웰 플레이트에 17 nmol/L 의 정제 재조합 인간 가용성 gpNMB (서열 번호 221), 상기의 표 2 에 나타난 인간 gpNMB 세포의 도메인의 N말단 결실 변이체 (hgpNMB_d07_76-498) 및 C 말단 결실 변이체 (hgpNMB_d03_1-251, hgpNMB_d04_1-321, hgpNMB_d05_1-375, hgpNMB_d06_1-418, hgpNMB_d13_1-412, hgpNMB_d14_1-406, hgpNMB_d15_1-400, hgpNMB_d16_1-394, hgpNMB_d17_1-388, hgpNMB_d18_1-382, 및 hgpNMB_d19_1-234), 및 정제 재조합 마우스 가용성 gpNMB (서열 번호 223) 를 각각 100 μL/웰로 첨가하고, 실온에서 90 분 정치하였다. 그 후 3 % BSA/PBS 로 블로킹을 실시하여, 항원 ELISA 플레이트를 제조하였다.

항원 ELISA 플레이트의 블로킹액을 제거하고, 항 gpNMB 항체 희석액 (3 % BSA/PBS 용액) 을 50 μL/웰로 첨가하고, 실온에서 1 시간 반응시켰다. 그 후, 세정액으로 세정한 후, 마우스 IgG 에 특이적으로 반응하는 항체, 항마우스 IgG 항체-ALP 콘주게이트 (SBA, 1050-04) 를 50 μL/웰로 첨가하고, 실온에서 1 시간 반응시켰다. 기질 (PNPP) 을 100 μL/웰로 첨가하고, 실온에서 1 시간 반응시켜, 405 ~ 550 nm 의 흡광도를 산출하였다. 얻어진 흡광도의 값을 결합 활성으로서 평가하였다.

[실시에 5] 항 gpNMB 항체의 에피토프의 결정 (항원 ELISA) :

실시에 1 에서 취득한 각 항 gpNMB 항체의 gpNMB 에 대한 에피토프를 결정하기 위해, 이하의 실험을 실시하였다.

먼저, 하기 표 3 에 나타내는 인간 gpNMB 세포의 도메인의 C 말단 결실 변이체 (hgpNMB_d19_1-234) 및 점 돌연변이체 (hgpNMB_d22_K245A, hgpNMB_d23_D252A, hgpNMB_d24_E253A, hgpNMB_d25_D264A, hgpNMB_d26_H272A, hgpNMB_d28_H297A, hgpNMB_d30_H376A, hgpNMBd31_D247A_R248A, hgpNMB_d34_D287A, hgpNMB_d35_H301A, hgpNMB_d36_R331A_K334A, hgpNMB_d37_K344A_D347A, hgpNMB_d38_D356A, hgpNMB_d39_E360A, hgpNMB_d40_E367A, 및 hgpNMB_d41_R373A) 를 제조하였다. 정제 gpNMB 단백질은, gpNMB 유전자를 삽입한 일과성 동물 세포 발현 벡터를 제조하고, Expi293 Expression System (A14635, Thermo Fisher Scientific) 으로 배지 중에 발현시켰다. 그 후, C 말단에 부가한 히스티딘 태그를 사용하여, Ni-NTA 아가로오스 (143-09763, FUJIFILM Wako) 로 어피니티 정제하여, 정제 단백질을 얻었다. 또한, 이들 인간 gpNMB 세포의 도메인의 C 말단 결실 변이체 및 점 돌연변이체의 개요를 표 3 에 나타내었다.

[0433] [표 3]

표 3: 인간 gpNMB 세포의 도메인의 C 말단 결실 변이체 및 점 돌연변이체

변이체 번호	설명
hgpNMB_d19_1-234	hgpNMB 의 1~234 로 이루어지는 C 말단 결실 변이체
hgpNMB_d22_K245A	hgpNMB 의 K245A 점 변이체
hgpNMB_d23_D252A	hgpNMB 의 D252A 점 변이체
hgpNMB_d24_E253A	hgpNMB 의 E253A 점 변이체
hgpNMB_d25_D264A	hgpNMB 의 D264A 점 변이체
hgpNMB_d26_H272A	hgpNMB 의 H272A 점 변이체
hgpNMB_d28_H297A	hgpNMB 의 H297A 점 변이체
hgpNMB_d30_H376A	hgpNMB 의 H376A 점 변이체
hgpNMBd31_D247A_R248A	hgpNMB 의 D247A 및 R248A 점 변이체
hgpNMB_d34_D287A	hgpNMB 의 D287A 점 변이체
hgpNMB_d35_H301A	hgpNMB 의 H301A 점 변이체
hgpNMB_d36_R331A_K334A	hgpNMB 의 R331A 및 K334A 점 변이체
hgpNMB_d37_K344A_D347A	hgpNMB 의 K344A 및 D347A 점 변이체
hgpNMB_d38_D356A	hgpNMB 의 D356A 점 변이체
hgpNMB_d39_E360A	hgpNMB 의 E360A 점 변이체
hgpNMB_d40_E367A	hgpNMB 의 E367A 점 변이체
hgpNMB_d41_R373A	hgpNMB 의 R373A 점 변이체

[0434]

[0435]

이들 인간 gpNMB 세포의 도메인 알라닌 점 변이체를 사용하고, 실시예 4 에서 나타낸 수순과 동일한 수순으로 항원 ELISA 해석을 실시하여, 각 항 gpNMB 항체의 결합성을 평가하였다. 구체적으로는, 상기의 표 2 에 나타낸 인간 gpNMB 세포의 도메인의 C 말단 결실 변이체 및 알라닌 점 변이체의 각각을 ELISA 용 96 웰 플레이트에 17 nmol/L 의 농도로 100 μL/웰로 첨가하고, 실온에서 90 분 정치하였다. 그 후 3 % BSA/PBS 로 블로킹을 실시하여, 항원 ELISA 플레이트를 제조하였다.

[0436]

항원 ELISA 플레이트의 블로킹액을 제거하고, 항 gpNMB 항체 희석액 (3 % BSA/PBS 용액) 을 50 μL/웰로 첨가하고, 실온에서 1 시간 반응시켰다. 그 후, 세정액으로 세정한 후, 마우스 IgG 에 특이적으로 반응하는 항체, 항마우스 IgG 항체-ALP 콘주게이트 (SBA, 1050-04) 를 50 μL/웰로 첨가하고, 실온에서 1 시간 반응시켰다. 기질 (PNPP) 을 100 μL/웰로 첨가하고, 실온에서 1 시간 반응시켜, 405 ~ 550 nm 의 흡광도를 산출하였다. 얻어진 흡광도의 값을 결합 활성으로서 평가하였다. 2 nM 농도에 있어서의 흡광도에 있어서, 최대 흡광도를 나타낸 변이체와 비교하여 50 % 이상 흡광도가 저하된 변이체를 + 로 기재하고, 50 % 이상의 흡광도를 나타낸 변이체를 - 로 기재하였다. 결과를 표 4 에 나타내었다.

[0437] [표 4]

표 4 : 인간 gpNMB 세포외 도메인 변이체에 대한
각 항gpNMB 항체 클론의 ELISA 결합 해석 결과

	GPN 05-1	GPN 06-1	GPN 07-1	GPN 09-1	GPN 11-10	GPN 15-2	GPN 15-3	GPN 18-4
22-234_N 말단	-	-	-	-	-	-	-	-
K245A	-	-	-	-	-	-	-	-
D252A	-	-	-	-	-	-	-	-
E253A	-	-	-	-	-	-	-	-
K257A,D258A	-	-	-	+	+	-	-	-
D264A	-	-	-	-	-	-	-	-
H268A,D269A	-	-	+	-	-	-	-	-
H272A	-	-	-	-	-	-	-	-
K282A	-	+	+	-	-	-	-	-
H297A	-	-	-	-	-	-	-	-
H376A	-	-	-	-	-	-	-	-
D247A,R248A	-	-	-	-	-	-	-	-
D287A	+	+	+	+	+	+	+	+
H301A	+	+	+	+	+	+	+	+
K316A	-	+	+	-	-	-	-	-
R331A,K334A	-	-	-	-	-	-	-	-
K344A,D347A	-	-	-	-	-	-	-	-
D356A	-	-	-	-	-	-	-	-
E360A	-	-	-	-	-	-	-	-
E367A	-	-	-	-	-	-	-	-
R373A	-	-	-	-	-	-	-	-
E385A	-	-	-	+	+	-	-	-

[0438]

[0439]

또한, 인간 gpNMB 세포외 도메인의 C 말단 결실 변이체 (hgpNMB_d19_1-234) 에 결합한 항 gpNMB 항체를 사용하여, N 말단측의 인간 gpNMB 세포외 도메인 알라닌 점 변이체에 대한 결합성을 항원 ELISA 로 동일하게 해석하였다.

[0440]

먼저, 하기 표 5 에 나타내는 인간 gpNMB 세포외 도메인의 C 말단 결실 변이체 (hgpNMB_d19_1-234) 및 점 돌연변이체 (hgpNMB_d19_1-234, hgpNMB_d43_1-234_R77A, hgpNMB_d44_1-234_D85A, hgpNMB_d45_1-234_R104A, hgpNMB_d47_1-234_E117A, K118A, hgpNMB_d48_1-234_R121A, E123A, hgpNMB_d49_1-234_D129A, hgpNMB_d50_1-234_E140A, D141A, hgpNMB_d51_1-234_D143A, E145A, hgpNMB_d52_1-234_H152A, H153A, hgpNMB_d53_1-234_D158A, K160A, hgpNMB_d54_1-234_H164A, H165A, hgpNMB_d55_1-234_R169A, hgpNMB_d58_1-234_R189A, hgpNMB_d59_1-234_R193A, hgpNMB_d61_1-234_R214A, R215A, 및 hgpNMB_d64_1-234_D109A) 를 제조하였다. 정제 gpNMB 단백질은, gpNMB 유전자를 삽입한 일과성 동물 세포 발현 벡터를 제조하고, Expi293 Expression System (A14635, Thermo Fisher Scientific) 으로 배지 중에 발현시켰다. 그 후, C 말단에 부가한 히스티딘 태그를 사용하여, Ni-NTA 아가로오스 (143-09763, FUJIFILM Wako) 로 어피니티 정제하여, 정제 단백질을 얻었다. 또한, 이들 인간 gpNMB 세포외 도메인의 C 말단 결실 변이체 및 점 돌연변이체의 개요를 표 5 에 나타내었다.

[0441] [표 5]

표 5: 인간 gpNMB 세포외 도메인의 C 말단 결실 변이체 및 점 돌연변이체

변이체 번호	설명
hgpNMB_d19_1-234	hgpNMB 의 1~234 로 이루어지는 C 말단 결실 변이체
hgpNMB_d43_1-234_R77A	hgpNMB 의 1~234 의 R77A 점 변이체
hgpNMB_d44_1-234_D85A	hgpNMB 의 1~234 의 D85A 점 변이체
hgpNMB_d45_1-234_R104A	hgpNMB 의 1~234 의 R104A 점 변이체
hgpNMB_d47_1-234_E117A,K118A	hgpNMB 의 1~234 의 E117A 및 K118A 점 변이체
hgpNMB_d48_1-234_R121A,E123A	hgpNMB 의 1~234 의 R121A 및 E123A 점 변이체
hgpNMB_d49_1-234_D129A	hgpNMB 의 1~234 의 D129A 점 변이체
hgpNMB_d50_1-234_E140A,D141A	hgpNMB 의 1~234 의 E140A 및 D141A 점 변이체
hgpNMB_d51_1-234_D143A,E145A	hgpNMB 의 1~234 의 D143A 및 E145A 점 변이체
hgpNMB_d52_1-234_H152A,H153A	hgpNMB 의 1~234 의 H152A 및 H153A 점 변이체
hgpNMB_d53_1-234_D158A,K160A	hgpNMB 의 1~234 의 D158A 및 K160A 점 변이체
hgpNMB_d54_1-234_H164A,H165A	hgpNMB 의 1~234 의 H164A 및 H165A 점 변이체
hgpNMB_d55_1-234_R169A	hgpNMB 의 1~234 의 R169A 점 변이체
hgpNMB_d58_1-234_R189A	hgpNMB 의 1~234 의 R189A 점 변이체
hgpNMB_d59_1-234_R193A	hgpNMB 의 1~234 의 R193A 점 변이체
hgpNMB_d61_1-234_R214A,R215A	hgpNMB 의 1~234 의 R214A 및 R215A 점 변이체
hgpNMB_d64_1-234_D109A	hgpNMB 의 1~234 의 D109A 점 변이체

[0442]

[0443]

이들 인간 gpNMB 세포외 도메인 알라닌 점 변이체를 사용하고, 실시예 4 에서 나타낸 수순과 동일한 수순으로 항원 ELISA 해석을 실시하여, 각 항 gpNMB 항체의 결합성을 평가하였다. 구체적으로는, 표 5 에 나타낸 C 말단 결실 변이체 및 각 gpNMB 알라닌 점 변이체를 ELISA 용 96 웰 플레이트에 17 nmol/L 의 농도로 100 μL/웰로 첨가하고, 실온에서 90 분 정치하였다. 그 후 3 % BSA/PBS 로 블로킹을 실시하여, 항원 ELISA 플레이트를 제조하였다.

[0444]

항원 ELISA 플레이트의 블로킹액을 제거하고, 항 gpNMB 항체 희석액 (3 % BSA/PBS 용액) 을 50 μL/웰로 첨가하고, 실온에서 1 시간 반응시켰다. 그 후, 세정액으로 세정한 후, 마우스 IgG 에 특이적으로 반응하는 항체, 항마우스 IgG 항체-ALP 콘주게이트 (SBA, 1050-04) 를 50 μL/웰로 첨가하고, 실온에서 1 시간 반응시켰다. 기질 (PNPP) 을 100 μL/웰로 첨가하고, 실온에서 1 시간 반응시켜, 405 ~ 550 nm 의 흡광도를 산출하였다. 얻어진 흡광도의 값을 결합 활성으로서 평가하였다. 결과를 하기의 표 6 에 나타내었다 (또한, 전술한 바와 같이, 서열 번호 215 에 나타내는 아미노산 서열 중, 제 1 ~ 21 위치의 아미노산 잔기는 시그널 펩티드를 구성하고, 제 22 위치 이후의 아미노산 잔기가 인간 gpNMB 세포외 도메인의 단리 펩티드를 구성한다. 이것에 수반하여, 표 6 에 나타내는 각 변이체 단백질도 제 22 위치의 아미노산 잔기로부터 개시하고 있다.). 상기의 C 말단 결실 변이체 (hgpNMB_d19_22-234) 에 대한 결합성을 100 % 로 하여, 결합 활성이 50 % 이하가 되었을 경우에 + 를 표기하였다. 50 % 이상의 결합 활성을 유지한 경우에는 - 를 표기하였다.

[0445] [표 6]

표 6 : 인간 gpNMB 세포외 도메인 변이체에 대한
각 항gpNMB 항체 클론의 ELISA 결합 해석 결과

gpNMB 변이체 단백질	GPN 18-1	GPN 18-2	GPN 18-5	GPN 18-6	GPN 18-7
22-234_N 말단	-	-	-	-	-
22-234_R77A	-	-	-	-	-
22-234_D85A	-	-	+	—	-
22-234_R104A	-	-	-	-	-
22-234_D109A	-	-	-	-	-
22-234_E117A,K118A	-	-	-	-	-
22-234_R121A,E123A	-	-	-	-	-
22-234_D129A	-	-	-	-	-
22-234_E140A,D141A	-	-	-	-	-
22-234_D143A,E145A	-	-	-	-	-
22-234_H152A,H153A	-	-	-	-	-
22-234_D158A,K160A	-	-	-	-	-
22-234_H164A,H165A	-	-	-	-	-
22-234_R169A	-	-	-	-	-
22-234_K186A	-	-	-	+	-
22-234_R189A	-	-	-	-	-
22-234_R193A	-	-	-	-	-
22-234_R214A,R215A	+	+	-	+	+
22-234_H216A, R218A	+	+	-	-	+

[0446]

[0447] 정제 gpNMB 변이체의 안정성과, 결합성에 영향을 준 변이 부위를 고려하여, 각 항 gpNMB 항체의 에피토프를 결정하였다.

[0448] 그 결과, 항체 클론 GPN18-1, GPN18-2, GPN18-6, 및 GPN18-7 은, PMEL-CAF 유사 영역에 존재하는 아미노산 (R214 및/또는 R215) 과 상호 작용하는 것이 분명해졌다. 한편, 항체 클론 GPN18-5 는, 또한 N 말단 부분을 인식하는 것이 판명되었다. 항체 클론 1-5E 는, 논문 보고 (비특허문헌 36) 에서 밝혀져 있는 백신 펩티드를 번역하여 얻어진 항 gpNMB 항체이며, 인식 에피토프는 N 말단의 아미노산 잔기 63-71 위치의 「RRGDGRWKD」 이다.

[0449] [실시예 6] 재조합 항 gpNMB 항체의 제조 :

[0450] 실시예 2 에서 얻어진 항 gpNMB 항체의 H 사슬을 코딩하는 유전자 서열 및 L 사슬을 코딩하는 유전자 서열 각각에 시그널 서열을 코딩하는 유전자 서열을 5' 말단에 부가한 유전자 서열을 동물 세포 발현 벡터 pcDNA3.4 에 삽입한 플라스미드를 제조하고, ExpiCHO Expression System (A29133, Thermo Fisher Scientific) 을 사용하여 일과성 발현시켜, 배지 중에 항체를 분비시켰다. 그 후, 배양 상청을 회수하고, 프로테인 A 칼럼 (Ab-Capcher, 프로테노바), 겔 여과 칼럼 (Superdex 200 Increase, Cytiva) 을 사용하여 정제하였다.

[0451] [실시예 7 (1)] 표면 플라즈몬 공명법에 의한 항 gpNMB 항체의 상호 작용 해석 1 :

[0452] 실시예 1 에서 취득한 각 항 gpNMB 항체 클론의 gpNMB 에 대한 결합 특성 (결합 속도 및 해리 속도) 의 비교 검토를 위해, 표면 플라즈몬 공명 (SPR) 법에 의해 측정하였다. 구체적으로는 이하에 기재하는 조건에 의해 실시하였다.

[0453] 측정 시스템으로는, BIACORE T200 시스템을 사용하였다. 센서 칩 CM5 (BR-1005-30, Cytiva) 의 전체 플로셀에, 항 His 모노클로날 항체를, Amine Coupling Kit (BR-1000-50, GE) 및 His Capture Kit (28-9950-56, Cytiva) 로, 약 5000 RU 전후 고정하여, 사용하였다. 런닝 버퍼는 HBS-EP+(BR-1006-69, Cytiva) 를 사용하였다.

[0454] 리간드로는, 재조합 인간 gpNMB-FLAG-His (서열 번호 221) 또는 재조합 마우스 gpNMB-FLAG-His (서열 번호 223) 를 측정 시스템에 포착하여 사용하였다. 애널리이트로는, 100 nmol/L 농도의 항 gpNMB 항체 클론을 사용하였다. 애널리이트 음성 대조로는, 시가 독소 2 (Shiga toxin 2) 항체 (11E10) 또는 대조 마우스 IgG1 (leinco : Pro#M1411) 를 사용하였다.

[0455] 측정 시스템의 온도는 25 °C 로 설정하였다. 리간드로서, 플로 셀 (2) 의 항 His 모노클로날 항체에 재조합 인간 gpNMB-FLAG-His 를 100 RU 이하가 되는 것을 목표로 하여 반응시켰다. 플로 셀 (4) 의 항 His 모노클로날 항체에 재조합 마우스 gpNMB-FLAG-His 를 100 RU 이하가 되는 것을 목표로 하여 반응시켰다. 유속 20 µL/분으로 하고, 10 nmol/L 의 정제 마우스 IgG2a, κ, Isotype Ctrl, Clone : MG2a-53 (401502, BioLegend, 이하 ctrl IgG2a) 을 1 분간 반응시켜, HBS-EP+ 를 10 분 이상 흘렸다. 애널리이트를 HBS-EP+ 로 희석하여 (100 nmol/L) 로 하고, 전체 플로 셀에 600 초씩 반응시켜 결합 곡선을 얻은 후, HBS-EP+ 를 600 초 반응시켜 해리 곡선을 얻었다.

[0456] 반응 종료 후, 재생용 버퍼 1 (0.2 % SDS), 재생용 버퍼 2 (100 mmol/L Tris-HCl (pH8.5), 1 mol/L NaCl, 15 mmol/L MgCl₂) 및 재생용 버퍼 3 (10 mmol/L 글리신-HCl (pH1.5)) 을 각 1 분간 반응시키고, 측정 시스템의 gpNMB-FLAG-His 를 제거하고 세정하였다. Biacore T200 Evaluation software (ver.2.0) 를 사용하여, 1 : 1 Binding 의 Model 로 해석하고, 서수로서, 결합 속도값 (Ass : 1/Ms), 결합 안정값 (Diss : 1/s) 및 평형 해리 값 (Diss/Ass : M) 을 수치화하였다. 결과를 표 7 에 나타낸다.

[0457] [표 7]

표 7 : 인간 gpNMB 및 마우스 gpNMB에 대한 각 항gpNMB 항체 클론의 SPR 상호 작용 해석 결과 1

항체 클론		인간 gpNMB			마우스 gpNMB		
샘플	인식 부위	Ass. (1/Ms)	Diss (1/s)	Diss/Ass (M)	Ass (1/Ms)	Diss (1/s)	Diss/Ass (M)
GPN05-1	PKD	4.8.E+04	1.6.E-04	3.3.E-09	6.1.E+04	1.3.E-03	2.0.E-08
GPN06-1	PKD	3.4.E+05	4.9.E-04	1.4.E-09	1.5.E+05	1.8.E-03	1.2.E-08
GPN09-1	PKD	-	-	-	1.6.E+05	4.2.E-04	2.6.E-09
GPN11-10	PKD	8.1.E+04	1.0.E-03	1.3.E-08	7.5.E+04	3.7.E-04	4.9.E-09
GPN15-2	PKD	1.7.E+05	6.0.E-07	3.5.E-12	1.4.E+05	2.8.E-04	2.0.E-09
GPN15-3	PKD	1.3.E+05	3.7.E-04	2.9.E-09	1.3.E+05	3.6.E-04	2.9.E-09
GPN18-4	PKD	4.7.E+04	1.5.E-05	3.2.E-10	3.0.E+04	1.2.E-04	3.8.E-09
GPN18-1	PMEL-CAF 유사	3.8.E+04	5.4.E-04	1.4.E-08	3.8.E+04	9.1.E-04	2.4.E-08
GPN18-2	PMEL-CAF 유사	3.1.E+04	6.8.E-05	2.2.E-09	2.4.E+04	7.9.E-05	3.3.E-09
GPN18-6	PMEL-CAF 유사	2.7.E+04	6.5.E-04	2.4.E-08	3.2.E+04	9.8.E-04	3.1.E-08
GPN18-7	PMEL-CAF 유사	2.6.E+04	5.9.E-04	2.3.E-08	2.0.E+04	9.9.E-04	4.9.E-08
GPN18-5	N-frag.	1.5.E+05	3.0.E-04	2.0.E-09	9.1.E+04	7.0.E-04	7.7.E-09
1-5E	N 말단 백신	-	-	-	6.7.E+05	6.1.E-03	9.1.E-09

[0458] [실시예 7 (2)] 표면 플라즈몬 공명법에 의한 항 gpNMB 항체의 상호 작용 해석 2 :

[0460] 실시예 1 에서 취득한 항 gpNMB 항체 클론 중, GPN05-1 및 GPN06-1 에 대하여, gpNMB 에 대한 농도 의존적인 결합 특성 (결합 속도 및 해리 속도) 을, 검토를 위해서 표면 플라즈몬 공명 (SPR) 법에 의해 측정하였다. 구체적으로는, 이하에 기재하는 조건 외에는, 실시예 7 (1) 과 동일한 조건에 의해 실시하였다.

[0461] 센서 칩 CM3 (BR-1005-36, Cytiva) 을 사용하고, 애널리이트로는, 항 gpNMB 항체 클론 GPN05-1 및 GPN06-1 을

각각 다양한 농도로 사용하였다. 측정 조건은, 싱글 사이클 카이네틱스법을 사용하였다. 각 농도의 애널라이트를 450 초씩 반응시켜 결합 곡선을 얻은 후, HBS-EP+ 를 600 초 반응시켜 해리 곡선을 얻었다. 반응 종료 후, 재생용 버퍼 1 (0.2 % SDS), 재생용 버퍼 2 (100 mmol/L Tris-HCl (pH8.5), 1 mol/L NaCl, 15 mmol/L MgCl₂) 및 재생용 버퍼 3 (10 mmol/L 글리신-HCl (pH1.5)) 을 각 1 분간 반응시키고, 측정 시스템의 gpNMB-FLAG-His 를 제거하고 세정하였다. Biacore T200 Evaluation software (ver2.0) 를 사용하여, 1 : 1 Binding 의 Model 로 해석하고, 해리 속도 정수 (ka, 1/Ms), 결합 속도 정수 (kd, 1/s) 및 해리 정수 (KD, M) 를 산출하였다. 결과를 표 8 에 나타낸다.

[0462] [표 8]

표 8 : 인간 gpNMB 및 마우스 gpNMB 에 대한 각 항gpNMB 항체 클론의 SPR 상호 작용 해석 결과 2

리간드	클론	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
인간 gpNMB	GNP05-1	9.69E+04	3.55E-05	3.66E-10
	GNP06-1	5.19E+05	2.53E-04	4.88E-10
마우스 gpNMB	GNP05-1	3.61E+04	3.07E-04	8.50E-09
	GNP06-1	1.74E+05	8.79E-04	5.05E-09

[0463] [실시예 8] 알츠하이머병 모델 마우스에 있어서의 항 gpNMB 항체 (시판 폴리클로날 항체) 의 결합 해석 :

[0464] 21 ~ 25 개월령의 APPosk 마우스를 환류 고정하고, 뇌를 취출하여, 5 μm 두께의 파라핀 절편을 제조하였다. 탈파라핀 후, 뇌절편을 시트르산 완충액 (pH6) 중에서 30 분간 보일하여 항원을 부활화한 후, 시판되는 항 gpNMB 폴리클로날 항체 AF2330 (2 μg/mL)+FITC-당나귀 항염소 IgG 항체 (Jackson Lab) 와 Iba1 항체 (WAKO, 5 μg/mL)+Rhodamine-당나귀 항토끼 IgG 항체 (Jackson Lab) 로 이중 염색하였다. 리포푸신 소광제 TrueBlackplus (Biotium) 로 실온 10 분간 처리 후, DAPI 함유 봉입제 (Vector) 로 봉입하였다.

[0465] 그 결과, 21 ~ 25 개월령의 APPosk 마우스의 뇌절편에서는, Iba1 양성 마이크로글리아 중에 항 gpNMB 항체 (AF2330, R&D 사) 로 염색되는 세포가 존재하고, gpNMB 양성 세포의 거의 모두가 Iba1 양성 마이크로글리아였다. 또, 형태 변화를 일으킨 마이크로글리아가 gpNMB 양성 마이크로글리아였다. 이상으로부터 알츠하이머병 모델 마우스 (APPosk 마우스) 에 있어서 gpNMB 양성 마이크로글리아가 출현하는 것이 확인되었다.

[0466] [실시예 9] 알츠하이머병 모델 마우스에 있어서의 항 gpNMB 항체 (GNP05-1, GNP06-1) 의 투여에 의한 gpNMB 양성 마이크로글리아의 저감 :

[0467] 19 ~ 20 개월령의 APPosk 마우스를 2 군 (각 군 모두 수컷 2 마리, 암컷 3마리) 으로 나누고, 각각의 군에게 실시예 1 에서 취득한 상이한 항 gpNMB 항체 클론 (GNP05-1, GNP06-1) 을 주 1 회, 합계 5 회 복강내 투여 (각 회 1 mg/400 μL, PBS 중) 하였다. 최종 투여의 4 일 후에 마우스를 환류 고정하고, 뇌를 취출하여, 5 μm 두께의 파라핀 절편을 제조하였다. 탈파라핀 후, 뇌절편을 시트르산 완충액 (pH6) 중에서 30 분간 보일하여 항원을 부활화한 후, 항마우스 gpNMB 염소 폴리클로날 항체 (R&Dsystems, #AF2330, 2 μg/mL)+FITC-당나귀 항염소 IgG 항체 (Jackson Lab) 와 Iba1 항체 (WAKO, 5 μg/mL)+Rhodamine-당나귀 항토끼 IgG 항체 (Jackson Lab) 로 이중 염색하였다. 리포푸신 소광제 TrueBlackplus (Biotium) 로 실온 10 분간 처리 후, DAPI 함유 봉입제 (Vector) 로 봉입하였다. 또한, GNP06-1 투여군의 수컷 1 마리는 4 회째 투여의 다음주에 사망하였다. 또, 컨트롤로서, 21 ~ 25 개월령의 APPosk 마우스의 뇌절편 (3 마리분) 을 동일하게 염색하였다. 얻어진 염색 사진을 도 2 에 나타내었다. 도 2(A) 는 컨트롤, 도 2(B) 는 GNP05-1 투여군, 도 2(C) 는 GNP06-1 투여군을 각각 나타낸다.

[0468] 그 결과, 컨트롤의 APPosk 마우스에서는, 해마 (CA2-CA3), 후내 피질 (Ent), 치상회 (DG) 에 항마우스 gpNMB 염소 폴리클로날 항체에 검출된 gpNMB 양성 마이크로글리아 (Iba1 양성) 를 많이 볼 수 있었다. 한편 GNP05-1 투여군에서는 gpNMB 양성 마이크로글리아가 감소하고, GNP06-1 투여군에서는 거의 볼 수 없게 되었다. 이상의 결과로부터, 항 gpNMB 모노클로날 항체 GNP05-1, GNP06-1 투여에 의해 뇌내의 gpNMB 양성 마이크로글리아가 저감된 것이 확인되었다.

[0469] 또한 상기 면역 염색 결과에 관해서, 통계학적인 해석을 실시하였다. 구체적으로는, Iba1 의 염색 시그널과 gpNMB 와 Iba1 의 공염색 시그널을 각각 추출하고, 화상 처리 소프트웨어 ImageJ 를 사용하여, 각각의 염색 영

역의 면적을 정량하였다. 얻어진 수치를 기초로 그래프화를 실시하였다. 얻어진 그래프를 도 3 에 나타내었다. 또한, 유의차 검정은 StatView 를 사용하여, 3 군의 ANOVA 로 해석하였다. Fisher's PLSD 에 의한 p 값 0.05 를 하회한 것만을 「유의차 있음」으로 하여, 그래프 중에 그 p 값을 기재하였다.

