(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0096390
(43) 공개일자 2019년08월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/24 (2006.01) *A61K 47/68* (2017.01)
A61P 1/16 (2006.01) *A61P 11/00* (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01) *A61P 17/02* (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) *C07K 14/54* (2006.01)
C07K 14/715 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/244 (2013.01)
A61K 47/6845 (2017.08)
(21) 출원번호 10-2019-7020575
(22) 출원일자(국제) 2017년12월15일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2019년07월15일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2017/083051
(87) 국제공개번호 WO 2018/109174
국제공개일자 2018년06월21일
(30) 우선권주장
1621446.2 2016년12월16일 영국(GB)
1709535.7 2017년06월15일 영국(GB)

(71) 출원인
싱가포르 헬스 서비시즈 피티이 엘티디
싱가포르 싱가포르 168753 바우이어 블록 씨 #03-03 서어드 하스피톨 에비뉴 31
내셔널 유니버시티 오브 싱가포르
싱가포르 119077 로우어 켄트 리지 로드 21
(72) 발명자
쿡, 스튜어트 알렉산더
싱가포르, 597304 싱가포르, 클레민티 파크, 선셋 스퀘어 6
새퍼, 세바스찬
싱가포르, 079119 싱가포르, #24-04 쉔톤 76, 쉔톤 웨이 76
(74) 대리인
안소영

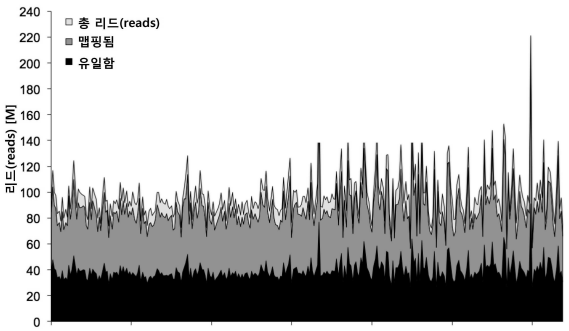
전체 청구항 수 : 총 99 항

(54) 발명의 명칭 **IL-11 항체**

(57) 요 약

IL-11 항체가 개시되어 있다. 또한, IL-11 항체를 포함하는 조성물 및 IL-11 항체를 사용하는 방법이 개시되어 있다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61P 1/16 (2018.01)
A61P 11/00 (2018.01)
A61P 13/12 (2018.01)
A61P 17/02 (2018.01)
A61P 27/02 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 9/00 (2018.01)
C07K 14/5431 (2013.01)
C07K 14/7155 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

선택적으로 분리된, IL-11에 결합할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편으로서,

여기에서 항체 또는 항원 결합 단편은 완전(fully) 인간 항체 또는 항원 결합 단편이며, IL-11 트랜스 신호전달(*trans* signalling)을 억제할 수 있는 것인 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 2

하기 아미노산 서열 i) 내지 vi)를 포함하는, 선택적으로 분리된, IL-11에 결합할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편, 또는 서열 i) 내지 vi) 중 하나 이상에서 1개 또는 2개 또는 3개의 아미노산이 다른 아미노산으로 치환된 이의 변이체:

i) LC-CDR1: $X_1X_2DX_3GX_4YX_5Y$(서열번호 239);

$X_6SNX_7GX_8X_9X_{10}$(서열번호 240);

$QX_{11}X_{12}SSX_{13}$(서열번호 241);

$X_{14}GX_{15}IASNX_{16}$(서열번호 242);

QDVGRY(서열번호 101); 또는

SLRGYY(서열번호 161);

ii) LC-CDR2: DVX_{17}(서열번호 243);

$X_{18}NX_{19}$(서열번호 244);

$X_{20}AS$(서열번호 245);

$X_{21}DX_{22}$(서열번호 246);

EVX_{23}(서열번호 247); 또는

$DX_{24}X_{25}$(서열번호 248);

iii) LC-CDR3: $X_{26}SYTX_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}VX_{32}$(서열번호 249);

$X_{33}SYAX_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}X_{41}X_{42}X_{43}X_{44}X_{45}X_{46}X_{47}X_{48}X_{49}$(서열번호 250);

$X_{50}X_{51}WDX_{52}X_{53}LX_{54}X_{55}X_{56}V$(서열번호 251);

$QQX_{57}X_{58}X_{59}PX_{60}X_{61}X_{62}X_{63}X_{64}X_{65}X_{66}X_{67}X_{68}X_{69}X_{70}X_{71}X_{72}$(서열번호 252);

$QSYX_{73}X_{74}SX_{75}X_{76}X_{77}X_{78}$(서열번호 253);

$X_{79}SYX_{80}SSX_{81}X_{82}X_{83}VX_{84}$(서열번호 254);

NSYVTGNNWA(서열번호 169); 또는

DSRGRSGDHWL(서열번호 163);

iv) HC-CDR1: $GFTFSSYX_{85}$(서열번호 255);

$GX_{86}X_{87}X_{88}X_{89}SYG$(서열번호 256);

$X_{90}X_{91}X_{92}X_{93}X_{94}SYA$(서열번호 257);

WIFLKSYA(서열번호 204);

VSSNSAAWN(서열번호 180);

GGSISSSNW(서열번호 220); 또는

GFTFSGAY(서열번호 183);

v) HC-CDR2: $ISYDGSX_{95}K$(서열번호 258);

IIPIFGTA(서열번호 210);

YRSKWYN(서열번호 181);

ISAYNGNT(서열번호 229); 또는

IYHSGST(서열번호 221);

vi) HC-CDR3: AKLSGPNGVDY(서열번호 197);

$AKX_{96}X_{97}X_{98}GX_{99}X_{100}X_{101}X_{102}DY$(서열번호 259);

$ARDX_{103}GYSSGWYFDY$(서열번호 260);

$ARLX_{104}X_{105}X_{106}X_{107}X_{108}X_{109}X_{110}X_{111}X_{112}X_{113}X_{114}X_{115}X_{116}X_{117}X_{118}X_{119}X_{120}AFDI$(서열번호 261);

ARIMGYDYGDYDVVDY(서열번호 199);

$ARIX_{121}X_{122}X_{123}X_{124}X_{125}X_{126}DX_{127}X_{128}X_{129}X_{130}$(서열번호 262);

ARVGFSSWYPDLYYFDY(서열번호 205);

$X_{131}X_{132}X_{133}X_{134}RGYX_{135}DY$(서열번호 263);

ARITHDYGDFSDAFDI(서열번호 194);

$ARX_{136}GVLX_{137}DY$(서열번호 264);

AKGSYYFDY(서열번호 235);

ARLYSGYPSRYYYGMDV(서열번호 206);

ARVQSGEPESDY(서열번호 216);

AKIGATDPLDY(서열번호 187);

ARDLYAFDI(서열번호 185);

ARPDDDY(서열번호 203);

AKGGKSYYGFDY(서열번호 207);

ARADSSAGGGPYYYGMDV(서열번호 231);

ARVYYDSSGTQGDSFDY(서열번호 233);

ARVVAAARSYYYYMDV(서열번호 230);

ARGGGPYYDFWSGYYTEFDY(서열번호 224);

ARMVNLYYGDAFDI(서열번호 218);

ARGLITGTTP(서열번호 211);

ARGQNVDL(서열번호 198);

ARVQNLGGGSYYVGAFDY(서열번호 222); 또는

ARLVGATADDY(서열번호 219);

여기에서, X_1는 S 또는 I이고, X_2는 S 또는 R이고, X_3은 V 또는 I이고, X_4는 G, A 또는 N이고, X_5는 N, E, K 또는 D이고, X_6은 S 또는 Y이고, X_7은 I 또는 V이고, X_8은 S, N 또는 Y이고, X_9는 N, Y 또는 D이고, X_{10}은 L, Y, T 또는 A이고, X_{11}은 G, S 또는 I이고, X_{12}는 S, I 또는 V이고, X_{13}은 Y 또는 N이고, X_{14}는 S 또는 T이고, X_{15}는 S 또는 N이고, X_{16}은 Y 또는 R이고, X_{17}은 S, T 또는 G이고, X_{18}은 R, I 또는 G이고 X_{19}는 N 또는 D이고, X_{20}은 A 또는 G이고, X_{21}은 E, D 또는 N이고, X_{22}는 N 또는 D이며, X_{23}은 S, F 또는 N이고, X_{24}는 N 또는 V이고, X_{25}는 H 또는 T이고, X_{26}은 S, N 또는 G이고, X_{27}은 S 또는 T이고, X_{28}은 S 또는 G이고, X_{29}는 S, N, G 또는 I이고, X_{30}은 T 또는 S이고, X_{31}은 W, L, V 또는 Q이고, X_{32}는 부재하거나 V이고, X_{33}은 C 또는 S이고, X_{34}는 G 또는 D이고, X_{35}는 S, Y, N 또는 T이고, X_{36}은 Y 또는 N이고, X_{37}은 T 또는 N이고, X_{38}은 W 또는 F이고, X_{39}는 V, G 또는 L이고, X_{40}은 부재하거나 V이고, X_{41}은 부재하거나 R이고, X_{42}는 부재하거나 R이고, X_{43}은 부재하거나 R이고, X_{44}는 부재하거나 D이고, X_{45}는 부재하거나 R이고, X_{46}은 부재하거나 A이고, X_{47}은 부재하거나 D이고, X_{48}은 부재하거나 R이고, X_{49}는 부재하거나 P이고, X_{50}은 A 또는 G이고, X_{51}은 A 또는 T이고, X_{52}는 D, G 또는 S이고, X_{53}은 S 또는 G이고, X_{54}는 S, K 또는 N이고, X_{55}는 G 또는 A이고, X_{56}은 W, G 또는 H이고, X_{57}은 S 또는 Y이고, X_{58}은 Y, R 또는 N이고, X_{59}는 S 또는 N이고, X_{60}은 T, A 또는 W이고, X_{61}은 L 또는 T이고, X_{62}는 Y, A, W 또는 T이고, X_{63}은 T, 부재하거나 F이고, X_{64}는 부재하거나 G이고, X_{65}는 부재하거나 G이고, X_{66}은 부재하거나 G이고, X_{67}은 부재하거나 T이고, X_{68}은 부재하거나 K이고, X_{69}는 부재하거나 V이고, X_{70}은 부재하거나 E이고, X_{71}은 부재하거나 F이고, X_{72}는 부재하거나 K이고, X_{73}은 D 또는 N이며, X_{74}는 S 또는 Y이고, X_{75}는 K, S 또는 N이고, X_{76}은 V 또는 L이고, X_{77}은 I, V 또는 W이고, X_{78}은 부재하거나 V이고, X_{79}는 T 또는 N이고, X_{80}은 T 또는 S이고, X_{81}은 T 또는 S이고, X_{82}는 P 또는 T이고, X_{83}은 Y 또는 L이고, X_{84}는 부재하거나 A이고, X_{85}는 A 또는 G이고, X_{86}은 F 또는 Y이며, X_{87}은 S 또는 T이고, X_{88}은 L 또는 F이고, X_{89}는 G, R, T, S 또는 N이고, X_{90}은 G 또는 I이고, X_{91}은 G, F 또는 L이고, X_{92}는 T, S 또는 P이고, X_{93}은 F 또는 S이고, X_{94}는 S 또는 D이고, X_{95}는 N 또는 D이고, X_{96}은 L, F 또는 D이고, X_{97}은 Y, A 또는 L이고, X_{98}은 S 또는 R이고, X_{99}는 S, V 또는 L이고, X_{100}은 S, Y 또는 P이고, X_{101}은 N, L 또는 I이고, X_{102}는 F 또는 I이고, X_{103}은 S 또는 V이고, X_{104}는 H 또는 A이고, X_{105}는 S, Q 또는 F이고, X_{106}은 S 또는 G이고, X_{107}은 부재하거나 Y이고, X_{108}은 부재하거나 S이고, X_{109}는 부재하거나, R 또는 S이고, X_{110}은 Q, N 또는 S이고, X_{111}은 W 또는 Y이고, X_{112}는 부재하거나, Y 또는 F이고, X_{113}은 부재하거나 E이고, X_{114}는 부재하거나 W이고, X_{115}는 부재하거나 E이고, X_{116}은 부재하거나 P이고, X_{117}은 부재하거나, G 또는 S이고, X_{118}은 부재하거나, R 또는 T이고, X_{119}는 G, E 또는 I이고, X_{120}은 D 또는 H이고, X_{121}은 A 또는 G이고, X_{122}는 A 또는 G이고, X_{123}은 A 또는 Y이고, X_{124}는 D 또는 부재하고, X_{125}는 G 또는 D이고, X_{126}은 F, M 또는 R이고, X_{127}은 V, Y 또는 A이고, X_{128}은 부재하거나 F이고, X_{129}는 부재하거나 D이고, X_{130}은 부재하거나 I이고, X_{131}은 부재하거나 A이고, X_{132}는 부재하거나 R이고, X_{133}은 A 또는 G이고, X_{134}는 R 또는 T이고, X_{135}는 F 또는 G이고, X_{136}은 부재하거나 S이고, X_{137}은 부재하거나 F이다.

청구항 3

제2항에 있어서,

HC-CDR1은 VSSNSAAWN(서열번호 180), GFTFSGAY(서열번호 183), GFTFSSYG(서열번호 186), GFTFSSYA(서열번호 190), GFSFRSYG(서열번호 193), GFTFRSYG(서열번호 196), GFSFSSYA(서열번호 212), WIFLKSYA(서열번호 204), GFSLNSYG(서열번호 217), GGTFSSYA(서열번호 209), GGSISSSNW(서열번호 220), GFSLSSYG(서열번호 201), GGTFSSYA(서열번호 209), ILPSDSYA(서열번호 226), GYTFTSYG(서열번호 228), GFTFGSYG(서열번호 234) 또는 GFSLGSYG(서열번호 238) 중 하나인 것인 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서,

HC-CDR2는 YRSKWYN(서열번호 181), ISYDGSNK(서열번호 184), ISYDGSDK(서열번호 188), IIPIFGTA(서열번호 210), IYHSGST(서열번호 221) 또는 ISAYNGNT(서열번호 229) 중 하나인 것인 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 5

제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

HC-CDR3은 ARGTRGYFDY(서열번호 182), ARDLYAFDI(서열번호 185), AKIGATDPLDY(서열번호 187), AKDLSGLPIIDY(서열번호 189), ARRGYFDY(서열번호 191), ARIAAADGMDV(서열번호 192), ARITHDYGDFSDAFDI(서열번호 194), AKLYSGSSNFDY(서열번호 195), AKLSGPNGVDY(서열번호 197), ARGQNVDL(서열번호 198), ARIMGYDYGDYDVVDY(서열번호 199), ARRGYGDY(서열번호 213), ARVGFSSWYPDLYYFDY(서열번호 205), AKFARGVYLFDY(서열번호 215), ARVQSGEPESDY(서열번호 216), ARMVNLYYGDAFDI(서열번호 218), ARLVGATADDY(서열번호 219), AKLSGPNGVDY(서열번호 197), ARGLITGTTP(서열번호 211), ARVQNLGGGSYYVGAFDY(서열번호 222), ARLHFSQYFSTIDAFDI(서열번호 223), ARDVGYSSGWYFDY(서열번호 200), ARLAQSYSSSWYEWEPGREHAFDI(서열번호 202), ARPDDDY(서열번호 203) AKLSGPNGVDY(서열번호 197), ARLYSGYPSRYYYGMDV(서열번호 206), AKGGKSYYGFDY(서열번호 207), ARLHSGRNWGDAFDI(서열번호 208), ARGGGPYYDFWSGYYTEFDY(서열번호 224), ARDSGYSSGWYFDY(서열번호 225), ARIAAAGRDAFDI(서열번호 227), ARVVAAARSYYYYMDV(서열번호 230), ARADSSAGGGPYYYGMDV(서열번호 231), ARIGGYDDFDY(서열번호 232), ARVYYDSSGTQGDSFDY(서열번호 233), AKGSYYFDY(서열번호 235), ARGVLFDY(서열번호 236) 또는 ARSGVLDY(서열번호 237) 중 하나인 것인 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 6

제2항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

LC-CDR1은 QDVGRY(서열번호 101), TGNIASNR(서열번호 104), SSDVGGYNY(서열번호 107), SSDVGAYNY(서열번호 110), SSDIGAYNY(서열번호 114), SSNIGSNY(서열번호 116), ISDVGGYNY(서열번호 122), SSNIGNNL(서열번호 126), SSDVGGYDY(서열번호 128), QSVSSN(서열번호 137), SSNIGNNY(서열번호 140), YSNVGSNL(서열번호 144), SSNIGSNT(서열번호 147), SRDVGGYNY(서열번호 150), SGSIASNY(서열번호 152), QIISSY(서열번호 155), SSDVGGYEY(서열번호 159), SLRGYY(서열번호 161), SSNIGSYY(서열번호 164), SSDVGAYNY(서열번호 167), SSNIGYDA(서열번호 170), QGSSSY(서열번호 173), SSDVGGYKY(서열번호 175) 또는 SSDVGNYKY(서열번호 178) 중 하나인 것인 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 7

제2항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

LC-CDR2는 AAS(서열번호 102), DNH(서열번호 105), DVS(서열번호 108), EVS(서열번호 111), RNN(서열번호 117), DVT(서열번호 123), DVH(서열번호 129), DVG(서열번호 133), EVN(서열번호 135), DVT(서열번호 123), GAS(서열번호 138), DNT(서열번호 141), EDD(서열번호 145), INN(서열번호 148), DDN(서열번호 153), EDN(서열번호 157), GNN(서열번호 162), RND(서열번호 165), EVF(서열번호 168) 또는 NDN(서열번호 171) 중 하나인 것인 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 8

제2항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

LC-CDR3은 QQYRSAPLA(서열번호 103), QSYDYSSVI(서열번호 106), SSYTSSSSWV(서열번호 109), SSYTSSNTLV(서열번호 112), SSYTSSSTVV(서열번호 113), SSYTTSSTVV(서열번호 115), AAWDGSLSGWV(서열번호 118), SSYTSSSTWV(서열번호 119), CSYAGSYTFV(서열번호 120), NSYTSSTPYV(서열번호 121), SSYAGSYTWV(서열번호 124), GSYTSSNTQV(서열번호 125), AAWDDSLSAGV(서열번호 127), SSYTSSITWV(서열번호 130), CSYAGSYTWV(서열번호 131), GSYTSSSTWV(서열번호 132), SSYTSGSTWV(서열번호 134), SSYAGTNNFVV(서열번호 136), QQYNNWPLTFGGGTKVEFK(서열번호 139), GTWDSSLSGGV(서열번호 142), SSYAGSYTWGVRRRDRADRP(서열번호 143), AAWDDSLKGHV(서열번호 146), AAWDDSLNGWV(서열번호 149), CSYADYYTWV(서열번호 151), QSYDSSNLWV(서열번호 154), QQSYSTPTWT(서열번호 156),

QSYNSSKVV(서열번호 158), NSYTSSGTLVV(서열번호 160), DSRGRSGDHWL(서열번호 163), ATWDDGLSGWV(서열번호 166), NSYVTGNNWA(서열번호 169), AAWDDSLSGWV(서열번호 172), QQSYSTPLYT(서열번호 174), CSYAGNYTWL(서열번호 176), TSYSSSSTLVA(서열번호 177) 또는 SSYTSSSTLVV(서열번호 179) 중 하나인 것인 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 9

제2항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

하기 CDR을 포함하는 적어도 하나의 중쇄 가변 영역을 갖는 것인 항체 또는 항원 결합 단편:

HC-CDR1: VSSNSAAWN(서열번호 180)

HC-CDR2: YRSKWYN(서열번호 181)

HC-CDR3: ARGTRGYFDY(서열번호 182);

또는

HC-CDR1: GFTFSGAY(서열번호 183)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARDLYAFDI(서열번호 185);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: AKIGATDPLDY(서열번호 187);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

HC-CDR2: ISYDGSDK(서열번호 188)

HC-CDR3: AKDLSGLPIIDY(서열번호 189);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARRGYFDY(서열번호 191);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARIAAADGMDV(서열번호 192);

또는

HC-CDR1: GFSFRSYG(서열번호 193)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARITHDYGDFSDAFDI(서열번호 194);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: AKLYSGSSNFDY(서열번호 195);

또는

HC-CDR1: GFTFRSYG(서열번호 196)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARITHDYGDFSDAFDI(서열번호 194);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: AKLSGPNGVDY(서열번호 197);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARGQNVDL(서열번호 198);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARIMGYDYGDYDVVDY(서열번호 199);

또는

HC-CDR1: GFSFSSYA(서열번호 212)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARIMGYDYGDYDVVDY(서열번호 199);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARRGYGDY(서열번호 213);

또는

HC-CDR1: WIFLKSYA(서열번호 204)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARVGFSSWYPDLYYFDY(서열번호 205);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: AKFARGVYLFDY(서열번호 215);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARVQSGEPESDY(서열번호 216);

또는

HC-CDR1: GFSLNSYG(서열번호 217)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: AKLYSGSSNFDY(서열번호 195);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARVGFSSWYPDLYYFDY(서열번호 205);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: AKLSGPNGVDY(서열번호 197);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARMVNLYYGDAFDI(서열번호 218);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARLVGATADDY(서열번호 219);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: AKLSGPNGVDY(서열번호 197);

또는

HC-CDR1: GGTFSSYA(서열번호 209)

HC-CDR2: IIPIFGTA(서열번호 210)

HC-CDR3: ARGLITGTTP(서열번호 211);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: AKLSGPNGVDY(서열번호 197);

또는

HC-CDR1: GGSISSSNW(서열번호 220)

HC-CDR2: IYHSGST(서열번호 221)

HC-CDR3: ARVQNLGGGSYYVGAFDY(서열번호 222);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARLHFSQYFSTIDAFDI(서열번호 223);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARIMGYDYGDYDVVDY(서열번호 199);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARDVGYSSGWYFDY(서열번호 200);

또는

HC-CDR1: GFSLSSYG(서열번호 201)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARLAQSYSSSWYEWEPGREHAFDI(서열번호 202);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARPDDDY(서열번호 203);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: AKLSGPNGVDY(서열번호 197);

또는

HC-CDR1: WIFLKSYA(서열번호 204)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARVGFSSWYPDLYYFDY(서열번호 205);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARLYSGYPSRYYYGMDV(서열번호 206);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: AKGGKSYYGFDY(서열번호 207);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARLHSGRNWGDAFDI(서열번호 208);

또는

HC-CDR1: GGTFSSYA(서열번호 209)

HC-CDR2: IIPIFGTA(서열번호 210)

HC-CDR3: ARGGGPYYDFWSGYYTEFDY(서열번호 224);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARDSGYSSGWYFDY(서열번호 225);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARDSGYSSGWYFDY(서열번호 225);

또는

HC-CDR1: ILPSDSYA(서열번호 226)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARIAAAGRDAFDI(서열번호 227);

또는

HC-CDR1: GYTFTSYG(서열번호 228)

HC-CDR2: ISAYNGNT(서열번호 229)

HC-CDR3: ARVVAAARSYYYYMDV(서열번호 230);

또는

HC-CDR1: GGTFSSYA(서열번호 209)

HC-CDR2: IIPIFGTA(서열번호 210)

HC-CDR3: ARADSSAGGGPYYYGMDV(서열번호 231);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: AKFARGVYLFDY(서열번호 215);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARIGGYDDFDY(서열번호 232);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARVYYDSSGTQGDSFDY(서열번호 233);

또는

HC-CDR1: GFTFGSYG(서열번호 234)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: AKGSYYFDY(서열번호 235);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: AKLSGPNGVDY(서열번호 197);

또는

HC-CDR1: GFSLGSYG(서열번호 238)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: AKGSYYFDY(서열번호 235);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARGVLFDY(서열번호 236);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARSGVLDY(서열번호 237).

청구항 10

제2항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

하기 CDR을 포함하는 적어도 하나의 경쇄 가변 영역을 갖는 것인 항체 또는 항원 결합 단편:

LC-CDR1: QDVGRY(서열번호 101)

LC-CDR2: AAS(서열번호 102)

LC-CDR3: QQYRSAPLA(서열번호 103);

또는

LC-CDR1: TGNIASNR(서열번호 104)

LC-CDR2: DNH(서열번호 105)

LC-CDR3: QSYDYSSVI(서열번호 106);

또는

LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

LC-CDR3: SSYTSSSSWV(서열번호 109);

또는

LC-CDR1: SSDVGAYNY(서열번호 110)

LC-CDR2: EVS(서열번호 111)

LC-CDR3: SSYTSSNTLV(서열번호 112);

또는

LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

LC-CDR3: SSYTSSSTVV(서열번호 113);

또는

LC-CDR1: SSDIGAYNY(서열번호 114)

LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

LC-CDR3: SSYTTSSTVV(서열번호 115);

또는

LC-CDR1: SSNIGSNY(서열번호 116)

LC-CDR2: RNN(서열번호 117)

LC-CDR3: AAWDGSLSGWV(서열번호 118);

또는

LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

LC-CDR3: SSYTSSSTWV(서열번호 119);

또는

LC-CDR1: SSNIGSNY(서열번호 116)

LC-CDR2: RNN(서열번호 117)

LC-CDR3: AAWDGSLSGWV(서열번호 118);

또는

LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

LC-CDR3: CSYAGSYTFV(서열번호 120);

또는

LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

LC-CDR3: NSYTSSTPYV(서열번호 121);

또는

LC-CDR1: ISDVGGYNY(서열번호 122)

LC-CDR2: DVT(서열번호 123)

LC-CDR3: SSYAGSYTWV(서열번호 124);

또는

LC-CDR1: ISDVGGYNY(서열번호 122)

LC-CDR2: DVT(서열번호 123)

LC-CDR3: SSYAGSYTWV(서열번호 124);

또는

LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

LC-CDR3: GSYTSSNTQV(서열번호 125);

또는

LC-CDR1: SSNIGNNL(서열번호 126)

LC-CDR2: RNN(서열번호 117)

LC-CDR3: AAWDDSLSAGV(서열번호 127);

또는

LC-CDR1: SSDVGGYDY(서열번호 128)

LC-CDR2: DVH(서열번호 129)

LC-CDR3: SSYTSSITWV(서열번호 130);

또는

LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

LC-CDR3: CSYAGSYTWV(서열번호 131);

또는

LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

LC-CDR3: SSYTSSSTWV(서열번호 119);

또는

LC-CDR1: SSNIGNNL(서열번호 126)

LC-CDR2: RNN(서열번호 117)

LC-CDR3: AAWDDSLSAGV(서열번호 127);

또는

LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

LC-CDR3: CSYAGSYTWV(서열번호 131);

또는

LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

LC-CDR3: SSYTSSSTVV(서열번호 113);

또는

LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

LC-CDR3: GSYTSSSTWV(서열번호 132);

또는

LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

LC-CDR2: DVG(서열번호 133)

LC-CDR3: SSYTSGSTWV(서열번호 134);

또는

LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

LC-CDR2: EVN(서열번호 135)

LC-CDR3: SSYAGTNNFVV(서열번호 136);

또는

LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

LC-CDR2: DVT(서열번호 123)

LC-CDR3: CSYAGSYTWV(서열번호 131);

또는

LC-CDR1: QSVSSN(서열번호 137)

LC-CDR2: GAS(서열번호 138)

LC-CDR3: QQYNNWPLTFGGGTKVEFK(서열번호 139);

또는

LC-CDR1: SSNIGNNY(서열번호 140)

LC-CDR2: DNT(서열번호 141)

LC-CDR3: GTWDSSLSGGV(서열번호 142);

또는

LC-CDR1: ISDVGGYNY(서열번호 122)

LC-CDR2: DVT(서열번호 123)

LC-CDR3: SSYAGSYTWGVRRRDRADRP(서열번호 143);

또는

LC-CDR1: YSNVGSNL(서열번호 144)

LC-CDR2: EDD(서열번호 145)

LC-CDR3: AAWDDSLKGHV(서열번호 146);

또는

LC-CDR1: SSNIGSNT(서열번호 147)

LC-CDR2: INN(서열번호 148)

LC-CDR3: AAWDDSLNGWV(서열번호 149);

또는

LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

LC-CDR3: CSYAGSYTWV(서열번호 131);

또는

LC-CDR1: SRDVGGYNY(서열번호 150)

LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

LC-CDR3: CSYADYYTWV(서열번호 151);

또는

LC-CDR1: SSNIGNNL(서열번호 126)

LC-CDR2: RNN(서열번호 117)

LC-CDR3: AAWDDSLSAGV(서열번호 127);

또는

LC-CDR1: SGSIASNY(서열번호 152)

LC-CDR2: DDN(서열번호 153)

LC-CDR3: QSYDSSNLWV(서열번호 154);

또는

LC-CDR1: QIISSY(서열번호 155)

LC-CDR2: AAS(서열번호 102)

LC-CDR3: QQSYSTPTWT(서열번호 156);

또는

LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

LC-CDR3: SSYTSSSTWV(서열번호 119);

또는

LC-CDR1: SGSIASNY(서열번호 152)

LC-CDR2: EDN(서열번호 157)

LC-CDR3: QSYNSSKVV(서열번호 158);

또는

LC-CDR1: SSDVGGYEY(서열번호 159)

LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

LC-CDR3: NSYTSSGTLVV(서열번호 160);

또는

LC-CDR1: SSDVGGYEY(서열번호 159)

LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

LC-CDR3: NSYTSSGTLVV(서열번호 160);

또는

LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

LC-CDR3: CSYAGSYTWV(서열번호 131);

또는

LC-CDR1: SLRGYY(서열번호 161)

LC-CDR2: GNN(서열번호 162)

LC-CDR3: DSRGRSGDHWL(서열번호 163);

또는

LC-CDR1: SSNIGSYY(서열번호 164)

LC-CDR2: RND(서열번호 165)

LC-CDR3: ATWDDGLSGWV(서열번호 166);

또는

LC-CDR1: SSDVGAYNY(서열번호 110)

LC-CDR2: EVF(서열번호 168)

LC-CDR3: NSYVTGNNWA(서열번호 169);

또는

LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

LC-CDR3: SSYTSSSTWV(서열번호 119);

또는

LC-CDR1: SSNIGYDA(서열번호 170)

LC-CDR2: NDN(서열번호 171)

LC-CDR3: AAWDDSLSGWV(서열번호 172);

또는

LC-CDR1: QGSSSY(서열번호 173)

LC-CDR2: AAS(서열번호 102)

LC-CDR3: QQSYSTPLYT(서열번호 174);

또는

LC-CDR1: SSDVGGYKY(서열번호 175)

LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

LC-CDR3: CSYAGNYTWL(서열번호 176);

또는

LC-CDR1: QGSSSY(서열번호 173)

LC-CDR2: AAS(서열번호 102)

LC-CDR3: QQSYSTPLYT(서열번호 174);

또는

LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

LC-CDR3: TSYSSSSTLVA(서열번호 177);

또는

LC-CDR1: SSDVGNYKY(서열번호 178)

LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

LC-CDR3: SSYTSSSTLVV(서열번호 179).

청구항 11

하기 CDR을 포함하는 적어도 하나의 중쇄 가변 영역을 가지며, 경쇄 셔플링(light chain shuffling) 이후에 도달한(arrived) 적어도 하나의 경쇄 가변 영역을 갖는, 선택적으로 분리된, IL-11에 결합할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편:

HC-CDR1: VSSNSAAWN(서열번호 180)

HC-CDR2: YRSKWYN(서열번호 181)

HC-CDR3: ARGTRGYFDY(서열번호 182);

또는

HC-CDR1: GFTFSGAY(서열번호 183)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARDLYAFDI(서열번호 185);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: AKIGATDPLDY(서열번호 187);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

HC-CDR2: ISYDGSDK(서열번호 188)

HC-CDR3: AKDLSGLPIIDY(서열번호 189);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARRGYFDY(서열번호 191);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARIAAADGMDV(서열번호 192);

또는

HC-CDR1: GFSFRSYG(서열번호 193)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARITHDYGDFSDAFDI(서열번호 194);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: AKLYSGSSNFDY(서열번호 195);

또는

HC-CDR1: GFTFRSYG(서열번호 196)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARITHDYGDFSDAFDI(서열번호 194);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: AKLSGPNGVDY(서열번호 197);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARGQNVDL(서열번호 198);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARIMGYDYGDYDVVDY(서열번호 199);

또는

HC-CDR1: GFSFSSYA(서열번호 212)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARIMGYDYGDYDVVDY(서열번호 199);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARRGYGDY(서열번호 213);

또는

HC-CDR1: WIFLKSYA(서열번호 204)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARVGFSSWYPDLYYFDY(서열번호 205);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: AKFARGVYLFDY(서열번호 215);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARVQSGEPESDY(서열번호 216);

또는

HC-CDR1: GFSLNSYG(서열번호 217)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: AKLYSGSSNFDY(서열번호 195);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARVGFSSWYPDLYYFDY(서열번호 205);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: AKLSGPNGVDY(서열번호 197);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARMVNLYYGDAFDI(서열번호 218);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARLVGATADDY(서열번호 219);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: AKLSGPNGVDY(서열번호 197);

또는

HC-CDR1: GGTFSSYA(서열번호 209)

HC-CDR2: IIPIFGTA(서열번호 210)

HC-CDR3: ARGLITGTTP(서열번호 211);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: AKLSGPNGVDY(서열번호 197);

또는

HC-CDR1: GGSISSSNW(서열번호 220)

HC-CDR2: IYHSGST(서열번호 221)

HC-CDR3: ARVQNLGGGSYYVGAFDY(서열번호 222);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARLHFSQYFSTIDAFDI(서열번호 223);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARIMGYDYGDYDVVDY(서열번호 199);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARDVGYSSGWYFDY(서열번호 200);

또는

HC-CDR1: GFSLSSYG(서열번호 201)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARLAQSYSSSWYEWEPGREHAFDI(서열번호 202);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARPDDDY(서열번호 203);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: AKLSGPNGVDY(서열번호 197);

또는

HC-CDR1: WIFLKSYA(서열번호 204)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARVGFSSWYPDLYYFDY(서열번호 205);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARLYSGYPSRYYYGMDV(서열번호 206);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: AKGGKSYYGFDY(서열번호 207);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARLHSGRNWGDAFDI(서열번호 208);

또는

HC-CDR1: GGTFSSYA(서열번호 209)

HC-CDR2: IIPIFGTA(서열번호 210)

HC-CDR3: ARGGGPYYDFWSGYYTEFDY(서열번호 224);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARDSGYSSGWYFDY(서열번호 225);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARDSGYSSGWYFDY(서열번호 225);

또는

HC-CDR1: ILPSDSYA(서열번호 226)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARIAAAGRDAFDI(서열번호 227);

또는

HC-CDR1: GYTFTSYG(서열번호 228)

HC-CDR2: ISAYNGNT(서열번호 229)

HC-CDR3: ARVVAAARSYYYYMDV(서열번호 230);

또는

HC-CDR1: GGTFSSYA(서열번호 209)

HC-CDR2: IIPIFGTA(서열번호 210)

HC-CDR3: ARADSSAGGGPYYYGMDV(서열번호 231);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: AKFARGVYLFDY(서열번호 215);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARIGGYDDFDY(서열번호 232);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARVYYDSSGTQGDSFDY(서열번호 233);

또는

HC-CDR1: GFTFGSYG(서열번호 234)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: AKGSYYFDY(서열번호 235);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: AKLSGPNGVDY(서열번호 197);

또는

HC-CDR1: GFSLGSYG(서열번호 238)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: AKGSYYFDY(서열번호 235);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARGVLFDY(서열번호 236);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARSGVLDY(서열번호 237).

청구항 12

경쇄 및 중쇄 가변 영역 서열을 포함하는, 선택적으로 분리된, IL-11에 결합할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편으로서, 여기에서:

경쇄는 LC-CDR1: $X_1X_2DX_3GX_4YX_5Y$(서열번호 239), $X_6SNX_7GX_8X_9X_{10}$(서열번호 240), $QX_{11}X_{12}SSX_{13}$(서열번호 241), $X_{14}GX_{15}IASNX_{16}$(서열번호 242), QDVGRY(서열번호 101) 또는 SLRGYY(서열번호 161) 중 하나; LC-CDR2: DVX_{17}(서열번호 243), $X_{18}NX_{19}$(서열번호 244), $X_{20}AS$(서열번호 245), $X_{21}DX_{22}$(서열번호 246), EVX_{23}(서열번호 247) 또는 $DX_{24}X_{25}$(서열번호 248) 중 하나; LC-CDR3: $X_{26}SYTX_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}VX_{32}$(서열번호 249), $X_{33}SYAX_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}X_{41}X_{42}X_{43}X_{44}X_{45}X_{46}X_{47}X_{48}X_{49}$(서열번호 250), $X_{50}X_{51}WDX_{52}X_{53}LX_{54}X_{55}X_{56}V$(서열번호 251), $QQX_{57}X_{58}X_{59}PX_{60}X_{61}X_{62}X_{63}X_{64}X_{65}X_{66}X_{67}X_{68}X_{69}X_{70}X_{71}X_{72}$(서열번호 252), $QSYX_{73}X_{74}SX_{75}X_{76}X_{77}X_{78}$(서열번호 253), $X_{79}SYX_{80}SSX_{81}X_{82}X_{83}VX_{84}$(서열번호 254), NSYVTGNNWA(서열번호 169) 또는 DSRGRSGDHWL(서열번호 163) 중 하나에 대해 적어도 85%의 전체 서열 동일성(sequence identity)을 갖는 LC-CDR1, LC-CDR2, LC-CDR3를 포함하고; 그리고

중쇄는 HC-CDR1: $GFTFSSYX_{85}$(서열번호 255), $GX_{86}X_{87}X_{88}X_{89}SYG$(서열번호 256), $X_{90}X_{91}X_{92}X_{93}X_{94}SYA$(서열번호 257), WIFLKSYA(서열번호 204), VSSNSAAWN(서열번호 180), GGSISSSNW(서열번호 220) 또는 GFTFSGAY(서열번호 183) 중 하나; HC-CDR2: $ISYDGSX_{95}K$(서열번호 258), IIPIFGTA(서열번호 210), YRSKWYN(서열번호 181), ISAYNGNT(서열번호 229) 또는 IYHSGST(서열번호 221) 중 하나; HC-CDR3: AKLSGPNGVDY(서열번호 197), $AKX_{96}X_{97}X_{98}GX_{99}X_{100}X_{101}X_{102}DY$(서열번호 259), $ARDX_{103}GYSSGWYFDY$(서열번호 260), $ARLX_{104}X_{105}X_{106}X_{107}X_{108}X_{109}X_{110}X_{111}X_{112}X_{113}X_{114}X_{115}X_{116}X_{117}X_{118}X_{119}X_{120}AFDI$(서열번호 261), ARIMGYDYGDYDVVDY(서열번호 199), $ARIX_{121}X_{122}X_{123}X_{124}X_{125}X_{126}DX_{127}X_{128}X_{129}X_{130}$(서열번호 262), ARVGFSSWYPDLYYFDY(서열번호 205), $X_{131}X_{132}X_{133}X_{134}RGYX_{135}DY$(서열번호 263), ARITHDYGDFSDAFDI(서열번호 194), $ARX_{136}GVLX_{137}DY$(서열번호 264), AKGSYYFDY(서열번호 235), ARLYSGYPSRYYYGMDV(서열번호 206), ARVQSGEPESDY(서열번호 216), AKIGATDPLDY(서열번호 187), ARDLYAFDI(서열번호 185), ARPDDDY(서열번호 203), AKGGKSYYGFDY(서열번호 207), ARADSSAGGGPYYYGMDV(서열번호 231), ARVYYDSSGTQGDSFDY(서열번호 233), ARVVAAARSYYYYMDV(서열번호 230), ARGGGPYYDFWSGYYTEFDY(서열번호 224), ARMVNLYYGDAFDI(서열번호 218), ARGLITGTTP(서열번호 211), ARGQNVDL(서열번호 198), ARVQNLGGGSYYVGAFDY(서열번호 222) 또는 ARLVGATADDY(서열번호 219) 중 하나에 대해 적어도 85%의 전체 서열 동일성을 갖는 HC-CDR1, HC-CDR2, HC-CDR3을 포함하며;

여기에서, X_1은 S 또는 I이고, X_2는 S 또는 R이고, X_3은 V 또는 I이고, X_4는 G, A 또는 N이고, X_5는 N, E, K 또는 D이고, X_6은 S 또는 Y이고, X_7은 I 또는 V이고, X_8은 S, N 또는 Y이고, X_9는 N, Y 또는 D이고, X_{10}은 L, Y, T 또는 A이고, X_{11}은 G, S 또는 I이고, X_{12}는 S, I 또는 V이고, X_{13}은 Y 또는 N이고, X_{14}는 S 또는 T이고, X_{15}는 S 또는 N이고, X_{16}은 Y 또는 R이고, X_{17}은 S, T 또는 G이고, X_{18}은 R, I 또는 G이고, X_{19}는 N 또는 D이고, X_{20}은 A 또는 G이고, X_{21}은 E, D 또는 N이고, X_{22}는 N 또는 D이고, X_{23}은 S, F 또는 N이고, X_{24}는 N 또는 V이고, X_{25}는 H 또는 T이고, X_{26}은 S, N 또는 G이고, X_{27}은 S 또는 T이고, X_{28}은 S 또는 G이며, X_{29}는 S, N, G 또는 I이고, X_{30}은 T 또는 S이고, X_{31}은 W, L, V 또는 Q이고, X_{32}는 부재하거나 V이고, X_{33}은 C 또는 S이고, X_{34}는 G 또는 D이고, X_{35}는 S, Y, N 또는 T이고, X_{36}은 Y 또는 N이고, X_{37}은 T 또는 N이고, X_{38}은 W 또는 F이고, X_{39}는 V, G 또는 L이고, X_{40}은 부재하거나 V이고, X_{41}은 부재하거나 R이고, X_{42}는 부재하거나 R이고, X_{43}은 부재하거나 R이고, X_{44}는 부재하거나 D이고, X_{45}는 부재하거나 R이고, X_{46}은 부재하거나 A이고, X_{47}은 부재하거나 D이고, X_{48}은 부재하거나 R이고, X_{49}는 부재하거나 P이고, X_{50}은 A 또는 G이고, X_{51}은 A 또는 T이며, X_{52}는 D, G 또는 S이고, X_{53}은 S 또는 G이고, X_{54}는 S, K 또는 N이고, X_{55}는 G 또는 A이고, X_{56}은 W, G 또는 H이고, X_{57}은 S 또는 Y이고, X_{58}은 Y, R 또는 N이고, X_{59}는 S 또는 N이고, X_{60}은 T, A 또는 W이고, X_{61}은 L 또는 T이고, X_{62}는 Y, A, W 또는 T이고, X_{63}은 T, 부재하거나 F이며, X_{64}는 부재하거나 G이고, X_{65}는 부재하거나 G이며, X_{66}은 부재하거나 G이고, X_{67}은 부재하거나 T이고, X_{68}은 부재하거나 K이고, X_{69}는 부재하거나 V이고, X_{70}은 부재하거나 E이고, X_{71}은 부재하거나 F이고, X_{72}는 부재하거나 K이고, X_{73}은 D 또는 N이고, X_{74}는 S 또는 Y이고, X_{75}는 K, S 또는 N이 고, X_{76}은 V 또는 L이고, X_{77}은

I, V 또는 W이고, X_{78}은 부재하거나 V이고, X_{79}는 T 또는 N이고, X_{80}은 T 또는 S이고, X_{81}은 T 또는 S이고, X_{82}는 P 또는 T이고, X_{83}은 Y 또는 L이고, X_{84}는 부재하거나 A이고, X_{85}는 A 또는 G이고, X_{86}은 F 또는 Y이고, X_{87}은 S 또는 T이고, X_{88}은 L 또는 F이고, X_{89}은 G, R, T, S 또는 N이고, X_{90}은 G 또는 I이고, X_{91}은 G, F 또는 L이고, X_{92}는 T, S 또는 P이고, X_{93}은 F 또는 S이고, X_{94}는 S 또는 D이고, X_{95}는 N 또는 D이고, X_{96}은 L, F 또는 D이고, X_{97}은 Y, A 또는 L이고, X_{98}은 S 또는 R이고, X_{99}는 S, V 또는 L이고, X_{100}은 S, Y 또는 P이고, X_{101}은 N, L 또는 I이고, X_{102}는 F 또는 I이고, X_{103}은 S 또는 V이며, X_{104}는 H 또는 A이고, X_{105}는 S, Q 또는 F이고, X_{106}은 S 또는 G이고, X_{107}은 부재하거나 Y이고, X_{108}은 부재하거나 S이고, X_{109}는 부재하거나, R 또는 S이고, X_{110}은 Q, N 또는 S이고, X_{111}은 W 또는 Y이고, X_{112}는 부재하거나, Y 또는 F이고, X_{113}은 부재하거나 E이고, X_{114}는 부재하거나 W이고, X_{115}는 부재하거나 E이고, X_{116}은 부재하거나 P이고, X_{117}은 부재하거나, G 또는 S이고, X_{118}은 부재하거나, R 또는 T이고, X_{119}는 G, E 또는 I이며, X_{120}는 D 또는 H이고, X_{121}은 A 또는 G이고, X_{122}는 A 또는 G이고, X_{123}은 A 또는 Y이고, X_{124}는 D 또는 부재하고, X_{125}는 G 또는 D이고, X_{126}은 F, M 또는 R이고, X_{127}은 V, Y 또는 A이고, X_{128}은 부재하거나 F이고, X_{129}는 부재하거나 D이고, X_{130}은 부재하거나 I이고, X_{131}은 부재하거나 A이고, X_{132}는 부재하거나 R이고, X_{133}은 A 또는 G이고, X_{134}는 R 또는 T이고, X_{135}는 F 또는 G이고, X_{136}은 부재하거나 S이고, X_{137}은 부재하거나 F인 것인 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 13

경쇄 및 중쇄 가변 영역 서열을 포함하는, 선택적으로 분리된, IL-11에 결합할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편으로서, 여기에서:

경쇄 서열은 서열번호 1 내지 50 중 하나의 경쇄 서열에 대해 적어도 85% 서열 동일성을 가지고;

중쇄 서열은 서열번호 51 내지 100 중 하나의 중쇄 서열에 대해 적어도 85% 서열 동일성을 가지는 것인 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 14

IL-11 트랜스(*trans*) 신호전달을 억제할 수 있는, 선택적으로 분리된, IL-11에 결합할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편으로서,

선택적으로 여기에서 항체 또는 항원 결합 단편은 제2항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 항원 결합 단편인 것인 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

약물 모이어티(drug moiety) 또는 검출 가능한 모이어티에 컨쥬게이션된 것인 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 16

IL-11에 결합된 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 항원 결합 단편을 포함하는, 선택적으로 분리된, 시험관 내(*in vitro*) 복합체.

청구항 17

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 항원 결합 단편, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 항원 결합 단편을 암호화하는 분리된 핵산.

청구항 19

제18항에 따른 핵산을 포함하는 벡터.

청구항 20

제19항에 따른 벡터를 포함하는 숙주 세포.

청구항 21

항체 또는 항원 결합 단편의 발현에 적합한 조건하에서 제20항에 따른 숙주 세포를 배양하는 단계, 및 항체 또는 항원 결합 단편을 회수하는 단계를 포함하는, 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 항원 결합 단편의 제조 방법.

청구항 22

치료요법, 또는 의학적 치료 방법에서 사용하기 위한, 제1항 내지 제15항 및 제17항 중 어느 한 항에 따른 항체, 항원 결합 단편 또는 조성물.

청구항 23

섬유증, 또는 섬유증을 특징으로 하는 질병/장애의 치료 또는 예방시 사용하기 위한, 제1항 내지 제15항 및 제17항 중 어느 한 항에 따른 항체, 항원 결합 단편 또는 조성물.

청구항 24

암의 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제15항 및 제17항 중 어느 한 항에 따른 항체, 항원 결합 단편 또는 조성물.

청구항 25

섬유증 또는 섬유증을 특징으로 하는 질병/장애의 치료 또는 예방시 사용하기 위한 약제의 제조에서의 제1항 내지 제15항 및 제17항 중 어느 한 항에 따른 항체, 항원 결합 단편 또는 조성물의 용도.

청구항 26

암의 치료 또는 예방시 사용하기 위한 약제의 제조에서의 제1항 내지 제15항 및 제17항 중 어느 한 항에 따른 항체, 항원 결합 단편 또는 조성물의 용도.

청구항 27

섬유증 또는 섬유증을 특징으로 하는 질병/장애를 앓고 있는 대상체에게 제1항 내지 제15항 및 제17항 중 어느 한 항에 따른 항체, 항원 결합 단편 또는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 섬유증의 치료 방법.

청구항 28

암을 앓고 있는 대상체에게 제1항 내지 제15항 및 제17항 중 어느 한 항에 따른 항체, 항원 결합 단편 또는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 암의 치료 방법.

청구항 29

IL-11 매개성 신호전달이 질병의 병리와 관련되어 있는 질병의 치료 방법에서 사용하기 위한 항체 또는 항원 결합 단편으로서,

여기에서 항체 또는 항원 결합 단편은 IL-11 트랜스 신호전달을 억제할 수 있는 것인 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 30

IL-11 매개성 신호전달이 질병의 병리와 관련되어 있는 질병의 치료시 사용하기 위한 약제의 제조에서의 항체 또는 항원 결합 단편의 용도로서,

여기에서 항체 또는 항원 결합 단편은 IL-11 트랜스 신호전달을 억제할 수 있는 것인 용도.

청구항 31

IL-11 매개성 신호전달이 질병의 병리와 관련되어 있는 질병의 치료 방법으로서,

질병을 앓고 있는 대상체에게 항체 또는 항원 결합 단편을 투여하는 것을 포함하며, 여기에서 항체 또는 항원 결합 단편은 IL-11 트랜스 신호전달을 억제할 수 있는 것인 방법.

청구항 32

IL-11을 함유하거나 함유하는 것으로 의심되는 샘플을 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 항원 결합 단편과 접촉시키는 단계 및 항체 또는 항원 결합 단편과 IL-11의 복합체의 형성을 검출하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 33

대상체에서 질병 또는 상태를 진단하는 방법으로서,

방법은 대상체로부터의 샘플을 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 항원 결합 단편과 시험관 내에서 접촉시키는 단계 및 항체 또는 항원 결합 단편과 IL-11의 복합체의 형성을 검출하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 34

IL-11-표적화제로 치료하기 위한 대상체를 선별하거나 계층화(stratifying)하는 방법으로서,

방법은 대상체로부터의 샘플을 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 항원 결합 단편과 시험관 내에서 접촉시키는 단계 및 항체 또는 항원 결합 단편과 IL-11의 복합체의 형성을 검출하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 35

시험관 내(*in vitro*) 또는 생체 내(*in vivo*)에서 IL-11을 검출하기 위한, 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 항원 결합 단편의 용도.

청구항 36

시험관 내 또는 생체 내 진단제 또는 예후제(prognostic agent)로서의, 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 항원 결합 단편의 용도.

청구항 37

하기 아미노산 서열 i) 내지 vi)를 포함하는, 선택적으로 분리된, IL-11에 결합할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편, 또는 서열 i) 내지 vi) 중 하나 이상에서 1개 또는 2개 또는 3개의 아미노산이 다른 아미노산으로 치환된 이의 변이체:

i) LC-CDR1: $X_{138}X_{139}$DVGGYX$_{140}X_{141}$(서열번호 393), SSDVX$_{142}X_{143}$YX$_{144}$Y(서열번호 394), $X_{145}X_{146}$DX$_{147}$GAYNY(서열번호 395), SSDIGX$_{148}$YNY(서열번호 396), X$_{149}$SDVGAYDY(서열번호 397), SGDVGTYX$_{150}$Y(서열번호 398), QX$_{151}$IX$_{152}$SY(서열번호 399), QSX$_{153}$SSSY(서열번호 400), RX$_{154}$DX$_{155}$GGYDX$_{156}$(서열번호 401), SSNVGGYNY(서열번호 284), GSNVGGYNY(서열번호 349) 또는 QSVNSAY(서열번호 359);

ii) LC-CDR2: DVX$_{157}$(서열번호 402) 또는 X$_{158}$AS(서열번호 403);

iii) LC-CDR3: X_{159}SYAGX$_{160}X_{161}X_{162}$WX$_{163}$(서열번호 404), SSYTX$_{164}X_{165}X_{166}X_{167}$WV(서열번호 405), QQSYSX$_{168}PX_{169}$WT(서열번호 406), SSFX$_{170}X_{171}SX_{172}X_{173}$WV(서열번호 407), NSYTSGSTWV(서열번호 362), ASYTRSSVWV(서열번호 334), QQSSTSPTWA(서열번호 357), 또는 SSYRSGSTLGVRRRDQADRPR(서열번호 282);

iv) HC-CDR1: GFTFX$_{174}$SYX$_{175}$(서열번호 409);

v) HC-CDR2: ISYDGSNX_{176}(서열번호 410);

vi) HC-CDR3: AKIGATDPLDY(서열번호 187), ARIMGYDYGDYDVVDY(서열번호 199), AKLSGPNGVDY(서열번호 197) 또는 AKG$X_{177}X_{178}$SYYX_{179}FDY(서열번호 411);

여기에서, X_{138}은 S, N 또는 I이고, X_{139}는 S 또는 R이고, X_{140}은 N, E 또는 D이고, X_{141}은 Y 또는 F이고, X_{142}는 G 또는 A이고, X_{143}은 D, G 또는 T이고, X_{144}는 N 또는 D이고, X_{145}는 S 또는 N이고, X_{146}은 N, T 또는 S이고, X_{147}은 V 또는 I이고, X_{148}은 V 또는 G이고, X_{149}는 S 또는 G이고, X_{150}은 N 또는 D이고, X_{151}은 A 또는 I이고, X_{152}는 N 또는 S이고, X_{153}은 F 또는 V이고, X_{154}는 S 또는 R이고, X_{155}는 I 또는 V이고, X_{156}은 Y 또는 F이고, X_{157}은 S, T, N, G, V 또는 D이고, X_{158}은 A 또는 G이고, X_{159}는 C, S, A 또는 N이고, X_{160}은 S, R, N, G, T 또는 F이고, X_{161}은 Y 또는 H이고, X_{162}는 T, N, I, S 또는 V이고, X_{163}은 V, M 또는 I이고, X_{164}는 S 또는 N이고, X_{165}는 S 또는 N이고, X_{166}은 T, I, S 또는 R이고, X_{167}은 T 또는 S이고, X_{168}은 T 또는 D이고, X_{169}는 S, R 또는 T이고, X_{170}은 T 또는 A이고, X_{171}은 T 또는 S이고, X_{172}는 I 또는 T이고, X_{173}은 A 또는 T이고, X_{174}는 S 또는 G이고, X_{175}는 G 또는 A이고, X_{176}은 K 또는 R이고, X_{177}은 부재하거나 G이고, X_{178}은 부재하거나 K이고, X_{179}는 부재하거나 G이다.

청구항 38

제37항에 있어서,

HC-CDR1은 GFTFSSYG(서열번호 186), GFTFSSYA(서열번호 190) 또는 GFTFGSYG(서열번호 234) 중 하나인 것인 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 39

제37항 또는 제38항에 있어서,

HC-CDR2는 ISYDGSNK(서열번호 184) 또는 ISYDGSNR(서열번호 381) 중 하나인 것인 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 40

제37항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서,

HC-CDR3은 AKIGATDPLDY(서열번호 187), ARIMGYDYGDYDVVDY(서열번호 199), AKGGKSYYGFDY(서열번호 207), AKGSYYFDY(서열번호 235) 또는 AKLSGPNGVDY(서열번호 197) 중 하나인 것인 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 41

제37항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서,

LC-CDR1은 SSDVGGYNF(서열번호 294), SSDVGGYEY(서열번호 159), SRDVGGYNY(서열번호 150), NSDVGGYNY(서열번호 300), SSDVGGYDY(서열번호 128), SSDVGGYNY(서열번호 107), ISDVGGYNY(서열번호 122), SSDVGDYDY(서열번호 317), SSDVAGYNY(서열번호 330), SSDVGTYNY(서열번호 344), NTDVGAYNY(서열번호 272), SNDIGAYNY(서열번호 306), SSDVGAYNY(서열번호 110), SSDIGVYNY(서열번호 347), SSDIGGYNY(서열번호 326), SSDVGAYDY(서열번호 333), GSDVGAYDY(서열번호 322), SGDVGTYNY(서열번호 298), SGDVGTYDY(서열번호 302), QAINSY(서열번호 352), QIISSY(서열번호 155), QSFSSSY(서열번호 356), QSVSSSY(서열번호 367), RSDIGGYDY(서열번호 290), RRDVGGYDF(서열번호 339), SSNVGGYNY(서열번호 284), GSNVGGYNY(서열번호 349) 또는 QSVNSAY(서열번호 359) 중 하나인 것인 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 42

제37항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서,

LC-CDR2는 DVS(서열번호 108), DVV(서열번호 275), DVT(서열번호 123), DVD(서열번호 295), DVN(서열번호 291), DVG(서열번호 133), AAS(서열번호 102) 또는 GAS(서열번호 138) 중 하나인 것인 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 43

제37항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서,

LC-CDR3은 CSYAGSYTWV(서열번호 131), SSYAGSYTWV(서열번호 124), CSYAGSYSWV(서열번호 273), CSYAGGYTWV(서열번호 276), NSYAGSYTWV(서열번호 278), CSYAGSYVWV(서열번호 285), CSYAGRYTWI(서열번호 296), CSYAGRYTWM(서열번호 336), CSYAGTYTWV(서열번호 340), CSYAGFYTWV(서열번호 345), CSYAGSHIWV(서열번호 308), CSYAGRYTWV(서열번호 313), CSYAGNYTWM(서열번호 315), CSYAGSYTWI(서열번호 324), ASYAGNYNWV(서열번호 304), SSYAGGYTWV(서열번호 364), SSYTNSRTWV(서열번호 292), SSYTSNTTWV(서열번호 311), SSYTSSTTWV(서열번호 320), SSYTSSSSWV(서열번호 109), SSYTSSISWV(서열번호 288), SSYTSSITWV(서열번호 130), QQSYSTPSWT(서열번호 354), QQSYSDPRWT(서열번호 360), QQSYSTPTWT(서열번호 156), SSFTTSIAWV(서열번호 268), SSFTSSTTWV(서열번호 281), SSFATSISWV(서열번호 408), NSYTSGSTWV(서열번호 362), ASYTRSSVWV(서열번호 334), QQSSTSPTWA(서열번호 357) 또는 SSYRSGSTLGVRRRDQADRPR(서열번호 282) 중 하나인 것인 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 44

제37항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서,

하기 CDR을 포함하는 적어도 하나의 중쇄 가변 영역을 갖는 항체 또는 항원 결합 단편:

HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: AKIGATDPLDY(서열번호 187);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARIMGYDYGDYDVVDY(서열번호 199);

또는

HC-CDR1: GFTFGSYG(서열번호 234)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: AKIGATDPLDY(서열번호 187);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

HC-CDR2: ISYDGSNR(서열번호 381)

HC-CDR3: AKIGATDPLDY(서열번호 187);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: ARIMGYDYGDYDVVDY(서열번호 199);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: AKGGKSYYGFDY(서열번호 207);

또는

HC-CDR1: GFTFGSYG(서열번호 234)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: AKGSYYFDY(서열번호 235);

또는

HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

HC-CDR3: AKLSGPNGVDY(서열번호 197).

청구항 45

제37항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서,

하기 CDR을 포함하는 적어도 하나의 경쇄 가변 영역을 갖는 항체 또는 항원 결합 단편:

LC-CDR1: SSDVGAYNY(서열번호 110)

LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

LC-CDR3: SSFTTSIAWV(서열번호 268);

또는

LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

LC-CDR3: CSYAGSYTWV(서열번호 131);

또는

LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

LC-CDR3: SSYAGSYTWV(서열번호 124);

또는

LC-CDR1: NTDVGAYNY(서열번호 272)

LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

LC-CDR3: CSYAGSYSWV(서열번호 273);

또는

LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

LC-CDR2: DVV(서열번호 275)

LC-CDR3: CSYAGGYTWV(서열번호 276);

또는

LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

LC-CDR3: NSYAGSYTWV(서열번호 278);

또는

LC-CDR1: SRDVGGYNY(서열번호 150)

LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

LC-CDR3: CSYAGSYTWV(서열번호 131);

또는

LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

LC-CDR3: SSFTSSTTWV(서열번호 281);

또는

LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

LC-CDR3: SSYRSGSTLGVRRRDQADRPR(서열번호 282);

또는

LC-CDR1: SSNVGGYNY(서열번호 284)

LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

LC-CDR3: CSYAGSYVWV(서열번호 285);

또는

LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

LC-CDR2: DVT(서열번호 123)

LC-CDR3: CSYAGGYTWV(서열번호 276);

또는

LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

LC-CDR3: SSYTSSISWV(서열번호 288);

또는

LC-CDR1: RSDIGGYDY(서열번호 290)

LC-CDR2: DVN(서열번호 291)

LC-CDR3: SSYTSSITWV(서열번호 130);

또는

LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

LC-CDR3: SSYTNSRTWV(서열번호 292);

또는

LC-CDR1: SSDVGGYNF(서열번호 294)

LC-CDR2: DVD(서열번호 295)

LC-CDR3: CSYAGRYTWI(서열번호 296);

또는

LC-CDR1: SGDVGTYNY(서열번호 298)

LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

LC-CDR3: NSYAGSYTWV(서열번호 278);

또는

LC-CDR1: NSDVGGYNY(서열번호 300)

LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

LC-CDR3: CSYAGSYTWV(서열번호 131);

또는

LC-CDR1: SGDVGTYDY(서열번호 302)

LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

LC-CDR3: NSYAGSYTWV(서열번호 278);

또는

LC-CDR1: SSNVGGYNY(서열번호 284)

LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

LC-CDR3: ASYAGNYNWV(서열번호 304);

또는

LC-CDR1: SNDIGAYNY(서열번호 306)

LC-CDR2: DVN(서열번호 291)

LC-CDR3: CSYAGSYSWV(서열번호 273);

또는

LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

LC-CDR2: DVT(서열번호 123)

LC-CDR3: CSYAGSHIWV(서열번호 308);

또는

LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

LC-CDR3: CSYAGSYSWV(서열번호 273);

또는

LC-CDR1: SSDVGGYDY(서열번호 128)

LC-CDR2: DVT(서열번호 123)

LC-CDR3: SSYTSNTTWV(서열번호 311);

또는

LC-CDR1: SSDVGGYDY(서열번호 128)

LC-CDR2: DVT(서열번호 123)

LC-CDR3: CSYAGRYTWV(서열번호 313);

또는

LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

LC-CDR3: CSYAGNYTWM(서열번호 315);

또는

LC-CDR1: SSDVGDYDY(서열번호 317)

LC-CDR2: DVT(서열번호 123)

LC-CDR3: CSYAGSYTWV(서열번호 131);

또는

LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

LC-CDR3: SSYTSSTTWV(서열번호 320);

또는

LC-CDR1: GSDVGAYDY(서열번호 322)

LC-CDR2: DVN(서열번호 291)

LC-CDR3: SSFATSISWV(서열번호 408);

또는

LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

LC-CDR2: DVT(서열번호 123)

LC-CDR3: CSYAGSYTWI(서열번호 324);

또는

LC-CDR1: SSDIGGYNY(서열번호 326)

LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

LC-CDR3: CSYAGSYTWV(서열번호 131);

또는

LC-CDR1: SSDVGGYNF(서열번호 294)

LC-CDR2: DVN(서열번호 291)

LC-CDR3: CSYAGGYTWV(서열번호 276);

또는

LC-CDR1: SSDVGGYEY(서열번호 159)

LC-CDR2: DVT(서열번호 123)

LC-CDR3: CSYAGSYTWV(서열번호 131);

또는

LC-CDR1: SSDVAGYNY(서열번호 330)

LC-CDR2: DVT(서열번호 123)

LC-CDR3: CSYAGSYTWV(서열번호 131);

또는

LC-CDR1: SSDVGAYNY(서열번호 110)

LC-CDR2: DVN(서열번호 291)

LC-CDR3: CSYAGSYTWV(서열번호 131);

또는

LC-CDR1: SSDVGAYDY(서열번호 333)

LC-CDR2: DVT(서열번호 123)

LC-CDR3: ASYTRSSVWV(서열번호 334);

또는

LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

LC-CDR2: DVN(서열번호 291)

LC-CDR3: CSYAGRYTWM(서열번호 336);

또는

LC-CDR1: ISDVGGYNY(서열번호 122)

LC-CDR2: DVT(서열번호 123)

LC-CDR3: SSYAGSYTWV(서열번호 124);

또는

LC-CDR1: RRDVGGYDF(서열번호 339)

LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

LC-CDR3: CSYAGTYTWV(서열번호 340);

또는

LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

LC-CDR2: DVG(서열번호 133)

LC-CDR3: CSYAGGYTWV(서열번호 276);

또는

LC-CDR1: SSDVGAYNY(서열번호 110)

LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

LC-CDR3: CSYAGSYTWV(서열번호 131);

또는

LC-CDR1: SSDVGTYNY(서열번호 344)

LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

LC-CDR3: CSYAGFYTWV(서열번호 345);

또는

LC-CDR1: SSDIGVYNY(서열번호 347)

LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

LC-CDR3: CSYAGSYTWV(서열번호 131);

또는

LC-CDR1: GSNVGGYNY(서열번호 349)

LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

LC-CDR3: CSYAGTYTWV(서열번호 340);

또는

LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

LC-CDR2: DVT(서열번호 123)

LC-CDR3: SSYAGSYTWV(서열번호 124);

또는

LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

LC-CDR3: SSYTSSSSWV(서열번호 109);

또는

LC-CDR1: QAINSY(서열번호 352)

LC-CDR2: AAS(서열번호 102)

LC-CDR3: QQSYSTPSWT(서열번호 354);

또는

LC-CDR1: QSFSSSY(서열번호 356)

LC-CDR2: GAS(서열번호 138)

LC-CDR3: QQSSTSPTWA(서열번호 357);

또는

LC-CDR1: QSVNSAY(서열번호 359)

LC-CDR2: GAS(서열번호 138)

LC-CDR3: QQSYSDPRWT(서열번호 360);

또는

LC-CDR1: QIISSY(서열번호 155)

LC-CDR2: AAS(서열번호 102)

LC-CDR3: QQSYSTPTWT(서열번호 156);

또는

LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

LC-CDR2: DVN(서열번호 291

LC-CDR3: NSYTSGSTWV(서열번호 362);

또는

LC-CDR1: ISDVGGYNY(서열번호 122)

LC-CDR2: DVT(서열번호 123)

LC-CDR3: SSYAGGYTWV(서열번호 364);

또는

LC-CDR1: QIISSY(서열번호 155)

LC-CDR2: AAS(서열번호 102);

또는

LC-CDR1: QSVSSSY(서열번호 367)

LC-CDR2: GAS(서열번호 138)

LC-CDR3: QQSYSTPTWT(서열번호 156).

청구항 46

경쇄 및 중쇄 가변 영역 서열을 포함하는, 선택적으로 분리된, IL-11에 결합할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편으로서, 여기에서:

경쇄는 LC-CDR1: $X_{138}X_{139}$DVGGYX$_{140}X_{141}$(서열번호 393), SSDVX$_{142}X_{143}$YX$_{144}$Y(서열번호 394), $X_{145}X_{146}$DX$_{147}$GAYNY(서열번호 395), SSDIGX$_{148}$YNY(서열번호 396), X$_{149}$SDVGAYDY(서열번호 397), SGDVGTYX$_{150}$Y(서열번호 398), QX$_{151}$IX$_{152}$SY(서열번호 399), QSX$_{153}$SSSY(서열번호 400), RX$_{154}$DX$_{155}$GGYDX$_{156}$(서열번호 401), SSNVGGYNY(서열번호 284), GSNVGGYNY(서열번호 214) 또는 QSVNSAY(서열번호 359) 중 하나; LC-CDR2: DVX$_{157}$(서열번호 402) 또는 X$_{158}$AS(서열번호 403) 중 하나; LC-CDR3: X$_{159}$SYAGX$_{160}X_{161}X_{162}$WX$_{163}$(서열번호 404), SSYTX$_{164}X_{165}X_{166}X_{167}$WV(서열번호 405), QQSYSX$_{168}PX_{169}$WT(서열번호 406), SSFX$_{170}X_{171}SX_{172}X_{173}$WV(서열번호 407), NSYTSGSTWV(서열번호 362), ASYTRSSVWV(서열번호 334), QQSSTSPTWA(서열번호 357) 또는 SSYRSGSTLGVRRRDQADRPR(서열번호 282) 중 하나에 대해 적어도 85%의 전체 서열 동일성을 갖는 LC-CDR1, LC-CDR2, LC-CDR3을 포함하고; 그리고

중쇄는 HC-CDR1: GFTFX$_{174}$SYX$_{175}$(서열번호 409); HC-CDR2: ISYDGSNX$_{176}$(서열번호 410); HC-CDR3: AKIGATDPLDY(서열번호 187), ARIMGYDYGDYDVVDY(서열번호 199), AKLSGPNGVDY(서열번호 197) 또는 AKGX$_{177}X_{178}$SYYX$_{179}$FDY(서열번호 411)에 대해 적어도 85%의 전체 서열 동일성을 갖는 HC-CDR1, HC-CDR2, HC-CDR3을 포함하며;

여기에서, X_{138}은 S, N 또는 I이고, X_{139}는 S 또는 R이고, X_{140}은 N, E 또는 D이고, X_{141}은 Y 또는 F이고, X_{142}는 G 또는 A이고, X_{143}은 D, G 또는 T이고, X_{144}는 N 또는 D이고, X_{145}는 S 또는 N이고, X_{146}은 N, T 또는 S이고, X_{147}은 V 또는 I이고, X_{148}은 V 또는 G이고, X_{149}는 S 또는 G이고, X_{150}은 N 또는 D이고, X_{151}은 A 또는 I이고, X_{152}는 N 또는 S이고, X_{153}은 F 또는 V이고, X_{154}는 S 또는 R이고, X_{155}는 I 또는 V이고, X_{156}은 Y 또는 F이고, X_{157}은 S, T, N, G, V 또는 D이고, X_{158}은 A 또는 G이고, X_{159}는 C, S, A 또는 N이고, X_{160}은 S, R, N, G, T 또는 F이고, X_{161}은 Y 또는 H이고, X_{162}는 T, N, I, S 또는 V이고, X_{163}은 V, M 또는 I이고, X_{164}는 S 또는 N이고, X_{165}는 S 또는 N이고, X_{166}은 T, I, S 또는 R이고, X_{167}은 T 또는 S이고, X_{168}은 T 또는 D이고, X_{169}은 S, R 또는 T이고, X_{170}은 T 또는 A이고, X_{171}은 T 또는 S이고, X_{172}는 I 또는 T이고, X_{173}은 A 또는 T이고, X_{174}는 S 또는 G이고, X_{175}은 G 또는 A이고, X_{176}은 K 또는 R이고, X_{177}은 부재하거나 G이고, X_{178}은 부재하거나 K이고, X_{179}는 부재하거나 G인 것인 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 47

경쇄 및 중쇄 가변 영역 서열을 포함하는, 선택적으로 분리된, IL-11에 결합할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편으로서, 여기에서:

경쇄 서열은 서열번호 267, 269, 270, 271, 274, 277, 279, 280, 540, 283, 286, 287, 289, 353, 293, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 310, 312, 314, 316, 318, 319, 321, 323, 325, 327, 328, 329, 331, 332, 335, 337, 338, 341, 342, 343, 346, 348, 214, 350, 13, 3, 351, 355, 358, 35, 361, 363, 365, 366 또는 20 중 하나의 경쇄 서열에 대해 적어도 85% 서열 동일성을 가지고; 그리고

중쇄 서열은 서열번호 53, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 85, 390, 73, 391 또는 392 중 하나의 중쇄 서열에 대해 적어도 85% 서열 동일성을 가지는 것인 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 48

서열번호 412 내지 475 중 하나의 서열에 대해 적어도 85% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 선택적으로 분리된, IL-11에 결합할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 49

IL-11 트랜스(*trans*) 신호전달을 억제할 수 있는, 선택적으로 분리된, IL-11에 결합할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편으로서,

선택적으로 여기에서 항체 또는 항원 결합 단편은 제37항 내지 제48항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 항원 결합 단편인 것인 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 50

제37항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서,

약물 모이어티(drug moiety) 또는 검출 가능한 모이어티에 컨쥬게이션된 것인 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 51

IL-11에 결합된 제37항 내지 제50항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 항원 결합 단편을 포함하는, 선택적으로 분리된, 시험관 내(*in vitro*) 복합체.

청구항 52

제37항 내지 제50항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 항원 결합 단편, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물.

청구항 53

제37항 내지 제50항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 항원 결합 단편을 암호화하는 분리된 핵산.

청구항 54

제53항에 따른 핵산을 포함하는 벡터.

청구항 55

제54항에 따른 벡터를 포함하는 숙주 세포.

청구항 56

항체 또는 항원 결합 단편의 발현에 적합한 조건하에서 제55항에 따른 숙주 세포를 배양하는 단계, 및 항체 또는 항원 결합 단편을 회수하는 단계를 포함하는, 제37항 내지 제50항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 항원 결합 단편의 제조 방법.

청구항 57

치료요법, 또는 의학적 치료 방법에서 사용하기 위한, 제37항 내지 제50항 및 제52항 중 어느 한 항에 따른 항체, 항원 결합 단편 또는 조성물.

청구항 58

섬유증, 또는 섬유증을 특징으로 하는 질병/장애의 치료 또는 예방시 사용하기 위한, 제37항 내지 제50항 및 제52항 중 어느 한 항에 따른 항체, 항원 결합 단편 또는 조성물.

청구항 59

암의 치료에 사용하기 위한, 제37항 내지 제50항 및 제52항 중 어느 한 항에 따른 항체, 항원 결합 단편 또는 조성물.

청구항 60

섬유증 또는 섬유증을 특징으로 하는 질병/장애의 치료 또는 예방시 사용하기 위한 약제의 제조에서의 제37항 내지 제50항 및 제52항 중 어느 한 항에 따른 항체, 항원 결합 단편 또는 조성물의 용도.

청구항 61

암의 치료 또는 예방시 사용하기 위한 약제의 제조에서의 제37항 내지 제50항 및 제52항 중 어느 한 항에 따른 항체, 항원 결합 단편 또는 조성물의 용도.

청구항 62

섬유증 또는 섬유증을 특징으로 하는 질병/장애를 앓고 있는 대상체에게 제37항 내지 제50항 및 제52항 중 어느 한 항에 따른 항체, 항원 결합 단편 또는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 섬유증의 치료 방법.

청구항 63

암을 앓고 있는 대상체에게 제37항 내지 제50항 및 제52항 중 어느 한 항에 따른 항체, 항원 결합 단편 또는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 암의 치료 방법.

청구항 64

IL-11을 함유하거나 함유하는 것으로 의심되는 샘플을 제37항 내지 제50항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 항원 결합 단편과 접촉시키는 단계 및 항체 또는 항원 결합 단편과 IL-11의 복합체의 형성을 검출하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 65

대상체에서 질병 또는 상태를 진단하는 방법으로서,

방법은 대상체로부터의 샘플을 제37항 내지 제50항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 항원 결합 단편과 시험관 내에서 접촉시키는 단계 및 항체 또는 항원 결합 단편과 IL-11의 복합체의 형성을 검출하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 66

IL-11-표적화제로 치료하기 위한 대상체를 선별하거나 계층화(stratifying)하는 방법으로서,

방법은 대상체로부터의 샘플을 제37항 내지 제50항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 항원 결합 단편과 시험관 내에서 접촉시키는 단계 및 항체 또는 항원 결합 단편과 IL-11의 복합체의 형성을 검출하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 67

시험관 내(*in vitro*) 또는 생체 내(*in vivo*)에서 IL-11을 검출하기 위한, 제37항 내지 제50항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 항원 결합 단편의 용도.

청구항 68

시험관 내 또는 생체 내 진단제 또는 예후제(prognostic agent)로서의, 제37항 내지 제50항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 항원 결합 단편의 용도.

청구항 69

하기의 아미노산 서열 i) 내지 vi)을 포함하는, 선택적으로 분리된, IL-11에 결합할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편, 또는 서열 i) 내지 vi) 중 1개 또는 2개 또는 3개의 아미노산이 다른 아미노산으로 치환된 이의 변이체:

i) LC-CDR1: ENVVTY(서열번호 555), QSIGTS(서열번호 558), QSLLYNSSQKNY(서열번호 562) 또는 QDVGTA(서열번호 565);

ii) LC-CDR2: X_{184}AS(서열번호 569);

iii) LC-CDR3: $X_{185}QX_{186}X_{187}SX_{188}X_{189}X_{190}T$(서열번호 570);

iv) HC-CDR1: GYTFTX_{180}YX_{181}(서열번호 567);

v) HC-CDR2: INPX_{182}NGGX_{183}(서열번호 568) 또는 IYPRSSNT(서열번호 552);

vi) HC-CDR3: ARGELGHWYFDV(서열번호 544), AREGPYGYTWFAY(서열번호 547), ARNPSLYDGYLDC(서열번호 550) 또는 ARANWVGYFDV(서열번호 553);

여기에서, X_{180}은 D 또는 S이고, X_{181}은 N 또는 G이고, X_{182}는 H, D 또는 N이고, X_{183}은 P, T 또는 I이고, X_{184}는 G, Y 또는 W이고, X_{185}는 Q 또는 G이고, X_{186}은 Y, G 또는 S이고, X_{187}은 Y, N 또는 S이고, X_{188}은 Y 또는 W이고, X_{189}는 P 또는 부재하고, X_{190}는 L, Y 또는 R이다.