[0471] 이상의 해석 결과로부터, 항 gpNMB 모노클로날 항체 GPN05-1, GPN06-1 투여에 의해, 통계학적인 유의차로써 뇌내의 gpNMB 양성 마이크로글리아가 저감된 것이 확인되었다. 이것은, gpNMB 양성 마이크로글리아의 적어도 일부를 이루는 기능 이상 마이크로글리아가 저감된 것을 의미한다. 또, 이러한 기능 이상 마이크로글리아의 저감 효과는, 실시예 10 에 나타내는 바와 같이 A β 올리고머가 제거되고, 실시예 11 에 나타내는 바와 같이 시냅스수가 회복된 결과로부터도 지지된다.

[0472] [실시예 10] 알츠하이머병 모델 마우스에 있어서의 항 gpNMB 항체 (GPN05-1, GPN06-1) 의 투여에 의한 A β 올리고머의 제거 :

[0473] 19 ~ 20 개월령의 APPosk 마우스를 2 군 (각 군 모두 수컷 2 마리, 암컷 3 마리) 으로 나누고, 각각의 군에게 실시예 1 에서 취득한 상이한 항 gpNMB 항체 (GPN05-1, GPN06-1) 를 주 1 회, 합계 5 회 복강내 투여 (각 회 1 mg/400 μ L, PBS 중) 하였다. 최종 투여의 4 일 후에 마우스를 환류 고정하고, 뇌를 취출하여, 5 μ m 두께의 파라핀 절편을 제조하였다. 탈파라핀 후, 뇌절편을 염산 (pH2) 중에서 10 분간 보일 후, A β 올리고머 항체 11A1 (IBL, 1 μ g/mL)+Biotin-말 항마우스 IgG 항체 (Vector)+ABC elite (Vector)+DAB 로 염색하였다. 또, 컨트롤로서, 21 ~ 25 개월령의 APPosk 마우스의 뇌절편 (3 마리분) 을 동일하게 염색하였다. 결과물 도 4 에 나타내었다. 도 4(A) 는 컨트롤, 도 4(B) 는 GPN05-1 투여군, 도 4(C) 는 GPN06-1 투여군을 각각 나타낸다.

[0474] 그 결과, 컨트롤의 APPosk 마우스에서는, 해마, 치상회에 A β 올리고머 양성 세포를 볼 수 있다. GPN05-1 투여군에서는 11A1 양성 세포가 감소하고, GPN06-1 투여군에서는 거의 볼 수 없게 되었다. 이상의 결과로부터, 항 gpNMB 항체 투여에 의해 뇌내의 A β 올리고머가 제거된 것이 확인되었다.

[0475] [실시예 11] 알츠하이머병 모델 마우스에 있어서의 항 gpNMB 항체 (GPN05-1, GPN06-1) 의 투여에 의한 시냅스의 회복 :

[0476] 19 ~ 20 개월령의 APPosk 마우스를 2 군 (각 군 모두 수컷 2 마리, 암컷 3 마리) 으로 나누고, 각각의 군에게 실시예 1 에서 취득한 상이한 항 gpNMB 항체 (GPN05-1, GPN06-1) 를 주 1 회, 합계 5 회 복강내 투여 (각 회 1 mg/400 μ L, PBS 중) 하였다. 최종 투여의 4 일 후에 마우스를 환류 고정하고, 뇌를 취출하여, 5 μ m 두께의 파라핀 절편을 제조하였다. 탈파라핀 후, 뇌절편을 시트르산 완충액 (pH6) 중에서 30 분간 보일 후, 시냅토파이신 항체 SVP-38 (Sigma, 200 배 희석)+FITC-염소 항마우스 IgG 항체 (Jackson Lab) 로 염색하였다. 또, 컨트롤 1 로서, 20 개월령의 비유전자 재조합 (Non-Tg) 마우스의 뇌절편 (2 마리분), 및, 컨트롤 2 로서, 21 ~ 25 개월령의 APPosk 마우스의 뇌절편 (3 마리분) 을 동일하게 염색하였다. 얻어진 염색 사진을 도 5 에 나타내었다. 도 5(A) 는 컨트롤 1 (Non-Tg 마우스), 도 5(B) 는 컨트롤 2 (APPosk 마우스), 도 5(C) 는 GPN05-1 투여군, 도 5(D) 는 GPN06-1 투여군을 각각 나타낸다.

[0477] 그 결과, 컨트롤 1 의 비유전자 재조합 (Non-Tg) 마우스와 비교하여, 컨트롤 2 의 APPosk 마우스에서는, 해마 태상 섬유 시냅토파이신의 감소를 볼 수 있었다. GPN05-1 투여군에서는 시냅토파이신은 약간이지만 회복되고, GPN06-1 투여군에서는 현저하게 회복되었다. 시냅토파이신의 회복은 A β 올리고머의 제거와 상관되어 있는 것처럼 보였다. 이상의 결과로부터, 항 gpNMB 항체 투여에 의해 알츠하이머병 모델 마우스의 뇌내의 신경 세포의 시냅스수가 증가하여, 신경 기능이 회복되고 있는 것이 시사되었다.

[0478] [실시예 12-1] 알츠하이머병 모델 마우스에 있어서의 항 gpNMB 항체 (GPN09-1, GPN11-10, GPN15-2, GPN15-3, GPN18-2, 11E10) 의 투여에 의한 약효 평가 (A β 올리고머의 제거) :

[0479] 19 ~ 20 개월령의 APPosk 마우스를 6 군 (각 군 모두 4 마리) 으로 나누고, 각각의 군에게 실시예 1 에서 취득한 상이한 항 gpNMB 항체 (GPN09-1, GPN11-10, GPN15-2, GPN15-3, GPN18-2) 및 컨트롤 항체 11E10 (항시가 독소 마우스 모노클로날 항체) 을 주 1 회, 합계 5 회 복강내 투여 (각 회 1 mg/400 μ L, PBS 중) 하였다. 최종 투여의 4 일 후에 마우스를 환류 고정하고, 뇌를 취출하여, 5 μ m 두께의 파라핀 절편을 제조하였다. 탈파라핀 후, 뇌절편을 염산 (pH2) 중에서 10 분간 보일 후, A β 올리고머 항체 11A1 (IBL, 1 μ g/mL)+Biotin-말 항마우스 IgG 항체 (Vector)+ABC elite (Vector)+DAB 로 염색하였다.

[0480] 얻어진 염색 사진을 도 6 에 나타낸다. 도 6(A) 는 컨트롤 항체 11E10, 도 6(B) 는 GPN09-1 투여군, 도 6(C) 는 GPN11-10 투여군, 도 6(D) 는 GPN15-2 투여군, 도 6(E) 는 GPN15-3 투여군, 도 6(F) 는 GPN18-2 투여

군을 각각 나타낸다.

- [0481] 또한 도 6 의 면역 염색 사진에 대하여, 세포내 A β 올리고머 염색의 정량화를 실시하고, 유의차 검정은 StatView 를 사용하여, 3 군의 ANOVA 로 해석하였다. 결과를 도 7 의 그래프에 나타낸다. Fisher's PLSD 에 의한 p 값 0.05 를 하회한 것만을 「유의차 있음」으로 하여, 그래프 중에 그 p 값을 기재하였다. 그 결과, 컨트롤 항체 투여군의 APPosk 마우스에서는, 대뇌 피질에 11A1 염색 양성 세포를 볼 수 있었다. 한편, GPN09-1, GPN11-10, GPN15-2, GPN15-3 투여군에서는 11A1 염색 양성의 세포가 감소하고, GPN18-2 투여군에서는 거의 볼 수 없게 되었다. 이상의 결과로부터, 항 gpNMB 항체 투여에 의해 뇌내의 A β 올리고머가 제거된 것이 확인되었다.
- [0482] 또한, GPN18-2 투여 APPosk 마우스 및 동월령 부근의 Non-Tg 마우스의 해마 절편을 사용하여, 실시예 11 의 방법에 따라서, 시냅토파이신 염색을 실시하였다. 얻어진 염색 사진을 도 8 에 나타낸다. 도 8(A) 는 컨트롤 (Non-Tg 마우스), 도 8(B) 는 GPN18-2 투여군을 각각 나타낸다. 그 결과, GPN18-2 투여 APPosk 마우스의 해마에 있어서 시냅스수가 Non-Tg 레벨까지 회복되고 있는 것이 관찰되었다.
- [0483] [실시예 12-2] 알츠하이머병 모델 마우스에 있어서의 항 gpNMB 항체 (GPN18-2, GPN06-1, GPN18-5, 1-5E, 항 BTV 마우스 모노클로날 항체) 의 투여에 의한 약효 평가 (A β 올리고머의 제거) :
- [0484] 18 ~ 20 개월령의 APPosk 마우스를 5 군 (각 군 5 마리) 으로 나누고, 각각의 군에게 실시예 1 에서 취득한 상이한 항 gpNMB 항체 (GPN18-2, GPN06-1, GPN18-5, 1-5E) 및 컨트롤 항체 (항 BTV 마우스 모노클로날 항체 (Leinco Technologies, Inc.)) 를 주 1 회, 합계 5 회 복강내 투여 (각 회 1 mg/400 μ L, PBS 중) 하였다. 최종 투여의 4 일 후에 마우스를 환류 고정하고, 뇌를 취출하여, 5 μ m 두께의 파라핀 절편을 제조하였다. 탈파라핀 후, 뇌절편을 염산 (pH2) 중에서 10 분간 보일 후, A β 올리고머 항체 11A1 (IBL, 1 μ g/mL)+ Biotin-말 항마우스 IgG 항체 (Vector)+ABC elite (Vector)+DAB 로 염색하였다.
- [0485] 얻어진 염색 사진을 도 9 에 나타낸다. 도 9(A) 는 컨트롤 항체, 도 9(B) 는 GPN18-2 투여군, 도 9(C) 는 GPN06-1 투여군, 도 9(D) 는 GPN18-5 투여군, 도 9(E) 는 1-5E 투여군을 각각 나타낸다.
- [0486] 또한 도 9 의 면역 염색 사진에 대하여, 세포내 A β 올리고머 염색의 정량화를 실시하고, 유의차 검정은 StatView 를 사용하여, 3 군의 ANOVA 로 해석하였다. 결과를 도 10 의 그래프에 나타낸다. Fisher's PLSD 에 의한 p 값 0.05 를 하회한 것만을 「유의차 있음」으로 하여, 그래프 중에 그 p 값을 기재하였다.
- [0487] 그 결과, 컨트롤 항체 투여군의 APPosk 마우스에서는, 대뇌 피질에 11A1 염색 양성 세포가 다수 관찰되었다. 한편, GPN18-2 및 GPN06-1 투여군에서는 11A1 염색 양성의 세포가 통계학적 유의하게 감소하였다. 그 감소는, GPN18-5 및 1-5E 투여군과 비교해도 통계학적 유의하게 감소시켰다. 이상의 결과로부터, PMEL-CAF 영역을 인식하는 GPN18-2 항체와 PKD 영역을 인식하는 GPN06-1 항체는, N 말단 영역을 인식하는 GPN18-5 및 N 말단 영역의 백신 펩티드를 인식하는 1-5E 항체와 비교하여 뇌내의 A β 올리고머 제거의 약효가 강한 것으로 나타났다.
- [0488] 이상의 비교 실험으로부터, 뇌내의 A β 올리고머 제거에 관해서, N 말단 영역 인식 항체보다 PMEL-CAF 영역 및 PKD 영역을 인식하는 항체가 유효한 것이 나타났다.
- [0489] [참고예] 신규 알츠하이머병 모델 마우스의 제조 :
- [0490] 아밀로이드 플라크를 나타내는 Tg2576 마우스 (스웨덴 변이 APP 도입 마우스) 와 인간 타우 (야생형) 를 발현하는 Tau264 를 교배하여 신규의 알츠하이머병 모델 마우스 (Tg2576/Tau264 마우스 (APP/Tau-Tg)) 를 제조하였다.
- [0491] 9 개월령의 APP/Tau-Tg 에 있어서의 병리 해석을 실시한 결과, 항 A β 항체에 의한 아밀로이드 플라크 형성과 AT8 항체에 의한 인산화 타우의 축적이 관찰되었다. 또한 항 gpNMB 항체 (R&D 사, 염소 폴리클로날 항체) 와 마이크로글리아를 검출하는 Iba1 항체에 의해 gpNMB 양성 마이크로글리아의 출현도 확인되었다.
- [0492] [실시예 13] 항 gpNMB 항체의 알츠하이머병 모델 마우스의 인지 기능 개선 평가 :
- [0493] 참고예에 기재한 알츠하이머병 모델 마우스 APP/Tau-Tg 의 14 개월령을 사용하여, 본 발명의 항 gpNMB 항체의 인지 기능 개선 작용을 모리스 수미로 시험에 의해 해석하였다. 비교 대상으로서 동복에서 태어난 14 개월령의 Non-Tg (야생형 마우스) 를 사용하였다.
- [0494] <군 구성>

- [0495] · 평가 항체군 1 : 항 gpNMB 마우스 모노클로날 항체 GPN06-1, 0.2 M 히스티딘을 포함하는 150 mM NaCl 버퍼 (pH6.5) 중 2.5 mg/mL (n=8)
- [0496] · 평가 항체군 2 : 항 gpNMB 마우스 모노클로날 항체 GPN18-2, 0.2 M 히스티딘을 포함하는 150 mM NaCl 버퍼 (pH6.5) 중 2.5 mg/mL (n=8) *n=8 로 시험을 개시했지만, 모리스 수미로 시험까지 1 마리 탈락했기 때문에, 데이터 구성 요소는 n=7 이었다.
- [0497] · 컨트롤 항체군 : 항 BTV 마우스 모노클로날 항체 (Leinco Technologies, Inc.), 0.2 M 히스티딘을 포함하는 150 mM NaCl 버퍼 (pH6.5) 중 2.5 mg/mL (n=9)*n=9 로 시험을 개시했지만, 모리스 수미로 시험까지 1 마리 탈락했기 때문에, 데이터 구성 요소는 n=8 이었다.
- [0498] · Non-Tg 군 : 0.2 M 히스티딘을 포함하는 150 mM NaCl 버퍼 (pH6.5) (n=12)
- [0499] <수미로 시험>
- [0500] · 준비 : 내경 100 cm, 높이 45 cm 의 흑색 폴 내에 16 cm 깊이의 물을 만들었다. 수온은 21 ~ 23 °C 로 조정하고, 무색 투명으로 유지하였다. 매 시행일 (trial day) 후에, 오물의 배제와, 물의 교체를 약 10 L 씩 실시하였다.
- [0501] · 획득 (Acquisition) 시험 : 15 cm 높이의 투명한 플랫폼을 벽으로부터 20 cm (중심으로부터 30 cm) 의 위치에 가라앉혔다. 플랫폼을 가라앉힌 장소를 포함하여 4 사분면으로 구분하고, 마우스는 플랫폼이 없는 3 사분면 중 어느 것으로부터만 랜덤으로 투입하였다. 1 시행 60 초를 한도로 하고, 5 시행/일로 실시하였다. 1 시행의 간격은 약 5 분. 플랫폼에 도달할 때까지의 탈출 시간 (escape time) 을 데이터로서 기록하였다. 60 초 이내에 도피하지 않는 마우스에 대해서는, 오퍼레이터의 손에 의해 플랫폼으로 유도하고, 탈출 시간은 60 초로서 취급하였다. 플랫폼 상의 마우스는 10 초 후에 폴로부터 없애고, 다음 시행까지 자유롭게 행동시켜, 몸을 건조시켰다. 날마다의 마우스의 성적에는, 5 시행의 탈출 시간의 평균 초수를 사용하였다. 시험은 4 일간 실시하였다.
- [0502] 컨트롤군 (Non-Tg) 의 성적이 안정된 시점에서 획득 시험을 종료하고, 다음날 프로브 (probe) 시험을 실시하였다.
- [0503] · 프로브 (probe) 시험 : 획득 (Acquisition) 시험의 마지막날의 다음날, 플랫폼을 폴로부터 없애고, 60 초간의 자유 수영을 비디오 카메라로 촬영하였다. 촬영된 비디오를 관찰하고, 자유 수영 중인 마우스가 4 사분면 중, 플랫폼이 존재한 사분면 (target quadrant) 내를 헤엄치고 있는 시간을 측정하여, 60 초간에 있어서의 퍼센티지로 나타내었다. 이 때, 폴 투입 후 30 초까지의 헤엄에 대해서도 동일하게 해석하였다.
- [0504] 각 시험의 유의차 검정은, 반복 측정 (repeated measure), 피셔의 제약 붙임 최소 유의차 검정 (Fisher's PLSD), 프로브 (probe) 시험의 유의차 검정은 피셔의 제약 붙임 최소 유의차 검정 (Fisher's PLSD) 에 의해 실시하였다.
- [0505] 획득 (Acquisition) 시험의 결과를 도 11 의 그래프에 나타낸다. 해석의 결과, APP/Tau-Tg 에 대한 컨트롤 항체군은, Non-Tg (야생형) 와 비교하여, 모리스 수미로 시험에 있어서 숨김 발판에 도달하는 시간 (Escape Latency) 이 유의하게 길었다. 한편, APP/Tau-Tg 에 본 발명의 항 gpNMB 항체 : GPN06-1 혹은 GPN18-2 를 투여한 군에서는, 통계학적 유의하게 숨김 발판에 대한 도달 시간이 단축되는 것이 나타났다. 한편, APP/Tau-Tg 에 아이소타입 컨트롤 항체 (Leinco Technologies, Inc) 를 투여한 군에서는, 숨김 발판에 대한 도달 시간은 매체 투여군과 동일하였다.
- [0506] 프로브 (probe) 시험의 결과를 도 12 의 그래프에 나타낸다. 프로브 (probe) 시험에 있어서도 획득 (Acquisition) 시험과 동일한 결과였다. 구체적으로는, APP/Tau-Tg 에 대한 컨트롤 항체 투여군은, Non-Tg (야생형) 와 비교하여, 숨김 발판이 존재한 사분면을 헤엄쳐 다니는 시간이 통계학적 유의하게 적고, GPN06-1 혹은 GPN18-2 를 투여한 군은, 컨트롤 항체 투여군과 비교하여 통계학적 유의하게 숨김 발판이 존재한 사분면을 헤엄쳐 다니는 시간이 길었다.
- [0507] 이들 결과로부터, 항 gpNMB 항체 : GPN06-1, GPN18-2 가 통계학적인 유의차로써 APP/Tau-Tg 마우스의 인지 기능을 회복시키는 것이 나타났다.
- [0508] [실시예 14] 마우스 항 gpNMB 항체의 인간화 디자인 :
- [0509] 항 gpNMB 항체 : GPN06-1 의 아미노산 서열을 기초로 하여, IMGT (Lefranc, M.-P., Pommie, C., Ruiz, M.,

Giudicelli, V., Foulquier, E., Truong, L., Thouvenin-Contet, V. and Lefranc, G. "IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains". Dev. Comp. Immunol., 27, 55-77 (2003) PMID : 12477501 LIGM : 268.) 와 Kabat 의 넘버링을 참고로 하여 CDR 영역을 동정하였다. IMGT/Kabat 를 조합한 방법에 의해 CDR 루프 구조를 최적으로 유지하도록 하였다.

[0510] <중사슬 인간화 디자인>

[0511] 마우스 중사슬 가변 영역의 아미노산 서열 (VH0) (서열 번호 283) 과 가장 근사한 인간 생식 계열 (germline) 유전자는 IGHV1-46*01 이었다. 한편 BLAST 서치를 사용하여, VH0 와 상동성이 높은 200 종의 인간 IgG 서열을 후보로서 선출하였다. 그 후, 프레임워크의 호몰로지나 프레임워크에서 키가 되는 아미노산의 유지나 루프 구조 등의 관점에서 최종적으로 4 종의 프레임워크 서열을 선택하였다. 그것들에 CDR 그래프팅을 실시하여, 인간화 변이 서열 VH1, VH2, VH3, VH4 로 하였다. 또, IGHV1-46*01 의 서열을 프레임워크로서 CDR 그래프팅한 것을 인간화 변이 서열 VH5 로 하였다. 이들 인간화 변이 서열 VH1 ~ VH5 의 마우스 VH0 에 대한 얼라이언트먼트를 도 13 에 나타내었다. 하선 부분이 동정된 CDR 영역이다. 또, 표 9 에 이들 인간화 변이 서열 VH1 ~ VH5 의 마우스 서열 VH0 에 대한 동일성 및 상동성을 나타내었다. 인간화 변이 서열 VH1 ~ VH5 를 마우스 VH0 에 대한 동일성 및 상동성이 높은 순으로 나열하면, VH3=VH5>VH2>VH1>VH4 였다.

[0512] [표 9]

표 9: 마우스 서열 VH0 에 대한 인간화 변이 서열 VH1~VH5의 동일성·상동성

	아미노산 서열 동일성	아미노산 서열 상동성
VH1	86.9%	92.6%
VH2	86.9%	94.3%
VH3	88.5%	93.4%
VH4	85.2%	92.6%
VH5	88.5%	93.4%

[0513]

[0514] <경사슬 인간화 디자인>

[0515] 마우스 경사슬 가변 영역의 아미노산 서열 (VL0) (서열 번호 285) 과 가장 근사한 인간 생식 계열 (germline) 유전자는 IGKV1-9*01 이었다. 한편 BLAST 서치를 사용하여, VL0 와 상동성이 높은 200 종의 인간 IgK 서열을 후보로서 선출하였다. 그 후, 프레임워크의 호몰로지나 프레임워크에서 키가 되는 아미노산의 유지나 루프 구조 등의 관점에서 최종적으로 4 종의 프레임워크 서열을 선택하였다. 그것들에 CDR 그래프팅을 실시하여, 인간화 변이 서열 VL1, VL2, VL3, VL4 서열로 하였다. 또, IGKV1-9*01 의 서열을 프레임워크로서 CDR 그래프팅한 것을 인간화 변이 서열 VL5 로 하였다. 이들 인간화 변이 서열 VL1 ~ VL5 의 마우스 VL0 에 대한 얼라이언트먼트를 도 14 에 나타내었다. 하선 부분이 동정된 CDR 영역이다. 또, 표 10 에 이들 인간화 변이 서열 VL1 ~ VL5 의 마우스 서열 VL0 에 대한 동일성 및 상동성을 나타내었다. 인간화 변이 서열 VL1 ~ VL5 를 마우스 VL0 에 대한 동일성 및 상동성이 높은 순으로 나열하면, VL5>VL4>VL1>VL3>VL2 였다.

[0516] [표 10]

표 10:마우스 서열 VL0 에 대한 인간화 변이 서열 VL1~VL5의 동일성·상동성

	아미노산 서열 동일성	아미노산 서열 상동성
VL1	83.0%	92.5%
VL2	82.1%	90.6%
VL3	82.1%	91.5%
VL4	83.0%	93.4%
VL5	84.9%	93.4%

[0517]

[0518] [실시예 15] 인간화 항체의 선택

[0519] 실시예 14 에서 디자인된 항 gpNMB 항체 : GPN06-1 의 인간화 중사슬 서열 5 종, 인간화 경사슬 서열 5 종을 조합하여 25 종의 인간화 항체를 제조하였다. 이들 인간화 항체를 항원 ELISA 로 결합성을 평가하여, 결합 활성이 인간 키메라 항체에 가까운 인간화 항체를 선택하였다.

[0520] 구체적으로는, 실시예 14 에서 디자인된 인간화 항 gpNMB 항체의 H 사슬을 코딩하는 유전자 서열 및 L 사슬을 코딩하는 유전자 서열 각각에 시그널 서열을 코딩하는 유전자 서열을 5' 말단에 부가한 유전자 서열을 동물 세포 발현 벡터 pcDNA3.4 에 삽입한 플라스미드를 제조하고, ExpicHO Expression System (A29133, Thermo Fisher Scientific) 을 사용하여 일과성 발현시켜, 배지 중에 항체를 분비시켰다. 그 후, 배양 상청을 회수하고, 단백질 A 칼럼 (Ab-Capcher, 프로테노바), 겔 여과 칼럼 (Superdex 200 Increase, Cytiva) 을 사용하여 정제하였다.

[0521] 제조한 인간 가용성 gpNMB (서열 번호 221) 를 고정된 플레이트에 단계 희석한 정제 인간화 항체 용액을 첨가하여, 항원 ELISA 를 실시하였다. 결과를 표 11 에 나타낸다. 그 결과, H1L1, H1L2, H2L1, H2L2, H3L1, H3L2, H4L1, H5L2, H5L4, 및 H5L5 가, 키메라 항체 (HOL0) 와 동등 레벨의 결합성을 갖는 (EC₅₀ 값이 키메라 항체 HOL0 와 비교하여 3 배 이내이다) 것을 알 수 있었다.

[0522] [표 11]

항체명	EC50 (M)	상대 결합 활성
HOL0	3.83E-10	1
H1L1	5.75E-10	0.92
H1L2	5.18E-10	0.88
H1L3	1.58E-09	0.83
H1L4	1.64E-09	0.86
H1L5	2.32E-09	0.81
H2L1	5.57E-10	0.91
H2L2	4.44E-10	0.89
H2L3	3.50E-09	0.68
H2L4	1.38E-09	0.82
H2L5	1.15E-09	0.79
H3L1	6.74E-10	0.85
H3L2	7.99E-10	0.85
H3L3	1.48E-09	0.7
H3L4	1.45E-09	0.69
H3L5	1.32E-08	0.68
H4L1	4.31E-10	0.87
H4L2	5.04E-09	0.71
H4L3	1.42E-08	0.37
H4L4	1.69E-08	0.49
H4L5	1.90E-09	0.57
H5L1	1.76E-09	0.65
H5L2	5.94E-10	0.84
H5L3	1.87E-09	0.7
H5L4	8.60E-10	0.77
H5L5	5.00E-10	0.78

[0523]

[0524] [실시예 16] 표면 플라즈몬 공명법에 의한 인간화 항 gpNMB 항체의 상호 작용 해석 3 :

[0525] 실시예 15 에서 취득한 인간화 GPN06 항체 배리언트 중, H1L1, H1L2, H1L4, H2L1, H2L2, H3L1, H3L2, H4L1, H5L2 에 대하여, 인간 gpNMB 에 대한 결합 특성 (결합 속도 및 해리 속도) 의 비교 검토를 위해, 표면 플라즈몬

공명 (SPR) 법에 의해 측정하였다. 구체적으로는, 이하에 기재하는 조건 외에는, 실시예 7 과 동일한 측정 해석 조건에 의해 실시하였다.

[0526] 애널라이트로는, 인간화 GPN06 항체 배리언트 중, H0L0, H1L1, H1L2, H1L4, H2L1, H2L2, H3L1, H3L2, H4L1, H5L2 를 사용하였다. 각 농도의 애널라이트를 600 초씩 반응시켜 결합 곡선을 얻은 후, HBS-EP+ 를 1200 초 반응시켜 해리 곡선을 얻었다. 반응 종료 후, 재생용 버퍼 1 (0.2 % SDS), 재생용 버퍼 2 (100 mmol/L Tris-HCl (pH8.5), 1 mol/L NaCl, 15 mmol/L MgCl₂) 및 재생용 버퍼 3 (10 mmol/L 글리신-HCl (pH1.5)) 을 각 1 분간 반응시키고, 측정 시스템의 gpNMB-FLAG-His 를 제거하고 세정하였다. BIACORE T200 Evaluation software (ver2.0) 를 사용하여, 1 : 1 Binding 의 Model 로 해석하고, 해리 속도 정수 (ka, 1/Ms), 결합 속도 정수 (kd, 1/s) 및 해리 정수 (KD, M) 를 산출하였다. 결과를 표 12 에 나타낸다.

[0527] [표 12]

표 12 인간 gpNMB 에 대한 각 항 gpNMB 항체의 SPR 법에 의한 속도론적 해석 결과

클론	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
H0L0	7.89E+05	2.09E-04	2.65E-10
H1L1	9.16E+05	5.67E-04	6.20E-10
H1L2	3.24E+06	8.08E-04	2.49E-10
H1L4	4.98E+05	2.13E-04	4.28E-10
H2L1	4.79E+05	3.30E-04	6.89E-10
H2L2	5.06E+05	3.54E-04	7.00E-10
H3L1	3.51E+06	1.54E-03	4.38E-10
H3L2	9.83E+05	6.36E-04	6.46E-10
H4L1	7.29E+05	4.15E-04	5.70E-10
H5L2	6.02E+05	3.54E-04	5.87E-10

[0528]

[실시예 17] 인간화 항체의 알라닌 치환에 의한 결합에 중요한 CDR 영역 아미노산 동정

[0529]

[0530] 실시예 15 에서 제조한 인간화 항 gpNMB 항체 H1L1 의 CDR 영역의 아미노산을 알라닌으로 치환한 인간화 항 gpNMB 항체 H1L1 의 CDR 치환체를 48 종 제조하였다. 이들 알라닌 치환체 항체의 재조합 인간 가용성 gpNMB (서열 번호 221) 에 대한 결합성을 항원 ELISA 로 평가하여, 결합에 중요한 CDR 영역 내의 아미노산을 결정하였다. 제조한 인간화 항 gpNMB 항체 H1L1 의 CDR 치환체와 결합 활성의 측정 결과를 이하의 표 13 및 표 14 에 나타낸다.

[0531]

얻어진 결과로부터, 각 CDR 영역에 있어서 알라닌 치환함으로써 결합 활성이 저하된 아미노산, 즉, 인간화 항 gpNMB 항체 H1L1 의 경사슬 가변 영역 (서열 번호 31) 의, CDR-L1 (서열 번호 23) 에 있어서의 제 29 위치의 이소류신 및 제 31 위치의 티로신 ; CDR-L2 (서열 번호 25) 에 있어서의 제 50 위치의 트레오닌 ; CDR-L3 (서열 번호 27) 에 있어서의 제 88 위치의 히스티딘, 제 89 위치의 글루타민, 제 90 위치의 트립토판, 제 92 위치의 세린, 및 제 93 위치의 티로신 ; 그리고, 인간화 항 gpNMB 항체 H1L1 의 중사슬 가변 영역 (서열 번호 29) 의, CDR-H1 (서열 번호 17) 에 있어서의 제 32 위치의 아스파라긴 및 제 33 위치의 트립토판 ; CDR-H2 (서열 번호 19) 에 있어서의 제 55 위치의 아스파르트산, 제 57 위치의 페닐알라닌, 및 제 58 위치의 트레오닌 ; CDR-H3 (서열 번호 21) 에 있어서의 제 98 위치의 아르기닌, 제 100 위치의 글리신, 및 제 109 위치의 글리신이, 결합 유지에 매우 중요하다는 것이 동정되었다.