청구항 70

제69항에 있어서,

HC-CDR1은 GYTFTDYN(서열번호 542) 또는 GYTFTSYG(서열번호 228) 중 하나인 것인 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 71

제69항 또는 제70항에 있어서,

HC-CDR2는 INPHNGGP(서열번호 543), INPDNGGT(서열번호 546), INPNNGGI(서열번호 549) 또는 IYPRSSNT(서열번호 552) 중 하나인 것인 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 72

제69항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서,

HC-CDR3은 ARGELGHWYFDV(서열번호 544), AREGPYGYTWFAY(서열번호 547), ARNPSLYDGYLDC(서열번호 550) 또는 ARANWVGYFDV(서열번호 553) 중 하나인 것인 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 73

제69항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서,

LC-CDR1은 ENVVTY(서열번호 555), QSIGTS(서열번호 558), QSLLYNSSQKNY(서열번호 562) 또는 QDVGTA(서열번호 565) 중 하나인 것인 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 74

제69항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서,

LC-CDR2는 GAS(서열번호 138), YAS(서열번호 559) 또는 WAS(서열번호 563) 중 하나인 것인 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 75

제69항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서,

LC-CDR3은 GQGYSYPYT(서열번호 556), QQSNSWPLT(서열번호 560), QQYYSYPLT(서열번호 563) 또는 QQYSSYRT(서열번호 566) 중 하나인 것인 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 76

제69항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서,

하기 CDR을 포함하는 적어도 하나의 중쇄 가변 영역을 갖는 항체 또는 항원 결합 단편:

HC-CDR1: GYTFTDYN(서열번호 542)

HC-CDR2: INPHNGGP(서열번호 543)

HC-CDR3: ARGELGHWYFDV(서열번호 544);

또는

HC-CDR1: GYTFTDYN(서열번호 542)

HC-CDR2: INPDNGGT(서열번호 546)

HC-CDR3: AREGPYGYTWFAY(서열번호 547);

또는

HC-CDR1: GYTFTDYN(서열번호 542)

HC-CDR2: INPNNGGI(서열번호 549)

HC-CDR3: ARNPSLYDGYLDC(서열번호 550);

또는

HC-CDR1: GYTFTSYG(서열번호 228)

HC-CDR2: IYPRSSNT(서열번호 552)

HC-CDR3: ARANWVGYFDV(서열번호 553).

청구항 77

제69항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서,

하기 CDR을 포함하는 적어도 하나의 중쇄 가변 영역을 갖는 항체 또는 항원 결합 단편:

LC-CDR1: ENVVTY(서열번호 555)

LC-CDR2: GAS(서열번호 138)

LC-CDR3: GQGYSYPYT(서열번호 556);

또는

LC-CDR1: QSIGTS(서열번호 558)

LC-CDR2: YAS(서열번호 559)

LC-CDR3: QQSNSWPLT(서열번호 560);

또는

LC-CDR1: QSLLYNSSQKNY(서열번호 562)

LC-CDR2: WAS(서열번호 563)

LC-CDR3: QQYYSYPLT(서열번호 581);

또는

LC-CDR1: QDVGTA(서열번호 565)

LC-CDR2: WAS(서열번호 563)

LC-CDR3: QQYSSYRT(서열번호 566).

청구항 78

경쇄 및 중쇄 가변 영역 서열을 포함하는, 선택적으로 분리된, IL-11에 결합할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단

편으로서, 여기에서:

경쇄는 LC-CDL1: ENVVTY(서열번호 555), QSIGTS(서열번호 558), QSLLYNSSQKNY(서열번호 562) 또는 QDVGTA(서열번호 565) 중 하나; LC-CDR2: X_{184}AS(서열번호 569); LC-CDR3: X_{185}Q$X_{186}$$X_{187}SX_{188}$$X_{189}$$X_{190}$T(서열번호 570)에 대해 적어도 85%의 전체 서열 동일성을 갖는 LC-CDR1, LC-CDR2, LC-CDR3을 포함하고; 그리고

중쇄는 HC-CDR1: GYTFTX_{180}YX_{181}(서열번호 567); HC-CDR2: INPX_{182}NGGX_{183}(서열번호 568) 또는 IYPRSSNT(서열번호 552) 중 하나; HC-CDR3: ARGELGHWYFDV(서열번호 544), AREGPYGYTWFAY(서열번호 547), ARNPSLYDGYLDC(서열번호 550) 또는 ARANWVGYFDV(서열번호 553) 중 하나에 대해 적어도 85%의 전체 서열 동일성을 갖는 HC-CDR1, HC-CDR2, HC-CDR3을 포함하고;

여기에서, X_{180}은 D 또는 S이고, X_{181}은 N 또는 G이고, X_{182}는 H, D 또는 N이고, X_{183}은 P, T 또는 I이고, X_{184}는 G, Y 또는 W이고, X_{185}는 Q 또는 G이고, X_{186}은 Y, G 또는 S이고, X_{187}은 Y, N 또는 S이고, X_{188}은 Y 또는 W이고, X_{189}는 P 또는 부재하고, X_{190}은 L, Y 또는 R인 것인 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 79

경쇄 및 중쇄 가변 영역 서열을 포함하는, 선택적으로 분리된, IL-11에 결합할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편으로서, 여기에서:

경쇄 서열은 서열번호 554, 557, 561 또는 564 중 하나의 경쇄 서열에 대해 적어도 85%의 서열 동일성을 가지고; 그리고

중쇄 서열은 서열번호 541, 545, 548 또는 551 중 하나의 중쇄 서열에 대해 적어도 85%의 서열 동일성을 갖는 것인 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 80

IL-11 트랜스(*trans*) 신호전달을 억제할 수 있는, 선택적으로 분리된, IL-11에 결합할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편으로서,

선택적으로 여기에서 항체 또는 항원 결합 단편은 제69항 내지 제79항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 항원 결합 단편인 것인 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 81

제69항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서,

약물 모이어티(drug moiety) 또는 검출 가능한 모이어티에 컨쥬게이션된 것인 항체 또는 항원 결합 단편.

청구항 82

IL-11에 결합된 제69항 내지 제81항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 항원 결합 단편을 포함하는, 선택적으로 분리된, 시험관 내(*in vitro*) 복합체.

청구항 83

제69항 내지 제81항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 항원 결합 단편, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물.

청구항 84

제69항 내지 제81항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 항원 결합 단편을 암호화하는 분리된 핵산.

청구항 85

제84항에 따른 핵산을 포함하는 벡터.

청구항 86

제85항에 따른 벡터를 포함하는 숙주 세포.

청구항 87

항체 또는 항원 결합 단편의 발현에 적합한 조건하에서 제86항에 따른 숙주 세포를 배양하는 단계, 및 항체 또는 항원 결합 단편을 회수하는 단계를 포함하는, 제69항 내지 제81항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 항원 결합 단편의 제조 방법.

청구항 88

치료요법, 또는 의학적 치료 방법에서 사용하기 위한, 제69항 내지 제81항 및 제83항 중 어느 한 항에 따른 항체, 항원 결합 단편 또는 조성물.

청구항 89

섬유증, 또는 섬유증을 특징으로 하는 질병/장애의 치료 또는 예방시 사용하기 위한, 제69항 내지 제81항 및 제83항 중 어느 한 항에 따른 항체, 항원 결합 단편 또는 조성물.

청구항 90

암의 치료에 사용하기 위한, 제69항 내지 제81항 및 제83항 중 어느 한 항에 따른 항체, 항원 결합 단편 또는 조성물.

청구항 91

섬유증 또는 섬유증을 특징으로 하는 질병/장애의 치료 또는 예방시 사용하기 위한 약제의 제조에서의 제69항 내지 제81항 및 제83항 중 어느 한 항에 따른 항체, 항원 결합 단편 또는 조성물의 용도.

청구항 92

암의 치료 또는 예방시 사용하기 위한 약제의 제조에서의 제69항 내지 제81항 및 제83항 중 어느 한 항에 따른 항체, 항원 결합 단편 또는 조성물의 용도.

청구항 93

섬유증 또는 섬유증을 특징으로 하는 질병/장애를 앓고 있는 대상체에게 제69항 내지 제81항 및 제83항 중 어느 한 항에 따른 항체, 항원 결합 단편 또는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 섬유증의 치료 방법.

청구항 94

암을 앓고 있는 대상체에게 제69항 내지 제81항 및 제83항 중 어느 한 항에 따른 항체, 항원 결합 단편 또는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 암의 치료 방법.

청구항 95

IL-11을 함유하거나 함유하는 것으로 의심되는 샘플을 제69항 내지 제81항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 항원 결합 단편과 접촉시키는 단계 및 항체 또는 항원 결합 단편과 IL-11의 복합체의 형성을 검출하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 96

대상체에서 질병 또는 상태를 진단하는 방법으로서,

방법은 대상체로부터의 샘플을 제69항 내지 제81항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 항원 결합 단편과 시험관 내에서 접촉시키는 단계 및 항체 또는 항원 결합 단편과 IL-11의 복합체의 형성을 검출하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 97

IL-11-표적화제로 치료하기 위한 대상체를 선별하거나 계층화(stratifying)하는 방법으로서,

방법은 대상체로부터의 샘플을 제69항 내지 제81항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 항원 결합 단편과 시험관 내에서 접촉시키는 단계 및 항체 또는 항원 결합 단편과 IL-11의 복합체의 형성을 검출하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 98

시험관 내(*in vitro*) 또는 생체 내(*in vivo*)에서 IL-11을 검출하기 위한, 제69항 내지 제81항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 항원 결합 단편의 용도.

청구항 99

시험관 내 또는 생체 내 진단제 또는 예후제(prognostic agent)로서의, 제69항 내지 제81항 중 어느 한 항에 따른 항체 또는 항원 결합 단편의 용도.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 인터류킨 11(interleukin 11, IL-11)에 결합하는 항체에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 많은 치명적이고 치유할 수 없는 질환이 과도하고 부적응적(maladaptive)인 섬유증으로 인한 장기 부전(organ failure)에 의해 유발된다(Rockey et al., 2015 Journal of Infectious Diseases 214, jiw176). 섬유증 장애는 피부경화증(scleroderma), 특발성 폐 섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis) 및 비대성 심근병증(hypertrophic cardiomyopathy), 확장성 심근병증(dilated cardiomyopathy, DCM)과 같은 희귀한, 유전적으로 유발되는 질병, 및 심방세동(atrial fibrillation), 심실세동(ventricular fibrillation), 비-알코올성 지방간 질병(non-alcoholic fatty liver disease) 및 당뇨병성 신장 질병(diabetic kidney disease)과 같은 일반적인 질병 모두를 포함한다. 전 세계적인 이환율(morbidity) 및 사망률(mortality)에 현저한 영향으로 인해, 섬유화 반응을 억제하기 위한 치료제를 개발할 필요가 있다(Nanthakumar et al., 2015 Nat Rev Drug Discov 14, 693-720).

[0003] 섬유증의 주요 특징은 휴지 상태(quiescent state)에서 증식, 분비 및 수축성 근섬유 아세포로의 전환(transition)을 유도하는 거주 섬유아세포(resident fibroblast)의 병리학적 활성화이다(Hinz et al., 2010 Am J Pathology 170, 1807-1816). 기계적인 스트레스 및 전-섬유화성(pro-fibrotic) 사이토카인과 같은 자극은 섬유아세포를 활성화시킬 수 있다. TGFβ1 경로는 섬유화 반응에 있어 핵심적인 것으로 간주되며(Leask and Abraham, 2004 The FASEB Journal 18, 816-827), 이의 억제는 연구 중에 있는 치료학적 전략이다(Gourdie et al., 2016 Nature Reviews Drug Discovery 15, 620-638). 그러나, 다중-작용성 TGFβ1의 직접적인 억제는 염증 및 암 감수성(cancer susceptibility)과 같은 심각한 부작용과 관련되어 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0004] **발명의 요약**

[0005] 일 양태에서, 본 발명은 선택적으로 분리된, IL-11에 결합할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편을 제공하며, 여기에서 항체 또는 항원 결합 단편은 완전 인간 항체 또는 항원 결합 단편이며 IL-11 트랜스 신호전달(*trans* signalling)을 억제할 수 있다.

[0006] 다른 양태에서, 본 발명은 하기 아미노산 서열 i) 내지 vi)를 포함하는, 선택적으로 분리된, IL-11에 결합할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편, 또는 서열 i) 내지 vi) 중 하나 이상에서 1개 또는 2개 또는 3개의 아미노산이 다른 아미노산으로 치환된 이의 변이체를 제공한다:

[0007] i) LC-CDR1: $X_1X_2DX_3GX_4YX_5Y$(서열번호 239);

[0008] $X_6SNX_7GX_8X_9X_{10}$(서열번호 240);

[0009] $QX_{11}X_{12}SSX_{13}$(서열번호 241);

[0010] $X_{14}GX_{15}IASNX_{16}$(서열번호 242);

[0011] QDVGRY(서열번호 101); 또는

[0012] SLRGYY(서열번호 161);

[0013] ii) LC-CDR2: DVX_{17}(서열번호 243);

[0014] $X_{18}NX_{19}$(서열번호 244);

[0015] $X_{20}AS$(서열번호 245);

[0016] $X_{21}DX_{22}$(서열번호 246);

[0017] EVX_{23}(서열번호 247); 또는

[0018] $DX_{24}X_{25}$(서열번호 248);

[0019] iii) LC-CDR3: $X_{26}SYTX_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}VX_{32}$(서열번호 249);

[0020] $X_{33}SYAX_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}X_{41}X_{42}X_{43}X_{44}X_{45}X_{46}X_{47}X_{48}X_{49}$(서열번호 250);

[0021] $X_{50}X_{51}WDX_{52}X_{53}LX_{54}X_{55}X_{56}V$(서열번호 251);

[0022] $QQX_{57}X_{58}X_{59}PX_{60}X_{61}X_{62}X_{63}X_{64}X_{65}X_{66}X_{67}X_{68}X_{69}X_{70}X_{71}X_{72}$(서열번호 252);

[0023] $QSYX_{73}X_{74}SX_{75}X_{76}X_{77}X_{78}$(서열번호 253);

[0024] $X_{79}SYX_{80}SSX_{81}X_{82}X_{83}VX_{84}$(서열번호 254);

[0025] NSYVTGNNWA(서열번호 169); 또는

[0026] DSRGRSGDHWL(서열번호 163);

[0027] iv) HC-CDR1: $GFTFSSYX_{85}$(서열번호 255);

[0028] $GX_{86}X_{87}X_{88}X_{89}SYG$(서열번호 256);

[0029] $X_{90}X_{91}X_{92}X_{93}X_{94}SYA$(서열번호 257);

[0030] WIFLKSYA(서열번호 204);

[0031] VSSNSAAWN(서열번호 180);

[0032] GGSISSSNW(서열번호 220); 또는

[0033] GFTFSGAY(서열번호 183);

[0034] v) HC-CDR2: $ISYDGSX_{95}K$(서열번호 258);

[0035] IIPIFGTA(서열번호 210);

[0036] YRSKWYN(서열번호 181);

[0037] ISAYNGNT(서열번호 229); 또는

[0038] IYHSGST(서열번호 221);

[0039] vi) HC-CDR3: AKLSGPNGVDY(서열번호 197);

[0040] $AKX_{96}X_{97}X_{98}GX_{99}X_{100}X_{101}X_{102}DY$(서열번호 259);

[0041] $ARDX_{103}GYSSGWYFDY$(서열번호 260);

[0042] $ARLX_{104}X_{105}X_{106}X_{107}X_{108}X_{109}X_{110}X_{111}X_{112}X_{113}X_{114}X_{115}X_{116}X_{117}X_{118}X_{119}X_{120}AFDI$(서열번호 261);

[0043] ARIMGYDYGDYDVVDY(서열번호 199);

[0044] $ARIX_{121}X_{122}X_{123}X_{124}X_{125}X_{126}DX_{127}X_{128}X_{129}X_{130}$(서열번호 262);

[0045] ARVGFSSWYPDLYYFDY(서열번호 205);

[0046] $X_{131}X_{132}X_{133}X_{134}RGYX_{135}DY$(서열번호 263);

[0047] ARITHDYGDFSDAFDI(서열번호 194);

[0048] $ARX_{136}GVLX_{137}DY$(서열번호 264);

[0049] AKGSYYFDY(서열번호 235);

[0050] ARLYSGYPSRYYYGMDV(서열번호 206);

[0051] ARVQSGEPESDY(서열번호 216);

[0052] AKIGATDPLDY(서열번호 187);

[0053] ARDLYAFDI(서열번호 185);

[0054] ARPDDDY(서열번호 203);

[0055] AKGGKSYYGFDY(서열번호 207);

[0056] ARADSSAGGGPYYYGMDV(서열번호 231);

[0057] ARVYYDSSGTQGDSFDY(서열번호 233);

[0058] ARVVAAARSYYYYMDV(서열번호 230);

[0059] ARGGGPYYDFWSGYYTEFDY(서열번호 224);

[0060] ARMVNLYYGDAFDI(서열번호 218);

[0061] ARGLITGTTP(서열번호 211);

[0062] ARGQNVDL(서열번호 198);

[0063] ARVQNLGGGSYYVGAFDY(서열번호 222); 또는

[0064] ARLVGATADDY(서열번호 219);

[0065] 여기에서, X_1는 S 또는 I이고, X_2는 S 또는 R이고, X_3은 V 또는 I이고, X_4는 G, A 또는 N이고, X_5는 N, E, K 또는 D이고, X_6은 S 또는 Y이고, X_7은 I 또는 V이고, X_8은 S, N 또는 Y이고, X_9는 N, Y 또는 D이고, X_{10}은 L, Y, T 또는 A이고, X_{11}은 G, S 또는 I이고, X_{12}는 S, I 또는 V이고, X_{13}은 Y 또는 N이고, X_{14}는 S 또는 T이고, X_{15}는 S 또는 N이고, X_{16}은 Y 또는 R이고, X_{17}은 S, T 또는 G이고, X_{18}은 R, I 또는 G이고 X_{19}는 N 또는 D이고, X_{20}은 A 또는 G이고, X_{21}은 E, D 또는 N이고, X_{22}는 N 또는 D이며, X_{23}은 S, F 또는 N이고, X_{24}는 N 또는 V이고, X_{25}는 H 또는 T이고, X_{26}은 S, N 또는 G이고, X_{27}은 S 또는 T이고, X_{28}은 S 또는 G이고, X_{29}는 S, N, G 또는 I이고, X_{30}은 T 또는 S이고, X_{31}은 W, L, V 또는 Q이고, X_{32}는 부재하거나 V이고, X_{33}은 C 또는 S이고, X_{34}는 G 또는 D이고, X_{35}는 S, Y, N 또는 T이고, X_{36}은 Y 또는 N이고, X_{37}은 T 또는 N이고, X_{38}은 W 또는 F이고, X_{39}는 V, G 또는 L이고, X_{40}은 부재하거나 V이고, X_{41}은 부재하거나 R이고, X_{42}는 부재하거나 R이고, X_{43}은 부재하거나 R이고, X_{44}는 부재하거

나 D이고, X_{45}는 부재하거나 R이고, X_{46}은 부재하거나 A이고, X_{47}은 부재하거나 D이고, X_{48}은 부재하거나 R이고, X_{49}는 부재하거나 P이고, X_{50}은 A 또는 G이고, X_{51}은 A 또는 T이고, X_{52}는 D, G 또는 S이고, X_{53}은 S 또는 G이고, X_{54}는 S, K 또는 N이고, X_{55}는 G 또는 A이고, X_{56}은 W, G 또는 H이고, X_{57}은 S 또는 Y이고, X_{58}은 Y, R 또는 N이고, X_{59}는 S 또는 N이고, X_{60}은 T, A 또는 W이고, X_{61}은 L 또는 T이고, X_{62}는 Y, A, W 또는 T이고, X_{63}은 T, 부재하거나 F이고, X_{64}는 부재하거나 G이고, X_{65}는 부재하거나 G이고, X_{66}은 부재하거나 G이고, X_{67}은 부재하거나 T이고, X_{68}은 부재하거나 K이고, X_{69}는 부재하거나 V이고, X_{70}은 부재하거나 E이고, X_{71}은 부재하거나 F이고, X_{72}는 부재하거나 K이고, X_{73}은 D 또는 N이며, X_{74}는 S 또는 Y이고, X_{75}는 K, S 또는 N이고, X_{76}은 V 또는 L이고, X_{77}은 I, V 또는 W이고, X_{78}은 부재하거나 V이고, X_{79}는 T 또는 N이고, X_{80}은 T 또는 S이고, X_{81}은 T 또는 S이고, X_{82}는 P 또는 T이고, X_{83}은 Y 또는 L이고, X_{84}는 부재하거나 A이고, X_{85}는 A 또는 G이고, X_{86}은 F 또는 Y이며, X_{87}은 S 또는 T이고, X_{88}은 L 또는 F이고, X_{89}는 G, R, T, S 또는 N이고, X_{90}은 G 또는 I이고, X_{91}은 G, F 또는 L이고, X_{92}는 T, S 또는 P이고, X_{93}은 F 또는 S이고, X_{94}는 S 또는 D이고, X_{95}는 N 또는 D이고, X_{96}은 L, F 또는 D이고, X_{97}은 Y, A 또는 L이고, X_{98}은 S 또는 R이고, X_{99}는 S, V 또는 L이고, X_{100}은 S, Y 또는 P이고, X_{101}은 N, L 또는 I이고, X_{102}는 F 또는 I이고, X_{103}은 S 또는 V이고, X_{104}는 H 또는 A이고, X_{105}는 S, Q 또는 F이고, X_{106}은 S 또는 G이고, X_{107}은 부재하거나 Y이고, X_{108}은 부재하거나 S이고, X_{109}는 부재하거나, R 또는 S이고, X_{110}은 Q, N 또는 S이고, X_{111}은 W 또는 Y이고, X_{112}는 부재하거나, Y 또는 F이고, X_{113}은 부재하거나 E이고, X_{114}는 부재하거나 W이고, X_{115}는 부재하거나 E이고, X_{116}은 부재하거나 P이고, X_{117}은 부재하거나, G 또는 S이고, X_{118}은 부재하거나, R 또는 T이고, X_{119}는 G, E 또는 I이고, X_{120}은 D 또는 H이고, X_{121}은 A 또는 G이고, X_{122}는 A 또는 G이고, X_{123}은 A 또는 Y이고, X_{124}는 D 또는 부재하고, X_{125}는 G 또는 D이고, X_{126}은 F, M 또는 R이고, X_{127}은 V, Y 또는 A이고, X_{128}은 부재하거나 F이고, X_{129}는 부재하거나 D이고, X_{130}은 부재하거나 I이고, X_{131}은 부재하거나 A이고, X_{132}는 부재하거나 R이고, X_{133}은 A 또는 G이고, X_{134}는 R 또는 T이고, X_{135}는 F 또는 G이고, X_{136}은 부재하거나 S이고, X_{137}은 부재하거나 F이다.

[0066] 일부 구현예에서, HC-CDR1은 VSSNSAAWN(서열번호 180), GFTFSGAY(서열번호 183), GFTFSSYG(서열번호 186), GFTFSSYA(서열번호 190), GFSFRSYG(서열번호 193), GFTFRSYG(서열번호 196), GFSFSSYA(서열번호 212), WIFLKSYA(서열번호 204), GFSLNSYG(서열번호 217), GGTFSSYA(서열번호 209), GGSISSSNW(서열번호 220), GFSLSSYG(서열번호 201), GGTFSSYA(서열번호 209), ILPSDSYA(서열번호 226), GYTFTSYG(서열번호 228), GFTFGSYG(서열번호 234) 또는 GFSLGSYG(서열번호 238) 중 하나이다.

[0067] 일부 구현예에서, HC-CDR2는 YRSKWYN(서열번호 181), ISYDGSNK(서열번호 184), ISYDGSDK(서열번호 188), IIPIFGTA(서열번호 210), IYHSGST(서열번호 221) 또는 ISAYNGNT(서열번호 229) 중 하나이다.

[0068] 일부 구현예에서, HC-CDR3은 ARGTRGYFDY(서열번호 182), ARDLYAFDI(서열번호 185), AKIGATDPLDY(서열번호 187), AKDLSGLPIIDY(서열번호 189), ARRGYFDY(서열번호 191), ARIAAADGMDV(서열번호 192), ARITHDYGDFSDAFDI(서열번호 194), AKLYSGSSNFDY(서열번호 195), AKLSGPNGVDY(서열번호 197), ARGQNVDL(서열번호 198), ARIMGYDYGDYDVVDY(서열번호 199), ARRGYGDY(서열번호 213), ARVGFSSWYPDLYYFDY(서열번호 205), AKFARGVYLFDY(서열번호 215), ARVQSGEPESDY(서열번호 216), ARMVNLYYGDAFDI(서열번호 218), ARLVGATADDY(서열번호 219), AKLSGPNGVDY(서열번호 197), ARGLITGTTP(서열번호 211), ARVQNLGGGSYYVGAFDY(서열번호 222), ARLHFSQYFSTIDAFDI(서열번호 223), ARDVGYSSGWYFDY(서열번호 200), ARLAQSYSSSWYEWEPGREHAFDI(서열번호 202), ARPDDDY(서열번호 203) AKLSGPNGVDY(서열번호 197), ARLYSGYPSRYYYGMDV(서열번호 206), AKGGKSYYGFDY(서열번호 207), ARLHSGRNWGDAFDI(서열번호 208), ARGGGPYYDFWSGYYTEFDY(서열번호 224), ARDSGYSSGWYFDY(서열번호 225), ARIAAAGRDAFDI(서열번호 227), ARVVAAARSYYYYMDV(서열번호 230), ARADSSAGGGPYYYGMDV(서열번호 231), ARIGGYDDFDY(서열번호 232), ARVYYDSSGTQGDSFDY(서열번호 233), AKGSYYFDY(서열번호 235), ARGVLFDY(서열번호 236) 또는 ARSGVLDY(서열번호 237) 중 하나이다.

[0069] 일부 구현예에서, LC-CDR1은 QDVGRY(서열번호 101), TGNIASNR(서열번호 104), SSDVGGYNY(서열번호 107), SSDVGAYNY(서열번호 110), SSDIGAYNY(서열번호 114), SSNIGSNY(서열번호 116), ISDVGGYNY(서열번호 122), SSNIGNNL(서열번호 126), SSDVGGYDY(서열번호 128), QSVSSN(서열번호 137), SSNIGNNY(서열번호 140), YSNVGSNL(서열번호 144), SSNIGSNT(서열번호 147), SRDVGGYNY(서열번호 150), SGSIASNY(서열번호 152),

QIISSY(서열번호 155), SSDVGGYEY(서열번호 159), SLRGYY(서열번호 161), SSNIGSYY(서열번호 164), SSDVGAYNY(서열번호 167), SSNIGYDA(서열번호 170), QGSSSY(서열번호 173), SSDVGGYKY(서열번호 175) 또는 SSDVGNYKY(서열번호 178) 중 하나이다.

[0070] 일부 구현예에서, LC-CDR2는 AAS(서열번호 102), DNH(서열번호 105), DVS(서열번호 108), EVS(서열번호 111), RNN(서열번호 117), DVT(서열번호 123), DVH(서열번호 129), DVG(서열번호 133), EVN(서열번호 135), DVT(서열번호 123), GAS(서열번호 138), DNT(서열번호 141), EDD(서열번호 145), INN(서열번호 148), DDN(서열번호 153), EDN(서열번호 157), GNN(서열번호 162), RND(서열번호 165), EVF(서열번호 168) 또는 NDN(서열번호 171) 중 하나이다.

[0071] 일부 구현예에서, LC-CDR3은 QQYRSAPLA(서열번호 103), QSYDYSSVI(서열번호 106), SSYTSSSSWV(서열번호 109), SSYTSSNTLV(서열번호 112), SSYTSSSTVV(서열번호 113), SSYTTSSTVV(서열번호 115), AAWDGSLSGWV(서열번호 118), SSYTSSSTWV(서열번호 119), CSYAGSYTFV(서열번호 120), NSYTSSTPYV(서열번호 121), SSYAGSYTWV(서열번호 124), GSYTSSNTQV(서열번호 125), AAWDDSLSAGV(서열번호 127), SSYTSSITWV(서열번호 130), CSYAGSYTWV(서열번호 131), GSYTSSSTWV(서열번호 132), SSYTSGSTWV(서열번호 134), SSYAGTNNFVV(서열번호 136), QQYNNWPLTFGGGTKVEFK(서열번호 139), GTWDSSLSGGV(서열번호 142), SSYAGSYTWGVRRRDRADRP(서열번호 143), AAWDDSLKGHV(서열번호 146), AAWDDSLNGWV(서열번호 149), CSYADYYTWV(서열번호 151), QSYDSSNLWV(서열번호 154), QQSYSTPTWT(서열번호 156), QSYNSSKVV(서열번호 158), NSYTSSGTLVV(서열번호 160), DSRGRSGDHWL(서열번호 163), ATWDDGLSGWV(서열번호 166), NSYVTGNNWA(서열번호 169), AAWDDSLSGWV(서열번호 172), QQSYSTPLYT(서열번호 174), CSYAGNYTWL(서열번호 176), TSYSSSSTLVA(서열번호 177) 또는 SSYTSSSTLVV(서열번호 179) 중 하나이다.

[0072] 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 하기 CDR을 포함하는 적어도 하나의 중쇄 가변 영역을 갖는다:

[0073] HC-CDR1: VSSNSAAWN(서열번호 180)

[0074] HC-CDR2: YRSKWYN(서열번호 181)

[0075] HC-CDR3: ARGTRGYFDY(서열번호 182);

[0076] 또는

[0077] HC-CDR1: GFTFSGAY(서열번호 183)

[0078] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0079] HC-CDR3: ARDLYAFDI(서열번호 185);

[0080] 또는

[0081] HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

[0082] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0083] HC-CDR3: AKIGATDPLDY(서열번호 187);

[0084] 또는

[0085] HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

[0086] HC-CDR2: ISYDGSDK(서열번호 188)

[0087] HC-CDR3: AKDLSGLPIIDY(서열번호 189);

[0088] 또는

[0089] HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

[0090] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0091] HC-CDR3: ARRGYFDY(서열번호 191);

[0092] 또는

[0093] HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

[0094] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0095] HC-CDR3: ARIAAADGMDV(서열번호 192);

[0096] 또는

[0097] HC-CDR1: GFSFRSYG(서열번호 193)

[0098] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0099] HC-CDR3: ARITHDYGDFSDAFDI(서열번호 194);

[0100] 또는

[0101] HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

[0102] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0103] HC-CDR3: AKLYSGSSNFDY(서열번호 195);

[0104] 또는

[0105] HC-CDR1: GFTFRSYG(서열번호 196)

[0106] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0107] HC-CDR3: ARITHDYGDFSDAFDI(서열번호 194);

[0108] 또는

[0109] HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

[0110] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0111] HC-CDR3: AKLSGPNGVDY(서열번호 197);

[0112] 또는

[0113] HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

[0114] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0115] HC-CDR3: ARGQNVDL(서열번호 198);

[0116] 또는

[0117] HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

[0118] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0119] HC-CDR3: ARIMGYDYGDYDVVDY(서열번호 199);

[0120] 또는

[0121] HC-CDR1: GFSFSSYA(서열번호 212)

[0122] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0123] HC-CDR3: ARIMGYDYGDYDVVDY(서열번호 199);

[0124] 또는

[0125] HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

[0126] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0127] HC-CDR3: ARRGYGDY(서열번호 213);

[0128] 또는

[0129] HC-CDR1: WIFLKSYA(서열번호 204)

[0130] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0131] HC-CDR3: ARVGFSSWYPDLYYFDY(서열번호 205);

[0132] 또는

[0133] HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

[0134] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0135] HC-CDR3: AKFARGVYLFDY(서열번호 215);

[0136] 또는

[0137] HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

[0138] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0139] HC-CDR3: ARVQSGEPESDY(서열번호 216);

[0140] 또는

[0141] HC-CDR1: GFSLNSYG(서열번호 217)

[0142] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0143] HC-CDR3: AKLYSGSSNFDY(서열번호 195);

[0144] 또는

[0145] HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

[0146] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0147] HC-CDR3: ARVGFSSWYPDLYYFDY(서열번호 205);

[0148] 또는

[0149] HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

[0150] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0151] HC-CDR3: AKLSGPNGVDY(서열번호 197);

[0152] 또는

[0153] HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

[0154] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0155] HC-CDR3: ARMVNLYYGDAFDI(서열번호 218);

[0156] 또는

[0157] HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

[0158] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0159] HC-CDR3: ARLVGATADDY(서열번호 219);

[0160] 또는

[0161] HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

[0162] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0163] HC-CDR3: AKLSGPNGVDY(서열번호 197);

[0164] 또는

[0165] HC-CDR1: GGTFSSYA(서열번호 209)

[0166] HC-CDR2: IIPIFGTA(서열번호 210)

[0167] HC-CDR3: ARGLITGTTP(서열번호 211);

[0168] 또는

[0169] HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

[0170] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0171] HC-CDR3: AKLSGPNGVDY(서열번호 197);

[0172] 또는

[0173] HC-CDR1: GGSISSSNW(서열번호 220)

[0174] HC-CDR2: IYHSGST(서열번호 221)

[0175] HC-CDR3: ARVQNLGGGSYYVGAFDY(서열번호 222);

[0176] 또는

[0177] HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

[0178] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0179] HC-CDR3: ARLHFSQYFSTIDAFDI(서열번호 223);

[0180] 또는

[0181] HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

[0182] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0183] HC-CDR3: ARIMGYDYGDYDVVDY(서열번호 199);

[0184] 또는

[0185] HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

[0186] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0187] HC-CDR3: ARDVGYSSGWYFDY(서열번호 200);

[0188] 또는

[0189] HC-CDR1: GFSLSSYG(서열번호 201)

[0190] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0191] HC-CDR3: ARLAQSYSSSWYEWEPGREHAFDI(서열번호 202);

[0192] 또는

[0193] HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

[0194] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0195] HC-CDR3: ARPDDDY(서열번호 203);

[0196] 또는

[0197] HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

[0198] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0199] HC-CDR3: AKLSGPNGVDY(서열번호 197);

[0200] 또는

[0201] HC-CDR1: WIFLKSYA(서열번호 204)

[0202] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0203] HC-CDR3: ARVGFSSWYPDLYYFDY(서열번호 205);

[0204] 또는

[0205] HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

[0206] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0207] HC-CDR3: ARLYSGYPSRYYYGMDV(서열번호 206);

[0208] 또는

[0209] HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

[0210] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0211] HC-CDR3: AKGGKSYYGFDY(서열번호 207);

[0212] 또는

[0213] HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

[0214] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0215] HC-CDR3: ARLHSGRNWGDAFDI(서열번호 208);

[0216] 또는

[0217] HC-CDR1: GGTFSSYA(서열번호 209)

[0218] HC-CDR2: IIPIFGTA(서열번호 210)

[0219] HC-CDR3: ARGGGPYYDFWSGYYTEFDY(서열번호 224);

[0220] 또는

[0221] HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

[0222] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0223] HC-CDR3: ARDSGYSSGWYFDY(서열번호 225);

[0224] 또는

[0225] HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

[0226] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0227] HC-CDR3: ARDSGYSSGWYFDY(서열번호 225);

[0228] 또는

[0229] HC-CDR1: ILPSDSYA(서열번호 226)

[0230] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0231] HC-CDR3: ARIAAAGRDAFDI(서열번호 227);

[0232] 또는

[0233] HC-CDR1: GYTFTSYG(서열번호 228)

[0234] HC-CDR2: ISAYNGNT(서열번호 229)

[0235] HC-CDR3: ARVVAAARSYYYYMDV(서열번호 230);

[0236] 또는

[0237] HC-CDR1: GGTFSSYA(서열번호 209)

[0238] HC-CDR2: IIPIFGTA(서열번호 210)

[0239] HC-CDR3: ARADSSAGGGPYYYGMDV(서열번호 231);

[0240] 또는

[0241] HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

[0242] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0243] HC-CDR3: AKFARGVYLFDY(서열번호 215);

[0244] 또는

[0245] HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

[0246] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0247] HC-CDR3: ARIGGYDDFDY(서열번호 232);

[0248] 또는

[0249] HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

[0250] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0251] HC-CDR3: ARVYYDSSGTQGDSFDY(서열번호 233);

[0252] 또는

[0253] HC-CDR1: GFTFGSYG(서열번호 234)

[0254] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0255] HC-CDR3: AKGSYYFDY(서열번호 235);

[0256] 또는

[0257] HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

[0258] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0259] HC-CDR3: AKLSGPNGVDY(서열번호 197);

[0260] 또는

[0261] HC-CDR1: GFSLGSYG(서열번호 238)

[0262] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0263] HC-CDR3: AKGSYYFDY(서열번호 235);

[0264] 또는

[0265] HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

[0266] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0267] HC-CDR3: ARGVLFDY(서열번호 236);

[0268] 또는

[0269] HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

[0270] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0271] HC-CDR3: ARSGVLDY(서열번호 237).

[0272] 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 하기 CDR을 포함하는 적어도 하나의 경쇄 가변 영역을 갖는다:

[0273] LC-CDR1: QDVGRY(서열번호 101)

[0274] LC-CDR2: AAS(서열번호 102)

[0275] LC-CDR3: QQYRSAPLA(서열번호 103);

[0276] 또는

[0277] LC-CDR1: TGNIASNR(서열번호 104)

[0278] LC-CDR2: DNH(서열번호 105)

[0279] LC-CDR3: QSYDYSSVI(서열번호 106);

[0280] 또는

[0281] LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

[0282] LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

[0283] LC-CDR3: SSYTSSSSWV(서열번호 109);

[0284] 또는

[0285] LC-CDR1: SSDVGAYNY(서열번호 110)

[0286] LC-CDR2: EVS(서열번호 111)

[0287] LC-CDR3: SSYTSSNTLV(서열번호 112);

[0288] 또는

[0289] LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

[0290] LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

[0291] LC-CDR3: SSYTSSSTVV(서열번호 113);

[0292] 또는

[0293] LC-CDR1: SSDIGAYNY(서열번호 114)

[0294] LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

[0295] LC-CDR3: SSYTTSSTVV(서열번호 115);

[0296] 또는

[0297] LC-CDR1: SSNIGSNY(서열번호 116)

[0298] LC-CDR2: RNN(서열번호 117)

[0299] LC-CDR3: AAWDGSLSGWV(서열번호 118);

[0300] 또는

[0301] LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

[0302] LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

[0303] LC-CDR3: SSYTSSSTWV(서열번호 119);

[0304] 또는

[0305] LC-CDR1: SSNIGSNY(서열번호 116)

[0306] LC-CDR2: RNN(서열번호 117)

[0307] LC-CDR3: AAWDGSLSGWV(서열번호 118);

[0308] 또는

[0309] LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

[0310] LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

[0311] LC-CDR3: CSYAGSYTFV(서열번호 120);

[0312] 또는

[0313] LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

[0314] LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

[0315] LC-CDR3: NSYTSSTPYV(서열번호 121);

[0316] 또는

[0317] LC-CDR1: ISDVGGYNY(서열번호 122)

[0318] LC-CDR2: DVT(서열번호 123)

[0319] LC-CDR3: SSYAGSYTWV(서열번호 124);

[0320] 또는

[0321] LC-CDR1: ISDVGGYNY(서열번호 122)

[0322] LC-CDR2: DVT(서열번호 123)

[0323] LC-CDR3: SSYAGSYTWV(서열번호 124);

[0324] 또는

[0325] LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

[0326] LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

[0327] LC-CDR3: GSYTSSNTQV(서열번호 125);

[0328] 또는

[0329] LC-CDR1: SSNIGNNL(서열번호 126)

[0330] LC-CDR2: RNN(서열번호 117)

[0331] LC-CDR3: AAWDDSLSAGV(서열번호 127);

[0332] 또는

[0333] LC-CDR1: SSDVGGYDY(서열번호 128)

[0334] LC-CDR2: DVH(서열번호 129)

[0335] LC-CDR3: SSYTSSITWV(서열번호 130);

[0336] 또는

[0337] LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

[0338] LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

[0339] LC-CDR3: CSYAGSYTWV(서열번호 131);

[0340] 또는

[0341] LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

[0342] LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

[0343] LC-CDR3: SSYTSSSTWV(서열번호 119);

[0344] 또는

[0345] LC-CDR1: SSNIGNNL(서열번호 126)

[0346] LC-CDR2: RNN(서열번호 117)

[0347] LC-CDR3: AAWDDSLSAGV(서열번호 127);

[0348] 또는

[0349] LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

[0350] LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

[0351] LC-CDR3: CSYAGSYTWV(서열번호 131);

[0352] 또는

[0353] LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

[0354] LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

[0355] LC-CDR3: SSYTSSSTVV(서열번호 113);

[0356] 또는

[0357] LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

[0358] LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

[0359] LC-CDR3: GSYTSSSTWV(서열번호 132);

[0360] 또는

[0361] LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

[0362] LC-CDR2: DVG(서열번호 133)

[0363] LC-CDR3: SSYTSGSTWV(서열번호 134);

[0364] 또는

[0365] LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

[0366] LC-CDR2: EVN(서열번호 135)

[0367] LC-CDR3: SSYAGTNNFVV(서열번호 136);

[0368] 또는

[0369] LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

[0370] LC-CDR2: DVT(서열번호 123)

[0371] LC-CDR3: CSYAGSYTWV(서열번호 131);

[0372] 또는

[0373] LC-CDR1: QSVSSN(서열번호 137)

[0374] LC-CDR2: GAS(서열번호 138)

[0375] LC-CDR3: QQYNNWPLTFGGGTKVEFK(서열번호 139);

[0376] 또는

[0377] LC-CDR1: SSNIGNNY(서열번호 140)

[0378] LC-CDR2: DNT(서열번호 141)

[0379] LC-CDR3: GTWDSSLSGGV(서열번호 142);

[0380] 또는

[0381] LC-CDR1: ISDVGGYNY(서열번호 122)

[0382] LC-CDR2: DVT(서열번호 123)

[0383] LC-CDR3: SSYAGSYTWGVRRRDRADRP(서열번호 143);

[0384] 또는

[0385] LC-CDR1: YSNVGSNL(서열번호 144)

[0386] LC-CDR2: EDD(서열번호 145)

[0387] LC-CDR3: AAWDDSLKGHV(서열번호 146);

[0388] 또는

[0389] LC-CDR1: SSNIGSNT(서열번호 147)

[0390] LC-CDR2: INN(서열번호 148)

[0391] LC-CDR3: AAWDDSLNGWV(서열번호 149);

[0392] 또는

[0393] LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

[0394] LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

[0395] LC-CDR3: CSYAGSYTWV(서열번호 131);

[0396] 또는

[0397] LC-CDR1: SRDVGGYNY(서열번호 150)

[0398] LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

[0399] LC-CDR3: CSYADYYTWV(서열번호 151);

[0400] 또는

[0401] LC-CDR1: SSNIGNNL(서열번호 126)

[0402] LC-CDR2: RNN(서열번호 117)

[0403] LC-CDR3: AAWDDSLSAGV(서열번호 127);

[0404] 또는

[0405] LC-CDR1: SGSIASNY(서열번호 152)

[0406] LC-CDR2: DDN(서열번호 153)

[0407] LC-CDR3: QSYDSSNLWV(서열번호 154);

[0408] 또는

[0409] LC-CDR1: QIISSY(서열번호 155)

[0410] LC-CDR2: AAS(서열번호 102)

[0411] LC-CDR3: QQSYSTPTWT(서열번호 156);

[0412] 또는

[0413] LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

[0414] LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

[0415] LC-CDR3: SSYTSSSTWV(서열번호 119);

[0416] 또는

[0417] LC-CDR1: SGSIASNY(서열번호 152)

[0418] LC-CDR2: EDN(서열번호 157)

[0419] LC-CDR3: QSYNSSKVV(서열번호 158);

[0420] 또는

[0421] LC-CDR1: SSDVGGYEY(서열번호 159)

[0422] LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

[0423] LC-CDR3: NSYTSSGTLVV(서열번호 160);

[0424] 또는

[0425] LC-CDR1: SSDVGGYEY(서열번호 159)

[0426] LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

[0427] LC-CDR3: NSYTSSGTLVV(서열번호 160);

[0428] 또는

[0429] LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

[0430] LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

[0431] LC-CDR3: CSYAGSYTWV(서열번호 131);

[0432] 또는

[0433] LC-CDR1: SLRGYY(서열번호 161)

[0434] LC-CDR2: GNN(서열번호 162)

[0435] LC-CDR3: DSRGRSGDHWL(서열번호 163);

[0436] 또는

[0437] LC-CDR1: SSNIGSYY(서열번호 164)

[0438] LC-CDR2: RND(서열번호 165)

[0439] LC-CDR3: ATWDDGLSGWV(서열번호 166);

[0440] 또는

[0441] LC-CDR1: SSDVGAYNY(서열번호 110)

[0442] LC-CDR2: EVF(서열번호 168)

[0443] LC-CDR3: NSYVTGNNWA(서열번호 169);

[0444] 또는

[0445] LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

[0446] LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

[0447] LC-CDR3: SSYTSSSTWV(서열번호 119);

[0448] 또는

[0449] LC-CDR1: SSNIGYDA(서열번호 170)

[0450] LC-CDR2: NDN(서열번호 171)

[0451] LC-CDR3: AAWDDSLSGWV(서열번호 172);

[0452] 또는

[0453] LC-CDR1: QGSSSY(서열번호 173)

[0454] LC-CDR2: AAS(서열번호 102)

[0455] LC-CDR3: QQSYSTPLYT(서열번호 174);

[0456] 또는

[0457] LC-CDR1: SSDVGGYKY(서열번호 175)

[0458] LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

[0459] LC-CDR3: CSYAGNYTWL(서열번호 176);

[0460] 또는

[0461] LC-CDR1: QGSSSY(서열번호 173)

[0462] LC-CDR2: AAS(서열번호 102)

[0463] LC-CDR3: QQSYSTPLYT(서열번호 174);

[0464] 또는

[0465] LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

[0466] LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

[0467] LC-CDR3: TSYSSSSTLVA(서열번호 177);

[0468] 또는

[0469] LC-CDR1: SSDVGNYKY(서열번호 178)

[0470] LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

[0471] LC-CDR3: SSYTSSSTLVV(서열번호 179).

[0472] 다른 양태에서, 본 발명은 하기 CDR을 포함하는 적어도 하나의 중쇄 가변 영역을 가지며, 경쇄 셔플링(light chain shuffling) 이후에 도달한(arrived at) 적어도 하나의 경쇄 가변 영역을 갖는, 선택적으로 분리된, IL-11에 결합할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편을 제공한다:

[0473] HC-CDR1: VSSNSAAWN(서열번호 180)

[0474] HC-CDR2: YRSKWYN(서열번호 181)

[0475] HC-CDR3: ARGTRGYFDY(서열번호 182);

[0476] 또는

[0477] HC-CDR1: GFTFSGAY(서열번호 183)

[0478] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0479] HC-CDR3: ARDLYAFDI(서열번호 185);

[0480] 또는

[0481] HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

[0482] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0483] HC-CDR3: AKIGATDPLDY(서열번호 187);

[0484] 또는

[0485] HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

[0486] HC-CDR2: ISYDGSDK(서열번호 188)

[0487] HC-CDR3: AKDLSGLPIIDY(서열번호 189);

[0488] 또는

[0489] HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

[0490] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0491] HC-CDR3: ARRGYFDY(서열번호 191);

[0492] 또는

[0493] HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

[0494] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0495] HC-CDR3: ARIAAADGMDV(서열번호 192);

[0496] 또는

[0497] HC-CDR1: GFSFRSYG(서열번호 193)

[0498] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0499] HC-CDR3: ARITHDYGDFSDAFDI(서열번호 194);

[0500] 또는

[0501] HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

[0502] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0503] HC-CDR3: AKLYSGSSNFDY(서열번호 195);

[0504] 또는

[0505] HC-CDR1: GFTFRSYG(서열번호 196)

[0506] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0507] HC-CDR3: ARITHDYGDFSDAFDI(서열번호 194);

[0508] 또는

[0509] HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

[0510] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0511] HC-CDR3: AKLSGPNGVDY(서열번호 197);

[0512] 또는

[0513] HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

[0514] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0515] HC-CDR3: ARGQNVDL(서열번호 198);

[0516] 또는

[0517] HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

[0518] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0519] HC-CDR3: ARIMGYDYGDYDVVDY(서열번호 199);

[0520] 또는

[0521] HC-CDR1: GFSFSSYA(서열번호 212)

[0522] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0523] HC-CDR3: ARIMGYDYGDYDVVDY(서열번호 199);

[0524] 또는

[0525] HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

[0526] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0527] HC-CDR3: ARRGYGDY(서열번호 213);

[0528] 또는

[0529] HC-CDR1: WIFLKSYA(서열번호 204)

[0530] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0531] HC-CDR3: ARVGFSSWYPDLYYFDY(서열번호 205);

[0532] 또는

[0533] HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

[0534] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0535] HC-CDR3: AKFARGVYLFDY(서열번호 215);

[0536] 또는

[0537] HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

[0538] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0539] HC-CDR3: ARVQSGEPESDY(서열번호 216);

[0540] 또는

[0541] HC-CDR1: GFSLNSYG(서열번호 217)

[0542] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0543] HC-CDR3: AKLYSGSSNFDY(서열번호 195);

[0544] 또는

[0545] HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

[0546] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0547] HC-CDR3: ARVGFSSWYPDLYYFDY(서열번호 205);

[0548] 또는

[0549] HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

[0550] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0551] HC-CDR3: AKLSGPNGVDY(서열번호 197);

[0552] 또는

[0553] HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

[0554] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0555] HC-CDR3: ARMVNLYYGDAFDI(서열번호 218);

[0556] 또는

[0557] HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

[0558] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0559] HC-CDR3: ARLVGATADDY(서열번호 219);

[0560] 또는

[0561] HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

[0562] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0563] HC-CDR3: AKLSGPNGVDY(서열번호 197);

[0564] 또는

[0565] HC-CDR1: GGTFSSYA(서열번호 209)

[0566] HC-CDR2: IIPIFGTA(서열번호 210)

[0567] HC-CDR3: ARGLITGTTP(서열번호 211);

[0568] 또는

[0569] HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

[0570] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0571] HC-CDR3: AKLSGPNGVDY(서열번호 197);

[0572] 또는

[0573] HC-CDR1: GGSISSSNW(서열번호 220)

[0574] HC-CDR2: IYHSGST(서열번호 221)

[0575] HC-CDR3: ARVQNLGGGSYYVGAFDY(서열번호 222);

[0576] 또는

[0577] HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

[0578] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0579] HC-CDR3: ARLHFSQYFSTIDAFDI(서열번호 223);

[0580] 또는

[0581] HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

[0582] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0583] HC-CDR3: ARIMGYDYGDYDVVDY(서열번호 199);

[0584] 또는

[0585] HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

[0586] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0587] HC-CDR3: ARDVGYSSGWYFDY(서열번호 200);

[0588] 또는

[0589] HC-CDR1: GFSLSSYG(서열번호 201)

[0590] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0591] HC-CDR3: ARLAQSYSSSWYEWEPGREHAFDI(서열번호 202);

[0592] 또는

[0593] HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

[0594] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0595] HC-CDR3: ARPDDDY(서열번호 203);

[0596] 또는

[0597] HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

[0598] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0599] HC-CDR3: AKLSGPNGVDY(서열번호 197);

[0600] 또는

[0601] HC-CDR1: WIFLKSYA(서열번호 204)

[0602] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0603] HC-CDR3: ARVGFSSWYPDLYYFDY(서열번호 205);

[0604] 또는

[0605] HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

[0606] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0607] HC-CDR3: ARLYSGYPSRYYYGMDV(서열번호 206);

[0608] 또는

[0609] HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

[0610] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0611] HC-CDR3: AKGGKSYYGFDY(서열번호 207);

[0612] 또는

[0613] HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

[0614] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0615] HC-CDR3: ARLHSGRNWGDAFDI(서열번호 208);

[0616] 또는

[0617] HC-CDR1: GGTFSSYA(서열번호 209)

[0618] HC-CDR2: IIPIFGTA(서열번호 210)

[0619] HC-CDR3: ARGGGPYYDFWSGYYTEFDY(서열번호 224);

[0620] 또는

[0621] HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

[0622] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0623] HC-CDR3: ARDSGYSSGWYFDY(서열번호 225);

[0624] 또는

[0625] HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

[0626] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0627] HC-CDR3: ARDSGYSSGWYFDY(서열번호 225);

[0628] 또는

[0629] HC-CDR1: ILPSDSYA(서열번호 226)

[0630] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0631] HC-CDR3: ARIAAAGRDAFDI(서열번호 227);

[0632] 또는

[0633] HC-CDR1: GYTFTSYG(서열번호 228)

[0634] HC-CDR2: ISAYNGNT(서열번호 229)

[0635] HC-CDR3: ARVVAAARSYYYYMDV(서열번호 230);

[0636] 또는

[0637] HC-CDR1: GGTFSSYA(서열번호 209)

[0638] HC-CDR2: IIPIFGTA(서열번호 210)

[0639] HC-CDR3: ARADSSAGGGPYYYGMDV(서열번호 231);

[0640] 또는

[0641] HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

[0642] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0643] HC-CDR3: AKFARGVYLFDY(서열번호 215);

[0644] 또는

[0645] HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

[0646] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0647] HC-CDR3: ARIGGYDDFDY(서열번호 232);

[0648] 또는

[0649] HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

[0650] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0651] HC-CDR3: ARVYYDSSGTQGDSFDY(서열번호 233);

[0652] 또는

[0653] HC-CDR1: GFTFGSYG(서열번호 234)

[0654] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0655] HC-CDR3: AKGSYYFDY(서열번호 235);

[0656] 또는

[0657] HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

[0658] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0659] HC-CDR3: AKLSGPNGVDY(서열번호 197);

[0660] 또는

[0661] HC-CDR1: GFSLGSYG(서열번호 238)

[0662] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0663] HC-CDR3: AKGSYYFDY(서열번호 235);

[0664] 또는

[0665] HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

[0666] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0667] HC-CDR3: ARGVLFDY(서열번호 236);

[0668] 또는

[0669] HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

[0670] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0671] HC-CDR3: ARSGVLDY(서열번호 237).

[0672] 다른 양태에서, 본 발명은 경쇄 및 중쇄 가변 영역 서열을 포함하는, 선택적으로 분리된, IL-11에 결합할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편을 제공하며, 여기에서:

[0673] 경쇄는 LC-CDR1: $X_1X_2DX_3GX_4YX_5Y$(서열번호 239), $X_6SNX_7GX_8X_9X_{10}$(서열번호 240), $QX_{11}X_{12}SSX_{13}$(서열번호 241), $X_{14}GX_{15}IASNX_{16}$(서열번호 242), QDVGRY(서열번호 101) 또는 SLRGYY(서열번호 161) 중 하나; LC-CDR2: DVX_{17}(서열번호 243), $X_{18}NX_{19}$(서열번호 244), $X_{20}AS$(서열번호 245), $X_{21}DX_{22}$(서열번호 246), EVX_{23}(서열번호 247) 또는 $DX_{24}X_{25}$(서열번호 248) 중 하나; LC-CDR3: $X_{26}SYTX_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}VX_{32}$(서열번호 249), $X_{33}SYAX_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}X_{41}X_{42}X_{43}X_{44}X_{45}X_{46}X_{47}X_{48}X_{49}$(서열번호 250), $X_{50}X_{51}WDX_{52}X_{53}LX_{54}X_{55}X_{56}V$(서열번호 251), $QQX_{57}X_{58}X_{59}PX_{60}X_{61}X_{62}X_{63}X_{64}X_{65}X_{66}X_{67}X_{68}X_{69}X_{70}X_{71}X_{72}$(서열번호 252), $QSYX_{73}X_{74}SX_{75}X_{76}X_{77}X_{78}$(서열번호 253), $X_{79}SYX_{80}SSX_{81}X_{82}X_{83}VX_{84}$(서열번호 254), NSYVTGNNWA(서열번호 169) 또는 DSRGRSGDHWL(서열번호 163) 중 하나에 대해 적어도 85%의 전체 서열 동일성(sequence identity)을 갖는 LC-CDR1, LC-CDR2, LC-CDR3를 포함하고; 그리고

[0674] 중쇄는 HC-CDR1: $GFTFSSYX_{85}$(서열번호 255), $GX_{86}X_{87}X_{88}X_{89}SYG$(서열번호 256), $X_{90}X_{91}X_{92}X_{93}X_{94}SYA$(서열번호 257), WIFLKSYA(서열번호 204), VSSNSAAWN(서열번호 180), GGSISSSNW(서열번호 220) 또는 GFTFSGAY(서열번호 183) 중 하나; HC-CDR2: $ISYDGSX_{95}K$(서열번호 258), IIPIFGTA(서열번호 210), YRSKWYN(서열번호 181), ISAYNGNT(서열번호 229) 또는 IYHSGST(서열번호 221) 중 하나; HC-CDR3: AKLSGPNGVDY(서열번호 197), $AKX_{96}X_{97}X_{98}GX_{99}X_{100}X_{101}X_{102}DY$(서열번호 259), $ARDX_{103}GYSSGWYFDY$(서열번호 260), $ARLX_{104}X_{105}X_{106}X_{107}X_{108}X_{109}X_{110}X_{111}X_{112}X_{113}X_{114}X_{115}X_{116}X_{117}X_{118}X_{119}X_{120}AFDI$(서열번호 261), ARIMGYDYGDYDVVDY(서열번호 199), $ARIX_{121}X_{122}X_{123}X_{124}X_{125}X_{126}DX_{127}X_{128}X_{129}X_{130}$(서열번호 262), ARVGFSSWYPDLYYFDY(서열번호 205), $X_{131}X_{132}X_{133}X_{134}RGYX_{135}DY$(서열번호 263), ARITHDYGDFSDAFDI(서열번호 194), $ARX_{136}GVLX_{137}DY$(서열번호 264), AKGSYYFDY(서열번호 235), ARLYSGYPSRYYYGMDV(서열번호 206), ARVQSGEPESDY(서열번호 216), AKIGATDPLDY(서열번호 187), ARDLYAFDI(서열번호 185), ARPDDDY(서열번호 203), AKGGKSYYGFDY(서열번호 207), ARADSSAGGGPYYYGMDV(서열번호 231), ARVYYDSSGTQGDSFDY(서열번호 233), ARVVAAARSYYYYMDV(서열번호 230), ARGGGPYYDFWSGYYTEFDY(서열번호 224), ARMVNLYYGDAFDI(서열번호 218), ARGLITGTTP(서열번호 211), ARGQNVDL(서열번호 198), ARVQNLGGGSYYVGAFDY(서열번호 222) 또는 ARLVGATADDY(서열번호 219) 중 하나에 대해 적어도 85%의 전체 서열 동일성을 갖는 HC-CDR1, HC-CDR2, HC-CDR3을 포함하며;

[0675] 여기에서, X_1은 S 또는 I이고, X_2는 S 또는 R이고, X_3은 V 또는 I이고, X_4는 G, A 또는 N이고, X_5는 N, E, K 또는 D이고, X_6은 S 또는 Y이고, X_7은 I 또는 V이고, X_8은 S, N 또는 Y이고, X_9는 N, Y 또는 D이고, X_{10}은 L, Y, T 또는 A이고, X_{11}은 G, S 또는 I이고, X_{12}는 S, I 또는 V이고, X_{13}은 Y 또는 N이고, X_{14}는 S 또는 T이고, X_{15}는 S 또는 N이고, X_{16}은 Y 또는 R이고, X_{17}은 S, T 또는 G이고, X_{18}은 R, I 또는 G이고, X_{19}는 N 또는 D이고, X_{20}은 A 또는 G이고, X_{21}은 E, D 또는 N이고, X_{22}는 N 또는 D이고, X_{23}은 S, F 또는 N이고, X_{24}는 N 또는 V이고, X_{25}는 H 또는 T이고, X_{26}은 S, N 또는 G이고, X_{27}은 S 또는 T이고, X_{28}은 S 또는 G이며, X_{29}는 S, N, G 또는 I이고, X_{30}은 T 또는 S이고, X_{31}은 W, L, V 또는 Q이고, X_{32}는 부재하거나 V이고, X_{33}은 C 또는 S이고, X_{34}는 G 또는 D이고, X_{35}는 S, Y, N 또는 T이고, X_{36}은 Y 또는 N이고, X_{37}은 T 또는 N이고, X_{38}은 W 또는 F이고, X_{39}는 V, G 또는 L이고, X_{40}은 부재하거나 V이고, X_{41}은 부재하거나 R이고, X_{42}는 부재하거나 R이고, X_{43}은 부재하거나 R이고, X_{44}는 부재하거나 D이고, X_{45}는 부재하거나 R이고, X_{46}은 부재하거나 A이고, X_{47}은 부재하거나 D이고, X_{48}은 부재하거나 R이고, X_{49}는 부재하거나 P이고, X_{50}은 A 또는 G이고, X_{51}은 A 또는 T이며, X_{52}는 D, G 또는 S이고, X_{53}은 S 또는 G이고, X_{54}는 S, K 또는 N이고, X_{55}는 G 또는 A이고, X_{56}은 W, G 또는 H이고, X_{57}은 S 또는 Y이고, X_{58}은 Y, R 또는

N이고, X_{59}는 S 또는 N이고, X_{60}은 T, A 또는 W이고, X_{61}은 L 또는 T이고, X_{62}는 Y, A, W 또는 T이고, X_{63}은 T, 부재하거나 F이며, X_{64}는 부재하거나 G이고, X_{65}는 부재하거나 G이며, X_{66}은 부재하거나 G이고, X_{67}은 부재하거나 T이고, X_{68}은 부재하거나 K이고, X_{69}는 부재하거나 V이고, X_{70}은 부재하거나 E이고, X_{71}은 부재하거나 F이고, X_{72}는 부재하거나 K이고, X_{73}은 D 또는 N이고, X_{74}는 S 또는 Y이고, X_{75}는 K, S 또는 N이 고, X_{76}은 V 또는 L이고, X_{77}은 I, V 또는 W이고, X_{78}은 부재하거나 V이고, X_{79}는 T 또는 N이고, X_{80}은 T 또는 S이고, X_{81}은 T 또는 S이고, X_{82}는 P 또는 T이고, X_{83}은 Y 또는 L이고, X_{84}는 부재하거나 A이고, X_{85}는 A 또는 G이고, X_{86}은 F 또는 Y이고, X_{87}은 S 또는 T이고, X_{88}은 L 또는 F이고, X_{89}은 G, R, T, S 또는 N이고, X_{90}은 G 또는 I이고, X_{91}은 G, F 또는 L이고, X_{92}는 T, S 또는 P이고, X_{93}은 F 또는 S이고, X_{94}는 S 또는 D이고, X_{95}는 N 또는 D이고, X_{96}은 L, F 또는 D이고, X_{97}은 Y, A 또는 L이고, X_{98}은 S 또는 R이고, X_{99}는 S, V 또는 L이고, X_{100}은 S, Y 또는 P이고, X_{101}은 N, L 또는 I이고, X_{102}는 F 또는 I이고, X_{103}은 S 또는 V이며, X_{104}는 H 또는 A이고, X_{105}는 S, Q 또는 F이고, X_{106}은 S 또는 G이고, X_{107}은 부재하거나 Y이고, X_{108}은 부재하거나 S이고, X_{109}는 부재하거나, R 또는 S이고, X_{110}은 Q, N 또는 S이고, X_{111}은 W 또는 Y이고, X_{112}는 부재하거나, Y 또는 F이고, X_{113}은 부재하거나 E이고, X_{114}는 부재하거나 W이고, X_{115}는 부재하거나 E이고, X_{116}은 부재하거나 P이고, X_{117}은 부재하거나, G 또는 S이고, X_{118}은 부재하거나, R 또는 T이고, X_{119}는 G, E 또는 I이며, X_{120}는 D 또는 H이고, X_{121}은 A 또는 G이고, X_{122}는 A 또는 G이고, X_{123}은 A 또는 Y이고, X_{124}는 D 또는 부재하고, X_{125}는 G 또는 D이고, X_{126}은 F, M 또는 R이고, X_{127}은 V, Y 또는 A이고, X_{128}은 부재하거나 F이고, X_{129}는 부재하거나 D이고, X_{130}은 부재하거나 I이고, X_{131}은 부재하거나 A이고, X_{132}는 부재하거나 R이고, X_{133}은 A 또는 G이고, X_{134}는 R 또는 T이고, X_{135}는 F 또는 G이고, X_{136}은 부재하거나 S이고, X_{137}은 부재하거나 F이다.

[0676] 다른 양태에서, 본 발명은 경쇄 및 중쇄 가변 영역 서열을 포함하는, 선택적으로 분리된, IL-11에 결합할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편을 제공하며, 여기에서:

[0677] 경쇄 서열은 서열번호 1 내지 50 중 하나의 경쇄 서열에 대해 적어도 85% 서열 동일성을 가지고;

[0678] 중쇄 서열은 서열번호 51 내지 100 중 하나의 중쇄 서열에 대해 적어도 85% 서열 동일성을 가진다.

[0679] 다른 양태에서, 본 발명은 선택적으로 분리된, IL-11에 결합할 수 있고, IL-11 트랜스 신호전달을 억제할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편을 제공하며, 선택적으로 여기에서 항체 또는 항원 결합 단편은 본 발명에 따른 항체 또는 항원 결합 단편이다.

[0680] 본 발명의 다양한 양태에 따르는 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 약물 모이어티(drug moiety) 또는 검출 가능한 모이어티에 컨쥬게이션된다.

[0681] 다른 양태에서, 본 발명은 IL-11에 결합된 본 발명에 따른 항체 또는 항원 결합 단편을 포함하는 복합체, 선택적으로 시험관 내(*in vitro*) 복합체 및/또는 선택적으로 분리된 복합체를 제공한다.

[0682] 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 항체 또는 항원 결합 단편, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0683] 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 항체 또는 항원 결합 단편을 암호화하는 분리된 핵산을 제공한다.

[0684] 일부 구현예에서, 핵산은 서열번호 476 내지 539 중 하나에 대해 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 이상의 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 코돈 축퇴성(codon degeneracy)의 결과로서 동등한(equivalent) 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 핵산은 서열번호 571 내지 580 중 하나에 대해 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 이상의 서열 동일성을 갖는 서열, 또는 코돈 축퇴성의 결과로서 동등한 서열을 갖는 서열을 포함한다.

[0685] 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 핵산을 포함하는 벡터를 제공한다.

[0686] 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명에 따른 벡터를 포함하는 숙주 세포를 제공한다.

[0687] 다른 양태에서, 본 발명은 항체 또는 항원 결합 단편의 발현에 적합한 조건 하에서 본 발명에 따른 숙주 세포를 배양하는 단계, 및 항체 또는 항원 결합 단편을 회수하는 단계를 포함하는, 본 발명에 따른 항체 또는 항원 결합 단편의 제조 방법을 제공한다.

[0688] 다른 양태에서, 본 발명은 치료요법, 또는 의학적 치료 방법에 사용하기 위한, 본 발명에 따른 항체, 항원 결합 단편 또는 조성물을 제공한다.

[0689] 다른 양태에서, 본 발명은 섬유증, 또는 섬유증을 특징으로 하는 질병/장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 본 발명에 따른 항체, 항원 결합 단편 또는 조성물을 제공한다.

[0690] 다른 양태에서, 본 발명은 암의 치료에 사용하기 위한, 본 발명에 따른 항체, 항원 결합 단편 또는 조성물을 제공한다.

[0691] 다른 양태에서, 본 발명은 섬유증 또는 섬유증을 특징으로 하는 질병/장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 약제의 제조에서의 본 발명에 따른 항체, 항원 결합 단편 또는 조성물의 용도를 제공한다.

[0692] 다른 양태에서, 본 발명은 암의 치료 또는 예방시 사용하기 위한 약제의 제조에서의 본 발명에 따른 항체, 항원 결합 단편 또는 조성물의 용도를 제공한다.

[0693] 다른 양태에서, 본 발명은 섬유증 또는 섬유증을 특징으로 하는 질병/장애를 앓고 있는 대상체에게 본 발명에 따른 항체, 항원 결합 단편 또는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 섬유증의 치료 방법을 제공한다.

[0694] 다른 양태에서, 본 발명은 암을 앓고 있는 대상체에게 본 발명에 따른 항체, 항원 결합 단편 또는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료 방법을 제공한다.

[0695] 다른 양태에서, 본 발명은 IL-11 매개성 신호전달이 질병의 병리와 관련되어 있는 질병의 치료 방법에서 사용하기 위한 항체 또는 항원 결합 단편을 제공하며, 여기에서 항체 또는 항원 결합 단편은 IL-11 트랜스 신호전달을 억제할 수 있다.

[0696] 다른 양태에서, 본 발명은 IL-11 매개성 신호전달이 질병의 병리와 관련되어 있는 질병의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에서의 항체 또는 항원 결합 단편의 용도를 제공하며, 여기에서 항체 또는 항원 결합 단편은 IL-11 트랜스 신호전달을 억제할 수 있다.

[0697] 다른 양태에서, 본 발명은 질병을 앓고 있는 대상체에게 항체 또는 항원 결합 단편을 투여하는 단계를 포함하는, IL-11 매개성 신호전달이 질병의 병리와 관련되어 있는 질병의 치료 방법을 제공하며, 여기에서 항체 또는 항원 결합 단편은 IL-11 트랜스 신호전달을 억제할 수 있다.

[0698] 다른 양태에서, 본 발명은 IL-11을 함유하거나 함유하는 것으로 의심되는 샘플을 본 발명에 따른 항체 또는 항원 결합 단편과 접촉시키는 단계 및 항체 또는 항원 결합 단편과 IL-11의 복합체의 형성을 검출하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0699] 다른 양태에서, 본 발명은 대상체에서 질병 또는 상태를 진단하는 방법을 제공하며, 방법은 대상체로부터의 샘플을 본 발명에 따른 항체 또는 항원 결합 단편과 시험관 내에서 접촉시키는 단계 및 항체 또는 항원 결합 단편과 IL-11의 복합체의 형성을 검출하는 단계를 포함한다.

[0700] 다른 양태에서, 본 발명은 IL-11-표적화제로 치료하기 위한 대상체를 선별하거나 계층화(stratifying)하는 방법을 제공하며, 방법은 대상체로부터의 샘플을 본 발명에 따른 항체 또는 항원 결합 단편과 시험관 내에서 접촉시키는 단계 및 항체 또는 항원 결합 단편과 IL-11의 복합체의 형성을 검출하는 단계를 포함한다.

[0701] 다른 양태에서, 본 발명은 시험관 내(*in vitro*) 또는 생체 내(*in vivo*)에서 IL-11을 검출하기 위한 본 발명에 따른 항체 또는 항원 결합 단편의 용도를 제공한다.

[0702] 다른 양태에서, 본 발명은 시험관 내 또는 생체 내 진단제 또는 예후제(prognostic agent)로서의 본 발명에 따른 항체 또는 항원 결합 단편의 용도를 제공한다.

[0703] 다른 양태에서, 본 발명은 하기 아미노산 서열 i) 내지 vi)를 포함하는, 선택적으로 분리된, IL-11에 결합할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편, 또는 서열 i) 내지 vi) 중 하나 이상에서 1개 또는 2개 또는 3개의 아미노산이 다른 아미노산으로 치환된 이의 변이체를 제공한다:

[0704] i) LC-CDR1: $X_{138}X_{139}$DVGGGYX$_{140}X_{141}$(서열번호 393), SSDVX$_{142}X_{143}$YX$_{144}$Y(서열번호 394), $X_{145}X_{146}$DX$_{147}$GAYNY(서열번호 395), SSDIGX$_{148}$YNY(서열번호 396), X$_{149}$SDVGAYDY(서열번호 397), SGDVGTYX$_{150}$Y(서열번호 398), QX$_{151}$IX$_{152}$SY(서열번호 399), QSX$_{153}$SSSY(서열번호 400), RX$_{154}$DX$_{155}$GGYDX$_{156}$(서열번호 401), SSNVGGYNY(서열번호 284), GSNVGGYNY(서열번호 349) 또는 QSVNSAY(서열번호 359);

[0705] ii) LC-CDR2: DVX$_{157}$(서열번호 402) 또는 X$_{158}$AS(서열번호 403);

[0706] iii) LC-CDR3: X$_{159}$SYAGX$_{160}$X$_{161}$X$_{162}$WX$_{163}$(서열번호 404), SSYTX$_{164}$X$_{165}$X$_{166}$X$_{167}$WV(서열번호 405), QQSYSX$_{168}$PX$_{169}$WT(서열번호 406), SSFX$_{170}$X$_{171}$SX$_{172}$X$_{173}$WV(서열번호 407), NSYTSGSTWV(서열번호 362), ASYTRSSVWV(서열번호 334), QQSSTSPTWA(서열번호 357) 또는 SSYRSGSTLGVRRRDQADRPR(서열번호 282);

[0707] iv) HC-CDR1: GFTFX$_{174}$SYX$_{175}$(서열번호 409);

[0708] v) HC-CDR2: ISYDGSNX$_{176}$(서열번호 410);

[0709] vi) HC-CDR3: AKIGATDPLDY(서열번호 187), ARIMGYDYGDYDVVDY(서열번호 199), AKLSGPNGVDY(서열번호 197) 또는 AKGX$_{177}$X$_{178}$SYYX$_{179}$FDY(서열번호 411);

[0710] 여기에서, X$_{138}$은 S, N 또는 I이고, X$_{139}$는 S 또는 R이고, X$_{140}$은 N, E 또는 D이고, X$_{141}$은 Y 또는 F이고, X$_{142}$는 G 또는 A이고, X$_{143}$은 D, G 또는 T이고, X$_{144}$는 N 또는 D이고, X$_{145}$는 S 또는 N이고, X$_{146}$은 N, T 또는 S이고, X$_{147}$은 V 또는 I이고, X$_{148}$은 V 또는 G이고, X$_{149}$는 S 또는 G이고, X$_{150}$은 N 또는 D이고, X$_{151}$은 A 또는 I이고, X$_{152}$는 N 또는 S이고, X$_{153}$은 F 또는 V이고, X$_{154}$는 S 또는 R이고, X$_{155}$는 I 또는 V이고, X$_{156}$은 Y 또는 F이고, X$_{157}$은 S, T, N, G, V 또는 D이고, X$_{158}$은 A 또는 G이고, X$_{159}$는 C, S, A 또는 N이고, X$_{160}$은 S, R, N, G, T 또는 F이고, X$_{161}$은 Y 또는 H이고, X$_{162}$는 T, N, I, S 또는 V이고, X$_{163}$은 V, M 또는 I이고, X$_{164}$는 S 또는 N이고, X$_{165}$는 S 또는 N이고, X$_{166}$은 T, I, S 또는 R이고, X$_{167}$은 T 또는 S이고, X$_{168}$은 T 또는 D이고, X$_{169}$는 S, R 또는 T이고, X$_{170}$은 T 또는 A이고, X$_{171}$은 T 또는 S이고, X$_{172}$는 I 또는 T이고, X$_{173}$은 A 또는 T이고, X$_{174}$는 S 또는 G이고, X$_{175}$는 G 또는 A이고, X$_{176}$은 K 또는 R이고, X$_{177}$은 부재하거나 G이고, X$_{178}$은 부재하거나 K이고, X$_{179}$는 부재하거나 G이다.

[0711] 일부 구현예에서, HC-CDR1은 GFTFSSYG(서열번호 186), GFTFSSYA(서열번호 190) 또는 GFTFGSYG(서열번호 234) 중 하나이다.

[0712] 일부 구현예에서, HC-CDR2는 ISYDGSNK(서열번호 184) 또는 ISYDGSNR(서열번호 381) 중 하나이다.

[0713] 일부 구현예에서, HC-CDR3은 AKIGATDPLDY(서열번호 187), ARIMGYDYGDYDVVDY(서열번호 199), AKGGKSYYGFDY(서열번호 207), AKGSYYFDY(서열번호 235) 또는 AKLSGPNGVDY(서열번호 197) 중 하나이다.

[0714] 일부 구현예에서, LC-CDR1은 SSDVGGYNF(서열번호 294), SSDVGGYEY(서열번호 159), SRDVGGYNY(서열번호 150), NSDVGGYNY(서열번호 300), SSDVGGYDY(서열번호 128), SSDVGGYNY(서열번호 107), ISDVGGYNY(서열번호 122), SSDVGDYDY(서열번호 317), SSDVAGYNY(서열번호 330), SSDVGTYNY(서열번호 344), NTDVGAYNY(서열번호 272), SNDIGAYNY(서열번호 306), SSDVGAYNY(서열번호 110), SSDIGVYNY(서열번호 347), SSDIGGYNY(서열번호 326), SSDVGAYDY(서열번호 333), GSDVGAYDY(서열번호 322), SGDVGTYNY(서열번호 298), SGDVGTYDY(서열번호 302), QAINSY(서열번호 352), QIISSY(서열번호 155), QSFSSSY(서열번호 356), QSVSSSY(서열번호 367), RSDIGGYDY(서열번호 290), RRDVGGYDF(서열번호 339), SSNVGGYNY(서열번호 284), GSNVGGYNY(서열번호 349) 또는 QSVNSAY(서열번호 359) 중 하나이다.