[0532] [표 13]

표 13: 경사슬 CDR 영역의 알라닌 치환체의 결합 활성 평가 결과

	알라닌 치환 위치	치환 전 아미노산	EC ₅₀ (M)	상대 결합 활성
H1L1	-	-	1.98E-09	1.00
CDR-L1	27	S	1.56E-09	0.99
	28	S	1.27E-09	1.18
	29	I	2.30E-08	0.27
	30	S	8.63E-09	0.58
	31	Y	1.49E-08	0.36
CDR-L2	49	S	7.00E-10	0.79
	50	T	3.19E-09	0.30
	51	S	9.27E-10	0.82
CDR-L3	88	H	1.47E-07	0.08
	89	Q	2.75E-08	0.06
	90	W	1.22E-07	0.13
	91	N	1.84E-09	0.58
	92	S	1.86E-09	0.19
	93	Y	2.53E-08	0.00
	94	P	2.64E-08	0.05
	95	C	3.15E-09	0.45
	96	T	1.03E-09	0.83

[0533]

[0534] [표 14-1]

표 14: 중사슬 CDR 영역의 알라닌 치환체의 결합 활성 평가 결과

	알라닌 치환 위치	치환 전 아미노산	EC ₅₀ (M)	상대 결합 활성
H1L1	-	-	1.98E-09	1.00
CDR-H1	26	G	1.21E-09	1.08
	27	Y	6.99E-08	0.02
	28	T	1.98E-09	1.49
	29	F	4.80E-09	0.54
	30	T	2.02E-09	1.23
	31	D	5.15E-10	1.26
	32	N	7.83E-09	0.35
	33	W	2.81E-08	0.06
CDR-H2	51	I	9.93E-10	0.89
	52	D	2.79E-09	0.51
	53	P	8.01E-10	0.85
	54	S	6.52E-10	0.92
	55	D	3.15E-08	0.00
	56	S	4.29E-10	1.14
	57	F	3.25E-08	0.09
58	T	2.80E-08	0.04	

[0535]

[0536] [표 14-2]

표 14: 중사슬 CDR 영역의 알라닌 치환체의 결합 활성 평가 결과 (계속)

	알라닌 치환 위치	치환 전 아미노산	EC ₅₀ (M)	상대 결합 활성
H1L1	-	-	1.98E-09	1.00
CDR-H3	97	T	3.60E-10	0.98
	98	R	5.32E-08	0.05
	99	S	5.87E-10	0.92
	100	G	6.58E-08	0.06
	101	Y	5.02E-10	1.04
	102	Y	2.21E-09	0.68
	103	G	7.62E-10	1.14
	104	S	7.12E-10	0.88
	105	P	1.18E-09	1.09
	106	K	4.41E-10	1.00
	107	L	1.05E-09	0.71
	108	G	4.76E-10	0.96
	109	G	4.89E-09	0.34
	110	D	9.56E-10	0.79
111	Y	5.84E-10	0.99	

[0537]

[0538] 산업상 이용가능성

[0539] 본 발명은, 척추 동물의 gpNMB 를 발현한 마이크로글리아에 특이적으로 결합함으로써, 기능 이상 마이크로글리아를 제거하고, 독성 단백질인 Aβ 올리고머의 제거를 촉진시키고, 시냅스수를 회복시키고, 밧/또는, 인지 기능을 회복시키는 항체를 제공할 수 있기 때문에, 알츠하이머병을 비롯한 마이크로글리아가 관여하는 신경 변성 질환의 치료, 예방 또는 진단 등에 이용 가능하다.

[0540] [서열표 프리텍스트]

< 1 - Antibody GPN05-1 CDR-H1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

GYAFSNHL

< 2 - Antibody GPN05-1 CDR-H1 ; DNA ; Artificial Sequence >

GGCTACGCCTTCAGCAACCACCTG

[0541]

< 3 - Antibody GPN05-1 CDR-H2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

INPGSGGT

< 4 - Antibody GPN05-1 CDR-H2 ; DNA ; Artificial Sequence >

ATCAACCCTGGCAGCGGGCCACC

< 5 - Antibody GPN05-1 CDR-H3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

ARGANWDVGFAY

< 6 - Antibody GPN05-1 CDR-H3 ; DNA ; Artificial Sequence >

GCTAGAGGCGCTAATTGGGACGTGGGGTTCGCGTAT

< 7 - Antibody GPN05-1 CDR-L1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

QDIVKN

< 8 - Antibody GPN05-1 CDR-L1 ; DNA ; Artificial Sequence >

CAAGACATCGTGAAGAAC

< 9 - Antibody GPN05-1 CDR-L2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

YAT

< 10 - Antibody GPN05-1 CDR-L2 ; DNA ; Artificial Sequence >

TACGCCACC

< 11 - Antibody GPN05-1 CDR-L3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

LQFHEFPRT

< 12 - Antibody GPN05-1 CDR-L3 ; DNA ; Artificial Sequence >

CTGCAGTCCACGAGTCCCTAGAACC

< 13 - Antibody GPN05-1 VH ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSKASGYAFSNHLIEWVKQRPQGQLEWIGVINPGSGGTNYIEKFKGKAT

LTADKSSSTAYMQLSSLTSDSAVYFCARGANWDVGFAYWGGGTLVTVSA

< 14 - Antibody GPN05-1 VH ; DNA ; Artificial Sequence >

CAAGTGCAGCTGCAGCAATCTGGCGCCGAGCTGGTGAGACCTGGCACAAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAG

GCTAGCGGCTACGCCTTCAGCAACCACCTGATCGAGTGGTGAAGCAGAGACCTGGCCAAGGCTGGAG

TGGATCGGCGTGATCAACCCTGGCAGCGGGCCACCAACTACATCGAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACC

CTGACCGCCGACAAGAGCAGCAGCACCGCCTACATGCAGCTGAGCAGCCTGACAAGCGACGACAGCGCC

[0542]

GTGTACTTCTGCGCTAGAGGGCCTAATTGGGACGTGGGGTTCGCGTATTGGGGCCAAGGCACCCTGGTG
ACCGTGAGCGCC

< 15 - Antibody GPN05-1 VL ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

EIQMTQSPSSMSASLGDRITITCQATQDIVKNLNWYQQKPKPPSFLIYYATELAEGVPSRFSGSGSGS
DFSLTISNLESEDFADYYCLQFHEFPRTFGGGKLEIK

< 16 - Antibody GPN05-1 VL ; DNA ; Artificial Sequence >

GAGATTCAGATGACACAGAGCCCTAGCAGCATGAGCGCTAGCCTGGGCGACAGAATCACCATCACCTGC
CAAGCCACCCAAGACATCGTGAAGAACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCTGGCAAGCCTCCTAGCTTC
CTGATCTACTACGCCACCGAGCTGGCCGAGGGCGTGCCTAGCAGATTACGGCGAGCGGCAGCGGCAGC
GACTTCAGCCTGACCATCAGCAACCTGGAGAGCGAGGACTTCGCCGACTACTACTGCCTGCAGTCCAC
GAGTCCCTAGAACCTTCGGCGGGCGGCACCAAGCTGGAGATCAAG

< 17 - Antibody GPN06-1 CDR-H1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

GYTFTDNW

< 18 - Antibody GPN06-1 CDR-H1 ; DNA ; Artificial Sequence >

GGCTACACCTTCACCGACAACCTGG

< 19 - Antibody GPN06-1 CDR-H2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

IDPSDSFT

< 20 - Antibody GPN06-1 CDR-H2 ; DNA ; Artificial Sequence >

ATCGACCCTAGCGACAGCTTCACC

< 21 - Antibody GPN06-1 CDR-H3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

TRSGYYGSPKLGGDY

< 22 - Antibody GPN06-1 CDR-H3 ; DNA ; Artificial Sequence >

ACAAGAAGCGGCTACTATGGCTCCCCTAAATTGGGCGGCGACTAC

< 23 - Antibody GPN06-1 CDR-L1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

SSISY

< 24 - Antibody GPN06-1 CDR-L1 ; DNA ; Artificial Sequence >

AGCAGCATCAGCTAC

< 25 - Antibody GPN06-1 CDR-L2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

[0543]

STS

< 26 - Antibody GPN06-1 CDR-L2 ; DNA ; Artificial Sequence >

AGCACAAGC

< 27 - Antibody GPN06-1 CDR-L3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

HQWNSYPCT

< 28 - Antibody GPN06-1 CDR-L3 ; DNA ; Artificial Sequence >

CATCAGTGGAACAGCTACCCTTGACC

< 29 - Antibody GPN06-1 VH ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

QVQLQQPGAEIVRPGASVKLSCKASGYFTDNWVGWVKQRPGGLEWIGAIDPDSFTNYNQNFK GKAT
 LTVDTSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCTRSYGYGSPKLGDDYWGQGTTLTVSS

< 30 - Antibody GPN06-1 VH ; DNA ; Artificial Sequence >

CAAGTGCAGCTGCAGCAGCCTGGCGCCGAGATCGTGAGACCTGGCGTAGCGTGAAGCTGAGCTGCAAG
 GCTAGCGGCTACACCTTCACCGACAACCTGGATGGGCTGGGTGAAGCAGAGACCTGGCCAAGCCTGGAG
 TGGATCGGGCCATCGACCTAGCGACAGCTTCACCAACTACAATCAGAAGCTCAAGGGCAAGGCGAGC
 TTAACCGTGCACACAAGCAGCAGCACCCTACATGCAGCTGAGCAGCCTGACAAGCGAGGACAGCGCC
 GTGTACTTCTGCACAAGAAGCGGCTACTATGGCTCCCTAAATTGGGCGGCGACTACTGGGGCCAAGGC
 ACCACACTGACGGTTAGCTCC

< 31 - Antibody GPN06-1 VL ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

QIVLTQSPAIMSASLGEEITLCSASSISYMHWYQKSGTSPKLLIYSTNLSGVPSRFSGSGSGTF
 YSLTISSVEAEDAADYYCHQWNSYPCTFGGGTKLEIK

< 32 - Antibody GPN06-1 VL ; DNA ; Artificial Sequence >

CAGATCGTGCTGACACAGAGCCCTGCCATCATGAGCGCTAGCCTGGGCGAGGAGATCACCTGACCTGC
 AGCGCTAGCAGCAGCATCAGCTACATGCACTGGTATCAGCAGAAGAGCGGTACAAGCCCTAAGCTGCTG
 ATCTACAGCACAAGCAACCTGGCTAGCGCGTGCCTAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCTTC
 TACAGCCTGACCATCAGCAGCGTGGAGGCCGAGGACGCCGCCGACTACTACTGCCATCAGTGGAACAGC
 TACCCTTGACCTTCGGCGGCGGCACCAAGCTGGAGATCAAG

< 33 - Antibody GPN07-1 CDR-H1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

GYTFTDYW

[0544]

< 34 - Antibody GPN07-1 CDR-H1 ; DNA ; Artificial Sequence >
GGCTACACCTTCACCGACTACTGG

< 35 - Antibody GPN07-1 CDR-H2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
IDPSDSYT

< 36 - Antibody GPN07-1 CDR-H2 ; DNA ; Artificial Sequence >
ATCGACCCTAGCGACAGCTACACC

< 37 - Antibody GPN07-1 CDR-H3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
ARSGYYGSPKLGDDY

< 38 - Antibody GPN07-1 CDR-H3 ; DNA ; Artificial Sequence >
GCTAGAAGCGGCTACTATGGCTCCCCTAAATTGGCGGCGACTAC

< 39 - Antibody GPN07-1 CDR-L1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
SSISY

< 40 - Antibody GPN07-1 CDR-L1 ; DNA ; Artificial Sequence >
AGCAGCATCAGCTAC

< 41 - Antibody GPN07-1 CDR-L2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
STS

< 42 - Antibody GPN07-1 CDR-L2 ; DNA ; Artificial Sequence >
AGCACAAGC

< 43 - Antibody GPN07-1 CDR-L3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
HQWNSYPCT

< 44 - Antibody GPN07-1 CDR-L3 ; DNA ; Artificial Sequence >
CATCAGTGGAACAGCTACCCTTGACCC

< 45 - Antibody GPN07-1 VH ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
QVQLQQPGAIEIVRPGASVKLSCKASGYTFDYMWNWVKRPGQGLEWIGAIIDPSDSYTNYNQEFNGKAT
LTVDTSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARSGYYGSPKLGDDYWGQGTTLVSS

< 46 - Antibody GPN07-1 VH ; DNA ; Artificial Sequence >
CAAGTGCAGCTGCAGCAGCCTGGCGCCGAGATCGTGAGACCTGGCGCTAGCGTGAAGCTGAGCTGCAAG
GCTAGCGGCTACACCTTCACCGACTACTGGATGAACTGGGTGAAGCAGAGACCTGGCCAAGGCTGGAG

[0545]

TGGATCGGCGCCATCGACCCTAGCGACAGCTACACCAACTACAACCAAGAGTTCAACGGCAAGGCGACG
TTAACCGTCGACACAAGCAGCAGCACCCTACATGCAGCTGAGCAGCCTGACAAGCGAGGACAGCGCC
GTGTACTTCTGGCTAGAAGCGGCTACTATGGCTCCCCTAAATTGGGCGGCGACTACTGGGGCCAAGGC
ACCACACTGACGGTTAGCTCC

< 47 - Antibody GPN07-1 VL ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

QIVLTQSPAIMASLAGEEITLTCSSASSISYMHWYQQKSGTSPKLLIYSTSNLASGVPSRFRSGSGSGTF
YSLTISSVEAEDAADYYCHQWNSYPCTFGGGTKLEIK

< 48 - Antibody GPN07-1 VL ; DNA ; Artificial Sequence >

CAGATCGTGCTGACACAGAGCCCTGCCATCATGAGCGCTAGCCTGGGCGAGGAGATCACCTGACCTGC
AGCGCTAGCAGCAGCATCAGCTACATGCACTGGTATCAGCAGAAGAGCGGTACAAGCCCTAAGCTGCTG
ATCTACAGCACAAGCAACCTGGCTAGCGGCGTGCCTAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCTTC
TACAGCCTGACCATCAGCAGCGTGGAGGCCGAGGACGCCGCCGACTACTACTGCCATCAGTGGAAACAGC
TACCCTTGACCTTCGGCGGCGGCACCAAGCTGGAGATCAAG

< 49 - Antibody GPN11-10 CDR-H1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

GYFTDCY

< 50 - Antibody GPN11-10 CDR-H1 ; DNA ; Artificial Sequence >

GGGTACACCTTTACCGACTGCTAC

< 51 - Antibody GPN11-10 CDR-H2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

INPNSGYT

< 52 - Antibody GPN11-10 CDR-H2 ; DNA ; Artificial Sequence >

ATCAACCCCAACAGTGGCTACACG

< 53 - Antibody GPN11-10 CDR-H3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

TRGDYYTSNLYDWFAY

< 54 - Antibody GPN11-10 CDR-H3 ; DNA ; Artificial Sequence >

ACAAGAGGCGATTACTACACCTCCAATCTCTATGACTGGTTTGCATAC

< 55 - Antibody GPN11-10 CDR-L1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

QTVGTV

< 56 - Antibody GPN11-10 CDR-L1 ; DNA ; Artificial Sequence >

[0546]

CAGACCGTAGGGACTGTG

< 57 - Antibody GPN11-10 CDR-L2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

WAT

< 58 - Antibody GPN11-10 CDR-L2 ; DNA ; Artificial Sequence >

TGGGCAACG

< 59 - Antibody GPN11-10 CDR-L3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

LQYGSVPPT

< 60 - Antibody GPN11-10 CDR-L3 ; DNA ; Artificial Sequence >

CTGCAGTATGGCAGCGTTCACCCACC

< 61 - Antibody GPN11-10 VH ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

QVNLLQSGAALVKPGASVRLSCKTSGYFTDCYIHWVRQSHGKSLEWIGFINPNSGYTFYNEKFKSKAT

LTVAKSTNTAYMELSRLTSEDSATYFCTRGDYYSNLYDWFAYWGQGLVTVSS

< 62 - Antibody GPN11-10 VH ; DNA ; Artificial Sequence >

CAGGTCAATCTGCTGCAGTCCGGAGCTGCATTGGTCAAACCCGGAGCCAGCGTACGGCTTTCCTGTAAG

ACATCTGGGTACACCTTACCGACTGCTACATTCACCTGGGTAAGGCAGTCACATGGGAAGAGCCTTGAG

TGGATTGGCTTCATCAACCCCAACAGTGGCTACACGTTCTACAACGAGAAGTTCAAGTCCAAAGCTACA

CTGACAGTGGCCAAAAGCACCAACTGCCTATATGGAGCTGTCACGCTTGACATCCGAAGATAGTGCC

ACATATTTCTGCACAAGAGGCGATTACTACACCTCCAATCTCTATGACTGTTTGCATACTGGGGTCAA

GGCACCTGGTTACCGTGCATCT

< 63 - Antibody GPN11-10 VL ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

DTVMTQSPASMSTSVGERVTVNCKASQTVGTVVAVWFQQKPGQSPKRLIYWATNRHTGVPDRFTGSGFGR

DFSLTISNVEAEDLAVYYCLQYGSVPPTFGGGTKLELK

< 64 - Antibody GPN11-10 VL ; DNA ; Artificial Sequence >

GACACAGTCATGACCCAATCACCAGCATCCATGAGCACTTCAGTTGGCGAGAGAGTGACCGTGAAGTGT

AAGGCCTCTCAGACCGTAGGGACTGTGGTTCCTGGTCCAGCAGAAACCAGGGCAAAGCCCAAACGG

CTGATATACTGGGCAACGAATCGACACACTGGTGTACCTGACCGCTTACCAGCAGTGGGTTCCGGAAGG

GACTTCTCCCTCACCATTTCCAACGTCGAAGCCGAAGATCTGCCGTGACTATTGCCTGCAGTATGGC

AGCGTTCACCCACCTTTGGAGGAGGCACAAAGTTGGAGCTGAAG

[0547]

< 65 - Antibody GPN15-2 CDR-H1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

GYFTNHN

< 66 - Antibody GPN15-2 CDR-H1 ; DNA ; Artificial Sequence >

GGCTACACATTTACCAATCACAAT

< 67 - Antibody GPN15-2 CDR-H2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

FYTGNGDT

< 68 - Antibody GPN15-2 CDR-H2 ; DNA ; Artificial Sequence >

TTTTATACAGGAAATGGTGATACT

< 69 - Antibody GPN15-2 CDR-H3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

ARERYDGYIAMDY

< 70 - Antibody GPN15-2 CDR-H3 ; DNA ; Artificial Sequence >

GCAAGAGAAAGGTATGATGGTTACTATATTGCTATGGACTAC

< 71 - Antibody GPN15-2 CDR-L1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

SSVYY

< 72 - Antibody GPN15-2 CDR-L1 ; DNA ; Artificial Sequence >

TCGAGTGTGTATTAC

< 73 - Antibody GPN15-2 CDR-L2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

LTS

< 74 - Antibody GPN15-2 CDR-L2 ; DNA ; Artificial Sequence >

CTCACATCC

< 75 - Antibody GPN15-2 CDR-L3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

QQWSSNPQWT

< 76 - Antibody GPN15-2 CDR-L3 ; DNA ; Artificial Sequence >

CAGCAGTGGAGTAGTAACCCACAGTGGACG

< 77 - Antibody GPN15-2 VH ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYFTNHNHVVKQTPGQGLEWIGAFYTGNGDTSYNQKFKGKAT

LTADKSSSTAYIQLSSLTSEDSAVYYCARERYDGYIAMDYWGQGTSVTVSS

< 78 - Antibody GPN15-2 VH ; DNA ; Artificial Sequence >

[0548]

CAGGTACAACCTGCAGCAGCCTGGGGCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGATGTCCTGCAAG
GCTTCTGGCTACACATTTACCAATCACAATATGCACTGGGTAAAGCAGACACCTGGACAGGGCCTGGAA
TGGATTGGAGCTTTTTATACAGGAAATGGTGATACTTCTACAATCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACA
TTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCAGCCTACATACTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCG
GTCTATTACTGTGCAAGAGAAAGGTATGATGGTTACTATATTGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACC
TCAGTCACCGTCTCCTCA

< 79 - Antibody GPN15-2 VL ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

QIVLTQSPAFMSVSPGKVTMTCSASSSVYMFYQQKPRSSPKPWIYLTSLKASGVPARFSGSGSGTS
YSVTISSMEAEDAATYYCQWSSNPQWTFGGGKLEIK

< 80 - Antibody GPN15-2 VL ; DNA ; Artificial Sequence >

CAAATTGTTCTCACCCAGTCTCCAGCATTATGCTGTATCTCCAGGGGAGAAGGTCACCATGACCTGC
AGTGCCAGCTCGAGTGTGATTACATGTTCTGGTACCAGCAGAAGCCAAGATCTCCCCAAACCCTGG
ATTTATCTCACATCCAAGCTGGCTTCTGGAGTCCCTGCTCGCTTCAGTGGCAGTGGGCTGGGACCTCT
TACTCTGTACAATCAGCAGCATGGAGGCTGAAGATGCTGCCACTTATTACTGCCAGCAGTGGAGTAGT
AACCACAGTGGACGTTCCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA

< 81 - Antibody GPN15-3 CDR-H1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

GFSLTTSGMG

< 82 - Antibody GPN15-3 CDR-H1 ; DNA ; Artificial Sequence >

GGGTTTTCACTGACCACTTCTGGTATGGGT

< 83 - Antibody GPN15-3 CDR-H2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MWDDDK

< 84 - Antibody GPN15-3 CDR-H2 ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGTGGTGGGATGACGATAAG

< 85 - Antibody GPN15-3 CDR-H3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

ARRVYSSWFAY

< 86 - Antibody GPN15-3 CDR-H3 ; DNA ; Artificial Sequence >

GCTCGAAGAGTCTACAGTAGTTGGTTTGCTTAC

< 87 - Antibody GPN15-3 CDR-L1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

[0549]

QNVGAN

< 88 - Antibody GPN15-3 CDR-L1 ; DNA ; Artificial Sequence >

CAGAATGTGGGTGCTAAT

< 89 - Antibody GPN15-3 CDR-L2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

SAS

< 90 - Antibody GPN15-3 CDR-L2 ; DNA ; Artificial Sequence >

TCGGCATCC

< 91 - Antibody GPN15-3 CDR-L3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

QQYNNYPLT

< 92 - Antibody GPN15-3 CDR-L3 ; DNA ; Artificial Sequence >

CAGCAATATAACAACTATCCTCTCACG

< 93 - Antibody GPN15-3 VH ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

QVTLKESGPGILQPSQTLSTLCSFSGFSLTSSGMGVGWIRQPSGKGLEWLADMWDDDKNYNPSLKSRL
TISKDNSKKQVFLKIASVDTADTATYYCARRVYSSWFAYWGQGLVTVSA

< 94 - Antibody GPN15-3 VH ; DNA ; Artificial Sequence >

CAGGTTACTCTGAAAGAGTCTGCCCTGGAATATTGCAGCCCTCCAGACCCTCAGTCTGACTTGTCT
TTCTCTGGGTTTTCACTGACCACTTCTGGTATGGGTGTAGGCTGGATTCGTCAGCCTTCAGGAAAGGT
CTAGAGTGGCTGGCAGACATGTGGTGGGATGACGATAAGAATTATAATCCATCCCTGAAGAGCCGGCTC
ACAATCTCCAAGGATAACTCCAAAAGCAGGTATTCTCAAGATCGCCAGTGTGGACTGCAGATACT
GCCACTTACTACTGTGCTCGAAGAGTCTACAGTAGTTGGTTTGCTTACTGGGCCAAGGGACTCTGGTC
ACTGTCTCTGCA

< 95 - Antibody GPN15-3 VL ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

DGDIVMTQSQKFMSTSVGDRSVTCKASQNVGANVAWYQKPGQSPKTLIYSASYRYGGVPDRFTGSGS
GTDFTFTITNVQSEDLAEYFCQQYNNYPLTFGAGTKLDLK

< 96 - Antibody GPN15-3 VL ; DNA ; Artificial Sequence >

GATGGAGACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTCATGTCCACATCAGTAGGAGACAGGGTCAGCGTC
ACCTGCAAGGCCAGTCAGAATGTGGTGCTAATGTAGCCTGGTATCAACAGAAACCAGGGCAATCTCCT
AAAACACTGATTTATTCGGCATCCTACCGGTACGGTGGAGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTGGATCT

[0550]

GGGACAGATTTCACTTTCCACCATCACTAATGTGCAGTCTGAAGACTTGGCAGAGTATTTCTGTCAGCAA
TATAACAACATATCTCTCACGTTTCGGTGTCTGGACCAAGTTGGACCTGAAA
< 97 - Antibody GPN18-4 CDR-H1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
GYTLSSYW
< 98 - Antibody GPN18-4 CDR-H1 ; DNA ; Artificial Sequence >
GGCTACACTTTAAGTAGTTATTGG
< 99 - Antibody GPN18-4 CDR-H2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
INPSNNYT
< 100 - Antibody GPN18-4 CDR-H2 ; DNA ; Artificial Sequence >
ATTAATCCTAGCAATAATTATACT
< 101 - Antibody GPN18-4 CDR-H3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
ATWGY
< 102 - Antibody GPN18-4 CDR-H3 ; DNA ; Artificial Sequence >
GCAACATGGGGCTAC
< 103 - Antibody GPN18-4 CDR-L1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
QDVSTA
< 104 - Antibody GPN18-4 CDR-L1 ; DNA ; Artificial Sequence >
CAGGATGTGAGTACTGCT
< 105 - Antibody GPN18-4 CDR-L2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
SAS
< 106 - Antibody GPN18-4 CDR-L2 ; DNA ; Artificial Sequence >
TCGGCATCT
< 107 - Antibody GPN18-4 CDR-L3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
QHHTTTWT
< 108 - Antibody GPN18-4 CDR-L3 ; DNA ; Artificial Sequence >
CAGCACCATTATACTACTACGTGGACG
< 109 - Antibody GPN18-4 VH ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
QVQLQQSGAELTKPGTSVKMSCKASGYTLSSYWMNWIQRPGQGLEWIGTINPSNNYTAYNLKFKDKAM

[0551]

LTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCATWGYWGQGTTLTVSS

< 110 - Antibody GPN18-4 VH ; DNA ; Artificial Sequence >

CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGCGCTGAACTGACAAAACCTGGGACCTCAGTGAAGATGCCTGCAAG
GCCTCTGGCTACACTTTAAGTAGTTATTGGATGAACTGGATAAAACAGAGGCCTGGACAAGGTCTGGAA
TGGATTGGGACTATTAATCCTAGCAATAATTATACTGCATACAATCTGAAGTTTAAGGACAAGGCCATG
TTGACTGCAGACAAATCCTCCAGTACAGCCTACATGCAACTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCA
GTCTATTACTGTGCAACATGGGGCTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA

< 111 - Antibody GPN18-4 VL ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVSTAVAWHQKPGQPPKLLIYSASYRYTGVPDRFTGSGSGT
DFTFTISSVQTEDLAIYYCQHHTTTTWTFFGGTKLEIR

< 112 - Antibody GPN18-4 VL ; DNA ; Artificial Sequence >

GACATTGTGATGACCCAGTCTCACAAATTCATGTCCACATCAGTAGGAGACAGGGTCAGCATCACCTGC
AAGGCCAGTCAGGATGTGAGTACTGCTGTAGCCTGGCATCAACAGAAAACCAGGACAGCCTCCTAAGCTA
CTGATTTACTCGGCATCTTACCGGTACACTGGAGTCCCTGATCGCTTACTGGCAGTGGATCTGGGACG
GATTTCACTTTACCATCAGCAGTGTGCAGACTGAAGACCTGGCAATTTATTACTGTCAGCACCATTAT
ACTACTACGTGGACGTTCCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAGA

< 113 - Antibody GPN18-1 CDR-H1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

GFSLSTSVMG

< 114 - Antibody GPN18-1 CDR-H1 ; DNA ; Artificial Sequence >

GGCTTCTCTCTGTCCACATCTGTGATGGGC

< 115 - Antibody GPN18-1 CDR-H2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

IWWDDDK

< 116 - Antibody GPN18-1 CDR-H2 ; DNA ; Artificial Sequence >

ATCTGGTGGGACGACGATAAG

< 117 - Antibody GPN18-1 CDR-H3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

ARAYYSNYEYYGMDY

< 118 - Antibody GPN18-1 CDR-H3 ; DNA ; Artificial Sequence >

GCCCGCGCTTATTACTCTAACTACGAGTACTATGGCATGGATTAC

[0552]

< 119 - Antibody GPN18-1 CDR-L1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

QSIVHSNGNTY

< 120 - Antibody GPN18-1 CDR-L1 ; DNA ; Artificial Sequence >

CAGAGCATTGTTTCATAGTAATGGAAACACCTAT

< 121 - Antibody GPN18-1 CDR-L2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

KVS

< 122 - Antibody GPN18-1 CDR-L2 ; DNA ; Artificial Sequence >

AAGGTTTCC

< 123 - Antibody GPN18-1 CDR-L3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

FQGSHPFT

< 124 - Antibody GPN18-1 CDR-L3 ; DNA ; Artificial Sequence >

TTTCAAGGTTTCACATGTTCCATTACG

< 125 - Antibody GPN18-1 VH ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

QVTLKESGPGILQPSQTLSTLCSFSGFSLSTSVMGVGVWIRQPSGKGLEWLADIWDDDKDYNPSLKSRL
TISKDTSKNQVFLKIASVDTADTATYYCARAYYSNYEYYGMDYWGQGTSTVTVSS

< 126 - Antibody GPN18-1 VH ; DNA ; Artificial Sequence >

CAGGTCACACTGAAAGAGTCTGGTCCCGGCATCCTGCAGCCTTCTCAGACCCTGTCTCTGACCTGTAGC
TTCTCCGGCTTCTCTGTCCACATCTGTGATGGGCGTGGGCTGGATCAGACAGCCTTCTGGCAAGGGC
CTGGAGTGGCTGGCTGACATCTGGTGGGACGACGATAAGGATTACAACCCTTCCCTGAAGTCTCGGCTG
ACCATCAGCAAGGATACATCCAAGAATCAGGTGTTCTGAAGATCGCTTCTGTGGACACCGCCGACACC
GCCACATATTACTGTGCCCGGCTTATTACTCTAACTACGAGTACTATGGCATGGATTACTGGGGCCAG
GGCACATCTGTGACAGTGTCTTCC

< 127 - Antibody GPN18-1 VL ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSQVDFRFSG
SGSGTDFTLKISRVEAEDLGVIYCFQGSHPFTFGSGTKLEIK

< 128 - Antibody GPN18-1 VL ; DNA ; Artificial Sequence >

GATGTTTTGATGACCCAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGC
AGATCTAGTCAGAGCATTGTTTCATAGTAATGGAAACACCTATTTAGAATGGTACCTGCAGAAACCAGGC

[0553]

CAGTCTCCAAAGCTCCTGATCTACAAGGTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTTCAGTGGC
 AGTGGATCAGGGACAGATTTTCACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTAC
 TGCTTTCAAGGTTACATGTTCCATTACGTTTCGGCTCGGGGACAAAGTTGAAAATAAAA

< 129 - Antibody GPN18-2 CDR-H1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
 GFSLSTSVMG

< 130 - Antibody GPN18-2 CDR-H1 ; DNA ; Artificial Sequence >
 GGGTTTTCACTGAGTACTTCTGTT

< 131 - Antibody GPN18-2 CDR-H2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
 IWWDDDK

< 132 - Antibody GPN18-2 CDR-H2 ; DNA ; Artificial Sequence >
 ATTTGGTGGGATGACGATAAG