[0715] 일부 구현예에서, LC-CDR2는 DVS(서열번호 108), DVV(서열번호 275), DVT(서열번호 123), DVD(서열번호 295), DVN(서열번호 291), DVG(서열번호 133), AAS(서열번호 102) 또는 GAS(서열번호 138) 중 하나이다.

[0716] 일부 구현예에서, LC-CDR3은 CSYAGSYTWV(서열번호 131), SSYAGSYTWV(서열번호 124), CSYAGSYSWV(서열번호 273), CSYAGGYTWV(서열번호 276), NSYAGSYTWV(서열번호 278), CSYAGSYVWV(서열번호 285), CSYAGRYTWI(서열번호 296), CSYAGRYTWM(서열번호 336), CSYAGTYTWV(서열번호 340), CSYAGFYTWV(서열번호 345), CSYAGSHIWV(서열번호 308), CSYAGRYTWV(서열번호 313), CSYAGNYTWM(서열번호 315), CSYAGSYTWI(서열번호 324), ASYAGNYNWV(서열번호 304), SSYAGGYTWV(서열번호 364), SSYTNSRTWV(서열번호 292), SSYTSNTTWV(서열번호 311), SSYTSSTTWV(서열번호 320), SSYTSSSSWV(서열번호 109), SSYTSSISWV(서열번호 288), SSYTSSITWV(서열번호 130), QQSYSTPSWT(서열번호 354), QQSYSDPRWT(서열번호 360), QQSYSTPTWT(서열번호 156), SSFTTSIAWV(서열번호 268), SSFTSSTTWV(서열번호 281), SSFATSISWV(서열번호 408), NSYTSGSTWV(서열번호 362), ASYTRSSVWV(서열번호 334), QQSSTSPTWA(서열번호 357) 또는 SSYRSGSTLGVRRRDQADRPR(서열번호 282) 중 하나이다.

[0717] 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 하기의 CDR을 포함하는 적어도 하나의 중쇄 가변 영역을 갖는다:

[0718] HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

[0719] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0720] HC-CDR3: AKIGATDPLDY(서열번호 187);

[0721] 또는

[0722] HC-CDR1: GFTFSSYA(서열번호 190)

[0723] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0724] HC-CDR3: ARIMGYDYGDYDVVDY(서열번호 199);

[0725] 또는

[0726] HC-CDR1: GFTFGSYG(서열번호 234)

[0727] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0728] HC-CDR3: AKIGATDPLDY(서열번호 187);

[0729] 또는

[0730] HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

[0731] HC-CDR2: ISYDGSNR(서열번호 381)

[0732] HC-CDR3: AKIGATDPLDY(서열번호 187);

[0733] 또는

[0734] HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

[0735] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0736] HC-CDR3: ARIMGYDYGDYDVVDY(서열번호 199);

[0737] 또는

[0738] HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

[0739] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0740] HC-CDR3: AKGGKSYYGFDY(서열번호 207);

[0741] 또는

[0742] HC-CDR1: GFTFGSYG(서열번호 234)

[0743] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0744] HC-CDR3: AKGSYYFDY(서열번호 235);

[0745] 또는

[0746] HC-CDR1: GFTFSSYG(서열번호 186)

[0747] HC-CDR2: ISYDGSNK(서열번호 184)

[0748] HC-CDR3: AKLSGPNGVDY(서열번호 197).

[0749] 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 하기의 CDR을 포함하는 적어도 하나의 경쇄 가변 영역을 갖는다:

[0750] LC-CDR1: SSDVGAYNY(서열번호 110)

[0751] LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

[0752] LC-CDR3: SSFTTSIAWV(서열번호 268);

[0753] 또는

[0754] LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

[0755] LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

[0756] LC-CDR3: CSYAGSYTWV(서열번호 131);

[0757] 또는

[0758] LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

[0759] LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

[0760] LC-CDR3: SSYAGSYTWV(서열번호 124);

[0761] 또는

[0762] LC-CDR1: NTDVGAYNY(서열번호 272)

[0763] LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

[0764] LC-CDR3: CSYAGSYSWV(서열번호 273);

[0765] 또는

[0766] LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

[0767] LC-CDR2: DVV(서열번호 275)

[0768] LC-CDR3: CSYAGGYTWV(서열번호 276);

[0769] 또는

[0770] LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

[0771] LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

[0772] LC-CDR3: NSYAGSYTWV(서열번호 278);

[0773] 또는

[0774] LC-CDR1: SRDVGGYNY(서열번호 150)

[0775] LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

[0776] LC-CDR3: CSYAGSYTWV(서열번호 131);

[0777] 또는

[0778] LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

[0779] LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

[0780] LC-CDR3: SSFTSSTTWV(서열번호 281);

[0781] 또는

[0782] LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

[0783] LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

[0784] LC-CDR3: SSYRSGSTLGVRRRDQADRPR(서열번호 282);

[0785] 또는

[0786] LC-CDR1: SSNVGGYNY(서열번호 284)

[0787] LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

[0788] LC-CDR3: CSYAGSYVWV(서열번호 285);

[0789] 또는

[0790] LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

[0791] LC-CDR2: DVT(서열번호 123)

[0792] LC-CDR3: CSYAGGYTWV(서열번호 276);

[0793] 또는

[0794] LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

[0795] LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

[0796] LC-CDR3: SSYTSSISWV(서열번호 288);

[0797] 또는

[0798] LC-CDR1: RSDIGGYDY(서열번호 290)

[0799] LC-CDR2: DVN(서열번호 291)

[0800] LC-CDR3: SSYTSSITWV(서열번호 130);

[0801] 또는

[0802] LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

[0803] LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

[0804] LC-CDR3: SSYTNSRTWV(서열번호 292);

[0805] 또는

[0806] LC-CDR1: SSDVGGYNF(서열번호 294)

[0807] LC-CDR2: DVD(서열번호 295)

[0808] LC-CDR3: CSYAGRYTWI(서열번호 296);

[0809] 또는

[0810] LC-CDR1: SGDVGTYNY(서열번호 298)

[0811] LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

[0812] LC-CDR3: NSYAGSYTWV(서열번호 278);

[0813] 또는

[0814] LC-CDR1: NSDVGGYNY(서열번호 300)

[0815] LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

[0816] LC-CDR3: CSYAGSYTWV(서열번호 131);

[0817] 또는

[0818] LC-CDR1: SGDVGTYDY(서열번호 302)

[0819] LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

[0820] LC-CDR3: NSYAGSYTWV(서열번호 278);

[0821] 또는

[0822] LC-CDR1: SSNVGGYNY(서열번호 284)

[0823] LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

[0824] LC-CDR3: ASYAGNYNWV(서열번호 304);

[0825] 또는

[0826] LC-CDR1: SNDIGAYNY(서열번호 306)

[0827] LC-CDR2: DVN(서열번호 291)

[0828] LC-CDR3: CSYAGSYSWV(서열번호 273);

[0829] 또는

[0830] LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

[0831] LC-CDR2: DVT(서열번호 123)

[0832] LC-CDR3: CSYAGSHIWV(서열번호 308);

[0833] 또는

[0834] LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

[0835] LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

[0836] LC-CDR3: CSYAGSYSWV(서열번호 273);

[0837] 또는

[0838] LC-CDR1: SSDVGGYDY(서열번호 128)

[0839] LC-CDR2: DVT(서열번호 123)

[0840] LC-CDR3: SSYTSNTTWV(서열번호 311);

[0841] 또는

[0842] LC-CDR1: SSDVGGYDY(서열번호 128)

[0843] LC-CDR2: DVT(서열번호 123)

[0844] LC-CDR3: CSYAGRYTWV(서열번호 313);

[0845] 또는

[0846] LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

[0847] LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

[0848] LC-CDR3: CSYAGNYTWM(서열번호 315);

[0849] 또는

[0850] LC-CDR1: SSDVGDYDY(서열번호 317)

[0851] LC-CDR2: DVT(서열번호 123)

[0852] LC-CDR3: CSYAGSYTWV(서열번호 131);

[0853] 또는

[0854] LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

[0855] LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

[0856] LC-CDR3: SSYTSSTTWV(서열번호 320);

[0857] 또는

[0858] LC-CDR1: GSDVGAYDY(서열번호 322)

[0859] LC-CDR2: DVN(서열번호 291)

[0860] LC-CDR3: SSFATSISWV(서열번호 408);

[0861] 또는

[0862] LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

[0863] LC-CDR2: DVT(서열번호 123)

[0864] LC-CDR3: CSYAGSYTWI(서열번호 324);

[0865] 또는

[0866] LC-CDR1: SSDIGGYNY(서열번호 326)

[0867] LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

[0868] LC-CDR3: CSYAGSYTWV(서열번호 131);

[0869] 또는

[0870] LC-CDR1: SSDVGGYNF(서열번호 294)

[0871] LC-CDR2: DVN(서열번호 291)

[0872] LC-CDR3: CSYAGGYTWV(서열번호 276);

[0873] 또는

[0874] LC-CDR1: SSDVGGYEY(서열번호 159)

[0875] LC-CDR2: DVT(서열번호 123)

[0876] LC-CDR3: CSYAGSYTWV(서열번호 131);

[0877] 또는

[0878] LC-CDR1: SSDVAGYNY(서열번호 330)

[0879] LC-CDR2: DVT(서열번호 123)

[0880] LC-CDR3: CSYAGSYTWV(서열번호 131);

[0881] 또는

[0882] LC-CDR1: SSDVGAYNY(서열번호 110)

[0883] LC-CDR2: DVN(서열번호 291)

[0884] LC-CDR3: CSYAGSYTWV(서열번호 131);

[0885] 또는

[0886] LC-CDR1: SSDVGAYDY(서열번호 333)

[0887] LC-CDR2: DVT(서열번호 123)

[0888] LC-CDR3: ASYTRSSVWV(서열번호 334);

[0889] 또는

[0890] LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

[0891] LC-CDR2: DVN(서열번호 291)

[0892] LC-CDR3: CSYAGRYTWM(서열번호 336);

[0893] 또는

[0894] LC-CDR1: ISDVGGYNY(서열번호 122)

[0895] LC-CDR2: DVT(서열번호 123)

[0896] LC-CDR3: SSYAGSYTWV(서열번호 124);

[0897] 또는

[0898] LC-CDR1: RRDVGGYDF(서열번호 339)

[0899] LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

[0900] LC-CDR3: CSYAGTYTWV(서열번호 340);

[0901] 또는

[0902] LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

[0903] LC-CDR2: DVG(서열번호 133)

[0904] LC-CDR3: CSYAGGYTWV(서열번호 276);

[0905] 또는

[0906] LC-CDR1: SSDVGAYNY(서열번호 110)

[0907] LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

[0908] LC-CDR3: CSYAGSYTWV(서열번호 131);

[0909] 또는

[0910] LC-CDR1: SSDVGTYNY(서열번호 344)

[0911] LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

[0912] LC-CDR3: CSYAGFYTWV(서열번호 345);

[0913] 또는

[0914] LC-CDR1: SSDIGVYNY(서열번호 347)

[0915] LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

[0916] LC-CDR3: CSYAGSYTWV(서열번호 131);

[0917] 또는

[0918] LC-CDR1: GSNVGGYNY(서열번호 349)

[0919] LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

[0920] LC-CDR3: CSYAGTYTWV(서열번호 340);

[0921] 또는

[0922] LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

[0923] LC-CDR2: DVT(서열번호 123)

[0924] LC-CDR3: SSYAGSYTWV(서열번호 124);

[0925] 또는

[0926] LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

[0927] LC-CDR2: DVS(서열번호 108)

[0928] LC-CDR3: SSYTSSSSWV(서열번호 109);

[0929] 또는

[0930] LC-CDR1: QAINSY(서열번호 352)

[0931] LC-CDR2: AAS(서열번호 102)

[0932] LC-CDR3: QQSYSTPSWT(서열번호 354);

[0933] 또는

[0934] LC-CDR1: QSFSSSY(서열번호 356)

[0935] LC-CDR2: GAS(서열번호 138)

[0936] LC-CDR3: QQSSTSPTWA(서열번호 357);

[0937] 또는

[0938] LC-CDR1: QSVNSAY(서열번호 359)

[0939] LC-CDR2: GAS(서열번호 138)

[0940] LC-CDR3: QQSYSDPRWT(서열번호 360);

[0941] 또는

[0942] LC-CDR1: QIISSY(서열번호 155)

[0943] LC-CDR2: AAS(서열번호 102)

[0944] LC-CDR3: QQSYSTPTWT(서열번호 156);

[0945] 또는

[0946] LC-CDR1: SSDVGGYNY(서열번호 107)

[0947] LC-CDR2: DVN(서열번호 291)

[0948] LC-CDR3: NSYTSGSTWV(서열번호 362);

[0949] 또는

[0950] LC-CDR1: ISDVGGYNY(서열번호 122)

[0951] LC-CDR2: DVT(서열번호 123)

[0952] LC-CDR3: SSYAGGYTWV(서열번호 364);

[0953] 또는

[0954] LC-CDR1: QIISSY(서열번호 155)

[0955] LC-CDR2: AAS(서열번호 102);

[0956] 또는

[0957] LC-CDR1: QSVSSSY(서열번호 367)

[0958] LC-CDR2: GAS(서열번호 138)

[0959] LC-CDR3: QQSYSTPTWT(서열번호 156).

[0960] 다른 양태에서, 본 발명은 경쇄 및 중쇄 가변 영역 서열을 포함하는, 선택적으로 분리된, IL-11에 결합할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편을 제공하며, 여기에서:

[0961] 경쇄는 LC-CDR1: $X_{138}X_{139}$DVGGYX$_{140}X_{141}$(서열번호 393), SSDVX$_{142}X_{143}$YX$_{144}$Y(서열번호 394), $X_{145}X_{146}$DX$_{147}$GAYNY(서열번호 395), SSDIGX$_{148}$YNY(서열번호 396), X$_{149}$SDVGAYDY(서열번호 397), SGDVGTYX$_{150}$Y(서열번호 398), QX$_{151}$IX$_{152}$SY(서열번호 399), QSX$_{153}$SSSY(서열번호 400), RX$_{154}$DX$_{155}$GGYDX$_{156}$(서열번호 401), SSNVGGYNY(서열번호 284), GSNVGGYNY(서열번호 214) 또는 QSVNSAY(서열번호 359) 중 하나; LC-CDR2: DVX$_{157}$(서열번호 402) 또는 X$_{158}$AS(서열번호 403) 중 하나; LC-CDR3: X$_{159}$SYAGX$_{160}X_{161}X_{162}$WX$_{163}$(서열번호 404), SSYTX$_{164}X_{165}X_{166}X_{167}$WV(서열번호 405), QQSYSX$_{168}PX_{169}$WT(서열번호 406), SSFX$_{170}X_{171}SX_{172}X_{173}$WV(서열번호 407), NSYTSGSTWV(서열번호 362), ASYTRSSVWV(서열번호 334), QQSSTSPTWA(서열번호 357) 또는 SSYRSGSTLGVRRRDQADRPR(서열번호 282) 중 하나에 대해 적어도 85%의 전체 서열 동일성을 갖는 LC-CDR1, LC-CDR2, LC-CDR3을 포함하고; 그리고

[0962] 중쇄는 HC-CDR1: GFTFX$_{174}$SYX$_{175}$(서열번호 409); HC-CDR2: ISYDGSNX$_{176}$(서열번호 410); HC-CDR3: AKIGATDPLDY(서열번호 187), ARIMGYDYGDYDVVDY(서열번호 199), AKLSGPNGVDY(서열번호 197) 또는 AKGX$_{177}$X$_{178}$SYYX$_{179}$FDY(서열번호 411)에 대해 적어도 85%의 전체 서열 동일성을 갖는 HC-CDR1, HC-CDR2, HC-CDR3을 포함하며;

[0963] 여기에서, X$_{138}$은 S, N 또는 I이고, X$_{139}$는 S 또는 R이고, X$_{140}$은 N, E 또는 D이고, X$_{141}$은 Y 또는 F이고, X$_{142}$는 G 또는 A이고, X$_{143}$은 D, G 또는 T이고, X$_{144}$는 N 또는 D이고, X$_{145}$는 S 또는 N이고, X$_{146}$은 N, T 또는 S이고, X$_{147}$은 V 또는 I이고, X$_{148}$은 V 또는 G이고, X$_{149}$는 S 또는 G이고, X$_{150}$은 N 또는 D이고, X$_{151}$은 A 또는 I이고, X$_{152}$는 N 또는 S이고, X$_{153}$은 F 또는 V이고, X$_{154}$는 S 또는 R이고, X$_{155}$는 I 또는 V이고, X$_{156}$은 Y 또는 F이고, X$_{157}$은 S, T, N, G, V 또는 D이고, X$_{158}$은 A 또는 G이고, X$_{159}$는 C, S, A 또는 N이고, X$_{160}$은 S, R, N, G, T 또는 F이고, X$_{161}$은 Y 또는 H이고, X$_{162}$는 T, N, I, S 또는 V이고, X$_{163}$은 V, M 또는 I이고, X$_{164}$는 S 또는 N이고, X$_{165}$는 S 또는 N이고, X$_{166}$은 T, I, S 또는 R이고, X$_{167}$은 T 또는 S이고, X$_{168}$은 T 또는 D이고, X$_{169}$은 S, R 또는 T이고, X$_{170}$은 T 또는 A이고, X$_{171}$은 T 또는 S이고, X$_{172}$는 I 또는 T이고, X$_{173}$은 A 또는 T이고, X$_{174}$는 S 또는 G이고, X$_{175}$은 G 또는 A이고, X$_{176}$은 K 또는 R이고, X$_{177}$은 부재하거나 G이고, X$_{178}$은 부재하거나 K이고, X$_{179}$는 부재하거나 G이다.

[0964] 다른 양태에서, 본 발명은 경쇄 및 중쇄 가변 영역 서열을 포함하는, 선택적으로 분리된, IL-11에 결합할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편을 제공하며, 여기에서:

[0965] 경쇄 서열은 서열번호 267, 269, 270, 271, 274, 277, 279, 280, 540, 283, 286, 287, 289, 353, 293, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 310, 312, 314, 316, 318, 319, 321, 323, 325, 327, 328, 329, 331, 332, 335, 337, 338, 341, 342, 343, 346, 348, 214, 350, 13, 3, 351, 355, 358, 35, 361, 363, 365, 366 또는 20 중 하나의 경쇄 서열에 대해 적어도 85% 서열 동일성을 가지고; 그리고

[0966] 중쇄 서열은 서열번호 53, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 85, 390, 73, 391 또는 392 중 하나의 중쇄 서열에 대해 적어도 85% 서열 동일성을 가진다.

[0967] 다른 양태에서, 본 발명은 서열번호 412 내지 475 중 하나의 서열에 대해 적어도 85% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 선택적으로 분리된, IL-11에 결합할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편을 제공한다.

[0968] 다른 양태에서, 본 발명은 하기의 아미노산 서열 i) 내지 vi)을 포함하는 선택적으로 분리된, IL-11에 결합할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편, 또는 서열 i) 내지 vi) 중 1개 또는 2개 또는 3개의 아미노산이 다른 아미노산으로 치환된 이의 변이체를 제공한다:

[0969] i) LC-CDR1: ENVVTY(서열번호 555), QSIGTS(서열번호 558), QSLLYNSSQKNY(서열번호 562) 또는 QDVGTA(서열번호 565);

[0970] ii) LC-CDR2: X$_{184}$AS(서열번호 569);

[0971] iii) LC-CDR3: X$_{185}$QX$_{186}$X$_{187}$SX$_{188}$X$_{189}$X$_{190}$T(서열번호 570);

[0972] iv) HC-CDR1: GYTFTX$_{180}$YX$_{181}$(서열번호 567);

[0973] v) HC-CDR2: INPX$_{182}$NGGX$_{183}$(서열번호 568) 또는 IYPRSSNT(서열번호 552);

[0974] vi) HC-CDR3: ARGELGHWYFDV(서열번호 544), AREGPYGYTWFAY(서열번호 547), ARNPSLYDGYLDC(서열번호 550) 또는 ARANWVGYFDV(서열번호 553);

[0975] 여기에서, X$_{180}$은 D 또는 S이고, X$_{181}$은 N 또는 G이고, X$_{182}$는 H, D 또는 N이고, X$_{183}$은 P, T 또는 I이고, X$_{184}$는 G, Y 또는 W이고, X$_{185}$는 Q 또는 G이고, X$_{186}$은 Y, G 또는 S이고, X$_{187}$은 Y, N 또는 S이고, X$_{188}$은 Y 또는 W이고, X$_{189}$는 P 또는 부재하고, X$_{190}$는 L, Y 또는 R이다.

[0976] 일부 구현예에서, HC-CDR1은 GYTFTDYN(서열번호 542) 또는 GYTFTSYG(서열번호 228) 중 하나이다.

[0977] 일부 구현예에서, HC-CDR2는 INPHNGGP(서열번호 543), INPDNGGT(서열번호 546), INPNNGGI(서열번호 549) 또는

IYPRSSNT(서열번호 552) 중 하나이다.

[0978] 일부 구현예에서, HC-CDR3은 ARGELGHWYFDV(서열번호 544), AREGPYGYTWFAY(서열번호 547), ARNPSLYDGYLDC(서열번호 550) 또는 ARANWVGYFDV(서열번호 553) 중 하나이다.

[0979] 일부 구현예에서, LC-CDR1은 ENVVTY(서열번호 555), QSIGTS(서열번호 558), QSLLYNSSQKNY(서열번호 562) 또는 QDVGTA(서열번호 565) 중 하나이다.

[0980] 일부 구현예에서, LC-CDR2는 GAS(서열번호 138), YAS(서열번호 559) 또는 WAS(서열번호 563) 중 하나이다.

[0981] 일부 구현예에서, LC-CDR3은 GQGYSYPYT(서열번호 556), QQSNSWPLT(서열번호 560), QQYYSYPLT(서열번호 563) 또는 QQYSSYRT(서열번호 566) 중 하나이다.

[0982] 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 하기의 CDR을 포함하는 적어도 하나의 중쇄 가변 영역을 갖는다:

[0983] HC-CDR1: GYTFTDYN(서열번호 542)

[0984] HC-CDR2: INPHNGGP(서열번호 543)

[0985] HC-CDR3: ARGELGHWYFDV(서열번호 544);

[0986] 또는

[0987] HC-CDR1: GYTFTDYN(서열번호 542)

[0988] HC-CDR2: INPDNGGT(서열번호 546)

[0989] HC-CDR3: AREGPYGYTWFAY(서열번호 547);

[0990] 또는

[0991] HC-CDR1: GYTFTDYN(서열번호 542)

[0992] HC-CDR2: INPNNGGI(서열번호 549)

[0993] HC-CDR3: ARNPSLYDGYLDC(서열번호 550);

[0994] 또는

[0995] HC-CDR1: GYTFTSYG(서열번호 228)

[0996] HC-CDR2: IYPRSSNT(서열번호 552)

[0997] HC-CDR3: ARANWVGYFDV(서열번호 553).

[0998] 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 하기의 CDR을 포함하는 적어도 하나의 중쇄 가변 영역을 갖는다:

[0999] LC-CDR1: ENVVTY(서열번호 555)

[1000] LC-CDR2: GAS(서열번호 138)

[1001] LC-CDR3: GQGYSYPYT(서열번호 556);

[1002] 또는

[1003] LC-CDR1: QSIGTS(서열번호 558)

[1004] LC-CDR2: YAS(서열번호 559)

[1005] LC-CDR3: QQSNSWPLT(서열번호 560);

[1006] 또는

[1007] LC-CDR1: QSLLYNSSQKNY(서열번호 562)

[1008] LC-CDR2: WAS(서열번호 563)

[1009] LC-CDR3: QQYYSYPLT(서열번호 581);

[1010] 또는

[1011] LC-CDR1: QDVGTA(서열번호 565)

[1012] LC-CDR2: WAS(서열번호 563)

[1013] LC-CDR3: QQYSSYRT(서열번호 566).

[1014] 다른 양태에서, 본 발명은 경쇄 및 중쇄 가변 영역 서열을 포함하는, 선택적으로 분리된, IL-11에 결합할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편을 제공하며, 여기에서:

[1015] 경쇄는 LC-CDL1: ENVVTY(서열번호 555), QSIGTS(서열번호 558), QSLLYNSSQKNY(서열번호 562) 또는 QDVGTA(서열번호 565) 중 하나; LC-CDR2: X_{184}AS(서열번호 569); LC-CDR3: X_{185}Q$X_{186}$$X_{187}SX_{188}$$X_{189}$$X_{190}$T(서열번호 570)에 대해 적어도 85%의 전체 서열 동일성을 갖는 LC-CDR1, LC-CDR2, LC-CDR3을 포함하고; 그리고

[1016] 중쇄는 HC-CDR1: GYTFTX_{180}YX_{181}(서열번호 567); HC-CDR2: INPX_{182}NGGX_{183}(서열번호 568) 또는 IYPRSSNT(서열번호 552) 중 하나; HC-CDR3: ARGELGHWYFDV(서열번호 544), AREGPYGYTWFAY(서열번호 547), ARNPSLYDGYLDC(서열번호 550) 또는 ARANWVGYFDV(서열번호 553) 중 하나에 대해 적어도 85%의 전체 서열 동일성을 갖는 HC-CDR1, HC-CDR2, HC-CDR3을 포함하고;

[1017] 여기에서, X_{180}은 D 또는 S이고, X_{181}은 N 또는 G이고, X_{182}는 H, D 또는 N이고, X_{183}은 P, T 또는 I이고, X_{184}는 G, Y 또는 W이고, X_{185}는 Q 또는 G이고, X_{186}은 Y, G 또는 S이고, X_{187}은 Y, N 또는 S이고, X_{188}은 Y 또는 W이고, X_{189}는 P 또는 부재하고, X_{190}은 L, Y 또는 R이다.

[1018] 다른 양태에서, 본 발명은 경쇄 및 중쇄 가변 영역 서열을 포함하는, 선택적으로 분리된, IL-11에 결합할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편을 제공하며, 여기에서:

[1019] 경쇄 서열은 서열번호 554, 557, 561 또는 564 중 하나의 경쇄 서열에 대해 적어도 85%의 서열 동일성을 가지고; 그리고

[1020] 중쇄 서열은 서열번호 541, 545, 548 또는 551 중 하나의 중쇄 서열에 대해 적어도 85%의 서열 동일성을 갖는다.

[1021] **발명의 상세한 설명**

[1022] 본 발명은 인터류킨-11(IL-11)에 대해 특이성을 갖는 항체에 관한 것이다. 본 개시는 섬유증의 주요 매개 인자로서 IL-11/IL-11R 신호전달의 확인, 및 항-IL-11 항체의 생성 및 기능적 특성화를 설명한다. 항체의 치료적 및 진단적 용도 또한 기술되어 있다.

[1023] IL-11 및 IL-11 매개성 신호전달

[1024] 본 발명의 항체 및 단편은 인터류킨 11에 결합한다. 지방생성 억제 인자로서도 알려져 있는 인터류킨 11(IL-11)은 다면 발현성(pleiotropic) 사이토카인이며, IL-6, IL-11, IL-27, IL-31, 온코스타틴 M(oncostatin M, OSM), 백혈병 억제 인자(leukemia inhibitory factor, LIF), 카디오트로핀-1(cardiotrophin-1, CT-1), 카디오트로핀-유사 사이토카인(cardiotrophin-like cytokine, CLC), 섬모 향신경성 인자(ciliary neurotrophic factor, CNTF) 및 뉴트로포에틴(neuropoetin, NP-1)을 포함하는 사이토카인의 IL-6 패밀리의 구성원이다.

[1025] IL-11은 세포로부터의 효율적인 분비를 보증하는 캐노니컬(canonical) 시그널 펩티드로 전사된다. 인간 IL-11의 미성숙 형태는 199개의 아미노산 폴리펩티드인 반면, IL-11의 성숙 형태는 178개 아미노산 잔기의 단백질을 암호화한다(Garbers and Scheller., Biol. Chem. 2013; 394(9):1145-1161). 인간 IL-11 아미노산 서열은 UniProt 등록 번호 제P20809호(P20809.1 GI:124294) 하에서 이용 가능하다. 재조합 인간 IL-11(오프렐베킨) 또한 상업적으로 이용 가능하다. 마우스, 랫트, 돼지, 소, 경골어류 및 영장류의 몇몇 종을 포함하는 다른 종으로부터의 IL-11도 클로닝되어 서열 분석되었다.

[1026] 본 명세서에서, "IL-11"은 임의의 종으로부터의 IL-11을 지칭하며, 임의의 종으로부터의 IL-11의 동형(isoform), 단편, 변이체 또는 동족체(homologue)를 포함한다.

[1027] 일부 구현예에서, IL-11은 포유동물의 IL-11(예를 들어, 시노몰구스(cynomolgous), 인간 및/또는 설치류(예를 들어, 랫트 및/또는 쥣과)의 IL-11)이다. IL-11의 동형, 단편, 변이체 또는 동족체는 선택적으로, 주어진 종, 예를 들어 인간으로부터의 미성숙 또는 성숙한 IL-11의 아미노산 서열에 대해 적어도 70%, 바람직하게는 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 아미노산 서열 동일성을 갖는

것으로 특징지어질 수 있다. IL-11의 동형, 단편, 변이체 또는 동족체는 선택적으로 IL-11Rα(바람직하게는, 동일한 종으로부터)에 결합하고, IL-11Rα 및 gp130을 발현하는 세포 내에서 신호 전달(signal transduction)을 자극하는 능력에 의해 특성화될 수 있다(예를 들어, Curtis et al. Blood, 1997, 90(11); 또는 Karpovich et al. Mol. Hum. Reprod. 2003 9(2): 75-80에 기술된 바와 같음). IL-11의 단편은 선택적으로 성숙 IL-11의 길이의 적어도 25%일 수 있지만, 임의의 길이(아미노산의 수에 의해)일 수 있으며, 성숙 IL-11의 길이의 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 중 하나의 최대 길이를 가질 수 있다. IL-11의 단편은 10개의 아미노산의 최소 길이, 및 15, 20, 25, 30, 40, 50, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 또는 195 아미노산 중 하나의 최대 길이를 가질 수 있다.

[1028] IL-11은 편재하여(ubiquitously) 발현되는 β-수용체 당단백질 130(gp130; 당단백질 130, IL-6ST, IL-6-베타 또는 CD130으로도 알려져 있음)의 동종이량체(homodimer)를 통해 신호를 전달한다. Gp130은 IL-6 수용체 패밀리와 함께 I형 사이토카인 수용체의 하나의 서브유닛(subunit)을 형성하는 막 관통 단백질(transmembrane protein)이다. 특이성(specificity)은 신호 전달에 직접적으로 관여하지 않는 개개의 IL-11 α-수용체(IL-11Rα)를 통해 얻어지지만, α-수용체에 대한 초기 사이토카인 결합은 β-수용체와 함께 최종 복합체 형성으로 이어진다. IL-11은 하류 신호전달 경로를 활성화시키며, 이는 주로 미토겐-활성화 단백질 키나제(mitogen-activated protein kinase, MAPK)-캐스케이드(cascade) 및 야누스 키나제(Janus kinase)/신호 전달자(signal transducer) 및 전사(Jak/STAT) 경로의 활성 인자이다(Garbers and Scheller, 상기 참고).

[1029] 인간 IL-11Rα는 422개의 아미노산 폴리펩티드(Genbank 등록 번호: NP_001136256.1 GI:218505839)이고, 쥣과의 IL-11Rα와 ~85%의 뉴클레오티드 및 아미노산 서열 동일성을 공유한다(Du and Williams., Blood Vol, 89, No, 11, June 1, 1997). 2개의 IL-11Rα의 동형이 보고되어 있으며, 이는 세포질 도메인이 상이하다(Du and Williams, 상기 참고). 본원에 사용된 바와 같은 일부 구현예에서, IL-11Rα는 IL-11Rα 동형 1 또는 IL-11Rα 동형 2일 수 있다.

[1030] IL-11 수용체 α-사슬(IL-11Rα)은 IL-6 수용체 α-사슬(IL-6Rα)과 많은 구조적 및 기능적 유사성을 공유한다. 세포 외 도메인은 특유의 보존된 Trp-Ser-X-Trp-Ser (WSXWS) 모티프(motif)를 포함하는 24%의 아미노산 동일성을 나타낸다. 짧은 세포질성 도메인(34개 아미노산)은 JAK/STAT 신호전달 경로의 활성화에 필요한 Box 1 및 2 영역이 결되어 있다.

[1031] IL-11Rα는 저 친화도(Kd ~10 nmol/L)로 이의 리간드에 결합하며, 단독으로 생물학적 신호를 전달하기에 불충분하다. 신호 전달이 가능한 고 친화도 수용체(Kd ~400 내지 800 pmol/L)의 생성은 IL-11Rα 및 gp130의 공-발현을 필요로 한다(Curtis et al (Blood 1997 Dec 1;90 (11):4403-12; Hilton et al., EMBO J 13:4765, 1994; Nandurkar et al., Oncogene 12:585, 1996). 세포-표면 IL-11Rα에 대한 IL-11의 결합은 상술한 바와 같이 이종이량체화, 타이로신 인산화, gp130과 MAPK의 활성화 및/또는 Jak/STAT 신호전달을 유도한다.

[1032] 쥣과 IL-11 상의 수용체 결합 부위가 맵핑되어 있고, 3개의 부위인 부위 I, II 및 III이 확인되어 있다. gp130에 대한 결합은 부위 II 영역 내 치환 및 부위 III 영역 내 치환에 의해 감소된다. 부위 III 돌연변이체는 검출 가능한 작용제 활성을 나타내지 않으며, IL-11Rα 길항 활성을 갖는다(Cytokine Inhibitors Chapter 8; edited by Gennaro Ciliberto and Rocco Savino, Marcel Dekker, Inc. 2001).

[1033] 원칙적으로, 가용성 IL-11Rα는 또한 IL-11과 생물학적으로 활성인 가용성 복합체를 형성할 수 있으며(Pflanz et al., 1999 FEBS Lett, 450, 117-122), 이는 IL-6과 유사하게, 일부 경우 IL-11이 세포-표면 gp130에 결합하기 전에 가용성 IL-11Rα에 결합할 가능성을 제기한다(Garbers and Scheller, 상기 참고). 커티스(Curtis) 등(Blood 1997 Dec 1;90 (11):4403-12)은 가용성의 쥣과 IL-11 수용체 알파 사슬(sIL-11Rα)의 발현을 기술하고, gp130을 발현하는 세포에서의 신호전달을 조사하였다. gp130은 존재하지만 막 관통 IL-11R의 부재하에서, sIL-11R은 M1 백혈병 세포의 IL-11 의존성 분화 및 Ba/F3 세포의 증식 및 막 관통 IL-11R을 통한 신호전달과 유사한 gp130, STAT3 및 SHP2의 인산화를 포함하는 초기 세포 내 사건을 매개하였다.

[1034] 가용성 IL-11Rα에 결합된 IL-11에 의한 세포-막 결합된 gp130을 통한 신호전달의 활성화가 최근에 입증되었다(Lokau et al., 2016 Cell Reports 14, 1761-1773). 이는 IL-11Rα의 발현이 비교적 작은 세포 유형의 서브 셋으로 제한되지만 gp130가 광범위한 세포 유형에서 발현되기 때문에, 소위 IL-11 트랜스 신호전달이 IL-11 매개성 신호전달의 매우 중요한 구성요소(component)일 수 있으며, 심지어 IL-11 매개성 신호전달의 가장 일반적인 형태일 수 있다.

[1035] 본원에 사용된 'IL-11 트랜스 신호전달'은 IL-11Rα에 결합된 IL-11의 gp130에의 결합에 의해 촉발되는 신호전

달을 지칭하기 위해 사용된다. IL-11은 비-공유결합 복합체로서 IL-11Rα에 결합될 수 있다. gp130은 막-결합되어 있으며, gp130에 대한 IL-11:IL-11Rα 복합체의 결합 후에 신호전달이 일어나는 세포에 의해 발현된다. 일부 구현예에서, IL-11Rα는 가용성 IL-11Rα일 수 있다. 일부 구현예에서, 가용성 IL-11Rα는 IL-11Rα의 가용성(분비된) 동형(예를 들어, 막 통과 도메인이 결여됨)이다. 일부 구현예에서, 가용성 IL-11Rα는 세포 막에 결합된 IL-11Rα의 세포외 도메인의 단백질 가수 분해성 절단(proteolytic cleavage)의 유리(liberated) 생성물이다. 일부 구현예에서, IL-11Rα는 세포-막-결합될 수 있으며, gp130을 통한 신호전달은 세포-막-결합된 IL-11Rα에 결합된 IL-11의 결합에 의해 촉발될 수 있다.

[1036] 본 명세서에서, IL-11 수용체(IL-11R)는 IL-11에 결합할 수 있고, gp130을 발현하는 세포에서 신호 전달을 유도할 수 있는 폴리펩티드를 지칭한다. IL-11 수용체는 임의의 종으로부터 기원할 수 있고, 임의의 종으로부터의 IL-11 수용체의 동형, 단편, 변이체 또는 동족체를 포함한다. 바람직한 구현예에서, 종은 인간(호모 사피엔스(*Homo sapiens*))이다. 일부 구현예에서, IL-11 수용체는 IL-11Rα일 수 있다. IL-11Rα의 동형, 단편, 변이체 또는 동족체는 선택적으로, 주어진 종, 예를 들어 인간으로부터의 IL-11Rα의 아미노산 서열에 대해 적어도 70%, 바람직하게는 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%의 아미노산 서열 동일성 중 하나를 갖는 것으로 특징지어질 수 있다. IL-11Rα의 동형, 단편, 변이체 또는 동족체는 선택적으로(바람직하게는, 동일한 종으로부터의) IL-11에 결합하고, IL-11Rα 및 gp130을 발현하는 세포에서 신호 전달을 자극하는 능력에 의해 특징지어질 수 있다(예를 들어, Curtis et al. Blood, 1997, 90(11) 또는 Karpovich et al. Mol. Hum. Reprod. 2003 9(2): 75-80에 기술된 바와 같음). IL-11 수용체의 단편은 선택적으로 성숙 IL-11Rα의 길이의 적어도 25%일 수 있고, 성숙 IL-11Rα의 길이의 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 중 하나의 최대 길이를 가질 수 있지만, 임의의 길이(아미노산의 수에 의해)일 수 있다. IL-11 수용체 단편의 단편은 10개의 아미노산의 최소 길이를 가질 수 있으며, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 250, 300, 400 또는 415개의 아미노산 중 하나의 최대 길이를 가질 수 있다.

[1037] TGFβ1은 섬유아세포에서 IL-11 발현을 유도하는 것으로 밝혀졌다(Elias et al., 1994 J. Immunol. 152, 2421-2429).

[1038] IL-11은 혈소판 수(count)를 증가시키기 위한 치료제로서 재조합 IL-11(뉴메가(오프렐베킨; Oprelvekin))의 용도를 뒷받침하는, 혈소판생성 성장 인자(thrombopoietic growth factor)로서 주로 기능하는 것으로 제안되어 왔다.

[1039] 섬유증에 있어서 IL-11의 역할을 명확하지 않다. 연구의 대부분은 심장(Obana et al., 2010 Circulation 121, 684-691; Obana et al., 2012 Heart and Circulatory Physiology 303, H569-77) 및 신장(Ham et al., 2013 Anesthesiology 119, 1389-1401; Stangou et al., 2011 J. Nephrol. 24, 106-111)에서 IL-11에 대한 항-섬유화 기능을 시사하고 있다. 문헌[Kurahara et al., J. Smooth Muscle Res. 2016; 52: 78-92]은 항-섬유화 사이토카인으로서 IL-11을 기술하고 있고, IL-11이 αSMA 발현을 억제함을 시사하고 있다.

[1040] IL-11은 또한 몇몇 조직 및 만성 염증성 질환에서 항염증성 인자인 것으로 시사되었다(Trepicchio and Dorner, 1998 Expert Opin Investig Drugs 7, 1501-1504; Zhu et al., 2015 PLoS ONE 10, e0126296). 이들 연구는 TGFβ1에 대한 반응시 관찰된 IL-11의 분비가 보호 메커니즘임을 시사한다.

[1041] 한편, IL-11 신호전달은 폐의 질환의 병리에 관여될 수 있음이 시사되었다. 결핵 모델에서 항체 또는 돌연변이된 재조합 IL-11을 통한 IL-11의 억제는 생체 내(*in vivo*)에서 양성 피드백 루프(positive feedback loop)를 나타내었고, 폐의 조직병리학을 약화시켰으며(Kapina et al., 2011 PLoS ONE 6, e21878; Shepelkova et al., 2016 Journal of Infectious Diseases 214, jiw176), 쥣과 기도의 섬유증은 IL-11 발현과 관련이 있었다(Tang et al., 1996 The Journal of Clinical Investigation 98, 2845-2853). 폐 조직에서의 IL-13의 전-섬유화성 기능이 IL-11RA -/- 마우스에서 조사되었을 때, IL-11 신호전달은 그 메커니즘과 관련이 있었다(Chen et al., 2005 J. Immunol. 174, 2305-2313).

[1042] IL-11은 또한 중증 천식 환자의 기도에서 상승하고(Minshall et al., 2000 Respiratory Research 14, 1-14), IPF 환자의 폐에서 과발현되며(Lindahl et al., 2013 Respiratory Research 14, 1-14), 아토피성 피부염 환자의 피부 병변에서 상승된다는 것(Toda et al., 2003 J Allergy Clin Immun 111, 875-881)이 밝혀졌다. 이러한 연관성이 질병 프로세스에 대한 반응으로서 증가된 IL-11 유전자/단백질 발현으로 인한 것인지, 또는 IL-11이 질환 프로세스의 효과기(effector)인지 여부는 명확하지 않다.

[1043] 항체 및 항원-결합 단편

[1044] 본 발명에 따른 항체 및 항원-결합 단편은 IL-11(인터류킨 11)에 결합한다. 일부 구현예에서, 항체/단편은 인간 IL-11에 결합한다. 일부 구현예에서, 항체/단편은 비-인간 영장류 IL-11에 결합한다. 일부 구현예에서, 항체/단편은 쥣과의 IL-11에 결합한다.

[1045] "항체"는, 본 발명자들에 의해, 이의 단편 및 유도체, 또는 합성 항체 또는 합성 항체 단편을 포함하는 것을 의미한다. 본원에 사용된 바와 같이, 항체는 관련 표적 분자(즉, 항체가 특이적인 항원)에 특이적으로 결합할 수 있는 폴리펩티드이다. 본 발명에 따른 항체는 분리된 형태(isolated form)로 제공될 수 있다.

[1046] 모노클로날 항체 기술과 관련하여 현대의 기술을 고려할 때, 항체는 대부분의 항원에 대해 제조될 수 있다. 항원-결합 부위는 항체의 부분(예를 들어, Fab 단편) 또는 합성 항체 단편(예를 들어, 단일 사슬 Fv 단편[ScFv])일 수 있다. 선택되는 항원에 적합한 모노클로날 항체는 공지된 기술, 예를 들어 문헌["Monoclonal Antibodies: A manual of techniques ", H Zola (CRC Press, 1988)] 및 ["Monoclonal Hybridoma Antibody: Techniques and Applications ", J G R Hurrell (CRC Press, 1982)]에 기술된 기술에 의해 제조될 수 있다. 키메라 항체는 Neuberger 등(Neuberger et al., 1988, 8th International Biotechnology Symposium Part 2, 792-799)에 의해 논의되어 있다.

[1047] 모노클로날 항체(mAb)는 본 발명의 방법에 유용하며, 항원 상의 단일 에피토프를 특이적으로 표적화 하는 항체의 동질 집단이다.

[1048] Fab 및 Fab_2 단편과 같은, 항체의 항원 결합 단편 또한 유전자 조작된 항체 및 항체 단편처럼 사용되거나/제공될 수 있다. 항체의 가변 중쇄(V_H) 및 경쇄(V_L) 도메인은 초기 프로테아제 소화 실험에 의해 처음 인식된 사실인, 항원 인식(antigen recognition)에 관여한다. 추가의 확인은 설치류 항체의 "인간화(humanisation)"에 의해 발견되었다. 설치류 기원의 가변 도메인은 수득되는 항체가 설치류 모(parent) 항체의 항원 특이성을 유지할 수 있도록 인간 기원의 불변 도메인에 융합될 수 있다(Morrison et al (1984) Proc. Natl. Acad. Sd. USA 81, 6851-6855).

[1049] 일부 구현예에서, 항체/단편은 완전(fully) 인간 항체/단편이다. 완전 인간 항체/단편은 인간 핵산 서열(들)에 의해 암호화된다. 완전 인간 항체/단편은 비-인간 아미노산 서열을 포함하지 않는다.

[1050] 완전 인간 항체의 생산에 대해 가장 일반적으로 사용되는 2개의 기술은 (i) 파아지 디스플레이(phage display)(여기에서 인간 항체 유전자는 파아지 디스플레이 라이브러리에서 발현됨), 및 (ii) 인간 항체 유전자를 가지도록 조작된 형질전환(transgenic) 마우스에서의 항체의 생산(Park and Smolen Advances in Protein Chemistry (2001) 56: 369-421에 기술됨)이다. 간략하게는, 인간 항체 유전자-파아지 디스플레이 기술에서, VH 및 VL 사슬을 암호화하는 유전자는 "미접촉(naive)" 인간 림프구로부터 PCR 증폭 및 클로닝에 의해 생성되고, 이들이 이황화물-결합 Fab 단편 또는 단일-사슬 Fv(scFv) 단편으로서 발현될 수 있는 라이브러리로 조립된다. Fab- 또는 scFv-암호화 유전자는 섬유상(filamentous) 박테리오파아지의 표면 외피 단백질(surface coat protein)에 융합되고, 그 후 관심 대상의 표적에 결합할 수 있는 Fab 또는 scFv는 항원으로 라이브러리를 스크리닝함으로써 확인될 수 있다. 분자 진화 또는 친화도 성숙화 과정을 이용하여 Fab/scFv 단편의 친화도를 향상시킬 수 있다. 형질전환 마우스 기술에서, 내인성(endogenous) 쥣과 Ig 유전자 좌(loci)가 상동 재조합에 의해 이들의 인간 동족체로 치환된 마우스가 항원으로 면역화되고, 모노클로날 항체는 통상의 하이브리도마 기술에 의해 제조되어 완전 인간 모노클로날 항체가 생성된다.

[1051] 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 항체/단편은 쥣과의 항체/단편이다. 항체/단편은 인간 미접촉 항체 유전자 라이브러리를 사용하여 파아지 디스플레이에 의해 제조될 수 있다.

[1052] 일부 구현예에서, 항체/단편은 마우스/인간 키메라 항체/단편(예를 들어, 쥣과 가변 도메인 및 인간 불변 영역을 포함하는 항체/항원 결합 단편)이다. 일부 구현예에서, 항체/단편은 인간화된 항체/단편(예를 들어, 쥣과 CDR 및 인간 프레임워크와 불변 영역을 포함하는 항체/항원 결합 단편)이다.

[1053] 마우스/인간 키메라 항체/항원 결합 단편은 예를 들어, 문헌[Human Monoclonal Antibodies: Methods and Protocols, Michael Steinitz (Editor), Methods in Molecular Biology 1060, Springer Protocols, Humana Press (2014), in Chapter 8 thereof, in particular section 3 of Chapter 8]에 기술된 바와 같이, 키메라화(chimerisation) 과정에 의해 마우스 모노클로날 항체로부터 제조될 수 있다.

[1054] 인간화된 항체/항원 결합 단편은 예를 들어, 문헌[Human Monoclonal Antibodies: Methods and Protocols, Michael Steinitz (Editor), Methods in Molecular Biology 1060, Springer Protocols, Humana Press (2014), 이의 7장, 특히 'Antibody Humanization'이란 제목의 7장 3.1 단락]에 기술된 바와 같이, 키메라화 절차에 의해 마우스 항체로부터 제조될 수 있다.

[1055] 이러한 항원 특이성은 가변 도메인에 의해 부여되며, 하나 이상의 가변 도메인을 모두 함유하는 항체 단편의 세균 발현에 관련된 실험으로부터 공지된 불변 도메인과는 별도이다. 이들 분자는 Fab-유사 분자(Better et al (1988) Science 240, 1041); Fv 분자(Skerra et al (1988) Science 240, 1038); 단일 사슬 Fv (ScFv) 분자(여기에서 V_H 및 V_L 파트너 도메인(partner domain)은 가요성(flexible) 올리고펩티드(Bird et al (1988) Science 242, 423; Huston et al (1988) Proc. Natl. Acad. Sd. USA 85, 5879)를 통해 연결됨), 및 분리된 V 도메인을 포함하는 단일 도메인 항체(dAb)(Ward et al (1989) Nature 341, 544)를 포함한다. 이들의 특이적인 결합 부위를 보유하는 항체 단편의 합성에 관련된 기술의 일반적인 고찰은 문헌[Winter & Milstein (1991) Nature 349, 293-299]에서 찾을 수 있다.

[1056] "ScFv 분자"는, 본 발명자들에 의해, V_H 및 V_L 파트너 도메인이 예를 들어, 가요성 올리고뉴클레오티드에 의해 공유적으로 연결되는 분자를 의미한다.

[1057] Fab, Fv, ScFv 및 dAb 항체 단편은 모두 대장균(E. coli)에서 발현되고 분비될 수 있으므로, 상기 단편을 다량으로 쉽게 생산할 수 있다.

[1058] 전체 항체 및 $F(ab')_2$ 단편은 "2가(bivalent)"이다. "2가"는 본 발명자에 의해 상기 항체 및 $F(ab')_2$ 단편이 2개의 항원 결합 부위를 가지는 것을 의미한다. 대조적으로, Fab, Fv, ScFv 및 dAb 단편은 단지 하나의 항원 결합 부위를 갖는 1가(monovalent)이다.

[1059] 본 발명은 IL-11에 결합할 수 있는 항체 또는 항원 결합 단편을 제공한다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 단편은 분리될 수 있다.

[1060] 본 발명에 따른 항원-결합 단편은 항원에 결합할 수 있는 폴리펩티드의 임의의 단편일 수 있다.

[1061] 일부 구현예에서, 항원 결합 단편은 함께 항체 또는 항원 결합 단편의 항원 결합 영역을 정의하는, 적어도 3개의 경쇄 CDR(즉, LC-CDR1, LC-CDR2 및 LC-CDR3; 또한 본원에서 LC-CDR 1 내지 3으로 언급됨) 및 3개의 중쇄 CDR(즉, HC-CDR1, HC-CDR2 및 HC-CDR3; 또한 본원에서 HC-CDR 1 내지 3으로 언급됨)을 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 단편은 항체 또는 항원 결합 단편의 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 항원 결합 단편은 항체 또는 항원 결합 단편의 경쇄 폴리펩티드 및 중쇄 폴리펩티드를 포함할 수 있다.

[1062] 본 발명은 또한 본 발명에 따른 하나 이상의 항원 결합 단편 또는 폴리펩티드를 포함하는, IL-11에 결합할 수 있는 키메라 항원 수용체(chimeric antigen receptor, CAR)를 제공한다. 키메라 항원 수용체(CAR)는 항원-결합 및 T 세포 활성화 기능 모두를 제공하는 재조합 수용체이다. CAR 구조 및 조작(engineering)은 예를 들어, 문헌[Dotti et al., Immunol Rev (2014) 257(1)(그 전문이 본원에 참조로 포함됨)]에서 검토된다. 본 발명에 따른 항원-결합 단편은 본원에서 키메라 항원 수용체(CAR)의 항원-결합 도메인으로서 제공된다. 일부 구현예에서, CAR은 본원에 기술된 항체, 항원 결합 단편 또는 폴리펩티드의 임의의 구현예에 따른 VL 도메인 및 VH 도메인을 포함한다. CAR은 T 세포 효능(potency), 특이성 및 안전성을 추가로 향상시키기 위해 보조자극성(costimulatory) 리간드, 키메라 보조자극성 수용체 또는 사이토카인과 결합될 수 있다(Sadelain et al., The basic principles of chimeric antigen receptor(CAR) design. Cancer Discov. 2013 April; 3(4): 388-398. doi:10.1158/2159-8290.CD-12-0548, 구체적으로 본원에 참조로 포함됨). 본 발명에 따른 CAR을 포함하는 세포가 또한 제공된다. 본 발명에 따른 CAR은 T 세포를 생성하는데 사용될 수 있다. T 세포로의 CAR의 조작은 입양 T 세포 치료요법(adoptive T cell therapy)을 위한 T 세포의 증식(expansion) 동안에 일어나는 것과 같은, 형질도입 및 증식을 위한 시험관 내 배양 중에 수행될 수 있다.

[1063] 본 발명에 따른 항체 또는 항원 결합 단편을 포함하는 이중 특이적(bispecific) 항체 및 이중 특이적 항원 결합 단편이 또한 본 발명에 제공된다. 이중 특이적 항체 또는 이중 특이적 항원 결합 단편은 (i) 본 발명에 따른 항체 또는 항원 결합 단편, 및 (ii) IL-11 이외의 표적에 특이적인 항체 또는 항원 결합 단편을 포함할 수 있다.

[1064] 이중 특이적 항체/단편은 문헌[Kontermann MAbs 2012, 4(2): 182-197(그 전문이 본원에 참조로 포함됨)]에 기술된 형태(format)와 같은, 임의의 적합한 형태로 제공될 수 있다. 예를 들어, 이중 특이적 항체 또는 이중 특

이적 항원 결합 단편은 이중 특이적 항체 컨쥬게이트(예를 들어, IgG2, $F(ab')_2$ 또는 CovX-Body), 이중 특이적 IgG 또는 IgG-유사 분자(예를 들어, IgG, $scFv_4$-Ig, IgG-scFv, scFv-IgG, DVD-Ig, IgG-sVD, sVD-IgG, 투인원(2 in 1)-IgG, mAb^2 또는 Tandemab common LC), 비대칭의 이중 특이적 IgG 또는 IgG-유사 분자(예를 들어, kih IgG, kih IgG common LC, CrossMab, kih IgG-scFab, mAb-Fv, 전하 쌍 또는 SEED-바디), 소형 이중 특이적 항체 분자(예를 들어, 디아바디(Diabody, Db), dsDb, DART, scDb, tandAbs, 탠덤(tandem) scFv(taFv), 탠덤 dAb/VHH, 삼중 항체, 삼중 헤드, Fab-scFv 또는 $F(ab')_2$-$scFv_2$), 이중 특이적 Fc 및 C_H3 융합 단백질(예를 들어, taFv-Fc, Di-디아바디, scDb-C_H3, scFv-Fc-scFv, HCAb-VHH, scFv-kih-Fc 또는 scFv-kih-C_H3), 또는 이중 특이적 융합 단백질(예를 들어, $scFv_2$-알부민, scDb-알부민, taFv-독소, DNL-Fab_3, DNL-Fab_4-IgG, DNL-Fab_4-IgG-사이토카인$_2$)일 수 있다. 특히, 문헌[Kontermann MAbs 2012, 4(2): 182-19]의 도 2를 참고한다.

[1065] 이중 특이적 항체를 제조하는 방법은 예를 들어, 문헌[Segal and Bast, 2001. Production of Bispecific Antibodies. Current Protocols in Immunology. 14:IV:2.13:2.13.1-2.13.16(그 전문이 본원에 참조로 포함됨)]에 기술된 바와 같이, 예를 들어 환원성 이황화 또는 비-환원성 티오에테르 결합을 갖는, 항체 또는 항체 단편의 화학적 가교결합을 포함한다. 예를 들어, *N*-석신이미딜-3-(-2-피리딜디티오)-프로피오네이트(SPDP)는 이황화-연결된 이중 특이적 $F(ab)_2$ 이종이량체를 생성하기 위해, 예를 들어 힌지 영역 SH-기를 통해 Fab 단편을 화학적으로 가교결합시는데 사용될 수 있다. 다른 방법은 예를 들어, 문헌[D. M. and Bast, B. J. 2001. Production of bispecific antibody. Current Protocols in Immunology. 14:IV:2.13:2.13.1-2.13.16]에 기술된 바와 같이 이중 특이적 항체를 분비할 수 있는 쿼드로마 세포(quadroma cell)를 제조하기 위해, 항체를 생산하는 하이브리도마를 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜과 융합시키는 것을 포함한다. 이중 특이적 항체 및 이중 특이적 항원 결합 단편은 또한 예를 들어, 문헌[Antibody Engineering: Methods and Protocols, Second Edition (Humana Press, 2012), 40장: Production of Bispecific Antibodies: Diabodies and Tandem scFv (Hornig and Färber-Schwarz), 또는 French, How to make bispecific antibodies, Methods Mol. Med. 2000; 40:333-339(이들 모두 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)]에 기술된 바와 같이, 예를 들어 항원 결합 분자에 대한 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 구조물(construct)로부터의 발현에 의해 재조합적으로 생산될 수 있다.

[1066] 항체는 비변형된 모 항체와 비교하여 항원에 대한 항체의 친화도가 개선된 변형된 항체가 생성되는 친화도 성숙화 과정에 의해 제조될 수 있다. 친화도-성숙 항체는 당해 기술 분야에 공지된 과정, 예를 들어 문헌[Marks *et al.,Rio/Technology* 10:779-783 (1992); Barbas *et al. Proc Nat. Acad. Sci. USA* 91:3809-3813 (1994); Schier *et al. Gene* 169:147-155 (1995); Yelton *et al. J. Immunol.* 155:1994-2004 (1995); Jackson *et al., J. Immunol.* 154(7):331 0-15 9 (1995); 및 Hawkins *et al, J. Mol. Biol.* 226:889-896 (1992)]에 공지된 과정에 의해 제조될 수 있다.

[1067] 본 발명은 사슬 셔플링(chain shuffling), 예를 들어 경쇄 셔플링 및/또는 중쇄 셔플링의 과정을 추가로 겪는 본원에 기술된 항체를 제공한다. 항체의 친화도를 개선하기 위한 사슬 셔플링은 문헌[Marks, Antibody Affinity Maturation by Chain Shuffling, antibody Engineering Methods and Protocols, Humana Press (2004) Vol. 248, pp327-343(그 전문이 본원에 참조로 포함됨)]에 기술되어 있으며, 특히 경쇄 셔플링은 상기 문헌의 3.1 및 3.2 단락에 상세히 기술되어 있다. 경쇄 셔플링에서, 항체의 중쇄 가변 영역은 관심대상의 표적 단백질에 대해 높은 친화도를 갖는 새로운 VL/VH 조합을 확인하기 위하여, 경쇄 가변 영역 파트너의 레퍼토리(repertoire)와 조합된다. 이러한 방식으로, 항체/단편은 매우 높은 결합 친화도에 대해 최적화된다.

[1068] 일부 양태에서, 본 발명의 항체/단편은 본원에 기술된 IL-11-결합 항체 클론의 VH 및/또는 VL 도메인의 CDR(즉, CDR 1 내지 3), 또는 이의 변이체를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 항체/단편은 본원에 기술된 IL-11-결합 항체 클론의 HC-CDR 1 내지 3, 또는 이의 변이체를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 발명의 항체/단편은 본원에 기술된 IL-11-결합 항체 클론의 LC-CDR 1 내지 3, 또는 이의 변이체를 포함한다.

[1069] 본 개시의 항체 클론의 HC-CDR 1 내지 3 및 LC-CDR 1 내지 3은 문헌[Retter et al., Nucl. Acids Res. (2005) 33 (suppl 1): D671-D674(그 전문이 본원에 참조로 포함됨)]에 기술된 바와 같은 VBASE2에 따라 정의된다.

[1070] 본원에서 사용되는 바와 같은 CDR의 변이체는 CDR의 아미노산 서열 내에 예를 들어, 1개 또는 2개 또는 3개의 치환을 포함할 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같은 VL 또는 VH 도메인의 변이체는 도메인의 아미노산 서열 내에 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 치환을 포함할 수 있다.

[1071] 일부 구현예에서, 본 발명의 항체/단편은 본원에 기술된 IL-11-결합 항체 클론의 HC-CDR 1 내지 3 또는 이의 변이체, 및 본원에 기술된 IL-11-결합 항체 클론의 LC-CDR 1 내지 3 또는 이의 변이체를 포함한다.

[1072] 일부 양태에서, 본 발명의 항체/단편은 본원에 기술된 IL-11-결합 항체 클론의 VH 및/또는 VL 도메인의 CDR, 또는 이의 변이체를 포함한다. 일부 양태에서, 본 발명의 항체/단편은 본원에 기술된 IL-11-결합 항체 클론의 VH 및/또는 VL 도메인, 또는 이의 변이체를 포함한다.

[1073] 일부 양태에서, 본 발명의 항체/단편은 YU33-A2, YU33-B3/H3, YU33-B4/YU45-G2/A3, YU33-E3, YU33-E6, YU45-C11/A10, YU45-D11/F11, YU45-E11/E12, YU45-H11/D12, YU45-A12/G10, YU45-G1, YU45-B2, YU45-C2/A7/B10, YU45-D2/H2/C7/F3/C9/E1/E9/C10/G3/H9/C5/A2/A5, YU45-B3, YU45-E3, YU45-C8/E8, YU45-F8, YU45-G8/H6, YU45-H8, YU45-F9, YU45-H10, YU46-A10, YU45-F2, YU45-H3, YU45-A1, YU45-A8/C6, YU45-B5/A4, YU45-C3/A6, YU45-D1, YU45-D9/D3, YU45-E5, YU45-G7, YU45-B4, YU45-H4, YU45-B6, YU45-D6, YU45-E7, YU45-F5, YU45-H7/B5, YU45-B8, YU45-C1, YU46-G1, YU46-A2, YU46-A8, YU46-B2, YU46-B6, YU46-C1, YU46-D7, YU46-E3, YU46-E7, YU46-H8, YU46-G9, YU46-G8, YU46-B7 또는 YU46-D3로부터 선택되는; 예를 들어, YU45-C11/A10, YU45-G1, YU45-E3, YU45-F8, YU45-F9, YU45-H10, YU45-F2, YU45-H3, YU45-G7, YU45-B6, YU45-C1, YU46-B6, YU46-E3, YU46-G8 또는 YU46-D3로부터 선택되거나; YU33-B4/YU45-G2/A3, YU45-H11/D12, YU45-G1, YU45-D2/H2/C7/F3/C9/E1/E9/C10/G3/H9/C5/A2/A5, YU45-B3, YU45-F8, YU45-H10, YU46-A10, YU45-A8/C6, YU45-D9/D3, YU45-B6, YU45-C1, YU46-A8, YU46-C1, YU46-H8, YU46-G8 또는 YU46-D3로부터 선택되거나; YU33-B4/YU45-G2/A3, YU45-E3, YU45-F2, YU45-F5, YU46-A8 또는 YU46-G8로부터 선택되는 클론의 VH 및/또는 VL 도메인의 CDR 또는 이의 변이체를 포함한다.

[1074] 일부 양태에서, 본 발명의 항체/단편은 YU33-A2, YU33-B3/H3, YU33-B4/YU45-G2/A3, YU33-E3, YU33-E6, YU45-C11/A10, YU45-D11/F11, YU45-E11/E12, YU45-H11/D12, YU45-A12/G10, YU45-G1, YU45-B2, YU45-C2/A7/B10, YU45-D2/H2/C7/F3/C9/E1/E9/C10/G3/H9/C5/A2/A5, YU45-B3, YU45-E3, YU45-C8/E8, YU45-F8, YU45-G8/H6, YU45-H8, YU45-F9, YU45-H10, YU46-A10, YU45-F2, YU45-H3, YU45-A1, YU45-A8/C6, YU45-B5/A4, YU45-C3/A6, YU45-D1, YU45-D9/D3, YU45-E5, YU45-G7, YU45-B4, YU45-H4, YU45-B6, YU45-D6, YU45-E7, YU45-F5, YU45-H7/B5, YU45-B8, YU45-C1, YU46-G1, YU46-A2, YU46-A8, YU46-B2, YU46-B6, YU46-C1, YU46-D7, YU46-E3, YU46-E7, YU46-H8, YU46-G9, YU46-G8, YU46-B7 또는 YU46-D3로부터 선택되는; 예를 들어, YU45-C11/A10, YU45-G1, YU45-E3, YU45-F8, YU45-F9, YU45-H10, YU45-F2, YU45-H3, YU45-G7, YU45-B6, YU45-C1, YU46-B6, YU46-E3, YU46-G8 또는 YU46-D3로부터 선택되거나; YU33-B4/YU45-G2/A3, YU45-H11/D12, YU45-G1, YU45-D2/H2/C7/F3/C9/E1/E9/C10/G3/H9/C5/A2/A5, YU45-B3, YU45-F8, YU45-H10, YU46-A10, YU45-A8/C6, YU45-D9/D3, YU45-B6, YU45-C1, YU46-A8, YU46-C1, YU46-H8, YU46-G8 또는 YU46-D3으로부터 선택되거나; YU33-B4/YU45-G2/A3, YU45-E3, YU45-F2, YU45-F5, YU46-A8 또는 YU46-G8로부터 선택되는 클론의 VH 및/또는 VL 도메인, 또는 이의 변이체를 포함한다.

[1075] 일부 양태에서, 본 발명의 항체/단편은 BSN-1H2, BSN-1H7, BSN-2E1, BSN-2F5, BSN-2G6, BSN-3C6, BSN-3C11, BSN-5A6, BSN-5B8, BSN-5F6, BSN-6F3, BSN-7D4, BSN-7E4, BSN-7F9, BSN-8C4 또는 BSN-8H11로부터 선택되는, 예를 들어 BSN-2E1, BSN-2G6, BSN-3C6, BSN-5A6 또는 BSN-5B8 중 하나로부터 선택되거나; BSN-2G6, BSN-3C6, BSN-5B8 또는 BSN-7D4 중 하나로부터 선택되거나; 또는 BSN-3C6인 클론의 VH 및/또는 VL 도메인 또는 이의 변이체를 포함한다.

[1076] 일부 양태에서, 본 발명의 항체/단편은 BSN-1H2, BSN-1H7, BSN-2E1, BSN-2F5, BSN-2G6, BSN-3C6, BSN-3C11, BSN-5A6, BSN-5B8, BSN-5F6, BSN-6F3, BSN-7D4, BSN-7E4, BSN-7F9, BSN-8C4 또는 BSN-8H11로부터 선택되는, 예를 들어 BSN-2E1, BSN-2G6, BSN-3C6, BSN-5A6 또는 BSN-5B8 중 하나로부터 선택되거나; BSN-2G6, BSN-3C6, BSN-5B8 또는 BSN-7D4 중 하나로부터 선택되거나; 또는 BSN-3C6인 클론의 VH 및/또는 VL 도메인 또는 이의 변이체를 포함한다.

[1077] 일부 양태에서, 본 발명의 항체/단편은 본원에 기술된 IL-11-결합 항체 클론의 VH 도메인의 HC-CDR 1 내지 3 또는 이의 변이체를 포함한다. 일부 양태에서, 본 발명의 항체/단편은 클론의 VH 도메인 또는 이의 변이체를 포함한다.

[1078] 일부 양태에서, 본 발명의 항체/단편은 본원에 기술된 IL-11-결합 항체 클론의 VL 도메인의 LC-CDR 1 내지 3 또는 이의 변이체를 포함한다. 일부 양태에서, 본 발명의 항체/단편은 클론의 VL 도메인 또는 이의 변이체를 포함한다.

[1079] 일부 구현예에서, 본 발명의 항체/단편은 YU33-A2, YU33-B3/H3, YU33-B4/YU45-G2/A3, YU33-E3, YU33-E6, YU45-C11/A10, YU45-D11/F11, YU45-E11/E12, YU45-H11/D12, YU45-A12/G10, YU45-G1, YU45-B2, YU45-C2/A7/B10, YU45-D2/H2/C7/F3/C9/E1/E9/C10/G3/H9/C5/A2/A5, YU45-B3, YU45-E3, YU45-C8/E8, YU45-F8, YU45-G8/H6, YU45-H8, YU45-F9, YU45-H10, YU46-A10, YU45-F2, YU45-H3, YU45-A1, YU45-A8/C6, YU45-B5/A4, YU45-C3/A6, YU45-D1, YU45-D9/D3, YU45-E5, YU45-G7, YU45-B4, YU45-H4, YU45-B6, YU45-D6, YU45-E7, YU45-F5, YU45-H7/B5, YU45-B8, YU45-C1, YU46-G1, YU46-A2, YU46-A8, YU46-B2, YU46-B6, YU46-C1, YU46-D7, YU46-E3, YU46-E7, YU46-H8, YU46-G9, YU46-G8, YU46-B7 또는 YU46-D3로부터 선택되는; 예를 들어, YU45-C11/A10, YU45-G1, YU45-E3, YU45-F8, YU45-F9, YU45-H10, YU45-F2, YU45-H3, YU45-G7, YU45-B6, YU45-C1, YU46-B6, YU46-E3, YU46-G8 또는 YU46-D3으로부터 선택되거나; YU33-B4/YU45-G2/A3, YU45-H11/D12, YU45-G1, YU45-D2/H2/C7/F3/C9/E1/E9/C10/G3/H9/C5/A2/A5, YU45-B3, YU45-F8, YU45-H10, YU46-A10, YU45-A8/C6, YU45-D9/D3, YU45-B6, YU45-C1, YU46-A8, YU46-C1, YU46-H8, YU46-G8 또는 YU46-D3으로부터 선택되거나; YU33-B4/YU45-G2/A3, YU45-E3, YU45-F2, YU45-F5, YU46-A8 또는 YU46-G8로부터 선택되는 IL-11-결합 항체 클론의 VH 도메인의 HC-CDR 1 내지 3, 또는 VH 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체/단편은 경쇄 셔플링 이후에 도달하는 VL 도메인을 포함한다.

[1080] 일부 구현예에서, 본 발명의 항체/단편은 YU33-A2, YU33-B3/H3, YU33-B4/YU45-G2/A3, YU33-E3, YU33-E6, YU45-C11/A10, YU45-D11/F11, YU45-E11/E12, YU45-H11/D12, YU45-A12/G10, YU45-G1, YU45-B2, YU45-C2/A7/B10, YU45-D2/H2/C7/F3/C9/E1/E9/C10/G3/H9/C5/A2/A5, YU45-B3, YU45-E3, YU45-C8/E8, YU45-F8, YU45-G8/H6, YU45-H8, YU45-F9, YU45-H10, YU46-A10, YU45-F2, YU45-H3, YU45-A1, YU45-A8/C6, YU45-B5/A4, YU45-C3/A6, YU45-D1, YU45-D9/D3, YU45-E5, YU45-G7, YU45-B4, YU45-H4, YU45-B6, YU45-D6, YU45-E7, YU45-F5, YU45-H7/B5, YU45-B8, YU45-C1, YU46-G1, YU46-A2, YU46-A8, YU46-B2, YU46-B6, YU46-C1, YU46-D7, YU46-E3, YU46-E7, YU46-H8, YU46-G9, YU46-G8, YU46-B7 또는 YU46-D3으로부터 선택되는; 예를 들어, YU45-C11/A10, YU45-G1, YU45-E3, YU45-F8, YU45-F9, YU45-H10, YU45-F2, YU45-H3, YU45-G7, YU45-B6, YU45-C1, YU46-B6, YU46-E3, YU46-G8 또는 YU46-D3으로부터 선택되거나; YU33-B4/YU45-G2/A3, YU45-H11/D12, YU45-G1, YU45-D2/H2/C7/F3/C9/E1/E9/C10/G3/H9/C5/A2/A5, YU45-B3, YU45-F8, YU45-H10, YU46-A10, YU45-A8/C6, YU45-D9/D3, YU45-B6, YU45-C1, YU46-A8, YU46-C1, YU46-H8, YU46-G8 또는 YU46-D3으로부터 선택되거나; YU33-B4/YU45-G2/A3, YU45-E3, YU45-F2, YU45-F5, YU46-A8 또는 YU46-G8로부터 선택되는 IL-11-결합 항체 클론의 VL 도메인의 LC-CDR 1 내지 3, 또는 VL 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체/단편은 중쇄 셔플링 이후에 도달하는 VH 도메인을 포함한다.

[1081] 인간 항-인간 IL-11-결합 항체 클론 YU33-A2, YU33-B3/H3, YU33-B4/YU45-G2/A3, YU33-E3, YU33-E6, YU45-C11/A10, YU45-D11/F11, YU45-E11/E12, YU45-H11/D12, YU45-A12/G10, YU45-G1, YU45-B2, YU45-C2/A7/B10, YU45-D2/H2/C7/F3/C9/E1/E9/C10/G3/H9/C5/A2/A5, YU45-B3, YU45-E3, YU45-C8/E8, YU45-F8, YU45-G8/H6, YU45-H8, YU45-F9, YU45-H10, YU46-A10, YU45-F2, YU45-H3, YU45-A1, YU45-A8/C6, YU45-B5/A4, YU45-C3/A6, YU45-D1, YU45-D9/D3, YU45-E5, YU45-G7, YU45-B4, YU45-H4, YU45-B6, YU45-D6, YU45-E7, YU45-F5, YU45-H7/B5, YU45-B8, YU45-C1, YU46-G1, YU46-A2, YU46-A8, YU46-B2, YU46-B6, YU46-C1, YU46-D7, YU46-E3, YU46-E7, YU46-H8, YU46-G9, YU46-G8, YU46-B7 및 YU46-D3의 VL 도메인의 아미노산 서열은 VBASE2를 사용하여 정의된 LC-CDR 1 내지 3과 마찬가지로, 도 15에 나타나 있다(Retter et al., Nucl. Acids Res. (2005) 33 (suppl 1): D671-D674에 기술됨). 이러한 인간 항-인간 IL-11-결합 항체 클론에 대한 VH 도메인의 아미노산 서열은 VBASE2를 사용하여 정의된 HC-CDR 1 내지 3과 마찬가지로, 도 16에 나타나 있다.

[1082] 일부 양태에서, 본 발명의 항체/단편은 YU100-A10, YU100-A11, YU100-A12, YU100-B01, YU100-B03, YU100-B06, YU100-B07, YU100-B08, YU100-B09, YU100-B12, YU100-C02, YU100-C04, YU100-C05, YU100-C10, YU100-C11, YU100-C12, YU100-D01, YU100-D02, YU100-D05, YU100-D07, YU100-D11, YU100-E01, YU100-E04, YU100-E05, YU100-E06, YU100-E07, YU100-E08, YU100-E09, YU100-E10, YU100-E11, YU100-E12, YU100-F01, YU100-F02, YU100-F05, YU100-F06, YU100-F07, YU100-F11, YU100-G01, YU100-G07, YU100-G08, YU100-G09, YU100-G10, YU100-G11, YU100-H01, YU100-H02, YU100-H04, YU100-H05, YU100-H06, YU100-H09, YU100-H11, YU112-A07, YU112-B06, YU112-C03, YU112-C05, YU112-C09, YU112-D08, YU112-E07, YU112-E08, YU112-F05, YU112-G01, YU112-G06, YU112-G09, YU112-H01 또는 YU112-H02로부터 선택되는 클론의 VH 및/또는 VL 도메인의 CDR, 또는 이의 변이체를 포함한다. 이들 인간 항-인간 IL-11-결합 항체 클론에 대한 VL 도메인 및 LC-CDR 1 내지 3(VBASE2를 사용하여 정의됨)의 아미노산 서열은 도 44에 나타나 있으며, 이들 인간 항-인간 IL-11-결합 항체 클론에 대한 VH 도메인 및 HC-CDR 1 내지 3(VBASE2를 사용하여 정의됨)의 아미노산 서열은 도 45에 나타나

있다.

[1083] 본 발명에 따른 항체는 본원에 기술된 하나 이상의 VL 및/또는 VH 아미노산 서열에 대해 높은 퍼센트의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 및/또는 VH 사슬을 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 발명에 따른 항체는 IL-11에 결합하며, 서열번호 1 내지 50 중 하나의 VL 사슬 아미노산 서열에 대해 적어도 70%, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 사슬을 갖는 항체를 포함한다. 본 발명에 따른 항체는 IL-11에 결합하며, 서열번호 51 내지 100 중 하나의 VH 사슬 아미노산 서열에 대해 적어도 70%, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 사슬을 갖는 항체를 포함한다.

[1084] 본 발명에 따른 항체는 IL-11에 결합하며, 서열번호 267, 269, 270, 271, 274, 277, 279, 280, 540, 283, 286, 287, 289, 353, 293, 297, 299, 301, 303, 305, 307, 309, 310, 312, 314, 316, 318, 319, 321, 323, 325, 327, 328, 329, 331, 332, 335, 337, 338, 341, 342, 343, 346, 348, 214, 350, 13, 3, 351, 355, 358, 35, 361, 363, 365, 366 또는 20 중 하나의 VL 중쇄 아미노산 서열에 대해 적어도 70%, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 사슬을 갖는 항체를 포함한다. 본 발명에 따른 항체는 IL-11에 결합하며, 서열번호 53, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 85, 390, 73, 391 또는 392 중 하나의 VH 중쇄 아미노산 서열에 대해 적어도 70%, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 사슬을 갖는 항체를 포함한다.

[1085] 일부 구현예에서, 본 발명의 항체/단편은 BSN-2E1, BSN-3C6, BSN-5A6_1 BSN-2G6, BSN-5A6_2 또는 BSN-5B8로부터 선택되는 IL-11-결합 항체 클론; 예를 들어 BSN-3C6의 VH 도메인의 HC-CDR 1 내지 3, 또는 VH 도메인을 포함한다.