< 133 - Antibody GPN18-2 CDR-H3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
 ARTYYSNYEYGYMDY

< 134 - Antibody GPN18-2 CDR-H3 ; DNA ; Artificial Sequence >
 GCTCGAACCTACTATAGTAACTACGAATACTATGGTATGGACTAC

< 135 - Antibody GPN18-2 CDR-L1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
 QTIILSNGNTY

< 136 - Antibody GPN18-2 CDR-L1 ; DNA ; Artificial Sequence >
 CAGACCATTATACTTAGTAATGGAAACACCTAT

< 137 - Antibody GPN18-2 CDR-L2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
 KVS

< 138 - Antibody GPN18-2 CDR-L2 ; DNA ; Artificial Sequence >
 AAAGTTTCC

< 139 - Antibody GPN18-2 CDR-L3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
 FQGSHPFT

< 140 - Antibody GPN18-2 CDR-L3 ; DNA ; Artificial Sequence >
 TTTCAAGGTTACATGTTCCATTACG

< 141 - Antibody GPN18-2 VH ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

[0554]

QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFSGFSLSTSVMGVGWIRQPSGKGLEWLADIWWDDDKDYNPSLKSRL
TISKDTSKNQVFLKIASVDTADTATYYCARTYYSNYEYYGMDYWGQGTSTVTVSS

< 142 - Antibody GPN18-2 VH ; DNA ; Artificial Sequence >

CAGGTTACTCTGAAAGAGTCTGGCCCTGGAATATTGCAGCCCTCCCAGACCCTCAGTCTGACTTGTCT
TTCTCTGGGTTTTCACTGAGTACTTCTGTTATGGGTGTAGGCTGGATTCGTCAGCCTTCAGGAAAGGT
CTAGAGTGGCTGGCAGACATTTGGTGGGATGACGATAAGGACTATAACCCATCCCTGAAGAGCCGGCTC
ACAATCTCCAAGGATACCTCCAAAAACCAGGTATTCTCAAGATCGCCAGTGTGGACTGCAGATACT
GCCACTTACTACTGTGCTCGAACCTACTATAGTAACTACGAATACTATGGTATGGACTACTGGGGTCAA
GGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA

< 143 - Antibody GPN18-2 VL ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

DVLMQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQTIILSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSG
SGSGDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHPFTFGSGTKLEIK

< 144 - Antibody GPN18-2 VL ; DNA ; Artificial Sequence >

GACGTTTTGATGACCCAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGC
AGATCTAGTCAGACCATTATACTTAGTAATGAAACACCTATTTAGAATGTACCTGCAGAAACCAGGC
CAGTCTCCAAGCTCCTGATCTACAAAGTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCAGACAGTTCAGTGGC
AGTGGATCGGGGACAGATTTACACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTATTAC
TGTTTTCAAGGTTACATGTTCCATTCACGTTCCGGCTCGGGGACAAAGTTAGAAATAAAA

< 145 - Antibody GPN18-6 CDR-H1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

GYTFTDYY

< 146 - Antibody GPN18-6 CDR-H1 ; DNA ; Artificial Sequence >

GGATACACATTCACTGACTACTAC

< 147 - Antibody GPN18-6 CDR-H2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

INPINGDI

< 148 - Antibody GPN18-6 CDR-H2 ; DNA ; Artificial Sequence >

ATTAATCCGATCAATGGTGATATT

< 149 - Antibody GPN18-6 CDR-H3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

AREAFFGYKGNFYDY

[0555]

< 150 - Antibody GPN18-6 CDR-H3 ; DNA ; Artificial Sequence >
 GCAAGAGAGGCTTTCTTTGGTTACAAGGGGAAGTACTTTGACTAC

< 151 - Antibody GPN18-6 CDR-L1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
 ESVDNYGISF

< 152 - Antibody GPN18-6 CDR-L1 ; DNA ; Artificial Sequence >
 GAAAGTGTGATAATTATGGCATTAGTTTT

< 153 - Antibody GPN18-6 CDR-L2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
 AAS

< 154 - Antibody GPN18-6 CDR-L2 ; DNA ; Artificial Sequence >
 GCTGCATCC

< 155 - Antibody GPN18-6 CDR-L3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
 QQTKEVPYT

< 156 - Antibody GPN18-6 CDR-L3 ; DNA ; Artificial Sequence >
 CAGCAAATAAGGAGGTTCCGTACACG

< 157 - Antibody GPN18-6 VH ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
 EVQLQQSGPELVMPGSSVKISCKASGYFTDYIMNWRQSHGKSLEWIGDINPINGDITYNQKFKGKAT
 LTVDKSSSTDYMELRGLTSEDSAVYYCAREAFFGYKGNFYDYWGQGTTLTVSS

< 158 - Antibody GPN18-6 VH ; DNA ; Artificial Sequence >
 GAGGTCCAGCTGCAACAGTCTGGCCTGAGCTGGTGATGCCTGGTCTTCAGTGAAGATATCATGTAAG
 GCTTCTGGATACACATTCACTGACTACTACATGAACTGGGTGAGGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAG
 TGGATTGGAGATATTAATCCGATCAATGGTGATATTACCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACA
 TTGACTGTAGACAAGTCTCCAGCACAGACTACATGGAGCTCCGCGGCCTGACATCTGAGGACTCTGCA
 GTCTATTACTGTGCAAGAGAGGCTTTCTTTGGTTACAAGGGGAAGTACTTTGACTACTGGGGCCAAGGC
 ACCACTCTCACAGTCTCCTCA

< 159 - Antibody GPN18-6 VL ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
 DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDNYGISFMSWFQQKPGQPPKLLIYAASNQSGVPAKFSGS
 GSGTDFSLNIHPMEEDDPAMYFCQQTKEVPYTFGGGTKLEIK

< 160 - Antibody GPN18-6 VL ; DNA ; Artificial Sequence >

[0556]

GACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGGCAGAGGGCCACCATCTCCTGC
 AGAGCCAGCGAAAGTGTTGATAATTATGGCATTAGTTTTATGAGCTGGTTCCAACAGAAACCAGGACAG
 CCACCCAAACTCCTCATCTATGCTGCATCCAACCAAGGATCCGGGGTCCCTGCCAAGTTTAGTGGCAGT
 GGGTCTGGGACAGACTTCAGCCTCAACATCCATCCTATGGAGGAGGATGATCCTGCAATGTATTTCTGT
 CAGCAAACCTAAGGAGGTTCCGTACACGTTCCGAGGGGGACCAAGCTGGAATAAAA

< 161 - Antibody GPN18-7 CDR-H1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
 GFSLSTSVMG

< 162 - Antibody GPN18-7 CDR-H1 ; DNA ; Artificial Sequence >
 GGGTTTTCACTGAGTACTTCTGTATGGGT

< 163 - Antibody GPN18-7 CDR-H2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
 IWWDDDK

< 164 - Antibody GPN18-7 CDR-H2 ; DNA ; Artificial Sequence >
 ATTTGGTGGGATGACGATAAG

< 165 - Antibody GPN18-7 CDR-H3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
 ARAYYSNFEYYGMDY

< 166 - Antibody GPN18-7 CDR-H3 ; DNA ; Artificial Sequence >
 GCTCGAGCCTACTATAGTAACCTCGAATACTATGGTATGGACTAC

< 167 - Antibody GPN18-7 CDR-L1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
 QTIVHSNGNTY

< 168 - Antibody GPN18-7 CDR-L1 ; DNA ; Artificial Sequence >
 CAGACCATTGTACATAGTAATGGAAACACCTAT

< 169 - Antibody GPN18-7 CDR-L2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
 KVS

< 170 - Antibody GPN18-7 CDR-L2 ; DNA ; Artificial Sequence >
 AAAGTTTCC

< 171 - Antibody GPN18-7 CDR-L3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
 FQGSHVPFT

< 172 - Antibody GPN18-7 CDR-L3 ; DNA ; Artificial Sequence >

[0557]

TTTCAAGGTTACATGTTCCATTACAG

< 173 - Antibody GPN18-7 VH ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFSGFSLSTSVMGVGWIRQPSGKLEWLADIWWDDDKDYNPSLKSRL
TISKDTSKNQVFLKIASVDTADTATYYCARAYYSNFEYYGMDYWGGTTSVTVSS

< 174 - Antibody GPN18-7 VH ; DNA ; Artificial Sequence >

CAGGTTACTCTGAAAGAGTCTGGCCCTGGAATATTGCAGCCCTCCAGACCCTCAGTCTGACTTGTCT
TTCTCTGGGTTTTCACTGAGTACTTCTGTTATGGGTGTAGGCTGGATTGTCAGCCTTCAGGAAAGGT
CTTGAGTGGCTGGCAGACATTTGGTGGGATGACGATAAGGACTATAACCCATCTCTGAAGAGCCGGCTC
ACAATCTCCAAGGATACCTCCAAAACAGGTATTCCTCAAGATCGCCAGTGTGGACACTGCAGATACT
GCCACTTACTACTGTGCTCGAGCCTACTATAGTAACTTCGAATACTATGGTATGGACTACTGGGGTCAA
GGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA

< 175 - Antibody GPN18-7 VL ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

DVLMTQIPLSLPVSLGDQASISCRSSQTIVHSNGNTYLEWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSG
SGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHPFTFGSGTKLEIK

< 176 - Antibody GPN18-7 VL ; DNA ; Artificial Sequence >

GATGTTTTGATGACCCAAATCCACTCTCCCTGCCTGTGAGTCTTGGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGC
AGATCTAGTCAGACCATTGTACATAGTAATGAAAACACCTATTTAGAATGGTACCTGCAGAAAACAGGC
CAGTCTCCAAAGCTCCTGATCTACAAAGTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCAGACAGGTTCAAGTGGC
AGTGGATCGGGACAGATTTCACTCAAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTAC
TGCTTTCAAGGTTACATGTTCCATTACGTTCCGGCTCGGGGACAAAGTTGAAAATAAAA

< 177 - Antibody GPN18-5 CDR-H1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

GYTFTTYWMN

< 178 - Antibody GPN18-5 CDR-H1 ; DNA ; Artificial Sequence >

GGCTACACCTTTACTACCTACTGGATGAAC

< 179 - Antibody GPN18-5 CDR-H2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

INPSNDYT

< 180 - Antibody GPN18-5 CDR-H2 ; DNA ; Artificial Sequence >

ATTAATCCTAGCAATGATTATACT

[0558]

< 181 - Antibody GPN18-5 CDR-H3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
 GRSYSPDY

< 182 - Antibody GPN18-5 CDR-H3 ; DNA ; Artificial Sequence >
 GGAAGGAGTTACTCCCCTGACTAC

< 183 - Antibody GPN18-5 CDR-L1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
 QNVDNH

< 184 - Antibody GPN18-5 CDR-L1 ; DNA ; Artificial Sequence >
 CAGAATGTGGATAATCAT

< 185 - Antibody GPN18-5 CDR-L2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
 SAS

< 186 - Antibody GPN18-5 CDR-L2 ; DNA ; Artificial Sequence >
 TCGGCATCC

< 187 - Antibody GPN18-5 CDR-L3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
 QQKSYPT

< 188 - Antibody GPN18-5 CDR-L3 ; DNA ; Artificial Sequence >
 CAGCAATATAAAAGCTATCCATTCAG

< 189 - Antibody GPN18-5 VH ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
 QVQLQQSGAELAKPGTSVKMSCKASGYFTTYWMNWKQRPQDLEWIGAINPSNDYTEYNQKFKDKAI
 LTADKSSNTAYMQLSSLTSEDSAVYYCGRSYSPDYWGQGTTLTVSS

< 190 - Antibody GPN18-5 VH ; DNA ; Artificial Sequence >
 CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGCGCTGAACTGGCAAACCTGGACCTCAGTGAAGATGCCTGCAAG
 GCTTCTGGCTACACCTTTACTACCTACTGGATGAACTGGGTAACAGAGGCCTGGACAGGATCTGGAA
 TGGATTGGGCTATTAATCCTAGCAATGATTATACTGAGTACAATCAGAAGTTCAAGGACAAGGCCATA
 TTGACTGCAGACAAATCCTCAACACAGCCTACATGCAACTGAGTAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCA
 GTCTATTACTGTGAAGGAGTTACTCCCCTGACTACTGGGCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCATCA

< 191 - Antibody GPN18-5 VL ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
 DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVNHNVAWHQKPGQSPKALIYSASYRYSVGPDRFTGSGSGT
 DFTLTIRDVQSEDLADYFCQQYKSYPTFGSGTELEIK

[0559]

< 192 - Antibody GPN18-5 VL ; DNA ; Artificial Sequence >
 GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTCATGTCCACATCAGTAGGAGACAGGGTCAGCGTCACCTGC
 AAGGCCAGTCAGAATGTGGATAATCATGTAGCCTGGCATCAACAGAAACCAGGGCAGTCTCCTAAGGCA
 CTGATTACTCGGCATCCTACCGGTACAGTGGAGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGGGACA
 GATTTCACTCTCACCATCCGCGATGTGCAGTCTGAAGACTTGGCAGACTATTTCTGTCAGCAATATAAA
 AGCTATCCATTACGTTTCGGCTCGGGGACAGAGTTGAAATAAAA

< 193 - Antibody 1-5E CDR-H1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
 GFNIKDY

< 194 - Antibody 1-5E CDR-H1 ; DNA ; Artificial Sequence >
 GGCTTCAACATTAAGACTACTAT

< 195 - Antibody 1-5E CDR-H2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
 IDPENGDT

< 196 - Antibody 1-5E CDR-H2 ; DNA ; Artificial Sequence >
 ATTGATCCTGAGAATGGTGATACT

< 197 - Antibody 1-5E CDR-H3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
 NGVYYGSRGFFDY

< 198 - Antibody 1-5E CDR-H3 ; DNA ; Artificial Sequence >
 AATGGAGTTTACTACGGTAGTAGAGGGTTCTTTGACTAC

< 199 - Antibody 1-5E CDR-L1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
 QSLDSDGKTY

< 200 - Antibody 1-5E CDR-L1 ; DNA ; Artificial Sequence >
 CAGAGCCTCTTAGATAGTGATGGAAAGACATAT

< 201 - Antibody 1-5E CDR-L2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
 LVS

< 202 - Antibody 1-5E CDR-L2 ; DNA ; Artificial Sequence >
 CTGGTGTCT

< 203 - Antibody 1-5E CDR-L3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
 CQITHFPFT

[0560]

< 204 - Antibody 1-5E CDR-L3 ; DNA ; Artificial Sequence >

TGCCAAATTACACATTTTCATTACAG

< 205 - Antibody 1-5E VH ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

EVQLQQSGAELVRSGASVKLSCTASGFNIKDYMHVVKQRPDQGLEWIGWIDPENGDEYAPKFGKAT
MTADTSPNTAYLQLSSLTSEDVAVYYCNGVYYGSRGFFDYWGQGTTLTVSS

< 206 - Antibody 1-5E VH ; DNA ; Artificial Sequence >

GAGGTTGAGCTGCAGCAGTCTGGGGCAGAGCTTGTGAGGTCAGGGCCTCAGTCAAGTTGCCTGCACA
GCTTCTGGCTTCAACATTAAGACTACTATATGCAGCTGGGTGAAGCAGAGGCCTGATCAGGGCCTGGAG
TGGATTGGATGGATTGATCCTGAGAATGGTGATACTGAATACGCCCGAAGTCCAGGGCAAGGCCACT
ATGACTGCAGACACATCCCCAACACAGCCTACCTGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACACTGCC
GTCTATTACTGTAATGGAGTTTACTACGGTAGTAGAGGGTCTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACT
CTCACAGTCTCCTCA

< 207 - Antibody 1-5E VL ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

DVVMTQTPLTSLVTIQGPASISCKSSQSLDSDGKTYLNWLLQRPQGSPKRLIYLVSKLDSGVPDRFTG
SGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCCQITHFPFTFGSGTKLEIK

< 208 - Antibody 1-5E VL ; DNA ; Artificial Sequence >

GATGTTGTGATGACCCAGACTCCACTCACTTTGTGCGTTACCATTGGACAACCAGCCTCCATCTCTTGC
AAGTCAAGTCAGAGCCTCTTAGATAGTGATGGAAAGACATATTTGAATTGGTTGTTACAGAGCCAGGC
CAGTCTCCAAAGCGCCTAATCTATCTGGTGTCTAACTGGACTCTGGAGTCCCTGACAGGTTCACTGGC
AGTGGATCAGGACAGATTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATTTGGGAGTTTATTAT
TGCTGCCAAATTACACATTTTCCATTCACGTTCCGGCTCGGGGACAAAGTTGAAATAAAA

< 209 - h_gpNMB FL (BC032783) ; Protein/1 ; Homo sapiens >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDVLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGMRW
KNSWKGGRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
SESDGENGTTGQSHHNVFPDGPFPHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCVRSVNTANVTLPQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVDQIPVFVTFQKNDRNSSDETFLKDLPIIMFDVLIHDPHFNLNY
STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVNLNGTFSNLNTVKAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATTLS
YDSNTPGPAGDNPLELSRIPDENCINRYGHFQATITIVGILEVNIQMTDVLMPVPWPESLIDFVV

[0561]

TCQGSIPTEVCTIISDPTCEITQNTVCSPVDVDEMCLLTVRRTFNGSGTYCVNLTLGDDTSLALTSTLI
 SVPDRDPASPLRMANSALISVGCLAIFVTVISLLVYKKHKEYNPIENSPGNVVRSKGLSVFLNRAKAVF
 FPGNQEKDPLLKNQEFKGV

< 210 - h_gpNMB FL (BC032783) ; DNA ; Homo sapiens >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
 CGATTTTCATGATGTGCTGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC
 TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
 AAAAATCCTGGAAGGGAGGCCGTGTCAGGCGGTCTGACCAGTACTACCAGCCCTCGTGGGCTCA
 AATAAATTTGCGGTGAACCTGATATCCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
 TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACCTGGACAGCATGG
 TCAGAGGACAGTGACGGGAAAATGGCACCGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
 TTTCTCACCACCCCGATGGAGAAGATGGAATTTCTCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTTC
 CAGAAATGGGACGATGTTTCAGTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGCCTCAACTC
 ATGGAAGTACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCATCGCACAAGTAAAAGATGTGTAC
 GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAACGATCGAAATTCATCCGACGAA
 ACCTTCTCAAAGATCTCCCATATTGTTTGTGCTCCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCTCAATTAT
 TCTACCATTAACATAAGTGGAGCTTCGGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
 AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
 TGTCGCCACCGCCACCACCACCCAGACCTTCAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAAATCT
 TATGATTCAAAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCCTGATGAAAAC
 TGCCAGATTAACAGATATGGCCACTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGAATCTTAGAGGTTAAC
 ATCATCCAGATGACAGACGCTCTGATGCCGGTGCCATGGCCTGAAAGCTCCCTAATAGACTTTGTGCTG
 ACCTGCCAAGGGAGCATTCCACGGAGGTCTGTACCATCATTCTGACCCACCTGCGAGATCACCAG
 AACACAGTCTGCAGCCCTGTGGATGTGGATGAGATGTGCTGCTGACTGTGAGACGAACCTTCAATGGG
 TCTGGGACGTACTGTGTGAACCTCACCCCTGGGGATGACACAAGCCTGGCTCTCACGAGCACCCGATT
 TCTGTTCTGACAGAGACCCAGCCTCGCCTTAAGGATGGCAAACAGCGCCCTGATCTCCGTTGGCTGC
 TTGGCCATATTTGCACTGTGATCTCCCTTGGTGTACAAAAACACAAGGAATACAACCCAATAGAA
 AATAGTCTGGGAATGTGGTCAGAAGCAAAGGCCTGAGTGTCTTCTCAACCGTGAAAAGCCGTGTTTC

[0562]

TTCCCGGAAACCAGGAAAAGGATCCGCTACTCAAAAACCAAGAATTTAAAGGAGTTTCTTAA
 < 211 - m_gpNMB FL (BC032783) ; Protein/1 ; Mus musculus >
 MESLCGVLGFLLLAAGLPLQAAKFRFDVLGHEQYPNHMREHNQLRGWSSDENWDEHLYPVWRRGDGRW
 KDSWEGGRVQAVLTSDSPALVGSNITFVVNLVFPRCQKEDANGNIVYEKNCRNLDGLTSDLHVYNWTAG
 ADDGDWEDGTSRSQHLRFDRRPFPRPHGWKKWSFVYVFHTLGQYFQKLGRC SARVSINTVNLTAGPQV
 MEVTVFRRYGRAYIPISKVKDYYVITDQIPVFTMSQKNDRLSDEIFLRDLPIVFDVLIHDP SHFLND
 SAISYKWNFGDNTGLFVSNHNLNHTYVLNGTFNLNLTVQAVPGPCPPSPSTPPPSTPPSPPPSPL
 PTLSTPSPSLMPTGYKSMELSDISNENCRINRYGYFRATITIVEGILEVSIQIADVPMPTQPANSLM
 DFTVTCKGATPMEACTIISDPTCQIAQNRVCSVAVDGLCLLSVRRAFNGSGTYCVNFTLGDDASLALT
 STLISIPGKDPDSPLRAVNGVLISIGCLAVLVTMTILLYKKHKAYKPIGNCPRNTVKGKGLSVLLSHA
 KAPFFRGDQEKDPLLQDKPRTL

< 212 - m_gpNMB FL (BC032783) ; DNA ; Mus musculus >
 ATGGAAGTCTCTGCGGGTCTGGGATTTCTGCTGCTGGCTGCAGGACTGCCTCTCCAGGCTGCCAAG
 CGATTTCTGATGTGCTGGCCATGAACAGTATCCCAATCACATGAGAGAGACAACCAATTACGTGGC
 TGGTCTTCGGATGAAAATGAATGGGATGAACACCTGTATCCAGTGTGGAGGAGGGAGACGGCAGGTGG
 AAGGACTCCTGGGAAGGAGCCGTGTGCAGGCAGTCTGACCAGTGACTCACCGGCTCTGGTGGTTCC
 AATATCACCTTTGTGGTGAACCTGGTGTCCCCAGATGCCAGAAGGAAGATGCTAATGGCAATATCGTC
 TATGAGAAGAAGTGCAGGAATGATTTGGGACTGACCTCTGACCTGCATGTCTACAAGTGGACTGCAGGG
 GCAGATGATGGTACTGGGAAGATGGACCAGCCGAAGCCAGCATCTCAGGTTCCCGGACAGGAGGCC
 TTCCCTCGCCCCATGGATGGAAGAAATGGAGCTTTGTCTACGTCTTTCACACACTTGGCCAGTATTC
 CAAAACTGGGTGGTGTTCAGCACGGGTTTCTATAAACACAGTCAACTTGACAGCTGGCCCTCAGGTC
 ATGGAAGTACTGTCTTTCGAAGATACGGCCGGCATAACATCCCATCTCGAAGGTGAAAGATGTGTAT
 GTGATAACAGATCAGATCCCTGTATTCGTGACCATGTCCCAGAAGATGACAGGAAGTGTCTGATGAG
 ATCTTCTCAGAGACCTCCCCATCGTCTTCGATGTCTCATTGATGATCCCAGCCACTTCTCAACGAC
 TCTGCCATTTCTACAAGTGAACCTTTGGGACAACACTGGCCTGTTTGTCTCCAACAATCACACTTTG
 AATCACACTTATGTCTCAATGGAACCTTCAACCTTAACCTCACCGTGCAAAGTGCAGTGCCCGGCCA
 TGCCCTCCCCCTTCGCCTTCGACTCCGCCTCCACCTTCAACTCCGCCCTCACCTCCGCCCTCACCTCTG
 CCCACATTATCAACACCTAGCCCTCTTTAATGCCTACTGGTTACAAATCCATGGAGCTGAGTGACATT

[0563]

TCCAATGAAAACGCGAATAAACAGATATGGCTACTTCAGAGCCACCATCACAATTGTAGAGGGGATC
 CTGGAAGTCAGCATCATGCAGATAGCAGATGTCCCATGCCACACCGCAGCCTGCCAACTCCCTGATG
 GACTTCACTGTGACCTGCAAAGGGGCCACCCCATGGAAGCCTGTACGATCATCTCCGACCCACCTGC
 CAGATCGCCAGAACC GGCTGTGCAGCCCTGTGGCTGTGGATGGGCTGTGCCTGCTGTGTGAGAAGA
 GCCTTCAATGGGTCTGGCACCTACTGTGTGAATTTCACTCTGGGAGATGATGCAAGCCTGGCCCTCACC
 AGCACCCGTGATCTATCCCTGGCAAAGACCCAGACTCCCTCTGAGAGCAGTGAATGGTGTCTGATC
 TCCATTGGCTGCCTGGCTGTGCTTGTACCATGGTTACCATCTTGTGTACAAAAACACAAGGCGTAC
 AAGCCAATAGAAAACGCCCAGGAACACGGTCAAGGGCAAAGGCTGAGTGTCTCCTCAGCCACGGC
 AAAGCCCGTTCTCCGAGGAGACCAGGAGAAGGATCCATTGCTCCAGGACAAGCCAAGGACTCTAA
 < 213 - r_gpNMB FL (BC032783) ; Protein/1 ; Rattus norvegicus >

MESLCGVLVFLLLAAGLPLQAARKFRDVLGHEQYPDHMRENNQLRGWSSDENWDEQLYPVWRRGEGRW
 KDSWEGGRVQAALTSDSPALVGSNITFVNLFVPRCQKEDANGNIVYERNCRSDLELASDPYVYNWTTG
 ADDEDWEDSTSQGHLRFPDGPFPFRPHGRKKWNFVYVHFLGQYFQKLGRC SARVSINTVNLTVGPQV
 MEVIVFRRHGRAYIPISKVKDVVYITDQIPIFVTMYQKNDNRSSDEFLRDLPFFDVL IHDPSHFLNY
 SAISYKWNFGDNTGLFVSNHNLNHTYVLNGTFNFLTQTA VPGPCPSPTSPSSSTSPSPASSPSPT
 LSTPSPSLMPTGHKSMELSDISNENCRINRYGYFRATITIVD GILEVNI IQVADVPIPTQP DNSLMDF
 IVTCKGATPTEACTIISDPTCQIAQNRVCS PVADELCLLSVRRAFNGSGTYCVNFTLGDDASLAL TSA
 LISIPGKDLGSLRPTVNGVLISIGLAMFVTMVTILLYKKHKTYKPIGNCTRNVVKGKLSVFLSHAKA
 PFSRGDREKDLLQDKPWML

< 214 - r_gpNMB FL (BC032783) ; DNA ; Rattus norvegicus >

ATGAAAAGTCTCTGCGGGTCTCTGGTATTTCTGCTGCTGGCTGCAGGACTGCCGCTCCAGGCGCCAAG
 CGGTTCCGTGATGTGCTGGCCATGAGCAGTATCCGGATCACATGAGGGAGAACCAATTACGTGGC
 TGGTCTTCAGATGAAAATGAATGGGATGAACAGCTGTATCCAGTGTGGAGGAGGGAGAGGCAGATGG
 AAGGACTCTGGGAAGGAGCCGTGTGCAGGCAGCCCTAACAGTGATTCACCGCCTTGGTGGTTCC
 AATATCACCTTCGTAGTGAACCTGGTGTCCCCAGATGCCAGAAGGAAGATGCCAACGGCAATATCGTC
 TATGAGAGGAACTGCAGAAGTATTGGAGCTGGCTTCTGACCCGTATGTCTACA ACTGGACCACAGGG
 GCAGACGATGAGGACTGGGAAGACAGCACCAGCCAAGGCCAGCACCTCAGGTTCCCGACGGGAAGCCC
 TTCCTCGCCCCACGGACGGAAGAAATGGA ACTTCGTCTACGTCTCCACACTTGGTCAGTATTTT

[0564]

CAAAAGCTGGGTCGGTGTTCAGCACGAGTTTCTATAAACACAGTCAACTTGACAGTTGGCCCTCAGGTC
ATGGAAGTGATTGTCTTTCCGAAGACACGGCCGGGCATACATTCCCATCTCCAAGTGAAAGACGTGTAT
GTGATAACAGATCAGATCCCTATATTCGTGACCATGTACCAGAAGAATGACCGGAACTCGTCTGATGAA
ACCTTCTCAGAGACCTCCCATTTTTCTTCGATGTCCTCATTACAGATCCCAGTCATTTCTCAACTAC
TCTGCCATTTCTACAAGTGAACCTTTGGGGACAACACTGGCCTGTTTGTCTCCAACAATCACACTTTG
AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAACTTTAACCTCACCGTGCAAAGTGCAGTGCCGGGACCA
TGCCCTCACCCACACCTTCGCCTTCTTCTTCGACTTCTCCTTCGCCTGCATCTTCGCCTCACCCACA
TTATCAACACCTAGTCCCTCTTTAATGCCTACTGGCCACAAATCCATGGAGCTGAGTGACATTTCCAAT
GAAAAGTCCGAATAAACAGATATGGTTACTTCAGAGCCACCATCACAATTGTAGATGGAATCCTAGAA
GTCAACATCATCCAGGTAGCAGATGTCCAATCCCACACCGCAGCCTGACAACTACTGATGGACTTC
ATTGTGACCTGCAAAGGGCCACTCCACGGAAGCCTGTACGATCATCTCTGACCCACCTGCCAGATC
GCCGAGAACAGGTGTGACGCCGGTGGCTGTGGATGAGCTGTGCCTCTGTCCGTGAGGAGAGCCTTC
AATGGGTCCGGCACGTACTGTGTAATTTACTCTGGGAGACGATGCAAGCCTGGCCCTCACCAGCGCC
CTGATCTCTATCCCTGGCAAAGACCTAGGCTCCCTCTGAGAACAGTGAATGGTGTCTGATCTCCATT
GGCTGCCTGGCCATGTTTGTACCATGTTACCATCTTGTGTACAAAAACACAAGACGTACAAGCCA
ATAGGAAAGTGCACCAGGAACGTGGTCAAGGGCAAAGGCCTGAGTGTTTTTCTCAGCCATGCAAAGCC
CCGTTCTCCGAGGAGACCGGGAGAAGGATCCACTGCTCCAGGACAAGCCATGGATGCTCTAA

< 215 - h_gpNMB ECD ; Protein/1 ; Homo sapiens >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDVLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGMRW
KNSWKGGRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
SESDGENGTTGQSHHNVFPDGKPFPHHPGWRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCVRSVNTANVTLGPQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVDQIPVFVTFQKNDRNSSDETFKDLPIIMFDVLIHDPHFNLNY
STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSNLTVKAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATTLS
YDSNTPGPAGDNPLELSRIPDENCQINRYGHFQATITIVEGILEVNI IQMTDVLMPVPWPESLIDFVV
TCQGSIPTEVCTIISDPTCEITQNTVCSVPVDVDEMCLLTVRRTFNGSGTYCNLTLGDDTSLALTSTLI
SVPDRDPASPLRMAN

< 216 - h_gpNMB ECD ; DNA ; Homo sapiens >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA

[0565]

CGATTTTCATGATGTGCTGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC
 TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
 AAAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTCAGCGGTCCTGACCAGTACTCACCAGCCCTCGTGGGCTCA
 AATAAACATTTGCGGTGAACCTGATATCCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
 TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACGGACAGCATGG
 TCAGAGGACAGTACGGGGAAAATGGCACCAGCCAAAGCCATCATAACGCTTCCCTGATGGGAAACCT
 TTTCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTTTCATCTACGCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTT
 CAGAAAATGGGACGATGTTTCTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCCTCAACT
 ATGGAAGTACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTAAAGATGTGTAC
 GTGGTAACAGATCAGATTCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAACGATCGAAATTCATCCGACGAA
 ACCTTCTCAAAGATCTCCCATTATGTTTGATGTCCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCTCAATTAT
 TCTACCATTAACATAAGTGGAGCTTCGGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
 AATCACACGATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
 TGTCGCCACCAGCCACCACCAGCCTTCAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAAATCT
 TATGATTCAAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCCTGATGAAAAC
 TGCCAGATTAACAGATATGGCCACTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGAATCTTAGAGGTTAAC
 ATCATCCAGATGACAGACGCTCTGATGCCGGTCCATGGCCTGAAAGCTCCCTAATAGACTTTGTCGTG
 ACCTGCCAAGGGAGCATTCCACGGAGGCTGTACCATCATTTCTGACCCACCTGCAGATCACCAG
 AACACAGTCTGCAGCCCTGTGGATGTGGATGAGATGTGTCTGCTGACTGTGAGACGAACCTTCAATGGG
 TCTGGGACGACTGTGTGAACCTCACCCCTGGGGATGACACAAGCCTGGCTCTCAGGACACCCTGATT
 TCTGTTCTGACAGAGACCCAGCCTCGCCTTTAAGGATGGCAAAC

< 217 - m_gpNMB ECD ; Protein/1 ; Mus musculus >

MESLCGVLGFLLLAAGLPLQAAKFRFDVLGHEQYPDHMREHNQLRGWSSDENEDHELYPVWRRGDGRW
 KDSWEGGRVQAVLTSDSPALVGSNITFVNLVFPKQKEDANGNIYVEKNCRNDLGLTSDLHVYNWTAG
 ADDGDWEDGTSRSQHLRFPDRRPFPRPHGWKKWSFVYVFTLGGYFQKLGRC SARVSINTVNLTAGPQV
 MEVTVFRRYGRAYIPISKVKDVYVITDQIPVFTMSQKNDRLSDEIFLRDLPVFDVLIHDP SHFLND
 SAISYKWNFGDNTGLFVSNHNLNHTYVLNGTFNLNLTVQTAVPGPCPPPSPSTPPPSTPPSPPPSPL
 PTLSTPSPSLMPTGYKSMELSDISNENCRINRYGYFRATITIVEGILEVSIQIADVPMPTPQPANSLM

[0566]

DFTVTCKGATPMEACTIISDPTCQIAQNRVCSVAVDGLCLLSVRRAFNGSGTYCVNFTLGDDASLALT
STLISIPGKDPDSPLRAVN

< 218 - m_gpNMB ECD ; DNA ; Mus musculus >

ATGGAAAGTCTCTGCGGGCTCTGGGATTTCTGCTGCTGGCTGCAGGACTGCCTCTCCAGGCTGCCAAG
CGATTTCTGATGTGCTGGGCCATGAACAGTATCCCGATCACATGAGAGAGACAACCAATTACGTGGC
TGGTCTTCGGATGAAAATGAATGGATGAACACCTGTATCCAGTGTGGAGGAGGGAGACGGCAGGTGG
AAGGACTCCTGGGAAGGAGGCCGTGTCAGGCAGTCTGACCAGTACTCACCAGCTCTGGTGGTTCC
AATATCACTTTTGTGGTGAACCTGGTGTCCCCAGATGCCAGAAGGAAGATGCTAATGGCAATATCGTC
TATGAGAAGAACTGCAGGAATGATTTGGGACTGACATCTGACCTGCATGTCTACAACCTGGACTGCAGGG
GCAGATGATGGTACTGGGAAGATGGCACCAGCCGAAGCCAGCATCTCAGGTTCCCGACAGGAGGCC
TTCCCTCGCCCCATGGATGGAAGAAATGGAGCTTTGTCTACGTCTTTCACACACTTGGCCAGTATTTT
CAAAAACGGGTGGTGTTCAGCACGGGTTTCTATAAACACAGTCAACTTGACAGCTGGCCCTCAGGTC
ATGGAAGTACTGTCTTTGAAGATACGGCCGGGCATACATTCCCATCTCGAAGGTGAAAGATGTGTAT
GTGATAACAGATCAGATCCCTGTATTCTGACCATGTCCAGAAGAATGACAGGAACCTGTCTGATGAG
ATCTTCCTCAGAGACCTCCCCATCGTCTTCGATGTCCTCATTGATCCAGCCACTTCCCAACGAC
TCTGCCATTTCTACAAGTGAACCTTTGGGACAACACTGGCCTGTTTGTCTCCAACAATCACACTTTG
AATCACACTTATGTGCTCAATGGAACCTTCAACCTAACCTCACCGTGCAAACCTGCAGTGCCCGGGCCA
TGCCCTCCCCCTTCGCCTTCGACTCCGCCTCCACCTTCAACTCCGCCCTCACCTCCGCCCTCACCTCTG
CCCACATTATCAACACCTAGCCCCCTTTAATGCCTACTGGTTACAAATCCATGGAGCTGAGTGACATT
TCCAATGAAAACCTGCCGAATAAACAGATATGGCTACTTCAGAGCCACCATCACAAATTGTAGAGGGGATC
CTGGAAGTCAGCATCATGCAGATAGCAGATGTCCCATGCCACACCCGAGCCTGCCAACTCCCTGATG
GACTTCACTGTGACCTGCAAAGGGGCCACCCCATGGAAGCCTGTACGATCATCTCCGACCCACCTGC
CAGATCGCCAGAACCGGGTCTGCAGCCCTGTGGCTGTGGATGGGCTGTGCCTGCTGTCTGTGAGAAGA
GCCTTCAATGGGTCTGGCACCTACTGTGTGAATTTCACTCTGGGAGATGATGCAAGCCTGGCCCTCACC
AGCACCCCTGATCTCTATCCCTGGCAAAGACCCAGACTCCCCTCTGAGAGCAGTGAAT

< 219 - r_gpNMB ECD ; Protein/1 ; Rattus norvegicus >

MESLCGVLVFLLLAAGLPLQAAKFRFDVLGHEQYPDHMRENNQLRGWSSDENWDEQLYPVWRRGEGRW
KDSWEGGRVQAALTSDSPALVGSNITFVNVLVFPQCQKEDANGNIVYERNCRSDLELASDPYVYNWTTG

[0567]

ADDEDWEDNTSQGQHLRFPDGPFPFRPHGRKKWNFVYVHTLGQYFQKLGQCSARVSINTVNLTVGPQV
 MEVIVFRRHGRAYIPIISKVKDVYVITDQIPIFVTMYQKNDRNSSDETFLRDLPIFFDVLIHDPHFLNY
 SAISYKWNFGDNTGLFVSNHHTLNHTYVNLNGTFNFLTQVAVPGPCPSPTSPSSSTSPSPASSPSPT
 LSTPSPSLMPTGYKSMELSDISNENCRINRYGYFRATITIVDGILEVNIQVADVPIPTLQPDNSLMDF
 IVTCKGATPTEACTIISDPTCQIAQNRVCSPPAVDELCLLSVRRAFNGSGTYCVNFTLGDDASLAL TSA
 LISIPGKDLGSPLRTVN

< 220 - r_gpNMB ECD ; DNA ; Rattus norvegicus >

ATGGAAGTCTCTCGGGGCTCTGGTATTTCTGCTGCTGGCTGCAGGACTGCCGCTCCAGGCGCCAAG
 CGGTCCGTGATGTGCTGGCCATGAGCAGTATCCGGATCACATGAGGGAGAACAACCAATTACGTGGC
 TGGTCTTACAGATGAAAATGAATGGGATGAACAGCTGTATCCAGTGTGGAGGAGGGGAGAGGCAGATGG
 AAGGACTCCTGGGAAGGAGCCGTGTGCAGGCAGCCCTAACCAAGTATTACCGGCCTTGGTGGTTCC
 AATATCACCTTCGTAGTGAACCTGGTGTCCCCAGATGCCAGAAGGAAGATGCCAACGGCAATATCGTC
 TATGAGAGGAACTGCAGAAGTATTTGGAGCTGGCTTCTGACCCGTATGTCTACAACCTGGACCACAGGG
 GCAGACGATGAGGACTGGGAAGACAACACCAGCCAAGGCCAGCACCTCAGGTTCCCCGACGGGAAGCCC
 TTCCTCGCCCCACGGACGGAAGAAATGGAACCTTCGTCTACGTCTCCACACACTTGGTCAGTATTTT
 CAAAAGTGGGTGAGTTCAGCAGGATTTCTATAAACACAGTCAACTTGACAGTTGGCCCTCAGGTC
 ATGGAAGTATTGTCTTTGAAACACGGCCGGGCATACATTCCCATCTCCAAAGTAAAAGACGTGTAT
 GTGATAACAGATCAGATCCCTATATTCGTGACCATGTACCAGAAGAAATGACCGAACTCGTCTGATGAA
 ACCTTCCTCAGAGACCTCCCCATTTCTTCGATGTCCTCATTACAGATCCAGTCATTTCTCAACTAC
 TCTGCCATTTCTACAAGTGAACCTTTGGGGACAACACTGGCCTGTTTGTCTCCAACAATCACACTTTG
 AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAACTTTAACCTCACCGTGCAAACCTGCAGTGCCGGGACCA
 TGCCCTCACCCACACCTTCGCCTTCTTCTCGACTTCTCCTTCGCCTGCATCTTCGCCTTACCCACA
 TTATCAACACCTAGTCCCTCTTTAATGCCTACTGGCTACAATCCATGGAGCTGAGTGACATTTCCAAT
 GAAAACCTGCCGAATAAACAGATATGGTTACTTCAGAGCCACCATCACAAATTGTAGATGGAATCCTAGAA
 GTCAACATCATCCAGGTAGCAGATGTCCAATCCCCACACTGCAGCCTGACAACCTCACTGATGGACTTC
 ATTTGTGACCTGCAAAGGGGCCACTCCCACGGAAGCCTGTACGATCATCTCTGACCCACCTGCCAGATC
 GCCCAGAACAGGGTGTGCAGCCGGTGGCTGTGGATGAGCTGTGCCTCCTGTCCGTGAGGAGGCCTTC
 AATGGGTCCGGCACGTACTGTGTGAATTTCACTCTGGGAGACGATGCAAGCCTGGCCCTCACCAGCGCC

[0568]

CTGATCTCTATCCCTGGCAAAGACCTAGGCTCCCCTCTGAGAACAGTGAAT

< 221 - h_gpNMB ECD-FH ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHVDLGNERPSSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGMRW
 KNSWKGRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
 SEDSDGENGTGQSHHNVPDGKPFPHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCVRSVNTANVTLGPQL
 MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVIYVVDQIPVFTVMFQKNDNRSSDETFLKDLPIIMFDVLIHDPHFNLNY
 STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVNLNGTFSLNLTVKAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATTLS
 YDSNTPGPAGDNPLELSRIPDENCINRYGHFQATITIVEGILEVNIQMTDVLMPVPWPESLIDFVV
 TCQGSIPTEVCTIISDPTCEITQNTVCSVPVDDEMCLLTVRRTFNGSGTYCVNLTLDGDTSLALTSTLI
 SVPDRDPASPLRMANEFDYKDDDDKLEHHHHHH

< 222 - h_gpNMB ECD-FH ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
 CGATTTTCATGATGTGCTGGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC
 TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
 AAAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGGCGGTCTGACCAGTACTCACCAGCCCTCGTGGGCTCA
 AATAAACATTTGCGGTGAACCTGATATCCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
 TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACCTGGACAGCATGG
 TCAGAGGACAGTACGGGGAAAATGGCACCAGCCAAAGCCATCATAACGCTTCCCTGATGGGAAACCT
 TTTCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTTCTCTACGCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTTC
 CAGAAATTGGGACGATGTTTCAGTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCCTCAACTC
 ATGGAAGTACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTAAAAGATGTGTAC
 GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAACGATCGAAATTCATCCGACGAA
 ACCTTCTCAAAGATCTCCCCATTATGTTTGTGCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCTCAATTAT
 TCTACCATTAACATAAGTGGAGCTTCGGGGATAAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
 AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
 TGTCGCCACCAGCCACCACCAGACCTTCAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAAATCT
 TATGATTCAAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCCTGATGAAAAC
 TGCCAGATTAACAGATATGGCCACTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGAATCTTAGAGGTTAAC

[0569]

ATCATCCAGATGACAGACGTCTGATGCCGGTGCCATGGCCTGAAAGCTCCCTAATAGACTTTGTCGTG
 ACCTGCCAAGGGAGCATTCCCACGGAGGCTGTACCATCATTTCTGACCCACCTGCGAGATCACCCAG
 AACACAGTCTGCAGCCCTGTGGATGTGGATGAGATGTGCTGCTGACTGTGAGACGAACCTTCAATGGG
 TCTGGGACGTACTGTGTGAACCTCACCTGGGGATGACACAAGCCTGGCTCTCACGAGCACCTGATT
 TCTGTTCTGACAGAGACCCAGCCTCGCCTTAAGGATGGCAAACGAATTCGATTATAAGGATGACGAT
 GACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCCTAA

< 223 - m_gpNMB ECD-FH ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MESLCGVLGFLLLAAGLPLQAAKRFRDVLGHEQYPDHMRHNQLRGWSSDENWDEHLYPVWRRGDGRW
 KDSWEGGRVQAVLTSDSPALVGSNITFVNLVFPKQKEDANGNIVYEKNCRNGLTSDLHVYNWTAG
 ADDGDWEDGTSRSQHLRFPDRRPFPRPHGWKKWSFVYVFTLGGYFQKLGRC SARVSINTVNLTAGPQV
 MEVTVFRRYGRAYIPISKVKDVYVITDQIPVFVMSQKNDRLSDEIFLRDLPVFDVLIHDP SHFLND
 SAISYKWNFGDNTGLFVSNHNLNHTYVNLNGTFNLNLTVQTAVPGPCPPSPSTPPPSTPPSPPPSPL
 PTLSTPSPSLMPTGYKSMELSDISNENCRINRYGYFRATITIVEGILEVSIMQIADVPMPPTQPANSLM
 DFTVTCKGATPMEACTIISDPTCQIAQNRVCSVAVDGLCLLSVRRAFNGSGTYCVNFTLGDDASLALT
 STLISIPGKDPDSPLRAVNEFDYKDDDDKLEHHHHHH

< 224 - m_gpNMB ECD-FH ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGAAAGTCTCTGCGGGTCTGGGATTTCTGCTGCTGGCTGCAGGACTGCCTCTCCAGGCTGCCAAG
 CGATTTCTGATGTGCTGGCCATGAACAGTATCCCATCAGATGAGAGAGACAACCAATTACGTGGC
 TGGTCTTCGGATGAAAATGAATGGGATGAACACCTGTATCCAGTGTGGAGGAGGGAGACGGCAGGTGG
 AAGGACTCCTGGGAAGGAGCCGTGTGCAGGCAGTCTGACCACTGACTCACCGGCTCTGGTGGGTTCC
 AATATCACTTTTGTGGTGAACCTGGTGTCCCCAGATGCCAGAAGGAAGATGCTAATGGCAATATCGTC
 TATGAGAAGAACTGCAGGAATGATTTGGGACTGACATCTGACCTGCATGTCTACAACCTGGACTGCAGG
 GCAGATGATGGTACTGGGAAGATGGCACCAGCCGAAGCCAGCATCTCAGGTTCCCGGACAGGAGGCC
 TTCCCTCGCCCCATGGATGGAAGAAATGGAGCTTTGTCTACGTCTTTCACACACTTGGCCAGTATTT
 CAAAACTGGGTCGGTGTTCAGCACGGGTTTCTATAAACACAGTCAACTTGACAGCTGGCCCTCAGGTC
 ATGGAAGTACTGTCTTTGGAAGATACGGCCGGCATACATTCCCATCTCGAAGGTGAAAGATGTGTAT
 GTGATAACAGATCAGATCCCTGTATTCGTGACCATGTCCCAGAAGAATGACAGGAACCTGTCTGATGAG
 ATCTTCCTCAGAGACCTCCCATCGTCTCGATGTCCTCATTGATGCCAGCCACTTCCTCAACGC

[0570]

TCTGCCATTTCTACAAGTGGAACTTTGGGGACAACACTGGCCTGTTTGTCTCCAACAATCACACTTTG
 AATCACACTTATGTGCTCAATGGAACCTTCAACCTTAACCTCACCGTGCAAACGCAGTGCCCGGGCCA
 TGCCCTCCCCCTTCGCCTTCGACTCCGCCTCCACCTTCAACTCCGCCCTCACCTCCGCCCTCACCTCTG
 CCCACATTATCAACACCTAGCCCTCTTTAATGCCTACTGGTTACAAATCCATGGAGCTGAGTGACATT
 TCCAATGAAAACGCGGAATAAACAGATATGGCTACTTCAGAGCCACCATCACAATTGTAGAGGGGATC
 CTGGAAGTCAGCATCATGCAGATAGCAGATGTCCCATGCCACACCGCAGCTGCCAACTCCCTGATG
 GACTTCACTGTGACCTGCAAAGGGGCCACCCCATGGAAGCCTGTACGATCATCTCCGACCCACCTGC
 CAGATCGCCGAGAACC GGCTGCAGCCCTGTGGCTGTGGATGGGCTGTGCCTGTCTGTGAGAAGA
 GCCTTCAATGGGTCTGGCACCTACTGTGTGAATTTCACTCTGGGAGATGATGCAAGCCTGGCCCTACC
 AGCACCTGATCTCTATCCCTGGCAAAGACCCAGACTCCCTCTGAGAGCAGTGAATGAATTCGATTAT
 AAGGATGACGATGACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCCTAA

< 225 - r_gpNMB ECD-FH ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MESLCGVLVFLLLAAGLPLQAAKFRDVLGHEQYPDHMRENNQLRGWSSDENWDEQLYPVWRRGEGRW
 KDSWEGGRVQAALTS DSPALVGSNITFVVNLVFPKQKEDANGNIVYERNCRSDLELASDPYVYNWTTG
 ADDEDWEDNTSQGQHLRFPDGPFPFRPHGRKKWNFVYVFHTLGQYFQKLGQCSARVSINTVNLTVGPQV
 MEVIVFRRHGRAYIPISKVKDYYVITDQIPIFVTMYQKNDNRSSDETFRLDLPFFDVLIHDP SHFLNY
 SAISYKWNFGDNTGLFVSNHNLNHTYVNLNGTFNFLTQAVPGPCPSPTSPSSSTSPSPASSPSPT
 LSTSPSLMPTGYKSMELSDISNENCRINRYGYFRATITIVDGIENVIIQVADVPIPTLQPDNSLMDF
 IVTCKGATPTEACTIISDPTCQIAQNRVCSVAVDELCLLSVRRAFNGSGTYCVNFTLGDDASLAL TSA
 LISIPGKDLG SPLRTVNEFDYKDDDKLEHHHHHH

< 226 - r_gpNMB ECD-FH ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAAGTCTCTGCGGGTCTGTTATTTCTGCTGCTGGCTGCAGGACTGCCGCTCCAGGCGGCAAG
 CGGTTCCGTGATGTGCTGGCCATGAGCAGTATCCGGATCACATGAGGGAGAACAACCAATTACGTGGC
 TGGTCTCAGATGAAAATGAATGGGATGAACAGCTGTATCCAGTGTGGAGGAGGGGAGAGGGCAGATGG
 AAGGACTCCTGGGAAGGAGCCGTGTGCAGGCAGCCCTAACCAAGTATTACCCGGCCTTGGTGGTTCC
 AATATCACCTTCGTAGTGAACCTGGTGTCCCCAGATGCCAGAAGGAAGATGCCAACGGCAATATCGTC
 TATGAGAGGAACTGCAGAAGTATTTGGAGCTGGCTTCTGACCCGTATGTCTACAACCTGGACCACAGGG
 GCAGACGATGAGGACTGGGAAGACAACACCAGCCAAGGCCAGCACCTCAGGTTCCCCGACGGGAAGCCC

[0571]

TTCCCTCGCCCCACGGACGGAAGAAATGGAACCTCGTCTACGTCTCCACACACTTGGTCAGTATTTT
 CAAAAGCTGGGTCAGTGTTCCAGCAGAGTTTCTATAAACACAGTCAACTTGACAGTTGGCCCTCAGGTC
 ATGGAAGTGATTGTCTTTTGAAGACACGGCCGGCATAACATCCCATCTCCAAAGTAAAAGACGTGTAT
 GTGATAACAGATCAGATCCCTATATTCGTGACCATGTACCAGAAGAATGACCGGAACTCGTCTGATGAA
 ACCTTCCTCAGAGACCTCCCCATTTTCTTCGATGTCCTCATTACAGATCCCAGTCATTTCTCAACTAC
 TCTGCCATTTCTACAAGTGAACCTTTGGGGACAACACTGGCCTGTTTGTCTCCAACAATCACACTTTG
 AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAACTTTAACCTCACCGTGCAAAGTGCAGTGCCGGGACCA
 TGCCCTCACCCACACCTTCGCCTTCTCTTCGACTTCTCCTTCGCCTGCATCTTCGCCTCACCCACA
 TTATCAACACCTAGTCCCTCTTAAATGCCTACTGGCTACAAATCCATGGAGCTGAGTGACATTTCCAAT
 GAAAAGTCCGAATAAACAGATATGTTACTTCAGAGCCACCATCACAATTGTAGATGGAATCCTAGAA
 GTCAACATCATCCAGGTAGCAGATGTCCAATCCCACACTGCAGCCTGACAACACTACTGATGGACTTC
 ATTTGTGACTGCAAAGGGCCACTCCCACGGAAGCCTGTACGATCATCTCTGACCCACCTGCCAGATC
 GCCCAGAACAGGGTGTGCAGCCCGTGGCTGTGGATGAGCTGTGCCTCTGTCCGTGAGGAGAGCCTTC
 AATGGGTCCGGCAGTACTGTGTGAATTTACTCTGGGAGACGATGCAAGCCTGGCCCTCACCAGCGCC
 CTGATCTCTATCCCTGGCAAAGACCTAGGCTCCCCTCTGAGAACAGTGAATGAATTCGATTATAAGGAT
 GACGATGACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCCTAA

< 227 - hgpNMBd03_1-251 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGMRW
 KNSWKGGRVQAVL TSDSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
 SEDSDGENGTGQSHHNVFPDGPFPHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCSVRVSVNTANVTLGPQL
 MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVDQIPVFVTFQKNDRNSSEFDYKDDDDKLEHHHHHH

< 228 - hgpNMBd03_1-251 ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
 CGATTTTCATGATGTGCTGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC
 TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
 AAAAACTCCTGGAAGGGAGCCGTGTGCAGGCGGTCTGACCAGTACTCACCAGCCCTCGTGGGCTCA
 AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
 TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACCTGGACAGCATGG

[0572]

TCAGAGGACAGTGACGGGGAAAATGGCACCGGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
 TTTCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTTTCATCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTT
 CAGAAATTGGGACGATGTTCAAGTGAAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGCCTCAACTC
 ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTAAAAGATGTGTAC
 GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAACGATCGAAATTCATCCGAATTC
 GATTATAAGGATGACGATGACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCAC

< 229 - hgpNMBd04_1-321 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHVDLGNRPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGD MRW
 KNSWKGGRRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
 SEDSDGENTGQSHHNVPDGPFPHPHGWRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCSVRVSVNTANVTLGPQL
 MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVDQIPVFVTFQKNDNRNSSDEFLKDLPIIMFDVLIHDP SHFLNY
 STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSLNLTVKAAAPGEFDYKDDDDKLEHHHHHH

< 230 - hgpNMBd04_1-321 ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
 CGATTTTCATGATGTGCTGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC
 TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
 AAAAATCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGGGCTCCTGACCAGTGACTCACCAGCCCTCGTGGGCTCA
 AATAAATTTGCGGTGAACCTGATATCCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
 TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACCTGGACAGCATGG
 TCAGAGGACAGTGACGGGGAAAATGGCACCGGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
 TTTCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTTTCATCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTT
 CAGAAATTGGGACGATGTTCAAGTGAAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGCCTCAACTC
 ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTAAAAGATGTGTAC
 GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAACGATCGAAATTCATCCGACGAA
 ACCTTCTCAAAGATCTCCCATATTGTTTGTGCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCTCAATTAT
 TCTACCATTAACACAGTGGAGCTTCGGGGATAAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
 AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGAGAA
 TTCGATTATAAGGATGACGATGACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCCTAA

[0573]

< 231 - hgpNMBd05_1-375 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHVDLGNERPASYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGMRW
 KNSWKGGRVQAVLTSDPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
 SEDSDGENTGGSHHNVFPDGKPFPHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCVSRVSVNTANVTLGPQL
 MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVDQIPVFVTFQKNDRNSSDETFKDLPIIMFDVLIHDPHFNLNY
 STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFLSLNLTVKAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATTLSK
 YDSNTPGPAGDNPLELSRIPDENCQINRYGEFDYKDDDDKLEHHHHH

< 232 - hgpNMBd05_1-375 ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
 CGATTTTCATGATGTGCTGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC
 TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACCTACCCAGTGTGGAAGCGGGAGACATGAGGTGG
 AAAAACCTCTGGAAGGGAGCGCGTGTGACGGCGTCTGACCAGTACTACCAGCCCTCGTGGGCTCA
 AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
 TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACCTGGACAGCATGG
 TCAGAGGACAGTGACGGGAAAAATGGCACCGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
 TTTCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTTACCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTT
 CAGAAATGGGACGATGTTCACTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCTCAACTC
 ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGCATATGTTCCCATGCACAAGTAAAAGATGTGTAC
 GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAAGATCGAAATTCATCCGACGAA
 ACCTTCCCTCAAAGATCTCCCATATGTTTGTGCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCCCTCAATTAT
 TCTACCATTAACATAAGTGGAGCTTCGGGGATAACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
 AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
 TGCCGCCACCACCACCACCAGACCTTCAAACCCACCCCTTTTAGCAACTACTCTAAAATCT
 TATGATTCAAAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCCTGATGAAAAC
 TGCCAGATTAACAGATATGGCGAATTCGATTATAAGGATGACGATGACAAGCTCGAGCATCACCACCAT
 CACCACTAA

< 233 - hgpNMBd06_1-418 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHVDLGNERPASYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGMRW

[0574]

KNSWKGRVQAVLTS DSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
SEDS DGENGTGQSHHNVPDGPFPHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRC SVRVSVNTANVTLGPQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVVYVTDQIPVFVTFMQKNDRNSSDETFLKDLPIIMFDVLIHDP SHFLNY
STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLTNGTFSLNLTVKAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATTLS
YDSNTPGPAGDNPLELSRIPDENCQINRYGHFQATITIVEGILEVNIQMTDVLMPVPWPESLIDFVV
TCQGEFDYKDDDKLEHHHHHH

< 234 - hgpNMBd06_1-418 ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTCGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTCATGATGTGCTGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAAATTAATGAGC
TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
AAAACTCCTGGAAGGGAGCCGTGTGCAGCGGTCTGACCAGTACTACCAGCCCTCGTGGGCTCA
AATAAACATTTGCGGTGAACCTGATATCCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTACGGGGAAAATGGCACCAGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGAAAACCT
TTTCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTCATCTACGTCTCCACACACTTGGTCAGTATTTTC
CAGAAATGGGACGATGTTTCAGTGAGATTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCCTCAACTC
ATGGAAGTACTGTCTACAGAAGACATGGACGGCATATGTTCCCATCGCACAAAGTAAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAACGATCGAAATTCATCCGACGAA
ACCTTCTCAAAGATCTCCCCATTATGTTTGTGCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCTCAATTAT
TCTACCATTAACATAAGTGGAGCTTCGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
TGTCGCCACCGCCACCACCACCCAGACCTTCAAACCCACCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAAATCT
TATGATTCAAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCCTGATGAAAAC
TGCCAGATTAACAGATATGGCCACTTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGGAATCTTAGAGGTTAAC
ATCATCCAGATGACAGACGCTCTGATGCCGGTGCCATGGCCTGAAAGCTCCCTAATAGACTTTGTCGTG
ACCTGCCAAGGGGAATTCGATTATAAGGATGACGATGACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCCTAA

< 235 - hgpNMBd07_76-498 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAGSGRVQAVLTS DSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIVYEKNC

[0575]

RNEAGLSADPYVYNWTAWESESDGENGTGQSHHNVPDGPFPHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGR
 CSVRSVNTANVTLGPQLMEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVDQIPVFVTFQKNDNRSSDETLKD
 LPIMFDVLIHDP SHFLNYSTINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSLNLTVKAAAPGPCPPPP
 PPPRPSKTPSLATTLKSYDSNTPGPAGDNPLELSRIPDENCQINRYGHFQATITIVEGILEVNIQMT
 DVLMPVPWPESLIDFVVTGCGSIPTEVCTIISDPTCEITQNTVCSPVDVDEMCLLTVRRTFNHSGTYC
 VNLTLGDDTSLALTSTLISVPDRDPASPLRMANEFDYKDDDDKLEHHHHH

< 236 - hgpNMBd07_76-498 ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCGA
 TCCGGCCGTGTGCAGCGGCTCTGACCAGTGACTCACCAGCCCTCGTGGGCTCAAATATAACATTTGCG
 GTGAACCTGATATCCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTCTATGAGAAGAACTGC
 AGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACCTGGACAGCATGGTCAGAGGACAGTGAC
 GGGGAAAATGGCACCGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCTTTTCTCACCACCCC
 GGATGGAGAAGATGGAATTTACCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTCCAGAAATGGGACGA
 TGTTGAGTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTGGGCCTCAACTCATGGAAGTGACTGTC
 TACAGAAGACATGGACGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTAAAAGATGTGTACGTGGTAACAGATCAG
 ATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAAGATCGAAATTCATCCGACGAAACCTTCTCAAAGAT
 CTCCCCATTATGTTTGTGCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCTCAATTATTCTACCATTAACACTAC
 AAGTGGAGCTTCGGGGATAACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTGAATCACACGTATGTG
 CTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCTTGCCGCCACCGCCA
 CCACCACCCAGACCTTCAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAAATCTTATGATTCAAACACC
 CCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCCTGATGAAAACCTGCCAGATTAACAGA
 TATGGCCACTTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGGAATCTTAGAGGTTAACATCATCCAGATGACA
 GACGTCCTGATGCCGGTGCCATGGCCTGAAAGCTCCCTAATAGACTTTGTCGTGACCTGCCAAGGGAGC
 ATTCACCGAGGTCTGTACCATCATTTCTGACCCACCTGCGAGATCACCCAGAACACAGTCTGCAGC
 CCTGTGGATGTGGATGAGATGTGTCTGCTGACTGTGAGACGAACCTTCAATGGGTCTGGGACATACTGT
 GTGAACCTCACCTGGGGATGACACAAGCCTGGCTCTCACGAGCACCTGATTTCTGTTCTGACAGA
 GACCCAGCCTCGCCTTAAGGATGGCAAACGAATTCGATTATAAGGATGACGATGACAAGCTCGAGCAT
 CACCACCATCACCCTAA