[1086] 일부 구현예에서, 본 발명의 항체/단편은 BSN-2E1, BSN-3C6, BSN-5A6_1 BSN-2G6, BSN-5A6_2 또는 BSN-5B8로부터 선택되는 IL-11-결합 항체 클론; 예를 들어 BSN-3C6의 VL 도메인의 LC-CDR 1 내지 3, 또는 VL 도메인을 포함한다.

[1087] 항-인간 IL-11-결합 항체 클론 BSN-2E1, BSN-3C6, BSN-5A6_1 BSN-2G6, BSN-5A6_2 및 BSN-5B8의 VH 도메인의 아미노산 서열은 VBASE2(Retter et al., Nucl. Acids Res. (2005) 33 (suppl 1): D671-D674에 기술됨)를 사용하여 정의된 HC-CDR 1 내지 3과 마찬가지로, 도 68에 나타나 있다. 이들 인간 IL-11-결합 항체 클론에 대한 VL 도메인의 아미노산 서열은 VBASE2를 사용하여 정의된 LC-CDR 1 내지 3과 마찬가지로, 도 69에 나타나 있다.

[1088] 일부 양태에서, 본 발명의 항체/단편은 BSN-2E1, BSN-3C6, BSN-5A6_1 BSN-2G6, BSN-5A6_2 또는 BSN-5B8; 예를 들어 BSN-3C6로부터 선택된, 클론의 VH 및/또는 VL 도메인의 CDR, 또는 이의 변이체를 포함한다.

[1089] 본 발명에 따른 항체는 IL-11에 결합하며, 서열번호 554, 557, 561 또는 564 중 하나의 VL 사슬 아미노산 서열에 대해 적어도 70%, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VL 사슬을 갖는 항체를 포함한다. 본 발명에 따른 항체는 IL-11에 결합하며, 서열번호 541, 545, 548 또는 551 중 하나의 VH 사슬 아미노산 서열에 대해 적어도 70%, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 VH 사슬을 갖는 항체를 포함한다.

[1090] 본원에 개시된 경쇄 및 중쇄 CDR은 또한 다수의 상이한 프레임워크 영역과 함께 특히 유용할 수 있다. 따라서, LC-CDR1-3 또는 HC-CDR1-3을 갖는 경쇄 및/또는 중쇄는 대안적인 프레임워크 영역을 가질 수 있다. 적합한 프레임워크 영역은 당해 기술 분야에 잘 알려져 있으며, 예를 들어 문헌[M. Lefranc & G. Le:franc (2001) "The Immunoglobulin FactsBook", Academic Press(본원에 참조로 포함됨)]에 기술되어 있다.

[1091] 본 발명에 따른 항체는 검출 가능하게 표지될 수 있거나, 적어도 검출 가능하다. 예를 들어, 항체는 방사성 원자 또는 착색된 분자 또는 형광성 분자 또는 임의의 다른 방식으로 쉽게 검출될 수 있는 분자로 표지될 수 있다. 적합한 검출 가능한 분자는 형광성 단백질, 루시퍼라아제, 효소 기질, 방사성 표지 및 결합 모이어티를 포함한다. 표지(labelling)는 항체/단편에 대한 컨쥬게이션에 의해 이루어질 수 있다. 항원 결합 분자는 검출

가능한 표지로 직접 표지될 수 있거나, 또는 간접적으로 표지될 수 있다. 일부 구현예에서, 표지는 방사성-뉴클레오티드, 양전자-방출 방사성 핵종(예를 들어, 양전자 방출 단층촬영술(positron emission tomography, PET)용), MRI 조영제 또는 형광성 표지로부터 선택될 수 있다.

[1092] 본 발명에 따른 항체 및 항원 결합 단편은 약물 모이어티, 예를 들어 세포독성 저분자에 컨쥬게이션될 수 있다. 이러한 컨쥬게이트는 항원 분자를 발현하는 세포의 표적화된 살상(killing)에 유용하다.

[1093] 본 발명에 의해, 분리된 중쇄 가변 영역 폴리펩티드 및 분리된 경쇄 가변 영역 폴리펩티드가 또한 제공된다.

[1094] 일부 양태에서, 본원에 기술된 항-IL-11 항체 클론 중 임의의 하나의 HC-CDR 1 내지 3을 포함하는 분리된 중쇄 가변 영역 폴리펩티드가 제공된다. 일부 양태에서, 본원에 기술된 항-IL-11 항체 클론 중 임의의 하나의 중쇄 가변 영역의 아미노산 서열에 대해 적어도 70%, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 분리된 중쇄 가변 영역 폴리펩티드가 제공된다.

[1095] 일부 양태에서, 본원에 기술된 항-IL-11 항체 클론 중 임의의 하나의 LC-CDR 1 내지 3을 포함하는 분리된 경쇄 가변 영역 폴리펩티드가 제공된다. 일부 양태에서, 본원에 기술된 항-IL-11 항체 클론 중 임의의 하나의 경쇄 가변 영역의 아미노산 서열에 대해 적어도 70%, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는, 분리된 경쇄 가변 영역 폴리펩티드가 제공된다.

[1096] 본 발명에 따른 항체는 IL-11에 결합하며, 서열번호 412 내지 475 중 하나의 아미노산 서열에 대해 적어도 70%, 보다 바람직하게는 적어도 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 중 하나의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 항체를 포함한다.

[1097] 항체/단편의 기능적 특성

[1098] 본 발명의 IL-11 항체 및 단편은 특정한 기능적 특성을 참조하여 특성화될 수 있다. 특히, 본 발명에 따른 IL-11 항체 또는 항원 결합 단편은 하기 특성 중 하나 이상을 보유할 수 있다:

[1099] a) IL-11(예를 들어, 인간 IL-11 및/또는 마우스 IL-11)에 대한 특이적인 결합;

[1100] b) 예를 들어, ELISA에 의해 결정되는 바와 같은, 1000 ng/ml 미만의 EC50의 결합 친화도로 IL-11(예를 들어, 인간 IL-11)에 결합;

[1101] c) IL-11과 IL-11Rα 사이의 상호작용의 억제;

[1102] d) IL-11과 gp130 사이의 상호작용의 억제;

[1103] e) IL-11과 IL-11Rα:gp130 수용체 복합체 사이의 상호작용의 억제;

[1104] f) IL-11:IL-11Rα 복합체와 gp130 사이의 상호작용의 억제;

[1105] g) IL-11에 의해 매개되는 신호전달의 억제;

[1106] h) IL-11Rα:gp130 수용체 복합체에 대한 IL-11의 결합에 의해 매개되는 신호전달의 억제;

[1107] i) gp130에 대한 IL-11:IL-11Rα 복합체의 결합에 의해 매개되는 신호전달(즉, IL-11 트랜스 신호전달)의 억제;

[1108] j) 섬유아세포 증식의 억제;

[1109] k) 섬유아세포로부터 근섬유아세포 생성의 억제;

[1110] l) IL-11에 의해 매개되는 병리학적 프로세스의 억제;

[1111] m) 섬유증의 억제;

[1112] n) 예를 들어, 전 섬유형성 인자(profibrotic factor)를 이용한 자극 후, 콜라겐, 피브로넥틴, 페리오스틴, IL-6, IL-11, αSMA, TIMP1, MMP2 중 하나 이상의 섬유아세포에서의 유전자 또는 단백질 발현의 억제;

[1113] o) 섬유아세포에 의한 세포외 매트릭스 생성의 억제;

[1114] p) 암 세포의 증식 및/또는 생존의 억제;

[1115] q) 종양 성장의 억제.

[1116] 여기에서, '억제'는 대조군 상태와 비교하여 감소(reduction), 하락(decrease) 또는 약화(lessening)를 지칭한다. 예를 들어, 항체/단편에 의한 프로세스의 억제는 항체/단편의 부재하에서 및/또는 적절한 대조군 항체/단편의 존재하에서 이러한 프로세스의 크기(extent)/정도(degree)의 감소, 하락 또는 약화를 지칭한다.

[1117] 억제는 본원에서 또한 중화(neutralisation) 또는 길항작용(antagonism)으로 언급될 수 있다. 즉, 기능 또는 프로세스(예를 들어, 상호작용, 신호전달, 또는 IL-11 또는 IL-11-함유 복합체에 의해 매개되는 다른 활성)을 억제할 수 있는 IL-11 결합 항체/단편은 관련 기능 또는 프로세스와 관련하여 '중화' 또는 '길항제' 항체/단편인 것으로 언급될 수 있다. 예를 들어, IL-11 매개성 신호전달을 억제할 수 있는 항체/단편은 IL-11 매개성 신호전달을 중화시킬 수 있는 항체/단편으로서 언급될 수 있거나, 또는 IL-11 매개성 신호전달의 길항제로서 언급될 수 있다.

[1118] 당업자는 주어진 분석을 위한 적절한 대조군 상태를 확인할 수 있다. 예를 들어, 대조군 항체/단편은 분석에서 조사되는 특성에 관여하지 않는 것으로 알려진 표적 단백질에 대해 지시된 항체/단편일 수 있다. 대조군 항체/단편은 분석되는 항-IL-11 항체/단편과 동일한 동형의 것일 수 있고, 예를 들어 동일한 불변 영역을 가질 수 있다.

[1119] 표적 분자에 특이적으로 결합하는 항체/단편은 바람직하게는 더 높은 친화도, 및/또는 다른 비-표적 분자에 결합하는 것보다 더 긴 지속기간으로 표적에 결합한다. 일부 구현예에서, 본 항체/단편은 IL-6 사이토카인 패밀리 중 하나 이상의 구성원보다 IL-11에 대해 더 높은 친화도로 결합할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 항체/단편은 IL-6, 백혈병 억제 인자(LIF), 온코스타틴 M(OSM), 카디오트로핀-1(CT-1), 섬모 향신경성 인자(CNTF) 및 카디오트로핀-유사 사이토카인(CLC) 중 하나 이상에 대한 것보다 더 높은 친화도로 IL-11에 결합할 수 있다.

[1120] 일부 구현예에서, 비-표적에 대한 항체의 결합 정도는, 예를 들어 ELISA, SPR, 생물-층 간섭법(Bio-Layer Interferometry, BLI), 마이크로 단위 열 영동(MicroScale Thermophoresis, MST) 또는 방사성 면역검정(radioimmunoassay, RIA)에 의해 측정되는 것으로서, 항체의 표적에 대한 결합의 약 10% 미만이다. 대안적으로, 결합 특이성은 결합 친화도의 관점에서 반영될 수 있으며, 여기에서 본 발명의 항-IL-11 항체/단편은 다른 비-표적 분자에 대한 K_D보다 적어도 0.1 차수 더 큰 크기(즉, 0.1 x 10^n, 여기에서 n은 크기의 차수를 나타내는 정수임)인 K_D로 IL-11에 결합한다. 이는 선택적으로 적어도 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.5 또는 2.0 중 하나일 수 있다.

[1121] 항체 또는 항원-결합 단편의 표적에 대한 결합 친화도는 종종 그것의 해리 상수(dissociation constant, K_D)의 관점에서 기술된다. 결합 친화도는 ELISA, 표면 플라스몬 공명(Surface Plasmon Resonance, SPR; 예를 들어, Hearty et al., Methods Mol Biol (2012) 907:411-442; 또는 Rich et al., Anal Biochem. 2008 Feb 1; 373(1):112-20 참조), 생물-층 간섭법(예를 들어, Lad et al., (2015) J Biomol Screen 20(4): 498-507; 또는 Concepcion et al., Comb Chem High Throughput Screen. 2009 Sep; 12(8):791-800 참조), 마이크로 단위 열 영동(MST) 분석(예를 들어, Jerabek-Willemsen et al., Assay Drug Dev Technol. 2011 Aug; 9(4): 342-353 참조)에 의해, 또는 항체 및 항원 분자의 Fab 버전을 이용하여 수행되는 방사성 표지된 항원 결합 검정(RIA)에 의해서와 같은, 당해 기술 분야에 공지된 방법으로 측정될 수 있다.

[1122] 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 항체/단편은 5 μM 이하, 바람직하게는 ≤ 1 μM, ≤ 500 nM, ≤ 100 nM, ≤ 75 nM, ≤ 50 nM, ≤ 40 nM, ≤ 30 nM, ≤ 20 nM, ≤ 15 nM, ≤ 12.5 nM, ≤ 10 nM, ≤ 9 nM, ≤ 8 nM, ≤ 7 nM, ≤ 6 nM, ≤ 5 nM, ≤ 4 nM, ≤ 3 nM, ≤ 2 nM, ≤ 1 nM, ≤ 500 pM 중 하나의 K_D로 IL-11에 결합한다.

[1123] 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 항체/단편은 1000 ng/ml 이하, 바람직하게는 ≤ 900 ng/ml, ≤ 800 ng/ml, ≤ 700 ng/ml, ≤ 600 ng/ml, ≤ 500 ng/ml, ≤ 400 ng/ml, ≤ 300 ng/ml, ≤ 200 ng/ml, ≤ 100 ng/ml, ≤ 90 ng/ml, ≤ 80 ng/ml, ≤ 70 ng/ml, ≤ 60 ng/ml, ≤ 50 ng/ml, ≤ 40 ng/ml, ≤ 30 ng/ml, ≤ 20 ng/ml, ≤ 15 ng/ml, ≤ 10 ng/ml, ≤ 7.5 ng/ml, ≤ 5 ng/ml, ≤ 2.5 ng/ml 또는 ≤ 1 ng/ml 중 하나의 EC50의 결합 친화도(예를 들어, ELISA에 의해 측정됨)로 IL-11에 결합한다.

[1124] 항체/단편에 의한 IL-11에 대한 결합 친화도는 ELISA 검정에 의해 시험관 내에서 분석될 수 있다. 적합한 검정은 당해 기술 분야에 잘 알려져 있으며, 예를 들어 문헌[Antibody Engineering, vol. 1 (2^{nd} Edn), Springer Protocols, Springer (2010), Part V, pp657-665]에 기술된 바와 같이 당업자에 의해 수행될 수 있다. 예를 들

어, 항체/단편에 의한 IL-11에 대한 결합 친화도는 실험예에서 본원에 기술된 방법론에 따라 분석될 수 있다.

[1125] 2개의 단백질 사이의 상호작용을 억제하는 항체/단편의 능력은 예를 들어, 항체/단편과 함께 상호작용 파트너 중 하나 또는 양쪽 모두의 존재하에서, 또는 이것의 배양 후 상호작용의 분석에 의해 결정될 수 있다. 주어진 항체/단편이 2개의 상호작용 파트너 사이의 상호작용을 억제할 수 있는지를 결정하기 위한 적합한 검정의 예는 경쟁적(competition) ELISA 검정이다.

[1126] 주어진 상호작용(예를 들어, IL-11과 IL-11Rα 사이, 또는 IL-11과 gp130 사이, 또는 IL-11과 IL-11Rα:gp130 사이, 또는 IL-11:IL-11Rα과 gp130 사이)을 억제할 수 있는 항체/단편은 항체/단편의 부재하의(또는 적절한 대조군 항체/단편의 존재하의)의 상호작용의 수준과 비교하여, 항체/단편과 상호작용 파트너 중 하나 또는 양쪽 모두의 존재하에서 - 또는 이것의 배양 후 상호작용 파트너 사이의 상호작용의 수준의 감소/하락의 관찰에 의해 확인된다. 적합한 분석은 예를 들어, 재조합 상호작용 파트너를 사용하거나 또는 상호작용 파트너를 발현하는 세포를 사용하여 시험관 내에서 수행될 수 있다. 상호작용 파트너를 발현하는 세포는 내생적으로 그렇게 할 수 있거나, 세포 내로 도입된 핵산으로부터 그렇게 할 수 있다. 이러한 검정의 목적을 위하여, 상호작용 파트너 및/또는 항체/단편 중 하나 또는 양쪽 모두는 상호작용의 수준을 검출하고/하거나 측정하기 위한 목적으로 검출 가능한 개체(entity)와 함께 표지되거나 사용될 수 있다.

[1127] 2개의 결합 파트너 사이의 상호작용을 억제하는 항체/단편의 능력은 또한 이러한 상호작용, 예를 들어 수용체 신호전달의 하류의 기능적 결과의 분석에 의해 결정될 수 있다. 예를 들어, IL-11과 IL-11Rα:gp130 사이 또는 IL-11:IL-11Rα와 gp130 사이의 상호작용의 하류의 기능적 결과는 섬유아세포의 증식, 섬유아세포로부터의 근섬유아세포 생성, 또는 콜라겐, 피브로넥틴, 페리오스틴, IL-6, IL-11, αSMA, TIMP1, MMP2 중 하나 이상의 유전자 또는 단백질 발현을 포함한다.

[1128] 본 개시에 따른 섬유아세포는 간, 폐, 신장, 심장, 혈관, 눈, 피부, 췌장, 비장, 장(예를 들어, 대장 또는 소장), 뇌 및 골수를 포함하는 임의의 조직으로부터 유래될 수 있다. 특정 구현예에서, 항체/단편의 분석 목적을 위한 섬유아세포는 심장 섬유아세포(예를 들어, 심방 섬유아세포), 피부 섬유아세포, 폐 섬유아세포, 신장 섬유아세포 또는 간 섬유아세포일 수 있다. 섬유아세포는 COL1A, ACTA2, 프롤릴-4-하이드록실라제, MAS516 및 FSP1 중 하나 이상의 유전자 또는 단백질 발현을 특징으로 할 수 있다.

[1129] 유전자 발현은 당업자에게 공지된 다양한 수단, 예를 들어 정량적 실시간 PCR(qRT-PCR)에 의해 또는 리포터-기반 방법에 의해 mRNA의 수준을 측정함으로써 측정될 수 있다. 유사하게는, 단백질 발현은 당해 기술 분야에 잘 알려진 다양한 방법, 예를 들어 항체-기반 방법에 의해, 예를 들어 웨스턴 블롯, 면역조직화학, 면역세포화학, 유동 세포분석법, ELISA, ELISPOT 또는 리포터-기반 방법에 의해 측정될 수 있다.

[1130] 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 항체/단편은 섬유증의 하나 이상의 마커의 단백질 발현, 예를 들어 콜라겐, 피브로넥틴, 페리오스틴, IL-6, IL-11, αSMA, TIMP1, MMP2 중 하나 이상의 단백질 발현을 억제할 수 있다.

[1131] IL-11과 IL-11Rα:gp130 사이의 상호작용을 억제하는 항체/단편의 능력은 예를 들어, 섬유아세포를 TGFβ1으로 자극하고, 세포를 항체/단편의 존재하에서 배양하고, 정해진 기간 후 αSMA-양성 표현형을 갖는 세포의 비율을 분석함으로써 분석할 수 있다. 이러한 예에서, IL-11과 IL-11Rα:gp130 사이의 상호작용의 억제는 세포가 항체/단편의 부재하의(또는 적절한 대조군 항체/단편의 존재하의), 또는 적절한 대조군 항체/단편의 존재하에서 TGFβ1로 처리되는 양성 대조군 조건과 비교하여, αSMA-양성 표현형을 갖는 세포의 더 낮은 비율의 관찰에 의해 확인될 수 있다.

[1132] 이러한 검정은 또한 IL-11-매개성 신호전달을 억제하는 항체/단편의 능력을 분석하는데 적합하다.

[1133] 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 항체/단편은 IL-11과 IL-11Rα 사이의 상호작용을 항체/단편의 부재하의(또는 적절한 대조군 항체/단편의 존재하의) IL-11과 IL-11Rα 사이의 상호작용의 수준의 100% 미만, 예를 들어 99% 이하, 95% 이하, 90% 이하, 85% 이하, 75% 이하, 70% 이하, 65% 이하, 60% 이하, 55% 이하, 50% 이하, 45% 이하, 40% 이하, 35% 이하, 30% 이하, 25% 이하, 20% 이하, 15% 이하, 10% 이하, 5% 이하 또는 1% 이하 중 하나로 억제할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 항체/단편은 IL-11과 IL-11Rα 사이의 상호작용을 항체/단편의 부재하의(또는 적절한 대조군 항체/단편의 존재하의) IL-11과 IL-11Rα 사이의 상호작용의 수준의 1배 미만, 예를 들어 ≤ 0.99배, ≤ 0.95배, ≤ 0.9배, ≤ 0.85배, ≤ 0.8배, ≤ 0.85배, ≤ 0.75배, ≤ 0.7배, ≤ 0.65배, ≤ 0.6배, ≤ 0.55배, ≤ 0.5배, ≤ 0.45배, ≤ 0.4배, ≤ 0.35배, ≤ 0.3배, ≤ 0.25배, ≤ 0.2배, ≤ 0.15배, ≤ 0.1 배 중 하나로 억제할 수 있다.

[1134] 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 항체/단편은 IL-11과 gp130 사이의 상호작용을 항체/단편의 부재하의(또는 적

절한 대조군 항체/단편의 존재하의) IL-11과 gp130 사이의 상호작용의 수준의 100% 미만, 예를 들어 99% 이하, 95% 이하, 90% 이하, 85% 이하, 75% 이하, 70% 이하, 65% 이하, 60% 이하, 55% 이하, 50% 이하, 45% 이하, 40% 이하, 35% 이하, 30% 이하, 25% 이하, 20% 이하, 15% 이하, 10% 이하, 5% 이하 또는 1% 이하 중 하나로 억제할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 항체/단편은 IL-11과 gp130 사이의 상호작용을 항체/단편의 부재하의(또는 적절한 대조군 항체/단편의 존재하의) IL-11과 gp130 사이의 상호작용의 수준의 1배 이하, 예를 들어 ≤ 0.99배, ≤ 0.95배, ≤ 0.9배, ≤ 0.85배, ≤ 0.8배, ≤ 0.85배, ≤ 0.75배, ≤ 0.7배, ≤ 0.65배, ≤ 0.6배, ≤ 0.55배, ≤ 0.5배, ≤ 0.45배, ≤ 0.4배, ≤ 0.35배, ≤ 0.3배, ≤ 0.25배, ≤ 0.2배, ≤ 0.15배, ≤ 0.1 배 중 하나로 억제할 수 있다.

[1135] 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 항체/단편은 IL-11과 IL-11Rα:gp130 사이의 상호작용을 항체/단편의 부재하의(또는 적절한 대조군 항체/단편의 존재하의) IL-11과 IL-11Rα:gp130 사이의 상호작용의 수준의 100% 미만, 예를 들어 99% 이하, 95% 이하, 90% 이하, 85% 이하, 75% 이하, 70% 이하, 65% 이하, 60% 이하, 55% 이하, 50% 이하, 45% 이하, 40% 이하, 35% 이하, 30% 이하, 25% 이하, 20% 이하, 15% 이하, 10% 이하, 5% 이하 또는 1% 이하 중 하나로 억제할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 항체/단편은 IL-11과 IL-11Rα:gp130 사이의 상호작용을 항체/단편의 부재하의(또는 적절한 대조군 항체/단편의 존재하의) IL-11과 IL-11Rα:gp130 사이의 상호작용의 수준의 1배 미만, 예를 들어 ≤ 0.99배, ≤ 0.95배, ≤ 0.9배, ≤ 0.85배, ≤ 0.8배, ≤ 0.85배, ≤ 0.75배, ≤ 0.7배, ≤ 0.65배, ≤ 0.6배, ≤ 0.55배, ≤ 0.5배, ≤ 0.45배, ≤ 0.4배, ≤ 0.35배, ≤ 0.3배, ≤ 0.25배, ≤ 0.2배, ≤ 0.15배, ≤ 0.1 배 중 하나로 억제할 수 있다.

[1136] 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 항체/단편은 IL-11:IL-11Rα 복합체와 gp130 사이의 상호작용을 항체/단편의 부재하의(또는 적절한 대조군 항체/단편의 존재하의) IL-11:IL-11Rα 복합체와 gp130 사이의 상호작용의 수준의 100% 미만, 예를 들어 99% 이하, 95% 이하, 90% 이하, 85% 이하, 75% 이하, 70% 이하, 65% 이하, 60% 이하, 55% 이하, 50% 이하, 45% 이하, 40% 이하, 35% 이하, 30% 이하, 25% 이하, 20% 이하, 15% 이하, 10% 이하, 5% 이하 또는 1% 이하 중 하나로 억제할 수 있다. 일부 구현예에서, 항체/단편은 IL-11:IL-11Rα 복합체와 gp130 사이의 상호작용을 항체/단편의 부재하에서 IL-11:IL-11Rα 복합체와 gp130 사이의 상호작용의 수준의 1배 미만, 예를 들어 ≤ 0.99배, ≤ 0.95배, ≤ 0.9배, ≤ 0.85배, ≤ 0.8배, ≤ 0.85배, ≤ 0.75배, ≤ 0.7배, ≤ 0.65배, ≤ 0.6배, ≤ 0.55배, ≤ 0.5배, ≤ 0.45배, ≤ 0.4배, ≤ 0.35배, ≤ 0.3배, ≤ 0.25배, ≤ 0.2배, ≤ 0.15배, ≤ 0.1 배 중 하나로 억제할 수 있다.

[1137] IL-11 매개성 신호전달의 억제는 또한 예를 들어, 문헌[Curtis et al. Blood, 1997, 90(11) and Karpovich et al. Mol. Hum. Reprod. 2003 9(2): 75-80]에 기술된 것과 같은 ^{3}H-티미딘 혼입 및/또는 Ba/F3 세포 증식 검정을 사용하여 분석될 수 있다. Ba/F3 세포는 IL-11Rα 및 gp130을 공동-발현한다.

[1138] 본원에 사용된 바와 같은, IL-11 매개성 신호전달 및/또는 IL-11에 의해 매개되는 프로세스는 IL-11의 단편, 및 IL-11 또는 이의 단편을 포함하는 폴리펩티드 복합체에 의해 매개되는 신호전달을 포함한다. IL-11 매개성 신호전달은 인간 IL-11 및/또는 마우스 IL-11에 의해 매개되는 신호전달일 수 있다. IL-11에 의해 매개되는 신호전달은 IL-11 또는 상기 복합체가 결합하는 수용체에 IL-11 또는 I-11 함유 복합체의 결합 후에 발생할 수 있다.

[1139] 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 항체 및 단편은 IL-11 또는 IL-11-함유 복합체의 생물학적 활성을 억제할 수 있다. 일부 구현예에서, 항체/단편은 IL-11 또는 IL-11-함유 복합체에 대한 수용체, 예를 들어 gp130 또는 IL-11Rα에 결합하는데 중요한 영역에서 IL-11 또는 IL-11-함유 복합체에 결합하여, 수용체에 대한 결합 및/또는 수용체를 통한 신호전달을 방해한다.

[1140] 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 항체/단편은 IL-11Rα 및/또는 gp130, 예를 들어 IL-11Rα:gp130을 포함하는 수용체를 통한 신호 전달에 의해 활성화되는 하나 이상의 신호전달 경로의 길항제이다. 일부 구현예에서, 항체/단편은 IL-11Rα 및/또는 gp130, 예를 들어 IL-11Rα:gp130을 포함하는 하나 이상의 면역 수용체 복합체를 통한 신호전달을 억제할 수 있다.

[1141] 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 항체/단편은 IL-11-매개성 신호전달을 항체/단편의 부재하의(또는 적절한 대조군 항체/단편의 존재하의) 신호전달의 수준의 100% 미만, 예를 들어 99% 이하, 95% 이하, 90% 이하, 85% 이하, 75% 이하, 70% 이하, 65% 이하, 60% 이하, 55% 이하, 50% 이하, 45% 이하, 40% 이하, 35% 이하, 30% 이하, 25% 이하, 20% 이하, 15% 이하, 10% 이하, 5% 이하 또는 1% 이하 중 하나로 억제할 수 있다. 일부 구현예에서, 항체/단편은 IL-11 매개성 신호전달을 항체/단편의 부재하의(또는 적절한 대조군 항체/단편의 존재하의) 신호전달 수준의 1배 미만, 예를 들어 ≤ 0.99배, ≤ 0.95배, ≤ 0.9배, ≤ 0.85배, ≤ 0.8배, ≤ 0.85배, ≤ 0.75배, ≤ 0.7배, ≤ 0.65배, ≤ 0.6배, ≤ 0.55배, ≤ 0.5배, ≤ 0.45배, ≤ 0.4배, ≤ 0.35배, ≤ 0.3배,

≤ 0.25배, ≤ 0.2배, ≤ 0.15배, ≤ 0.1 중 하나로 감소시킬 수 있다.

[1142] 일부 구현예에서, IL-11 매개성 신호전달은 IL-11Rα:gp130 수용체에 대한 IL-11의 결합에 의해 매개되는 신호전달일 수 있다. 이러한 신호전달은 예를 들어, IL-11Rα 및 gp130을 발현하는 세포를 IL-11로 처리하거나, 또는 IL-11Rα 및 gp130을 발현하는 세포에서 IL-11 생성을 자극함으로써 분석될 수 있다.

[1143] IL-11 매개성 신호전달의 억제를 위한 항체/단편에 대한 IC_{50}은 예를 들어, IL-11Rα 및 gp130을 발현하는 Ba/F3 세포를 인간 IL-11 및 IL-11 결합제의 존재하에서 배양하고, DNA 내로의 ^{3}H-티미딘 혼입을 측정함으로써 측정될 수 있다.

[1144] 일부 구현예에서, 본 발명의 항체/단편은 이러한 검정에서 10 μg/ml 이하, 바람직하게는 ≤ 5 μg/ml, ≤ 4 μg/ml, ≤ 3.5 μg/ml, ≤ 3 μg/ml, ≤ 2 μg/ml, ≤ 1 μg/ml, ≤ 0.9 μg/ml, ≤ 0.8 μg/ml, ≤ 0.7 μg/ml, ≤ 0.6 μg/ml 또는 ≤ 0.5 μg/ml의 IC_{50}을 나타낼 수 있다.

[1145] 일부 구현예에서, IL-11 매개성 신호전달은 gp130에 대한 IL-11:IL-11Rα 복합체의 결합에 의해 매개되는 신호전달일 수 있다. 일부 구현예에서, IL-11:IL-11Rα 복합체는 가용성의, 예를 들어 IL-11Rα의 세포외 도메인과 IL-11의 복합체 또는 가용성 IL-11Rα 동형/단편과 IL-11의 복합체일 수 있다. 일부 구현예에서, 가용성 IL-11Rα는 IL-11Rα의 가용성(분비된) 동형이거나, 세포막 결합된 IL-11Rα의 세포외 도메인의 단백질 분해성 절단의 유리(liberated) 생성물이다.

[1146] 일부 구현예에서, IL-11:IL-11Rα 복합체는 세포-결합된, 예를 들어 세포-막 결합된 IL-11Rα 및 IL-11의 복합체일 수 있다. gp130에 대한 IL-11:IL-11Rα 복합체의 결합에 의해 매개되는 신호전달은 gp130을 발현하는 세포를 IL-11:IL-11Rα 복합체, 예를 들어 IL-11Rα의 세포외 도메인에 펩티드 링커에 의해 결합된 IL-11(예를 들어, 본원에 기술된 바와 같은 하이퍼 IL-11)을 포함하는 재조합 융합 단백질로 처리함으로써 분석될 수 있다.

[1147] 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 항체/단편은 gp130에 대한 IL-11:IL-11Rα 복합체의 결합에 의해 매개되는 신호전달을 억제할 수 있으며, 또한 IL-11Rα:gp130 수용체에 대한 IL-11의 결합에 의해 매개되는 신호전달을 억제할 수 있다.

[1148] 일부 구현예에서, 항체/단편은 섬유아세포 증식을 억제할 수 있다. 섬유아세포의 증식은 일정 기간에 걸쳐 세포 분열을 분석함으로써 측정될 수 있다. 섬유아세포의 주어진 집단에 대한 세포 분열은 예를 들어, 문헌[Fulcher and Wong, Immunol Cell Biol (1999) 77(6): 559-564(그 전문이 본원에 참조로 포함됨)]에 기술된 바와 같이, ^{3}H-티미딘의 혼입의 시험관 내 분석에 의해 또는 CFSE 희석 검정에 의해 분석될 수 있다. 세포의 증식(예를 들어, 섬유아세포의 증식)은 또한 예를 들어, 문헌[Buck et al., Biotechniques. 2008 Jun; 44(7):927-9, 및 Sali and Mitchison, PNAS USA 2008 Feb 19; 105(7): 2415-2420(둘 다 본원에 그 전문이 참조로 포함됨)]에 기술된 바와 같이, 적절한 검정에 의해 5-에티닐-2'-데옥시우리딘(EdU)의 혼입의 분석에 의해 확인될 수 있다.

[1149] 본 개시에 따른 섬유아세포는 간, 폐, 신장, 심장, 혈관, 눈, 피부, 췌장, 비장, 장(예를 들어, 대장 또는 소장), 뇌 및 골수를 포함하는 임의의 조직으로부터 유래될 수 있다. 특정 구현예에서, 항체/단편의 분석 목적을 위한 섬유아세포는 심장 섬유아세포(예를 들어, 심방 섬유아세포), 피부 섬유아세포, 폐 섬유아세포, 신장 섬유아세포 또는 간 섬유아세포일 수 있다.

[1150] 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 항체/단편은 섬유아세포 증식을 항체/단편의 부재하의(또는 적절한 대조군 항체/단편의 존재하의) 섬유아세포 증식의 수준의 100% 미만, 예를 들어 99% 이하, 95% 이하, 90% 이하, 85% 이하, 75% 이하, 70% 이하, 65% 이하, 60% 이하, 55% 이하, 50% 이하, 45% 이하, 40% 이하, 35% 이하, 30% 이하, 25% 이하, 20% 이하, 15% 이하, 10% 이하, 5% 이하 또는 1% 이하 중 하나로 억제할 수 있다. 일부 구현예에서, 항체/단편은 섬유아세포 증식을 항체/단편의 부재하의(또는 적절한 대조군 항체/단편의 존재하의) 섬유아세포 증식의 수준의 1배 미만, 예를 들어 ≤ 0.99배, ≤ 0.95배, ≤ 0.9배, ≤ 0.85배, ≤ 0.8배, ≤ 0.85배, ≤ 0.75배, ≤ 0.7배, ≤ 0.65배, ≤ 0.6배, ≤ 0.55배, ≤ 0.5배, ≤ 0.45배, ≤ 0.4배, ≤ 0.35배, ≤ 0.3배, ≤ 0.25배, ≤ 0.2배, ≤ 0.15배, ≤ 0.1 배 중 하나로 감소시킬 수 있다.

[1151] 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 항체/단편은 예를 들어, 전섬유화성 인자(예를 들어, TGFβ1)로 자극한 후, IL-11에 의해 매개되는 병리학적 프로세스를 억제할 수 있다. IL-11에 의해 매개되는 병리학적 프로세스는 섬유증을 포함하며, 시험관 내 또는 생체 내에서 평가될 수 있다.

[1152] 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 항체/단편은 섬유증을 억제할 수 있다. 섬유증은 특정 조직 또는 여러 조직,

예를 들어 간, 폐, 신장, 심장, 혈관, 눈, 피부, 췌장, 비장, 장(예를 들어, 대장 또는 소장), 뇌 또는 골수일 수 있다. 섬유증은 당업자에게 잘 알려진 수단에 의해, 예를 들어 하나 이상의 근섬유아세포 마커(marker)의 유전자 또는 단백질 발현 및/또는 주어진 조직 또는 조직들에서의 섬유증의 하나 이상의 마커의 유전자 또는 단백질 발현을 분석하는 것에 의해 측정될 수 있다.

[1153] 근섬유아세포 마커는 증가된 αSMA, 비멘틴, 팔라딘, 코필린 또는 데스민 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 섬유증의 마커는 콜라겐, 피브로넥틴, 페리오스틴, IL-6, IL-11, αSMA, TIMP1 및 MMP2, 세포외 매트릭스 성분, 근섬유아세포의 수/비율 및 장기 무게의 증가된 수준을 포함한다.

[1154] 섬유증의 억제는 시험관 내 또는 생체 내에서 측정될 수 있다. 예를 들어, 항체/단편이 주어진 조직에서 섬유증을 억제할 수 있는지 여부는 그 조직으로부터 유래되는 섬유아세포를 전섬유화성 자극제로 처리한 후, 항체가 섬유아세포로부터의 근섬유아세포의 생성(또는 예를 들어, 섬유증의 일부 다른 마커)을 감소시킬 수 있는지 여부를 분석함으로써 시험관 내에서 분석될 수 있다. 항체/단편이 섬유증을 억제할 수 있는지 여부는 예를 들어, 항체/단편을 대상체(예를 들어, 전섬유화성 자극제에 노출된 대상체)에게 투여하고, 하나 이상의 섬유증 마커에 대해 조직(들)을 분석함으로써 생체 내에서 분석될 수 있다.

[1155] 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 항체/단편은 섬유증을 항체/단편의 부재하의(또는 적절한 대조군 항체/단편의 존재하의) 섬유증의 수준의 100% 미만, 예를 들어 99% 이하, 95% 이하, 90% 이하, 85% 이하, 75% 이하, 70% 이하, 65% 이하, 60% 이하, 55% 이하, 50% 이하, 45% 이하, 40% 이하, 35% 이하, 30% 이하, 25% 이하, 20% 이하, 15% 이하, 10% 이하, 5% 이하 또는 1% 이하 중 하나로 억제할 수 있다. 일부 구현예에서, 항체/단편은 섬유증을 항체/단편의 부재하의(또는 적절한 대조군 항체/단편의 존재하의) 섬유증의 수준의 1배 미만, 예를 들어 ≤ 0.99배, ≤ 0.95배, ≤ 0.9배, ≤ 0.85배, ≤ 0.8배, ≤ 0.85배, ≤ 0.75배, ≤ 0.7배, ≤ 0.65배, ≤ 0.6배, ≤ 0.55배, ≤ 0.5배, ≤ 0.45배, ≤ 0.4배, ≤ 0.35배, ≤ 0.3배, ≤ 0.25배, ≤ 0.2배, ≤ 0.15배, ≤ 0.1배 중 하나로 감소시킬 수 있다.

[1156] 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 항체/단편은 예를 들어, 전섬유화성 인자에 대한 섬유아세포의 노출 후, 섬유아세포로부터의 근섬유아세포 생성을 억제할 수 있다. 섬유아세포로부터의 근섬유아세포 생성은 근섬유아세포 마커에 대한 분석에 의해 조사될 수 있다. 본 개시에 따른 전섬유화성 인자는 예를 들어, TGFβ1, IL-11, IL-13, PDGF, ET-1, 온코스타틴 M(OSM) 또는 ANG2(AngII)일 수 있다.

[1157] 일부 구현예에서, 항체/단편은 예를 들어, 전섬유화성 인자를 사용한 자극 후, 섬유아세포 또는 섬유아세포-유래 세포(예를 들어, 근섬유아세포)에서 콜라겐, 피브로넥틴, 페리오스틴, IL-6, IL-11, αSMA, TIMP1, MMP2 중 하나 이상의 유전자 또는 단백질 발현을 억제할 수 있다. 일부 구현예에서, 항체/단편은 예를 들어, 전섬유화성 인자로 자극된 후, 섬유아세포 또는 섬유아세포-유래 세포(예를 들어, 근섬유아세포)에서 하나 이상의 세포외 매트릭스 성분의 유전자 또는 단백질 발현을 억제할 수 있다.

[1158] 본원의 실험예에서, 섬유아세포로부터의 근섬유아세포 생성은 TGFβ1을 사용한 섬유아세포의 자극 후 오페레타 하이-컨텐트 이미징 시스템(Operetta High-Content Imaging System)을 사용하여 αSMA 단백질 발현 수준을 측정함으로써 분석된다.

[1159] 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 항체/단편은 섬유아세포로부터의 근섬유아세포 생성을 항체/단편의 부재하의(또는 적절한 대조군 항체/단편의 존재하의) 섬유아세포로부터의 근섬유아세포 생성의 수준의 100% 미만으로, 예를 들어 99% 이하, 95% 이하, 90% 이하, 85% 이하, 75% 이하, 70% 이하, 65% 이하, 60% 이하, 55% 이하, 50% 이하, 45% 이하, 40% 이하, 35% 이하, 30% 이하, 25% 이하, 20% 이하, 15% 이하, 10% 이하, 5% 이하 또는 1% 이하 중 하나로 억제할 수 있다. 일부 구현예에서, 항체/단편은 섬유아세포로부터의 근섬유아세포 생성을 항체/단편의 부재하의(또는 적절한 대조군 항체/단편의 존재하의) 섬유아세포로부터의 근섬유아세포 생성의 수준의 1배 미만으로, 예를 들어 ≤ 0.99배, ≤ 0.95배, ≤ 0.9배, ≤ 0.85배, ≤ 0.8배, ≤ 0.85배, ≤ 0.75배, ≤ 0.7배, ≤ 0.65배, ≤ 0.6배, ≤ 0.55배, ≤ 0.5배, ≤ 0.45배, ≤ 0.4배, ≤ 0.35배, ≤ 0.3배, ≤ 0.25배, ≤ 0.2배, ≤ 0.15배, ≤ 0.1 배 중 하나로 감소시킬 수 있다.

[1160] 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 항체/단편은 예를 들어, 전섬유화성 인자(예를 들어, TGFβ1)를 사용한 자극 후, 콜라겐, 피브로넥틴, 페리오스틴, IL-6, IL-11, αSMA, TIMP1, MMP2 중 하나 이상의 섬유아세포에서의 유전자 또는 단백질 발현을 억제할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 항체/단편은 유전자 또는 단백질 발현을 항체/단편의 부재하의(또는 적절한 대조군 항체/단편의 존재하의) 유전자 또는 단백질 발현 수준의 100% 미만으로, 예를 들어 99% 이하, 95% 이하, 90% 이하, 85% 이하, 75% 이하, 70% 이하, 65% 이하, 60% 이하, 55%

이하, 50% 이하, 45% 이하, 40% 이하, 35% 이하, 30% 이하, 25% 이하, 20% 이하, 15% 이하, 10% 이하, 5% 이하 또는 1% 이하 중 하나로 억제할 수 있다. 일부 구현예에서, 항체/단편은 유전자 또는 단백질 발현을 항체/단편의 부재하의(또는 적절한 대조군 항체/단편의 존재하의) 유전자 또는 단백질 발현 수준의 1배 미만으로, 예를 들어 ≤0.99배, ≤ 0.95배, ≤ 0.9배, ≤ 0.85배, ≤ 0.8배, ≤ 0.85배, ≤ 0.75배, ≤ 0.7배, ≤ 0.65배, ≤ 0.6배, ≤ 0.55배, ≤ 0.5배, ≤ 0.45배, ≤ 0.4배, ≤ 0.35배, ≤ 0.3배, ≤ 0.25배, ≤ 0.2배, ≤ 0.15배, ≤ 0.1배 중 하나로 감소시킬 수 있다.

[1161] 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 항체/단편은 예를 들어, 전섬유화성 인자(예를 들어, TGFβ1)를 사용한 자극 후, 섬유아세포에 의한 세포외 매트릭스 생성을 억제할 수 있다. 세포외 매트릭스 생성은 예를 들어, 세포외 매트릭스 성분의 수준을 측정함으로써 평가될 수 있다. 본 발명에 따른 세포외 매트릭스 성분은 예를 들어, 프로테오글리칸, 헤파란 설페이트, 콘드로이틴 설페이트, 케라탄 설페이트, 하이알루론산, 콜라겐, 페리오스틴, 피브로넥틴, 비트로넥틴, 엘라스틴, 피브로넥틴, 라미닌, 니도겐, 젤라틴 및 아그레칸을 포함한다.

[1162] 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 항체/단편은 섬유아세포에 의한 세포외 매트릭스 생성을 항체/단편의 부재하의(또는 적절한 대조군 항체/단편의 존재하의) 섬유아세포에 의한 세포외 매트릭스 생성의 수준의 100% 미만으로, 예를 들어 99% 이하, 95% 이하, 90% 이하, 85% 이하, 75% 이하, 70% 이하, 65% 이하, 60% 이하, 55% 이하, 50% 이하, 45% 이하, 40% 이하, 35% 이하, 30% 이하, 25% 이하, 20% 이하, 15% 이하, 10% 이하, 5% 이하 또는 1% 이하 중 하나로 억제할 수 있다. 일부 구현예에서, 항체/단편은 섬유아세포에 의한 세포외 매트릭스 생성을 항체/단편의 부재하의(또는 적절한 대조군 항체/단편의 존재하의) 세포외 매트릭스 생성의 수준의 1배 미만으로, 예를 들어 ≤ 0.99배, ≤ 0.95배, ≤ 0.9배, ≤ 0.85배, ≤ 0.8배, ≤ 0.85배, ≤ 0.75배, ≤ 0.7배, ≤ 0.65배, ≤ 0.6배, ≤ 0.55배, ≤ 0.5배, ≤ 0.45배, ≤ 0.4배, ≤ 0.35배, ≤ 0.3배, ≤ 0.25배, ≤ 0.2배, ≤ 0.15배, ≤ 0.1 배 중 하나로 감소시킬 수 있다.

[1163] 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 항체/단편은 암 세포의 증식 및/또는 생존을 억제할 수 있다. 당업자는 항체/단편이 예를 들어, 암세포 상에서 항체/단편의 효과를 분석함으로써 암세포의 증식 및/또는 생존을 억제할 수 있는지 여부를 측정할 수 있다. 예를 들어, 세포의 증식은 본원에 기술된 바와 같이, 예를 들어 ^{3}H 티미딘 혼입 또는 CFSE 희석 검정에 의해 측정될 수 있다. 세포 생존은 항체/단편으로 처리한 후 세포 생존율(cell viability)/세포 사멸의 마커에 대해 세포를 측정함으로써 분석될 수 있다.

[1164] 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 항체/단편은 암 세포의 증식 및/또는 생존을 항체/단편의 부재하의(또는 적절한 대조군 항체/단편의 존재하의) 암 세포의 증식 및/또는 생존의 수준의 100% 미만으로, 예를 들어 99% 이하, 95% 이하, 90% 이하, 85% 이하, 75% 이하, 70% 이하, 65% 이하, 60% 이하, 55% 이하, 50% 이하, 45% 이하, 40% 이하, 35% 이하, 30% 이하, 25% 이하, 20% 이하, 15% 이하, 10% 이하, 5% 이하 또는 1% 이하 중 하나로 억제할 수 있다. 일부 구현예에서, 항체/단편은 암 세포의 증식 및/또는 생존을 항체/단편의 부재하의(또는 적절한 대조군 항체/단편의 존재하의) 암의 세포의 증식 및/또는 생존의 수준의 1배 미만으로, 예를 들어 ≤ 0.99배, ≤ 0.95배, ≤ 0.9배, ≤ 0.85배, ≤ 0.8배, ≤ 0.85배, ≤ 0.75배, ≤ 0.7배, ≤ 0.65배, ≤ 0.6배, ≤ 0.55배, ≤ 0.5배, ≤ 0.45배, ≤ 0.4배, ≤ 0.35배, ≤ 0.3배, ≤ 0.25배, ≤ 0.2배, ≤ 0.15배, ≤ 0.1 배 중 하나로 감소시킬 수 있다.

[1165] 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 항체/단편은 종양 성장을 항체/단편의 부재하의(또는 적절한 대조군 항체/단편의 존재하의) 종양 성장의 수준의 100% 미만으로, 예를 들어 99% 이하, 95% 이하, 90% 이하, 85% 이하, 75% 이하, 70% 이하, 65% 이하, 60% 이하, 55% 이하, 50% 이하, 45% 이하, 40% 이하, 35% 이하, 30% 이하, 25% 이하, 20% 이하, 15% 이하, 10% 이하, 5% 이하 또는 1% 이하 중 하나로 억제할 수 있다. 일부 구현예에서, 항체/단편은 종양 성장을 항체/단편의 부재하의(또는 적절한 대조군 항체/단편의 존재하의) 종양 성장의 수준의 1배 미만으로, 예를 들어 ≤ 0.99배, ≤ 0.95배, ≤ 0.9배, ≤ 0.85배, ≤ 0.8배, ≤ 0.85배, ≤ 0.75배, ≤ 0.7배, ≤ 0.65배, ≤ 0.6배, ≤ 0.55배, ≤ 0.5배, ≤ 0.45배, ≤ 0.4배, ≤ 0.35배, ≤ 0.3배, ≤ 0.25배, ≤ 0.2배, ≤ 0.15배, ≤ 0.1 배 중 하나로 감소시킬 수 있다.

[1166] 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 항체/단편은 선행 기술의 항-IL-11 항체/단편과 비교하여 하나 이상의 개선된 특성을 갖는다. 일부 구현예에서, 선행 기술의 항-IL-11 항체/항원 결합 단편은 모노클로날 마우스 항-인간 IL-11 항체 클론 #22626; 카탈로그 번호 MAB218(R&D Systems, 미국 미네소타주 소재)의 CDR 및/또는 VL 및 VH 서열일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다.

[1167] 일부 구현예에서, 본 발명의 항체/단편은 선행 기술의 항체/항원 결합 단편(예를 들어, 모노클로날 마우스 항체

클론 #22626; 카탈로그 번호 MAB218)과 비교하여 하기 특성 중 하나 이상을 나타낸다:

[1168] (i) IL-6, LIF, OSM, CT-1 CNTF, 및 CLC 중 하나 이상에 비해 더 높은 특이성(즉, IL-11 이외의 IL-6 사이토카인 패밀리의 단백질에 대한 감소된 교차-반응성)으로 IL-11에 결합하거나;

[1169] (ii) IL-11(예를 들어, 인간 IL-11)에 보다 높은 친화도로 결합하거나(예를 들어, ELISA에 의해 결정된 바와 같이 보다 낮은 EC50을 가짐);

[1170] (iii) IL-11과 IL-11Rα 사이의 상호작용을 보다 크게 억제하거나;

[1171] (iv) IL-11과 gp130 사이의 상호작용을 보다 크게 억제하거나;

[1172] (v) IL-11과 IL-11Rα:gp130 수용체 복합체 사이의 상호작용을 보다 크게 억제하거나;

[1173] (vi) IL-11:IL-11Rα 복합체와 gp130 사이의 상호작용을 보다 크게 억제하거나;

[1174] (vii) IL-11에 의해 매개되는 신호전달을 보다 크게 억제하거나;

[1175] (viii) IL-11Rα:gp130 수용체 복합체에 대한 IL-11의 결합에 의해 매개되는 신호전달을 보다 크게 억제하거나;

[1176] (ix) gp130에 대한 IL-11:IL-11Rα 복합체의 결합에 의해 매개되는 신호전달(즉, IL-11 트랜스 신호전달)을 보다 크게 억제하거나;

[1177] (x) 섬유아세포 증식을 보다 크게 억제하거나;

[1178] (xi) 섬유아세포로부터의 근섬유아세포 생성을 보다 크게 억제하거나;

[1179] (xii) IL-11에 의해 매개되는 병리학적 프로세스를 보다 크게 억제하거나;

[1180] (xiii) 섬유증을 보다 크게 억제하거나;

[1181] (xiv) 예를 들어 전섬유화성 인자를 사용한 자극 후, 콜라겐, 피브로넥틴, 페리오스틴, IL-6, IL-11, αSMA, TIMP1, MMP2 중 하나 이상의 섬유아세포에서의 유전자 또는 단백질 발현을 보다 크게 억제하거나;

[1182] (xv) 섬유아세포에 의한 세포외 매트릭스 생성을 보다 크게 억제하거나;

[1183] (xvi) 암 세포의 증식 및/또는 생존을 보다 크게 억제하거나; 또는

[1184] (xvii) 종양 성장을 보다 크게 억제한다.

[1185] 일부 구현예에서, 본원에서의 "보다 큰 특이성" 또는 "보다 큰 친화도" 또는 "보다 크게 억제"는 각각 비슷한 검정에서 선행 기술의 항체/항원 결합 단편에 의해 나타난 특이성 또는 친화도 또는 억제 수준의 1배보다 큰, 예를 들어 ≥ 1.01배, ≥ 1.02배, ≥ 1.03배, ≥ 1.04배, ≥ 1.05배, ≥ 1.06배, ≥ 1.07배, ≥ 1.08배, ≥ 1.09배, ≥ 1.1배, ≥ 1.2배, ≥ 1.3배, ≥ 1.4배, ≥ 1.5배, ≥ 1.6배, ≥ 1.7배, ≥ 1.8배, ≥ 1.9배, ≥ 2배, ≥ 2.1배, ≥ 2.2배, ≥ 2.3배, ≥ 2.4배, ≥ 2.5배, ≥ 2.6배, ≥ 2.7배, ≥ 2.8배, ≥ 2.9배, ≥ 3배, ≥ 3.5배, ≥ 4배, ≥ 4.5배, ≥ 5배, ≥ 6배, ≥ 7배, ≥ 8배, ≥ 9배, ≥ 10배, ≥ 15배, ≥ 20배, ≥ 25배, ≥ 30배, ≥ 35배, ≥ 40배, ≥ 45배, ≥ 50배, ≥ 60배, ≥ 70배, ≥ 80배, ≥ 90배, ≥ 100배, ≥ 200배, ≥ 300배, ≥ 400배, ≥ 500배, ≥ 600배, ≥ 700배, ≥ 800배, ≥ 900배, ≥ 1000배인 특이성, 친화도 또는 억제의 수준이다.

[1186] 치료적 적용

[1187] 본 발명에 따른 항체 및 항원 결합 단편 및 이러한 제제(agent)를 포함하는 조성물은 질병/장애의 의학적 치료 또는 예방 방법, 또는 질병/장애의 증상의 완화에 사용하기 위해 제공될 수 있다. 본 발명의 항체/단편은 치료가 필요한 질병/상태를 갖는 대상체에게, 및/또는 이러한 질병/장애가 발병(developing)하거나 이에 걸릴(contracting) 위험이 있는 대상체에게 투여될 수 있다.

[1188] 본 발명에 따른 섬유증의 치료, 예방 또는 완화는 IL-11 및/또는 IL-11Rα의 상향조절, 예를 들어 질병/장애가 발생하거나 발생할 수 있는 세포 또는 조직에서의 IL-11 및/또는 IL-11Rα의 상향조절, 또는 세포 외 IL-11 또는 IL-11Rα의 상향조절과 관련된 섬유증일 수 있다. 일부 구현예에서, IL-11 또는 IL-11R 발현은 대상체에서 국소적으로 또는 전신적으로 상향조절된다.

[1189] 질병/장애의 치료 또는 완화는 질병/장애의 진행을 예방, 예를 들어 상태의 악화를 예방하거나 발병 속도를 늦추는데 효과적일 수 있다. 일부 구현예에서, 치료 또는 완화는 질병/장애의 개선, 예를 들어 질병/장애의 증상

의 감소 또는 질병/장애의 중증도/활성의 일부 다른 상관관계의 감소를 초래할 수 있다.

[1190] 질병/장애의 예방은 상태의 악화의 예방 또는 질병/장애의 발병의 예방, 예를 들어 조기(early stage)의 질병/장애가 말기, 만성 단계로 발달하는 것을 예방하는 것을 나타낼 수 있다.

[1191] 본 발명의 항체/단편은 바람직하게는 IL-11 및 IL-11-함유 분자/복합체(예를 들어, IL-11:IL-11Rα 복합체)에 결합하고, 이의 생물학적 활성을 억제할 수 있다. 따라서, 본 발명의 항체/단편은 IL-11이 질병/장애의 병리에 연루되어 있는 질병 및 장애의 치료 또는 예방에 유용하다. 즉, 본 발명의 항체/단편은 IL-11/IL-11R 신호전달과 관련된 질병 및 장애의 치료 또는 예방에 유용하다.

[1192] 일부 구현예에서, 질병/장애는 예를 들어, 대조군(즉, 질병이 없는) 상태와 비교하여, 증가된 IL-11, IL-11Rα 및/또는 gp130 유전자 또는 단백질 발현과 관련될 수 있다. 일부 구현예에서, 질병/장애는 대조군 상태와 비교하여 IL-11-매개성 신호전달의 증가된 수준과 관련될 수 있다. 일부 구현예에서, 질병/장애는 대조군 상태와 비교하여 ERK 및/또는 STAT3 경로를 통한 신호전달의 증가된 수준과 관련될 수 있다. 일부 구현예에서, IL-11, IL-11Rα 및/또는 gp130의 증가된 발현/활성, 및/또는 IL-11-매개성 신호전달의 증가된 수준은 질병/장애가 있는 효과기 세포(effector cell)(예를 들어, 암, 암성 세포의 경우)에서 관찰될 수 있다. 일부 구현예에서, IL-11, IL-11Rα 및/또는 gp130의 증가된 발현/활성, 및/또는 IL-11-매개성 신호전달의 증가된 수준은 효과기 세포 이외의 세포에서 관찰될 수 있다.

[1193] ERK를 통한 신호전달은 예를 들어, 문헌[Assay Guidance Manual: Phospho-ERK Assays, Kim E. Garbison, Beverly A. Heinz, Mary E. Lajiness, Jeffrey R. Weidner, and G. Sitta Sittampalam, Eli Lilly & Company, Sittampalam GS, Coussens NP, Nelson H, et al., editors Bethesda (MD): Eli Lilly & Company and the National Center for Advancing Translational Sciences; 2004]에 기술된 검정과 같은 ERK 인산화를 위한 검정을 사용하여 측정될 수 있다. STAT3을 통한 신호전달은 예를 들어, 포스포-STAT3(Tyr705) 세포 검정 키트(Cisbio Assays))와 같은, STAT3의 인산화에 대한 검정을 사용하여 측정될 수 있다.

[1194] 일부 구현예에서, 치료는 IL-11 매개성 신호전달의 감소가 치료적인 질병/장애의 치료이다. 일부 구현예에서, 치료는 과도한 ERK 및/또는 STAT3 신호전달과 관련된 질병/장애의 치료이다. 일부 구현예에서, 치료는 섬유아세포의 과도한 증식 또는 과활성화와 관련되거나, 또는 과도한 근섬유아세포와 관련된 질병/장애의 치료이다.

[1195] 일부 구현예에서, 치료는 근섬유아세포 또는 αSMA-양성 섬유아세포의 수 또는 비율을 감소시킴으로써 질병/장애를 예방하거나 치료하는 것을 목표로 할 수 있다.

[1196] 일부 구현예에서, 질병/장애는 섬유증, 섬유증 상태 또는 섬유증을 특징으로 하는 질병/장애일 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은, "섬유증"은 세포외 매트릭스 성분, 예를 들어 콜라겐의 과도한 침착의 결과로서 과도한 섬유성 결합조직(fibrous connective tissue)의 형성을 지칭한다. 섬유성 결합조직은 콜라겐 함량이 높은 세포외 매트릭스(extracellular matrix, ECM)를 갖는 것을 특징으로 한다. 콜라겐은 가닥(strand) 또는 섬유로 제공될 수 있으며, 이는 불규칙하게 배열되거나 정렬될 수 있다. 섬유성 결합조직의 ECM은 또한 글리코스아미노글리칸을 포함할 수 있다.

[1197] 본원에 사용되는 바와 같은, "과도한 섬유성 결합조직"은 섬유증의 부재, 예를 들어 정상의, 비-병리학적 상태하에서의, 주어진 위치(예를 들어, 주어진 조직 또는 장기, 또는 주어진 조직 또는 장기의 일부)에 존재하는 결합 조직의 양보다 더 많은, 그 위치에서의 결합 조직의 양을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같은, "세포외 매트릭스 성분의 과도한 침착"은 섬유증의 부재, 예를 들어 정상의, 비-병리학적 상태하에서의 침착의 수준보다 큰 하나 이상의 세포외 매트릭스 성분의 침착의 수준을 지칭한다.

[1198] 섬유증의 세포 및 분자 메커니즘은 문헌[Wynn, J. Pathol. (2008) 214(2): 199-210, 및 Wynn and Ramalingam, Nature Medicine (2012) 18:1028-1040(그 전문이 본원에 참조로 포함됨)]에 기술되어 있다. 섬유증의 주요 세포 효과기는 근섬유아세포이며, 이는 콜라겐이 풍부한 세포외 매트릭스를 생산한다.

[1199] 조직 손상에 대한 반응시, 손상된 세포 및 백혈구는 TGFβ, IL-13 및 PDGF와 같은 전섬유화성 인자를 생산하며, 이것들은 αSMA-발현 근섬유아세포에 대해 섬유아세포를 활성화시키고, 근섬유아세포를 손상 부위로 동원(recruit)한다. 근섬유아세포는 다량의 세포외 매트릭스를 생산하며, 상처의 구축 및 봉합을 보조하는데 있어서 중요한 매개인자(mediator)이다. 그러나 지속적인 감염의 조건하에서 또는 만성 염증 동안, 근섬유아세포가 과활성화되고 동원되어 세포외 매트릭스 성분이 과 생성되고, 과도한 섬유성 결합조직이 형성될 수 있다.

[1200] 일부 구현예에서, 섬유증은 병리학적 상태, 예를 들어 TGFβ1과 같은 전섬유화성 인자의 생성으로 이어지는 상

태, 감염 또는 질병 상태에 의해 촉발될 수 있다. 일부 구현예에서, 섬유증은 물리적 손상/자극, 화학적 손상/자극 또는 환경적 손상/자극에 의해 야기될 수 있다. 물리적 손상/자극은 수술 동안, 예를 들어 의원성(iatrogenic) 원인에 의해 발생할 수 있다. 화학적 손상/자극은 예를 들어, 블레오마이신, 사이클로포스파미드, 아미오다론, 프로카인아미드, 페니실아민, 금 및 니트로푸란토인과 같은 약물의 만성 투여 후의 약물 유도성 섬유증을 포함할 수 있다(Daba et al., Saudi Med J 2004 Jun; 25(6): 700-6). 환경적 손상/자극은 석면섬유 또는 실리카에 대한 노출을 포함할 수 있다.

[1201] 섬유증은 신체의 많은 조직에서 발생할 수 있다. 예를 들어, 섬유증은 폐, 간(예를 들어, 경화증), 신장, 심장, 혈관, 눈, 피부, 췌장, 비장, 장(예를 들어, 대장 또는 소장), 뇌, 및 골수에서 발생할 수 있다. 섬유증은 또한 여러 장기에서 한번에 발생할 수 있다.

[1202] 본원의 구현예에서, 섬유증은 위장계, 예를 들어 간, 소장, 대장 또는 췌장의 기관을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 섬유증은 호흡계, 예를 들어 폐의 기관을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 섬유증은 심혈관계, 예를 들어 심장 또는 혈관의 기관을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 섬유증은 피부를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 섬유증은 신경계, 예를 들어 뇌의 기관을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 섬유증은 비뇨기계, 예를 들어 신장의 기관을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 섬유증은 근골격계, 예를 들어 근육 조직의 기관을 포함할 수 있다.

[1203] 일부 바람직한 구현예에서, 섬유증은 심장 또는 심근 섬유증, 간 섬유증 또는 신장 섬유증이다. 일부 구현예에서, 심장 또는 심근 섬유증은 심장의 근육조직 또는 전기적 특성의 기능장애, 또는 심장의 벽 또는 판막(valve)의 비후화(thickening)와 관련된다. 일부 구현예에서, 섬유증은 심장의 심방 및/또는 심실의 섬유증이다. 심방 또는 심실 섬유증의 치료 또는 예방은 심방세동, 심실세동 또는 심근 경색의 위험 또는 개시(onset)를 감소시키는데 도움이 될 수 있다.

[1204] 일부 바람직한 구현예에서, 간 섬유증은 만성 간 상태 또는 간 경화증과 관련되어 있다. 일부 바람직한 구현예에서, 신장 섬유증은 만성 신장 질환과 관련되어 있다.

[1205] 본 발명에 따른 섬유증을 특징으로 하는 질병/장애는: 폐 섬유증(pulmonary fibrosis), 낭포성 섬유증(cystic fibrosis), 특발성 폐 섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis), 진행성 거대 섬유화증(progressive massive fibro), 피부경화증(scleroderma), 폐쇄성 세기관지염(obliterative bronchiolitis), 헤르만스키-푸드락증후군(Hermansky-Pudlak syndrome), 석면증(asbestosis), 규폐증(silicosis), 만성 폐 고혈압(chronic pulmonary hypertension), AIDS 관련 폐 고혈압(AIDS associated pulmonary hypertension), 유육종증(sarcoidosis), 폐 질환에서의 종양 간질(tumor stroma), 및 천식(asthma)과 같은 호흡기 상태; 만성 간 질환(chronic liver disease), 원발성 담즙성 경변증(primary biliary cirrhosis, PBC), 주혈흡충 간 질환(schistosomal liver disease), 간 경화증(liver cirrhosis); 심혈관 상태, 예를 들어 비대성 심근병증(hypertrophic cardiomyopathy), 확장성 심근병증(dilated cardiomyopathy, DCM), 심방의 섬유증(fibrosis of the atrium), 심방 세동(atrial fibrillation), 심실의 섬유증(fibrosis of the ventricle), 심실 세동(ventricular fibrillation), 심근 섬유증(myocardial fibrosis), 브루가다 증후군(Brugada syndrome), 심근염(myocarditis), 심내막심근 섬유증(endomyocardial fibrosis), 심근 경색(myocardial infarction), 섬유화성 혈관 질환(fibrotic vascular disease), 고혈압성 심장 질환(hypertensive heart disease), 부정맥유발성 우심실 심근병증(arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, ARVC), 요세관간질 및 사구체 섬유증(tubulointerstitial and glomerular fibrosis), 아테롬성 동맥경화증(atherosclerosis), 정맥류(varicose veins), 대뇌 경색(cerebral infarcts)과 같은 심혈관 상태; 신경아교종(gliosis) 및 알츠하이머병(Alzheimer's disease)과 같은 신경학적 상태; 듀켄씨 근이영양증(Duchenne muscular dystrophy: DMD) 또는 벡커스 근이영양증(Becker's muscular dystrophy: BMD)과 같은 근이영양증; 크론병((Chron's disease)), 미세 장염(microscopic colitis) 및 원발성 경화성 담관염(primary sclerosing cholangitis, PSC)과 같은 위장 상태; 경피증(scleroderma), 신원성 전신 섬유증(nephrogenic systemic fibrosis) 및 피부 켈로이드(cutis keloid)와 같은 피부 상태; 관절섬유증(arthrofibrosis); 듀프이트렌 구축(Dupuytren's contracture); 종격 섬유증(mediastinal fibrosis); 후복막 섬유증(retroperitoneal fibrosis); 골수섬유증(myelofibrosis); 페이로니병(Peyronie's disease); 유착 관절낭염(adhesive capsulitis); 신장 상태(예를 들어, 신장 섬유증(renal fibrosis), 콩팥염증 증후군(nephritic syndrome), 알포트 증후군(Alport's syndrome), HIV 관련 신장병증(HIV associated nephropathy), 다낭성 신장 질환(polycystic kidney disease), 파브리병(Fabry's disease), 당뇨병성 신장병증(diabetic nephropathy), 만성 사구체신염(chronic glomerulonephritis), 전신 루푸스와 관련된 신장염); 진행성 전신성경화증(progressive systemic sclerosis: PSS); 만성 이식편 대 숙주질환(chronic graft

versus host disease); 눈의 질병/장애 및 관련 프로세스, 예를 들어 그레이브스 눈병(Grave's opthalmopathy), 망막 섬유증(epiretinal fibrosis)(예를 들어, 당뇨병성 망막증(diabetic retinopathy, DR)), 녹내장(glaucoma), 망막하 섬유증(subretinal fibrosis)(예를 들어, 황반 변성과 관련됨(예를 들어, 습성 노화-관련 황반변성(wet age-related macular degeneration, AMD), 황반 부종(macular edema), 드루젠 형성(drusen formation), 수술-후 섬유증(post-surgical fibrosis)(예를 들어, 백내장 수술 후 후부 피막(posterior capsule)의 섬유증, 또는 녹내장에 대한 섬유주절제술(trabeculectomy) 후 수포(bleb)의 섬유증), 결막 섬유증(conjunctival fibrosis), 결막하 섬유증(subconjunctival fibrosis); 관절염(arthritis); 섬유화성 전-신생물 질환(fibrotic pre-neoplastic disease) 및 섬유화성 신생물 질환(fibrotic neoplastic disease); 및 화학적 또는 환경적 상해(예를 들어, 암 화학요법, 살충제, 방사선/암 방사선요법)에 의해 유도되는 섬유증을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[1206] 상기 열거된 많은 질병/상태가 상호관련되어 있음을 알 수 있을 것이다. 예를 들어, 심실의 섬유증은 심근 경색 후에 발생할 수 있으며, DCM, HCM 및 심근염과 관련되어 있다.

[1207] 특정 구현예에서, 질병/장애는 폐 섬유증, 심방세동, 심실세동, 비대성 심근병증(HCM), 확장성 심근병증(DCM), 비-알코올성 지방간염(NASH), 경화증, 만성 신장 질병, 피부경화증, 전신 경화증, 켈로이드(keloid), 낭성 섬유증, 크론병, 수술-후 섬유증 또는 예를 들어, 습성 노화-관련 황반 변성(AMD)과 관련된 망막 섬유증 중 하나일 수 있다.

[1208] 섬유증은 질병/장애의 발병을 직접적으로 또는 간접적으로 유발하고/하거나 이에 대한 감수성을 증가시킬 수 있다. 예를 들어, 간세포 암종(HCC)의 80% 이상이 섬유증 또는 간경변증에서 발생하며(Affo et al. 2016, Annu Rev Pathol.), 이는 간의 전암성 환경(premalignant environment, PME)에서 간 섬유증의 중요한 역할을 시사한다.

[1209] 따라서, 본 발명의 항체/단편은 섬유증과 관련되고/되거나, 섬유증이 위험 인자인 질병/장애의 치료 및 예방을 위한 방법에 유용하다. 일부 구현예에서, 섬유증과 관련되고/되거나, 섬유증이 위험 인자인 질병/장애는 암, 예를 들어 간의 암(예를 들어, 간세포 암종)이다.

[1210] IL-11은 또한 다른 질병/장애의 병리와 연루되어 있으며, 본 발명의 항체 및 단편은 따라서 이러한 질병/장애의 증상을 치료하고/하거나 예방하고/하거나 완화시키는 방법에 유용하다.

[1211] IL-11은 다양한 암의 발병 및 진행에 연루되어 왔다. 연구는 IL-11이 STAT3의 과도한 활성화를 통한 만성 위장염 및 관련된 위, 결장, 간세포 및 유방암 종양형성(tumorigenesis)을 촉진하는데 중요하며(Ernst M, et al. J Clin Invest. (2008);118:1727-1738), IL-11이 JAK-STAT 세포내 신호전달 경로를 촉발함으로써 종양형성을 촉진할 수 있고, 또한 PI3K-AKT-mTORC1 경로를 통한 신호전달을 통해 전이를 촉진할 수 있음을 시사하였다(Xu et al., Cancer Letters (2016) 373(2): 156-163). STAT3을 통해, IL-11은 생존, 증식, 침윤, 혈관형성 및 전이를 촉진하며, IL-11/GP130/JAK/STAT3 신호전달 축(axis)은 위장 종양의 진행에 대해 속도-제한적일 수 있고, IL-11 발현 증가는 유방암 환자의 불량한 예후와 관련되어 있다(Johnstone et al., Cytokine & Growth Reviews (2015) 26(5): 489-498). IL-11은 또한 유방암 줄기세포 동역학 및 종양 이질성에 영향을 미치는 것으로 나타났다(Johnstone et al., Cytokine & Growth Reviews (2015) 26(5): 489-498). 최근에, IL-11 신호전달은 폐 선암종의 화학 내성에 연루되어 있으며; 암 관련 섬유아세포는 IL-11을 상향조절하고, IL-11/IL-11R/STAT3 항-세포사멸적 신호전달 경로의 활성화를 통해 폐암 세포에 화학내성을 부여하는 것으로 밝혀졌다(Tao et al. 2016, Sci Rep. 6;6:38408). IL-11 신호전달은 전암성 환경(PME) 및 종양 미세-환경(TME)에서 섬유아세포-대-근섬유아세포 전환(transition) 및 섬유아세포에 의한 세포외 매트릭스 생성을 촉진할 수 있다.

[1212] 일부 구현예에서, 본 발명의 항체/단편은 암을 치료/예방하는 방법에 사용하기 위해 제공된다. 일부 구현예에서, 암은 직접 또는 간접적으로 염증 및/또는 섬유증을 유발하는 암일 수 있다.

[1213] 암은 임의의 원하지 않는 세포 증식(또는 원하지 않는 세포 증식으로 나타나는 임의의 질병), 신생물 또는 종양 또는 원하지 않는 세포 증식, 신생물 또는 종양의 증가된 위험 또는 소인(predisposition)일 수 있다. 암은 양성(benign) 또는 악성일 수 있으며, 원발성 또는 2차(전이성)일 수 있다. 신생물 또는 종양은 세포의 임의의 비정상적인 성장 또는 증식일 수 있으며, 임의의 조직 내에 위치할 수 있다.

[1214] 일부 구현예에서, 본 발명의 항체/단편은 암, 예를 들어 상피세포 암, 유방암, 위장암(예를 들어, 식도암, 위암, 췌장암, 간암(예를 들어, HCC), 담낭암, 결장직장암, 항문암, 위장 유암종양) 및 폐암(예를 들어, 비-소세포 폐암(NSCLC) 또는 소세포 폐암(SCLC))을 치료/예방하기 위한 방법에서의 사용을 위해 제공된다. 일부 구현

예에서, 암은 급성 및/또는 만성 염증이 위험 인자인 암이다. 일부 구현예에서, 암은 섬유증을 특징으로 하는 질병/장애(예를 들어, 본원에 기술된 바와 같음)가 위험 인자인 암이다.

[1215] 일부 구현예에서, 암은 IL-11, IL-11Rα 및/또는 gp130 유전자 또는 단백질 발현과 관련될 수 있다. 예를 들어, 암의 세포는 비슷한 비-암성 세포와 비교하여 IL-11, IL-11Rα 및/또는 gp130의 증가된 발현을 가질 수 있거나, 또는 암의 부재하에서(예를 들어, 건강한 대조군 대상체에서) 비교 가능한 세포에 의한 발현 수준과 비교하여 다른 세포(예를 들어, 비-암성 세포)에 의한 IL-11, IL-11Rα 및/또는 gp130의 증가된 발현과 관련될 수 있다. 일부 구현예에서, 암의 세포는 비슷한 비-암성 세포와 비교하여 ERK 및/또는 STAT3 경로를 통한 신호전달의 증가된 수준을 갖는 것으로 결정될 수 있다.

[1216] 일부 구현예에서, 암은 IL-11, IL-11Rα 및/또는 gp130에서의 돌연변이와 관련될 수 있다. 일부 구현예에서, 이러한 돌연변이는 유전자 또는 단백질 발현의 증가된 수준과 관련될 수 있거나, 또는 돌연변이의 부재하에서 관찰된 발현/신호전달의 수준에 대해 IL-11/IL-11R 신호전달의 증가된 수준과 관련될 수 있다.

[1217] IL-11은 또한 염증을 특징으로 하는 질병/장애와 연루되어 왔다. IL-11의 관절내 주사는 관절 염증을 유발하는 것으로 밝혀졌으며(Wong et al., Cytokine (2005) 29:72-76), IL-11은 IL-13-매개성 조직 염증의 부위에서 전염증성인 것으로 밝혀졌다(Chen et al., J Immunol (2005) 174:2305-2313). IL-11 발현은 또한 아토피성 피부염에서 만성 피부 병변이 현저하게 증가된 것이 관찰되었으며, 기관지 염증에 관여한다는 것이 알려져 있다(Toda et al., J Allergy Clin Immunol (2003) 111:875-881). IL-11-매개성 신호전달은 염증성 장 질환(IBD) 및 천식(Putoczki and Ernst, J Leuko Biol (2010) 88(6)1109-1117)과 연루되어 있다. IL-11은 또한 다발성 경화증에 대한 위험 인자로 확인되었으며; IL-11은 대조군 대상체와 비교하여 임상적으로 분리된 증후군(clinically isolated syndrome, CIS)을 가진 환자의 뇌척수액에서 증가하였고, IL-11의 혈청 수준은 재발-완화성 다발성 경화증(relapsing-remitting multiple sclerosis)을 앓고 있는 환자에 대해 재발 동안 더 높으며, IL-11은 CD4+ T 세포의 T_H17 표현형으로의 분화를 촉진할 수 있고 - T_H17 세포는 다발성 경화증의 발병기전에 중요한 세포이다(Zhang et al., Oncotarget (2015) 6(32): 32297-32298).

[1218] 일부 구현예에서, 본 발명의 항체/단편은 염증을 특징으로 하는 질병/장애를 치료/예방하기 위한 방법에서의 사용을 위해 제공된다. 일부 구현예에서, 염증을 특징으로 하는 질병 또는 장애는 암 및/또는 섬유증을 직접 또는 간접적으로 유발하는 질병/장애일 수 있다. 염증을 특징으로 하는 질병은 예를 들어, 알레르기성 천식 및 기관지 염증, 아토피성 피부염, 알레르기성 비염 및 눈 알레르기성 질병과 같은 알레르기성 염증, 및 다발성 경화증, 전신홍반성 루프스, 류마티스성 관절염, 만성 활성 간염, 제1형 진성 당뇨병, 소아 지방병증(celiac disease), 그레이브스병(Grave's disease), 포도막염, 수포창, 건선, 크론병, 궤양성 대장염, 염증성 장 질환, 빈혈 및 자가면역 갑상선염과 같은 자가면역 질병을 포함한다.

[1219] 일부 구현예에서, 본 발명의 항체/단편은 감염과 관련된 질병/장애, 특히 감염이 직접 또는 간접적으로 섬유증, 암 또는 염증을 초래하는 경우를 치료/예방하기 위한 방법에서 사용하기 위해 제공된다. 감염과 관련된 질병은 관련 병원체(infectious agent)의 감염에 의해 유발되거나 악화되는 질병일 수 있거나, 또는 관련 병원체의 감염이 위험 인자인 질병일 수 있다.