[0576]

< 237 - hgpNMBd13_1-412 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDLGNERPSSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGD MRW
 KNSWKGRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIIFRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
 SEDSDGNGTGGQSHHNVFPDGPFPHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCVRSVNTANVTLGPQL
 MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVVVVDQIPVFVTFQKNDNRSSDEFLKDLPIFVDVLIHDP SHFLNY
 STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSLNLTVKAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATT LKS
 YDSNTPGPAGDNPLELSRIPDENCINRYGHFQATITIVEGILEVNIQMTDVLMPVPWPESLIDFEF
 DYKDDDDKLEHHHHH

< 238 - hgpNMBd13_1-412 ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
 CGATTTTCATGATGTGCTGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC
 TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
 AAAAATCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGCGGCTCCTGACCAGTGACTCACCAGCCCTCGTGGGCTCA
 AATAAATTTGCGGTGAACCTGATATCCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
 TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACCTGGACAGCATGG
 TCAGAGGACAGTGACGGGAAAATGGCACCAGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
 TTTCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTTTCATCTACGTCTCCACACACTTGGTCAGTATTT
 CAGAAAATGGGACGATGTTCACTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCTCAACT
 ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTAAAAGATGTGTAC
 GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAACGATCGAAATTCATCCGACGAA
 ACCTTCTCAAAGATCTCCCCATTATGTTTGTGCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCTCAATTAT
 TCTACCATTAACATAAAGTGGAGCTTCGGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
 AATCACACGATGTGCTCAATGAAACCTTCAGCCTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
 TGTCGCCACCACCACCACCAGCCTTCAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAAATCT
 TATGATTCAAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCTGATGAAAAC
 TGCCAGATTAACAGATATGGCCACTTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGGAATCTTAGAGGTTAAC
 ATCATCCAGATGACAGACGTCTGATGCCGGTCCATGGCCTGAAAGCTCCCTAATAGACTTTGAATTC
 GATTATAAGGATGACGATGACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCCTAA

[0577]

< 239 - hgpNMBd14_1-406 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDVLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGMRW
KNSWKGGRRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
SEDSGGENGTGQSHHNVPDGGKPFPHHPGWRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCVSRVSVNTANVTLGPQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVDQIPVFVTFQKNDRNSSDEFLKDLPIIMFDVLIHDP SHFLNY
STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSLNLTVKAAAPGPCPPPPPPRPSKTPSLATTLKS
YDSNTPGPAGDNPLELSRIPDENCINRYGHFQATITIVEGILEVNIQMTDVLMPVPWPEEFDYKDDD
DKLEHHHHHH

< 240 - hgpNMBd14_1-406 ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTCATGATGTGCTGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC
TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
AAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGCGGCTCCTGACCAGTGACTCACCAGCCCTCGTGGGCTCA
AATAAATGATTTGCGGTGAACCTGATATCCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACCTGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTGACGGGAAAATGGCACCAGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
TTTCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTTTCATCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTT
CAGAAAATGGGACGATGTTCACTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCTCAACT
ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTAAAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAACGATCGAAAATTCATCCGACGAA
ACCTTCTCAAAGATCTCCCCATTATGTTTGATGTCCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCTCAATTAT
TCTACCATTAACATAAAGTGGAGCTTCGGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
AATCACACGTATGTGCTCAATGAAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
TGTCGGCCACCACCACCACCAGACCTTCAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAAATCT
TATGATTCAAAACCCCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCCTGATGAAAAC
TGCCAGATTAACAGATATGGCCACTTTCAGCCACCATCACAATTGTAGAGGAATCTTAGAGGTTAAC
ATCATCCAGATGACAGACGTCTGATGCCGGTGCCATGGCCTGAAGAATTCGATTATAAGGATGACGAT
GACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCCTAA

[0578]

< 241 - hgpNMBd15_1-400 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHVDLGNERPSSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGD MRW
 KNSWKGGRRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIFFRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
 SEDSDGENGTTGQSHHNVPDGGKPFPHHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCVSRVSVNTANVTLGPQL
 MEVTVYRRRHGRAYVPIAQVKDVVYVTDQIPVFVTFQKNDRNSSDETFKDLPIIMFDVLIHDP SHFLNY
 STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSLNLTVKAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATT LKS
 YDSNTPGPAGDNPLELSRIPDENCINRYGHFQATITIVEGILEVNIQMTDVLMEFDYKDDDDKLEHH
 HHHH

< 242 - hgpNMBd15_1-400 ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
 CGATTTTCATGATGTGCTGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC
 TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
 AAAAATCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGGGCTCCTGACCAGTGACTCACCAGCCCTCGTGGGCTCA
 AATAAATATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
 TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGTTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACCTGGACAGCATGG
 TCAGAGGACAGTGACGGGAAAAATGGCACCGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
 TTTCTCACCACCCCGATGGAGAAGATGGAATTTTCATCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTT
 CAGAAAATGGGACGATGTTTCTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACTTGGGCTCAACTC
 ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTAAAAGATGTGTAC
 GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAAGATCGAAAATTCATCCGACGAA
 ACCTTCTCAAAGATCTCCCATATGTTTGTGCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCTCAATTAT
 TCTACCATTAACATAAGTGGAGCTTCGGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
 AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTACGCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
 TGTCGGCCACCACCACCACCAGACCTTCAAACCCACCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAAATCT
 TATGATTCAAAACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCCTGATGAAAAC
 TGCCAGATTAACAGATATGGCCACTTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGAATCTTAGAGGTTAAC
 ATCATCCAGATGACAGACGTCCTGATGGAATTCGATTATAAGGATGACGATGACAAGCTCGAGCATCAC
 CACCATCACCCTAA

[0579]

< 243 - hgpNMBd16_1-394 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDVLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGMRW
 KNSWKGGRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIFFRCQKEDANGNIIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
 SEDSDGENGTTGQSHHNVFPDGKPFPHHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCVSRVSVNTANVTLGPQL
 MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVTQIPVFTMFQKNDRNSSDETFKDLPIIMFDVL IHDPSHFLNY
 STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFLSLNLTVKAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATTLKS
 YDSNTPGPAGDNPLELSRIPDENCQINRYGHFQATITIVEGILEVNI IQEFDYKDDDDKLEHHHHH

< 244 - hgpNMBd16_1-394 ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
 CGATTTTCATGATGTGCTGGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATAGGC
 TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACCTACCCAGTGTGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
 AAAAAGCTCTGGAAGGGAGCGCGTGTGACGGCGGCTGACCAAGTACTCACCAGCCCTCGTGGGCTCA
 AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
 TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACCTGGACAGCATGG
 TCAGAGGACAGTGACGGGAAAATGGCACCGGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
 TTTCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTCATCTACGTCTCCACACACTTGGTCAGTATTTCT
 CAGAAATGGGACGATGTTCAAGTGTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCCTCAACTC
 ATGGAAGTACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGACAAGTAAAGATGTGTAC
 GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGACGATCGAAATTCATCCGACGAA
 ACCTTCTCAAAGATCTCCCATATGTTTGTGCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCTCAATTAT
 TCTACCATTAACATAAGTGGAGCTTCGGGGATAAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
 AATCACACGATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
 TGCCGCCACCACCACCAGACCTTCAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAAATCT
 TATGATTCAAAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCCTGATGAAAAC
 TGCCAGATTAACAGATATGGCCACTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGGAATCTTAGAGGTTAAC
 ATCATCCAGGAATTCGATTATAAGGATGACGATGACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCCTAA

< 245 - hgpNMBd17_1-388 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDVLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGMRW

[0580]

KNSWKGGRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
SESDGENGTGQSHHNVPDGGKPFPHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCSSVRVSVNTANVTLGPQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVDQIPVFTMFQKNDNRSSDETFLLKDLPIIMFDVLIHDPHFNLNY
STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVNLNGTFSLNLTVKAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATTLS
YDSNTPGPAGDNPLELSRIPDENCQINRYGHFQATITIVEGILEFDYKDDDDKLEHHHHH

< 246 - hgpNMBd17_1-388 ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTCATGATGTGCTGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC
TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
AAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTCAGCGGCTCCTGACCAGTACTACCAGCCCTCGTGGGCTCA
AATAAACATTTGCGGTGAACCTGATATCCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACCTGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTACGGGGAAAATGGCACCGGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAACT
TTTCTCACCACCCCGATGGAGAAGATGGAATTTCTCTACGTCTCCACACACTGGTCAGTATTT
CAGAAATGGGACGATGTTTCTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCTCAACTC
ATGGAAGTACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCATCGCACAAGTAAAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAACGATCGAAATTCATCCGACGAA
ACCTTCTCAAAGATCTCCCATTATGTTTGTGCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCTCAATTAT
TCTACCATTAACACAAGTGGAGCTTCGGGGATAACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
TGCCGCCACCACCACCACCACCAGACCTTCAAACCCACCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAAATCT
TATGATTCAAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCCTGATGAAAAC
TGCCAGATTAACAGATATGGCCACTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGAATCTTAGAATTCGAT
TATAAGGATGACGATGACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCCTAA

< 247 - hgpNMBd18_1-382 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHVDLGNRPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGMRW
KNSWKGGRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
SESDGENGTGQSHHNVPDGGKPFPHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCSSVRVSVNTANVTLGPQL

[0581]

MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVTDQIPVFVTFQKNDRNSSDETFKDLPIFMDVLIHDPSSHFLNY
STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSLNLTVKAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATTLS
YDSNTPGPAGDNPLELSRIPDENCQINRYGHFQATITEFDYKDDDDKLEHHHHH

< 248 - hgpNMBd18_1-382 ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTCATGATGTGCTGGGAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC
TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
AAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTCAGCGGCTCCTGACCAGTGACTCACCAGCCCTCGTGGGCTCA
AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACCTGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTGACGGGAAAATGGCACCAGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
TTTCTCACCACCCCGATGGAGAAGATGGAATTTCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTTC
CAGAAATTGGGACGATGTTCACTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCTCAACTC
ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAAGTAAAAGATGTGAC
GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAACGATCGAAATTCATCCGACGAA
ACCTTCTCAAAGATCTCCCATATGTTTGTGCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCTCAATTAT
TCTACCATTAACATAAGTGGAGCTTCGGGGATAACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
AATCACACGTATGTGCTCAATGAAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
TGTCGCCACCACCACCACCAGACCTTCAAACCCACCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAAATCT
TATGATTCAAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCCTGATGAAAAC
TGCCAGATTAACAGATATGGCCACTTTCAGCCACCATCACAGAATTCGATTATAAGGATGACGATGAC
AAGCTCGAGCATCACCACCATCACCCTAA

< 249 - hgpNMBd19_1-234 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHVDLGNRPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGMRW
KNSWKGRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
SESDGNGTGGSHHNVPDGKPFPHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCSVRVSVNTANVTLPQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVTDEFDYKDDDDKLEHHHHH

< 250 - hgpNMBd19_1-234 ; DNA ; Artificial Sequence >

[0582]

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
 CGATTTTCATGATGTGCTGGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC
 TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTTACCCAGTGTGGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
 AAAAAGTCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGGCGGTCTGACCAGTACTCACCAGCCCTCGTGGGCTCA
 AATAAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
 TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACCTGGACAGCATGG
 TCAGAGGACAGTGACGGGAAAAATGGCACCGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
 TTTCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTCATCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTCT
 CAGAAAATGGGACGATGTTCACTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCCTCAACTC
 ATGGAAGTACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTAAAGATGTGTAC
 GTGGTAACAGATGAATTCGATTATAAGGATGACGATGACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCCTAA
 < 251 - hgpNMBd22_K245A ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGMRW
 KNSWKGRVQAVLTS DSPALVGSNITFVNLI FPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
 SEDSDGENTGQSHHNVFPDGKPFPHHPGWRWNFIYVFHTLGQYFQKLRCSVRVSVNTANVTLGPQL
 MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVVVVDQIPVFVTFQANDRNSSDEFLKDLPIIMFDVLIHDP SHFLNY
 STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSLNLTKAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATTLS
 YDSNTPGPAGDNPLELSRIPENDCQINRYGHFQATITIVEGILEVNI IQMTDVLMPVPWPESLIDFVV
 TCQGSIPTEVCTIISDPTCEITQNTVCSPVDVDEMCLLTVRRTFNGSGTYCVNLTLGDDTSLALTSTLI
 SVPDRDPASPLRMANEFDYKDDDDKLEHHHHH

< 252 - hgpNMBd22_K245A ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
 CGATTTTCATGATGTGCTGGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC
 TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTTACCCAGTGTGGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
 AAAAAGTCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGGCGGTCTGACCAGTACTCACCAGCCCTCGTGGGCTCA
 AATAAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
 TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACCTGGACAGCATGG
 TCAGAGGACAGTGACGGGAAAAATGGCACCGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT

[0583]

TTTCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTCATCTACGTCTCCACACACTTGGTCAGTATTC
CAGAAATTGGGACGATGTTCAAGTGTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCCTCAACT
ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGACAAGTAAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATCAGATTCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGGCGAACGATCGAAATTCATCCGACGAA
ACCTTCCTCAAAGATCTCCCCATTATGTTTGTGCTGATTGATGATCCTAGCCACTTCCTCAATTAT
TCTACCATTAACATAAGTGGAGCTTCGGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
TGTCCGCCACCACCACCACCAGACCTTCAAACCCACCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAAATCT
TATGATTCAAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCTGATGAAAAC
TGCCAGATTAACAGATATGGCCACTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGGAATCTTAGAGGTTAAC
ATCATCCAGATGACAGACGCTCTGATGCCGGTCCATGGCCTGAAAGCTCCCTAATAGACTTTGTCGTG
ACCTGCCAAGGGAGCATTCCACGGAGGTCTGTACCATCATTCTGACCCACCTGCGAGATCACCAG
AACACAGTCTGCAGCCCTGTGGATGTGGATGAGATGTGTCTGCTGACTGTGAGACGAACCTTCAATGGG
TCTGGGCGTACTGTGTGAACCTCACCTGGGGATGACACAAGCCTGGCTCTCACGAGCACCCTGATT
TCTGTTCTGACAGAGACCAGCCTCGCCTTAAAGGATGGCAAACGAATTCGATTATAAGGATGACGAT
GACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCCTAA

< 253 - hgpNMBd23_D252A ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDLVGNERSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGMRW
KNSWKGGRVQAVLTS DSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
SESDGENTGQSHHNVFPDGKPFPHHPGWRWNFIYVFHTLGQYFQKLRCSVRVSVNTANVTLGPQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVVVVDQIPVFTMFQKNDNRSSAETFLKDLPIIMFDVL IHDPSHFLNY
STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVNLNGTFSLNLTVKAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATTLS
YDSNTPGAGDNPLELSRIPDENCQINRYGHFQATITIVEGILEVNIQMTDVLMPVPWPPESSLIDFVV
TCQGSIPTEVCTIISDPTCEITQNTVCSVDVDEMCLLTVRRTFNNGSGTYCVNLTLDGDDTSLALTSTLI
SVPDRDPASPLRMANEFDYKDDDDKLEHHHHHH

< 254 - hgpNMBd23_D252A ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTGATGATGTGCTGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGCG

[0584]

TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
AAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGCGGTCTGACCAGTGACTCACCAGCCCTCGTGGGCTCA
AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATCCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACCTGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTGACGGGGAAAATGGCACC GGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
TTTCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTCATCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTC
CAGAAATTGGGACGATGTTTCAGTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCTCAACTC
ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGACAAGTGAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTGTGACTATGTTCCAGAAGACGATCGAAATTCATCCGCCGAA
ACCTTCTCAAAGATCTCCCCATTATGTTTGATGCTGATTGATGATCCTAGCCACTTCTCAATTAT
TCTACCATTAACACAAGTGGAGCTTCGGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
AATCACACGTATGTCTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
TGTCGCCACC GCCACCACCAGACCTTCAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAATCT
TATGATTCAAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCCTGATGAAAAC
TGCCAGATTAACAGATATGGCCACTTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGGAATCTTAGAGGTTAAC
ATCATCCAGATGACAGACGCTCCTGATGCCGGTGCCATGGCCTGAAAGCTCCCTAATAGACTTTGTCTG
ACCTGCCAAGGGAGCATTCCCACGGAGGTCTGTACCATCATTCTGACCCACCTGCGAGATCACCAG
AACACAGTCTGCAGCCCTGTGGATGTGGATGAGATGTGCTGCTGACTGTGAGACGAACCTTCAATGGG
TCTGGGACGTACTGTGTAACCTCACCTGGGGGATGACACAAGCCTGGCTCTCACGAGCACCCTGATT
TCTGTTCTGACAGAGACCAGCTCGCCTTTAAGGATGGCAAACGAATTCGATTATAAGGATGACGAT
GACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCCTAA

< 255 - hgpNMBd24_E253A ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDVLDGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGMRW
KNSWKGGRVQAVLTS DSPALVGSNITFAVNLI FPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
SESDGENG TGQSHHNVPDGKPFPHHPGWRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRC SVRVSVNTANVTLGPQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVVVVDQIPVFVTMFQKNDRNSSDATFLKDLPIIMFDVLIHDP SHFLNY
STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVVLNGTFSNLTVKAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATTLS
YDSNTPG PAGDNPLELSRIPDENCQINRYGHFQATITIVEGILEVNIQMTDVLMPVPWPPESSLIDFVV

[0585]

TCQGSIPTEVCTIISDPTCEITQNTVCSPVDVDEMCLLTVRRTFNHSGTYCVNLTLGDDTSLALTSTLI
SVPDRDPASPLRMANEFDYKDDDDKLEHHHHH

< 256 - hgpNMBd24_E253A ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCCCTGGGATTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTCATGATGTGCTGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC
TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
AAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGGCGGTCTGACCAGTGACTCACCAGCCCTCGTGGGCTCA
AATAAACATTTGCGGTGAACCTGATATCCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACCTGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTGACGGGAAAATGGCACCAGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGAAACCT
TTTCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTCATCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTT
CAGAAATGGGACGATGTTTCAGTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCCTCAACTC
ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTGAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAACGATCGAAATTCATCCGACGCA
ACCTTCTCAAAGATCTCCCCATTATGTTTGTGCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCTCAATTAT
TCTACCATTAACATAAGTGGAGCTTCGGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
TGTCCGCCACCGCCACCACCACCCAGACCTTCAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAAATCT
TATGATTCAAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCCTGATGAAAAC
TGCCAGATTAACAGATATGGCCACTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGAATCTTAGAGGTTAAC
ATCATCCAGATGACAGACGCTCTGATGCCGGTGCCATGGCCTGAAAGCTCCCTAATAGACTTTGTCGTG
ACCTGCCAAGGGAGCATTCCCACGGAGGTCTGTACCATCATTTCTGACCCACCTGCGAGATCACCAG
AACACAGTCTGCAGCCCTGTGGATGTGGATGAGATGTGTCTGCTGACTGTGAGACGAACCTTCAATGGG
TCTGGGACGTAAGTGTGAACCTCACCTGGGGATGACACAAGCCTGGCTCTCAGGACCCCTGATT
TCTGTTCTGACAGAGACCCAGCCTCGCCTTTAAGGATGGCAAACGAATTCGATTATAAGGATGACGAT
GACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCCTAA

< 257 - hgpNMBd25_D264A ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHVDLGNRPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWVKRGMRW

[0586]

KNSWKGRVQAVLTS DSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
SESDSGENGTQSHHNVFPD GKPFPHHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRC SVRVSVNTANVTLGPQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVDQIPVFTMFQKNDRNSSDETF LKDLPI MFAVLIHDP SHFLNY
STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFS LNLTVKAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATT LKS
YDSNTPGPAGDNPLELSRIPDENCQINRYGHFQATITIVEGILEVNI IQMTDVLMPVPWPESLIDFVV
TCQGSIPTEVCTIISDPTCEITQNTVCSPVDVDEMCLLTVRRTFNGSGTYCVNLTLGDDTSLALTSTLI
SVPDRDPASPLRMANEFDYKDDDDKLEHHHHHH

< 258 - hgpNMBd25_D264A ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTCATGATGTCTGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC
TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
AAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGACGGCGGTCTGACCAGTGACTCACCAGCCCTCGTGGGCTCA
AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAAGTGCAGAATGAGGCTGGTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAAGTGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTGACGGGGAAAATGGCACCGGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
TTTCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTCATCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTT
CAGAAATTGGGACGATGTTCAAGTGAAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCCTCAACTC
ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGCATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTAAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGACTATGTTCCAGAAGAAGATCGAAATTCATCCGACGAA
ACCTTCTCAAAGATCTCCCCATTATGTTTGCTGCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCCCTCAATTAT
TCTACCATTAACACAAGTGGAGCTTCGGGGATAATACTGGCCTGTTGTTCCACCAATCATACTGTG
AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
TGTCGCCACCACCACCACCAGACCTTCAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAAATCT
TATGATTAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCCTGATGAAAAC
TGCCAGATTAACAGATATGGCCACTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGGAATCTTAGAGGTTAAC
ATCATCCAGATGACAGACGTCCTGATGCCGGTGCCATGGCCTGAAAGCTCCCTAATAGACTTTGTCTG
ACCTGCCAAGGGAGCATTCCACGGAGGTCTGTACCATCATTTCTGACCCACCTGCAGATCACCAG
AACACAGTCTGCAGCCCTGTGGATGTGGATGAGATGTGTCTGCTGACTGTGAGACGAACCTTCAATGGG

[0587]

TCTGGGACGTACTGTGTGAACCTCACCCCTGGGGATGACACAAGCCTGGCTCTCACGAGCACCTGATT
TCTGTTCTGACAGAGACCCAGCCTCGCCTTTAAGGATGGCAAACGAATTCGATTATAAGGATGACGAT
GACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCCTAA

< 259 - hgpNMBd26_H272A ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDVLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGMRW
KNSWKGGRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
SESDGENGTGQSHHNVPDGPFPHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCVRSVNTANVTLPQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVDQIPVFVTFQKNDRNSSDEFLKDLPIIMFDVLIHDPVSAFLNY
STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFLNLTVAAAAPGCPPPPPPPRPSKPTPSLATLKS
YDSNTPGAGDNPLELSRIPDENCINRYGHFQATITIVEGILEVNIQMTDVLMPVPWPESSLIDFVV
TCQGSIPTEVCTIISDPTCEITQNTVCSPVDVDEMCLLTVRRFTNGSGTYCVNLTLDGDTSLALSTLI
SVPDRDPASPLRMANEFDYKDDDKLEHHHHHH

< 260 - hgpNMBd26_H272A ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTCATGATGTGCTGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC
TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
AAAACTCCTGGAAGGAGGCCGTGTCAGCGGTCCTGACCAGTACTCACCAGCCCTCGTGGGCTCA
AATAAATATTTGCGGTGAACCTGATATCCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACCTGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTGACGGGAAAATGGCACCAGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
TTTCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTTTCATCTACGTCTTCCACACTTGGTCAGTATTTT
CAGAAAATGGGACGATGTTCAAGTGAAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGCCTCAACTC
ATGGAAGTACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTGAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAAGATCGAAATTCATCCGACGAA
ACCTTCTCAAAGATCTCCCATTATGTTTGTGCTCCTGATTCATGATCCTAGCGCCTTCTCAATTAT
TCTACCATTAACATAAGTGGAGCTTCGGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
TGTCGCCACCAGCCACCACCAGCCTTCAAACCCACCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAAATCT

[0588]

TATGATTCAAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCCTGATGAAAAC
 TGCCAGATTAACAGATATGGCCACTTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGGAATCTTAGAGGTTAAC
 ATCATCCAGATGACAGACGTCCTGATGCCGGTGCCATGGCCTGAAAGCTCCCTAATAGACTTTGTCGTG
 ACCTGCCAAGGGAGCATTCCACGGAGGTCTGTACCATCATTTCTGACCCACCTGCGAGATACCCAG
 AACACAGTCTGCAGCCCTGTGGATGTGGATGAGATGTGTCTGCTGACTGTGAGACGAACCTTCAATGGG
 TCTGGGACGTACTGTGTGAACCTCACCTGGGGATGACACAAGCCTGGCTCTCACGAGACCCTGATT
 TCTGTTCTGACAGAGACCCAGCCTCGCCTTTAAGGATGGCAAACGAATTCGATTATAAGGATGACGAT
 GACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCCTAA

< 261 - hgpNMBd28_H297A ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDVLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGMRW
 KNSWKGGRVQAVLTS DSPALVGSNITFAVNLI FPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
 SEDSDGENGTGQSHHNVFPDGKPFPHHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRC SVRVSVNTANVTLGPQL
 MEVTYRRRHGRAYVPIAQVKDVYVVTQIPVFTMFQKNDRNSSDEFLKDLPIIMFDVLIHDP SHFLNY
 STINYKWSFGDNTGLFVSTNATVNHTYVLNGTFSLNLTVKAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATTLS
 YDSNTPGPAGDNPELSRIPDENCQINRYGHFQATITIVEGILEVNI IQMTDVLMPVPWPESLIDFVV
 TCQGSIPTEVCTIISDPTCEITQNTVCSVPVDVDEMCLLTVRRTFNNGSGTYCVNLTLGDDTSLALTSTLI
 SVPDRDPASPLRMANEFDYKDDDDKLEHHHHH

< 262 - hgpNMBd28_H297A ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
 CGATTTTCATGATGTGCTGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC
 TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
 AAAAATCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGGCGGTCTGACCAGTGACTCACCAGCCCTCGTGGGCTCA
 AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGTGCCAATGGCAACATAGTC
 TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACCTGGACAGCATGG
 TCAGAGGACAGTGACGGGAAAATGGCACCAGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
 TTTCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTCATCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTT
 CAGAAATTGGGACGATGTTCAAGTGAAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCTCAACTC
 ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGACAAGTAAAAGATGTGTAC

[0589]

GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAACGATCGAAATTCATCCGACGAA
 ACCTTCCTCAAAGATCTCCCCATTATGTTTGTGCTGATTATGATCCTAGCCACTTCCTCAATTAT
 TCTACCATTAACACAAGTGGAGCTTCGGGGATAAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATGCTACTGTG
 AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
 TGTCGGCCACCGCCACCACCACCAGACCTTCAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAAATCT
 TATGATTCAAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCCTGATGAAAAC
 TGCCAGATTAACAGATATGGCCACTTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGGAATCTTAGAGGTTAAC
 ATCATCCAGATGACAGACGCTGATGCCGGTGCCATGGCCTGAAAGCTCCCTAATAGACTTTGTCGTG
 ACCTGCCAAGGGAGCATTCCACGGAGGTGTGTACCATCATTTCTGACCCACCTGCGAGATACCCAG
 AACACAGTCTGCAGCCCTGTGGATGTGGATGAGATGTGTCTGCTGACTGTGAGACGAACCTTCAATGGG
 TCTGGGACGTAAGTGTGAACCTCACCTGGGGATGACACAAGCCTGGCTCTCAGGACCCCTGATT
 TCTGTTCTGACAGAGACCCAGCCTCGCCTTAAGGATGGCAAACGAATTCGATTATAAGGATGACGAT
 GACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCCTAA

< 263 - hgpNMBd30_H376A ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDVLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGMRW
 KNSWKGGRVQAVLTS DSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
 SEDSDGENTGQSHHNVPDQKPFPHHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCVRSVNTANVTLGPQL
 MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVVVVDQIPVFVTMFQKNDNRSSDEFLKDLPIIMFDVLIHDP SHFLNY
 STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSLNLTVAAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATTLS
 YDSNTPGPAGDNPLELSRIPDENCQINRYGAFQATITIVEGILEVNIQMTDVLMPVPWPESLIDFVV
 TCQGSIPTEVCTIISDPTCEITQNTVCSPVDVDEMCLLTVRRTFNGSGTYCVNLTLGDDTSLALTSTLI
 SVPDRDPASPLRMANEFDYKDDDDKLEHHHHH

< 264 - hgpNMBd30_H376A ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
 CGATTTTATGATGTGCTGGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC
 TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTTACCCAGTGTGGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
 AAAAATCCTGGAAGGGAGCCGTGTGCAGCGGTCTGACCAGTACTACCAGCCCTCGTGGGCTCA
 AATAAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC

[0590]

TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACCTGGACAGCATGG
 TCAGAGGACAGTGACGGGAAAATGGCACCGGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
 TTTCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTCATCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTT
 CAGAAATTGGGACGATGTTCACTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCCTCAACTC
 ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAAGTAAAGATGTGTAC
 GTGGTAACAGATCAGATTCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAACGATCGAAATTCATCCGACGAA
 ACCTTCTCAAAGATCTCCCCATTATGTTTGTGCTGATTGATGATCCTAGCCACTTCTCAATTAT
 TCTACCATTAACATAAGTGGAGCTTCGGGGATAAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
 AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
 TGCCGCCACCACCACCACCAGACCTTCAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAATCT
 TATGATTCAAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCTGATGAAAAC
 TGCCAGATTAACAGATATGGCGCTTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGGAATCTTAGAGGTTAAC
 ATCATCCAGATGACAGACGCTCTGATGCCGGTGCCATGGCCTGAAAGCTCCCTAATAGACTTTGTCGTG
 ACCTGCCAAGGGAGCATTCCACGGAGTCTGTACCATCATTTCTGACCCACCTGCGAGATCACCAG
 AACACAGTCTGCAGCCCTGTGGATGTGGATGAGATGTGTCTGCTGACTGTGAGACGAACCTTCAATGGG
 TCTGGGACGTAAGTGTGAACCTCACCTGGGGATGACACAAGCCTGGCTCTCACGAGCACCCTGATT
 TCTGTTCTGACAGAGACCAGCCTCGCCTTTAAGGATGGCAAACGAATTCGATTATAAGGATGACGAT
 GACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCCTAA

< 265 - hgpNMBd31_D247A_R248A ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGMRW
 KNSWKGGRVQAVLTS DSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
 SEDSDGENGTTGQSHHNVFPDGKPFPHHPGWRWNFIYVFHTLGQYFQKLRCSVRVSVNTANVTLPQL
 MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVDQIPVFVTFQKNAANSSDETFKDLPIIMFDVLIHDP SHFLNY
 STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSLNLTVKAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATTLS
 YDSNTPGPAGDNPLELSRIPDENCQINRYGHFQATITIVGILEVNIQMTDVLMPVPWPPESSLIDFVV
 TCQGSIPTEVCTIISDPTCEITQNTVCSPVDVDEMCLLTVRRTFNNGSGTYCVNLTLGDDTSLALTSTLI
 SVPDRDPASPLRMANEFDYKDDDDKLEHHHHHH

< 266 - hgpNMBd31_D247A_R248A ; DNA ; Artificial Sequence >

[0591]

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
 CGATTTTCATGATGTGCTGGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC
 TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
 AAAAATCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGGCGGTCCTGACCAGTACTACCAGCCCTCGTGGGCTCA
 AATAAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
 TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTAACTGGACAGCATGG
 TCAGAGGACAGTACGGGGAAAATGGCACCGGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
 TTTCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTTTCATCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTT
 CAGAAATTGGGACGATGTTCAAGTGTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCTCAACT
 ATGGAAGTACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCATCGCACAAGTAAAGATGTGTAC
 GTGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAAGCTGCAAATTCATCCGACGAA
 ACCTTCTCAAAGATCTCCCAATTATGTTTGTGTCCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCCCTCAATTAT
 TCTACCATTAACATAAGTGGAGCTTCGGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
 AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
 TGCCGCCACCGCCACCACCACCAGACCTTCAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAAATCT
 TATGATTCAAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCCTGATGAAAAC
 TGCCAGATTAACAGATATGGCCACTTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGAATCTTAGAGTTAAC
 ATCATCCAGATGACAGACGCTCTGATGCCGGTCCATGGCCTGAAAGCTCCCTAATAGACTTTGTCGTG
 ACCTGCCAAGGGAGCATTCCACGGAGGTCTGTACCATCATTTCTGACCCACCTGCGAGATCACCAG
 AACACAGTCTGCAGCCCTGTGGATGTGGATGAGATGTGCTGCTGACTGTGAGACGAACCTTCAATGGG
 TCTGGGACGTACTGTGTGAACCTCACCCCTGGGGATGACACAAGCCTGGCTCTCACGAGCACCCCTGATT
 TCTGTTCTGACAGAGACCCAGCCTCGCCTTAAGGATGGCAAACGAATTCGATTATAAGGATGACGAT
 GACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCCTAA

< 267 - hgpNMBd34_D287A ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHVDLGNRPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGD MRW
 KNSWKGRVQAVLTS DSPALVGSNITFAVNLI FPRCQKEDANGNI VYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
 SEDSDGENGTGQSHHNVPDGKPFPHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCSVRVSVNTANVTLGPQL
 MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVDQIPVFVTFQKNDRNSSDETFLKDLPI MFVLIHDP SHFLNY

[0592]

STINYKWSFGANTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSLNLTVKAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATTLLKS
YDSNTPGPAGDNPLELSRIPDENCQINRYGHFQATITIVEGILEVNIQMTDVLMPVPWPPESSLIDFVV
TCQGSIPTEVCTIISDPTCEITQNTVCSVPDVDEMCLLTVRRTFNGSGTYCVNLTLGDDTSLALTSTLI
SVPDRDPASPLRMANEFDYKDDDDKLEHHHHHH

< 268 - hgpNMBd34_D287A ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTCATGATGTGCTGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC
TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
AAAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGACGGCGGTCTGACCAGTACTCACCAGCCCTCGTGGGCTCA
AATAAATACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACCTGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTGACGGGAAAATGGCACCCGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
TTTCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTTATCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTTC
CAGAAAATGGGACGATGTTCACTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCTCAACTC
ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAAGTAAAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATCAGATTCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAAGATCGAAATTCATCCGACGAA
ACCTTCTCAAAGATCTCCCATATGTTTGTGCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCTCAATTAT
TCTACCATTAACATAAGTGGAGCTTCCGGGCTAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTACGCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
TGTCCGCCACCGCCACCACCAGACCTTCAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAAATCT
TATGATTCAAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCCTGATGAAAAC
TGCCAGATTAACAGATATGGCCACTTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGGAATCTTAGAGGTTAAC
ATCATCCAGATGACAGACGTCTGATGCCGGTGCCATGGCCTGAAAGCTCCCTAATAGACTTTGTCTGTG
ACCTGCCAAGGGAGCATTCCACGGAGGTCTGTACCATCATTTCTGACCCACCTGCGAGATCACCAG
AACACAGTCTGCAGCCCTGTGGATGTGGATGAGATGTGTCTGCTGACTGTGAGACGAACCTTCAATGGG
TCTGGGACGTAATGTGTAACCTCACCTGGGGATGACACAAGCCTGGCTCTCACGAGCACCCTGATT
TCTGTTCTGACAGAGACCCAGCCTCGCCTTTAAGGATGGCAAACGAATTCGATTATAAGGATGACGAT
GACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCCTAA

[0593]

< 269 - hgpNMBd35_H301A ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDVLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGMRW
 KNSWKGGRVQAVLTS DSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
 SEDSDGENGTGQSHHNVPDGGKPFPHHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRC SVRVS VNTANVTLGPQL
 MEVTVYRRHGRAYPIAQVKD VYVVDQIPVFVTMFQKNDRNSSDETF LKDLPI MFDVLIHDP SHFLNY
 STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNATYV LNGTFS LNLTVKAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATT LKS
 YDSNTPGPAGDNPLELSRIPDENCQINRYGHFQATITIVEGILEVNI IQMTDVLMPVPWPESLIDFVV
 TCQGSIPTEVCTIISDPTCEITQNTVCSPVDVDEMCLLTVRRTFNGSGTYCVNLTLGDDTSLALTSTLI
 SVPDRDPASPLRMANEFDYKDDDDKLEHHHHHH

< 270 - hgpNMBd35_H301A ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
 CGATTT CATGATGTCTGGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAAATCAATTAATGGC
 TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGAGACATGAGGTGG
 AAAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGCGGCTCCTGACCAGTGACTACCAGCCCTCGTGGGCTCA
 AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATCCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
 TATGAGAAGAAGCTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGATGTTTACAAGTGGACAGCATGG
 TCAGAGGACAGTGACGGGAAAATGGCACC GGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
 TTTCTCACCACCCGGATGGAGAAGATGGAATTCATCTACGTCTCCACACACTGGTCAGTATTT
 CAGAAATTGGGACGATGTT CAGTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCCTCAACTC
 ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTAAAAGATGTGTAC
 GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAACGATCGAAATTCATCCGACGAA
 ACCTTCTCAAAGATCTCCCCATTATGTTTGATGCCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCTCAATTAT
 TCTACCATTAACACAAGTGGAGCTTCGGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
 AATGCCACGTATGTCTCAATGGAACCTTCAGCCTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
 TGTCGGCCACCGCCACCACCAGACCTTCAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAAATCT
 TATGATTCAAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCTGATGAAAAC
 TGCCAGATTAACAGATATGGCCACTTTCAGCCACCATCACAATTGTAGAGGGAATCTTAGAGGTTAAC
 ATCATCCAGATGACAGAGCTCCTGATGCCGGTGCCATGGCCTGAAAGCTCCCTAATAGACTTTGTCGTG

[0594]

ACCTGCCAAGGGAGCATTCCCACGGAGGTCTGTACCATCATTCTGACCCACCTGCGAGATCACCCAG
AACACAGTCTGCAGCCCTGTGGATGTGGATGAGATGTGTCTGCTGACTGTGAGACGAACCTTCAATGGG
TCTGGGACGTACTGTGTGAACCTCACCTGGGGATGACACAAGCCTGGCTCTCACGAGCACCTGATT
TCTGTTCTGACAGAGACCCAGCCTCGCCTTAAAGGATGGCAAACGAATTCGATTATAAGGATGACGAT
GACAAGCTCGAGCATCACCCATCACCCTAA

< 271 - hgpNMBd36_R331A_K334A ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHVDLGNRPSSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGMRW
KNSWKGGRRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
SESDGENGTTGQSHHNVFPDGPFPHPHGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCSVRVSVNTANVTLGPQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVDQIPVFTVMFQKNDRNSSDEFLKDLPIIMFDVLIHDP SHFLNY
STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSNLTVKAAAPGPCPPPPPPAPSAPTPSLATTLKS
YDSNTPGPAQDNPLELSRIPDENCQINRYGHFQATITIVGILEVNI IQMTDVLMPVPWPESLIDFVV
TCQGSIPTEVCTIISDPTCEITQNTVCSVPVDDEMCLLTVRRTFNGSGTYCVNLTLDGDTSLALTSTLI
SVPDRDPASPLRMANEFDYKDDDDKLEHHHHH

< 272 - hgpNMBd36_R331A_K334A ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTATGATGTGCTGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC
TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
AAAAACTCCTGGAAGGGAGCGCGTGTGACGGCGGTCTGACCAGTGACTCACCCAGCCTCGTGGGCTCA
AATAAATATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACCTGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTGACGGGAAAAATGGCACCGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
TTTCTCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTTATCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTT
CAGAAATTTGGGACGATGTTTCACTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCTCAACTC
ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGCATATGTTCCCATCGACAAGTGAAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAAGATCGAAATTCATCCGACGAA
ACCTTCTCAAAGATCTCCCATATGTTTGTGCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCTCAATTAT
TCTACCATTAACATAAGTGGAGCTTCGGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG

[0595]

AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
 TGTCGGCCACCAGCCACCACCACCCGCACCTTCAGCACCACCCCTTCTTTAGCACTACTCTAAAATCT
 TATGATTCAAACACCCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCCTGATGAAAAC
 TGCCAGATTAACAGATATGGCCACTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGGAATCTTAGAGGTTAAC
 ATCATCCAGATGACAGACGTCCTGATGCCGGTGCCATGGCCTGAAAGCTCCCTAATAGACTTTGTCGTG
 ACCTGCCAAGGGAGCATTCCACGGAGGTCTGTACCATCATTTCTGACCCACCTGCGAGATCACCAG
 AACACAGTCTGCAGCCCTGTGGATGTGGATGAGATGTGTCTGCTGACTGTGAGACGAACCTTCAATGGG
 TCTGGGACGTACTGTGTGAACCTCACCTGGGGGATGACACAAGCCTGGCTCTCAGGACCCCTGATT
 TCTGTTCTGACAGAGACCCAGCCTCGCCTTAAGGATGGCAAACGAATTCGATTATAAGGATGACGAT
 GACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCCTAA

< 273 - hgpNMBd37_K344A_D347A ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDVLDNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGMRW
 KNSWKGGRRVQAVLTS DSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
 SEDSDGENGTQSHHNVPDGPFPHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCVRSVNTANVTLGPQL
 MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVVYVTDQIPVFVTFQKNDNRSSDETFCLKDLPIMFDVLIHDP SHFLNY
 STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVNLNGTFSNLNLTVAAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATTLAS
 YASNTPGPGADNPLELSRIPDENCQINRYGHFQATITIVEGILEVNI IQMTDVLMPVPWPESLIDFVV
 TCQGSIPTEVCTIISDPTCEITQNTVCSVDVDEMCLLTVRRTFNGSGTYCVNLTLDGDTSLALTSTLI
 SVPDRDPASPLRMANEFDYKDDDDKLEHHHHH

< 274 - hgpNMBd37_K344A_D347A ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
 CGATTTGATGATGTGCTGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC
 TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
 AAAAACTCCTGGAAGGGAGCCGTGTGCAGCGGTCTGACCAGTACTCACCAGCCCTCGTGGGCTCA
 AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATCCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
 TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACCTGGACAGCATGG
 TCAGAGGACAGTGACGGGAAAATGGACCCGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
 TTTCTCACCCCCGGATGGAGAAGATGGAATTTGATCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTC

[0596]

CAGAAATTGGGACGATGTTTCAGTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCCTCAACTC
ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGACAAGTAAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATCAGATTCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAACGATCGAAATTCATCCGACGAA
ACCTTCCTCAAAGATCTCCCATATGTTTGTGCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCCTCAATTAT
TCTACCATTAACACAAGTGGAGCTTCGGGGATAAACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
TGTCGGCCACCGCCACCACCAGACCTTCAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAGCATCT
TATGCTTCAAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCTGATGAAAAC
TGCCAGATTAACAGATATGGCCACTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGGAATCTTAGAGGTTAAC
ATATCCAGATGACAGACGCTCTGATGCCGGTGCCATGGCCTGAAAGCTCCCTAATAGACTTTGTCGTG
ACCTGCCAAGGGAGCATTCCACGGAGTCTGTACCATCATTTCTGACCCACCTGCGAGATCACCCAG
AACACAGTCTGCAGCCCTGTGGATGTGGATGAGATGTGCTGCTGACTGTGAGACGAACCTTCAATGGG
TCTGGGACGTAAGTGTGAACCTCACCTGGGGATGACACAAGCCTGGCTCTCACGAGCACCTGATT
TCTGTTCTGACAGAGACCAGCCTCGCCTTAAGGATGGCAAACGAATTCGATTATAAGGATGACGAT
GACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCCTAA

< 275 - hgpNMBd38_D356A ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHVDLGNRPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGMRW
KNSWKGRVQAVLTS DSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNI VYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
SESDGENGTTGQSHHNVFPDGKPFPHHPGWRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCVRSVNTANVTLPQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVDQIPVFVTMFQKNDNRNSDETFKDLPIIMFDVLIHDP SHFLNY
STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSNLTVKAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATTLS
YDSNTPGPAGANPLELSRIPDENCQINRYGHFQATITIVEGILEVNI IQMTDVLMPVPWPPESSLIDFVV
TCQGSIPTEVCTIISDPTCEITQNTVCSPVDVDEMCLLTVRRTFNNGSGTYCVNLTLGDDTSLALTSTLI
SVPDRDPASPLRMANEFDYKDDDDKLEHHHHHH

< 276 - hgpNMBd38_D356A ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTCATGATGTGCTGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC
TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACCTACCCAGTGTGAAGCGGGAGACATGAGGTGG

[0597]

AAAACTCTGGAAGGGAGGCCGTGTCAGGCGGTCTGACCACTGACTCACCAGCCCTCGTGGGCTCA
 AATAAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
 TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACCTGGACAGCATGG
 TCAGAGGACAGTGACGGGGAAAAATGGCACCGGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
 TTTCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTCATCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTT
 CAGAAATGGGACGATGTTCACTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCTCAACTC
 ATGGAAGTACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTAAAAGATGTGTAC
 GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAAGATCGAAATTCATCCGACGAA
 ACCTTCCTCAAAGATCTCCCATATGTTTGTGCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCTCAATTAT
 TCTACCATTAACATAAGTGGAGCTTCGGGGATAAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
 AATCACACGATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
 TGTCCGCCACCGCCACCACCACCAGACCTTCAAACCCACCCCTTCTTAGCAACTACTCTAAAATCT
 TATGATTCAAACACCCAGGACCTGCTGGTGCCAAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCCTGATGAAAAC
 TGCCAGATTAACAGATATGGCCACTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGGAATCTTAGAGGTTAAC
 ATCATCCAGATGACAGACGCTCTGATGCCGGTGCCATGGCCTGAAAGCTCCCTAATAGACTTTGTCGTG
 ACCTGCCAAGGGAGCATTCCACCGAGGCTGTACCATCATTTCTGACCCACCTGCGAGATCACCAG
 AACACAGTCTGCAGCCCTGTGGATGTGGATGAGATGTGTCTGCTGACTGTGAGACGAACCTTCAATGGG
 TCTGGGACGACTGTGTGAACCTCACCTGGGGATGACACAAGCCTGGCTCTCACGAGCACCCTGATT
 TCTGTTCTGACAGAGACCAGCCTCGCCTTTAAGGATGGCAAACGAATTCGATTATAAGGATGACGAT
 GACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCCTAA

< 277 - hgpNMBd39_E360A ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDLVGNERPSSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGMRW
 KNSWKGGRVQAVLTS DSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
 SEDSDGENGTGQSHHNVFPDGPFPHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLRCSVRVSVNTANVTLGPQL
 MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVVVTDQIPVFVTFQKNDNRNSDETFLKDLPIIMFDVLIHDP SHFLNY
 STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSLNLTKAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATTLS
 YDSNTPGPAGDNPLALSRI PDENCQINRYGHFQATITIVEGILEVNIQMTDVLMPVWPPESSLIDFVV
 TCQGSIPTEVCTIISDPTCEITQNTVCSVPVDVDEMCLLTVRRTFN GSGTYCVNLTLGDDTSLALTSTLI

[0598]

SVPDRDPASPLRMANEFDYKDDDDKLEHHHHH

< 278 - hgpNMBd39_E360A ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
 CGATTTTCATGATGTGCTGGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC
 TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
 AAAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGCAGCGGTCTGACCAGTGACTCACCAGCCCTCGTGGGCTCA
 AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATCCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
 TATGAGAAGAAGTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAAGTGGACAGCATGG
 TCAGAGGACAGTGACGGGAAAATGGCACCAGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
 TTTCTCACCACCCCGGATGGAGAAGTGAATTTTCATCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTTTC
 CAGAAATTGGGACGATGTTTCAAGTGTGAGGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCCTCAACTC
 ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTGAAGATGTGTAC
 GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTGTGACTATGTTCCAGAAGAACGATCGAAATTCATCCGACGAA
 ACCTTCTCAAGATCTCCCCATTATGTTTGTGCTGATTGATGATCCTAGCCACTTCTCAATTAT
 TCTACCATTAACACAAGTGGAGCTTCGGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
 AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
 TGTCCGCCACCCACCACCACCAGACCTTCAAACCCACCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAAATCT
 TATGATTCAAACACCCAGGACCTGTGGTGACAACCCCTGGCGTGAGTAGGATTCTGATGAAAAC
 TGCCAGATTAACAGATATGGCCACTTTCAAGCCACCATCACAAATTGTAGAGGGAATCTTAGAGGTTAAC
 ATCATCCAGATGACAGACGCTCCTGATGCCGGTGCCATGGCCTGAAAGCTCCCTAATAGACTTTGTGCTG
 ACCTGCCAAGGGAGCATTCCCACGGAGGTCTGTACCATCATTCTGACCCACCTGCGAGATCACCAG
 AACACAGTCTGCAGCCCTGTGGATGTGGATGAGATGTGTCTGCTGACTGTGAGACGAACCTTCAATGGG
 TCTGGGACGTAAGTGTGAACCTCACCTGGGGGATGACACAAGCCTGGCTCTCAGGACACCCTGATT
 TCTGTTCTGACAGAGACCAGCCTCGCCTTAAGGATGGCAAACGAATTCGATTATAAGGATGACGAT
 GACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCCTAA

< 279 - hgpNMBd40_E367A ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDLGNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGMRW
 KNSWKGGRRVQAVLTS DSPALVGSNITFAVNLIFPRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW

[0599]

SESDSGENGTGQSHHNVPDGGKPFPHHPGWRRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCSSRVSVNTANVTLGPQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVDQIPVFTMFQKNDNRSSDETLKDLPIIMFDVLIHDP SHFLNY
STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFSLNLTVAAAAPGPCPPPPPPRPSKPTPSLATTLS
YDSNTPGPAGDNPLELSRIPDANCINRYGHFQATITIVEGILEVNIQMTDVLMPVPWPESLIDFVV
TCQGSIPTEVCTIISDPTCEITQNTVCSVPDVDEMCLLTVRRTFNNGSGTYCVNLTLGDDTSLALTSTLI
SVPDRDPASPLRMANEFDYKDDDDKLEHHHHHH

< 280 - hgpNMBd40_E367A ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTCATGATGTGCTGGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC
TGGTCTTCTGATGAAAATGACTGGAATGAAAACTACCCAGTGGAAGCGGGGAGACATGAGGTGG
AAAACTCCTGGAAGGGAGGCCGTGTGACGGCGTCTGACCAGTGACTCACCAGCCCTCGTGGGCTCA
AATAAACATTTGCGGTGAACCTGATATCCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACCTGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTGACGGGAAAATGGCACCGGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
TTTCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTTATCTACGTCTTCCACACACTTGGTCAGTATTT
CAGAAATGGGACGATGTTCACTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCCCACTC
ATGGAAGTGACTGTCTACAGAAGACATGGACGGGCATATGTTCCCATCGCACAAGTGAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAACGATCGAAATTCATCCGACGAA
ACCTTCTCAAAGATCTCCCCATTATGTTTGTGCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCTCAATTAT
TCTACCATTAACATAAGTGGAGCTTGGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
AATCACACGTATGTGCTCAATGGAACCTTACGCTTAACTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
TGCCGCCACCACCACCACCAGACCTTCAAACCCACCCCTTTTGTAGCAACTACTCTAAAATCT
TATGATTCAAACACCCAGGACCTGCTGGTGAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCCTGATGCAAAC
TGCCAGATTAACAGATATGGCCACTTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGGAATCTTAGAGGTTAAC
ATCATCCAGATGACAGACGTCCTGATGCCGGTCCATGGCCTGAAAGCTCCCTAATAGACTTTGTCGTG
ACCTGCCAAGGGAGCATTCCACGGAGGTCTGTACCATCATTCTGACCCACCTGCGAGATCACCAG
AACACAGTCTGCAGCCCTGTGGATGTGGATGAGATGTGTCTGCTGACTGTGAGACGAACCTTCAATGGG
TCTGGGACGTAATGTGTAACCTCACCTGGGGATGACACAAGCCTGGCTCTCAGGACACCCTGATT

[0600]

TCTGTTCTGACAGAGACCCAGCCTCGCCTTTAAGGATGGCAAACGAATTCGATTATAAGGATGACGAT
GACAAGCTCGAGCATCACCACCATCACCCTAA

< 281 - hgpNMBd41_R373A ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

MECLYYFLGFLLLAARLPLDAAKRFHDLGNERPSSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYPVWKRGMRW
KNSWKGGRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIFFRCQKEDANGNIVYEKNCRNEAGLSADPYVYNWTAW
SESDGENGTGQSHHNVFPDGGKPFPHHPGWRWNFIYVFHTLGQYFQKLGRCVSRVSVNTANVTLGPQL
MEVTVYRRHGRAYVPIAQVKDVYVVDQIPVFVTFQKNDRNSSDETFKDLPIIMFDVLIHDPHFNLN
STINYKWSFGDNTGLFVSTNHTVNHTYVLNGTFLSLNLTVKAAPGPCPPPPPPRPSKPTSLATTLK
YDSNTPGPAGDNPLELSRIPDENCINAYGHFQATITIVGILEVNIQMTDVLMPVPWPESLIDFVV
TCQGSIPTEVCTIISDPTCEITQNTVCSVPVDVEMCLLTVRRTFNGSGTYCVNLTLGDDTSLALTSTLI
SVPDRDPASPLRMANEFDYKDDDKLEHHHHHH

< 282 - hgpNMBd41_R373A ; DNA ; Artificial Sequence >

ATGGAATGTCTCTACTATTTCTGGGATTTCTGCTCCTGGCTGCAAGATTGCCACTTGATGCCGCCAAA
CGATTTTCATGATGTGCTGGCAATGAAAGACCTTCTGCTTACATGAGGGAGCACAATCAATTAATGGC
TGGTCTTCTGATGAAATGACTGGAATGAAAACTCTACCCAGTGTGGAAGCGGGAGACATGAGGTGG
AAAACTCCTGGAAGGGAGCGCTGTGCAGCGGCTCCTGACCAGTACTACCAGCCCTCGTGGGCTCA
AATATAACATTTGCGGTGAACCTGATATTCCTAGATGCCAAAAGGAAGATGCCAATGGCAACATAGTC
TATGAGAAGAACTGCAGAAATGAGGCTGGTTTATCTGCTGATCCGTATGTTTACAACCTGGACAGCATGG
TCAGAGGACAGTGACGGGAAAATGGCACCGGCCAAAGCCATCATAACGTCTTCCCTGATGGGAAACCT
TTTCTCACCACCCCGGATGGAGAAGATGGAATTTTCATCTACGTCTCCACACACTTGGTCAGTATTT
CAGAAATGGGACGATGTTCAAGTGTGAGAGTTTCTGTGAACACAGCCAATGTGACACTTGGGCTCAACT
ATGGAAGTACTGTCTACAGAAGACATGGACGGCATATGTTCCCATCGACAAGTAAAAGATGTGTAC
GTGGTAACAGATCAGATTCCTGTGTTTGTGACTATGTTCCAGAAGAAGATCGAAATTCATCCGACGAA
ACCTTCTCAAAGATCTCCCATATGTTTGTGCTGATTCATGATCCTAGCCACTTCTCAATTAT
TCTACCATTAACATAAGTGGAGCTTCGGGATAATACTGGCCTGTTTGTTCACCAATCATACTGTG
AATCACACGATGTGCTCAATGGAACCTTCAGCCTTAACCTCACTGTGAAAGCTGCAGCACCAGGACCT
TGTCGCCACCGCCACCACCACCCAGACCTTCAAACCCACCCCTTCTTTAGCAACTACTCTAAAATCT
TATGATTCAAACACCCAGGACCTGCTGGTGACAACCCCTGGAGCTGAGTAGGATTCCTGATGAAAAC

[0601]

TGCCAGATTAACGCATATGGCCACTTTCAAGCCACCATCACAATTGTAGAGGAATCTTAGAGGTTAAC
 ATCATCCAGATGACAGACGCTCCTGATGCCGGTGCCATGGCCTGAAAGCTCCCTAATAGACTTTGTCTGTG
 ACCTGCCAAGGGAGCATTCCCACGGAGGTCTGTACCATCATTTCTGACCCACCTGCGAGATCACCCAG
 AACACAGTCTGCAGCCCTGTGGATGTGGATGAGATGTGTCTGCTGACTGTGAGACGAACCTTCAATGGG
 TCTGGGACGTACTGTGTGAACCTCACCTGGGGGATGACACAAGCCTGGCTCTCACGAGCACCTGATT
 TCTGTTCTGACAGAGACCCAGCCTGCCTTTAAGGATGGCAAACGAATTCGATTATAAGGATGACGAT
 GACAAGCTCGAGCATCACCCATCACCACTAA

< 283 - Antibody H0L0 VH ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

QVQLQQPGAEIVRPGASVKLSCKASGYFTDNWVGWVKORPGQGLEWIGRIDPSDFSTNYNQNFKGGKAT
 LTVDTSSSTAYMQLSSLSEDSAVYFCTRSYGYGSPKLGDDYWGQGTTLTVSS

< 284 - Antibody H0L0 VH ; DNA ; Artificial Sequence >

CAGGTCCAGCTGCAGCAGCCTGGGGCCGAAATCGTGAGACCTGGCGCTAGCGTGAAGCTGTCTTGCAAG
 GCCAGCGGCTACACCTTACAGACAAGTGGATGGCTGGGTGAAGCAGAGACCTGGCCAGGGCCTGGAG
 TGGATGGCGCCATCGATCCCTCCGACAGCTTACCAATTACAATCAGAAGCTTTAAGGGCAAGGCCACC
 CTGACAGTGGATACCTCTTCCAGCACAGCTTACATGCAGCTGTCTAGCCTGACAAGCGAGGATTCTGCC
 GTGTATTTTTGTACAAGAAGCGCTATTACGGCAGCCCTAAGCTGGGGCGGCGACTACTGGGGCCAGGGC
 ACCCACTGACAGTGTCTTCC

< 285 - Antibody H0L0 VL ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

QIVLTQSPAIMASLGEIITLCSASSSISYMHWYQKSGTSPKLLIYSTSNLASGVPSRFSGSGSGTF
 YSLTISSVEAEDAADYYCHQWNSYPCTFGGGTKLEIK

< 286 - Antibody H0L0 VL ; DNA ; Artificial Sequence >

CAGATTGTGCTGACTCAGTCACCCGCTATCATGTCCGCTTCTCTGGGCGAGGAGATCACACTGACCTGT
 TCTGCCTCCAGCTCTATCTCTACATGCACTGGTATCAGCAGAAGTCTGGCACCTCTCCAAGCTGCTG
 ATCTACTCCACCTCTAACCTGGCTTCTGGCGTGCCTTCCAGATTCTCTGGCAGCGGCTCTGGCACCTC
 TATTCCCTGACAATCTCCAGCGTGGAGGCTGAGGATGCCGCTGACTACTATTGCCACCAGTGGAAGTCT
 TACCCATGCACATTTGGCGGCGGCACAAAGCTGGAGATCAAG

< 287 - Antibody GPN9-1 CDR-H1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >

GLSLTSIN

[0602]

< 288 - Antibody GPN9-1 CDR-H1 ; DNA ; Artificial Sequence >
 GGCCTTTCCCTGACGAGCATCAAC

< 289 - Antibody GPN9-1 CDR-H2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
 IWSDGDT

< 290 - Antibody GPN9-1 CDR-H2 ; DNA ; Artificial Sequence >
 ATTTGGAGTGATGGGATACT

< 291 - Antibody GPN9-1 CDR-H3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
 ARGIRD

< 292 - Antibody GPN9-1 CDR-H3 ; DNA ; Artificial Sequence >
 GCTAGAGGCATAAGGGAC

< 293 - Antibody GPN9-1 CDR-L1 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
 QSLKYS DGKTY

< 294 - Antibody GPN9-1 CDR-L1 ; DNA ; Artificial Sequence >
 CAGTCCCTGAAAGTATAGCGATGGGAAAACCTAC

< 295 - Antibody GPN9-1 CDR-L2 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
 QVS

< 296 - Antibody GPN9-1 CDR-L2 ; DNA ; Artificial Sequence >
 CAGGTCAGC

< 297 - Antibody GPN9-1 CDR-L3 ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
 CQGSYSPHT

< 298 - Antibody GPN9-1 CDR-L3 ; DNA ; Artificial Sequence >
 TGCAAGGGTCCTATTCACCCCATACC

< 299 - Antibody GPN9-1 VH ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
 QVQLKASGPGLVQPSQTLSTLCTVSGLSLTSININWIRQPPGKGLEWVGVIWSDGDTDFNSAVKSRLSI
 SRDTSKSVFLNMNSLQTEDTAMYFCARGIRDWQGQVMVTVSS

< 300 - Antibody GPN9-1 VH ; DNA ; Artificial Sequence >
 CAGGTCCAGCTGAAAGCCAGTGGTCTGGACTGGTTCAGCCAAGCCAGACCCTCTCACTCACATGCACC
 GTTTCTGGCCTTTCCCTGACGAGCATCAACATCAATTGGATTCCGCAACCACCTGGCAAAGGATTGGAG

[0603]

TGGATGGGCGTGATTTGGAGTGATGGGATACTGACTTCAACTCCGCTGTGAAGTCCGACTGTCCATT
 TCACGCGATACCAGCAAGTCTCAGGTGTTCTGAACATGAATAGCCTGCAGACTGAGGACACTGCCATG
 TACTTCTGTGCTAGAGGCATAAGGGACTGGGGTCAAGGAGTCATGGTTACCGTGCATCT

< 301 - Antibody GPN9-1 VL ; Protein/1 ; Artificial Sequence >
 DIVMTQTPLSLSVAIGQSASISCKSSQSLKYS DGKTYLNWVFQSPGQSPKRLIYQVSKLDSGVPDRFSG
 TGSETDFTLKISRVEAEDLVVYYCCQGSYSPHTFGSGTKLEIK