[1220] 감염은 임의의 감염 또는 감염성 질병, 예를 들어 세균, 바이러스, 진균 또는 기생충 감염일 수 있다. 특정 구현예에서, 질병/장애는 바이러스 감염과 관련될 수 있다. 일부 구현예에서, 예를 들어 이러한 감염이 염증, 암 및/또는 섬유증과 관련된 경우, 만성/지속적 감염을 치료하는 것이 특히 바람직할 수 있다.

[1221] 감염은 만성, 지속적, 잠재적 또는 지연적일 수 있으며, 세균, 바이러스, 진균 또는 기생충 감염의 결과일 수 있다. 따라서, 치료는 세균, 바이러스 또는 진균에 감염된 환자에 제공될 수 있다. 세균 감염의 예는 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*) 및 폐의 마이코박테리움 투베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*) 감염을 포함한다. 바이러스 감염의 예는 EBV, HPV, HIV, B형 간염 또는 C형 간염에 의한 감염을 포함한다.

[1222] 치료는 IL-11 또는 IL-11-함유 복합체의 생물학적 활성을 억제함으로써 질병/장애를 완화, 치료, 또는 예방하는 것을 포함할 수 있다. 이러한 방법은 본 발명에 따른 항체/단편/조성물을 투여하여, IL-11 또는 IL-11-함유 복합체에 결합시키고 이의 생물학적 활성을 억제하는 것을 포함할 수 있다. 여기에서, IL-11 또는 IL-11-함유 복합체의 생물학적 활성을 억제하는 것은 '중화(neutralising)'로서 언급될 수 있다.

[1223] 치료 방법은 선택적으로 암 치료용 제제(예를 들어, 화학요법), 방사선 또는 수술을 사용한 치료와 같은 암을 치료하기 위한 종래의 치료법과 함께 생물학적 보조제(예를 들어, 인터류킨, 사이토카인, 바실러스 코메테-구에린(Bacillus Comette-Guerin), 모노포스포릴 지질 A 등)의 병용-투여(co-administration)를 포함할 수 있다.

의학적 치료 방법은 또한 자가(autologous) 및/또는 이종(heterologous) 세포 또는 불멸화된(immortalized) 세포주를 사용하는 것을 포함하는, 생체 내(*in vivo*), 생체 외(*ex vivo*) 및 입양(adoptive) 면역치료요법을 포함할 수 있다.

[1224] 치료는 과활성화/증가된 IL-11 매개성 신호전달과 관련된 질병/장애의 예방을 목표로 할 수 있다. 이와 같이, 항체, 항원 결합 단편 및 폴리펩티드는 약학 조성물 또는 약제를 제형화하는데 사용될 수 있으며, 대상체는 질병 상태의 발병에 대해 예방적으로 치료될 수 있다. 이는 질병 상태의 증상의 개시 전에 일어날 수 있고/있거나 질병 또는 장애의 위험이 더 큰 것으로 간주되는 대상체에게 제공될 수 있다.

[1225] 항체, 항원 결합 단편 또는 폴리펩티드의 투여는 바람직하게는 "치료학적 유효량"으로 투여되며, 이는 개체에게 이익을 나타내기에 충분하다. 투여되는 실제의 양 및 투여 속도와 시간 경과는 치료되는 질병의 성질 및 중증도에 의존할 것이다. 치료의 처방, 예를 들어 투여량의 결정 등은 일반 의사 및 다른 의사의 책임하에 있으며, 전형적으로 치료되는 장애, 개별 환자의 상태, 전달 부위, 투여 방법 및 의사에게 알려진 다른 인자를 고려한다. 상기 언급된 기술 및 프로토콜의 예는 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition, 2000, pub. Lippincott, Williams & Wilkins]에서 찾을 수 있다.

[1226] **약학적으로 유용한 조성물 및 약제의 제형화**

[1227] 본 발명에 따른 항체 및 항원 결합 단편은 임상 용도를 위한 약학적 조성물 또는 약제로서 제형화될 수 있으며, 약학적으로 허용 가능한 담체, 희석제, 부형제 또는 보조제를 포함할 수 있다.

[1228] 조성물은 주사 또는 주입을 포함할 수 있는 투여의 국소, 비경구, 전신, 강내(intracavitary), 정맥내, 동맥내, 근육내, 척추강내, 안구내, 결막내, 종양내, 피하, 경구 또는 경피 투여용으로 제형화될 수 있다. 적합한 제형은 멸균 또는 등장성 매질 중에 항체/단편을 포함할 수 있다. 약제 및 약학적 조성물은 겔을 포함하는 유체(fluid)의 형태로 제형화될 수 있다. 유체 제형은 인간 또는 동물 신체의 선택된 부위에 주사 또는 카테터를 통한 투여를 위해 제형화될 수 있다.

[1229] 본 발명에 따라서, 약학적으로 유용한 조성물의 제조를 위한 방법이 또한 제공되며, 이러한 제조 방법은 본원에 기술된 바와 같은 항체 또는 항원 결합 단편을 분리하는 단계; 및/또는 본원에 기술된 바와 같은 분리된 항체 또는 항원 결합 단편과 약학적으로 허용 가능한 담체, 보조제, 부형제 또는 희석제를 혼합하는 단계로부터 선택되는 하나 이상의 단계를 포함할 수 있다.

[1230] 예를 들어, 본 발명의 추가의 양태는 의학적 치료 방법에 사용하기 위한 약제 또는 약학적 조성물을 제형화하거나 제조하는 방법에 관한 것이며, 방법은 본원에 기술된 바와 같은 항체 또는 항원 결합 단편을 약학적으로 허용 가능한 담체, 보조제, 부형제 또는 희석제와 혼합시킴으로써 약학적 조성물 또는 약제를 제형화하는 단계를 포함한다.

[1231] **검출 방법**

[1232] 본원에 기술된 항체 또는 항원 결합 단편은 IL-11에 대한 항체 또는 항원 결합 단편의 결합을 포함하는 방법에서 사용될 수 있다. 이러한 방법은 항체, 또는 항원 결합 단편, 및 IL-11의 결합된 복합체의 검출을 포함할 수 있다. 이와 같이, 일 구현예에서, IL-11을 함유하거나 함유하는 것으로 의심되는 샘플을 본원에 기술된 바와 같은 항체 또는 항원 결합 단편과 접촉시키는 단계 및 항체, 또는 항원 결합 단편, 및 IL-11의 복합체의 형성을 검출하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.

[1233] 샌드위치 검정, 예를 들어 ELISA와 같은 면역검정을 포함하는 적합한 방법 포맷이 당해 분야에 잘 알려져 있다. 방법은 항체/항원 결합 단편 또는 IL-11, 또는 둘 다를 검출 가능한 표지, 예를 들어 형광성, 발광성 또는 방사성-표지로 표지하는 단계를 포함할 수 있다. IL-11 발현은 예를 들어, 생검에 의해 얻어진 조직 샘플의 면역조직화학(immunohistochemistry, IHC)으로 측정될 수 있다. 일부 구현예에서, 표지는 방사성-뉴클레오티드, 양전자-방출 방사성 핵종(예를 들어, 양전자 방출 단층 촬영(PET)), MRI 조영제 또는 형광성 표지로부터 선택될 수 있다.

[1234] IL-11에 의해 매개되는 프로세스의 시험관 내 또는 생체 내 분석은 양전자 방출 단층 촬영(PET), 자기 공명 영상(MRI) 또는 형광 이미징에 의한, 예를 들어 적절하게 표지된 종의 검출에 의한 분석을 포함할 수 있다.

[1235] 이러한 종류의 방법은 IL-11 또는 IL-11-함유 복합체의 검출 및/또는 정량화를 필요로 하는 질병 또는 상태의 진단 방법의 기준을 제공할 수 있다. 이러한 방법은 대상체 샘플 상에서 또는 대상체 샘플의 처리 후에 시험관 내에서 수행될 수 있다. 일단 샘플이 수집되면, 대상체는 시험관 내 진단 방법을 수행하기 위해 존재할 필요가

없으므로, 방법은 인간 또는 동물의 신체에서 실시되지 않는 방법일 수 있다.

[1236] 이러한 방법은 대상체 샘플 내에 존재하는 IL-11 또는 IL-11-함유 복합체의 양을 결정하는 단계를 포함할 수 있다. 방법은 진단에 이르는 과정의 일부로서 결정된 양을 표준(standard) 또는 기준 값(reference value)과 비교하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 진단 또는 예후의 정확도를 향상시키거나 본원에 기술된 검사를 사용하여 얻은 결과를 확인하기 위해 본원에 기술된 진단 테스트와 함께 다른 진단 테스트가 사용될 수 있다.

[1237] 대상체 샘플에 존재하는 IL-11 또는 IL-11-함유 복합체의 수준은 대상체가 항-IL-11 항체/단편, 예를 들어 본 발명에 따른 항-IL-11 항체/단편 또는 조성물로의 치료에 대해 반응할 수 있음을 나타낼 수 있다. 샘플에서의 높은 수준의 IL-11 또는 IL-11-함유 복합체의 존재는 본원에 기술된 항-IL-11 항체/단편 또는 조성물로 치료하기 위한 대상체를 선별하는데 사용될 수 있다. 그러므로, 본 발명의 항체는 항-IL-11 치료법으로 치료하기 위한 대상체를 선별하는데 사용될 수 있다.

[1238] 샘플에서의 IL-11 또는 IL-11-함유 복합체의 검출은 대상체에서의 감염성 질병, 자가면역 장애 또는 암성 상태의 진단, 감염성 질병, 자가면역 장애 또는 암성 상태에 대한 소인 또는 감염성 질병, 자가면역 장애 또는 암성 상태의 예후(예측(prognosticating))를 제공하기 위한 진단을 위해 사용될 수 있다. 진단 또는 예후는 기존의 (이미 진단된) 감염, 염증성 또는 자가면역 질병/장애 또는 암성 상태와 관련될 수 있다.

[1239] 샘플은 임의의 조직 또는 체액으로부터 채취할 수 있다. 샘플은 혈액의 양; 피브린 응괴 및 혈액 세포의 제거 후 얻어진 혈액의 유체 부분을 포함할 수 있는 개체의 혈액으로부터 유래되는 혈청의 양; 조직 샘플 또는 생검; 복수액; 뇌척수액(CSF); 또는 상기 개체로부터 분리된 세포를 포함하거나 이들로부터 유래될 수 있다. 일부 구현예에서, 샘플은 질병/장애에 의해 영향을 받은 조직 또는 조직들(예를 들어, 질병의 증상이 현저하거나, 질병/장애의 발병기전에 관여하는 조직 또는 조직들)로부터 얻어지거나 또는 이들로부터 유래될 수 있다.

[1240] 본 발명에 따른 방법은 바람직하게는 시험관 내에서 수행될 수 있다. 용어 "시험관 내"는 배양물 내의 세포를 이용하는 실험을 포함하는 것으로 의도되는 반면, 용어 "생체 내"는 온전한(intact) 다세포 생물을 이용하는 실험 및/또는 처리를 포함하는 것으로 의도된다.

[1241] **병용 치료요법**

[1242] 본 발명에 따른 항체, 항원 결합 단편 및 조성물은 단독으로 또는 다른 치료제와 조합하여 투여될 수 있다. 이러한 조합의 투여는 치료되는 질병/장애에 따라 동시적이거나 순차적일 수 있다. 항체/단편 또는 조성물이 투여되는 다른 치료는 질병/장애를 치료하거나 예방하는 것을 목표로 할 수 있다. 일부 구현예에서, 항체/단편 또는 조성물이 투여되는 다른 치료는 예를 들어, 감염, 염증 및/또는 암을 치료하거나 예방하는 것을 목표로 할 수 있다.

[1243] 동시 투여는 예를 들어, 두 제제를 모두 함유하는 약학적 조성물(조합된 제조물)로서 함께 또는 서로 직후에, 및 선택적으로 동일한 투여 경로를 통해, 예를 들어 동일한 동맥, 정맥 또는 다른 혈관에 항체, 항원 결합 단편 또는 폴리펩티드 및 치료제를 투여하는 것을 말한다.

[1244] 순차적 투여는 항체, 항원 결합 단편 또는 폴리펩티드 또는 치료제 중 하나를 다른 제제의 별도의 투여에 의해 주어진 시간 간격 후에 투여하는 것을 말한다. 일부 구현예에서의 경우이지만, 2개의 제제가 동일한 경로로 투여될 필요는 없다. 시간 간격은 임의의 시간 간격일 수 있다.

[1245] 일부 구현예에서, 본 발명의 항체, 항원 결합 단편 또는 조성물을 이용한 치료는 감염을 치료하거나 예방하기 위한 제제(예를 들어, 항생제, 항-바이러스제, 항-진균제 또는 항-기생충제)에 의해 달성될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 항체, 항원 결합 단편 또는 조성물을 이용한 치료는 염증을 치료하거나 예방하기 위한 제제(예를 들어, 비-스테로이드성 소염 약물(non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID))에 의해 달성될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 항체, 항원 결합 단편 또는 조성물을 이용한 치료는 방사선 치료요법(즉, 이온화 방사선, 예를 들어 X-선 또는 γ-선을 이용한 치료) 및/또는 암을 치료하거나 예방하기 위한 제제(예를 들어, 화학치료제)에 의해 달성될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 항체, 항원 결합 단편 또는 조성물은 면역치료요법과의 병용 치료의 일부로서 투여될 수 있다.

[1246] 치료는 하나 이상의 약물의 투여를 포함할 수 있다. 약물은 단독으로 또는 다른 치료제와 조합하여 치료되는 상태에 따라 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

[1247] **투여 경로**

[1248] 본 발명의 양태에 따른 항체, 항원 결합 단편, 약제 및 약학적 조성물은 비경구, 정맥내, 동맥내, 안구내, 결막내, 근육내, 피하, 피내, 종양내 주사 또는 주입 및 경구 투여를 포함하지만 이에 한정되지 않는 다수의 경로에 의한 투여를 위해 제형화될 수 있다. 항체, 항원 결합 단편, 폴리펩티드 및 다른 치료제는 유체 또는 고체 형태로 제형화될 수 있다. 유체 제형은 인간 또는 동물 신체의 선택된 영역으로의 주사 또는 주입에 의한 투여를 위해 제형화될 수 있다.

[1249] **키트**

[1250] 본 발명의 일부 양태에서, 부품 키트(kit of parts)가 제공된다. 일부 구현예에서, 키트는 미리 정해진 양의 항체, 단편 또는 조성물을 갖는 적어도 하나의 용기를 가질 수 있다. 키트는 약제 또는 약학적 조성물의 형태로 항체/단편을 제공할 수 있으며, 규정된 질병/장애를 치료하기 위하여 대상체에에 투여하기 위한 설명서와 함께 제공될 수 있다. 항체, 단편 또는 조성물은 종양 또는 혈액에 주사 또는 주입이 적합하도록 제형화될 수 있다.

[1251] 일부 구현예에서, 키트는 미리 정해진 양의 다른 치료제(예를 들어, 항-감염제 또는 화학치료제)를 갖는 적어도 하나의 용기를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 구현예에서, 키트는 또한 제2의 약제 또는 약학적 조성물이 특정 질병 또는 상태에 대한 조합된 치료를 제공하도록 동시에 또는 별도로 투여될 수 있도록 제2의 약제 또는 약학적 조성물을 포함할 수 있다. 치료제는 또한 종양 또는 혈액으로의 주사 또는 주입이 적합하도록 제형화될 수 있다.

[1252] **대상체**

[1253] 치료될 대상체는 동물 또는 인간일 수 있다. 대상체는 바람직하게는 포유동물, 보다 바람직하게는 인간이다. 대상체는 비-인간 포유동물일 수 있지만, 보다 바람직하게는 인간이다. 대상체는 남성 또는 여성일 수 있다. 대상체는 환자일 수 있다. 대상체는 치료를 필요로 하는 질병 또는 상태를 가지는 것으로 진단되거나, 또는 이러한 질병 또는 상태를 가지는 것으로 의심될 수 있다.

[1254] 일부 구현예에서, 대상체는 이러한 질병 또는 장애가 발병하거나/이에 걸릴 위험이 있을 수 있다.

[1255] **단백질 발현**

[1256] 세포에서 본 발명에 따른 단백질(예를 들어, 항체/단편)을 생산하는데 적합한 분자 생물학 기술은 문헌 [Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, New York: Cold Spring Harbor Press, 1989]에 설명되어 있는 바와 같이, 당해 기술 분야에 잘 알려져 있다.

[1257] 폴리펩티드는 뉴클레오티드 서열로부터 발현될 수 있다. 뉴클레오티드 서열은 세포 내에 존재하는 벡터에 함유될 수 있거나, 세포의 게놈에 통합될 수 있다.

[1258] 본원에서 사용되는 "벡터"는 세포 내로 외인성 유전 물질을 전달하기 위해 비히클(vehicle)로서 사용되는 올리고뉴클레오티드 분자(DNA 또는 RNA)이다. 벡터는 세포에서 유전 물질의 발현을 위한 발현 벡터일 수 있다. 이러한 벡터는 발현될 유전자 서열을 암호화하는 뉴클레오티드 서열에 작동 가능하게 연결된 프로모터 서열을 포함할 수 있다. 벡터는 또한 종결 코돈 및 발현 인핸서를 포함할 수 있다. 당해 기술 분야에 공지된 임의의 적합한 벡터, 프로모터, 인핸서 및 종결 코돈도 본 발명에 따른 벡터로부터 폴리펩티드를 발현시키는데 사용될 수 있다. 적합한 벡터는 플라스미드, 이원 벡터(binary vector), 바이러스 벡터 및 인공 염색체(예를 들어, 효모 인공 염색체)를 포함한다.

[1259] 본 명세서에서 용어 "작동 가능하게 연결된(operably linked)"은 선택된 뉴클레오티드 서열 및 조절 뉴클레오티드 서열(예를 들어, 프로모터 및/또는 인핸서)이 조절 서열의 영향 또는 제어하에서 뉴클레오티드 서열의 발현을 하는 방식으로 공유결합되는 상황(이에 의해 발현 카세트를 형성함)을 포함할 수 있다. 따라서, 조절 서열이 뉴클레오티드 서열의 전사에 영향을 미칠 수 있다면, 선택된 뉴클레오티드 서열에 작동 가능하게 연결된다. 경우에 따라, 그 결과로 얻어지는 전사체는 이후 목적 단백질 또는 폴리펩티드로 번역될 수 있다.

[1260] 폴리펩티드의 발현에 적합한 임의의 세포가 본 발명에 따른 폴리펩티드를 생산하는데 사용될 수 있다. 세포는 원핵세포 또는 진핵세포일 수 있다. 적합한 원핵 세포는 대장균(*E.coli*)을 포함한다. 진핵 세포의 예는 효모 세포, 식물 세포, 곤충 세포 또는 포유동물 세포(예를 들어, 차이니즈 햄스터 난소(CHO) 세포)를 포함한다. 일부 경우에, 일부 원핵 세포는 진핵 세포와 동일한 번역 후 변형(post-translational modification)을 허용하지 않으므로 세포는 원핵 세포가 아니다. 또한, 매우 높은 발현 수준은 진핵생물에서 가능하며, 단백질은 적절한 태그(tag)를 사용하여 진핵생물에서 정제하기가 더 쉬울 수 있다. 특정 플라스미드가 또한 배지 내로 단백질의 분

비를 향상시키는데 이용될 수 있다.

[1261] 관심 있는 폴리펩티드를 제조하는 방법은 폴리펩티드를 발현하도록 변형된 세포의 배양 또는 발효를 포함할 수 있다. 배양 또는 발효는 영양물, 공기/산소 및/또는 성장 인자의 적절한 공급과 함께 제공되는 생물반응기에서 수행될 수 있다. 분비된 단백질은 세포로부터 배양 배지/발효 브로쓰(broth)를 분리하고, 단백질 성분(content)을 추출하고, 개별 단백질을 분리하여 분비된 폴리펩티드를 분리함으로써 수집될 수 있다. 배양, 발효 및 분리 기술은 당업자에게 잘 알려져 있다.

[1262] 생물반응기는 세포가 배양될 수 있는 하나 이상의 용기(vessel)를 포함한다. 생물반응기에서의 배양은 반응기 내로의 반응물의 연속적인 유동, 및 반응기로부터 배양된 세포의 연속적인 흐름과 함께, 연속적으로 일어날 수 있다. 대안적으로, 배양은 배치(batch) 식으로 일어날 수 있다. 생물반응기는 배양되는 세포에 최적의 조건이 제공되도록 용기 내에서 pH, 산소, 안과 밖의 흐름 속도 및 교반과 같은 환경 조건을 모니터링하고 제어한다.

[1263] 관심 있는 폴리펩티드를 발현하는 세포의 배양 후, 이러한 폴리펩티드는 바람직하게는 분리된다. 당해 기술 분야에 공지된 세포 배양물로부터 폴리펩티드를 분리하는데 임의의 적합한 방법이 사용될 수 있다. 배양물로부터 관심 있는 폴리펩티드를 분리하기 위하여, 관심 있는 폴리펩티드를 함유하는 배지로부터 배양된 세포를 우선 분리하는 것이 필수적일 수 있다. 관심 있는 폴리펩티드가 세포로부터 분비되면, 세포는 분비된 폴리펩티드를 함유하는 배양 배지로부터 원심분리에 의해 분리될 수 있다. 관심 있는 폴리펩티드가 세포 내에서 수집되면, 원심분리 전에, 예를 들어 초음파처리, 급속 동결-해동 또는 삼투압성 용해를 사용하여 세포를 파괴하는 것이 필수적일 것이다. 원심분리는 배양된 세포, 또는 배양된 세포의 세포 찌꺼기, 및 배양 배지 및 관심 있는 폴리펩티드를 함유하는 상청액을 함유하는 펠릿을 생성시킬 것이다.

[1264] 이후에 다른 단백질 및 비-단백질성 성분을 함유할 수 있는 상청액 또는 배양 배지로부터 관심 있는 폴리펩티드를 분리하는 것이 바람직할 수 있다. 상청액 또는 배양 배지로부터 폴리펩티드 성분을 분리하기 위한 일반적인 접근법은 침전에 의한 것이다. 용해도가 상이한 폴리펩티드/단백질은 황산암모늄과 같은 침전제의 상이한 농도에서 침전된다. 예를 들어, 침전제의 낮은 농도에서 수용성 단백질이 추출된다. 따라서, 증가하는 농도의 침전제를 첨가함으로써, 용해도가 상이한 단백질이 구별될 수 있다. 이어서 분리된 단백질로부터 황산암모늄을 제거하기 위해 투석이 사용될 수 있다.

[1265] 상이한 폴리펩티드/단백질을 구별하기 위한 다른 방법, 예를 들어 이온 교환 크로마토그래피 및 크기 크로마토그래피가 당해 기술 분야에 공지되어 있다. 이것들은 침전에 대한 대안으로 사용되거나 침전에 이어서 수행될 수 있다.

[1266] 일단 관심 있는 폴리펩티드가 배양물로부터 분리되면, 단백질을 농축시키는 것이 필수적일 수 있다. 한외여과 또는 동결건조와 같은, 관심 있는 단백질을 농축시키는 다수의 방법이 당해 기술 분야에 공지되어 있다.

[1267] **서열 동일성**

[1268] 아미노산 또는 뉴클레오티드 서열 동일성의 백분율을 결정하기 위한 정렬은 예를 들어, ClustalW 1.82. T-coffee 또는 Megalign (DNASTAR) 소프트웨어와 같은 공개적으로 이용 가능한 컴퓨터 소프트웨어를 사용하여, 당업자에게 공지된 다양한 방식으로 달성될 수 있다. 이러한 소프트웨어를 사용하는 경우, 예를 들어 갭 패널티(gap penalty) 및 연장 패널티(extension penalty)에 대한 디폴트 매개변수(default parameter)가 바람직하게 사용된다. ClustalW 1.82의 디폴트 매개변수는: 단백질 갭 오픈 패널티 = 10.0, 단백질 갭 연장 패널티 = 0.2, 단백질 매트릭스 = Gonnet, 단백질/DNA ENDGAP = -1, 단백질/DNA GAPDIST = 4이다.

[1269] 본 발명은 그러한 조합이 명확하게 허용되지 않거나 명시적으로 회피되는 경우를 제외하고는 기술된 양태 및 바람직한 특징의 조합을 포함한다.

[1270] 본원에서 사용된 섹션 제목은 단지 구조적인 목적을 위한 것이며, 기술된 주제를 한정하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

[1271] 본 발명의 양태 및 구현예는 이제 첨부된 도면을 참조하여 실례로써 설명될 것이다. 추가의 양태 및 구현예는 당업자에게 자명할 것이다. 본원에 언급된 모든 문서는 본 내용에 참조로 포함된다.

[1272] 본 명세서 전반에 걸쳐, 후술하는 청구범위를 포함하여, 문맥이 달리 요구하지 않는 한, 단어 "포함하다(comprise)" 및 "포함하다(comprises)" 및 "포함하는(comprising)"과 같은 변용은 명시된 정수 또는 단계, 또는 정수 또는 단계의 그룹을 포함하는 것을 포함하지만, 임의의 다른 정수 또는 단계, 또는 정수 또는 단계의

그룹을 배제하는 것이 아님을 의미하는 것으로 이해될 것이다.

[1273] 명세서 및 첨부된 청구범위에 사용된 바와 같이, 단수 형태는 문맥이 명확하게 다른 것을 나타내지 않는 한 복수 대상을 포함한다는 것에 유의하여야 한다. 범위는 본원에서 "약" 하나의 특정 값 및/또는 "약" 다른 특정 값으로 표현될 수 있다. 이러한 범위가 표현되는 경우, 다른 구현예는 하나의 특정 값 및/또는 다른 특정 값을 포함한다. 유사하게는, 값이 선행하는 "약"의 사용에 의해 근사값으로 표현되는 경우, 특정 값이 다른 구현예를 형성한다는 것을 이해할 것이다.

도면의 간단한 설명

[1274] 본 발명의 원리를 설명하는 구현예 및 실시예는 첨부되는 도면을 참조하여 논의될 것이다:

도 1. TGFβ1로 자극하거나 자극하지 않은 160명의 개인으로부터의 인간 심방 섬유아세포의 전체 전사체 서열분석(transcriptome sequencing)에 대한 판독 깊이(read depth)를 나타내는 그래프.

도 2. 기원(origin) 조직(인간 심방 조직 샘플, n=8) 및 1차의, 비자극된 섬유아세포 배양물의 RNA-seq에 의해 결정된 내피, 심근세포 및 섬유아세포 마커 유전자의 발현을 나타내는 그래프. **(A)** PECAM1, **(B)** MYH6 **(C)** TNNT2, **(D)** COL1A2 및 **(E)** ACTA2.

도 3. TGFβ1을 이용한 자극에 대한 반응으로, 섬유아세포에서의 IL-11 발현의 상향조절을 나타내는 그래프. **(A 및 B)** 섬유증의 유전자 발현에서의 배수 변화(fold change)를 나타내는 그래프; IL-11은 TGFβ1 처리에 대한 반응으로 가장 상향조절된 유전자이다. **(C)** TGFβ1을 이용한 자극에 대한 반응으로 섬유아세포에 의한 IL-11의 분비. **(D)** TGFβ1를 이용한 자극의 존재 또는 부재하에서, 건강한 개인의 조직과 심방 섬유아세포에서 IL-11 유전자 발현의 비교. **(E)** RNA-seq 대 qPCR에 의해 결정된, IL-11 발현에서 배수 변화의 관련성(correspondence).

도 4. ELISA에 의해 결정된, 다양한 전섬유화성 사이토카인에 의한 1차 섬유아세포에서의 IL-11 분비의 유도를 나타내는 그래프. **(A)** TGFβ1, ET-1, AngII, PDGF, OSM 및 IL-13은 IL-11 분비를 유도하고, IL-11 또한 양성 피드백 루프(positive feedback loop)에서 IL-11 발현을 유도한다. **(B)** ELISA는 세포로부터 분비된 천연(native)의 IL-11만을 검출하고, IL-11 자극 조건에 사용된 재조합 IL-11은 검출하지 않음을 나타내는 그래프. **(C)** 및 **(D)** 세포를 재조합 IL-11로 자극하고, IL-11 RNA를 측정하고, 천연의 IL-11 단백질 수준을 지시된 시점에서 ELISA에 의해 세포 배양 상청액에서 측정하였다.

도 5. TGFβ1 또는 IL-11을 이용한 자극에 대한 반응으로, 심방 섬유아세포로부터의 근섬유아세포 생성 및 이에 의한 ECM의 생성 및 사이토카인 발현을 나타내는 그래프 및 이미지. **(A)** α-SMA, 콜라겐 또는 페리오스틴에 대한 염색 후 형광 현미경에 의해 측정된, TGFβ1 또는 IL-11을 이용한 자극 후 1차 심방 섬유아세포에 의한 근섬유아세포 생성 및 ECM 생성. **(B)** 시리우스 레드 염색(Sirius Red staining)에 의해 결정된, 세포 배양 상청액의 콜라겐 함량. ELISA에 의해 측정된 섬유증 마커 **(C)** IL-6, **(D)** TIMP1 및 **(E)** MMP2의 분비. **(F)** 인간 또는 마우스 재조합 IL-11을 이용한 자극에 의한 쥣과 섬유아세포의 활성화. $^{*}P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$, $^{***}P < 0.001$, $^{****}P < 0.0001$ [평균 ± SD, Dunnett].

도 6. IL-11의 전섬유화성 효과를 나타내는 그래프. **(A)** 상이한 기원의 조직으로부터의 마우스 섬유아세포는 IL-11로 활성화되어 증가된 ECM 생성을 나타낼 수 있다. [평균 ± SD, Dunnett]. 마우스에의 재조합 IL-11 또는 AngII의 주사는 **(B)** 장기 무게의 증가[평균 ± SEM], 및 **(C)** 콜라겐 함량의 증가(HPA 검정에 의해 측정됨)를 야기한다. $^{*}P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$, $^{***}P < 0.001$, $^{****}P < 0.0001$ [평균 ± SD, Dunnett].

도 7. IL-11이 섬유아세포에서 TGFβ1의 전-섬유증화 효과를 필요로 하는 것을 나타내는 그래프 및 이미지. **(A)** **(A)** α-SMA, **(B)** EdU 또는 **(C)** 페리오스틴에 대한 염색 후 형광 현미경에 의해 측정된, TGFβ1를 이용한 자극의 존재 또는 부재하에서, 그리고 중화 항-IL-11 항체 또는 동형 대조군 IgG의 존재/부재하에서, 1차 심방 섬유아세포에 의한 근섬유아세포 생성 및 ECM 생성. **(D 내지 F)** 섬유증 마커 **(D)** IL-6, **(E)** TIMP1, 및 **(F)** MMP2의 분비는 ELISA로 분석하였다. 형광성은 자극 없이 대조군에 대해 정규화하였다. [평균 ± SD, Dunnett] $^{*}P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$, $^{***}P < 0.001$, 또는 $^{****}P < 0.0001$.

도 8. TGFβ1에 의해 촉발된 콜라겐 생산에 대한 IL-11의 중화 효과를 나타내는 그래프 및 이미지. **(A)** 오페레타 검정(Operetta assay) 또는 **(B)** 시리우스 레드 염색에 의해 측정된, TGFβ1을 사용한 자극의 존재 및 부재하에서, 그리고 중화 항-IL-11 항체 또는 동형 대조군 IgG의 존재/부재하에서, 심장 섬유아세포에 의한 콜라겐 생

산. [평균 ± SD, Dunnett] *P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001, 또는 ****P < 0.0001.

도 9. 섬유증을 억제하는 다양한 IL-11 및 IL-11Rα 길항제의 능력을 나타내는 그래프. 인간 심방 섬유아세포를 IL-11에 대한 중화 항체, IL-11Rα에 대한 중화 항체, IL-11에 결합하는 데코이(decoy) IL-11 수용체 분자, IL-11 발현을 하향조절하는 siRNA 또는 IL-11RA 발현을 하향조절하는 siRNA로 처리하고, 시험관 내에서 섬유아세포에서의 TGFβ1-유발성 전-섬유화성 반응에 대한 효과를 분석하였다. [평균 ± SD, Dunnett] *P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001, 또는 ****P < 0.0001.

도 10. 전-섬유화성 치료에 대한 IL-11-RA 녹아웃 마우스(knockout mouse)로부터의 섬유아세포의 반응을 나타내는 막대 그래프. IL-11RA WT (+/+), 이형접합체(+/-) 및 동형접합체 null(-/-) 마우스로부터 유래된 섬유아세포를 24시간 동안 TGFβ1, IL-11 또는 AngII(5 ng/ml)와 함께 항온처리하였다. **(A)** 분석 αSMA 함량에 의해 결정된 근섬유아세포의 백분율, **(B)** EdU에 대한 염색에 의해 결정된 증식 세포의 백분율, **(C)** 콜라겐 함량 및 **(D)** 페리오스틴의 검출에 의해 측정된 ECM 생성[평균 ± SD].

도 11. 다양한 전-섬유화성 자극에 대한 반응으로, 섬유증에 대한 IL-11 중화의 효과를 나타내는 그래프. 섬유아세포를 시험관 내에서 다양한 상이한 전섬유화성 인자의 존재/부재하에서, 그리고 중화 항-IL-11 항체 또는 판(pan) 항-TGFβ 항체의 존재/부재하에서 항온처리하였다. αSMA 발현의 분석으로 결정된 **(A)** 콜라겐 생성 및 **(B)** 근섬유아세포 생성. [평균 ± SD, Dunnett] *P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001, 또는 ****P < 0.0001.

도 12. AngII 처리를 이용한 치료 후 WT 및 IL-11RA (-/-) 동물의 심방 및 심장에서 섬유증의 마커의 발현을 나타내는 막대 그래프. **(A)** 하이드록시프롤린 검정에 의해 측정된 콜라겐 함량. **(B)** 콜라겐(Col1A2) 발현. **(C)** αSMA(ACTA2) 발현. **(D)** 피브로넥틴(Fn1) 발현.

도 13. IL-11RA +/+ 마우스와 비교하여, IL-11RA -/- 마우스에 대한 **(A)** 폐, **(B)** 피부 및 **(C)** 눈에서의 섬유증을 분석하기 위한 실험 절차의 개략도.

도 14. 유전자 발현에 있어서 배수 변화를 나타내는 산포도(scatterplot). **(A)** TGFβ1, IL-11 또는 TGFβ1 및 IL-11로 자극한 후 섬유아세포의 유전자 발현에 서의 배수 변화. **(B)** TGFβ1으로 자극한 후 IL-11RA+/+ 및 IL-11RA-/- 마우스로부터 얻어진 섬유아세포의 유전자 발현에서의 배수 변화.

도 15. 인간 항-IL-11 항체 클론에 대한 경쇄 가변 도메인 서열. CDR은 밑줄이 그어지고 별도로 표시되어 있다.

도 16. 인간 항-IL-11 항체 클론에 대한 중쇄 가변 도메인 서열. CDR은 밑줄이 그어지고 별도로 표시되어 있다.

도 17. 인간 항-IL-11 항체 클론에 대한 경쇄 CDR 서열을 나타내는 표.

도 18. 인간 항-IL-11 항체 클론에 대한 중쇄 CDR 서열을 나타내는 표.

도 19. **(A)** LC-CDR1, **(B)** LC-CDR2 및 **(C)** LC-CDR3에 대한, 인간 항-IL-11 항체 클론 및 컨센서스 서열(consensus sequence)에 대한 경쇄 CDR 서열을 나타내는 표.

도 20. **(A)** HC-CDR1, **(B)** HC-CDR2 및 **(C)** HC-CDR3에 대한, 인간 항-IL-11 항체 클론 및 컨센서스 서열에 대한 중쇄 CDR 서열을 나타내는 표.

도 21. 인간 IL-11과 마우스 IL-11 둘 다에 결합할 수 있는 인간 항-인간 IL-11 항체를 확인하는데 사용된 패닝 전략(panning strategy)을 요약한 표.

도 22. 86개의 인간 항-IL-11 항체 후보물질에 대한 ELISA 검정에 의해 측정된, 인간 IL-11과 마우스 IL-11에 대한 결합 신호의 강도를 나타내는 산포도.

도 23. 56개의 인간 항-인간 IL-11 항체 클론을 요약하는 표.

도 24. 인간 항-IL-11 항체의 존재하에서 TGFβ1을 이용한 자극 후, 대조군(비자극됨) 섬유아세포와 비교하여 αSMA 양성 세포의 백분율의 배수 변화에 의해 결정된, 시험관 내에서 인간 심방 섬유아세포의 IL-11에 의해 매개되는 신호전달의 인간 항-IL-11 항체에 의한 억제를 나타내는 막대 그래프. **(A)** 비자극 세포에 대한 αSMA-양성 세포의 비율의 배수 변화를 나타내는 막대 그래프 (=1). **(B)** αSMA-양성 세포(활성화된 섬유아세포)의 백분율을 나타내는 막대 그래프.

도 25. 인간 항-IL-11 항체의 존재하에서 TGFβ1을 이용한 자극 후, 대조군(비자극됨) 섬유아세포와 비교하여

αSMA 양성 세포의 백분율의 배수 변화에 의해 결정된, 시험관 내에서 **(A)** 마우스 심방 섬유아세포 및 **(B)** 마우스 피부 섬유아세포의 IL-11에 의해 매개되는 신호전달의 인간 항-IL-11 항체에 의한 억제를 나타내는 막대 그래프.

도 26. 인간 항-IL-11 항체의 존재하에서 하이퍼 IL-11을 이용한 자극 후, 대조군(비자극됨) 섬유아세포와 비교하여 αSMA 양성 세포의 백분율의 배수 변화에 의해 결정된, 시험관 내에서 인간 심방 섬유아세포의 하이퍼 IL-11에 의해 매개되는 IL-11 트랜스 신호전달의 인간 항-IL-11 항체에 의한 억제를 나타내는 막대 그래프.

도 27. 56개의 인간 항-IL-11 항체에 대한 도 24 내지 26의 배수-변화 데이터를 요약한 표. 1 내지 56으로 번호 매김된 항체 후보물질은 도 23에 나타낸 바와 같은 클론 명칭에 상응한다. 산업 표준은 모노클로날 마우스 항-IL-11 IgG2A; 클론 #22626; 카탈로그 번호 MAB218; R&D Systems(MN, USA)이다.

도 28. ELISA 분석에 의해 결정된 인간 IL-11에 대한 인간 항-IL-11 항체의 결합을 나타내는 그래프. **(A)** 클론 YU45-A3, YU45-A10, YU45-D11, YU45-E11, YU45-D12 및 YU33-A2(IgG)에 대한 ELISA. **(B)** 클론 YU45-G1, YU45-B2, YU45-A5, YU45-E3, YU45-F8 및 YU33-H3(IgG)에 대한 ELISA. **(C)** 클론 YU45-G8, YU45-F9, YU45-H10, YU45-F2, YU45-H3 및 YU33-E3(IgG)에 대한 ELISA. **(D)** 클론 YU45-A8, YU45-B5, YU45-D9, YU45-G7, YU45-B6 및 YU45-F9에 대한 ELISA. **(E)** 클론 YU45-F5, YU46-B5, YU45-C1, YU46-A8, YU46-B6 및 YU45-F9에 대한 ELISA. **(F)** 클론 YU46-E3, YU46-G8, YU46-D3, YU45-B6, YU45-C1 및 YU45-F9에 대한 ELISA.

도 29. ELISA 분석에 의해 결정된 IL-11에 대한 인간 항-IL-11 항체의 결합에 대해 측정된 EC_{50} 값을 요약하는 표.

도 30. 항체 경쇄 셔플링의 프로세스를 나타내는 개략도.

도 31. 16개의 마우스 항-인간 IL-11 항체 클론을 요약한 표.

도 32. 마우스 항-IL-11 항체의 존재하에서 TGFβ1을 이용한 자극 후, 대조군(비자극됨) 섬유아세포와 비교하여 αSMA 양성 세포의 백분율의 배수 변화에 의해 결정된, 인간 심방 섬유아세포의 시험관 내에서의 IL-11에 의해 매개되는 신호전달의 마우스 항-IL-11 항체에 의한 억제를 나타내는 막대 그래프.

도 33. 마우스 항-IL-11 항체의 존재하에서 TGFβ1을 이용한 자극 후, 대조군(비자극됨) 섬유아세포와 비교하여 αSMA 양성 세포의 백분율의 배수 변화에 의해 결정된, 마우스 심방 섬유아세포서 시험관 내에서의 IL-11에 의해 매개되는 신호전달의 마우스 항-IL-11 항체에 의한 억제를 나타내는 막대 그래프.

도 34. 마우스 항-IL-11 항체의 존재하에서 하이퍼 IL-11을 이용한 자극 후, 대조군(비자극됨) 섬유아세포와 비교하여 세포 배양 상청액에서의 MMP2의 양의 배수 변화에 의해 결정된, 인간 심방 섬유아세포의 시험관 내에서의 하이퍼 IL-11에 의해 매개되는 IL-11 트랜스 신호전달의 마우스 항-IL-11 항체에 의한 억제를 나타내는 막대 그래프.

도 35. 16개의 마우스 항-IL-11 항체에 대한 도 32 내지 34의 배수-변화 데이터를 요약하는 표. 1 내지 16번으로 번호 매김된 항체 후보물질은 도 31에 나타낸 바와 같은 클론 명칭에 상응한다. 산업 표준은 모노클로날 마우스 항-IL-11 IgG2A; 클론 #22626; 카탈로그 번호 MAB218; R&D Systems(미국 미네소타주 소재)이다.

도 36. iQue 분석에 의해 결정된 인간 IL-11에 대한 마우스-항-IL-11 항체의 결합을 나타내는 표 및 막대 그래프. **(A)** 실험 결과를 요약하는 표. **(B)** 양성 대조군 항-FLAG 항체에 대한 결합 강도를 나타내는 막대 그래프(100%); 번호는 도 35에 나타낸 바와 같은 클론에 상응한다.

도 37. 신장 조직의 콜라겐 함량에 의해 측정된 폴레이트(folate)-유도성 신장 섬유증에 대한 IL-11RA 녹아웃의 효과를 나타내는 그래프.

도 38. 섬유주 절제술(여과 수술) 후 눈의 상처 치유 및 섬유증에 미치는 IL-11RA 녹아웃의 영향을 나타내는 사진. **(A)** 여과 수술 후 7일째에 IL-11RA+/+ (WT) 및 IL-11RA-/- (KO) 동물의 눈 단면. **(B)** 피크로-시리우스 적색/편광 기술(picro-sirius red/polarization light technique)(Szendroi et al. 1984, Acta Morphol Hung 32, 47-55)에 의해 평가된 콜라겐 섬유의 성숙; KO 마우스보다는 WT 마우스에서 더 많은 섬유증이 관찰된다.

도 39. IL-11이 간 섬유아세포에서 TGFβ1의 전-섬유화성 효과를 필요로 함을 나타내는 그래프. **(A)** α-SMA 양성 세포, 및 **(B)** EdU 양성 세포, **(C)** 콜라겐 양성 세포 및 **(D)** 페리오스틴 양성 세포의 비율의 분석에 의해 측정된, TGFβ1을 이용한 자극의 존재 또는 부재하에서, 그리고 중화 항-IL-11 항체 또는 동형 대조군 IgG의 존재/부재하에서 비자극 세포(기준치)와 비교된 1차 인간 간 섬유아세포의 활성화 및 증식. [평균 ± SD, Dunnett]

*P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001, 또는 ****P < 0.0001.

도 40. IL-11이 피부 섬유아세포에서 TGFβ1의 전-섬유화성 효과에 필요함을 나타내는 막대 그래프. α-SMA 양성 세포(활성화된 섬유아세포)의 백분율의 분석에 의해 측정된, TGFβ1을 이용한 자극의 존재 또는 부재하에서, 그리고 중화 항-IL-11 항체의 존재/부재하에서 마우스 피부 섬유아세포의 활성화.

도 41. IL-11 신호전달의 존재 및 부재하에서 폐 섬유아세포 세포 이동을 나타내는 막대 그래프. IL-11RA+/+ (WT) 및 IL-11RA-/- (KO) 동물로부터의 폐 섬유아세포의 이동을 자극의 부재하에서, 또는 TGFβ1 또는 IL-11의 존재하에서 시험관 내 스크래치 검정(scratch assay)으로 분석하였다.

도 42. 하이퍼 IL-11에 대한 반응으로, 섬유아세포 활성화를 나타내는 그래프. 세포를 지시된 양(ng/ml 단위)의 하이퍼 IL-11 또는 재조합 IL-11로 자극하고, 섬유아세포 활성화를 α-SMA 양성 세포의 백분율의 분석에 의해 측정하였다. **(A)** 및 **(B)**는 2개의 상이한 실험의 결과를 나타낸다.

도 43. 하이퍼 IL-11에 의한 1차 섬유아세포에서의 IL-11 분비의 유도를 나타내는 그래프. 세포를 하이퍼 IL-11로 자극하고, IL-11 RNA 및 천연의 IL-11 단백질 수준을 지시된 시점에서 ELISA에 의해 세포 배양물 상청액에서 측정하였다.

도 44. 경쇄 셔플링 후 인간 항-IL-11 항체 클론에 대한 경쇄 가변 도메인. CDR은 밑줄이 그어지고 따로 표시되어 있다.

도 45. 경쇄 셔플링 후 인간 항-IL-11 항체 클론에 대한 중쇄 가변 도메인. CDR은 밑줄이 그어지고 따로 표시되어 있다.

도 46. 경쇄 셔플링 후 인간 항-IL-11 항체 클론에 대한 경쇄 CDR 서열을 나타내는 표.

도 47. 경쇄 셔플링 후 인간 항-IL-11 항체 클론에 대한 중쇄 CDR 서열을 나타내는 표.

도 48. **(48A)** LC-CDR1, **(48B)** LC-CDR2 및 **(48C)** LC-CDR3에 대한, 경쇄 셔플링 후 인간 항-IL-11 항체 클론에 대한 경쇄 CDR 서열 및 컨센서스 서열을 나타내는 표.

도 49. **(48A)** LC-CDR1, **(48B)** LC-CDR2 및 **(48C)** LC-CDR3에 대한, 경쇄 셔플링 후 인간 항-IL-11 항체 클론에 대한 중쇄 CDR 서열 및 컨센서스 서열을 나타내는 표.

도 50. 경쇄 셔플링 후 인간 항-IL-11 항체 클론에 대한 단일-사슬 항체 단편(ScFv) 아미노산 서열.

도 51. 경쇄 셔플링 후 인간 항-IL-11 항체 클론에 대한 scFv를 암호화하는 뉴클레오티드 서열.

도 52. 경쇄 셔플링 후 인간 IL-11과 마우스 IL-11 둘 다에 결합할 수 있는 인간 항-인간 IL-11 항체를 확인하는데 사용된 패닝 전략을 요약한 표.

도 53. 경쇄-셔플링된 인간 항-IL-11 항체에 대한 ELISA 검정에 의해 결정된 인간 IL-11과 마우스 IL-11에 대한 결합 신호를 나타내는 산포도. 인간 IL-11과 마우스 IL-11에 대해 가교-반응성 결합을 나타내는 66개의 항체를 확인하였다(검정색 원). 마우스 IL-11에 대한 결합만을 나타내는 항체는 회색 원으로 나타내었다.

도 54. 64개의 유일한 경쇄-셔플링된 인간 항-IL-11 항체에 대한 ELISA 검정에 의해 결정된 인간 IL-11과 마우스 IL-11에 대한 결합 신호를 나타내는 막대 그래프**(도 54a)** 및 표**(도 54b)**.

도 55. ELISA에 의해 결정된, 인간 IL-11에 대해 지시된 경쇄 셔플링된 항-IL-11 항체의 결합에 대한 ng/ml 단위의 EC50 값을 나타내는 막대 그래프.

도 56. TGFβ1에 대한 반응으로 인간 심장 심방 섬유아세포에 의한 MMP2 분비에 대한 항-IL-11 항체의 효과를 나타내는 막대 그래프. 도 56a 및 도 56b는 2개의 별도의 실험 결과를 나타낸다. 세포는 TGFβ1(5 ng/ml)의 존재하에서 24시간 동안, 지시된 경쇄 셔플링된 항-IL-11 항체의 존재하에 또는 인간 IgG1 동형 대조군의 존재하에 배양하였다. 배양물 내의 세포에 의한 기저(basal) MMP2 분비는 TGFβ1의 부재하에, 인간 IgG1 동형 대조군의 존재하에서 배양하여 측정하였다. 수평선은 TGFβ1(NEG)의 부재하에, 인간 IgG1 동형 대조군 항체의 존재하에서 24시간 동안 배양된 심장 심방 인간 섬유아세포에 의한 기저 MMP2 분비; 및 5 ng/ml TGFβ 및 인간 IgG1 동형 대조군 항체(POS)의 존재하에서 24시간 동안 배양된 심장 심방 인간 섬유아세포에 의한 MMP2 분비를 나타낸다.

도 57. 지시된 경쇄 셔플링된 항-IL-11 항체 클론의 기능적 특성화와 관련된 도 55 및 56의 결과를 요약하는

표. N.D. = 측정되지 않음.

도 58a 및 58b. 신장 섬유증의 마우스 모델에서 상이한 처리를 받은 마우스로부터의 신장 단면의 조직학적 분석 결과를 나타내는 이미지 및 그래프. 신장 섬유증을 비히클(0.3M $NaHCO_3$) 중 엽산(FA, 180 mg/kg)의 복강 내(IP) 주사에 의해 마우스에 유도하고; 대조군 마우스에는 비히클 만을 투여하였다. 엽산 손상 후 1일째부터 실험기간 동안 마우스에 동형 대조군 IgG2(20mg/kg, 주당 3회, 복강 내), 항-IL-11 항체(20mg/kg, 주당 3회, 복강 내)를 투여하였다. 동물을 엽산 유도성 신장 손상 후 28일째에 희생시켜, 매손스 트리크롬 염색(Masson's Trichrome stain)을 사용하여 섬유증에 대해 조직학적으로 분석하였다. **(58a)** 매손스 트리크롬 염색된 신장 단면의 이미지. 콜라겐을 함유하는 섬유화 부위는 더 밝게 보이는 건강한 부위와 비교하여 더 어둡게 나타난다. **(58b)** 총 신장 부위의 백분율(%)(그래프)로서 나타낸 콜라겐 부위의 반-정량적 분석(semi-quantitative analysis)을 나타내는 그래프. ***, FA+IgG와 비교하여 P< 0.001, ANOVA.

도 59. 신장 섬유증의 마우스 모델에서 상이한 처리를 받은 마우스의 요중(urinary) 알부민/크레아틴 비를 나타내는 그래프. 신장 섬유증을 비히클(0.3M $NaHCO_3$) 중 엽산(FA, 180mg/kg)의 복강 내(IP) 주사에 의해 마우스에 유도하고; 대조군 마우스에는 비히클 만을 투여하였다. 엽산 손상 후 1일째부터 실험기간 동안 FA 처리된 마우스에 동형 대조군 IgG2(20mg/kg, 주당 3회, 복강 내) 또는 항-IL11 항체(20mg/kg, 주당 3회, 복강 내)를 투여하였다. 마우스를 대사 케이지에 넣고, 요중 크레아티닌 및 알부민을 상업용 검정(Abcam)을 이용하여 제조업자의 설명서에 따라 측정하였다. ***, FA+IgG와 비교하여 P< 0.001, ANOVA.

도 60. 신장 섬유증의 마우스 모델에서 상이한 처리를 받은 마우스의 신장 조직내 총 콜라겐을 나타내는 그래프. 신장 섬유증을 비히클(0.3M $NaHCO_3$) 중 엽산(FA, 180mg/kg)의 복강 내(IP) 주사에 의해 마우스에 유도하고; 대조군 마우스에는 비히클 만을 투여하였다. 실험 1일째로부터, 치료 군의 마우스에 동형 대조군 IgG2(20mg/kg, 주당 3회) 또는 중화 항-IL11 항체를 모두 복강 내로 다양한 용량으로 제공하였다(20mg/kg × 3/주; 10mg/kg × 3/주; 10mg/kg × 2/주; 5mg/kg × 3/주; 5mg/kg × 2/주; 1mg/kg × 2/주). 주사 후 28일째에 동물을 희생시키고, 신장을 퀵자임 총 콜라겐 검정 키트(Quickzyme Total Collagen assay kit, Quickzyme Biosciences)를 사용하여 제조업자의 프로토콜에 따라 하이드록시프롤린 검정으로 섬유증(마이크로그램/g (μg/g))에 대해 분석하였다. FA+IgG와 비교하여 **, P<0.01; ***, P< 0.001, ANOVA.

도 61a 및 61b. 급성 신 손상 마우스 모델에서 상이한 처리를 받은 마우스로부터의 신장 단면의 조직학적 분석 결과를 나타내는 이미지 및 그래프. **(61a)** 마우스에서 하나의 요관(ureter)을 모의 수술(sham operation)하거나 요관 폐색(ureteric obstruction)으로 처리하였다. 마우스에 IgG, 항-IL-11 항체(수술 -1, 1, 3, 5일째에 20mg/kg)를 제공하고, 손상된 신장(UUO IgG, IL-11) 또는 반대쪽(contralateral, Con)의 손상되지 않은 신장(Con IgG, IL-11)을 수술 후 7일째에 적출하였다. **(61b)** 세뇨관 손상(tubular injury)의 반-정량적 평가는 실험 조건에 대해 맹검 처리된 원주(cast), 세뇨관 위축(atrophy) 또는 세뇨관 확장(expansion)의 조직학적 분석으로 결정하였다(세뇨관 손상 점수: 0, 없음; 1, 최소; 2, 약간; 3, 중간; 4, 심각). *, UUO IgG와 비교하여 P<0.05, ANOVA.

도 62. 인간 간 샘플의 IL-11에 대한 ELISA 웨스턴 블롯의 결과를 나타내는 이미지. 간 수술을 한 환자로부터 얻어진 간 샘플을 웨스턴 블롯 분석에 사용하였다. GAPDH의 블롯팅을 로딩 대조군으로서 사용하였다. 정상의 인간 간(normal human liver, NHL)으로부터의 샘플은 IL-11 단백질의 수준이 낮았지만, 알코올성 간 질환(alcoholic liver disease, ALD), 원발 경화성 담관염(primary sclerosing cholangitis, PSC), 원발 담즙성 경변증(primary biliary cirrhosis, PBC) 또는 비-알코올성 지방간염(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)을 포함하는 섬유성 간 질환을 가진 환자로부터의 샘플은 IL-11의 수준이 더 높았다.

도 63. 상이한 치료를 받은 인간 PCLS에 의한 IL-11의 분비의 ELISA 분석 결과를 나타내는 막대 그래프.

도 64a 및 64b. 비알코올성 지방간염 마우스 모델에서 상이한 처리를 받은 마우스로부터의 간 조직의 분석 결과를 나타내는 이미지 및 그래프. 당뇨병 마우스(db/db; 렙틴 수용체에 대한 결핍성)에 정상적인 사료 식이(좌측, 둥근 기호) 또는 NASH-유도성(메티오닌/콜린 결핍(methionine/choline deficient, MCD)) 식이를 8주 동안 유지시켰다. 동물의 서브 셋에서, 8주의 NASH 식이의 최종 3주 동안 중화 항-IL11 항체를 투여하였다(20mg/kg, 3x/주, 복강 내). 간 샘플의 사진을 찍고**(64a)**, 간 조직의 mg 당 콜라겐 함량을 평가하였으며**(64b)**; 각 기호는 개별 동물을 나타낸다. P 값을 그래프에 나타내었다, ANOVA.

도 65a 및 65b. 망막 섬유증 마우스 모델에서 상이한 처리를 받은 마우스로부터의 눈 섬유증의 분석 결과를 나타내는 막대 그래프 및 이미지. 마우스(그룹당 10 마리)에 레이저-유도성 망막 손상(망막 당 4회의 화상)을 주고, 0.5 μg의 항-IL-11 항체 또는 IgG 대조군 항체를 1, 7, 14 및 21일째에 안구 내로 투여하였다. 눈을 28일째에 조직학적 분석을 위해 적출하였다. 화상 부위에서의 섬유증의 부위는 매손스 트리크롬 염색으로 측정하였다. **(65a)** 대조군(IgG) 또는 항-IL11(IL11) 처리된 마우스에서 섬유증 부위의 정량화를 나타내는 막대 그래프. **(65b)** 대조군 항체 처리된 눈(IGG, 상부 패널) 또는 항-IL11 처리된 눈(IL11, 하부 패널)에서 섬유증 부위의 염색을 나타내는 대표 이미지.

도 66a 내지 66c. 피부 섬유증 마우스 모델에서 상이한 처리를 받은 마우스의 피부 섬유증의 분석과 관련된 개략도, 이미지 및 막대 그래프. **(66a)** 상이한 치료 군에 대한 실험 절차의 도식적인 묘사. 그룹 1 및 2를 블레오마이신(BLM), 및 항-IL-11 항체(그룹 1) 또는 IgG 대조군 항체(그룹 2)로 처리하였다. 그룹 3에는 비히클(PBS)만을 주사하였으며, 섬유증은 발병하지 않는다. **(66b)** 주사 부위로부터 동일한 거리에 있는 피부 단면의 매손스 트리크롬 염색을 보여주는 이미지. 피부 두께는 검은색 막대로 표시된다. **(66c)** 피부 두께의 분석 결과(치료 그룹에 대해 맹검 처리됨)를 나타내는 막대 그래프. 평균 피부 두께는 샘플당 40의 관측 시야(field of view)에 걸친 상피층의 바닥으로부터 피부 백색 지방 조직층의 상부까지로 결정하였다. 각각의 점은 동물을 나타낸다. P 값은 쌍을 이루지 않은 양측 t-검정(unpaired two-tailed t-test)을 사용하여 계산하였다.

도 67. 심장 섬유증 마우스 모델에서 상이한 처리를 받은 마우스의 심장 섬유증의 조직학적 분석의 결과를 나타내는 이미지. 마우스(C57B16, 수컷, 8 내지 12주령)는 섬유증을 유발하는 횡행 대동맥 협착(transverse aortic constriction, TAC) 또는 모의 수술을 받았다. TAC-처리된 동물에게 대조군 항체(20mg/kg, 3×/주, 복강 내) 또는 중화 항-IL-11 항체(20mg/kg, 3×/주, 복강 내)를 제공하였다. 2주 후에, 심장을 적출하여 매손스 트리크롬 염색을 사용하여 섬유증 정도를 평가하였다.

도 68. 마우스 항-IL-11 항체 클론에 대한 중쇄 가변 도메인 서열. CDR은 밑줄이 그어지고 따로 표시되어 있다.

도 69. 마우스 항-IL-11 항체 클론에 대한 경쇄 가변 도메인 서열. CDR은 밑줄이 그어지고 따로 표시되어 있다.

도 70. 마우스 항-IL-11 항체 클론에 대한 중쇄 CDR 서열을 나타내는 표.

도 71. 마우스 항-IL-11 항체 클론에 대한 경쇄 CDR 서열을 나타내는 표.

도 72. **(72a)** HC-CDR1, **(72b)** HC-CDR2 및 **(72c)** HC-CDR3에 대한, 마우스 항-IL-11 항체 클론에 대한 중쇄 CDR 서열 및 컨센서스 서열을 나타내는 표.

도 73. **(73a)** HC-CDR1, **(73b)** HC-CDR2 및 **(73c)** HC-CDR3에 대한, 마우스 항-IL-11 항체 클론에 대한 경쇄 CDR 서열 및 컨센서스 서열을 나타내는 표.

도 74. 마우스 항-IL-11 항체 클론 중쇄 및 경쇄를 암호화하는 뉴클레오티드 서열.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[1275] **실시예**

[1276] 다음의 실시예에서, 본 발명자들은 다양한 조직의 섬유증에서 IL-11/IL-11R 신호전달에 대한 역할을 확인하고, 항-인간 IL-11 항체의 생성 및 항체의 시험관 내(*in vitro*) 및 생체 내(*in vivo*) 기능적 특성을 기술하였다.

[1277] **실시예 1: 섬유증에서 IL-11의 역할**

[1278] **1.1 IL-11은 섬유증에서 상향조절된다**

[1279] 섬유아세포가 활성화된 근섬유아세포로 전환되는 근본적인 분자적 과정을 이해하기 위하여, 싱가포르 국가 심장 센터(National Heart Centre Singapore)에서 심장 우회 수술(cardiac bypass surgery)을 받은 200명 이상의 환자로부터 심방 조직을 채취하였다. 세포를 낮은 계대수(계대수 < 4)로 시험관 내에서 배양하고, TGFβ1로 자극하거나 자극하지 않고 24시간 동안 배양하였다. 이어서 본 발명자들은 비자극된 섬유아세포와 160명의 개체에 걸쳐 원형(prototypic)의 전-섬유화성 자극제 TGFβ1로 자극시킨 세포의 고-처리량(high-throughput) RNA 서열(RNA-seq) 분석을 수행하였고; 평균 판독 깊이는 샘플당 약 70 M의 리드(read)였다(페어드-엔드(paired-end) 100 bp; 도 1).

[1280] 심방 섬유아세포 세포 배양물의 순도를 보장하기 위하여, 본 발명자들은 심방으로부터의 내피세포, 심근세포 및 섬유아세포 세포 유형 마커 유전자의 발현을 RNA-seq 데이터 세트로 분석하였다(Hsu et al., 2012 Circulation

Cardiovasc Genetics 5, 327-335).

[1281] 결과를 도 2a 내지 2e에 나타내었고, 심방 섬유아세포 배양물의 순도를 확인하였다.

[1282] 기원 조직(인간 심방 조직 샘플, n=8) 및 1차의, 비자극된 섬유아세포 배양물의 RNA-seq에 의해 유전자 발현을 평가하였다. 섬유아세포 세포 배양물 샘플에서 내피 세포 마커 PECAM1(도 2a) 및 심근세포 마커 MYH6(도 2b) 및 TNNT2(도 2c)는 발현이 검출되지 않거나/매우 낮은 발현이 검출되었다. 섬유아세포 COL1A2(도 2d) 및 ACTA2(도 2e)에 대한 마커는 기원 조직과 비교하여 높게 발현되었다.

[1283] 다음으로, RNA-seq 데이터를 분석하여 TGFβ1을 이용한 자극시 발현이 증가 또는 감소된 유전자를 확인하였고, 이 정보를 GTEx 프로젝트(The GTEx Consortium, 2015 Science 348, 648-660)에서 제공한 35개 이상의 인간 조직 전반에 걸친 대형 RNA-seq 데이터 세트와 통합시켰다. 이는 섬유아세포-근섬유아세포 전환에 특이적인 유전자 발현 특징(signature)의 확인을 가능하게 하였다.

[1284] 결과를 도 3a 내지 3e에 나타내었다. 섬유아세포에서 발현된 10000+ 개의 유전자에서, IL-11은 TGFβ1을 이용한 자극에 반응하여 가장 강력하게 상향조절된 유전자였으며, 160명의 개인에 걸쳐 평균적으로 10배 이상 상향조절되었다(도 3b).

[1285] IL-11 발현의 상향조절을 TGFβ1로 자극된 섬유아세포의 세포 배양 상청액의 ELISA 분석으로 확인하였다(도 3c). 건강한 개인의 다른 조직에서의 IL-11의 발현 수준의 수준과 비교하여, 이러한 반응은 활성화된 섬유아세포에 대해 고도로 특이적인 것으로 관찰되었다(도 3d). IL-11 RNA 발현의 다양한 배수 변화 또한 qPCR 분석으로 확인하였다(도 3e).

[1286] 다음으로, 섬유아세포를 시험관 내에서 배양하고, 여러 다른 공지된 전-섬유화성 인자: ET-1, ANGII, PDGF, OSM 및 IL-13, 및 또한 인간 재조합 IL-11로 자극하였다. IL-11을 이용한 자극에 반응하여 생성된 IL-11의 상향조절 분석의 경우, ELISA는 세포로부터 분비된 천연의 IL-11만을 검출할 수 있었으며, 자극에 사용된 재조합 IL-11은 검출하지 못함을 확인하였다(도 4b).

[1287] 결과를 도 4a에 나타내었다. 각각의 인자는 섬유아세포로부터 IL-11 분비를 현저하게 유도하는 것으로 밝혀졌다. IL-11은 섬유아세포의 자가분비 루프(autocrine loop)에서 작용하는 것으로 나타났으며, 이는 72시간 후에 100배까지 IL-11 단백질의 상향조절을 일으킬 수 있다(도 4d).

[1288] 흥미롭게도, IL-11에 대한 이런 자가분비 루프는 IL-6의 자가분비 생성과 유사하다. IL-6은 동일한 사이토카인 패밀리로부터 유래하고, 또한 gp130 수용체를 통해 신호를 전달하며(Garbers and Scheller, 2013 Biol Chem 394, 1145-1161), 이는 폐 및 유방암 세포의 지속적인 생존과 성장을 보장한다는 것이 제시되어 있다(Grivennikov and Karin, 2008 Cancer Cell 13, 7-9).

[1289] IL-11을 사용한 자극에 대한 반응으로 IL-11 RNA 수준의 증가는 검출되지 않았다(도 4d). 따라서, RNA 및 단백질 수준 모두에서 IL-11 발현을 증가시키는 TGFβ1과는 달리, IL-11은 전사 후 수준에서만 IL-11 발현을 상향조절하는 것으로 보인다.

[1290] **1.2 IL-11은 심장 조직의 섬유증에서 전섬유화성 역할을 한다**

[1291] IL-11의 자가분비 생성이 전(pro)- 또는 항(anti)-섬유화성인지를 알아보기 위하여, 섬유아세포를 시험관 내에서 재조합 IL-11과 함께 배양하고, 근섬유아세포(αSMA-양성 세포)의 분획 및 세포외 매트릭스 생성을 분석하였다.

[1292] αSMA, 콜라겐 및 페리오스틴의 발현을 자동화된, 고-처리량의 방식으로 Operetta High-Content Imaging System을 사용하여 모니터링하였다. 이와 동시에, MMP2, TIMP1 및 IL-6과 같은 섬유증 마커 단백질의 분비를 ELISA 검정으로 분석하고, 콜라겐의 수준을 세포 배양 상청액의 비색 시리우스 레드 분석(colorimetric Sirius Red analysis)으로 확인하였다.

[1293] 간략하게는, 3명의 개인으로부터 유래된 심방 섬유아세포를 자극 없이, TGFβ1(5 ng/ml) 또는 IL-11(5 ng/ml)과 함께 24시간 동안 2개의 웰(well)에서 각각 항온처리하였다. 항온처리 후, 세포를 염색하여 α-SMA 함량을 분석함으로써 근섬유아세포의 분획을 평가하고, 콜라겐 및 페리오스틴에 대한 ECM 생성을 평가하였다. 웰 당 7개 필드(field)에서 형광을 측정하였다. 개인당 2개 웰의 상청액을 또한 시리우스 레드 염색으로 콜라겐 함량을 평가하였다. 신호는 자극하지 않은 대조군에 대해 정규화하였다. 섬유증 마커 IL-6, TIMP1 및 MMP2의 분비를 ELISA를 통해 분석하였다.

[1294] 결과를 도 5a 내지 5f에 나타내었다. TGFβ1은 섬유아세포를 활성화시키고, ECM 생성을 증가시켰다(도 5a). 예기치 않게, 그리고 과학 문헌에서 심장 조직의 IL-11에 대해 기술된 항-섬유화 역할과는 대조적으로, 재조합 IL-11은 섬유아세포 배양물에서 근섬유아세포의 분획을 증가시키고, 또한 세포외 매트릭스 단백질인 콜라겐 및 페리오스틴의 생성을 TGFβ1과 동일한 정도로 촉진하였다(도 5a). IL-11 및 TGFβ1 사이토카인 모두는 또한 전-섬유화성 마커 IL-6, TIMP1 및 MMP2의 분비를 유의하게 그리고 유사한 수준으로 증가시켰다.

[1295] 본 발명자들은 IL-11이 심장 조직에서 전섬유화성(profibrotic)이라는 현재의 발견과 문헌에 기술된 항섬유화 역할 사이의 모순이 이전 연구에서 설치류에서의 인간 IL-1의 역할과 관련될 수 있다는 가설을 세웠다(Obana et al., 2010, 2012; Stangou et al., 2011; Trepicchio and Dorner, 1998).

[1296] 이러한 가설을 조사하기 위하여, 인간 및 마우스 IL-11 둘 다의 연속 희석을 수행하고, 인간 심방 섬유아세포의 활성화를 모니터링 하였다(도 5f). 마우스 세포 상의 저농도의 인간 IL-11에서 섬유아세포의 활성화는 관찰되지 않았으며, 이는 IL-11 기능에 대한 이전의 식견(insight)이 부분적으로는 IL-11-비-특이적 관찰에 의한 것일 수 있음을 시사한다.

[1297] **1.3 IL-11은 다양한 조직의 섬유증에서 전섬유화성 역할을 한다**

[1298] IL-11의 전섬유화성 작용이 심방 섬유아세포에 대해 특이적인지를 시험하기 위하여, 여러 다른 조직(심장, 폐, 피부, 신장 및 간)으로부터 유래된 인간 섬유아세포를 시험관 내에서 배양하고, 인간 IL-11로 자극하고, 섬유아세포 활성화 및 ECM 생성을 상술한 바와 같이 분석하였다. 분석된 각각의 조직으로부터 유래된 섬유아세포에서 비자극된 배양물과 비교하여 증가된 섬유아세포 활성화 및 ECM의 생성이 관찰되었다.

[1299] **1.3.1 간 섬유증**

[1300] 간 섬유증에서 IL-11 신호전달이 중요한지 여부를 시험하기 위하여, 96-웰 플레이트의 웰에서 인간 원발성 간 섬유아세포(Cell Biologics, Cat#: H-6019)를 낮은 계대수로, 그리고 자극하지 않거나 TGFβ1(5ng/ml, 24h), IL-11(5 ng/ml, 24h)로 자극하여 배양하거나, 또는 TGFβ1(5 ng/ml) 및 중화 IL-11 항체(2 μg/ml) 모두, 또는 TGFβ1(5 ng/ml) 및 동형 대조군 항체와 함께 항온처리하였다. 섬유아세포 활성화(αSMA 양성 세포), 세포 증식(EdU 양성 세포) 및 ECM 생성(페리오스틴 및 콜라겐)을 오페레타 플랫폼(Operetta platform)을 사용하여 분석하였다.

[1301] 원발성 인간 간 섬유아세포를 이용한 실험의 결과를 도 39a 내지 39d에 나타내었다. IL-11은 간 섬유아세포를 활성화시키는 것으로 밝혀졌고, IL-11 신호전달은 간 섬유아세포에서의 TGFβ1의 전섬유화성 작용에 필수적인 것으로 밝혀졌다. 섬유아세포의 활성화 및 증식 모두 중화 항-IL-11 항체에 의해 억제되었다.

[1302] **1.3.2 피부 섬유증**

[1303] 피부 섬유증에서 IL-11 신호전달이 중요한지 여부를 시험하기 위해, 96-웰 플레이트의 웰에서 원발성 마우스 피부 섬유아세포를 낮은 계대수로, 그리고 자극하지 않거나 TGFβ1(5ng/ml, 24h)으로 자극하여 배양하거나, 또는 TGFβ1(5 ng/ml) 및 중화 IL-11 항체(2 μg/ml) 모두와 함께 24시간 동안 항온처리하였다. 그 후, 섬유아세포 활성화(αSMA 양성 세포)를 오페레타 플랫폼을 사용하여 분석하였다.

[1304] 결과를 도 40에 나타내었다. 피부 섬유아세포의 TGFβ1-매개성 활성화는 중화 항-IL-11 항체에 의해 억제되었다.

[1305] **1.3.3 다중 장기의 섬유증**

[1306] 다음으로, 마우스 재조합 IL-11을 마우스에 주사(100μg/kg, 3일/주, 28일간)하여 IL-11이 생체 내에서 범발적인(global) 조직 섬유증을 유발할 수 있는지를 시험하였다.

[1307] 결과를 도 6에 나타내었다. AngII(혈압의 상승 및 심장의 비대를 유발하는 사이토카인)의 주사와 비교하여, IL-11은 또한 심장 무게를 증가시켰지만, 신장, 폐 및 간의 무게는 체중에 따라 달라졌다(도 6b). 이러한 문제에서 콜라겐 함량을 하이드록시프롤린 검정으로 평가하여 이들 조직에서의 콜라겐 생산의 상향조절이 밝혀졌으며, 이로 인해 섬유증이 장기 무게의 증가에 대한 원인일 수 있는 것으로 나타났다(도 6c). 섬유증 마커 유전자 ACTA2(=αSMA), Col1a1, Col3a1, Fn1, Mmp2 및 Timp1의 발현 또한 이들 동물의 심장, 신장, 폐 및 간 조직으로부터 분리된 RNA의 qPCR 분석으로 검출하였다.

[1308] **실시예 2: IL-11/IL-11R 길항작용의 치료적 잠재력**

[1309] **2.1 IL-11/IL-11R의 중화 길항제를 이용한 섬유화 반응의 억제**

[1310] 다음으로, IL-11 분비의 자가분비 루프가 섬유아세포에 상의 TGFβ1의 전-섬유화성 효과에 필요한지 여부를 조사하였다.

[1311] IL-11을 상업적으로 이용 가능한 중화 항체(모노클로날 마우스 IgG2A; 클론 #22626; 카탈로그 번호 MAB218; R&D Systems, MN, USA)를 사용하여 억제하였다. 섬유아세포를 항체의 존재 또는 부재하에서 TGFβ1로 처리하고, 섬유아세포 활성화, 증식하는 세포의 비 및 ECM 생성 및 섬유증 반응의 마커를 측정하였다.

[1312] 간략하게는, 3명의 개인으로부터 유래된 심방 섬유아세포를 중화 항-IL-11 항체 또는 동형 대조군 항체의 존재하에서 TGFβ1(5 ng/ml) 또는 TGFβ1과 함께 24시간 동안 항온처리하였다. 항온처리 후, 세포를 αSMA에 대해 염색하여 근섬유아세포의 분획을 결정하고, EdU 혼입에 대해 세포를 분석함으로써 증식하는 세포의 비를 측정하고, 페리오스틴을 측정하여 ECM 생성을 결정하였다. 각각의 개인에 대한 2개의 웰에 걸친 14개의 필드에 대해 오페레타 플랫폼을 사용하여 형광을 측정하였다. 섬유증 마커 IL-6, TIMP1 및 MMP2의 분비 또한 ELISA로 분석하였다. 자극하지 않은 대조군에 대해 형광을 정규화하였다.

[1313] 결과를 도 7a 내지 도 7f에 나타내었다. IL-11 억제는 TGFβ1-유도성 섬유증을 완화시키는 것으로 밝혀졌으며, 이는 IL-11이 TGFβ1의 전-섬유화성 효과에 필수적임을 나타내었다. IL-11의 억제는 단백질 수준에서 TGFβ1 표현형을 '구제(rescue)'하는 것으로 밝혀졌다.

[1314] 콜라겐 생성을 또한 분석하였다. 3명의 개인으로부터 유래된 심장 섬유아세포를 24시간 동안 TGFβ1(5 ng/ml) 또는 TGFβ1 및 중화 항-IL-11 항체와 함께 항온처리하였다. 항온처리 후, 세포를 오페레타 검정을 사용하여 콜라겐에 대해 염색하고, 형광성을 상술한 바와 같이 정량화하였다. 세포 배양 상청액에 분비된 콜라겐 수준을 시리우스 레드 염색으로 평가하였다.

[1315] 결과를 도 8a 및 도 8b에 나타내었으며, 중화 항체를 사용하여 IL-11의 억제의 항-섬유화성 효과를 확인하였다.

[1316] 다음으로, 여러 다른 IL-11/IL-11R 길항제의 섬유증을 억제하는 능력을 심방 섬유아세포, 상기 본원에 기술된 TGFβ1-유도성 근섬유아세포 전환 검정을 이용하여 시험관 내에서 분석하였다.

[1317] 간략하게는, 인간 심방 섬유아세포 세포를 (i) 중화 항-IL-11 항체, (ii) IL-11RA-gp130 융합 단백질, (iii) 중화 항-IL-11RA 항체, (iv) IL-11에 대해 지시된 siRNA를 이용한 처리 또는 (v) IL-11RA에 대해 지시된 siRNA를 이용한 처리의 존재/부재하에서, TGFβ1(5 ng/ml)로 24시간 동안 자극하거나 비자극된 상태로 시험관 내에서 배양하였다. 활성화된 섬유아세포(근섬유아세포)의 비를 상술한 바와 같이 αSMA 함량을 평가함으로써 분석하였다.

[1318] 결과를 도 9에 나타내었다. IL-11/IL-11R 신호전달의 각각의 길항제는 TGFβ1-매개성 전섬유화성 반응을 없앨(abrogate) 수 있는 것으로 밝혀졌다.

[1319] **실시예 3: IL-11/IL-11R 신호전달에 대한 전섬유성 역할의 생체 내 확인**

[1320] **3.1 IL-11RA 유전자 녹-아웃 마우스로부터 유래된 세포를 사용한 시험관 내 연구**

[1321] 모든 마우스를 사육하고, 동일한 방에 가두어 사료와 물을 자유로이 제공하였다. IL-11Rα에 대한 기능적 대립유전자(functional allele)가 결여된 마우스(IL-11RA1 KO 마우스)는 C57Bl/6의 유전적 배경을 지닌다. 마우스는 9 내지 11주령이었고, 동물의 체중은 크게 다르지 않았다.