< 302 - Antibody GPN9-1 VL ; DNA ; Artificial Sequence >
 GACATAGTGATGACCCAGACACCCCTTGAGTCTGAGTGTGCCATTGGCCAAAGTGCCTCTATCTCCTGC
 AAGTCAAGTCAGTCCCTGAAGTATAGCGATGGGAAAACCTACCTGAACTGGGTCTTTCAGAGCCCAGGT
 CAGTCACCCAAAACGGTGATTTACCAGGTGAGCAAACTCGACTCTGGAGTACCAGACCGCTTTCCGGA
 ACAGGTAGCGAGACTGACTTACCCTCAAGATCTTAGGGTGAAGCCGAGGATCTTGGCGTGATTAC
 TGCTGTCAAGGGTCTATTCACCCCATACCTTTGGTTCGGGCACAAAGCTGGAGATCAAG

[0604]

도면

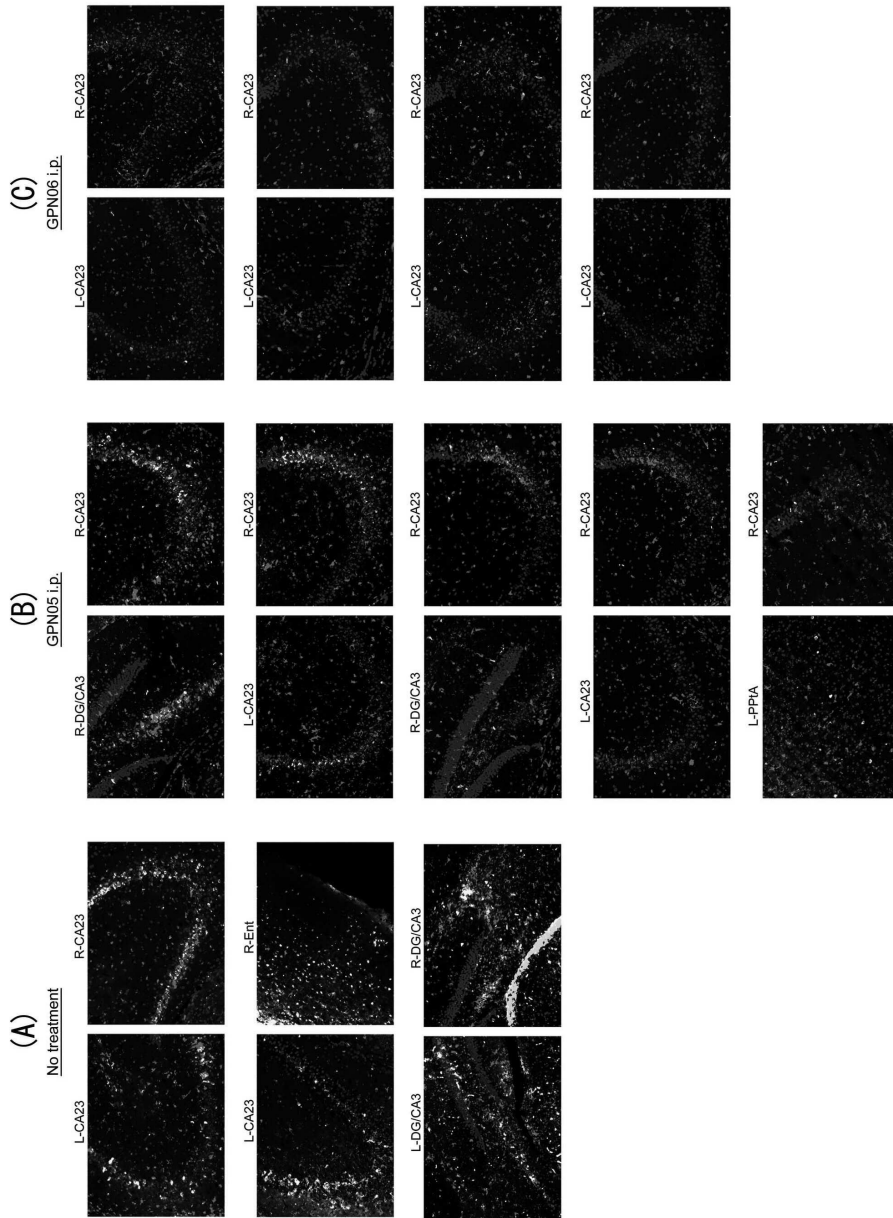
도면1

h_gpNMB_iso_a m_gpNMB	MECLYYFLGFLLLAARLPDAAKRFDVLDNERPSAYMREHNQLNGWSSDENDWNEKLYP MESLGGVLGFLLLAAGLPLOAAKRFVDLGHQYDPMHREHNQLRGWSSDENEWDEHLYP **.*.***** **.*.***** **.*.***** **.*.***** **.*.*****
h_gpNMB_iso_a m_gpNMB	VWKRGMWKNISWKGGRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLIFPRCKEDANGNIYVEKNC VWRRGDGRWKDSWEGGRVQAVLTSDSPALVGSNITFAVNLVFRCKEDANGNIYVEKNC **.*.***** **.*.***** **.*.***** **.*.***** **.*.*****
h_gpNMB_iso_a m_gpNMB	RNEAGLSADPYVYNYMTAWSESDGNGTQSHHWFPDQKPFPHQWRWNFIVYFHTIL RNDLGLTSDLHYNYMTAGADDGDWEDGTSRSHLRFDRRPFRRPHGKKNISEVYFHTIL **.*.***** **.*.***** **.*.***** **.*.***** **.*.*****
h_gpNMB_iso_a m_gpNMB	GGYFQKLRGCSRVSVNTANVTLGPQLMEVTVYRRHGRAYPIAQVKDYYVTDQIPVFI GGYFQKLRGCSRVSVNTANVTLAGPQVMEVTVYRRYGRAYPIQKVKDYYVTDQIPVFI ***** **.*.***** **.*.***** **.*.***** **.*.*****
h_gpNMB_iso_a m_gpNMB	TMFKNDRNSSDETFLKDLPTMFDVLIHDPHFNLNSTINVKISFGDNTGLFVSNHTW TMSKNDRNLSDEIFLRDLPVFDVLIHDPHFNLNSAISYKWFNDNTGLFVSNHTLN **.*.***** **.*.***** **.*.***** **.*.***** **.*.*****
h_gpNMB_iso_a m_gpNMB	HTYVINGTFSLNLTKAAAPGPOP-----PPRRPSKPTSLATLKSYSNTPQPAD HTYVINGTFNLNLTVQTAVPGPOPPTPPPTPPPPSPLPTLSTPSPSLMPTG ***** **.*.***** **.*.***** **.*.***** **.*.*****
h_gpNMB_iso_a m_gpNMB	NPLELSRIPDENCQINRYGHFQATITVEGILEVNIQMTDVLMPWPRESSLIDFVTC KSMELSDISNENCRINRYGYFRATITVEGILEYSIMQIADVMPPTQPANSLMDFVTC **.*.***** **.*.***** **.*.***** **.*.***** **.*.*****
h_gpNMB_iso_a m_gpNMB	QGSIPTEVCTIISDPTCEITQNTVCSVDVDEIMCLLTVRRTFNGSGTYCVNLTLDGDTSL KGAIPMEACTIISDPTCGIAQNRVCSVAVDGLCLL SVRRAFNGSGTYCVNLTLDGDTSL **.*.***** **.*.***** **.*.***** **.*.***** **.*.*****
h_gpNMB_iso_a m_gpNMB	ALSTLISVPRDPASPRLMANSALISVGLAIFVTVISLLVYKHKKEYMPIENSPGNW ALSTLISIPKOPDPSPLRAVNGVLISIGCLAVLYTMTILLYKHKKAYKPIGNCPRTV ***** **.*.***** **.*.***** **.*.***** **.*.*****
h_gpNMB_iso_a m_gpNMB	RSKGLSVFLNRKAVFFPQKQKDLLKQKQEFKQYS KQKGLSVLLSHAKAPFRGQKQKDLLKQKQRTL--- **.*.***** **.*.***** **.*.***** **.*.***** **.*.*****

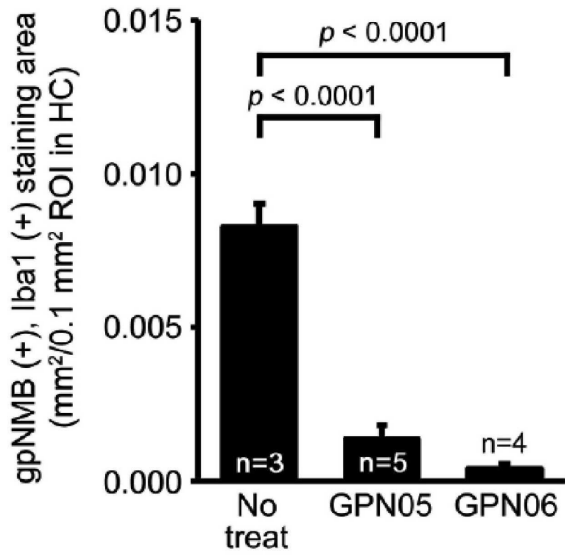
PMEL-CAF 유사 도메인

PKD 도메인

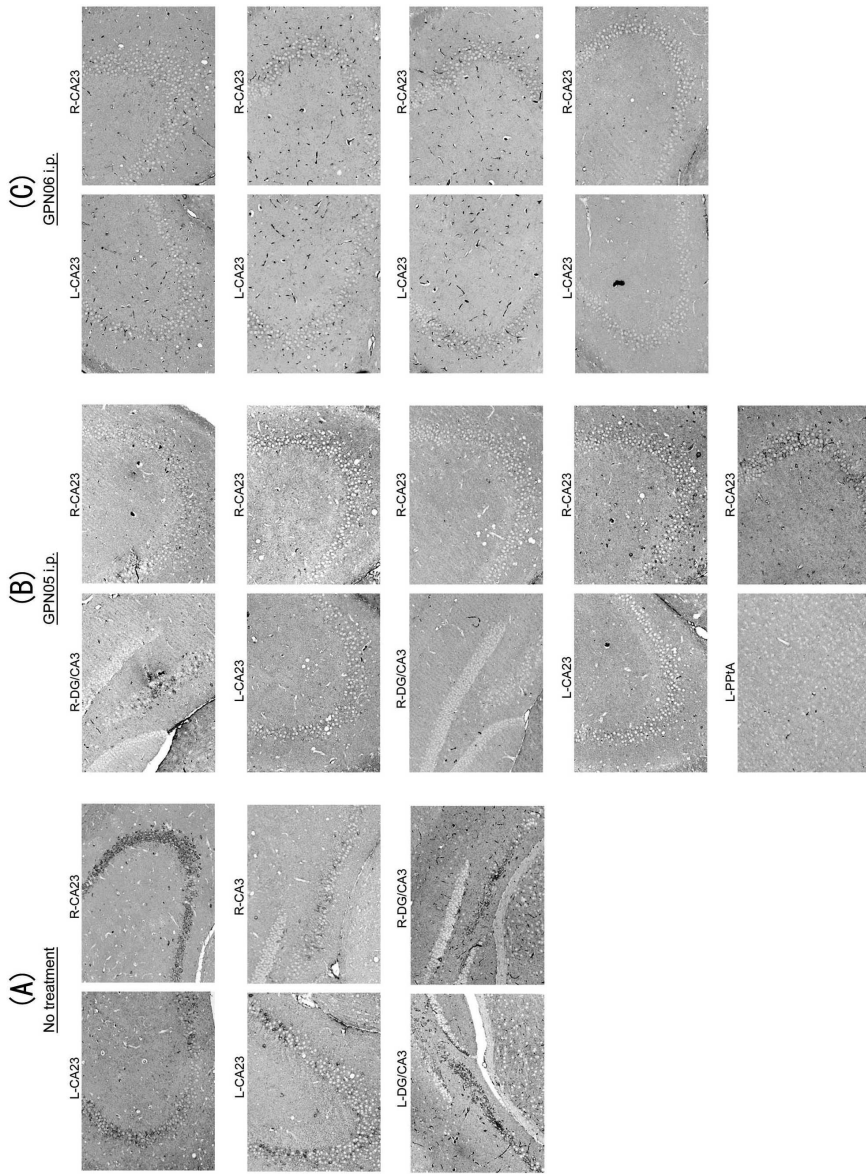
도면2



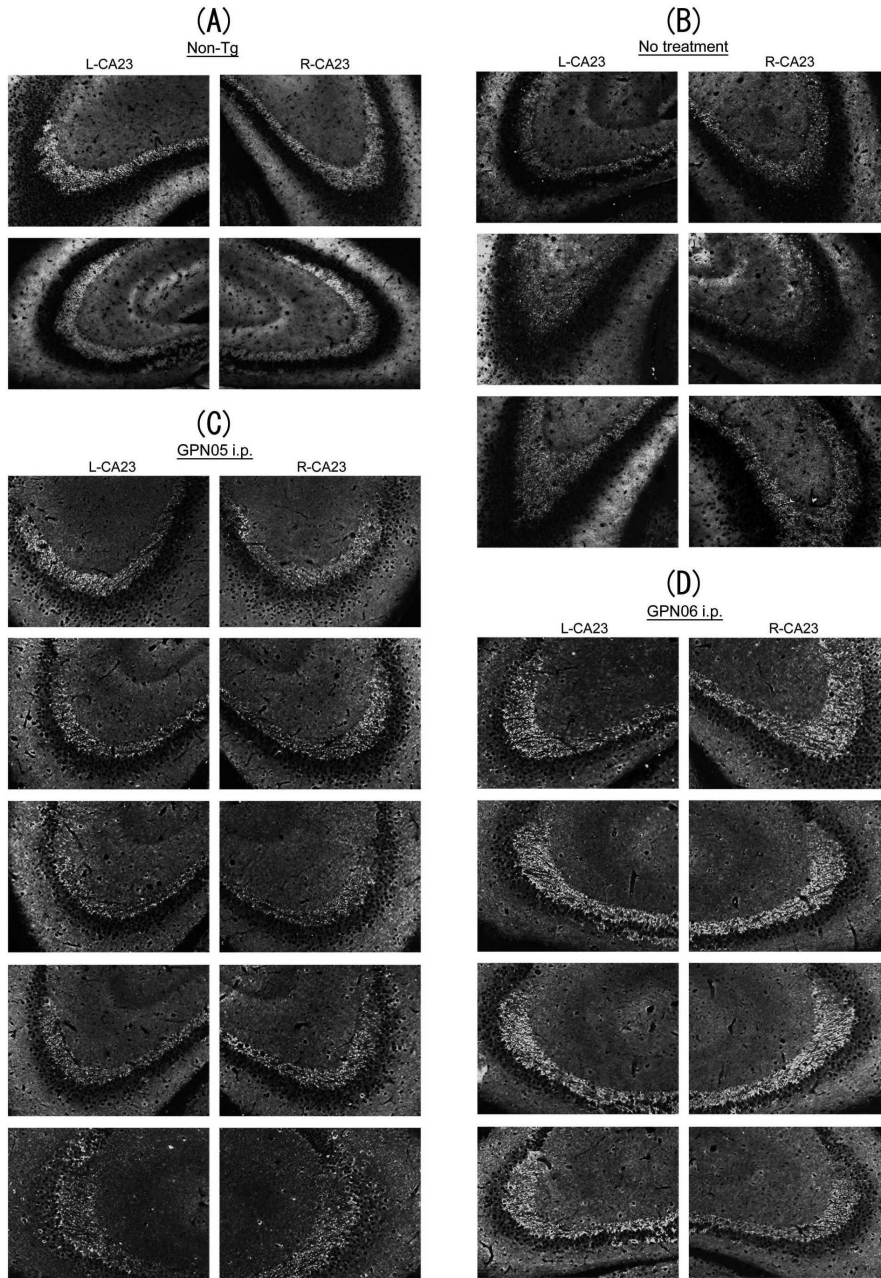
도면3



도면4



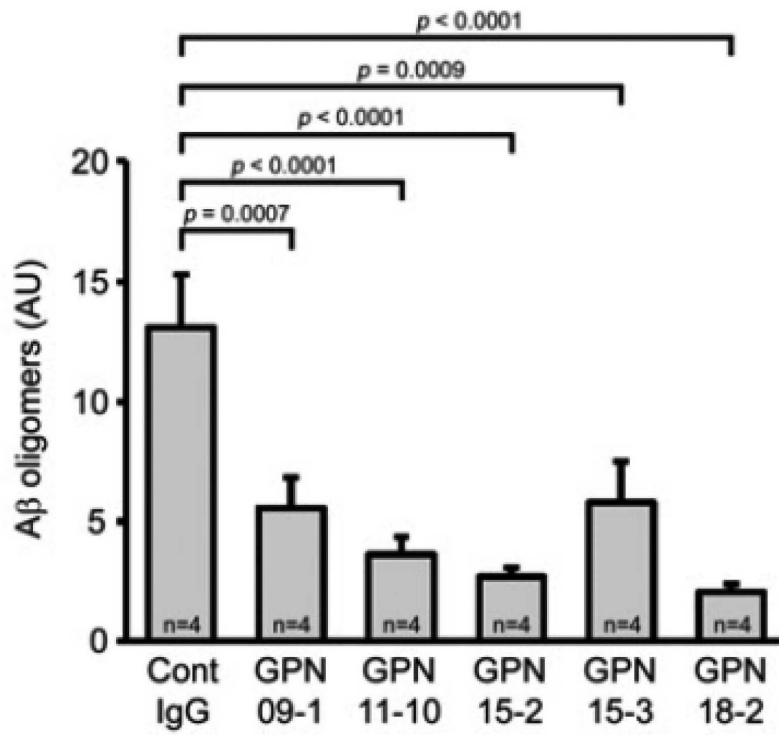
도면5



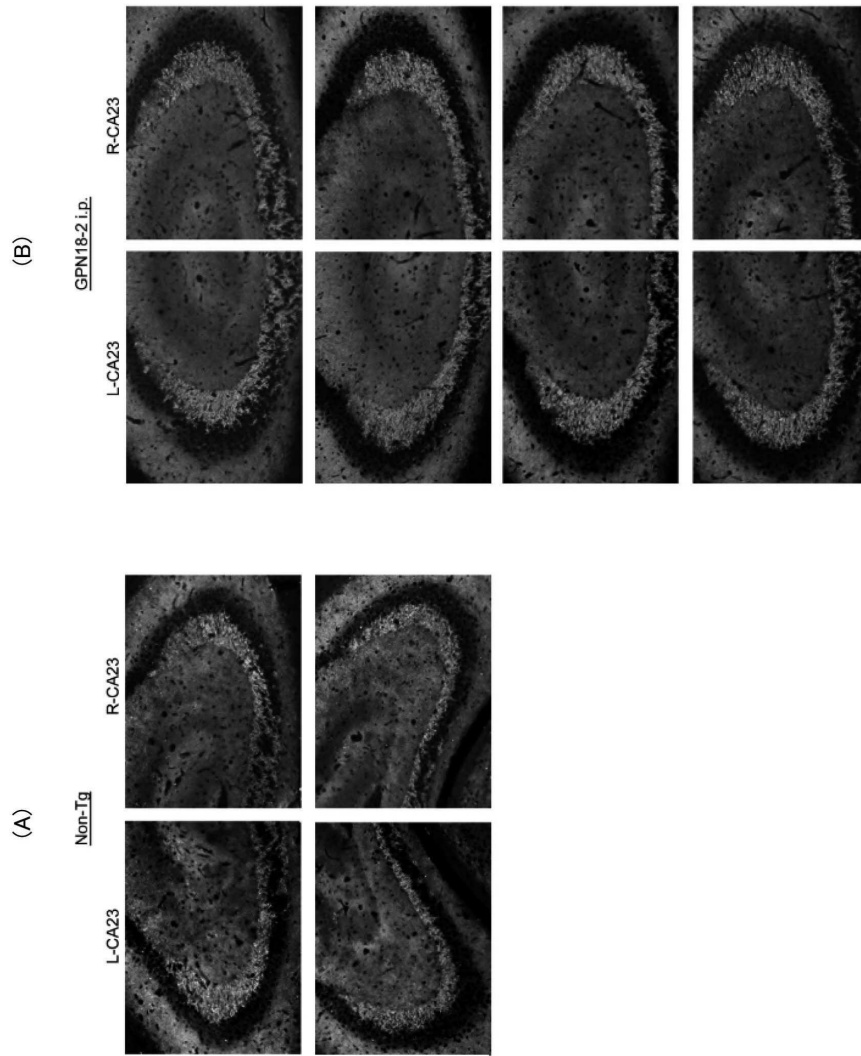
도면6



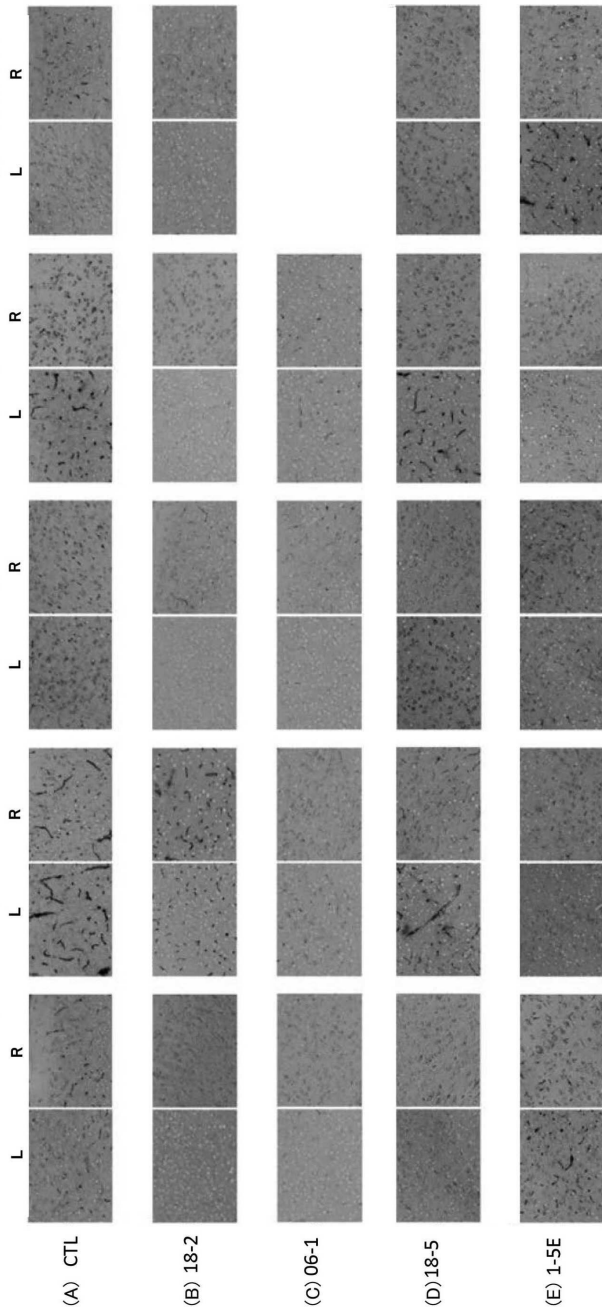
도면7



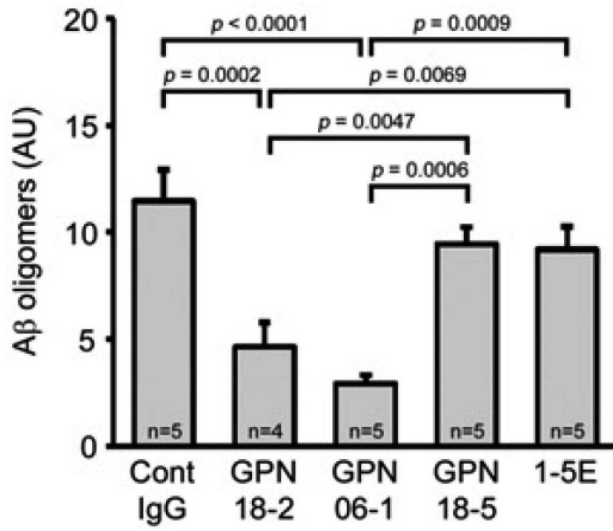
도면8



도면9

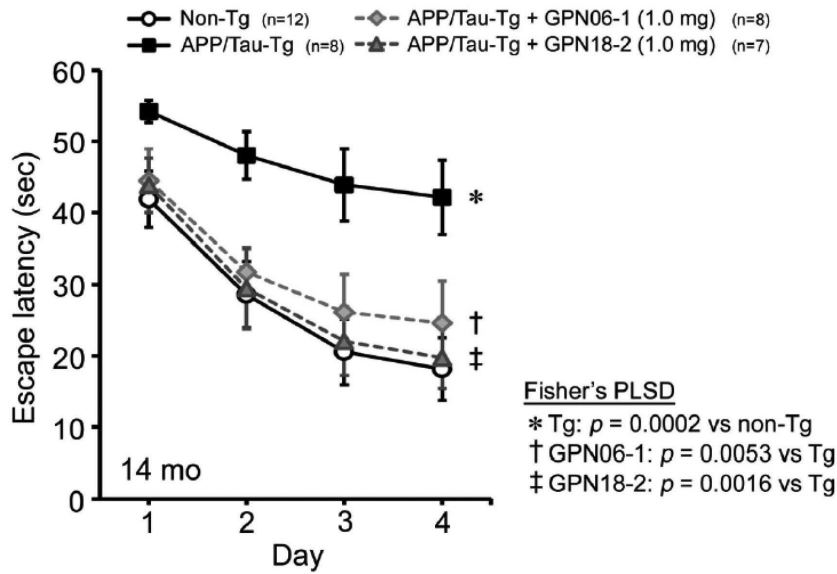


도면10

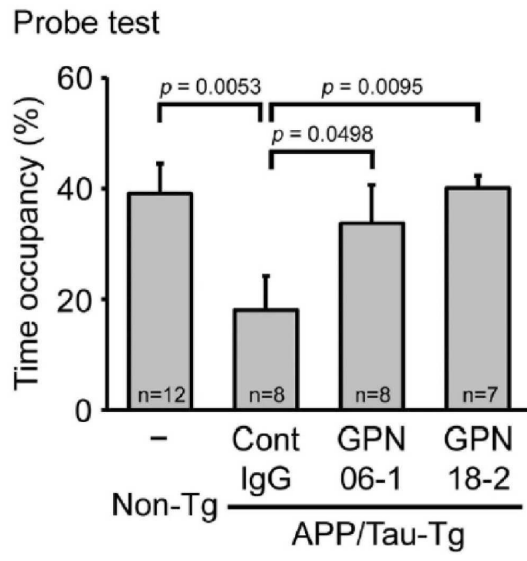


도면11

Acquisition test



도면12



도면13

VH0	(1) QVQLQQPQAEI VRPGASVKLSCKASGYTFTDNWMMGWVKQRPGQGLEWIGAI GA (50)
VH1	(1) QVQLVQSSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDNWMMGWVKQRPGQGLEWIGAI GA (50)
VH2	(1) QVQLVQSSGAEVKKPGASVKVSCQASGYTFTDNWMMGWV RQA PGQGLEWMMGA (50)
VH3	(1) QVQLVQSSGAEI VRPGASVKLSCKASGYTFTDNWMMGWV RQA PGQGLEWIGAI GA (50)
VH4	(1) QVQLVQSSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFTDNWMMGWV RQRPGQRLEWMMGA (50)
VH5	(1) QVQLVQSSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDNWMMGWVKQRPGQGLEWIGAI GA (50)
VH0	(51) IDPSSSFTNYNQNFKGA TLTVDTSSSTAYMQLSLSLTSIEDSIAVYFCTRS G (100)
VH1	(51) IDPSSSFTNYNQNFKGRVTMTTVDTTSISTAYME LSRLSDDSAVYFCTRS G (100)
VH2	(51) IDPSSSFTNYNQNFKGRVTLTVDTSTVYMQLSLSLTSIEDTAVYFCTRS G (100)
VH3	(51) IDPSSSFTNYNQNFKGRVTMTTRDTSTVYME LSSLTSIEDTAVYFCTRS G (100)
VH4	(51) IDPSSSFTNYNQNFKGRVTITVDKSASTAYME LSSLRSEDTAVYFCTRS G (100)
VH5	(51) IDPSSSFTNYNQNFKGRVTMTTRDTSTVYME LSSLRSEDTAVYFCTRS G (100)
VH0	(101) Y Y G S P K L G G D Y W G Q G T T L T V S S (122)
VH1	(101) Y Y G S P K L G G D Y W G Q G T L V T V S S (122)
VH2	(101) Y Y G S P K L G G D Y W G Q G T T V T V S S (122)
VH3	(101) Y Y G S P K L G G D Y W G Q G T L V T V S S (122)
VH4	(101) Y Y G S P K L G G D Y W G Q G T V T V S S (122)
VH5	(101) Y Y G S P K L G G D Y W G Q G T L T V S S (122)

도면14

VL0 (1) Q I I V L T Q S P A I M S A S L G E E I T L T C S A S S S I S Y M H W Y Q Q K S G T S P K L L I Y S T (50)

VL1 (1) E I I V L T Q S P S L S A S V G D R V T I T C S A S S S I S Y M H W Y Q Q K S G T A P K L L I Y S T (50)

VL2 (1) D I I Q L T Q S P S L S A S V G D R V T I T C S A S S S I S Y M H W Y Q Q K P G K G P K L L I Y S T (50)

VL3 (1) D I I V M T Q S P S T L S A S V G E E V T L T C S A S S S I S Y M H W Y Q Q K P G T S P K L L I Y S T (50)

VL4 (1) D V I M T Q S P S L S A S V G E E V T I T C S A S S S I S Y M H W Y Q Q K P G T A P K L L I Y S T (50)

VL5 (1) D I I Q L T Q S P S I L S A S V G D R V T I T C S A S S S I S Y M H W Y Q Q K P G T S P K L L I Y S T (50)

VL0 (51) S N L A S G V P S R F S G S G S G T F Y S L T I S S V E A E I D A A D Y Y C H Q W N S Y P C T F G G G (100)

VL1 (51) S N L A S G V P S R F S G S G S G T D F T F T I S S L Q P E I D A A T Y Y C H Q W N S Y P C T F G G G (100)

VL2 (51) S N L A S G V P S R F S G S G S G T D F S L T I S S L Q P E I D A A D Y Y C H Q W N S Y P C T F G G G (100)

VL3 (51) S N L A S G V P S R F S G S G S G T E F T L T I S S L Q P D D F A T Y Y C H Q W N S Y P C T F G G G (100)

VL4 (51) S N L A S G V P S R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P E I D A A T Y Y C H Q W N S Y P C T F G G G (100)

VL5 (51) S N L A S G V P S R F S G S G S G T E F T L T I S S L Q P E I D A A D Y Y C H Q W N S Y P C T F G G G (100)

VL0 (101) T K L E I K

VL1 (101) T K L E I K

VL2 (101) T K V E I K

VL3 (101) T K V E I K

VL4 (101) T K L E I K

VL5 (101) T K L E I K

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.