[1322] IL-11 신호전달 억제의 항-섬유화성 효과를 추가로 확인하기 위하여, 원발성 섬유아세포를 IL-11RA 유전자 녹-아웃 마우스로부터 생성시키고, IL-11RA+/+(즉, 야생형), IL-11RA+/-(즉, 이종접합체 녹아웃) 및 IL-11RA-/-(즉, 동종접합체 녹아웃) 동물로부터 채취한 원발성 섬유아세포 세포를 TGFβ1, IL-11 또는 AngII로 항온처리하였다. 섬유아세포의 활성화 및 증식 및 ECM 생성을 분석하였다.

[1323] IL-11RA+/+, IL-11RA+/- 및 IL-11RA-/- 마우스로부터 유래된 섬유아세포를 24시간 동안 TGFβ1, IL-11 또는 AngII(5 ng/ml)와 함께 항온처리하였다. 항온처리 후, 세포를 αSMA 성분(content)에 대해 염색하여 근섬유아세포의 분획을 추정하고, EdU에 대해 염색하여 증식하는 세포의 분획을 확인하고, 콜라겐 및 페리오스틴에 대해 염색하여 ECM 생성을 평가하였다. 오페레타 플랫폼을 사용하여 형광을 측정하였다.

[1324] 결과를 도 10a 내지 도 10d에 나타내었다. IL-11RA-/- 마우스는 전-섬유화성 자극에 반응하지 않는 것으로 밝혀

졌다. 이러한 결과는 IL-11 신호전달이 또한 AngII-유도성 섬유증에 필요한 것임을 시사하였다.

[1325] 다음으로, 다른 전-섬유화성 사이토카인에 대해서도 이것이 사실인지를 조사하였다.

[1326] 간략하게는, 섬유아세포를 다양한 상이한 전섬유화성 인자(ANG2, ET-1 또는 PDGF)의 존재/부재하에서, 그리고 중화 항-IL-11 항체 또는 판(pan) 항-TGFβ 항체의 존재/부재하에서, 시험관 내에서 배양하였다. 24시간 후, 세포에 의한 콜라겐 생성을 상술한 바와 같이 오페레타 시스템을 사용하는 분석에 의해 결정하고, 근섬유아세포 생성을 상술한 바와 같이 αSMA 발현을 분석함으로써 결정하였다.

[1327] 결과를 도 11a 내지 도 11b에 나타내었다. IL-11은 다양한 전섬유화성 자극의 하류에서 섬유증에 필요한 것으로 밝혀졌으므로, 다양한 상이한 전섬유화성 인자에 의해 유도되는 섬유증의 중심적인 매개인자인 것으로 확인되었다.

[1328] 추가의 실험에서, 폐 섬유아세포의 이동에 대한 시험관 내 스크래치 검정을 사용하여 폐 섬유증에서 IL-11 신호전달의 역할을 조사하였다. 전-섬유화성 자극에 대한 반응으로, 섬유아세포가 활성화되어 신체의 섬유화성 미세환경(fubrotic niche) 내에서 이동한다. 세포의 이동 속도는 세포-세포 및 세포-매트릭스 상호작용의 척도이며, 생체 내 상처 치유에 대한 모델이다(Liang et al., 2007; Nat Protoc. 2(2):329-33).

[1329] 야생형(WT) 및 또한 동종 IL-11RA(-/-) 녹아웃 마우스 모두로부터의 폐 조직으로부터 유래된 섬유아세포를 이들이 균일한 세포 단층을 형성할 때까지 플라스틱 표면에서 낮은 계대수로 성장시켰다. 그 후, 세포층에 스크래치를 생성하고, 스크래치에 근접한 세포 이동을 자극의 부재하에서, 또는 TGFβ1 또는 IL-11의 존재하에서 모니터링하였다. 스크래치를 생성한 직후 및 24시간째의 2개의 시점에서 이미지로 캡처된 이미지를 사용하여 세포로 덮인 부위를 결정하고, 이동 속도를 WT와 KO 섬유아세포 간에 비교하였다. 세포 이동(24시간 후 세포로 덮인 스크래치 부위)을 자극하지 않은 WT 세포의 이동 속도에 대해 정규화하였다.

[1330] 결과를 도 41에 나타내었다. WT 마우스로부터 유래된 폐 섬유아세포는 TGFβ1 및 IL-11의 존재하에서 더욱 빠르게 이동하는 것으로 밝혀졌으며, 이는 폐 섬유아세포에서의 두 사이토카인의 전-섬유화성 효과를 나타낸다. KO 마우스로부터 유래된 IL-11 신호전달이 결여된 세포는 WT 세포와 비교하여 보다 느리게 이동하였다. 그것들은 또한 TGFβ1의 존재하에서 더 빠르게 이동하지 않았다. 스크래치 검정을 통해 IL-11 신호전달이 결여된 폐 섬유아세포가 TGFβ1 또는 IL-11의 존재하에서, 그리고 기준선(baseline)에서 모두 세포 이동 속도를 감소시키는 것으로 밝혀졌다. 따라서, IL-11 신호전달의 억제는 폐에서 항-섬유화성이다.

[1331] **3.2 심장 섬유증**

[1332] 섬유화성 장애를 치료하기 위한 IL-11 억제의 효능을 생체 내에서 조사하였다. AngII로 처리하여 유도된 심장 섬유증에 대한 마우스 모델을 사용하여 IL-11RA -/- 마우스가 심장 섬유증으로부터 보호되는지 여부를 조사하였다.

[1333] 간략하게는, 펌프를 이식하고, 야생형(WT) IL-11RA(+/+) 및 녹아웃(KO) IL-11RA(-/-) 마우스를 AngII(2mg/kg/일)로 28일 동안 처리하였다. 실험 종결시, 콜라겐 함량을 비색 하이드록시프롤린-기반 검정 키트를 사용하여 마우스의 심방에서 평가하고, 마커 또는 섬유증 Col1A2, αSMA(ACTA2) 및 피브로넥틴(Fn1)의 RNA 발현의 수준을 qPCR로 분석하였다.

[1334] 결과를 도 12a 내지 도 12d에 나타내었다. IL-11RA-/- 마우스는 AngII의 전섬유화성 효과로부터 보호되는 것으로 밝혀졌다.

[1335] **3.3 신장 섬유증**

[1336] 야생형(WT) IL-11RA(+/+) 및 녹아웃(KO) IL-11RA(-/-) 마우스에 비히클(0.3M $NaHCO_3$) 중 엽산(180mg/kg)을 복강 내 주사함으로써 신장 섬유증에 대한 마우스 모델을 확립하였고; 대조군 마우스에게는 비히클만을 투여하였다.

[1337] 신장을 주사 후 28일째에 제거하고, 칭량하고 매손스 트리크롬 및 시리우스 염색을 위해 10% 중성의-완충된 포르말린 속에 고정하거나 콜라겐 검정, RNA 및 단백질 연구를 위해 급속-동결(snap-fronzen) 시켰다.

[1338] 급속-동결된 신장으로부터 트리졸 시약(Invitrogen) 및 퀴아겐 티슈라이저 방법(Qiagen TissueLyzer method)에 이은 RNeasy 컬럼(Qiagen) 정제를 사용하여 총 RNA를 추출하였다. iScriptTM cDNA 합성 키트를 사용하여 cDNA를 제조하였으며, 여기에서 각각의 반응에는 제조업자의 설명서에 따라 1μg의 총 RNA가 함유되어 있다. 정량적 RT-PCR 유전자 발현 분석을 40 사이클에 걸쳐 StepOnePlusTM(Applied Biosystem)을 사용하는 TaqMan(Applied

Biosystems) 또는 패스트(fast) SYBR 그린(Qiagen) 기술을 사용하여 3개의 샘플에서 수행하였다. 발현 데이터를 GAPDH mRNA 발현 수준에 대해 정규화하고, 2-△△Ct 방법을 사용하여 배수-변화를 계산하였다. 급속-동결시킨 신장을 6 M HCl 속에서 50 mg/ml의 농도로 가열(95℃, 20시간)함으로써 산 가수분해시켰다. 가수분해물의 총 콜라겐의 양을 Quickzyme 총 콜라겐 검정 키트(Quickzyme Biosciences)를 사용하여 제조업자의 설명서에 따라 하이드록시프롤린의 비색 검출을 기반으로 정량화하였다.

[1339] 분석의 결과를 도 37에 나타내었다. 엽산-유도성 신장 섬유증은 IL-11 매개성 신호전달에 의존적인 것으로 나타났다. 신장 조직의 콜라겐 함량의 유의한 증가가 IL-11RA+/+ 마우스에서 관찰되었고, 이는 신장 섬유증을 나타낸다. 콜라겐 함량에서의 유의한 증가는 IL-11RA -/- 마우스에서 관찰되지 않았다. IL-11 신호전달이 결여된 동물은 야생형 동물과 비교하여 독성 손상 후 신장에서 콜라겐 침착이 유의하게 적었다.

[1340] **3.4 폐 섬유증**

[1341] IL-11은 IL-11RA -/- 녹아웃 마우스를 사용하여 추가의 생체 내 모델에서 폐, 피부 및 안구 섬유증의 주요 매개인자로 확인되었다. 실험의 개략도가 도 13a 내지 도 13c에 도시되어 있다.

[1342] 폐 섬유증을 분석하기 위하여, IL-11RA -/- 마우스 및 IL-11RA +/+ 마우스를 0일째에 블레오마이신의 기관지내 투여로 처리하여 폐에서의 섬유화 반응(폐 섬유증)을 확립하였다. 폐의 섬유증을 21일까지 발달시키고, 그 시점에서 동물을 희생시켜 IL-11 신호전달의 존재 및 부재하에서 동물 간의 섬유증 마커에 있어서의 차이에 대해 분석하였다. IL-11RA -/- 마우스는 섬유증의 마커의 감소된 발현에 의해 입증되는 바와 같이, IL-11RA +/+ 마우스와 비교하여 폐 조직에서 감소된 섬유화성 반응을 가진다.

[1343] **3.5 피부 섬유증**

[1344] 피부의 섬유증을 분석하기 위하여, IL-11RA -/- 마우스 및 IL-11RA +/+ 마우스를 0일째에 블레오마이신의 피하 투여로 처리하여 피부의 섬유화성 반응을 확립하였다. 피부의 섬유증을 28일까지 발달시키고, 그 시점에서 동물을 희생시켜 IL-11 신호전달의 존재 및 부재하에서 동물 간의 섬유증 마커에 있어서의 차이에 대해 분석하였다. IL-11RA -/- 마우스는 섬유증의 마커의 감소된 발현에 의해 입증된 바와 같이, IL-11RA +/+ 마우스와 비교하여 피부 조직에서 감소된 섬유화성 반응을 가진다.

[1345] **3.6 눈 섬유증**

[1346] 눈에서 섬유증을 분석하기 위하여, IL-11RA -/- 마우스 및 IL-11RA +/+ 마우스를 0일째에 섬유주절제술(여과 수술)을 실시하여 눈에서 상처 치유 반응이 개시되게 하였다. 녹내장 여과 수술의 이 마우스 모델은 눈에서의 상처 치유 반응을 평가하는데 효율적인 모델인 것으로 밝혀졌으며(Khaw et al. 2001, Curr Opin Ophthalmol 12, 143-148; Seet et al. 2011, Mol. Med. 17, 557-567), 생체 내에서 섬유화성 조절 인자의 이로운 효과를 성공적으로 나타내었다(Mead et al. 2003, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 44, 3394-3401; Wong et al. 2003 Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 44, 1097-1103; Wong et al. 2005, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 46, 2018-2022).

[1347] 간략하게는, 결막을 절개하여 아래 공막을 노출시킨 후, 공막을 통해 30-게이지 바늘(30-gauge needle)을 사용하여 눈의 전안방(anterior chamber)으로 절개하였다. 생성된 누공은 안방수(aqueous humor)가 결막의 안과 밑으로 배출되도록 하였다. 그 후 절개된 결막을 고정시키고, 10-0(0.2 metric) 에틸론 블랙 모노필라멘트 나일론 공막 봉합사로 가장자리에서 봉합하였다. 후시탈믹 연고를 수술 마지막에 주입하였다. 0.1 ml의 케타민/자일라진 혼합물을 복강 내 주사하고, 또한 눈 당 1방울의 1% 자일로카인을 국소 적용하여 마취하에 수술을 수행하였다. 수술 후 감염 예방을 위해 후시탈믹 연고를 주입하였다. 수술은 70% 프로필 알코올로 멸균된 수술용 가위 및 겸자 및 멸균된 바늘을 사용하여 수행하였다.

[1348] 봉합된 결막 아래에 축적된 유체는 결막 수포(conjunctival bleb)인 것으로 관찰되었다. 분석을 위해 마우스를 수술 후 7일째에 안락사시켰다. 정성적(qualitative) 면역-조직학적 분석을 위해, 마우스로부터 눈을 적출한 후 절개하였다. 콜라겐 섬유의 성숙을 피크-시리우스 레드/편광 광 기술(Szendroi et al. 1984, Acta Morphol Hung 32, 47-55)을 사용하여 평가하였으며; 오렌지-적색은 성숙 콜라겐을 나타내었고, 황색/녹색은 새롭게 형성된 미성숙 콜라겐을 나타내었다.

[1349] 실험의 결과를 도 38a 및 도 38b에 나타내었다. IL-11RA -/- 마우스는 IL-11RA +/+ 마우스와 비교하여 눈 조직에서 감소된 섬유화성 반응을 가지는 것으로 밝혀졌다.

[1350] **3.7 기타 조직**

[1351] 섬유증에 대한 IL-11RA 녹아웃의 효과를 또한 간, 장과 같은 기타 조직에 대한 섬유증의 마우스 모델에서 분석하고, 또한 다기관(즉, 전신성) 섬유증과 관련된 모델에서 분석하였다. 섬유화성 반응을 측정하고, IL-11RA -/- 마우스 및 IL-11RA +/+ 마우스 사이에서 비교하였다. IL-11RA -/- 마우스는 섬유증의 마커의 감소된 발현에 의해 입증된 바와 같이, IL-11RA +/+ 마우스와 비교하여 감소된 섬유화성 반응을 가진다.

[1352] **실시예 4: 섬유증의 IL-11-매개성 유도의 기저에 있는 분자 메커니즘의 분석**

[1353] IL-11의 캐노니컬 작용 방식은 STAT3-매개성 전사(Zhu et al., 2015 PLoS ONE 10, e0126296)를 통한 RNA 발현의 조절을 통하고, 또한 ERK의 활성화를 통한 것으로 여겨진다.

[1354] STAT3 활성화는 IL-11을 이용한 자극 후 관찰된다. 그러나 IL-11이 TGFβ1에 반응하여 분비됨에도 불구하고, 섬유아세포가 TGFβ1과 함께 항온처리될 때, 캐노니컬 SMAD 경로 및 ERK 경로의 활성화만이 관찰되며, STAT3의 활성화는 관찰되지 않는다. ERK 활성화 만이 TGFβ1 및 IL-11 신호 전달 모두에 공통적이다.

[1355] TGFβ1과 IL-6 신호전달 사이의 크로스-토크(cross-talk)는 이미 기술되어 있으며, 여기에서 TGFβ1은 IL-6에 의한 STAT3의 활성화를 차단한다(Walia et al., 2003 FASEB J. 17, 2130-2132). IL-6과 IL-11 사이의 밀접한 관계를 고려할 때, 유사한 크로스 토크가 IL-11 매개성 신호전달에 대해 관찰될 수 있다.

[1356] 본 발명자들은 RNA-seq 분석에 의해 RNA 존재비(abundance)의 조절이 IL-11에 반응하여 섬유증 마커 단백질의 증가된 발현을 위한 기저 메커니즘인지 여부를 조사하였으며, 이는 IL-11 매개성 전섬유화성 프로세스에 대한 기저 신호전달 경로로서 STAT3을 제안할 것이다. 섬유아세포를 자극 없이, 또는 TGFβ1, IL-11 또는 TGFβ1 및 IL-11의 존재하에서 24시간 동안 항온처리하였다.

[1357] 결과를 도 14a에 나타내었다. TGFβ1은 콜라겐, ACTA2(αSMA) 및 다른 섬유증 마커의 발현을 RNA 수준에서 유도하였다. 그러나 IL-11은 이들 유전자의 발현을 조절하지는 않았지만, 다른 유전자 세트의 발현은 조절하였다.

[1358] 유전자 온톨로지(ontology) 분석은 섬유아세포에서의 전-섬유화성 효과가 IL-11-조절성 RNA 발현에 의해 유도됨을 시사한다. TGFβ1 및 IL-11 모두 RNA 수준에서 거의 완전히 다른 유전자 세트를 조절한다.

[1359] TGFβ1은 IL-11 분비를 증가시키는 반면, IL-11의 표적 유전자는 TGFβ1과 IL-11이 모두 존재할 때 조절되지 않는다. 이는 TGFβ1이 IL-11을 상향조절하며, TGFβ1 및 IL-6 경로의 상호작용에 대해 알려진 것과 유사하게 STAT3을 통한 RNA 발현의 캐노니컬 IL-11-유도성 조절을 동시에 차단한다는 것을 시사한다(Walia et al., 2003 FASEB J. 17, 2130-2132).

[1360] 본 발명자들은 또한 IL-11RA +/+ 마우스와 비교하여 IL-11RA -/- 마우스로부터 얻어진 섬유아세포에서의 RNA 발현에 있어서의 변화를 분석함으로써, TGFβ1에 의해 유도된 RNA 발현의 차이가 IL-11 신호전달에 의존적인지 여부를 분석하였다. TGFβ1에 의해 조절된 RNA 발현은 IL-11RA 녹아웃 세포가 TGFβ1으로 자극되고, αSMA, 콜라겐 등의 RNA 수준이 여전히 IL-11 신호전달의 부재하에서(IL-11RA -/- 섬유아세포에서) 상향조절될 경우 여전히 관찰된다. IL-11의 전-섬유화성 효과 및 IL-11 억제의 항-섬유화성 효과를 시험관 내에서 조사하였을 때, 섬유증 마커의 감소된 발현은 qPCR에 의해 결정된 바와 같은 전사 수준이 아니라 단백질 수준에서만 관찰되었다.

[1361] 비-캐노니컬 경로(예를 들어, ERK 신호 전달)의 활성화는 TGFβ1의 전-섬유화성 작용에 중요한 것으로 알려져 있다(Guo and Wang, 2008 Cell Res 19, 71-88). 비-캐노니컬 경로는 모든 공지된 전-섬유화성 사이토카인에 대한 신호전달에 중요하며, IL-11는 섬유증에 필수적인 전사후 조절인자일 수 있다.

[1362] **실시예 5: 인간 항-인간 IL-11 항체**

[1363] 완전 인간 항-인간 IL-11 항체를 파아지 디스플레이(phage display)를 통해 개발하였다.

[1364] 재조합 인간 IL-11(카탈로그 번호 Z03108-1) 및 재조합 쥣과 IL-11(카탈로그 번호 Z03052-1)을 GenScript(NJ, USA)로부터 얻었다. 재조합 인간 IL-11을 CHO 세포에서 Fc-태그된 버전 및 태그를 포함하지 않는(tag-free) 버전 모두로 발현시켰다. 태그를 포함하지 않는 쥣과 IL-11을 HEK293 세포에서 발현시켰다.

[1365] 재조합 인간 IL-11과 마우스 IL-11의 IL-11 생물 활성을 원발성 섬유아세포 세포 배양물을 사용하여 시험관 내 분석으로 확인하였다.

[1366] 재조합의, 바이오티닐화된 인간 IL-11과 쥣과 IL-11을 또한 표준 방법에 따라 재조합 인간 IL-11과 쥣과 IL-11 분자의 바이오티닐화에 의해 제조하였다.

[1367] 인간 IL-11 및 쥣과 IL-11 모두에 결합할 수 있는 항체(즉, 교차-반응성 항체)를 도 21에 요약한 바와 같은 16개의 상이한 패닝 전략을 기반으로, 바이오티닐화된 및 비-바이오티닐화된 재조합 인간 및 쥣과 IL-11을 사용하여 패닝함으로써 인간 미접촉(naive) 라이브러리를 사용하는 파아지 디스플레이로 확인하였다.

[1368] 파아지 디스플레이는 175개의 scFv 결합체(binder)를 '제1 히트(first hit)'로 확인하였다. 이들 175개의 scFv로부터의 CDR 서열의 서열 분석은 88개의 독특한 scFv를 확인하였다.

[1369] 가용성 scFv를 대장균(E. coli)에서 재조합 발현에 의해 생산하고, ELISA에 의해 인간 IL-11 및 쥣과 IL-11에 결합하는 이들의 능력에 대해 분석하였다. 간략하게는, 각각의 항원을 ELISA 플레이트의 웰에 코팅하고, 각각의 scFv를 함유하는 세포 배양 상청액을 1:2 희석으로 첨가하고, 결합을 검출하였다.

[1370] 인간 IL-11 및 쥣과 IL-11에 대한 결합의 ELISA 분석 결과를 도 22에 나타내었다. 분석은 다음과 같이 나타났다:

[1371] · 인간 IL-11에만 결합할 수 있는 8개의 scFV;

[1372] · 쥣과 IL-11에만 결합할 수 있는 6개의 scFv;

[1373] · 높은 신호 대 잡음비(signial to noise ratio)로 인간/쥣과 IL-11에 약한 결합만을 나타내는 32개의 scFv; 및

[1374] · 인간 IL-11 및 쥣과 IL-11 모두에 대해 교차-반응성을 갖는 40개의 scFv.

[1375] 이 86개의 scFV로부터의 56개의 후보물질을 추가의 기능적 특성분석을 위해 선택하였다. 추가 분석을 위해, scFV를 대장균에서 scFV-Fc 방식으로 클로닝하였다.

[1376] 항체 클론의 명칭을 도 23에 나타내었다.

[1377] 항체에 대한 아미노산 서열 정보를 도 15 내지 도 20에 나타내었다.

[1378] 항체의 VH 및 VL 서열을 scFv-Fc(인간 IgG1) 항체의 생성을 위해 발현 벡터로 클로닝하였다. 벡터를 무혈청 배지에서 배양된 포유동물 세포에서 일시적으로 발현시키고, 단백질 A 정제에 의해 분리하였다.

[1379] **실시예 6: 인간 항-인간 IL-11 항체의 기능적 특성화**

[1380] 실시예 5에 기술된 항체를 (i) 인간 IL-11-매개성 신호전달을 억제하고, (ii) 마우스 IL-11-매개성 신호전달을 억제하며, (iii) IL-11RA와 복합체를 이루는 IL-11에 의한 IL-11 트랜스 신호전달을 억제하는 이들의 능력에 대해 시험관 내 검정으로 분석하였다. 인간 IL-11에 대한 항체의 친화도를 또한 ELISA로 분석하였다.

[1381] **6.1 인간 IL-11 매개성 신호전달을 억제하는 능력**

[1382] 인간 IL-11-매개성 신호전달을 중화하는 능력을 조사하기 위하여, 심장 심방 인간 섬유아세포를 TGFβ1(5 ng/ml)의 존재하에서 96-웰 플레이트의 웰에서 24시간 동안, 항-IL-11 항체의 존재 또는 부재하에서 배양하였다. TGFβ1은 IL-11의 발현을 촉진시키고, 이는 결국 휴지상태의 섬유아세포의 활성화된, αSMA-양성 섬유아세포로 전환시킨다. 중화 IL-11이 활성화된, αSMA-양성 섬유아세포로의 TGFβ1-유도성 전환을 방지하는 것은 이전에 밝혀진 바 있다.

[1383] αSMA의 발현을 자동화된 고-처리량 방식으로(automated high-throughput fashion) 오페레타 하이-컨텐트 이미징 시스템을 사용하여 분석하였다.

[1384] 비-자극 배양에서, 24시간의 배양 기간이 끝나고 ~29.7%(= 1)의 섬유아세포가 αSMA-양성의, 활성화된 섬유아세포였던 반면, ~52%(= 1.81)의 섬유아세포는 항-IL-11 항체의 부재하에서 TGFβ1으로 자극시킨 배양물에서 αSMA-양성이었다.

[1385] 항-IL-11 항체(2 μg/ml)를 TGFβ1으로 자극시킨 섬유아세포 배양물에 첨가하고, 24시간의 배양 기간이 끝나고 αSMA-양성 섬유아세포의 백분율을 결정하였다. 백분율을 TGFβ1로 자극되지 않은 섬유아세포의 배양물에서 관찰된 αSMA-양성 섬유아세포의 백분율을 기준으로 정규화하였다.

[1386] 실험 결과를 도 24a, 24b 및 27에 나타내었다. 28개의 항체가 인간 IL-11에 의해 매개되는 신호전달을 중화할 수 있는 것으로 입증되었다.

[1387] 시판되는 모노클로날 마우스 항-IL-11 항체(모노클로날 마우스 IgG2A; 클론 #22626; 카탈로그 번호 MAB218; R&D

Systems, MN, USA)를 또한 실험에서 인간 IL-11에 의한 신호전달을 억제하는 능력에 대해 분석하였다. 이러한 항체는 활성화된 섬유아세포의 백분율을 28.3%(=0.99)까지 감소시킬 수 있는 것으로 밝혀졌다.

[1388] 몇몇 클론은 인간 IL-11에 의한 신호전달을 하기 상업적으로 이용 가능한 마우스 항-IL-11 항체(산업 표준)보다 크게 중화시켰다.: YU45-C11/A10(#6), YU45-G1(#11), YU45-E3(#16), YU45-F8(#18), YU45-F9(#21), YU45-H10(#22), YU45-F2(#24), YU45-H3(#25), YU45-G7(#33), YU45-B6(#36), YU45-C1(#42), YU46-B6(#47), YU46-E3(#50), YU46-G8(#54) 및 YU46-D3(#56).

[1389] **6.2 마우스 IL-11 매개성 신호전달을 억제하는 능력**

[1390] 마우스 IL-11-매개성 신호전달을 억제하는 인간 항체의 능력을 또한 상기 섹션 6.1에 기술된 것과 동일한 과정에 따르지만, 인간 심방 섬유아세포 대신 마우스 심방 섬유아세포를 사용하여 조사하였다.

[1391] 배양 24시간 후, 배양물에서 자극되지 않은 세포 중 약 31.8%(=1)가 활성화된 섬유아세포이었다. TGFβ1을 이용한 자극은 자극하지 않은 배양물과 비교하여 활성화된 섬유아세포(68.8% = 2.16)의 백분율을 2배 이상 증가시켰다.

[1392] 실험의 결과를 도 25 및 도 27에 나타내었다. 항체는 마우스 IL-11에 의해 매개되는 신호전달을 중화할 수 있는 것으로 입증되었다. 모노클로날 마우스 IgG2A 클론 #22626, 카탈로그 번호 MAB218 항-IL-11 항체를 또한 마우스 IL-11에 의한 신호전달을 억제하는 능력에 대해 시험하였다. 이러한 항체는 활성화된 섬유아세포의 백분율을 39.4%(=1.24)까지 감소시킬 수 있는 것으로 밝혀졌다.

[1393] 몇몇 클론은 마우스 심방 섬유아세포에서 IL-11에 의한 신호전달을 하기 상업적으로 이용 가능한 마우스 항-IL-11 항체(산업 표준)보다 크게 중화시켰다: YU33-B4/YU45-G2/A3(#3), YU45-H11/D12(#9), YU45-G1(#11), YU45-D2/H2/C7/F3/C9/E1/E9/C10/G3/H9/C5/A2/A5(#14), YU45-B3(#15), YU45-F8(#18), YU45-H10(#22), YU46-A10(#23), YU45-A8/C6(#27), YU45-D9/D3(#31), YU45-B6(#36), YU45-C1(#42), YU46-A8(#45), YU46-C1(#48), YU46-H8(#52), YU46-G8(#54) 및 YU46-D3(#56).

[1394] 마우스 IL-11-매개성 신호전달을 억제하는 인간 항체의 능력을 또한 마우스 피부 섬유아세포를 사용하여 시험하였다.

[1395] 실험의 결과를 도 27에 나타내었다. 항체는 마우스 IL-11에 의해 매개되는 신호전달을 중화할 수 있는 것으로 입증되었다.

[1396] 몇몇 클론은 마우스 피부 섬유아세포에서 IL-11에 의한 신호전달을 하기 상업적으로 이용 가능한 마우스 항-IL-11 항체(산업 표준)보다 크게 중화시켰다: YU45-B6(#36), YU45-C1(#42), 및 YU46-H8(#52).

[1397] **6.3 IL-11RA와 복합체를 이루는 IL-11에 의한, IL-11 트랜스 신호전달을 억제하는 능력**

[1398] 트랜스 신호전달은 IL-6 신호전달의 주요 양상으로 인식되며, 여기에서 IL-6과 가용성 IL-6Rα의 복합체는 gp130을 발현하지만, IL-6 수용체가 결여된 세포를 활성화시킬 수 있다(Hunter and Jones, 2015 Nature Immunology 16, 448-457).

[1399] 최근에 IL-11과 가용성 IL-11RA의 복합체에 의한 트랜스 신호전달 또한 IL-11 생물학에 중요하다는 것이 제안되었다(Lokau et al., Cell Reports (2016) 14, 1761-1773). IL-11과 IL-11Rα의 재조합 융합 단백질을 사용하여 (Pflanz et al., Febs Lett (1999) 450: 117-122에 기술된 바와 같음), 항-IL-11 항체를 IL-11:IL-11Rα 복합체에 의해 매개되는 트랜스 신호전달을 억제하는 능력에 대해 스크리닝하였다.

[1400] 중요하게는, IL-11:IL-11Rα 복합체에 의한 전형적인 IL-11 매개성 신호전달 및 IL-11 트랜스 신호전달 모두를 억제할 수 있는 항체는 IL-11/IL-11R 신호전달의 모든 공지된 유형(mode)을 억제할 수 있다.

[1401] IL-11:IL-11Rα 융합 단백질(이후 하이퍼 IL-11로 언급함)은 IL-11에 연결된 IL-11 수용체 알파(IL-11Rα)의 세포외 도메인으로 구성된다.

[1402] 하이퍼 IL-11은 재조합 IL-11 단백질보다 인간 섬유아세포의 보다 강력한 활성인자(activator)임이 밝혀졌다. 간략하게는, 2개의 별도의 실험에서, 인간 섬유아세포를 자극 없이(기준치), 상이한 양의 하이퍼 IL-11(0.008 ng/ml, 0.04 ng/ml, 0.2 ng/ml, 1 ng/ml 및 5 ng/ml) 또는 상업적 공급원으로부터 얻은 5 ng/ml의 재조합 인간 IL-11의 존재하에서 배양하고, 섬유아세포 활성화를 본원에 기술된 바와 같이 αSMA-양성 세포의 백분율을 결정함으로써 분석하였다. 결과를 (도 42a 및 42b)에 나타내었다. 하이퍼-IL-11은 섬유아세포를 용량-의존적 방식으

로 활성화시켰으며, IL-11보다 더 강력한 활성인자였다.

[1403] IL-11:IL-11Rα 융합 단백질을 다음과 같이 제조하였다:

[1404] · IL-11:IL-11Rα 융합 단백질을 암호화하는 DNA(즉, 서열번호 265)를 pTT5 벡터에 클로닝하고, 혈청을 포함하지 않은 FreeStyle™ 293 발현 배지(Thermo Fisher Scientific)에서 배양 중인 293-6E 세포로 형질감염시켰다.

[1405] · 세포를 궤도 혼합기(orbital shaker)(VWR Scientific) 상에서 37℃에서 5% CO_2로 에를렌마이어 플라스크(Erlenmeyer Flask)(Corning Inc.)에 유지시켰다.

[1406] · 6일째에 수집한 세포 배양 상청액을 정제를 위해 사용하였다.

[1407] · 세포 배양 상청액을 친화도 정제 컬럼 상에 로딩하였다.

[1408] · 적절한 완충액으로 세척 및 용출한 후, 용출된 분획을 모으고 완충액을 최종 제형 완충액으로 교환하였다.

[1409] · 정제된 IL-11:IL-11Rα 융합 단백질을 SDS-PAGE, 웨스턴 블롯으로 분석하여 분자량 및 순도를 확인하였다.

[1410] IL-11:IL-11Rα 융합 단백질을 암호화하는 DNA(서열번호 265):

[1411] GAATTCCCGCCGCCACCATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGTGGCCACAGCCACCGGCGTGCACTCTCCACAGGCTTGGGGACCTCCAGGCGTGC
AGTATGGCCAGCCTGGCAGATCCGTGAAGCTGTGCTGTCCTGGCGTGACAGCTGGCGACCCTGTGTCCTGGTTCAGAGATGGCGAGCCCAAGCTGCTGCAGG
GCCCAGATTCTGGACTGGGCCACGAACTGGTGCTGGCCCAGGCCGATTCTACCGACGAGGGCACCTACATCTGCCAGACCCTGGATGGCGCCCTGGGCGGAA
CAGTGACACTGCAGCTGGGCTACCCTCCCGCCAGACCTGTGGTGTCTTGTCAGGCCGCCGACTACGAGAACTTCAGCTGCACATGGTCCCCCAGCCAGATCA
GCGGCCTGCCCACCAGATACCTGACCAGCTACCGGAAGAAAACCGTGCTGGGCGCCGACAGCCAGAGAAGAAGCCCTTCTACAGGCCCCTGGCCCTGCCCTC
AGGATCCTCTGGGAGCTGCCAGATGTGTGGTGCACGGCGCCGAGTTCTGGTCCCAGTACCGGATCAACGTGACCGAAGTGAACCCCCTGGGCGCCTCCACAA
GACTGCTGGATGTGTCCCTGCAGAGCATCCTGCGGCCCGATCCTCCACAGGGCCTGAGAGTGGAAAGCGTGCCCGGCTACCCCAGAAGGCTGAGAGCCAGCT
GGACATACCCCGCCTCTTGGCCTTGCCAGCCCCACTTCCTGCTGAAGTTTCGGCTGCAGTACCGGCCAGCCCAGCACCCTGCTTGGAGCACAGTGGAACCTG
CCGGCCTGGAAGAAGTGATCACAGACGCCGTGGCCGGACTGCCTCATGCTGTGCGGGTGTCCGCCAGAGACTTTCTGGATGCCGGCACCTGGTCTACCTGGT
CCCCAGAAGCCTGGGGCACACCTTCTACTGGCGGACCTGCTGGACAGTCTGGCGGAGGCGGAGGAAGTGGCGGAGGATCAGGGGGAGGATCTGTGCCTGGAC
CTCCTCCAGGACCCCCTAGAGTGTCCCCAGATCCTAGGGCCGAGCTGGACTCTACCGTGCTGCTGACCAGATCCCTGCTGGCCGACACAAGGCAGCTGGCTG
CCCAGCTGAGAGACAAGTTCCCCGCCGACGGCGACCACAACCTGGATAGCCTGCCTACCCTGGCCATGTCTGCTGGCGCACTGGGGGCTCTGCAGCTGCCTG
GGGTGCTGACTAGACTGAGAGCCGACCTGCTGAGCTACCTGCGGCATGTGCAGTGGCTGAGAAGGGCTGGCGGCAGCAGCCTGAAAACCCTGGAACCTGAGC
TGGGCACACTGCAGGCCAGACTGGACAGACTGCTGCGCAGACTGCAGCTGCTGATGAGCAGACTGGCTCTGCCCCAGCCTCCTCCTGACCCTCCTGCTCCTC
CACTGGCTCCTCCAAGCTCTGCTTGGGGCGGAATTAGAGCCGCCCACGCCATTCTGGGAGGCCTGCACCTGACACTGGATTGGGCAGTGCGGGGCCTGCTGC
TGCTGAAAACCAGACTGCACCACCACCATCACCACTGATAAGCTT

[1412] IL-11:IL-11Rα 융합 단백질의 아미노산 서열(서열번호 266):

[1413] MGWSCIILFLVATATGVHSPQAWGPPGVQYGQPGRSVKLCCPGVTAGDPVSWFRDGEPKLLQGPDSGLGHELVLAQADSTDEGTYICQTLDGALGGTVTLQL
GYPPARPVVSCQAADYENFSCTWSPSQISGLPTRYLTSYRKKTVLGADSQRRSPSTGPWPCPQDPLGAARCVVHGAEFWSQYRINVTEVNPLGASTRLLDVS
LQSILRPDPPQGLRVESVPGYPRRLRASWTYPASWPCQPHFLLKFRLQYRPAQHPAWSTVEPAGLEEVITDAVAGLPHAVRVSARDFLDAGTWSTWSPEAWG
TPSTGGPAGQSGGGGSGGGSGGGSVPGPPPGPPRVSPDPRAELDSTVLLTRSLLADTRQLAAQLRDKFPADGDHNLDSLPTLAMSAGALGALQLPGVLTRL
RADLLSYLRHVQWLRRAGGSSLKTLEPELGTLQARLDRLLRRLQLLMSRLALPQPPPDPPAPPLAPPSSAWGGIRAAHAILGGLHLTLDWAVRGLLLLKTRL
HHHHHH

[1414] 시험관 내에서 배양되고 하이퍼 IL-11로 자극시킨 섬유아세포는 ELISA에 의해 결정된 바와 같이, IL-11 단백질 발현을 상향조절하는 것으로 밝혀졌다(도 43). 흥미롭게도, IL-11 RNA 수준의 증가는 하이퍼 IL-11을 이용한 자극에 대한 반응에서 검출되지 않았다. RNA 및 단백질 수준 모두에서 IL-11 발현을 증가시키는 TGFβ1과는 달리, 하이퍼 IL-11은 단백질 수준에서 전사 후에서만 IL-11 발현을 상향조절하는 것으로 보인다.

[1415] 하이퍼 IL-11에 의해 매개되는 신호전달을 억제하는 인간 항체의 능력을 조사하였다.

[1416] 3명의 개인으로부터 유래된 인간 심방 섬유아세포를 24시간 동안 하이퍼 IL-11(0.2 ng/ml)과 함께 중화 항-IL-11 항체 또는 동형 대조군 항체의 존재하에서 항온처리하였다. 항온처리 후, 세포를 αSMA에 대하여 염색하여 근섬유아세포의 분획을 결정하였다.

[1417] 배양 24시간 후, 배양물에서 자극되지 않은 세포의 약 26.5% (=1)가 활성화된 섬유아세포였다. 하이퍼 IL-11을 이용한 자극은 비자극 배양물과 비교하여 활성화된 섬유아세포(56.4% = 2.13)의 백분율을 2배 이상 증가시켰다.

[1418] 실험 결과를 도 26 및 27에 나타내었다. 항체는 하이퍼 IL-11에 의해 매개되는 신호전달(즉, IL-11 트랜스 신호전달)을 중화할 수 있음이 입증되었다.

[1419] 모노클로날 마우스 IgG2A 클론 #22626, 카탈로그 번호 MAB218 항-IL-11 항체를 또한 하이퍼 IL-11에 의한 신호전달을 억제하는 능력에 대해 분석하였다. 이 항체는 활성화된 섬유아세포의 백분율을 33.8%(=1.28)로 감소시킬 수 있는 것으로 나타났다.

[1420] 클론 YU33-B4/YU45-G2/A3(#3)은 하이퍼 IL-11에 의한 IL-11 트랜스 신호전달을 상업적으로 이용 가능한 마우스 항-IL-11 항체(산업 표준)보다 크게 중화시켰다.

[1421] 본원의 상기 기술된 실험 절차의 결과는 IL-11/IL-11-R 신호전달을 억제할 수 있는 항체의 전-임상 및 임상 개발에 관련된 기능적 특성을 갖는 항체 클론을 확인하였다.

[1422] 클론 YU33-B4/YU45-G2/A3(#3), YU45-E3(#16), YU45-F2(#24), YU45-F5(#39), YU46-A8(#45) 및 YU46-G8(#54)은 인간 및 마우스 IL-11 모두에 의한 신호전달을 억제하는 우수한 능력과 IL-11 트랜스 신호전달의 우수한 억제를 나타내는, 특히 유망한 후보물질로서 확인되었다.

[1423] **6.4 인간 IL-11에 대한 항체 친화도의 분석**

[1424] 인간 항-인간 IL-11 항체를 ELISA 검정에 의해 인간 IL-11에 대한 이들의 결합 친화도에 대해 분석하였다.

[1425] 재조합 인간 IL-11을 Genscript로부터 입수하고, 서양고추냉이 퍼옥시다제(HRP)-컨쥬게이션된 항-인간 IgG(Fc-특이적) 항체를 Sigma로부터 입수하였다. 코닝 96-웰 ELISA 플레이트를 Sigma로부터 입수하였다. 피어스 3,3',5,5'-테트라메틸벤지딘(TMB) ELISA 기질 키트를 Life Technologies로부터 입수하였다(0.4 g/mL TMB 용액, 시트르산 완충액 중 0.02% 과산화수소). 소 혈청 알부민 및 황산을 Sigma로부터 구입하였다. 세척 완충액은 인산 완충 생리식염수(PBS-T) 중 0.05% 트윈-20을 포함하였다. ScFv-Fc 항체를 실시예 5에 기술된 바와 같이 생성하였다. 정제된 마우스 및 인간 IgG 대조군을 Life Technologies로부터 구입하였다. Tecan Infinite 200 PRO NanoQuant를 사용하여 흡광도를 측정하였다.

[1426] 크리스-교차 연속 희석 분석(Criss-cross serial dilution analysis)을 문헌[Hornbeck et al., (2015) Curr Protoc Immunol 110, 2.1.1-23]에 기술된 바와 같이 수행하여 코팅 항원, 1차 및 2차 항체의 최적 농도를 결정하였다.

[1427] 앞서 기술된 바와 같이(Unverdorben et al., (2016) MAbs 8, 120-128.), 50%의 유효 농도(EC_{50})에서 1차 ScFv-Fc 항체의 결합 친화도를 평가하기 위하여 간접 ELISA를 수행하였다. ELISA 플레이트를 1 μg/mL의 재조합 인간 IL-11로 밤새 4℃에서 코팅하고, 남아있는 결합 부위를 PBS 중 2% BSA로 차단시켰다. ScFv-Fc 항체를 PBS 중 1% BSA로 희석하고, 적정하여 800, 200, 50, 12.5, 3.125, 0.78, 0.195, 및 0.049 ng/mL의 작업 농도를 얻고, 2시간 동안 실온에서 두 번 반복하여(in duplicate) 항온처리하였다. 15.625 ng/mL의 HRP-컨쥬게이션된 항-인간 IgG(Fc-특이적) 항체를 사용하여 항원-항체 결합의 검출을 수행하였다. 검출 항체와 함께 2시간 항온처리 후, 100 μl의 TMB 기질을 15분 동안 첨가하고, 발색 반응(chromogenic reaction)을 100 μl의 2 M H_2SO_4로 중지시켰다. 흡광도 판독은 570 nm에서 기준 파장 보정(reference wavelength correction)을 이용하여 450 nm에서 측정하였다. 데이터를 GraphPad Prism 소프트웨어를 이용하여 항체 농도를 로그 변환(log transformation)한 다음 비대칭(5개-매개변수) 로지스틱 용량-반응 곡선을 이용한 비-선형 회귀 분석으로 피팅하여 개별 EC50 값을 결정하였다.

[1428] HRP-컨쥬게이션된 항-마우스 IgG(H&L)를 HRP-컨쥬게이션된 항-인간 IgG 대신 사용하는 것을 제외하고는, 상술한 바와 같은 동일한 물질 및 절차를 수행하여 쥐 모노클로날 항-IL-11 항체의 친화도를 결정하였다.

[1429] 상술한 바와 같은 동일한 물질 및 절차를 수행하여 Genscript로부터 구입한 재조합 쥐 IL-11에 대한 인간 모노클로날 항-IL-11 항체 및 쥐 모노클로날 항-IL-11 항체에 대한 결합 친화도를 측정하였다.

[1430] ELISA 검정의 결과를 도 28a 내지 28f에 나타내고, 도 29에 나타낸 항체에 대한 EC_{50} 값을 결정하는데 사용하였다.

[1431] **6.5 다양한 조직에서 인간 IL-11 매개성 신호전달을 억제하는 능력**

[1432] 심장 심방 인간 섬유아세포 대신 간, 폐, 신장, 눈, 피부, 췌장, 비장, 장, 뇌, 및 골수로부터 유래한 인간 섬유아세포를 실험에 사용한 것을 제외하고는, 본질적으로 섹션 6.1 및 6.3에 기술된 바와 같이 다양한 상이한 조

직으로부터 얻어진 섬유아세포에서 IL-11-매개성 신호전달 및 트랜스 신호전달을 중화하는 항체의 능력을 조사하였다.

[1433] 항-IL-11 항체는 항체의 부재하에서의 배양과 비교하여, 항-IL-11 항체의 존재하에서 24시간 배양 기간이 끝날 때 αSMA-양성 섬유아세포의 비율이 상대적으로 감소하는 것을 관찰함으로써 결정된 바와 같이, 다양한 상이한 조직으로부터 유래된 섬유아세포에서의 신호전달을 중화할 수 있는 것으로 입증되었다.

[1434] **실시예 7: 인간 항-인간 IL-11 항체의 경쇄 셔플링**

[1435] 인간 IL-11 항체를 경쇄 셔플링에 의해 친화도-성숙시켜 IL-11에 대해 향상된 친화도를 갖는 항체를 수득한다.

[1436] 항체 친화도를 향상시키기 위한 사슬 셔플링(chain shuffling)은 항체 기술 분야에서 잘 알려진 기술이며, 본원에 참조로 포함되는 문헌[Marks, Antibody Affinity Maturation by Chain Shuffling, Antibody Engineering Methods and Protocols, Humana Press (2004) Vol. 248, pp327-343]에 상세히 기술되어 있다. 특히, 경쇄 셔플링은 이의 섹션 3.1 및 3.2에 상세히 기술되어 있다.

[1437] 인간 항-인간 IL-11 항체의 중쇄 가변 영역을 경쇄 가변 영역 파트너의 레퍼토리와 조합하여 IL-11에 대해 높은 친화도를 갖는 새로운 VL/VH 조합을 확인한다.

[1438] 경쇄 셔플링의 도식적인 묘사를 도 30에 나타내었다. 간략하게는, 항체에 대한 VH 도메인을 암호화하는 핵산을 VL 사슬의 레퍼토리를 포함하는 파아지 디스플레이 벡터 내로 클로닝하고, 새로운 VH/VL 조합을 포함하는 scFv를 ELISA에 의해 인간 IL-11에 대한 결합에 대해 분석하였다.

[1439] 그 후, IL-11에 대해 가장 강력한 결합 친화도를 나타내는 VH/VL 조합을 갖는 scFv를 이후 쥣과 IL-11에 대한 교차-반응성에 대해 분석하였다.

[1440] 그 후, scFv의 VH/VL 서열을 scFv-Fc(인간 IgG1) 항체의 생성을 위한 발현 벡터 내로 클로닝하고, 벡터를 혈청을 포함하지 않는 배지에서 배양된 포유동물 세포에서 일시적으로 발현시키고, 단백질 A 정제로 분리하였다.

[1441] **실시예 8: 마우스 모노클로날 항-인간 IL-11 항체**

[1442] 인간 IL-11 단백질에 대해 유도되는 마우스 모노클로날 항체를 또한 다음과 같이 생성하였다.

[1443] 인간 IL-11에 대한 아미노산을 암호화하는 cDNA를 발현 플라스미드(Aldevron GmbH, 독일 프라이부르크 소재) 내로 클로닝하였다.

[1444] 마우스를 입자-충격(particle-bombardment)을 위한 소형(hand-held) 장치("유전자 총(gene gun)")를 사용하여 DNA가 코팅된 금-입자의 피내 적용(intradermal application)에 의해 면역화시켰다. 혈청 샘플을 일련의 면역화 후 마우스로부터 수집하고, 인간 IL-11 발현 플라스미드로 일시적으로 형질감염시킨 HEK 세포에 대해 유동 세포분석(flow cytometry)으로 시험하였다(일시적으로 형질감염된 HEK 세포에 의한 인간 IL-11의 세포 표면 발현은 IL-11 단백질의 N-말단에 첨가된 태그를 인식하는 항-태그 항체를 사용하여 확인하였다).

[1445] 항체를 생성하는 세포를 마우스로부터 분리하고, 표준 절차에 따라서 마우스 골수종 세포(Ag8)와 융합시켰다.

[1446] IL-11에 특이적인 항체를 생성하는 하이브리도마는 유동 세포분석법에 의해 IL-11을 발현하는 HEK 세포에 결합하는 능력을 스크리닝함으로써 확인하였다.

[1447] 양성 하이브리도마 세포의 세포 펠렛(pellet)을 RNA 보호제(RNAlater, ThermoFisher Scientific의 제품 #AM7020)를 사용하여 제조하고, 항체의 가변 도메인의 서열분석을 위해 추가로 처리하였다.

[1448] 총 16개의 마우스 모노클로날 항-인간 IL-11 항체를 제조하였다(도 31).

[1449] **실시예 9: 마우스 모노클로날 항-인간 IL-11 항체의 기능적 특성화**

[1450] **9.1 인간 IL-11 매개성 신호전달을 억제하는 능력**

[1451] 인간 IL-11에 의해 매개되는 신호전달을 억제하는 쥣과 모노클로날 항-인간 IL-11 항체의 능력을 상기 실시예 6.1에 기술된 바와 동일한 검정을 사용하여 조사하였다.

[1452] 실험의 결과를 도 32 및 35에 나타내었다. 항체는 인간 IL-11에 의해 매개되는 신호전달을 중화할 수 있는 것으로 입증되었다.

[1453] 시판되는 모노클로날 마우스 항-IL-11 항체(모노클로날 마우스 IgG2A; 클론 #22626; 카탈로그 번호 MAB218; R&D

Systems, 미국 미네소타주 소재)를 또한 실험에서 인간 IL-11에 의한 신호전달을 억제하는 능력에 대해 분석하였다. 이 항체는 활성화된 섬유아세포의 백분율을 0.89배로 감소시킬 수 있는 것으로 밝혀졌다.

[1454] 클론 A7(BSN-3C11)은 인간 IL-11에 의한 신호전달을 상업적으로 이용가능한 마우스 항-IL-11 항체(산업 표준)보다 크게 중화시키는 것으로 밝혀졌다.

[1455] **9.2 마우스 IL-11 매개성 신호전달을 억제하는 능력**

[1456] 쥣과 IL-11에 의해 매개되는 신호전달을 억제하는 쥣과 모노클로날 항-인간 IL-11 항체의 능력을 상기 실시예 6.2에 기술된 바와 동일한 검정을 사용하였으나, 마우스 진피 섬유아세포 대신 마우스 심방 섬유아세포를 사용하여 조사하였다.

[1457] 실험 결과를 도 33 및 35에 나타내었다. 항체는 쥣과 IL-11에 의해 매개되는 신호전달을 중화할 수 있는 것으로 입증되었다.

[1458] 시판되는 모노클로날 마우스 항-IL-11 항체(모노클로날 마우스 IgG2A; 클론 #22626; 카탈로그 번호 MAB218; R&D Systems, 미국 미네소타주)를 또한 실험에서 인간 IL-11에 의한 신호전달을 억제하는 능력에 대해 분석하였다. 이 항체는 활성화된 섬유아세포의 백분율을 43.0%(=1.44)로 감소시킬 수 있는 것으로 밝혀졌다.

[1459] 몇몇 클론은 쥣과 IL-11에 의한 신호전달을 하기 상업적으로 이용 가능한 마우스 항-IL-11 항체(산업 표준)보다 크게 중화시켰다: A3(BSN-2E1), A5(BSN-2G6) 및 A6(BSN-3C6).

[1460] **9.3 IL-11RA와 복합체를 이루는 IL-11에 의한, IL-11 트랜스 신호전달을 억제하는 마우스 항-IL-11 항체의 능력**

[1461] 하이퍼 IL-11에 의해 매개되는 신호전달을 억제하는 마우스 항-IL-11 항체의 능력을 조사하였다.

[1462] 인간 심방 섬유아세포를 하이퍼 IL-11(0.2 ng/ml)과 함께 항-IL-11 항체(2 μg/ml) 또는 동형 대조군 항체의 존재하에서 항온처리하였다. 항온처리 후, 세포 배양 상청액을 MMP2에 대해 분석하였다. 하이퍼 IL-11을 이용한 자극은 비자극 배양과 비교하여 MMP2의 분비를 증가시켰다.

[1463] 실험 결과를 도 34 및 35에 나타내었다. 마우스 항-IL-11 항체는 하이퍼 IL-11에 의해 매개되는 신호전달(즉, IL-11 트랜스 신호전달)을 중화시킬 수 있으며, 몇몇은 트랜스 신호전달을 하기 시판되는 모노클로날 마우스 항-IL-11 항체(모노클로날 마우스 IgG2A; 클론 #22626; 카탈로그 번호 MAB218; R&D Systems, 미국 미네소타주 소재)보다 크게 억제할 수 있음이 밝혀졌다: BSN-2G6 (A5), BSN-3C6 (A6), BSN-5B8 (A9) 및 BSN-7D4 (A12).

[1464] 클론 BSN-3C6(A6)은 추가 개발을 위해 특히 촉망되는 후보물질로서 확인되었으며(도 35에 강조되어 있음), 인간 IL-11과 마우스 IL-11 매개성 신호전달 모두를 억제하는 우수한 능력과 IL-11 트랜스 신호전달의 우수한 억제를 나타낸다.

[1465] **9.4 IL-11에 결합하는 마우스 항-IL-11 항체의 능력에 대한 스크리닝**

[1466] 항-인간 IL-11 항체를 생성하는 마우스 하이브리도마를 서브-클로닝(sub-cloning)하고, 서브클로닝된 하이브리도마로부터의 세포 배양 상청액을 (i) 인간 IL-11에 결합하는 능력 및 (ii) IL-11 이외의 항원에 대한 교차 반응성에 대해 "혼합-및-측정(mix-and-measure)" iQue 검정으로 분석하였다.

[1467] 간략하게는, 표지된 대조군 세포(세포 표면에서 IL-11을 발현하지 않음) 및 이들의 표면에 인간 IL-11을 발현하는(FLAG-태그된 인간 IL-11을 암호화하는 플라스미드를 사용한 일시적인 형질감염 후) 비표지된 표적 세포를 세포 배양 상청액(마우스-항-IL-11 항체 함유) 및 2차 검출 항체(형광-표지된 항-마우스 IgG 항체)와 함께 혼합하였다.

[1468] 그 후, 세포를 HTFC 스크리닝 시스템(iQue)을 사용하여 2개의 표지(즉, 세포 표지 및 2차 항체 상의 표지)에 대해 분석하였다. 표지되지 않은, IL-11을 발현하는 세포 상에서의 2차 항체의 검출은 IL-11에 결합하는 마우스-항-IL-11 항체의 능력을 나타내었다. 표지된, 대조군 세포 상에서의 2차 항체의 검출은 IL-11 이외의 표적에 대한 마우스-항-IL-11 항체의 교차-반응성을 나타내었다.

[1469] 양성 대조군 조건으로서, 표지된 및 표지되지 않은 세포를 1차 항체로서 마우스 항-FLAG 태그 항체와 함께 항온처리하였다.

[1470] 결과를 도 36a 및 36b에 나타내었다. 대부분의 서브클로닝된 하이브리도마는 인간 IL-11에 결합할 수 있었으며, 이 표적을 높은 특이성로 인식하는 항체를 발현하였다.

[1471] 클론 BSN-2G6, BSN-5B8 및 BSN-7F9는 IL-11을 발현하지 않는 세포에 대해 일부 결합을 나타내었으므로, IL-11 이외의 표적(들)에 대해 교차-반응성을 가질 수 있다. 서브클로닝된 BSN-3C11에 의해 생성된 항체는 인간 IL-11에 결합하지 않는 것으로 밝혀졌다.

[1472] 16개의 항체 중 13개는 태그에 대한 양성 대조군 항-태그 항체에 대한 신호보다 IL-11에 대한 결합에 대해 보다 강력한 신호를 나타내었으며, 이는 이들 항체가 높은 친화도로 IL-11에 결합함을 나타낸다.

[1473] **실시예 10: 마우스 항-인간 IL-11 항체의 키메라 및 인간화된 버전**

[1474] 실시예 8의 마우스 모노클로날 항-인간 IL-11 항체의 마우스/인간 키메라 및 인간화된 버전을 표준 방법에 따라 제조하였다.

[1475] **10.1 마우스/인간 키메라 항체**

[1476] 마우스/인간 키메라 항체를 문헌[Human Monoclonal antibodies: Methods and Protocols, Michael Steinitz (Editor), Methods in Molecular Biology 1060, Springer Protocols, Humana Press (2014), 이의 챕터 8]에 기술된 바와 같이 마우스 모노클로날 항-인간 IL-11 항체로부터 제조하였다.

[1477] 간략하게는, 마우스 항-인간 IL-11 항체를 생성하는 하이브리도마의 VH 및 VL을 암호화하는 DNA 서열을 결정하고, 인간 면역글로불린 불변 영역을 암호화하는 DNA 서열과 조합하여 마우스/인간 키메라 항체 서열을 제조하고, 이로부터 키메라 마우스/인간 항체를 포유동물 세포에서 발현시켰다.

[1478] **10.2 인간화된 항체**

[1479] 인간화된 항체를 문헌[Human Monoclonal Antibodies: Methods and Protocols, Michael Steinitz (Editor), Methods in Molecular Biology 1060, Springer Protocols, Humana Press (2014), 이의 챕터 7, 특히 '항체 인간화'란 명칭의 챕터 7의 섹션 3.1]에 기술된 바와 같이 마우스 모노클로날 항-인간 IL-11 항체로부터 제조하였다.

[1480] 간략하게는, 마우스 항-인간 IL-11 항체를 생산하는 하이브리도마의 VH 및 VL을 암호화하는 DNA 서열을 결정하고, 인간 항체 가변 영역 프레임워크 영역 및 면역글로불린 불변 영역을 암호화하는 DNA 서열 내로 삽입하여 인간화된 항체 서열을 제조하고, 이로부터 인간화된 항체를 포유동물 세포에서 발현시켰다.

[1481] **실시예 11: 항-IL-11 항체의 추가적인 생화학적 분석**

[1482] 상기 기술된 항체에 대한 추가적인 생화학적 분석을 수행하였다.

[1483] 항체를 BIAcore, 생물 층 간섭법(Biolayer interferometry: BLI) 및 마이크로 단위 열 영동(MicroScale Thermophoresis: MST) 분석으로 분석하여 인간 IL-11과 마우스 IL-11에 대한 결합의 친화도를 결정하였다.

[1484] 표면 플라스몬 공명(SPR) 분석에 의한 항체 친화도의 BIAcore 결정은 문헌[Rich et al., Anal Biochem. 2008 Feb 1; 373(1):112-20]에 기술된 바와 같이 수행하였다.

[1485] 항체 친화도의 생물층 간섭법 분석을 문헌[Concepcion et al., Comb Chem High Throughput Screen. 2009 Sep; 12(8):791-800]에 기술된 바와 같이 수행하였다.

[1486] 항체 친화도의 마이크로 단위 열 영동 분석을 문헌[Jerabek-Willemsen et al., Assay Drug Dev Technol. 2011 Aug; 9(4): 342-353]에 기술된 바와 같이 수행하였다.

[1487] 항체의 응집을 문헌[Iacob et al., J Pharm Sci. 2013 Dec; 102(12): 4315-4329]에 기술된 바와 같이 크기 배제 크로마토그래피(SEC)로 분석하였다.

[1488] 항체의 소수성(hydrophobicity)을 문헌[Haverick et al., MAbs. 2014 Jul-Aug;6(4):852-8]에 기술된 바와 같이 소수성 상호작용 크로마토그래피(HIC)로 분석하였다.

[1489] 항체의 용융 온도를 문헌[Menzen and Friess, J Pharm Sci. 2013 Feb;102(2):415-28]에 기술된 바와 같이 시차 주사 형광측정법(Differential scanning fluorimetry: DSF)으로 분석하였다.

[1490] **실시예 12: 항-IL-11 항체를 사용한 생체 내 섬유증의 억제**

[1491] 항-인간 IL-11 항체의 치료적 유용성이 다양한 상이한 조직에 대한 섬유증의 마우스 모델의 생체 내에서 입증되었다. 실험에 사용된 마우스는 야생형(즉, IL-11RA+/+) 마우스이다.

[1492] **12.1 심장 섬유증**

[1493] 펌프를 이식하고, 마우스를 AngII(2mg/kg/일)로 28일 동안 처리하였다.

[1494] 중화 항-IL-11 항체 또는 대조군 항체를 정맥내 주사에 의해 서로 다른 마우스 군에 투여하였다. 실험 종료시, 비색 하이드록시프롤린-기반 분석 키트를 사용하여 마우스의 심방에서 콜라겐 함량을 평가하고, 마커 또는 섬유증 Col1A2, αSMA (ACTA2) 및 피브로넥틴(Fn1)의 RNA 발현의 수준을 qPCR로 분석하였다.

[1495] 중화 항-IL-11 항체로 처리한 마우스는 섬유증 마커의 감소된 발현에 의해 입증된 바와 같이, 대조군 항체로 처리한 마우스와 비교하여 심장 조직에서 섬유화성 반응이 감소하였다.

[1496] **12.2 신장 섬유증**

[1497] 신장 섬유증에 대한 마우스 모델을 확립하였으며, 여기에서 섬유증은 비히클(0.3M $NaHCO_3$) 중 엽산(180mg/kg)을 복강 내 주사하여 유도하고; 대조군 마우스에는 비히클만을 투여하였다.

[1498] 중화 항-IL-11 항체 또는 대조군 항체를 서로 다른 마우스 군에 정맥내 주사로 투여하였다. 신장을 28일째에 제거하고, 무게를 측정하고 매손스 트리크롬 및 시리우스 염색을 위해 10% 중성의-완충된 포르말린에 고정시키거나 또는 콜라겐 검정, RNA 및 단백질 연구를 위해 급속-동결시켰다.

[1499] 트리졸 시약(Invitrogen) 및 Qiagen TissueLyzer 방법에 이어 RNeasy 컬럼(Qiagen) 정제를 사용하여 급속-동결된 신장으로부터 총 RNA를 추출하였다. cDNA를 iScriptTM cDNA 합성 키트를 사용하여 제조하였으며, 여기에서 각 반응은 제조사의 설명서에 따라 1μg의 총 RNA를 함유하였다. 샘플에 TaqMan(Applied Biosystems) 또는 StepOnePlusTM(Applied Biosystem)을 사용하는 패스트 SYBR 그린(Qiagen) 기술을 사용하여 40 사이클에 걸쳐 3번 반복하여 정량적 RT-PCR 유전자 발현 분석을 수행하였다. 발현 데이터를 GAPDH mRNA 발현 수준에 대해 정규화하고, 2-△△Ct 방법을 사용하여 배수-변화를 계산하였다. 급속 동결된 신장을 50 mg/ml의 농도로 6M HCl에서 가열(95℃, 20시간)하여 산 가수분해하였다. 가수 분해물 내의 총 콜라겐의 양을 퀵자임 총 콜라겐 검정 키트(Quickzyme Total Collagen assay kit, Quickzyme Biosciences)를 사용하여 제조사의 설명서에 따라 하이드록시프롤린의 비색 검출을 기준으로 정량화하였다.

[1500] 중화 항-IL-11 항체로 처리된 마우스는 섬유증의 마커의 감소된 발현에 의해 입증되는 바와 같이, 대조군 항체로 처리한 마우스와 비교하여 신장 조직에서 섬유화성 반응이 감소하였다.

[1501] **12.3 폐 섬유증**

[1502] 마우스를 0일째에 블레오마이신의 기관내 투여에 의해 처리하여 폐에 섬유화성 반응(폐 섬유증)을 확립하였다.

[1503] 중화 항-IL-11 항체 또는 대조군 항체를 정맥내 주사에 의해 서로 다른 마우스 군에 투여하였다. 마우스를 21일째에 희생시키고, 섬유증 마커에 있어서의 차이에 대해 분석하였다.

[1504] 중화 항-IL-11 항체로 처리한 마우스는 섬유증의 마커의 감소된 발현에 의해 입증되는 바와 같이, 대조군 항체로 처리한 마우스와 비교하여 폐 조직에서 섬유화성 반응이 감소하였다.

[1505] **12.4 피부 섬유증**

[1506] 마우스를 0일째에 블레오마이신의 피하 투여에 의해 처리하여 피부에 섬유화성 반응을 확립하였다.

[1507] 중화 항-IL-11 항체 또는 대조군 항체를 정맥내 주사에 의해 서로 다른 마우스 군에 투여하였다. 마우스를 21일째에 희생시키고, 섬유증 마커에 있어서의 차이에 대해 분석하였다.

[1508] 중화 항-IL-11 항체로 처리한 마우스는 섬유증의 마커의 감소된 발현에 의해 입증된 바와 같이, 대조군 항체로 처리한 마우스와 비교하여 피부 조직에서 섬유화성 반응이 감소하였다.

[1509] **12.5 눈 섬유증**

[1510] 마우스를 상기 실시예 3.6에 기술된 바와 같은 섬유주절제술로 처리하여 눈에서 상처 치유 반응이 개시되도록 하였다.

[1511] 중화 항-IL-11 항체 또는 대조군 항체를 정맥내 주사에 의해 서로 다른 마우스의 군에 투여하고, 섬유증을 눈 조직에서 모니터링하였다.

[1512] 중화 항-IL-11 항체로 처리한 마우스는 섬유증의 마커의 감소된 발현에 의해 입증된 바와 같이, 대조군 항체로

처리한 마우스와 비교하여 눈 조직에서 섬유화성 반응이 감소하였다.

[1513] 12.6 기타 조직

[1514] 섬유증에 대한 중화 항-IL-11 항체를 이용한 처리의 효과를 또한 간, 신장, 장과 같은 다른 조직에 대한 섬유증의 마우스 모델에서 분석하고, 또한 다기관(즉, 전신성) 섬유증과 관련된 모델에서 분석하였다.

[1515] 섬유화성 반응을 측정하고, 중화 항-IL-11 항체로 처리한 마우스와 대조군 항체로 처리한 마우스 사이를 비교하였다. 중화 항-IL-11 항체로 처리한 마우스는 섬유증의 마커의 감소된 발현에 의해 입증되는 바와 같이, 대조군 항체로 처리한 마우스와 비교하여 섬유화성 반응이 감소하였다.

[1516] **실시예 13: 항-IL-11 항체를 사용한 생체 내 암 치료**

[1517] 암에 대한 중화 항-IL-11 항체를 이용한 처리의 효과를 암의 마우스 모델에서 분석하였다.

[1518] 유방, 폐, 및 위장암 모델을 마우스에서 확립하고, 마우스를 중화 항-IL-11 항체 또는 대조군 항체의 투여로 처리하고, 암의 발달/진행을 모니터링하였다.

[1519] 대조군 항체로 처리한 마우스와 비교하여 암의 감소된 증상 및/또는 증가된 생존에 의해 입증된 바와 같이, 중화 항-IL-11 항체에 대해 항암 효과가 관찰되었다.

[1520] **실시예 14: 항-IL-11 항체를 사용한 AMD의 치료**

[1521] 중화 항-IL-11 항체를 이용한 치료 효과를 습성(wet)의 노인성 황반 변성(AMD)에서 조사하였다.

[1522] 중화 항-IL-11 항체를 습성의 AMD를 가닌 대상체에게 투여하였다. 일부 치료 조건에서, 대상체에게 VEGF 길항제 치료제(예를 들어, 라니비주맙, 베바시주맙, 페가프타닙, 브롤루시주맙 또는 아플리베르셉트), PDGF 길항제 치료제(예를 들어, 페그플레라닙)와 함께 투여하거나, 항-IL-11 항체를 사용한 치료 이외의 레이저 응고 치료요법으로 치료하였다.

[1523] 항-IL-11 항체로 치료하지 않은 대상체와 비교하여 항-IL-11 항체로 치료한 대상체에서 습성 AMD 병인의 감소 및/또는 습성 AMD의 증상의 개선이 관찰되었다.

[1524] **실시예 15: 경쇄 셔플링된 항체**

[1525] 경쇄 셔플링을 도 30에 도식적으로 나타낸 바와 같이 수행하였다.

[1526] 다음의 IL-11-결합 항체 클론의 중쇄를 경쇄 셔플링에 사용하였다: YU45-E03, YU45-F02, YU45-F05, YU45-G02, YU46-A08, YU46-G08.

[1527] 중쇄의 다양한 영역을 PCR로 증폭시키고, 그 결과 수득된 앰플리콘(amplicon)을 모으고(pooling), 각각 특이적인 VL 사슬을 함유하며 미접촉(naive) 람다 및 카파 경쇄 라이브러리 레퍼토리를 나타내는 파지미드 벡터(phagemids) 내로 클로닝하였다. VH 및 VL을 함유하는 파아지미드를 사용하여 항체-파아지의 새로운 라이브러리를 생산하고, 이를 사용하여 엄격한 조건(즉, 항원 제한, 다수의 세척 단계)하에서 IL-11에 대한 결합을 나타내는 클론을 선별하였다.

[1528] 도 52에 나타낸 패닝 전략에 기초하여, 바이오티닐화된 및 비-바이오티닐화된 재조합 인간 및 쥣과 IL-11을 사용하여 패닝함으로써 파아지 디스플레이에 의해 인간 IL-11 및 쥣과 IL-11 모두에 결합할 수 있는 항체(즉, 교차-반응성 항체)를 확인하였다.

[1529] 분석은 66개의 교차-반응성 항체를 확인하였다(도 53). 서열 분석은 64개의 독특한 항체 클론을 확인하였으며, 그 아미노산 서열은 도 50에 나타내고, 그 뉴클레오티드 서열은 도 51에 나타내었다.

[1530] 64개의 항체 클론을 ELISA 검정에서 인간 IL-11 및 쥣과 IL-11에 대한 결합 신호에 대해 분석하였다. 결과를 도 54a 및 54b에 나타내었다.

[1531] **실시예 16: 경쇄 셔플링된 항체의 기능적 특성화**

[1532] 경쇄 셔플링된 항체 중 54개를 IL-11에 결합하여 IL-11 매개성 신호전달을 억제하는 이들의 능력에 대해 분석하였다.

[1533] 16.1 인간 IL-11에 대한 결합

[1534] 경쇄 셔플링된 항-IL-11 항체를 분석하여 표준 방법에 따라 ELISA에 의해 인간 IL-11에 대한 결합에 대한 EC50

을 결정하였다. 간략하게는, 미세역가 플레이트의 웰을 재조합 인간 IL-11(100 ng/웰)로 코팅하고, 클론의 VH 및 VL 도메인을 포함하는 scFv-Fc를 일련의 희석물에 첨가하고, 항체 결합을 폴리클로날 항체 검출 시스템을 사용하여 검출하였다.

[1535] ELISA 검정의 결과를 사용하여 경쇄 셔플링된 항체 클론에 대한 EC50 값(ng/ml)을 계산하고, 이를 도 55에 나타내었다.

[1536] **16.2 인간 IL-11 매개성 신호전달을 억제하는 능력**

[1537] 인간 IL-11-매개성 신호전달을 중화하는 경쇄 셔플링된 항체 클론의 능력을 조사하기 위하여, 심장 심방 인간 섬유아세포를 96-웰 플레이트의 웰에서 TGFβ1(5 ng/ml)의 존재하에서 24시간 동안, scFv-인간 IgG1-Fc 형식의 항-IL-11 항체의 존재하에서 또는 인간 IgG1 동형 대조군 항체의 존재하에서, 2 mg/ml의 최종 농도로 배양하였다. 이어서 세포 배양 상청액에서 전-섬유화성 마커 MMP2의 수준을 ELISA로 측정하였다. 배양 중 세포에 의한 기본적인 MMP2 분비를 TGFβ1의 부재하에서, 인간 IgG1 동형 대조군(2 mg/ml)의 존재하에서 배양하여 측정하였다.

[1538] 2개의 별도의 실험의 결과를 도 56a 및 도 56b에 나타내었다. 막대 그래프에서 수평선은 인간 IgG1 동형 대조군 항체의 존재하에서 TGFβ1 자극의 부재하에 24시간 동안 배양된 심장 심방 인간 섬유아세포에 의한 기본적인 MMP2 분비(도 55a 및 55b에서 'NEG'), 및 5 ng/ml TGFβ 및 인간 IgG1 동형 대조군 항체의 존재하에서 24시간 동안 배양된 심장 심방 인간 섬유아세포에 의한 MMP2 분비(도 56a 및 56b에서 'POS')를 나타낸다.

[1539] 경쇄 셔플링된 항-IL-11 항체는 인간 IL-11에 결합하여, IL-11 매개성 신호전달을 억제할 수 있는 것으로 밝혀졌다.

[1540] **실시예 17: 항-IL-11 항체를 사용한 신장 섬유증의 억제**

[1541] 비슷한 체중의 10 내지 12주령의 한배새끼(littermate) 마우스에 비히클(0.3M $NaHCO_3$) 중 엽산(180mgkg^{-1})을 복강 내(i.p.) 주사하여 신장 섬유증 유발시키고; 대조군 마우스에는 비히클 만을 투여하였다.

[1542] 항-IL11 항체 클론 BSN-3C6을 엽산 처리 후 1일째에 투여한 후, 20 mg/kg의 용량으로 주당 3회 투여하였다. 마우스를 주사 후 28일째에 안락사시켰다.

[1543] 우레아 및 크레아티닌의 마우스 혈장 수준을 우레아 검정 키트(ab65340, Abcam) 및 크레아티닌 검정 키트(ab65430, Abcam)를 사용하여 제조사의 설명서에 따라 각각 정량화하였다. 신장에서의 총 콜라겐의 양을 퀵자임 총 콜라겐 검정 키트(Quickzyme Biosciences)를 사용하여 하이드록시프롤린의 비색 검출을 기반으로 정량화하였다. 모든 비색 검정을 제조사의 설명서에 따라 수행하였다.

[1544] 조직을 파라핀에 포매(paraffin-embedding)하고, 신장을 3μm로 절단하였다. 파라핀 절편(section)에 대해, 조직을 24시간 동안 실온에서 10% 중성의-완충된 포르말린(Sigma-Aldrich)에 고정시키고, 탈수시키고 파라핀에 포매하였다. 동결절편(cryosection)에 대하여, 갓 절개된 기관을 조직-테크(Tek) 최적 절단 온도 화합물(Tissue-Tek Optimal Cutting Temperature compound, VWR International)로 포매시켰다. 이후에, 동결몰드(Cryomould)를 액체 질소로 냉각시킨 이소펜탄이 들어있는 금속 비이커에서 동결시키고, 절편을 -80℃에 보관하였다. 제조사의 설명서에 따라 메손스 트리크롬 염색 키트(HT15, Sigma-Aldrich)로 총 콜라겐을 염색하였다. 절편의 이미지를 캡처하고, 파란색으로 염색된 섬유화성 부위를 ImageJ 소프트웨어(버전 1.49)를 사용하여 반-정량적으로 측정하였다. 면역조직화학을 위해, 조직 절편을 항-ACTA2 항체(ab5694, Abcam)와 함께 항온처리하였다. 1차 항체 염색을 ImmPRESS HRP 항-토끼 IgG 중합체 검출 키트(Vector Laboratories)를 발색체(chromogen)로서 ImmPACT DAB 퍼옥시다제 기질(Vector Laboratories)을 사용하여 가시화시켰다. 이후에, 절편을 마이어스 해마톡실린(Merck)으로 대비염색하였다.

[1545] 도 58a 및 58b는 항-IL11 항체로 처리한 마우스가 콜라겐에 대한 염색이 현저하게 감소되었음을 보여주며, 이는 항-IL-11 항체 처리가 신장 섬유증을 억제하였음을 나타낸다.

[1546] 도 59는 항-IL11 항체를 이용한 처리에 의해 요중 알부민/크레아틴 비율이 현저하게 감소되었음을 보여주며, 이는 항-IL-11 항체로 처리한 마우스에서 신장 손상 수준이 감소된다는 것을 나타낸다.

[1547] 도 60은 항-IL-11 항체로 처리하면 엽산-유도성 신장 섬유증이 용량-의존적 방식으로 억제됨을 보여준다.

[1548] 다른 실험에서, 급성 신장 손상의 마우스 모델을 일측성 요관 폐색(unilateral ureteric obstruction: UUO)으

로 유도하였다. 간략하게는, 마우스의 하나의 요관을 모의 수술하거나 요관 폐색으로 처리하였다. 마우스에게 IgG, 항-IL-11 항체 클론 BSN-3C6(20mg/kg; 수술일로부터 -1, 1, 3, 5일째에)을 제공하고, 손상된 신장('UUO') 또는 반대쪽의 손상되지 않은 신장(Con)을 수술 7일 후 적출하였다.

[1549] 세뇨관 손상(tubular injury)의 반-정량적 평가를 실험 조건에 대해 맹검 처리된 원주(cast), 세뇨관 위축(atrophy) 또는 세뇨관 확장(expansion)의 조직학적 분석으로 결정하였다(세뇨관 손상 점수: 0, 없음; 1, 최소; 2, 약간; 3, 중간; 4, 심각).

[1550] 도 61a 및 61b는 항-IL-11 항체를 이용한 처리가 급성 신장 손상 마우스 모델에서 세뇨관 손상을 감소시켰음을 보여준다.

[1551] **실시예 18: IL-11 및 간 섬유증**

[1552] 건강한 및 병든(diseased) 간에서의 IL-11의 단백질 발현을 인간 간의 매치된(matched) 샘플에서 웨스턴 블롯으로 확인하였다. 웨스턴 블롯팅을 위해 매치된 동결 간 샘플을 제조하고, IL11의 수준을 인간 IL-11 항체 모노클로날 마우스 IgG2A 클론 # 22626, 카탈로그 번호 MAB218(R&D Systems)을 사용하여 측정하였다. 필름 이미지를 생성하였다.

[1553] 결과를 도 62에 나타내었다. IL-11의 증가된 발현은 정상의 건강한 간과 비교하여 가장 병든 조직에서 검출되었다.

[1554] IL-11 발현이 질병에 따라 변하는지 여부를 결정하기 위하여, 인간 IL-11 DuoSet 15 플레이트 키트(plate kit), 카탈로그 번호 DY218(R&D Systems)을 사용하여 정밀한 절단 간 슬라이스(Precision Cut Liver Slice: PCLS)로부터의 배지에서 ELISA를 수행하였다.

[1555] 인간 PCLS를 절단하고, 배지 플레이트에 익숙해지도록 하기 위한 24시간 휴지 기간 후 배지 처리와 함께 항온처리하였다. 샘플을 배지 단독(대조군), LPS를 포함한 배지, TGFβ1을 유도하는 전섬유화성 자극의 조합, 또는 TGFβ1을 유도하는 전섬유화성 자극 및 TGFβ1 억제제 ALK5의 조합으로 처리하였다.

[1556] 결과를 도 63에 나타내었다. 전섬유화성 자극은 IL-11 단백질 발현의 상향조절을 유도하였고, ALK5 억제제는 TGFβ1 수용체 신호전달을 억제하는 것으로 밝혀졌으며, 이는 IL-11 단백질의 발현을 대조군 수준으로 감소시켰다.

[1557] **18.1 NASH의 전임상 모델에서 항-IL-11 항체를 사용한 간 섬유증의 억제**

[1558] 당뇨병 마우스(db/db; 렙틴 수용체 결핍성)에 8주 동안 정상의 사료 식이 또는 NASH-유도성(메티오닌/콜린 결핍성(MCD)) 식이를 유지하였다. 중화 항-IL11 항체의 효능을 시험하기 위해, 본 발명자들은 8주의 NASH 식이 중 최종 3주 동안 항-IL-11 항체 클론 BSN-3C6(20mg/kg, 3×/주, 복강 내)을 투여하였다(도 64a, 하부 패널).

[1559] 총(gross) 간 조직 검사를 안락사 시 평가하였고, 간의 콜라겐 함량을 하이드록시프롤린 검정으로 분석하였다.

[1560] 결과를 도 64a 및 64b에 나타내었다. 항-IL-11 항체 처리에 의한 IL-11 매개성 신호전달의 억제는 NASH 식이로 처리되지 않은 동물과 비교하여, NASH 식이에서 항-IL-11 항체-처리된 동물의 간 형태 및 질감(texture)의 부분적인 회복에 의해 입증되는 바와 같이, 비알코올성 지방간염의 마우스 모델에서 간 조직 형태를 개선하였다. NASH 식이에서 항-IL-11 항체로 처리한 마우스로부터의 간은 또한 NASH 식이로 처리되지 않은 동물과 비교하여 콜라겐 함량이 감소된 것으로 밝혀졌다(도 64b).

[1561] **실시예 19: 항-IL-11 항체를 사용한 눈 섬유증의 억제**

[1562] 항-IL-11 항체 처리의 항-섬유화성 효과를 망막 섬유증 마우스 모델에서 평가하였으며, 여기에서 맥락막(Bruch's membrane)은 문헌[Caballero et al., Exp Eye Res. (2009) Mar;88(3):367-77]에 기술된 바와 같이 파괴하였다.

[1563] 간략하게는, 마우스에 레이저-유도성 망막 손상(망막당 4회 화상)을 준 후 1, 7, 14 및 21일째에 항체(0.5 μg의 IgG 대조군 또는 항-IL11 항체 클론 BSN-3C6)로 처리하였다. 눈을 28일째에 조직학적 분석을 위해 적출하였다. 화상 부위에서의 섬유증 부위를 매손스 트리크롬 염색을 사용하여 측정하고, 처리에 대해 맹검 처리하였다.

[1564] 결과를 도 65a 및 65b에 나타내었다. 섬유증 부위는 항-IL11 항체 처리된 마우스와 비교하여 대조군 IgG-처리된 마우스에서 현저하게 더 컸다.

[1565] **실시예 20: 항-IL-11 항체를 사용한 피부 섬유증의 억제**

[1566] 항-IL-11 항체 처리의 항-섬유화성 효과를 블레오마이신(BLM, Sigma B2434, 50 μg/일)의 피하 주사로 확립시킨 피부 섬유증 마우스 모델에서 분석하였다.

[1567] 간략하게는, 마우스 등의 중간(~9 cm^2)의 털을 가위로 정리하고, 제모 크림을 사용하여 털을 완전히 제거하였다. PBS에 0.5 mg/ml의 농도로 용해된 100 μL의 블레오마이신의 피하 주사를 주사 부위의 상부 절반에서 수행하였다. 60 μL의 항-IL11 항체 클론 BSN-3C6 또는 대조군 IgG 항체의 피하 주사를 주사 부위의 하부 절반에서 연속적으로 수행하였다(투여량 = 15mg/kg/일). 21일 동안 매일 주사하고, 최종 주사 후 1일째에 동물을 희생시키고, 피부 두께 및 콜라겐 함량에 대해 조직학적으로 분석하였다(매손스 트리크롬 염색에 의함).

[1568] 도 66b 및 66c는 피부 두께가 대조군 IgG-처리된 마우스와 비교하여 중화 항-IL-11 항체로 처리한 마우스에서 현저하게 감소되었음을 보여준다. 증가된 콜라겐 염색은 또한 대조군 IgG-처리군에서도 관찰될 수 있다(도 66b, 중간 패널).

[1569] **실시예 21: 항-IL-11 항체를 사용한 심장 섬유증의 억제**

[1570] 항-IL-11 항체 치료의 항-섬유증 효과를 심장 섬유증 마우스 모델에서 분석하였다.

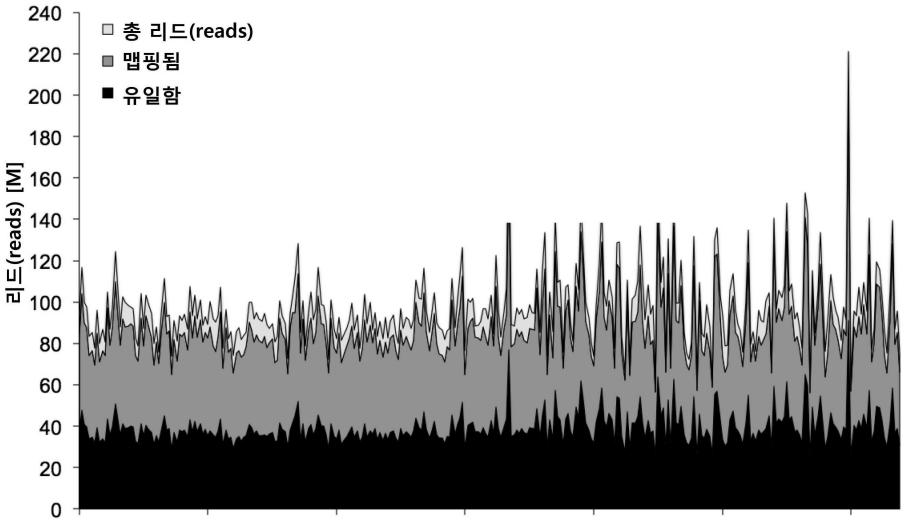
[1571] 간략하게는, 횡행 대동맥 협착(transverse aortic constriction, TAC)을 앞서 기술한 바와 같이(Tarnavski, O. et al. Mouse cardiac surgery: comprehensive techniques for the generation of mouse models of human diseases and their application for genomic studies. Physiol. Genomics 16, 349-360 (2004)) 수컷 마우스에서 수행하였다. 연령을 매치한 마우스에 TAC 없이 모의 수술 절차를 겪게 하였다. 흉강을 통한 2-차원 도플러 심전도(Trans-thoracic two-dimensional Doppler echocardiography)를 사용하여 성공적인 TAC의 지표인, 증가된 압력 구배(>40mm Hg)를 확인하였다.

[1572] 마우스를 TAC-후 2주째에 조직적 및 분자적 평가를 위해 안락사시켰다. 항-IL-11 항체 클론 BSN-3C6 또는 대조군 IgG 항체를 20 mg/kg의 용량으로 주당 3회 복강 내로 투여하였다. 2주 후 심장을 적출하고, 매손스 트리크롬 염료 키트(HT15, Sigma-Aldrich)를 사용하여 제조사의 설명서에 따라 섬유증 정도에 대해 평가하였다.

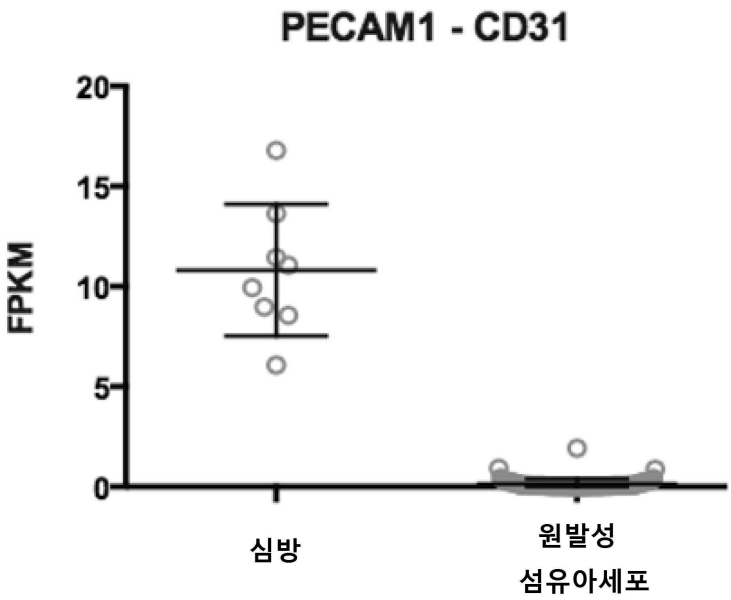
[1573] 분석의 결과를 도 67에 나타내었다. 중화 항-IL-11 항체로 처리한 마우스는 IgG 대조군 항체로 처리한 마우스와 비교하여, 외심막, 내심막 및 혈관주위 영역에서 섬유증의 수준이 감소되었음이 밝혀졌다.

도면

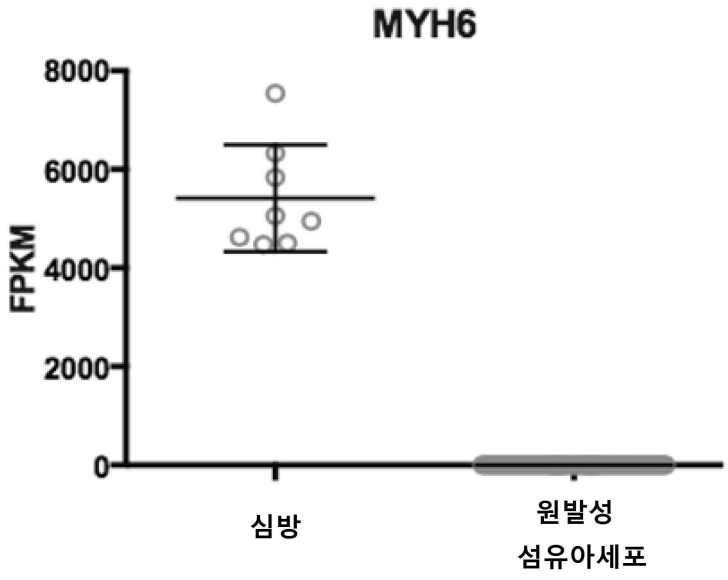
도면1



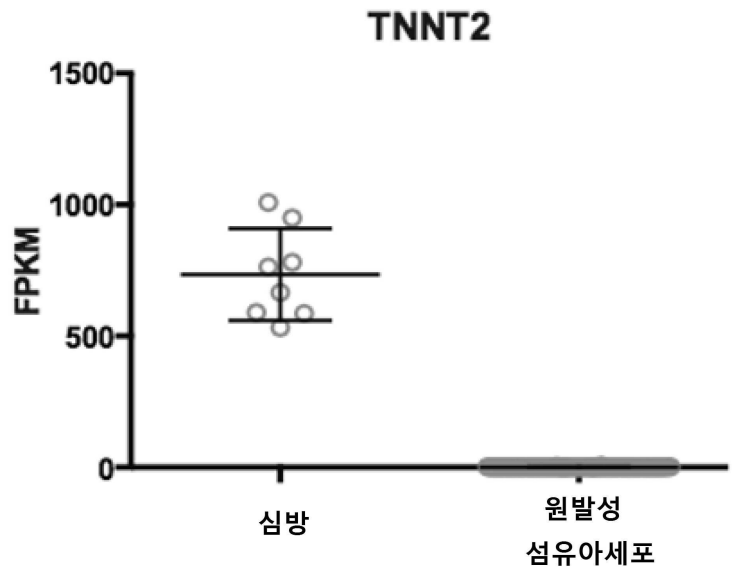
도면2a


PECAM1 - CD31
FPKM
20
15
10
5
0
심방
원발성
섬유아세포

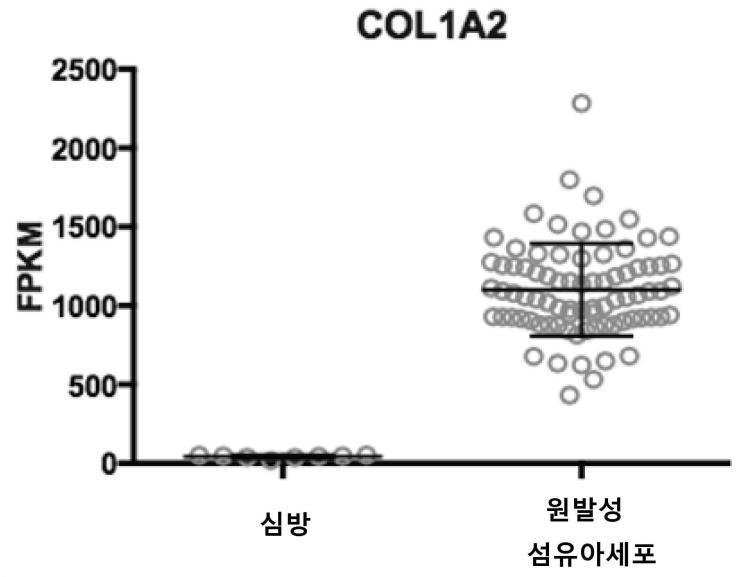
도면2b


MYH6
FPKM
8000
6000
4000
2000
0
심방
원발성
섬유아세포

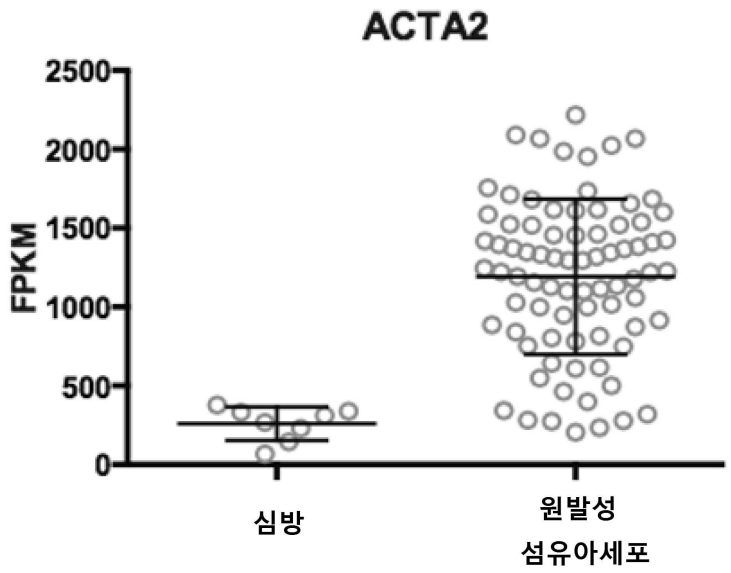
도면2c


TNNT2
1500
1000
500
0
FPKM
심방
원발성
섬유아세포

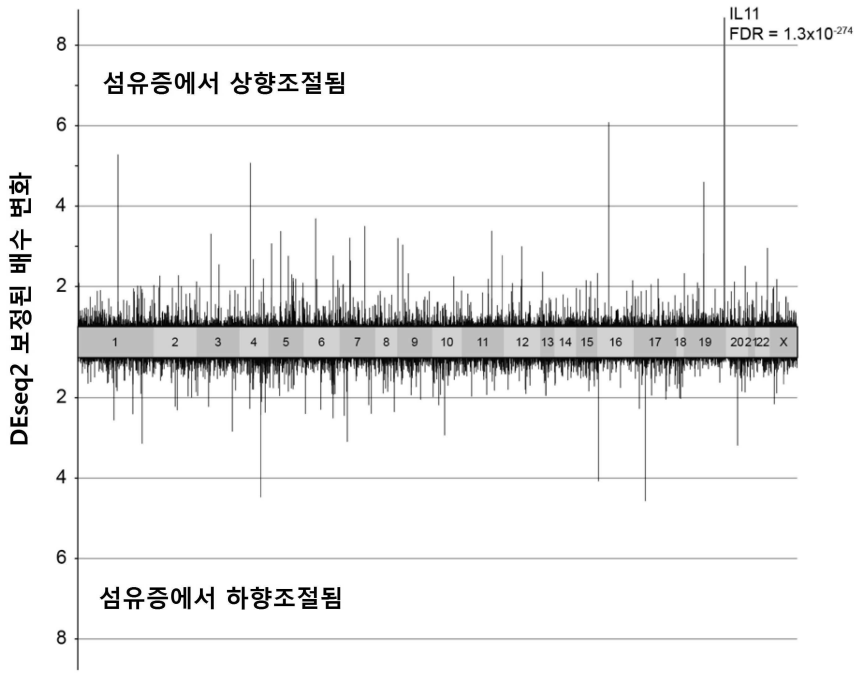
도면2d


COL1A2
2500
2000
1500
1000
500
0
FPKM
심방
원발성
섬유아세포

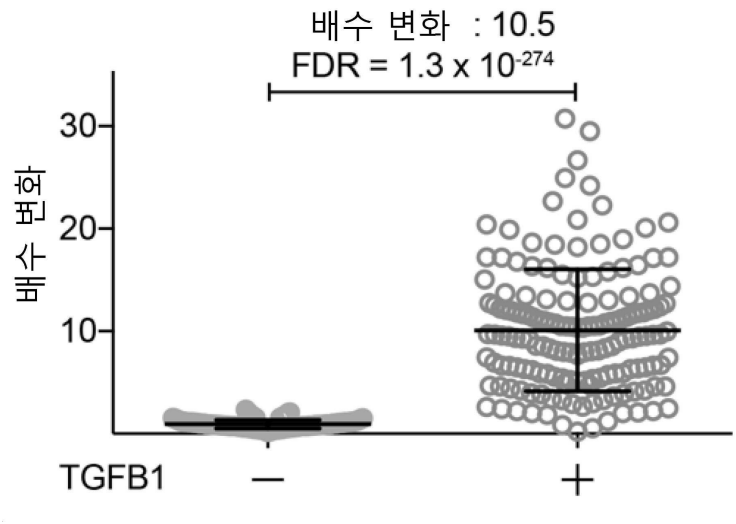
도면2e


ACTA2
2500
2000
1500
1000
500
0
FPKM
심방
원발성
섬유아세포

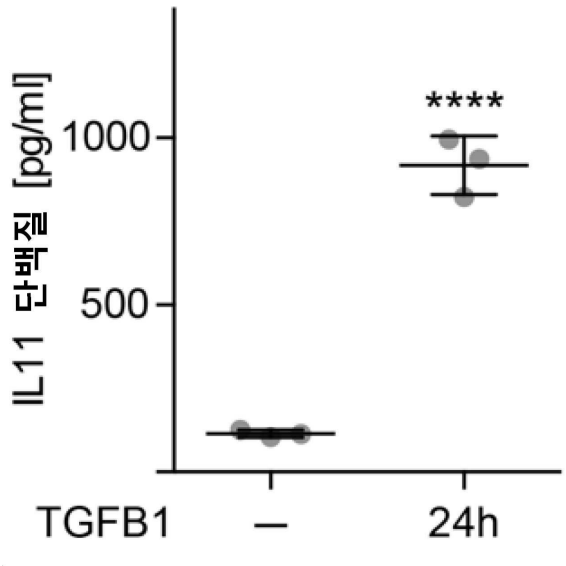
도면3a


IL11
FDR = 1.3x10-274
섬유증에서 상향조절됨
섬유증에서 하향조절됨
DEseq2 보정된 배수 변화
8
6
4
2
2
4
6
8
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 X

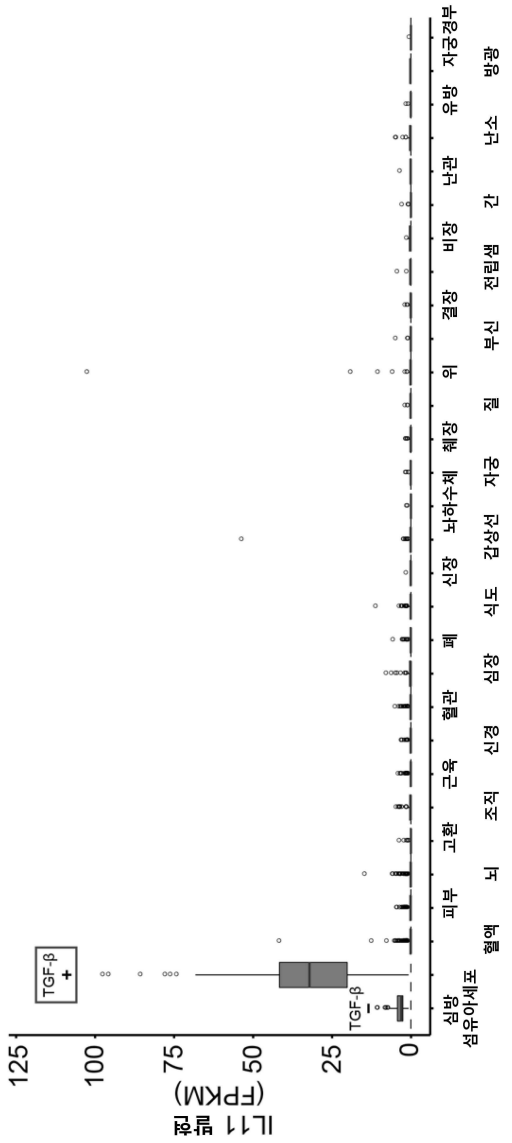
도면3b


배수 변화 : 10.5
FDR = 1.3 x 10-274
배수 변화
30
20
10
TGFB1
—
+

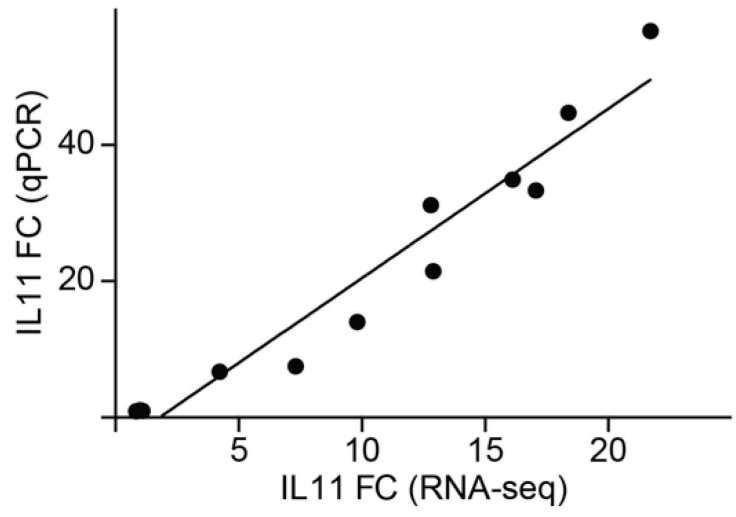
도면3c


IL11 단백질 [pg/ml]
1000
500
****
TGFB1
—
24h

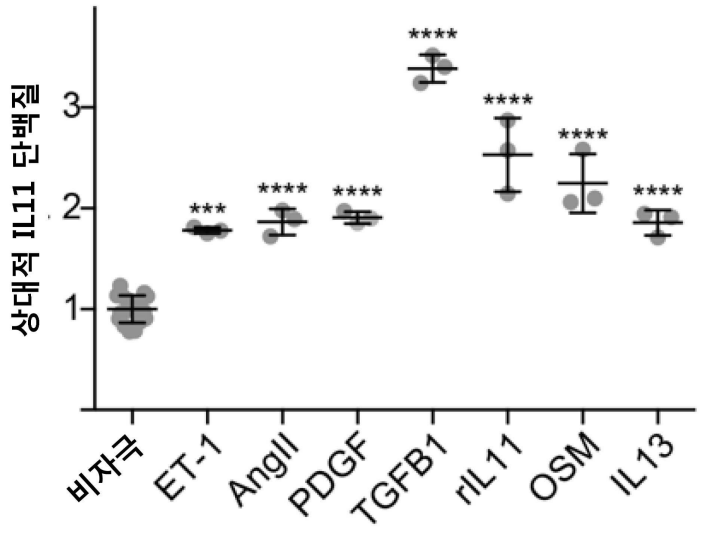
도면3d


IL11 발현 (FPKM)
125
100
75
50
25
0
TGF-β +
TGF-β -
심방
섬유아세포
혈액
뇌
피부
고환
조직
근육
신경
혈관
심장
폐
신장
식도
갑상선
뇨하수체
자궁
췌장
질
위
부신
결장
전립샘
비장
간
난관
난소
유방
방광
자궁경부

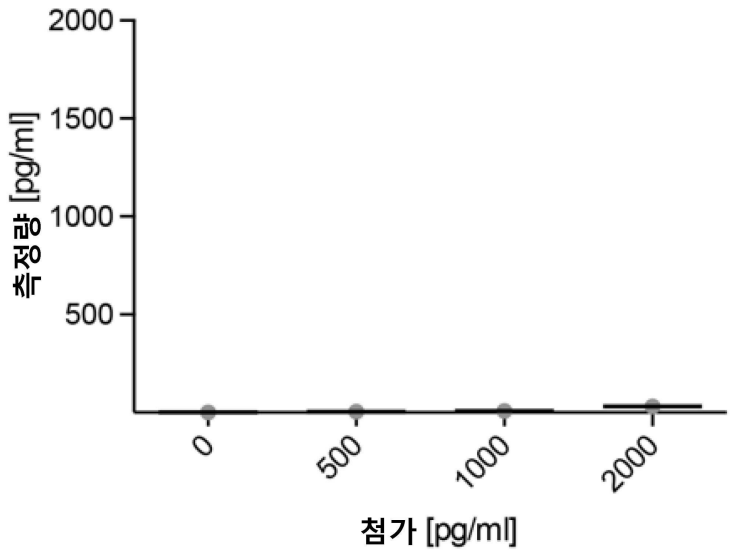
도면3e


IL11 FC (qPCR)
40
20
5
10
15
20
IL11 FC (RNA-seq)

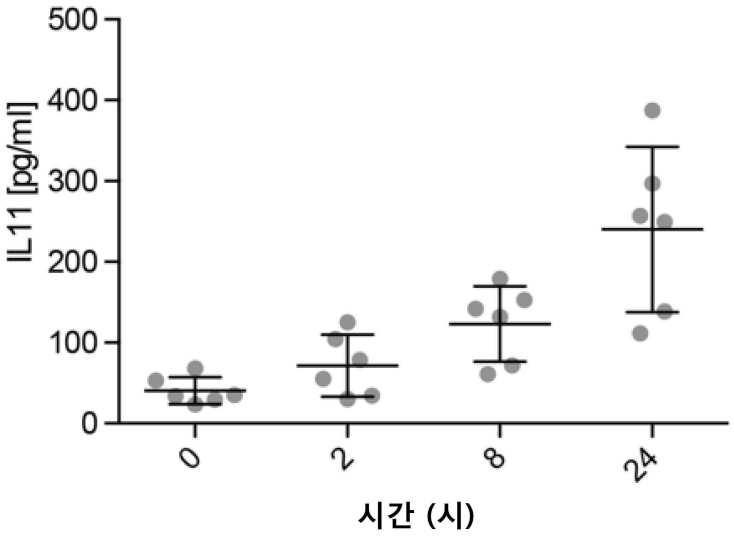
도면4a


상대적 IL11 단백질
1
2
3
***
****
****
****
****
****
비자극
ET-1
AngII
PDGF
TGFB1
rIL11
OSM
IL13

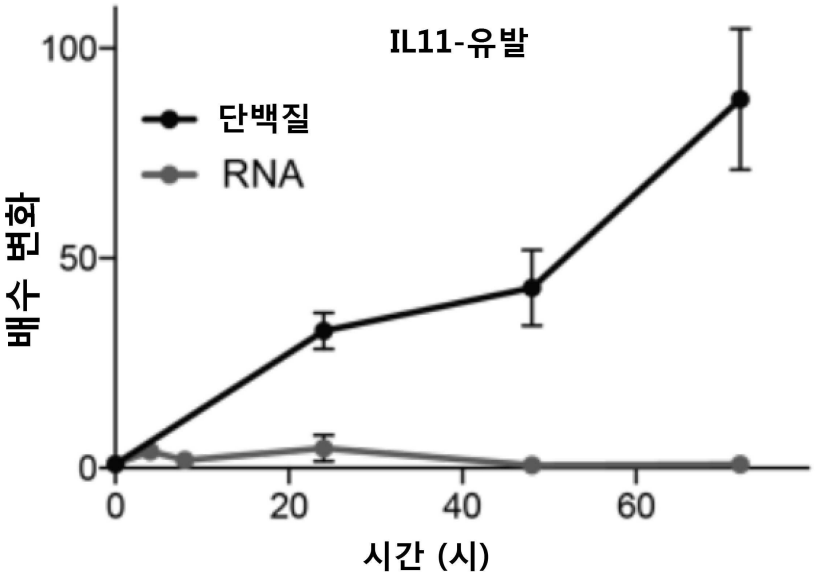
도면4b


측정량 [pg/ml]
2000
1500
1000
500
0
500
1000
2000
첨가 [pg/ml]

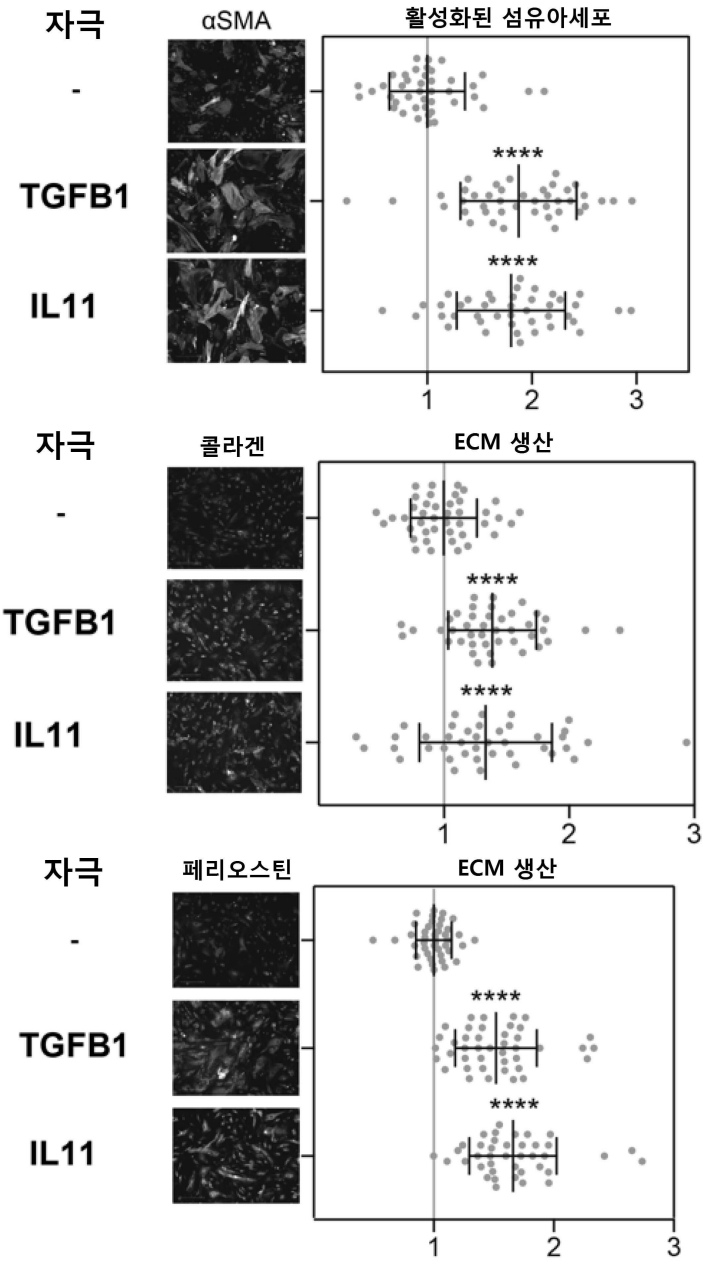
도면4c


500
400
300
200
100
0
IL11 [pg/ml]
0
2
8
24
시간 (시)

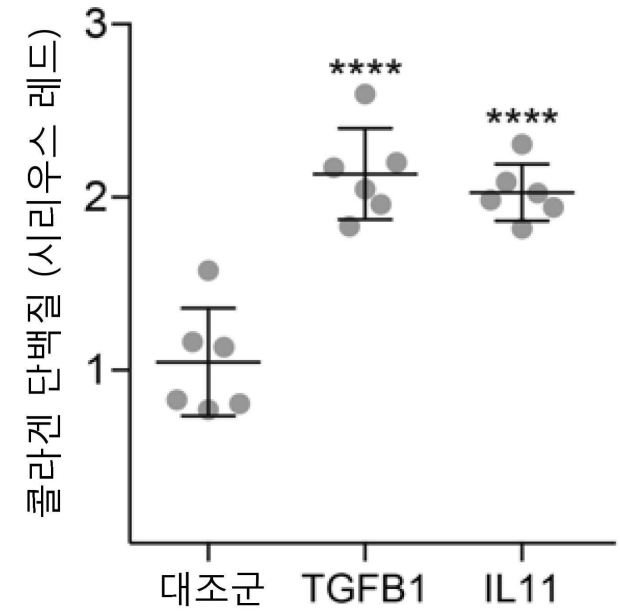
도면4d


IL11-유발
단백질
RNA
100
50
0
배수 변화
0
20
40
60
시간 (시)

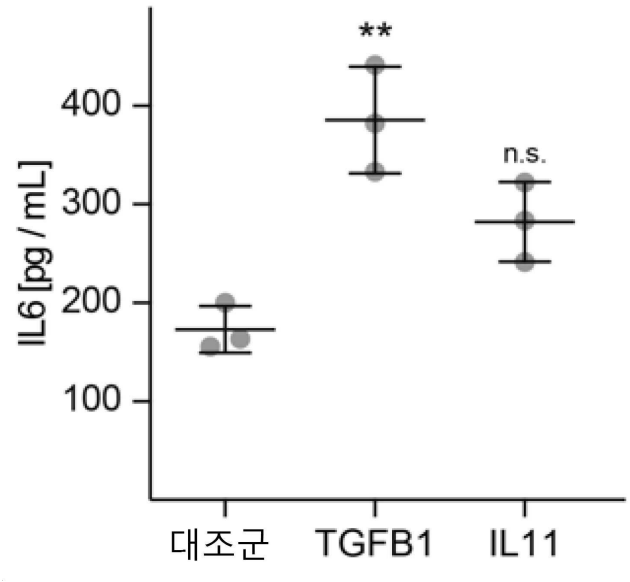
도면5a


자극
αSMA
활성화된 섬유아세포
-
TGFB1
IL11
****
****
1
2
3
자극
콜라겐
ECM 생산
-
TGFB1
IL11
****
****
1
2
3
자극
페리오스틴
ECM 생산
-
TGFB1
IL11
****
****
1
2
3

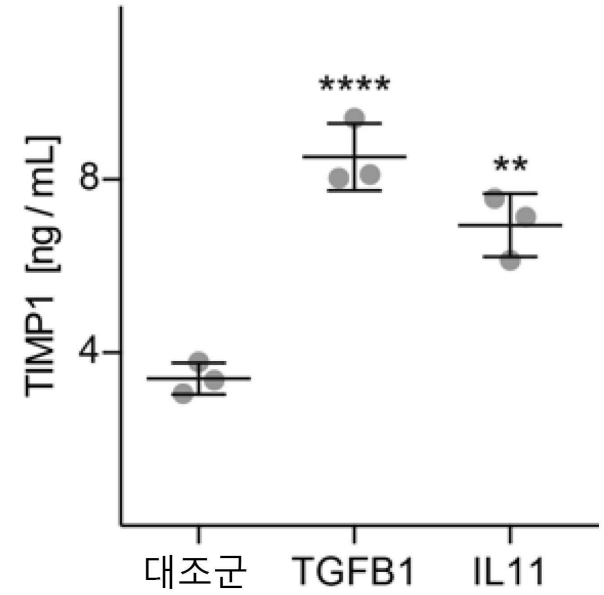
도면5b


콜라겐 단백질 (시리우스 레드)
3
2
1
****
****
대조군
TGFB1
IL11

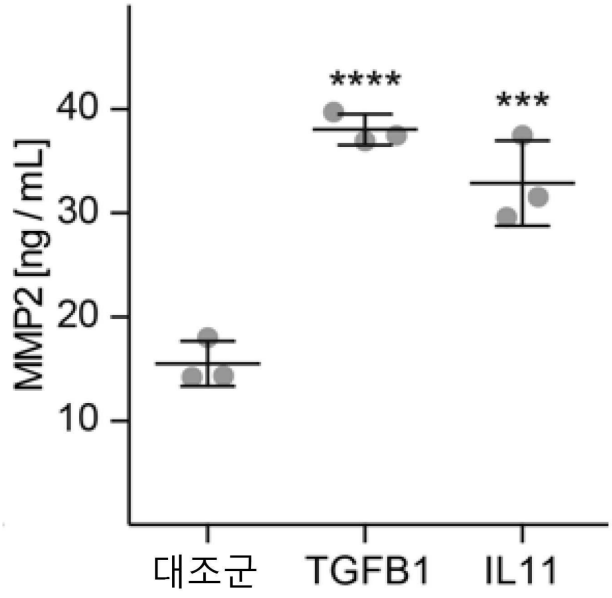
도면5c


IL6 [pg / mL]
400
300
200
100
**
n.s.
대조군
TGFB1
IL11

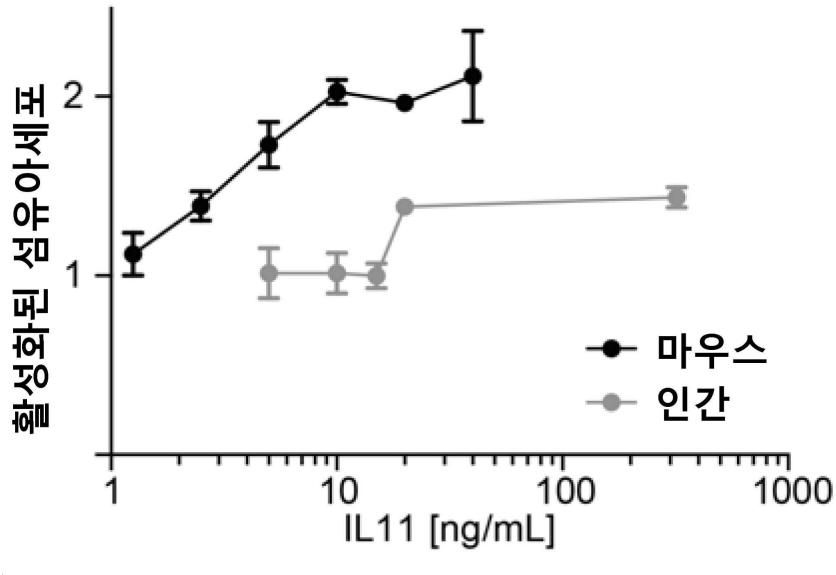
도면5d


TIMP1 [ng / mL]
8
4
****
**
대조군
TGFB1
IL11

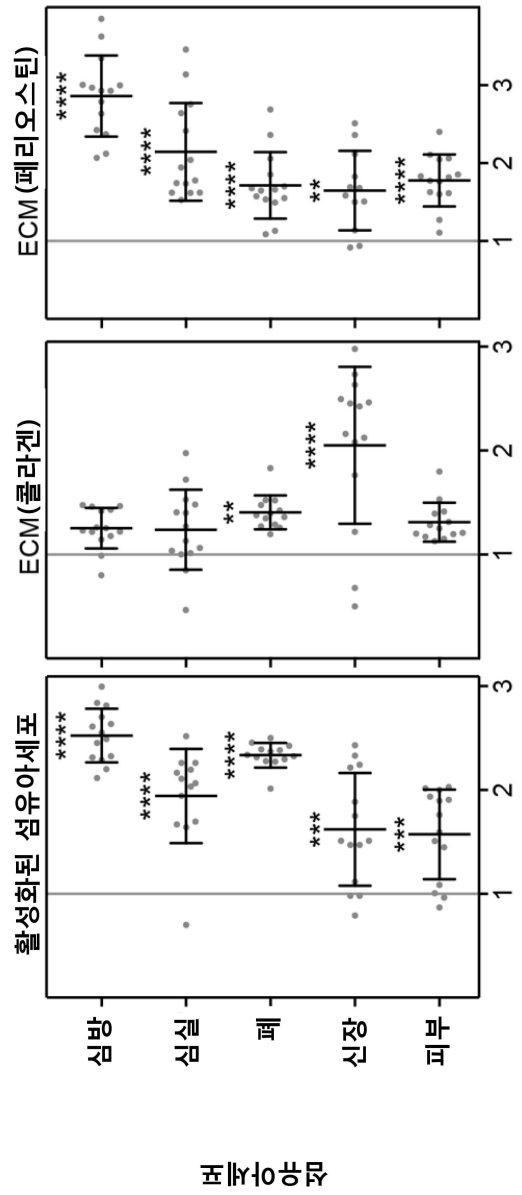
도면5e


MMP2 [ng / mL]
40
30
20
10
****
***
대조군
TGFB1
IL11

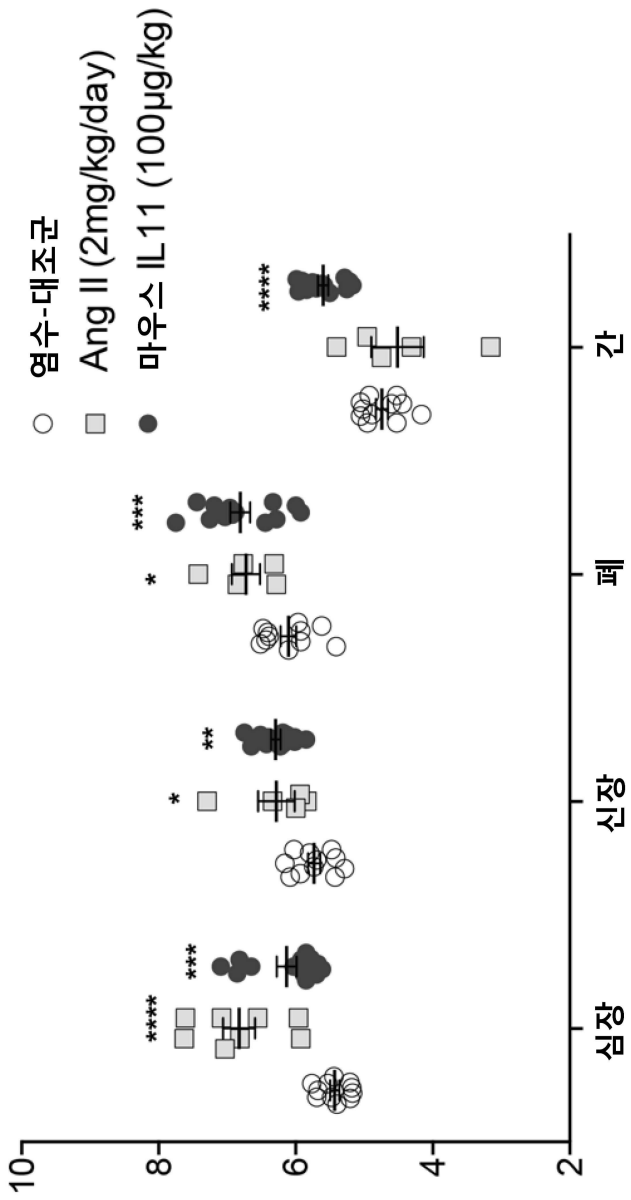
도면5f



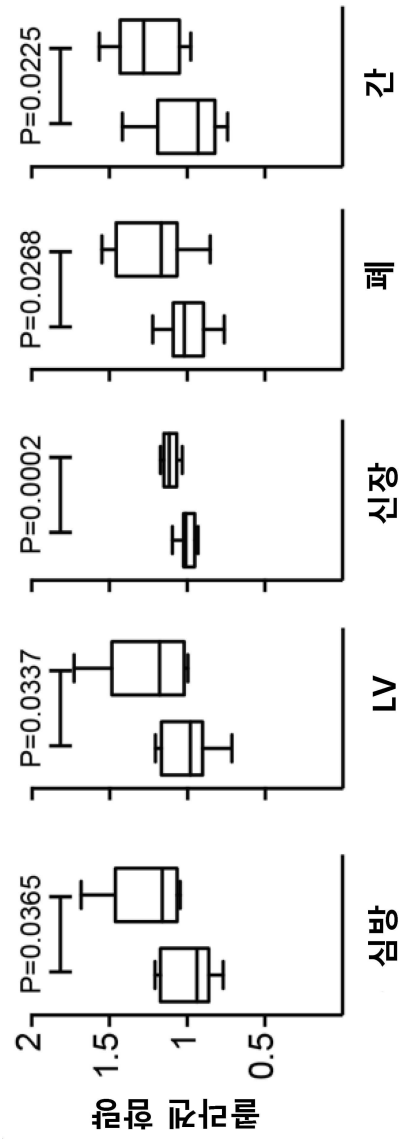
도면6a



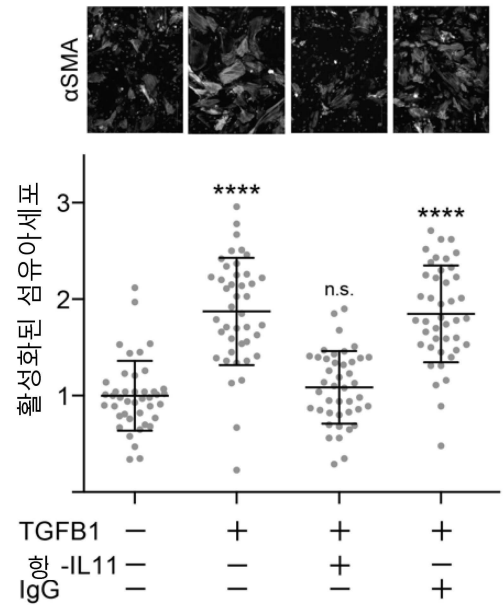
도면6b



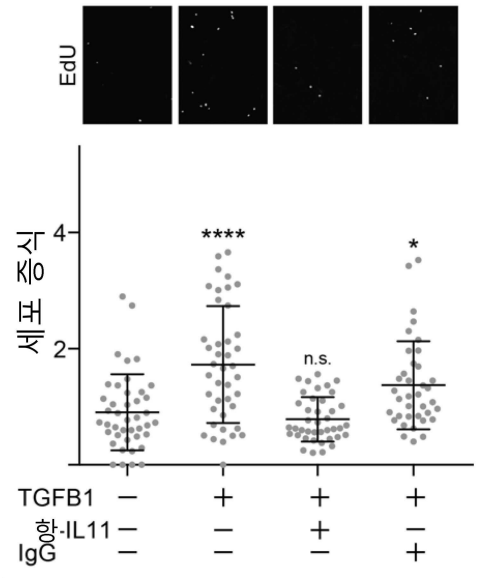
도면6c



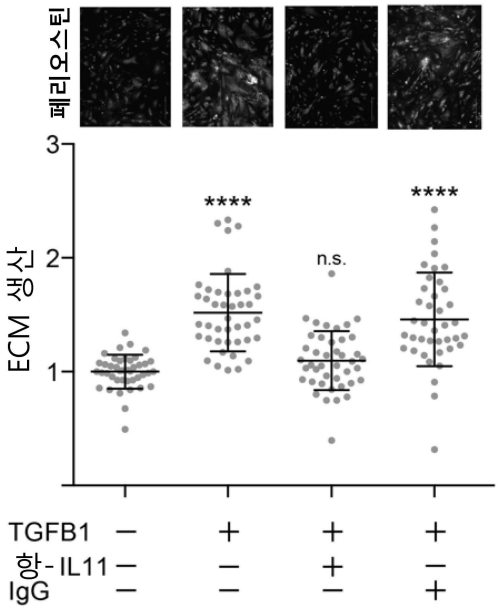
도면7a


αSMA
활성화된 섬유아세포
3
2
1
****
n.s.
****
TGFB1 − + + +
항-IL11 − − + −
IgG − − − +

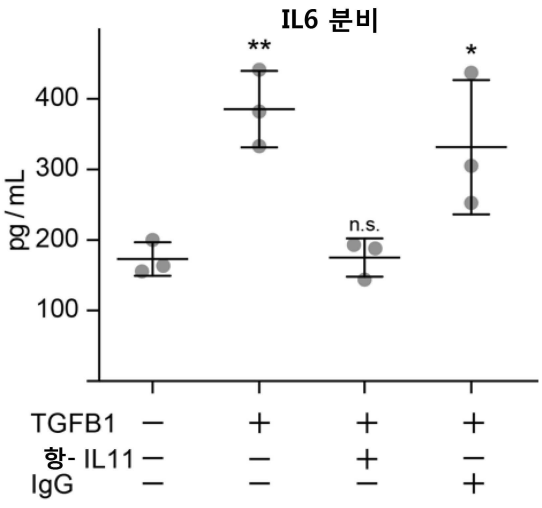
도면7b


EdU
세포 증식
4
2
****
n.s.
*
TGFB1 − + + +
항-IL11 − − + −
IgG − − − +

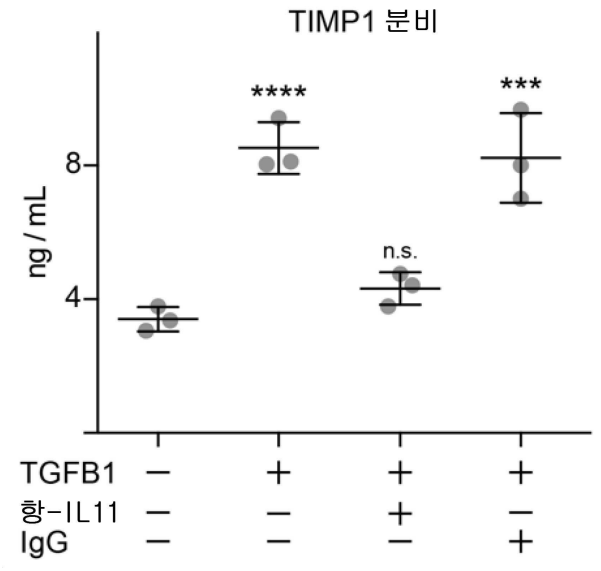
도면7c


페리오스틴
ECM 생산
3
2
1
****
n.s.
****
TGFB1 − + + +
항-IL11 − − + −
IgG − − − +

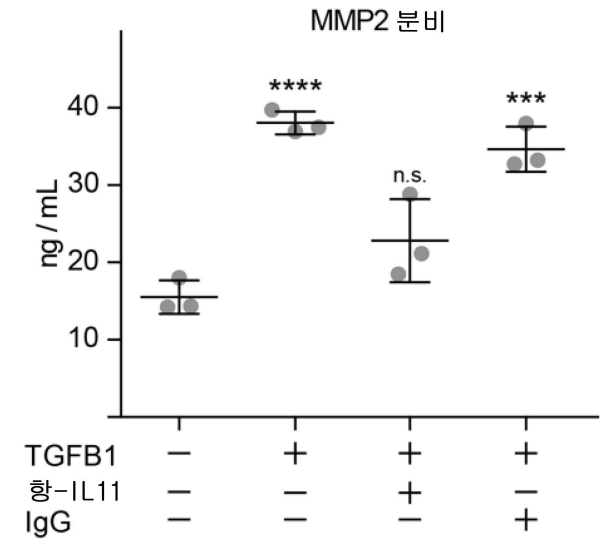
도면7d


IL6 분비
pg/mL
400
300
200
100
**
n.s.
*
TGFB1 − + + +
항-IL11 − − + −
IgG − − − +

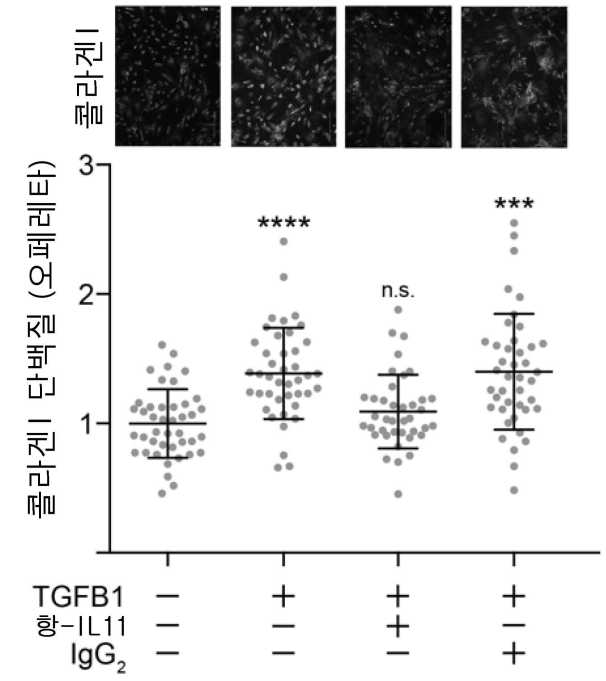
도면7e


TIMP1 분비
****
***
n.s.
8
4
ng / mL
TGFB1 − + + +
항-IL11 − − + −
IgG − − − +

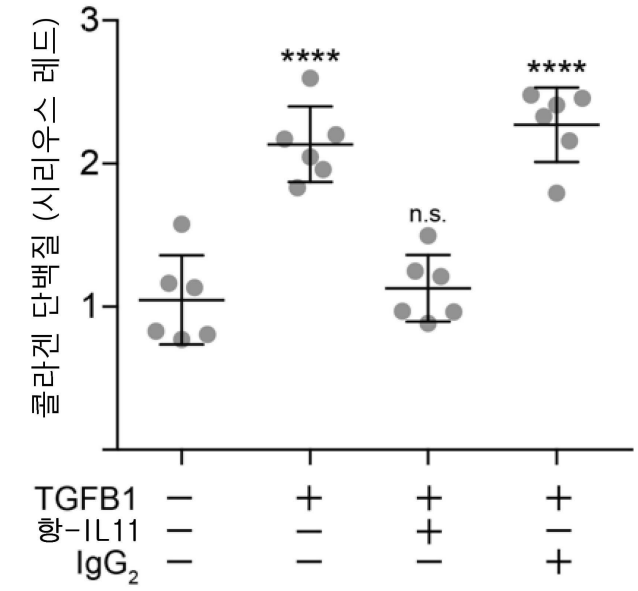
도면7f


MMP2 분비
****
***
n.s.
40
30
20
10
ng / mL
TGFB1 − + + +
항-IL11 − − + −
IgG − − − +

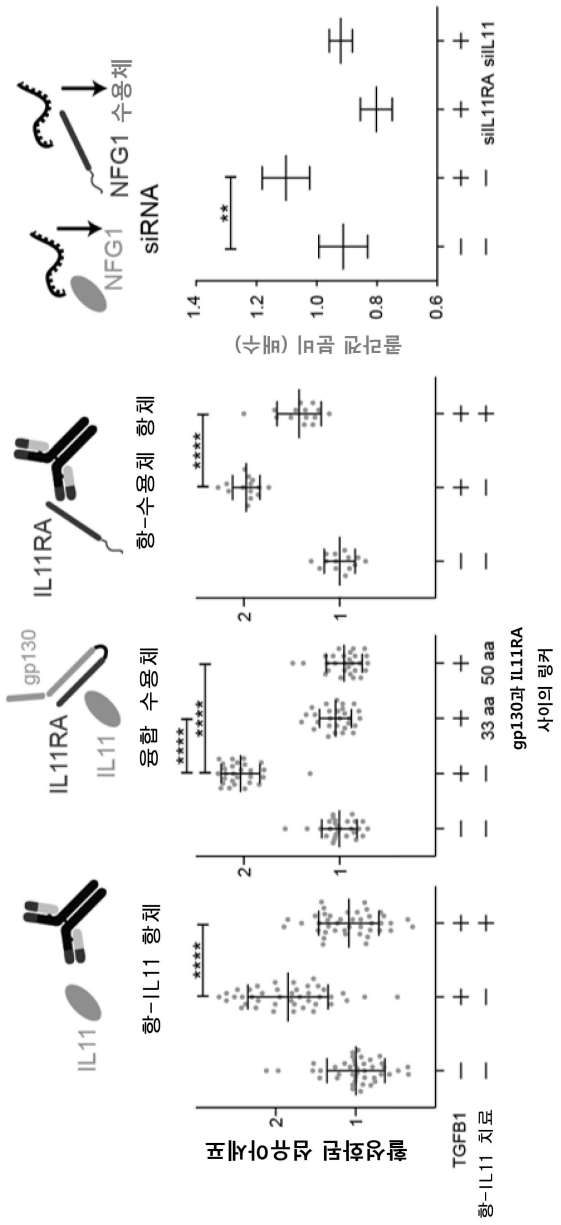
도면8a


콜라겐 I
콜라겐 I 단백질 (오페레타)
3
2
1
****
n.s.
***
TGFB1 − + + +
항-IL11 − − + −
IgG2 − − − +

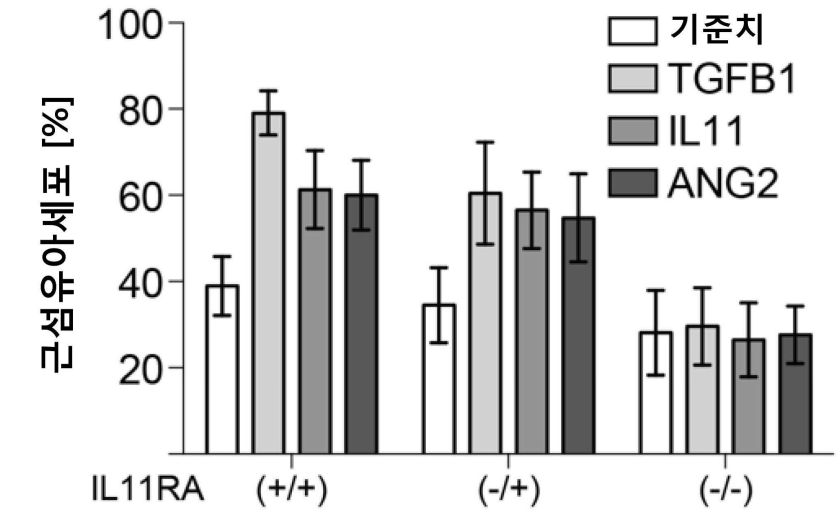
도면8b


콜라겐 단백질 (시리우스 레드)
3
2
1
****
n.s.
****
TGFB1 − + + +
항-IL11 − − + −
IgG2 − − − +

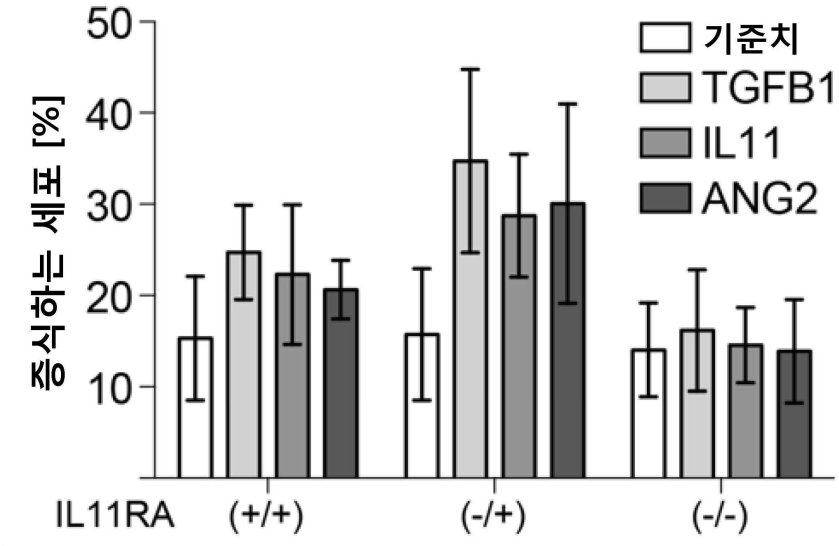
도면9


활성화된 섬유아세포
TGFB1
항-IL11 치료
항-IL11 항체
IL11
융합 수용체
IL11RA
gp130
IL11
항-수용체 항체
IL11RA
siRNA
NFG1
NFG1 수용체
콜라겐 분비 (배수)
gp130과 IL11RA 사이의 링커
33 aa
50 aa
siIL11RA
siIL11

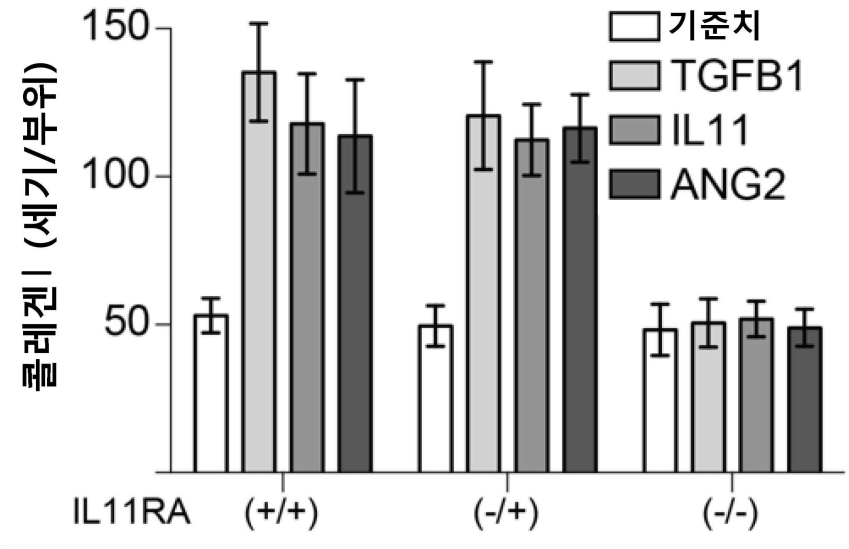
도면10a


100
80
60
40
20
근섬유아세포 [%]
기준치
TGFB1
IL11
ANG2
IL11RA
(+/+)
(-/+)
(-/-)

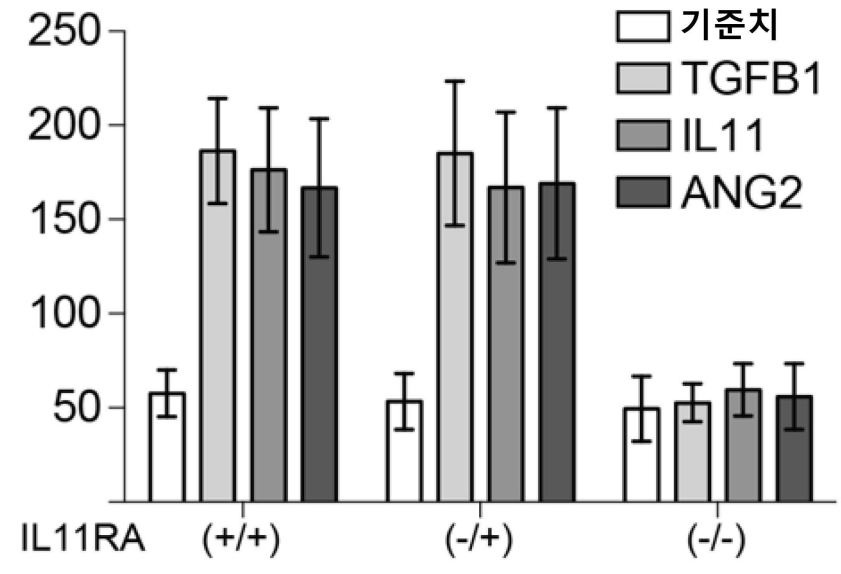
도면10b


50
40
30
20
10
증식하는 세포 [%]
기준치
TGFB1
IL11
ANG2
IL11RA
(+/+)
(-/+)
(-/-)

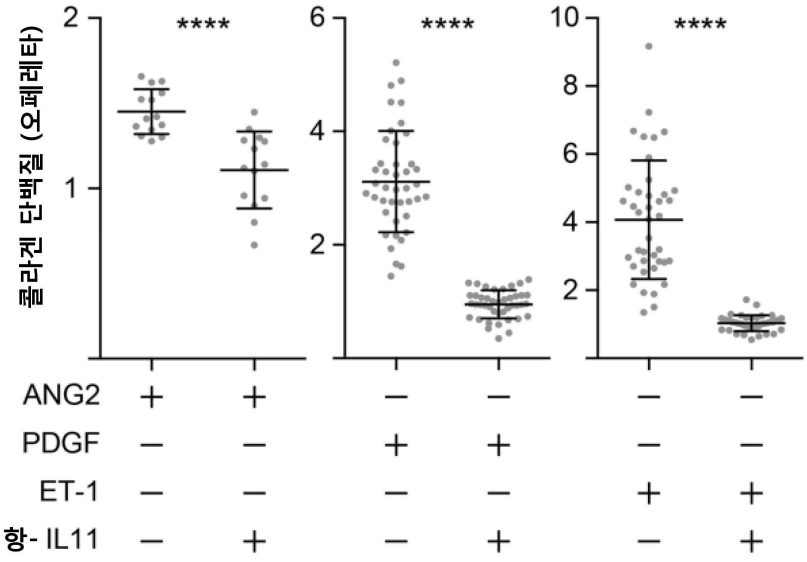
도면10c


150
100
50
콜레겐 I (세기/부위)
기준치
TGFB1
IL11
ANG2
IL11RA
(+/+)
(-/+)
(-/-)

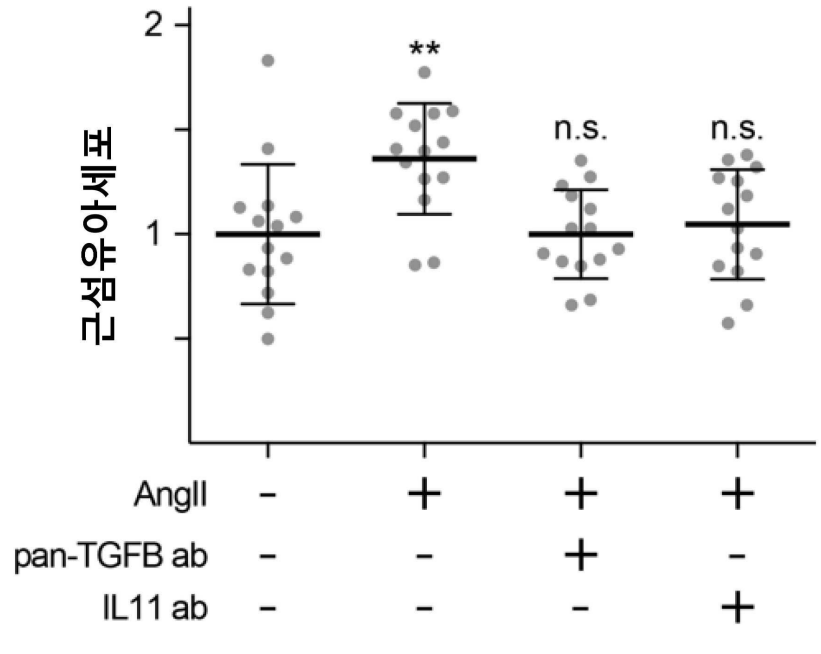
도면10d


250
200
150
100
50
기준치
TGFB1
IL11
ANG2
IL11RA
(+/+)
(-/+)
(-/-)

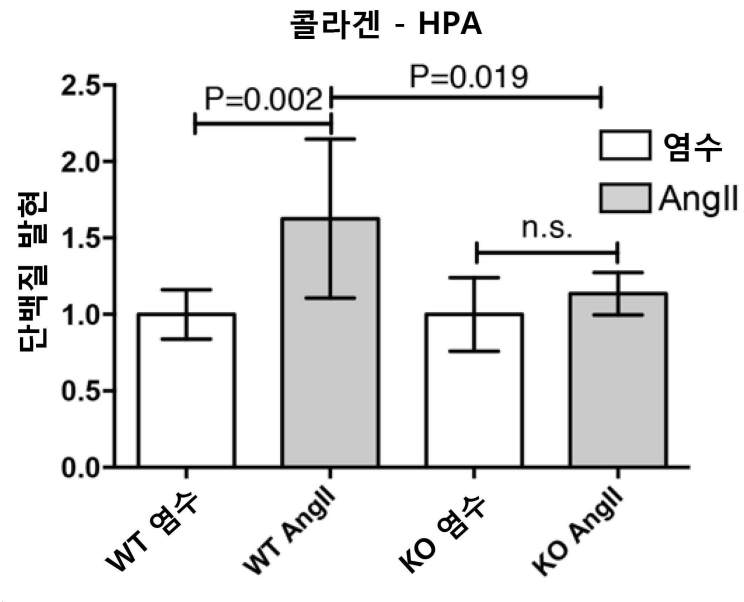
도면11a


콜라겐 단백질 (오페레타)
2
1
****
6
4
2
****
10
8
6
4
2
****
ANG2 + + − − − −
PDGF − − + + − −
ET-1 − − − − + +
항- IL11 − + − + − +

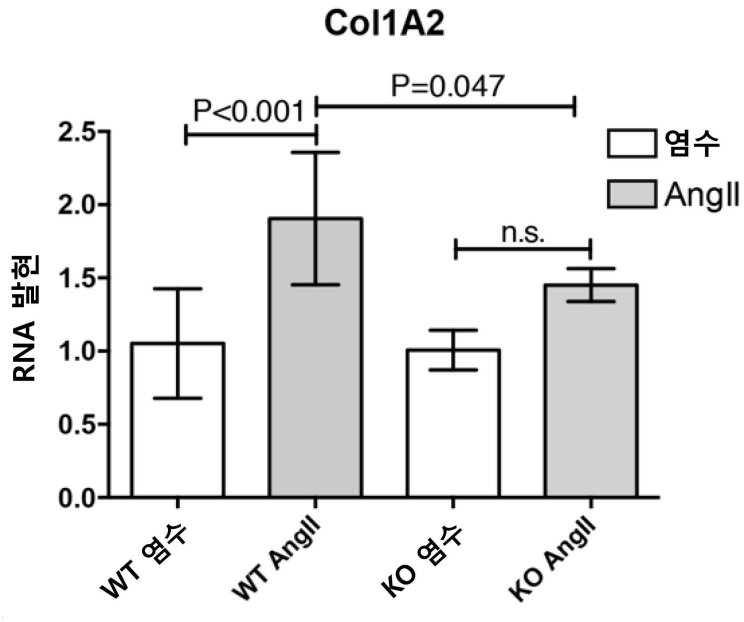
도면11b


근섬유아세포
2
1
**
n.s.
n.s.
AngII - + + +
pan-TGFB ab - - + -
IL11 ab - - - +

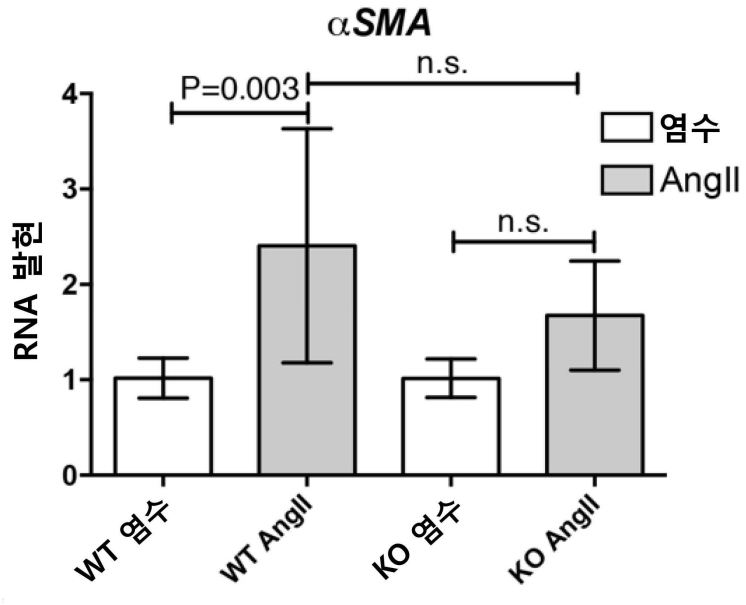
도면12a


콜라겐 - HPA
P=0.002
P=0.019
n.s.
염수
AngII
단백질 발현
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
WT 염수
WT AngII
KO 염수
KO AngII

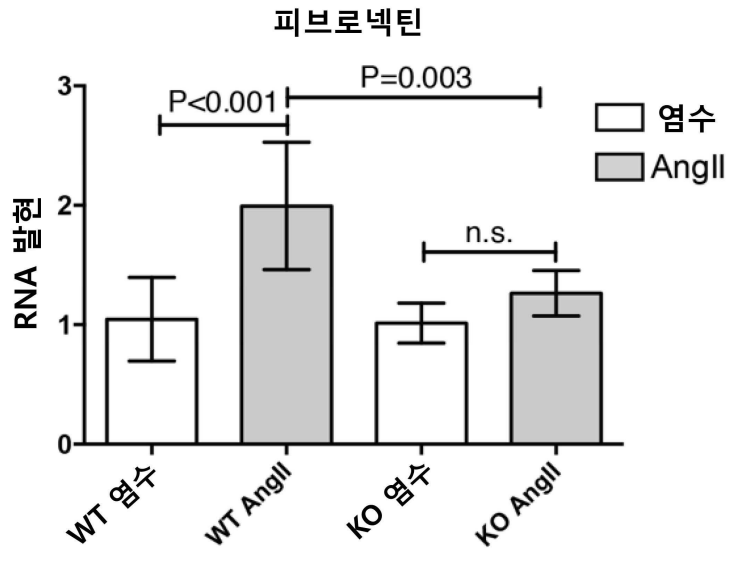
도면12b


Col1A2
P<0.001
P=0.047
n.s.
염수
AngII
RNA 발현
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
WT 염수
WT AngII
KO 염수
KO AngII

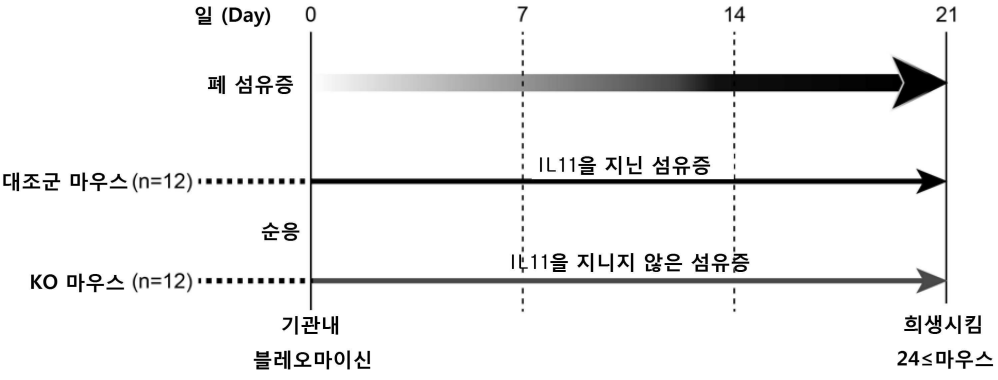
도면12c



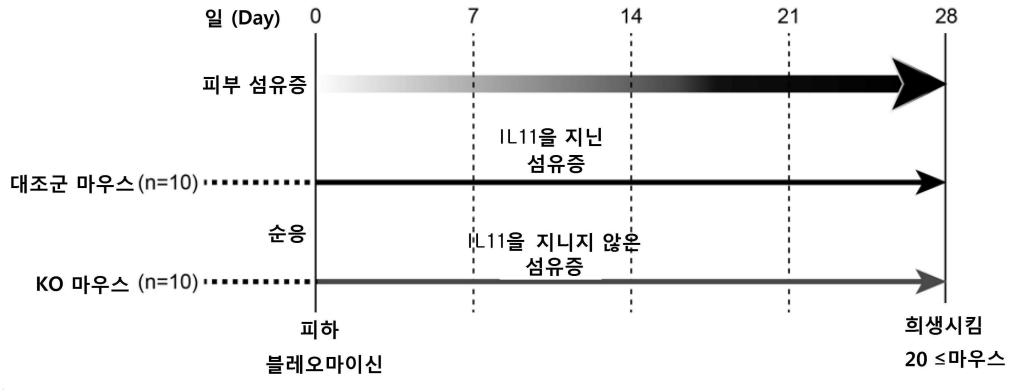
도면12d



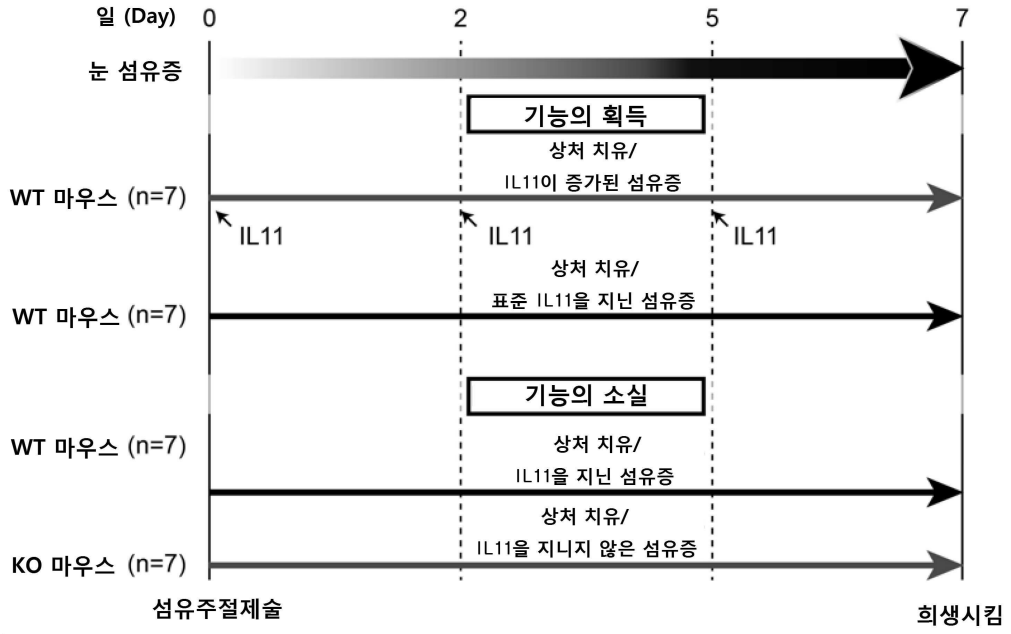
도면13a



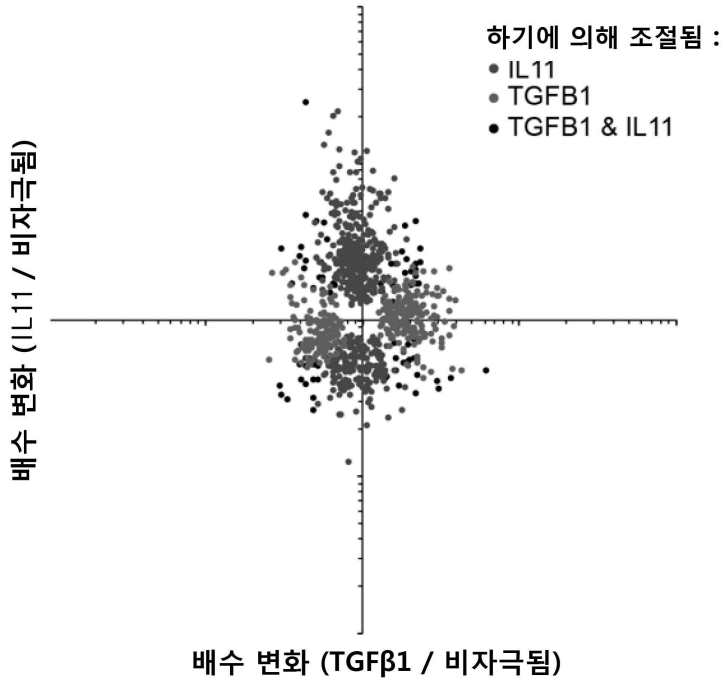
도면13b


일 (Day)
0
7
14
21
28
피부 섬유증
IL11을 지닌
섬유증
대조군 마우스 (n=10)
순응
IL11을 지니지 않은
섬유증
KO 마우스 (n=10)
피하
블레오마이신
희생시킴
20 ≤마우스

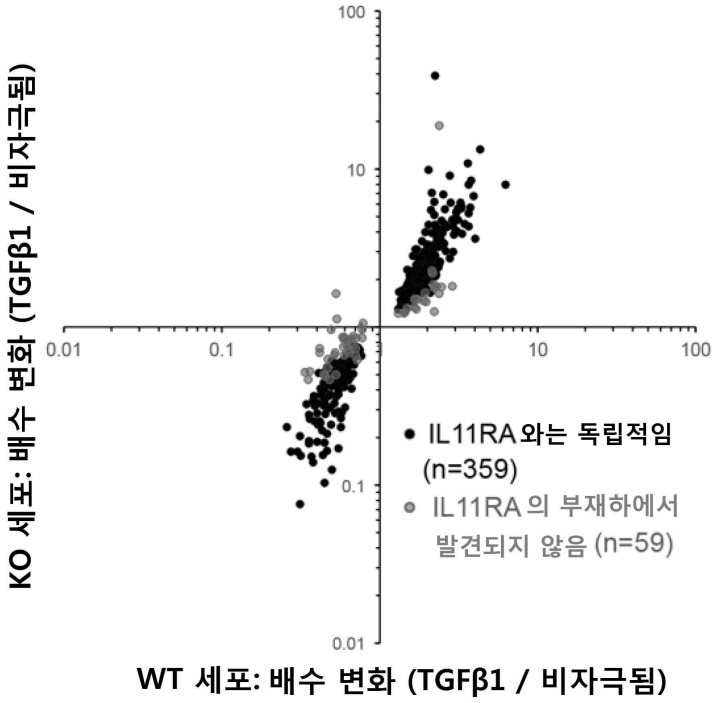
도면13c


일 (Day)
0
2
5
7
눈 섬유증
기능의 획득
상처 치유/
IL11이 증가된 섬유증
WT 마우스 (n=7)
IL11
IL11
IL11
상처 치유/
표준 IL11을 지닌 섬유증
WT 마우스 (n=7)
기능의 소실
WT 마우스 (n=7)
상처 치유/
IL11을 지닌 섬유증
상처 치유/
IL11을 지니지 않은 섬유증
KO 마우스 (n=7)
섬유주절제술
희생시킴

도면14a


하기에 의해 조절됨 :
IL11
TGFB1
TGFB1 & IL11
배수 변화 (IL11 / 비자극됨)
배수 변화 (TGFβ1 / 비자극됨)

도면14b


100
10
0.1
0.01
0.01
0.1
10
100
IL11RA와는 독립적임 (n=359)
IL11RA의 부재하에서 발견되지 않음 (n=59)
KO 세포: 배수 변화 (TGFβ1 / 비자극됨)
WT 세포: 배수 변화 (TGFβ1 / 비자극됨)

도면15a

YU33-A2

DVVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVGRYVAWYQQKVGKVPRLLIYAASALQSGVPS
RFSGTASETSFTLTISSLQPEDVASYYCQQYRSAPLAFGGGTGVEIK (SEQ ID NO:1)

LC-CDR1: QDVGRY (SEQ ID NO:101)
LC-CDR2: AAS (SEQ ID NO:102)
LC-CDR3: QQYRSAPLA (SEQ ID NO:103)

YU33-B3/H3

LPVLTQPHSVSESPGRTVTISCTRNTGNIASNRVQWYQQRPASAPTVVIYDNHQRPSGVPD
RFSGSIDTSPNSAYLTISGLKTEDEADYYCQSYDYSSVIFGGGTQLTVL (SEQ ID NO:2)

LC-CDR1: TGNIASNR (SEQ ID NO:104)
LC-CDR2: DNH (SEQ ID NO:105)
LC-CDR3: QSYDYSSVI (SEQ ID NO:106)

YU33-B4/YU45-G2/A3

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPSGV
SNRFSGSKSGNTASLTIFGLQAEDEADYYCSSYTSSSSWVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:3)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)
LC-CDR2: DVS (SEQ ID NO:108)
LC-CDR3: SSYTSSSSWV (SEQ ID NO:109)

YU33-E6

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGAYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEVSHRPSGV
SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSNTLVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:4)

LC-CDR1: SSDVGAYNY (SEQ ID NO:110)
LC-CDR2: EVS (SEQ ID NO:111)
LC-CDR3: SSYTSSNTLV (SEQ ID NO:112)

도면15b

YU45-C11/A10

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPSGV
SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTVVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:5)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)
LC-CDR2: DVS (SEQ ID NO:108)
LC-CDR3: SSYTSSSTVV (SEQ ID NO:113)

YU45-D11/F11

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGAYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSHRPSGVS
NRFSGSKSGNAASLTISGVQAEDGADYYCSSYTTSSTVVFGGGTQLTVL (SEQ ID NO:6)

LC-CDR1: SSDIGAYNY (SEQ ID NO:114)
LC-CDR2: DVS (SEQ ID NO:108)
LC-CDR3: SSYTTSSTVV (SEQ ID NO:115)

YU45-E11/E12

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPD
RFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDGSLSGWVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:7)

LC-CDR1: SSNIGSNY (SEQ ID NO:116)
LC-CDR2: RNN (SEQ ID NO:117)
LC-CDR3: AAWDGSLSGWV (SEQ ID NO:118)

YU45-H11/D12

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPSGV
SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTWVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:8)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)
LC-CDR2: DVS (SEQ ID NO:108)
LC-CDR3: SSYTSSSTWV (SEQ ID NO:119)

도면15c

YU45-A12/G10

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPD
RFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDGSLSGWVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:9)

LC-CDR1: SSNIGSNY (SEQ ID NO:116)
LC-CDR2: RNN (SEQ ID NO:117)
LC-CDR3: AAWDGSLSGWV (SEQ ID NO:118)

YU45-G1

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCCSYAGSYTFVFGGGTKLTVL (SEQ ID
NO:10)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)
LC-CDR2: DVS (SEQ ID NO:108)
LC-CDR3: CSYAGSYTFV (SEQ ID NO:120)

YU45-C2/A7/B10

QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSKRPSGV
PDRFSGSRSGNTASLTISGLQAEDEADYYCNSYTSSTPYVFGTGTKVTVL (SEQ ID NO:11)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)
LC-CDR2: DVS (SEQ ID NO:108)
LC-CDR3: NSYTSSTPYV (SEQ ID NO:121)

YU45-D2/H2/C7/F3/C9/E1/E9/C10/G3/H9/C5/A2/A5

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTISDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVTKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEAGYYCSSYAGSYTWVFGGGTELTVL (SEQ ID
NO:12)

LC-CDR1: ISDVGGYNY (SEQ ID NO:122)
LC-CDR2: DVT (SEQ ID NO:123)
LC-CDR3: SSYAGSYTWV (SEQ ID NO:124)

도면15d

YU45-E3

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTISDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVTKRPSGV PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEAGYYCSSYAGSYTWVFGGGTELTVL (SEQ ID NO:13)

LC-CDR1: ISDVGGYNY (SEQ ID NO:122)
LC-CDR2: DVT (SEQ ID NO:123)
LC-CDR3: SSYAGSYTWV (SEQ ID NO:124)

YU45-C8/E8

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMVYDVSNRPSGV SDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCGSYTSSNTQVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:14)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)
LC-CDR2: DVS (SEQ ID NO:108)
LC-CDR3: GSYTSSNTQV (SEQ ID NO:125)

YU45-F8

QPVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNLVYWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPD RFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSAGVFGGGTKLTAL (SEQ ID NO:15)

LC-CDR1: SSNIGNNL (SEQ ID NO:126)
LC-CDR2: RNN (SEQ ID NO:117)
LC-CDR3: AAWDDSLSAGV (SEQ ID NO:127)

YU45-G8/H6

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYDYVSWYQQHPGTAPKLMISDVHNRPLGV SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSITWVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:16)

LC-CDR1: SSDVGGYDY (SEQ ID NO:128)
LC-CDR2: DVH (SEQ ID NO:129)
LC-CDR3: SSYTSSITWV (SEQ ID NO:130)

도면15e

YU45-F9

QSALTQPRSVSRSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVL (SEQ ID
NO:17)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)
LC-CDR2: DVS (SEQ ID NO:108)
LC-CDR3: CSYAGSYTWV (SEQ ID NO:131)

YU45-H10

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPSGV
SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTWVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:18)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)
LC-CDR2: DVS (SEQ ID NO:108)
LC-CDR3: SSYTSSSTWV (SEQ ID NO:119)

YU46-A10

QPVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNLVYWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPD
RFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSAGVFGGGTKLTAL (SEQ ID NO:19)

LC-CDR1: SSNIGNNL (SEQ ID NO:126)
LC-CDR2: RNN (SEQ ID NO:117)
LC-CDR3: AAWDDSLSAGV (SEQ ID NO:127)

YU45-F2

QPVLTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKVMIYDVSKRPSG
VPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVL (SEQ ID
NO:20)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)
LC-CDR2: DVS (SEQ ID NO:108)
LC-CDR3: CSYAGSYTWV (SEQ ID NO:131)

도면15f

YU45-H3

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPSGV
SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTVVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:21)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)
LC-CDR2: DVS (SEQ ID NO:108)
LC-CDR3: SSYTSSSTVV (SEQ ID NO:113)

YU45-A1

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPSGV
SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCGSYTSSSTWVFGGGTKLTVL (SEQ ID
NO:22)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)
LC-CDR2: DVS (SEQ ID NO:108)
LC-CDR3: GSYTSSSTWV (SEQ ID NO:132)

YU45-A8/C6

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVGNRPSGV
SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSGSTWVFGGGTKLTVL (SEQ ID
NO:23)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)
LC-CDR2: DVG (SEQ ID NO:133)
LC-CDR3: SSYTSGSTWV (SEQ ID NO:134)

YU45-B5/A4

QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEVNKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCSSYAGTNNFVVFGGGTKLTVL (SEQ ID
NO:24)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)
LC-CDR2: EVN (SEQ ID NO:135)
LC-CDR3: SSYAGTNNFVV (SEQ ID NO:136)

도면15g

YU45-C3/A6

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVTKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVL (SEQ ID
NO:25)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)
LC-CDR2: DVT (SEQ ID NO:123)
LC-CDR3: CSYAGSYTWV (SEQ ID NO:131)

YU45-D1

ETTLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPAR
FSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWPLTFGGGTKVEFK (SEQ ID NO:26)

LC-CDR1: QSVSSN (SEQ ID NO:137)
LC-CDR2: GAS (SEQ ID NO:138)
LC-CDR3: QQYNNWPLTFGGGTKVEFK (SEQ ID NO:139)

YU45-D9/D3

QSVLTQPPSVSAAPGQEVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQHLPGTAPKLLIYDNTERPSGIPDR
FSGSRSGTSVTLGITGLQTGDEADYYCGTWDSSLSGGVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:27)

LC-CDR1: SSNIGNNY (SEQ ID NO:140)
LC-CDR2: DNT (SEQ ID NO:141)
LC-CDR3: GTWDSSLSGGV (SEQ ID NO:142)

YU45-E5

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTISDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVTKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEAGYYCSSYAGSYTWGVRRRDRADRP (SEQ ID
NO:28)

LC-CDR1: ISDVGGYNY (SEQ ID NO:122)
LC-CDR2: DVT (SEQ ID NO:123)
LC-CDR3: SSYAGSYTWGVRRRDRADRP (SEQ ID NO:143)

도면15h

YU45-G7

QSVLTQPPSVSAAPGRTVTISCSGSYSNVGSNLVSWYQQLPGTAPKLVIYEDDKRLSGIPD
RFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLKGHVFGGGTQLTVL (SEQ ID NO:29)

LC-CDR1: YSNVGSNL (SEQ ID NO:144)
LC-CDR2: EDD (SEQ ID NO:145)
LC-CDR3: AAWDDSLKGHV (SEQ ID NO:146)

YU45-B4

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYINNQRPSGVPD
RFSGSKSGTSASLAISGLQSEDETDYYCAAWDDSLNGWVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:30)

LC-CDR1: SSNIGSNT (SEQ ID NO:147)
LC-CDR2: INN (SEQ ID NO:148)
LC-CDR3: AAWDDSLNGWV (SEQ ID NO:149)

YU45-H4

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTAL (SEQ ID
NO:31)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)
LC-CDR2: DVS (SEQ ID NO:108)
LC-CDR3: CSYAGSYTWV (SEQ ID NO:131)

YU45-B6

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSRDVGGYNYVSWYQQHPGEAPKLMIFDVSKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYADYYTWVFGGGTKVTVL (SEQ ID
NO:32)

LC-CDR1: SRDVGGYNY (SEQ ID NO:150)
LC-CDR2: DVS (SEQ ID NO:108)
LC-CDR3: CSYADYYTWV (SEQ ID NO:151)

도면15i

YU45-D6

QPVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNLVYWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPD
RFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSAGVFGGGTKLTAL (SEQ ID NO:33)

LC-CDR1: SSNIGNNL (SEQ ID NO:126)
LC-CDR2: RNN (SEQ ID NO:117)
LC-CDR3: AAWDDSLSAGV (SEQ ID NO:127)

YU45-E7

LPVLTQPHSVSESPGKTVTISCTGSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYDDNQRPSGVPD
RFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSNLWVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:34)

LC-CDR1: SGSIASNY (SEQ ID NO:152)
LC-CDR2: DDN (SEQ ID NO:153)
LC-CDR3: QSYDSSNLWV (SEQ ID NO:154)

YU45-F5

DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQIISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPTWTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:35)

LC-CDR1: QIISSY (SEQ ID NO:155)
LC-CDR2: AAS (SEQ ID NO:102)
LC-CDR3: QQSYSTPTWT (SEQ ID NO:156)

YU45-H7/46-B5

QSALTQPPSASGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPSGV
SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTWVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:36)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)
LC-CDR2: DVS (SEQ ID NO:108)
LC-CDR3: SSYTSSSTWV (SEQ ID NO:119)

도면15j

YU46-G1

LPVLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPGSSPTTVIYEDNQRPSGVPD
RFSGSIDSSSNSASLTISGLRTEDEADYYCQSYNSSKVVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:37)

LC-CDR1: SGSIASNY (SEQ ID NO:152)
LC-CDR2: EDN (SEQ ID NO:157)
LC-CDR3: QSYNSSKVV (SEQ ID NO:158)

YU46-A2

QSALTQPRSVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYEYVSWYQQHPGKAPRLLIYDVSNRPSGVS
NRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCNSYTSSGTLVVFGGGTKLTVL (SEQ ID
NO:38)

LC-CDR1: SSDVGGYEY (SEQ ID NO:159)
LC-CDR2: DVS (SEQ ID NO:108)
LC-CDR3: NSYTSSGTLVV (SEQ ID NO:160)

YU46-A8

QSALTQPRSVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYEYVSWYQQHPGKAPRLLIYDVSNRPSGVS
NRFSGSKSGNTASLTVSGLQAEDEADYYCNSYTSSGTLVVFGGGTKLTVL (SEQ ID
NO:39)

LC-CDR1: SSDVGGYEY (SEQ ID NO:159)
LC-CDR2: DVS (SEQ ID NO:108)
LC-CDR3: NSYTSSGTLVV (SEQ ID NO:160)

YU46-B2

QPVLTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVL (SEQ ID
NO:40)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)
LC-CDR2: DVS (SEQ ID NO:108)
LC-CDR3: CSYAGSYTWV (SEQ ID NO:131)

도면15k

YU46-B6

SSELTQDPAVSVALGQTVRITCQGDSLRGYYATWYQQKPGQAPVVVMYGNNNRPSGIPD
RFSGSSSGNTASLTITGAQAEDEADYYCDSRGRSGDHWLFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:41)

LC-CDR1: SLRGYY (SEQ ID NO:161)
LC-CDR2: GNN (SEQ ID NO:162)
LC-CDR3: DSRGRSGDHWL (SEQ ID NO:163)

YU46-C1

QAVLTQPPSASGTPGQRVSISCSGSSSNIGSYYVYWYQQVPGTAPKILIYRNDERPSGVPD
RFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEAHYYCATWDDGLSGWVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:42)

LC-CDR1: SSNIGSYY (SEQ ID NO:164)
LC-CDR2: RND (SEQ ID NO:165)
LC-CDR3: ATWDDGLSGWV (SEQ ID NO:166)

YU46-D7

QSVLTQPPSASGSPGQSVTISCAGTSSDVGAYNYVAWYQQHPGKAPKLIISEVFRRPSGVP
DRFSGSKSGTTAFLTVSGLQADDEAVYFCNSYVTGNNWAFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:43)

LC-CDR1: SSDVGAYNY (SEQ ID NO:110)
LC-CDR2: EVF (SEQ ID NO:168)
LC-CDR3: NSYVTGNNWA (SEQ ID NO:169)

YU46-E3

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPSGV
SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTWVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:44)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)
LC-CDR2: DVS (SEQ ID NO:108)
LC-CDR3: SSYTSSSTWV (SEQ ID NO:119)

도면15m

YU46-E7

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGYDAVNWYQQLPGTAPKLVISNDNRRPSGVPA
RFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEAYYYCAAWDDSLSGWVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:45)

LC-CDR1: SSNIGYDA (SEQ ID NO:170)
LC-CDR2: NDN (SEQ ID NO:171)
LC-CDR3: AAWDDSLSGWV (SEQ ID NO:172)

YU46-H8

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGSSSYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:46)

LC-CDR1: QGSSSY (SEQ ID NO:173)
LC-CDR2: AAS (SEQ ID NO:102)
LC-CDR3: QQSYSTPLYT (SEQ ID NO:174)

YU46-G9

QPVLTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYKYVSWYQQHPGKAPELIIYDVSKRPSGVP
DRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGNYTWLFGGGTKVTVL (SEQ ID NO:47)

LC-CDR1: SSDVGGYKY (SEQ ID NO:175)
LC-CDR2: DVS (SEQ ID NO:108)
LC-CDR3: CSYAGNYTWL (SEQ ID NO:176)

YU46-G8

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGSSSYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPLYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:48)

LC-CDR1: QGSSSY (SEQ ID NO:173)
LC-CDR2: AAS(SEQ ID NO:102)
LC-CDR3: QQSYSTPLYT (SEQ ID NO:174)

도면15n

YU46-B7

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPSGV
SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCTSYSSSSTLVAFGGGTKLTVL (SEQ ID
NO:49)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)
LC-CDR2: DVS (SEQ ID NO:108)
LC-CDR3: TSYSSSSTLVA (SEQ ID NO:177)

YU46-D3

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGNYKYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPSGV
SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTLVVFGGGTKLTVL (SEQ ID
NO:50)

LC-CDR1: SSDVGNYKY (SEQ ID NO:178)
LC-CDR2: DVS (SEQ ID NO:108)
LC-CDR3: SSYTSSSTLVV (SEQ ID NO:179)

도면16a

YU33-A2

QLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYN
DYAVSVKSRITINPDTSKNQFTLQLNSVTPDDTAVYYCARGTRGYFDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:51)

HC-CDR1: VSSNSAAWN (SEQ ID NO:180)
HC-CDR2: YRSKWYN (SEQ ID NO:181)
HC-CDR3: ARGTRGYFDY (SEQ ID NO:182)

YU33-B3/H3

EVQLVESGGGFVKPGGSLSISCAASGFTFSGAYMNWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLYAFDIWGQGTMVTVSS (SEQ
ID NO:52)

HC-CDR1: GFTFSGAY (SEQ ID NO:183)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: ARDLYAFDI (SEQ ID NO:185)

YU33-B4/YU45-G2/A3

EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:53)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (SEQ ID NO:187)

YU33-E6

QVQLQQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSDK
YYADSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDLSGLPIIDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:54)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSDK (SEQ ID NO:188)
HC-CDR3: AKDLSGLPIIDY (SEQ ID NO:189)

도면16b

YU45-C11/A10

EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGEGLEWVAVISYDGSNKY YADSVKGRFTISRDNAKDSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARRGYFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:55)

HC-CDR1: GFTFSSYA (SEQ ID NO:190)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: ARRGYFDY (SEQ ID NO:191)

YU45-D11/F11

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIAAADGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:56)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: ARIAAADGMDV (SEQ ID NO:192)

YU45-E11/E12

QVQLVQSGGGVVLPGRSLRLSCAASGFSFRSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRTGDTAVYYCARITHDYGDFSDAFDIWGQGTMVA VSS (SEQ ID NO:57)

HC-CDR1: GFSFRSYG (SEQ ID NO:193)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: ARITHDYGDFSDAFDI (SEQ ID NO:194)

YU45-H11/D12

EVQLLESGGGVVQPGRSRRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLYSGSSNFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:58)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKLYSGSSNFDY (SEQ ID NO:195)

도면16c

YU45-A12/G10

QVQLVQSGGGVVLPGRSLRLSCAASGFTFRSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRTGDTAVYYCARITHDYGDFSDAFDIWGQGTMVA VSS (SEQ ID NO:59)

HC-CDR1: GFTFRSYG (SEQ ID NO:196)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: ARITHDYGDFSDAFDI (SEQ ID NO:194)

YU45-G1

EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLSGPNGVDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:60)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKLSGPNGVDY (SEQ ID NO:197)

YU45-C2/A7/B10

EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGQNVDLWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:61)

HC-CDR1: GFTFSSYA (SEQ ID NO:190)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: ARGQNVDL (SEQ ID NO:198)

YU45-D2/H2/C7/F3/C9/E1/E9/C10/G3/H9/C5/A2/A5

EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIMGYDYGDYDVVDYWGQGTLV TVSS (SEQ ID NO:62)

HC-CDR1: GFTFSSYA (SEQ ID NO:190)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: ARIMGYDYGDYDVVDY (SEQ ID NO:199)

도면16d

YU45-E3

EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIMGYDYGDYDVVDYWGQGTLV TVSS (SEQ ID NO:63)

HC-CDR1: GFSFSSYA (SEQ ID NO:212)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: ARIMGYDYGDYDVVDY (SEQ ID NO:199)

YU45-C8/E8

QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY YADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARRGYGDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:64)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: ARRGYGDY (SEQ ID NO:213)

YU45-F8

RSAAGGVWGRRGPAWEVPETLLCSLWIFLKSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMTSLRAEDTAVYYCARVGFSSWYPDLYYFDYWGQGTL VTVSS (SEQ ID NO:65)

HC-CDR1: WIFLKSYA (SEQ ID NO:204)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: ARVGFSSWYPDLYYFDY (SEQ ID NO:205)

YU45-G8/H6

EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKFARGVYLFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:66)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKFARGVYLFDY (SEQ ID NO:215)

도면16e

YU45-F9

EVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVQSGEPESDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:67)

HC-CDR1: GFTFSSYA (SEQ ID NO:190)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: ARVQSGEPESDY (SEQ ID NO:216)

YU45-H10

EVQLLESGGGVVQPGRSRRLSCAASGFSLNSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLYSGSSNFDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:68)

HC-CDR1: GFSLNSYG (SEQ ID NO:217)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKLYSGSSNFDY (SEQ ID NO:195)

YU46-A10

EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMTSLRAEDTAVYYCARVGFSSWYPDLYYFDYWGQGTL
VTVSS (SEQ ID NO:69)

HC-CDR1: GFTFSSYA (SEQ ID NO:190)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: ARVGFSSWYPDLYYFDY (SEQ ID NO:205)

YU45-F2

EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLSGPNGVDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:70)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKLSGPNGVDY (SEQ ID NO:197)

도면16f

YU45-H3

EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRLTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARMVNLYYGDAFDIWGQGTMVTV
SS (SEQ ID NO:71)

HC-CDR1: GFTFSSYA (SEQ ID NO:190)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: ARMVNLYYGDAFDI (SEQ ID NO:218)

YU45-A1

QLQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLVGATADDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:72)

HC-CDR1: GFTFSSYA (SEQ ID NO:190)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: ARLVGATADDY (SEQ ID NO:219)

YU45-A8/C6

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLSGPNGVDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:73)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKLSGPNGVDY (SEQ ID NO:197)

YU45-B5/A4

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANY
AQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGLITGTTPWGQGTLVTVSS (SEQ
ID NO:74)

HC-CDR1: GGTFSSYA (SEQ ID NO:209)
HC-CDR2: IIPIFGTA (SEQ ID NO:210)
HC-CDR3: ARGLITGTTP (SEQ ID NO:211)

도면16g

YU45-C3/A6

EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLSGPNGVDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:75)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKLSGPNGVDY (SEQ ID NO:197)

YU45-D1

AQVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCAVSGGSISSSNWWSWVRQPPGKGLEWIGEIYHSGSTN
YNPSLKSRVTISVDKSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARVQNLGGGSYYVGAFDYWGQGT
LVTVSS (SEQ ID NO:76)

HC-CDR1: GGSISSSNW (SEQ ID NO:220)
HC-CDR2: IYHSGST (SEQ ID NO:221)
HC-CDR3: ARVQNLGGGSYYVGAFDY (SEQ ID NO:222)

YU45-D9/D3

EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLHFSQYFSTIDAFDIWGQGTMV
TISS (SEQ ID NO:77)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: ARLHFSQYFSTIDAFDI (SEQ ID NO:223)

YU45-E5

EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIMGYDYGDYDVVDYWGQGTLV
TVSS (SEQ ID NO:78)

HC-CDR1: GFTFSSYA (SEQ ID NO:190)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: ARIMGYDYGDYDVVDY (SEQ ID NO:199)

도면16h

YU45-G7

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGYSSGWYFDYWGQGTLVTV
SS (SEQ ID NO:79)

HC-CDR1: GFTFSSYA (SEQ ID NO:190)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: ARDVGYSSGWYFDY (SEQ ID NO:200)

YU45-B4

EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSLSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLAQSYSSSWYEWEPGREHAFD
IWGQGTMVTVSS (SEQ ID NO:80)

HC-CDR1: GFSLSSYG (SEQ ID NO:201)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: ARLAQSYSSSWYEWEPGREHAFDI (SEQ ID NO:202)

YU45-H4

EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPDDDYWGQGTLVTVSS (SEQ
ID NO:81)

HC-CDR1: GFTFSSYA (SEQ ID NO:190)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: ARPDDDY (SEQ ID NO:203)

YU45-B6

EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLSGPNGVDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:82)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKLSGPNGVDY (SEQ ID NO:197)

도면16i

YU45-D6

RSAAGGVWGRRGPAWEVPETLLCSLWIFLKSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMTSLRAEDTAVYYCARVGFSSWYPDLYYFDYWGQGTL
VTVSS (SEQ ID NO:83)

HC-CDR1: WIFLKSYA (SEQ ID NO:204)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: ARVGFSSWYPDLYYFDY (SEQ ID NO:205)

YU45-E7

EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLYSGYPSRYYYGMDVWGQGTT
VTVSS (SEQ ID NO:84)

HC-CDR1: GFTFSSYA (SEQ ID NO:190)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: ARLYSGYPSRYYYGMDV (SEQ ID NO:206)

YU45-F5

*VTLKESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGGKSYYGFDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:85)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKGGKSYYGFDY (SEQ ID NO:207)

YU45-H7/46-B5

EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLHSGRNWGDAFDIWGQGTMVT
VSS (SEQ ID NO:86)

HC-CDR1: GFTFSSYA (SEQ ID NO:190)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: ARLHSGRNWGDAFDI (SEQ ID NO:208)

도면16j

YU46-G1

QV*LVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANYA
QKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGGPYYDFWSGYYTEFDYWGQG
TLVTVSS (SEQ ID NO:87)

HC-CDR1: GGTFSSYA (SEQ ID NO:209)
HC-CDR2: IIPIFGTA (SEQ ID NO:210)
HC-CDR3: ARGGGPYYDFWSGYYTEFDY (SEQ ID NO:224)

YU46-A2

EVQLLESGGGVVQPGRSLKLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSGYSSGWYFDYWGQGTLVTV
SS (SEQ ID NO:88)

HC-CDR1: GFTFSSYA (SEQ ID NO:190)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: ARDSGYSSGWYFDY (SEQ ID NO:225)

YU46-A8

EVQLLESGGGVVQPGRSLKLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSGYSSGWYFDYWGQGTLVTV
SS (SEQ ID NO:89)

HC-CDR1: GFTFSSYA (SEQ ID NO:190)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: ARDSGYSSGWYFDY (SEQ ID NO:225)

YU46-B2

GAAGGVWGRRGPAWEVPETLLCSLWILPSDSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIAAAGRDAFDIWGQGTMVTVSS
(SEQ ID NO:90)

HC-CDR1: ILPSDSYA (SEQ ID NO:226)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: ARIAAAGRDAFDI (SEQ ID NO:227)

도면16k

YU46-B6

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTN
YAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARVVAAARSYYYYMDVWGKGTT
VTVSS (SEQ ID NO:91)

HC-CDR1: GYTFTSYG (SEQ ID NO:228)
HC-CDR2: ISAYNGNT (SEQ ID NO:229)
HC-CDR3: ARVVAAARSYYYYMDV (SEQ ID NO:230)

YU46-C1

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTANY
AQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARADSSAGGGPYYYGMDVWGQGT
TVTVSS (SEQ ID NO:92)

HC-CDR1: GGTFSSYA (SEQ ID NO:209)
HC-CDR2: IIPIFGTA (SEQ ID NO:210)
HC-CDR3: ARADSSAGGGPYYYGMDV (SEQ ID NO:231)

YU46-D7

EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLGAEDTAVYYCAKFARGVYLFDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:93)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKFARGVYLFDY (SEQ ID NO:215)

YU46-E3

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIGGYDDFDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:94)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: ARIGGYDDFDY (SEQ ID NO:232)

도면161

YU46-E7

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVYYDSSGTQGDSFDYWGQGTL
VTVSS (SEQ ID NO:95)

HC-CDR1: GFTFSSYA (SEQ ID NO:190)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: ARVYYDSSGTQGDSFDY (SEQ ID NO:233)

YU46-H8

EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFGSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGSYYFDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:96)

HC-CDR1: GFTFGSYG (SEQ ID NO:234)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKGSYYFDY (SEQ ID NO:235)

YU46-G9

EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLSGPNGVDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:97)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKLSGPNGVDY (SEQ ID NO:197)

YU46-G8

EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSLGSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGSYYFDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:98)

HC-CDR1: GFSLGSYG (SEQ ID NO:238)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKGSYYFDY (SEQ ID NO:235)

도면16m

YU46-B7

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGVLFDYWGQGTLVTVSS (SEQ
ID NO:99)

HC-CDR1: GFTFSSYA (SEQ ID NO:190)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: ARGVLFDY (SEQ ID NO:236)

YU46-D3

EVQLLESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTSSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSGVLDYWGQGTLVTVSS (SEQ
ID NO:100)

HC-CDR1: GFTFSSYA (SEQ ID NO:190)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: ARSGVLDY (SEQ ID NO:237)

도면17a

클론	CDR 1	CDR 2	CDR 3
경 쇄			
YU33-A2	QDVGRY (SEQ ID NO:101)	AAS (SEQ ID NO:102)	QQYRSAPLA (SEQ ID NO:103)
YU33-B3/H3	TGNIASNR (SEQ ID NO:104)	DNH (SEQ ID NO:105)	QSYDYSSVI (SEQ ID NO:106)
YU33-B4/YU45-G2/A3	SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)	DVS (SEQ ID NO:108)	SSYTSSSSWV (SEQ ID NO:109)
YU33-E6	SSDVGAYNY (SEQ ID NO:110)	EVS (SEQ ID NO:111)	SSYTSSNTLV (SEQ ID NO:112)
YU45-C11/A10	SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)	DVS (SEQ ID NO:108)	SSYTSSSTVV (SEQ ID NO:113)
YU45-D11/F11	SSDIGAYNY (SEQ ID NO:114)	DVS (SEQ ID NO:108)	SSYTTSSTVV (SEQ ID NO:115)
YU45-E11/E12	SSNIGSNY (SEQ ID NO:116)	RNN (SEQ ID NO:117)	AAWDGSLSGWV (SEQ ID NO:118)
YU45-H11/D12	SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)	DVS (SEQ ID NO:108)	SSYTSSSTWV (SEQ ID NO:119)
YU45-A12/G10	SSNIGSNY (SEQ ID NO:116)	RNN (SEQ ID NO:117)	AAWDGSLSGWV (SEQ ID NO:118)
YU45-G1	SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)	DVS (SEQ ID NO:108)	CSYAGSYTFV (SEQ ID NO:120)
YU45-C2/A7/B10	SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)	DVS (SEQ ID NO:108)	NSYTSSTPYV (SEQ ID NO:121)
YU45-D2/H2/C7/F3/C9/E1/E9/C10/G3/H9/C5/A2/A5	ISDVGGYNY (SEQ ID NO:122)	DVT (SEQ ID NO:123)	SSYAGSYTWV (SEQ ID NO:124)
YU45-E3	ISDVGGYNY (SEQ ID NO:122)	DVT (SEQ ID NO:123)	SSYAGSYTWV (SEQ ID NO:124)
YU45-C8/E8	SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)	DVS (SEQ ID NO:108)	GSYTSSNTQV (SEQ ID NO:125)
YU45-F8	SSNIGNNL (SEQ ID NO:126)	RNN (SEQ ID NO:117)	AAWDDSLSAGV (SEQ ID NO:127)
YU45-G8/H6	SSDVGGYDY (SEQ ID NO:128)	DVH (SEQ ID NO:129)	SSYTSSITWV (SEQ ID NO:130)
YU45-F9	SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)	DVS (SEQ ID NO:108)	CSYAGSYTWV (SEQ ID NO:131)
YU45-H10	SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)	DVS (SEQ ID NO:108)	SSYTSSSTWV (SEQ ID NO:119)
YU46-A10	SSNIGNNL (SEQ ID NO:126)	RNN (SEQ ID NO:117)	AAWDDSLSAGV (SEQ ID NO:127)
YU45-F2	SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)	DVS (SEQ ID NO:108)	CSYAGSYTWV (SEQ ID NO:131)
YU45-H3	SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)	DVS (SEQ ID NO:108)	SSYTSSSTVV (SEQ ID NO:113)
YU45-A1	SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)	DVS (SEQ ID NO:108)	GSYTSSSTWV (SEQ ID NO:132)
YU45-A8/C6	SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)	DVG (SEQ ID NO:133)	SSYTSGSTWV (SEQ ID NO:134)
YU45-B5/A4	SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)	EVN (SEQ ID NO:135)	SSYAGTNNFVV (SEQ ID NO:136)

도면17b

클론	CDR 1	CDR 2	CDR 3
YU45-C3/A6	SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)	DVT (SEQ ID NO:123)	CSYAGSYTWV (SEQ ID NO:131)
YU45-D1	QSVSSN (SEQ ID NO:137)	GAS (SEQ ID NO:138)	QQYNNWPLTFGGGTKVEFK (SEQ ID NO:139)
YU45-D9/D3	SSNIGNNY (SEQ ID NO:140)	DNT (SEQ ID NO:141)	GTWDSSLSGGV (SEQ ID NO:142)
YU45-E5	ISDVGGYNY (SEQ ID NO:122)	DVT (SEQ ID NO:123)	SSYAGSYTWGVRRRDRADRP (SEQ ID NO:143)
YU45-G7	YSNVGSNL (SEQ ID NO:144)	EDD (SEQ ID NO:145)	AAWDDSLKGHV (SEQ ID NO:146)
YU45-B4	SSNIGSNT (SEQ ID NO:147)	INN (SEQ ID NO:148)	AAWDDSLNGWV (SEQ ID NO:149)
YU45-H4	SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)	DVS (SEQ ID NO:108)	CSYAGSYTWV (SEQ ID NO:131)
YU45-B6	SRDVGGYNY (SEQ ID NO:150)	DVS (SEQ ID NO:108)	CSYADYYTWV (SEQ ID NO:151)
YU45-D6	SSNIGNNL (SEQ ID NO:126)	RNN (SEQ ID NO:117)	AAWDDSLSAGV (SEQ ID NO:127)
YU45-E7	SGSIASNY (SEQ ID NO:152)	DDN (SEQ ID NO:153)	QSYDSSNLWV (SEQ ID NO:154)
YU45-F5	QIISSY (SEQ ID NO:155)	AAS (SEQ ID NO:102)	QQSYSTPTWT (SEQ ID NO:156)
YU45-H7/B5	SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)	DVS (SEQ ID NO:108)	SSYTSSSTWV (SEQ ID NO:119)
YU46-G1	SGSIASNY (SEQ ID NO:152)	EDN (SEQ ID NO:157)	QSYNSSKVV (SEQ ID NO:158)
YU46-A2	SSDVGGYEY (SEQ ID NO:159)	DVS (SEQ ID NO:108)	NSYTSSGTLVV (SEQ ID NO:160)
YU46-A8	SSDVGGYEY (SEQ ID NO:159)	DVS (SEQ ID NO:108)	NSYTSSGTLVV (SEQ ID NO:160)
YU46-B2	SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)	DVS (SEQ ID NO:108)	CSYAGSYTWV (SEQ ID NO:131)
YU46-B6	SLRGYY (SEQ ID NO:161)	GNN (SEQ ID NO:162)	DSRGRSGDHWL (SEQ ID NO:163)
YU46-C1	SSNIGSYY (SEQ ID NO:164)	RND (SEQ ID NO:165)	ATWDDGLSGWV (SEQ ID NO:166)
YU46-D7	SSDVGAYNY (SEQ ID NO:167)	EVF (SEQ ID NO:168)	NSYVTGNNWA (SEQ ID NO:169)
YU46-E3	SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)	DVS (SEQ ID NO:108)	SSYTSSSTWV (SEQ ID NO:119)
YU46-E7	SSNIGYDA (SEQ ID NO:170)	NDN (SEQ ID NO:171)	AAWDDSLSGWV (SEQ ID NO:172)
YU46-H8	QGSSSY (SEQ ID NO:173)	AAS (SEQ ID NO:102)	QQSYSTPLYT (SEQ ID NO:174)
YU46-G9	SSDVGGYKY (SEQ ID NO:175)	DVS (SEQ ID NO:108)	CSYAGNYTWL (SEQ ID NO:176)
YU46-G8	QGSSSY (SEQ ID NO:173)	AAS (SEQ ID NO:102)	QQSYSTPLYT (SEQ ID NO:174)
YU46-B7	SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)	DVS (SEQ ID NO:108)	TSYSSSSTLVA (SEQ ID NO:177)
YU46-D3	SSDVGNYKY (SEQ ID NO:178)	DVS (SEQ ID NO:108)	SSYTSSSTLVV (SEQ ID NO:179)

도면18a

클론	CDR 1	CDR 2	CDR 3
중 쇄			
YU33-A2	VSSNSAAWN (SEQ ID NO:180)	YRSKWYN (SEQ ID NO:181)	ARGTRGYFDY (SEQ ID NO:182)
YU33-B3/H3	GFTFSGAY (SEQ ID NO:183)	ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)	ARDLYAFDI (SEQ ID NO:185)
YU33-B4/YU45-G2/A3	GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)	ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)	AKIGATDPLDY (SEQ ID NO:187)
YU33-E6	GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)	ISYDGSDK (SEQ ID NO:188)	AKDLSGLPIIDY (SEQ ID NO:189)
YU45-C11/A10	GFTFSSYA (SEQ ID NO:190)	ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)	ARRGYFDY (SEQ ID NO:191)
YU45-D11/F11	GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)	ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)	ARIAAADGMDV (SEQ ID NO:192)
YU45-E11/E12	GFSFRSYG (SEQ ID NO:193)	ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)	ARITHDYGDFSDAFDI (SEQ ID NO:194)
YU45-H11/D12	GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)	ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)	AKLYSGSSNFDY (SEQ ID NO:195)
YU45-A12/G10	GFTFRSYG (SEQ ID NO:196)	ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)	ARITHDYGDFSDAFDI (SEQ ID NO:194)
YU45-G1	GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)	ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)	AKLSGPNGVDY (SEQ ID NO:197)
YU45-C2/A7/B10	GFTFSSYA (SEQ ID NO:190)	ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)	ARGQNVDL (SEQ ID NO:198)
YU45-D2/H2/C7/F3/C9/E1/E9/C10/G3/H9/C5/A2/A5	GFTFSSYA (SEQ ID NO:190)	ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)	ARIMGYDYGDYDVVDY (SEQ ID NO:199)
YU45-E3	GFSFSSYA (SEQ ID NO:212)	ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)	ARIMGYDYGDYDVVDY (SEQ ID NO:199)
YU45-C8/E8	GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)	ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)	ARRGYGDY (SEQ ID NO:213)
YU45-F8	WIFLKSYA (SEQ ID NO:204)	ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)	ARVGFSSWYPDLYYFDY (SEQ ID NO:205)
YU45-G8/H6	GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)	ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)	AKFARGVYLFDY (SEQ ID NO:215)
YU45-F9	GFTFSSYA (SEQ ID NO:190)	ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)	ARVQSGEPESDY (SEQ ID NO:216)
YU45-H10	GFSLNSYG (SEQ ID NO:217)	ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)	AKLYSGSSNFDY (SEQ ID NO:195)
YU46-A10	GFTFSSYA (SEQ ID NO:190)	ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)	ARVGFSSWYPDLYYFDY (SEQ ID NO:205)
YU45-F2	GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)	ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)	AKLSGPNGVDY (SEQ ID NO:197)
YU45-H3	GFTFSSYA (SEQ ID NO:190)	ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)	ARMVNLYYGDAFDI (SEQ ID NO:218)
YU45-A1	GFTFSSYA (SEQ ID NO:190)	ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)	ARLVGATADDY (SEQ ID NO:219)
YU45-A8/C6	GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)	ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)	AKLSGPNGVDY (SEQ ID NO:197)

도면18b

클론	CDR 1	CDR 2	CDR 3
YU45-B5/A4	GGTFSSYA (SEQ ID NO:209)	IIPIFGTA (SEQ ID NO:210)	ARGLITGTTP (SEQ ID NO:211)
YU45-C3/A6	GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)	ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)	AKLSGPNGVDY (SEQ ID NO:197)
YU45-D1	GGSISSSNW (SEQ ID NO:220)	IYHSGST (SEQ ID NO:221)	ARVQNLGGGSYYVGAFDY (SEQ ID NO:222)
YU45-D9/D3	GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)	ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)	ARLHFSQYFSTIDAFDI (SEQ ID NO:223)
YU45-E5	GFTFSSYA (SEQ ID NO:190)	ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)	ARIMGYDYGDYDVVDY (SEQ ID NO:199)
YU45-G7	GFTFSSYA (SEQ ID NO:190)	ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)	ARDVGYSSGWYFDY (SEQ ID NO:200)
YU45-B4	GFSLSSYG (SEQ ID NO:201)	ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)	ARLAQSYSSSWYEWEPGREHAFDI (SEQ ID NO:202)
YU45-H4	GFTFSSYA (SEQ ID NO:190)	ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)	ARPDDDY (SEQ ID NO:203)
YU45-B6	GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)	ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)	AKLSGPNGVDY (SEQ ID NO:197)
YU45-D6	WIFLKSYA (SEQ ID NO:204)	ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)	ARVGFSSWYPDLYYFDY (SEQ ID NO:205)
YU45-E7	GFTFSSYA (SEQ ID NO:190)	ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)	ARLYSGYPSRYYYGMDV (SEQ ID NO:206)
YU45-F5	GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)	ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)	AKGGKSYYGFDY (SEQ ID NO:207)
YU45-H7/B5	GFTFSSYA (SEQ ID NO:190)	ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)	ARLHSGRNWGDAFDI (SEQ ID NO:208)
YU46-G1	GGTFSSYA (SEQ ID NO:209)	IIPIFGTA (SEQ ID NO:210)	ARGGGPYYDFWSGYYTEFDY (SEQ ID NO:224)
YU46-A2	GFTFSSYA (SEQ ID NO:190)	ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)	ARDSGYSSGWYFDY (SEQ ID NO:225)
YU46-A8	GFTFSSYA (SEQ ID NO:190)	ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)	ARDSGYSSGWYFDY (SEQ ID NO:225)
YU46-B2	ILPSDSYA (SEQ ID NO:226)	ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)	ARIAAAGRDAFDI (SEQ ID NO:227)
YU46-B6	GYTFTSYG (SEQ ID NO:228)	ISAYNGNT (SEQ ID NO:229)	ARVVAAARSYYYYMDV (SEQ ID NO:230)
YU46-C1	GGTFSSYA (SEQ ID NO:209)	IIPIFGTA (SEQ ID NO:210)	ARADSSAGGGPYYYGMDV (SEQ ID NO:231)
YU46-D7	GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)	ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)	AKFARGVYLFDY (SEQ ID NO:215)
YU46-E3	GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)	ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)	ARIGGYDDFDY (SEQ ID NO:232)
YU46-E7	GFTFSSYA (SEQ ID NO:190)	ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)	ARVYYDSSGTQGDSFDY (SEQ ID NO:233)
YU46-H8	GFTFGSYG (SEQ ID NO:234)	ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)	AKGSYYFDY (SEQ ID NO:235)
YU46-G9	GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)	ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)	AKLSGPNGVDY (SEQ ID NO:197)
YU46-G8	GFSLGSYG (SEQ ID NO:238)	ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)	AKGSYYFDY (SEQ ID NO:235)
YU46-B7	GFTFSSYA (SEQ ID NO:190)	ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)	ARGVLFDY (SEQ ID NO:236)
YU46-D3	GFTFSSYA (SEQ ID NO:190)	ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)	ARSGVLDY (SEQ ID NO:237)

도면19aa

클론(들)	LC-CDR1	서열 패밀리	패밀리 컨센서스
YU46-D3	SSDVGNYKY	LC-CDR1-1	$X_1X_2DX_3GX_4YX_5Y$ (SEQ ID NO:239) X_1 = S 또는 I X_2 = S 또는 R X_3 = V 또는 I X_4 = G, A 또는 N X_5 = N, E, K 또는 D
YU46-G9	SSDVGGYKY		
YU46-A2, YU46-A8	SSDVGGYEY		
YU45-B6	SRDVGGYNY		
YU45-G8/H6	SSDVGGYDY		
YU45-E5, YU45-E3, YU45-D2/H2/C7/F3/C9/E1/E9/C10/G3/H9/C5/A2/A5	ISDVGGYNY		
YU45-D11/F11	SSDIGAYNY		
YU33-B4/YU45-G2/A3, YU45-C11/A10, YU45-H11/D12, YU45-G1, YU45-C2/A7/B10, YU45-C8/E8, YU45-F9, YU45-H10, YU45-F2, YU45-H3, YU45-A1, YU45-A8/C6, YU45-B5/A4, YU45-C3/A6, YU45-H4, YU45-H7/46-B5, YU46-B2, YU46-E3, YU46-B7	SSDVGGYNY		
YU33-E6, YU46-D7	SSDVGAYNY		

도면19ab

클론(들)	LC-CDR1	서열 패밀리	패밀리 컨센서스
YU46-E7	SSNIGYDA	LC-CDR1-2	$X_6SNX_7GX_8X_9X_{10}$ (SEQ ID NO:240) X_6 = S 또는 Y X_7 = I 또는 V X_8 = S, N 또는 Y X_9 = N, Y 또는 D X_{10} = L, Y, T 또는 A
YU45-G7	YSNVGSNL		
YU46-C1	SSNIGSYY		
YU45-B4	SSNIGSNT		
YU45-D6, YU45-F8, YU45-A10	SSNIGNNL		
YU45-E11/E12, YU45-A12/G10	SSNIGSNY		
YU45-D9/D3	SSNIGNNY		
YU45-F5	QIISSY	LC-CDR1-3	$QX_{11}X_{12}SSX_{13}$ (SEQ ID NO:241) X_{11} = G, S 또는 I X_{12} = S, I 또는 V X_{13} = Y 또는 N
YU46-H8, YU46-G8	QGSSSY		
YU45-D1	QSVSSN		
YU33-B3/H3	TGNIASNR	LC-CDR1-4	$X_{14}GX_{15}IASNX_{16}$ (SEQ ID NO:242) X_{14} = S 또는 T X_{15} = S 또는 N X_{16} = Y 또는 R
YU45-E7, YU46-G1	SGSIASNY		
YU33-A2	QDVGRY	LC-CDR1-5	QDVGRY (SEQ ID NO:101)
YU46-B6	SLRGYY	LC-CDR1-6	SLRGYY (SEQ ID NO:161)

도면19ba

클론(들)	**LC-CDR2**	서열 패밀리	패밀리 컨센서스
YU45-A8/C6	DVG	LC-CDR2-1	DVX_{17} (SEQ ID NO:243) X_{17} = S, T 또는 G
YU45-D2/H2/C7/F3/C9/E1/E9/C10/G3/H9/C5/A2/A5, YU45-E3, YU45-C3/A6, YU45-E5	DVT		
YU33-B4/YU45-G2/A3, YU45-C11/A10, YU45-D11/F11, YU45-H11/D12, YU45-G1, YU45-C2/A7/B10, YU45-C8/E8, YU45-F9, YU45-H10, YU45-F2, YU45-H3, YU45-A1, YU45-H4, YU45-B6, YU45-H7/46-B5, YU46-A2, YU46-A8, YU46-B2, YU46-E3, YU46-G9, YU46-B7, YU46-D3,	DVS		

도면19bb

클론(들)	LC-CDR2	서열 패밀리	패밀리 컨센서스
YU46-C1	RND	LC-CDR2-2	$X_{18}NX_{19}$ (SEQ ID NO:244) X_{18} = R, I 또는 G X_{19} = N 또는 D
YU45-E11/E12, YU45-A12/G10, YU45-F8, YU46-A10, YU45-D6	RNN		
YU45-B4	INN		
YU46-B6	GNN		
YU33-A2, YU45-F5, YU46-H8, YU46-G8	AAS	LC-CDR2-3	$X_{20}AS$ (SEQ ID NO:245) X_{20} = A 또는 G
YU45-D1	GAS		
YU45-G7	EDD	LC-CDR2-4	$X_{21}DX_{22}$ (SEQ ID NO:246) X_{21} = E, D 또는 N X_{22} = N 또는 D
YU45-E7	DDN		
YU46-G1	EDN		
YU46-E7	NDN		
YU33-E6	EVS	LC-CDR2-5	EVX_{23} (SEQ ID NO:247) X_{23} = S, F 또는 N
YU46-D7	EVF		
YU45-B5/A4	EVN		
YU45-D9/D3	DNT	LC-CDR2-6	$DX_{24}X_{25}$ (SEQ ID NO:248) X_{24} = N 또는 V X_{25} = H 또는 T
YU33-B3/H3	DNH		
YU45-G8/H6	DVH		

도면19ca

클론(들)	LC-CDR3	서열 패밀리	패밀리 컨센서스
YU45-A8/C6	SSYTSGSTWV	LC-CDR3-1	$X_{26}SYTX_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}VX_{32}$ (SEQ ID NO:249) X_{26} = S, N 또는 G X_{27} = S 또는 T X_{28} = S 또는 G X_{29} = S, N, G 또는 I X_{30} = T 또는 S X_{31} = W, L, V 또는 Q X_{32} = 부재 또는 V
YU45-A1	GSYTSSSTWV		
YU45-G8/H6	SSYTSSITWV		
YU33-B4/YU45-G2/A3	SSYTSSSSWV		
YU45-H11/D12, YU45-H10, YU45-H7/46-B5, YU46-E3,	SSYTSSSTWV		
YU45-C8/E8	GSYTSSNTQV		
YU46-A2, YU46-A8	NSYTSSGTLVV		
YU33-E6	SSYTSSNTLV		
YU46-D3	SSYTSSSTLVV		
YU45-C11/A10, YU45-H3	SSYTSSSTVV		
YU45-D11/F11	SSYTTSSTVV		
YU45-B5/A4	SSYAGTNNFVV	LC-CDR3-2	$X_{33}SYAX_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}X_{41}X_{42}X_{43}X_{44}X_{45}X_{46}X_{47}X_{48}X_{49}$ (SEQ ID NO:250) X_{33} = C 또는 S X_{34} = G 또는 D X_{35} = S, Y, N 또는 T X_{36} = Y 또는 N X_{37} = T 또는 N X_{38} = W 또는 F X_{39} = V, G 또는 L X_{40} = 부재 또는 V X_{41} = 부재 또는 R X_{42} = 부재 또는 R X_{43} = 부재 또는 R X_{44} = 부재 또는 D X_{45} = 부재 또는 R X_{46} = 부재 또는 A X_{47} = 부재 또는 D X_{48} = 부재 또는 R X_{49} = 부재 또는 P
YU46-G9	CSYAGNYTWL		
YU45-B6	CSYADYYTWV		
YU45-E5	SSYAGSYTWGVRRRDRADRP		
YU45-D2/H2/C7/F3/C9/E1/E9/C10/G3/H9/C5/A2/A5, YU45-E3	SSYAGSYTWV		
YU45-G1	CSYAGSYTFV		
YU45-F9, YU45-F2, YU45-C3/A6, YU45-H4, YU46-B2	CSYAGSYTWV		

도면19cb

클론(들)	LC-CDR3	서열 패밀리	패밀리 컨센서스
YU45-D9/D3	GTWDSSLSGGV	LC-CDR3-3	$X_{50}X_{51}WDX_{52}X_{53}LX_{54}X_{55}X_{56}V$ (SEQ ID NO:251) X_{50} = A 또는 G X_{51} = A 또는 T X_{52} = D, G 또는 S X_{53} = S 또는 G X_{54} = S, K 또는 N X_{55} = G 또는 A X_{56} = W, G 또는 H
YU46-C1	ATWDDGLSGWV		
YU45-G7	AAWDDSLKGHV		
YU45-F8, YU46-A10, YU45-D6,	AAWDDSLSAGV		
YU45-B4	AAWDDSLNGWV		
YU45-E11/E12, YU45-A12/G10	AAWDGSLSGWV		
YU46-E7	AAWDDSLSGWV		
YU45-F5	QQSYSTPTWT	LC-CDR3-4	$QQX_{57}X_{58}X_{59}PX_{60}X_{61}X_{62}X_{63}X_{64}X_{65}X_{66}X_{67}X_{68}X_{69}X_{70}X_{71}X_{72}$ (SEQ ID NO:252) X_{57} = S 또는 Y X_{58} = Y, R 또는 N X_{59} = S 또는 N X_{60} = T, A 또는 W X_{61} = L 또는 T X_{62} = Y, A, W 또는 T X_{63} = T, 부재 또는 F X_{64} = 부재 또는 G X_{65} = 부재 또는 G X_{66} = 부재 또는 G X_{67} = 부재 또는 T X_{68} = 부재 또는 K X_{69} = 부재 또는 V X_{70} = 부재 또는 E X_{71} = 부재 또는 F X_{72} = 부재 또는 K
YU46-H8, YU46-G8	QQSYSTPLYT		
YU33-A2	QQYRSAPLA		
YU45-D1	QQYNNWPLTFGGGTKVEFK		

도면19cc

클론(들)	LC-CDR3	서열 패밀리	패밀리 컨센서스
YU46-G1	QSYNSSKVV	LC-CDR3-5	$QSYX_{73}X_{74}SX_{75}X_{76}X_{77}X_{78}$ (SEQ ID NO:253) X_{73} = D 또는 N X_{74} = S 또는 Y X_{75} = K, S 또는 N X_{76} = V 또는 L X_{77} = I, V 또는 W X_{78} = 부재 또는 V
YU33-B3/H3	QSYDYSSVI		
YU45-E7	QSYDSSNLWV		
YU45-C2/A7/B10	NSYTSSTPYV	LC-CDR3-6	$X_{79}SYX_{80}SSX_{81}X_{82}X_{83}VX_{84}$ (SEQ ID NO:254) X_{79} = T 또는 N X_{80} = T 또는 S X_{81} = T 또는 S X_{82} = P 또는 T X_{83} = Y 또는 L X_{84} = 부재 또는 A
YU46-B7	TSYSSSSTLVA		
YU46-D7	NSYVTGNNWA	LC-CDR3-7	NSYVTGNNWA (SEQ ID NO:169)
YU46-B6	DSRGRSGDHWL	LC-CDR3-8	DSRGRSGDHWL (SEQ ID NO:163)

도면20aa

클론(들)	**HC-CDR1**	서열 패밀리	패밀리 컨센서스
YU33-B4/YU45-G2/A3, YU33-E6, YU45-D11/F11, YU45-H11/D12, YU45-G1, YU45-C8/E8, YU45-G8/H6, YU45-F2, YU45-A8/C6, YU45-C3/A6, YU45-D9/D3, YU45-B6, YU45-F5, YU46-D7, YU46-E3, YU46-G9	GFTFSSYG	HC-CDR1-1	GFTFSSYX_{85} (SEQ ID NO:255) X_{85} = A 또는 G
YU45-C11/A10, YU45-C2/A7/B10, YU45-D2/H2/C7/F3/C9/E1/E9/C10/G3/H9/C5/A2/A5, YU45-F9, YU46-A10, YU45-H3, YU45-A1, YU45-E5, YU45-G7, YU45-H4, YU45-E7, YU45-H7/46-B5, YU46-A2, YU46-A8, YU46-E7, YU46-B7, YU46-D3	GFTFSSYA		
YU45-H10	GFSLNSYG	HC-CDR1-2	G$X_{86}X_{87}X_{88}X_{89}$SYG (SEQ ID NO:256) X_{86} = F 또는 Y X_{87} = S 또는 T X_{88} = L 또는 F X_{89} = G, R, T, S 또는 N
YU45-B4	GFSLSSYG		
YU46-G8	GFSLGSYG		
YU46-B6	GYTFTSYG		
YU45-E11/E12	GFSFRSYG		
YU45-A12/G10	GFTFRSYG		
YU46-H8	GFTFGSYG		

도면20ab

클론(들)	**HC-CDR1**	서열 패밀리	패밀리 컨센서스
YU45-B5/A4, YU46-G1, YU46-C1	GGTFSSYA	HC-CDR1-3	$X_{90}X_{91}X_{92}X_{93}X_{94}$SYA (SEQ ID NO:257) X_{90} = G 또는 I X_{91} = G, F 또는 L X_{92} = T, S 또는 P X_{93} = F 또는 S X_{94} = S 또는 D
YU45-E3	GFSFSSYA		
YU46-B2	ILPSDSYA		
YU45-F8, YU45-D6	WIFLKSYA	HC-CDR1-4	WIFLKSYA (SEQ ID NO:204)
YU33-A2	VSSNSAAWN	HC-CDR1-5	VSSNSAAWN (SEQ ID NO:180)
YU45-D1	GGSISSSNW	HC-CDR1-6	GGSISSSNW (SEQ ID NO:220)
YU33-B3/H3	GFTFSGAY	HC-CDR1-7	GFTFSGAY (SEQ ID NO:183

도면20ba

클론(들)	**HC-CDR2**	서열 패밀리	패밀리 컨센서스
YU33-B3/H3, YU33-B4/YU45-G2/A3, YU45-C11/A10, YU45-D11/F11, YU45-E11/E12, YU45-H11/D12, YU45-A12/G10, YU45-G1, YU45-C2/A7/B10, YU45-D2/H2/C7/F3/C9/E1/E9/C10/G3/H9/C5/A2/A5, YU45-E3, YU45-C8/E8, YU45-F8, YU45-G8/H6, YU45-F9, YU45-H10, YU46-A10, YU45-F2, YU45-H3, YU45-A1, YU45-A8/C6, YU45-C3/A6, YU45-D9/D3, YU45-E5, YU45-G7, YU45-B4, YU45-H4, YU45-B6, YU45-D6, YU45-E7, YU45-F5, YU45-H7/B5, YU46-A2, YU46-A8, YU46-B2, YU46-D7, YU46-E3, YU46-E7, YU46-H8, YU46-G9, YU46-G8, YU46-B7, YU46-D3	ISYDGSNK	HC-CDR2-1	ISYDGSX_{95}K (SEQ ID NO:258) X_{95} = N 또는 D
YU33-E6	ISYDGSDK		

도면20bb

클론(들)	**HC-CDR2**	서열 패밀리	패밀리 컨센서스
YU45-B5/A4, YU46-G1, YU46-C1	IIPIFGTA	HC-CDR2-2	IIPIFGTA (SEQ ID NO:210)
YU33-A2	YRSKWYN	HC-CDR2-3	YRSKWYN (SEQ ID NO:181)
YU46-B6	ISAYNGNT	HC-CDR2-4	ISAYNGNT (SEQ ID NO:229)
YU45-D1	IYHSGST	HC-CDR2-4	IYHSGST (SEQ ID NO:221)

도면20ca

클론(들)	**HC-CDR3**	서열 패밀리	패밀리 컨센서스
YU45-G1, YU45-F2, YU45-A8/C6, YU45-C3/A6, YU45-B6, YU46-G9	AKLSGPNGVDY	HC-CDR3-1	AKLSGPNGVDY (SEQ ID NO:197)
YU33-E6	AKDLSGLPIIDY	HC-CDR3-2	AK$X_{96}X_{97}X_{98}GX_{99}X_{100}X_{101}X_{102}$ DY (SEQ ID NO:259) X_{96} = L, F 또는 D X_{97} = Y, A 또는 L X_{98} = S 또는 R X_{99} = S, V 또는 L X_{100} = S, Y 또는 P X_{101} = N, L 또는 I X_{102} = F 또는 I
YU45-H11/D12, YU45-H10	AKLYSGSSNFDY		
YU45-G8/H6, YU46-D7	AKFARGVYLFDY		
YU45-G7	ARDVGYSSGWYFDY	HC-CDR3-3	ARDX_{103}GYSSGWYFDY (SEQ ID NO:260) X_{103} = S 또는 V
YU46-A2, YU46-A8	ARDSGYSSGWYFDY		
YU45-H7/46-B5	ARLHSGRNWGDAFDI	HC-CDR3-4	ARL$X_{104}X_{105}X_{106}X_{107}X_{108}X_{109}X_{110}X_{111}X_{112}X_{113}X_{114}X_{115}X_{116}X_{117}X_{118}X_{119}X_{120}$AFDI (SEQ ID NO:261) X_{104} = H 또는 A X_{105} = S, Q 또는 F X_{106} = S 또는 G X_{107} = 부재 또는 Y X_{108} = 부재 또는 S X_{109} = 부재, R 또는 S X_{110} = Q, N 또는 S X_{111} = W 또는 Y X_{112} = 부재, Y 또는 F X_{113} = 부재 또는 E X_{114} = 부재 또는 W X_{115} = 부재 또는 E X_{116} = 부재 또는 P X_{117} = 부재, G 또는 S X_{118} = 부재, R 또는 T X_{119} = G, E 또는 I X_{120} = D 또는 H
YU45-B4	ARLAQSYSSSWYEWEPGREHAFDI		
YU45-D9/D3	ARLHFSQYFSTIDAFDI		

도면20cb

클론(들)	**HC-CDR3**	서열 패밀리	패밀리 컨센서스
YU45-D2/H2/C7/F3/C9/E1/E9/C10/G3/H9/C5/A2/A5, YU45-E3, YU45-E5	ARIMGYDYGDYDVVDY	HC-CDR3-5	ARIMGYDYGDYDVVDY (SEQ ID NO:199)
YU46-E3	ARIGGYDDFDY	HC-CDR3-6	ARIX$_{121}$X$_{122}$X$_{123}$X$_{124}$X$_{125}$X$_{126}$D X$_{127}$X$_{128}$X$_{129}$X$_{130}$ (SEQ ID NO:262) X$_{121}$ = A 또는 G X$_{122}$ = A 또는 G X$_{123}$ = A 또는 Y X$_{124}$ = D 또는 부재 X$_{125}$ = G 또는 D X$_{126}$ = F, M 또는 R X$_{127}$ = V, Y 또는 A X$_{128}$ = 부재 또는 F X$_{129}$ = 부재 또는 D X$_{130}$ = 부재 또는 I
YU45-D11/F11	ARIAAADGMDV		
YU46-B2	ARIAAAGRDAFDI		
YU45-F8, YU46-A10, YU45-D6	ARVGFSSWYPDLYYFDY	HC-CDR3-7	ARVGFSSWYPDLYYFDY (SEQ ID NO:205)
YU45-C11/A10	ARRGYFDY	HC-CDR3-8	X$_{131}$X$_{132}$X$_{133}$X$_{134}$RGYX$_{135}$DY (SEQ ID NO:263) X$_{131}$ = 부재 또는 A X$_{132}$ = 부재 또는 R X$_{133}$ = A 또는 G X$_{134}$ = R 또는 T X$_{135}$ = F 또는 G
YU45-C8/E8	ARRGYGDY		
YU33-A2	ARGTRGYFDY		
YU45-E11/E12, YU45-A12/G10	ARITHDYGDFSDAFDI	HC-CDR3-9	ARITHDYGDFSDAFDI (SEQ ID NO:194)
YU46-D3	ARSGVLDY	HC-CDR3-10	ARX$_{136}$GVLX$_{137}$DY (SEQ ID NO:264) X$_{136}$ = 부재 또는 S X$_{137}$ = 부재 또는 F
YU46-B7	ARGVLFDY		
YU46-H8, YU46-G8	AKGSYYFDY	HC-CDR3-11	AKGSYYFDY (SEQ ID NO:235)

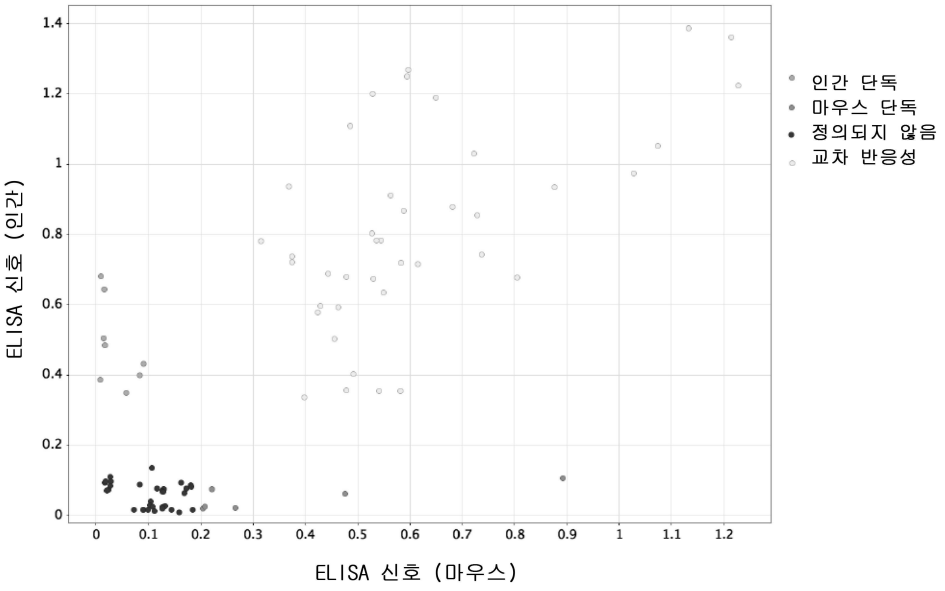
도면20cc

클론(들)	HC-CDR3	서열 패밀리	패밀리 컨센서스
YU45-E7	ARLYSGYPSRYYYGMDV	HC-CDR3-12	ARLYSGYPSRYYYGMDV (SEQ ID NO:206)
YU45-F9	ARVQSGEPESDY	HC-CDR3-13	ARVQSGEPESDY (SEQ ID NO:216)
YU33-B4/YU45-G2/A3	AKIGATDPLDY	HC-CDR3-14	AKIGATDPLDY (SEQ ID NO:187)
YU33-B3/H3	ARDLYAFDI	HC-CDR3-15	ARDLYAFDI (SEQ ID NO:185)
YU45-H4	ARPDDDY	HC-CDR3-16	ARPDDDY (SEQ ID NO:203)
YU45-F5	AKGGKSYYGFDY	HC-CDR3-17	AKGGKSYYGFDY (SEQ ID NO:207)
YU46-C1	ARADSSAGGGPYYYGMDV	HC-CDR3-18	ARADSSAGGGPYYYGMDV (SEQ ID NO:231)
YU46-E7	ARVYYDSSGTQGDSFDY	HC-CDR3-19	ARVYYDSSGTQGDSFDY (SEQ ID NO:233)
YU46-B6	ARVVAAARSYYYYMDV	HC-CDR3-20	ARVVAAARSYYYYMDV (SEQ ID NO:230)
YU46-G1	ARGGGPYYDFWSGYYTEFDY	HC-CDR3-21	ARGGGPYYDFWSGYYTEFDY (SEQ ID NO:224)
YU45-H3	ARMVNLYYGDAFDI	HC-CDR3-22	ARMVNLYYGDAFDI (SEQ ID NO:2218)
YU45-B5/A4	ARGLITGTTP	HC-CDR3-23	ARGLITGTTP (SEQ ID NO:211)
YU45-C2/A7/B10	ARGQNVDL	HC-CDR3-24	ARGQNVDL (SEQ ID NO:198)
YU45-D1	ARVQNLGGGSYYVGAFDY	HC-CDR3-25	ARVQNLGGGSYYVGAFDY (SEQ ID NO:222)
YU45-A1	ARLVGATADDY	HC-CDR3-26	ARLVGATADDY (SEQ ID NO:219)

도면21

전략 번호	라운드 1	라운드 2	라운드 3	바이오티닐화됨	첫번째 히트 없음
1	h-IL11	m-IL11	h-IL11	바이오티닐화됨	1
2	h-IL11	h-IL11	h-IL11	바이오티닐화됨	-
3	h-IL11	h-IL11	m-IL11	바이오티닐화됨	-
4	m-IL11	m-IL11	m-IL11	바이오티닐화됨	5
5	m-IL11	h-IL11	m-IL11	바이오티닐화됨	-
6	m-IL11	h-IL11	h-IL11	바이오티닐화됨	-
7	h-IL11	h-IL11	h-IL11	바이오티닐화안됨	11
8	h-IL11	m-IL11	h-IL11	바이오티닐화안됨	14
9	h-IL11	m-IL11	h-IL11	라운드 2	17
10	h-IL11	h-IL11	m-IL11	바이오티닐화안됨	19
11	h-IL11	h-IL11	m-IL11	라운드 3	5
12	m-IL11	h-IL11	m-IL11	라운드 3	10
13	m-IL11	m-IL11	h-IL11	라운드 1, 2	6
14	m-IL11	m-IL11	m-IL11	바이오티닐화안됨	36
15	m-IL11	h-IL11	m-IL11	바이오티닐화안됨	15
16	m-IL11	m-IL11	h-IL11	바이오티닐화안됨	36

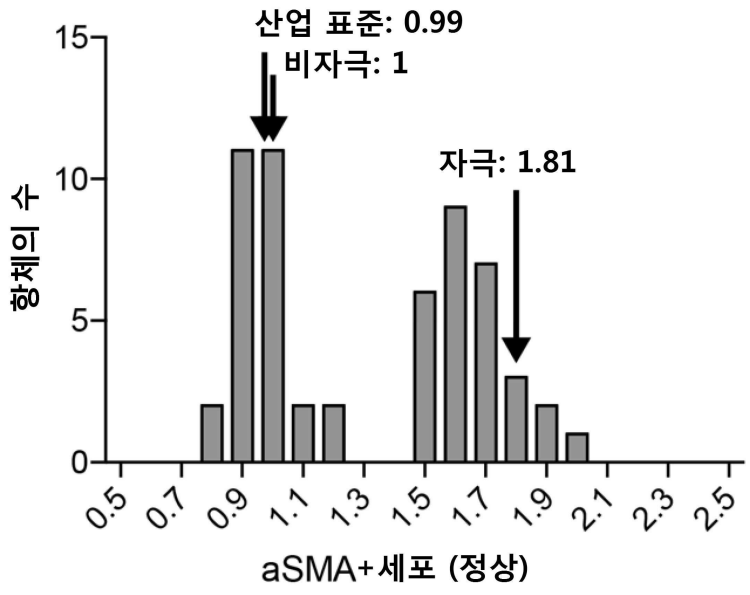
도면22



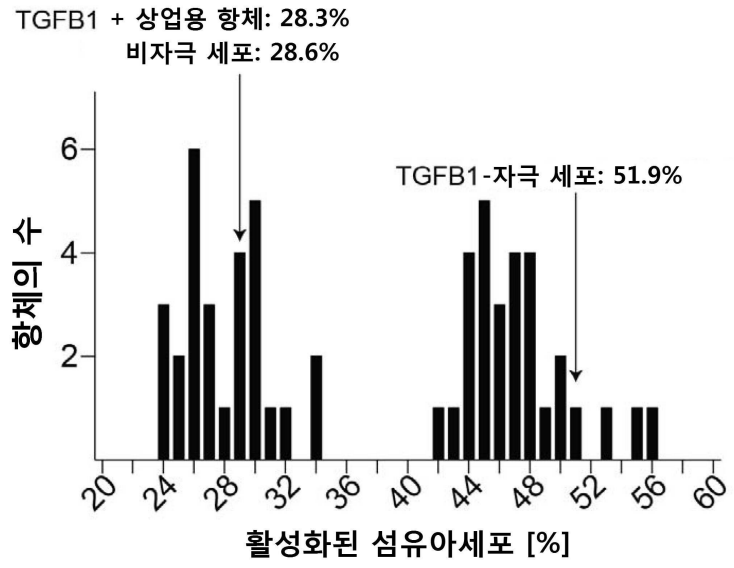
도면23

동일 서열	클론 ID	FC-부분	동일 서열	클론 ID	FC-부분
1	YU33-A2	hIgG1-Fc (IgG)	20	YU45-H8	hIgG1-Fc
2	YU33-B3	hIgG1-Fc (IgG)	21	YU45-F9	hIgG1-Fc
	YU33-H3	hIgG1-Fc (IgG)	22	YU45-H10	hIgG1-Fc
3	YU33-B4	hIgG1-Fc (IgG)	23	YU46-A10	hIgG1-Fc
	YU45-G2	hIgG1-Fc	24	YU45-F2	hIgG1-Fc
	YU45-A3	hIgG1-Fc	25	YU45-H3	hIgG1-Fc
4	YU33-E3	hIgG1-Fc (IgG)	26	YU45-A1	hIgG1-Fc
5	YU33-E6	hIgG1-Fc (IgG)	27	YU45-A8	hIgG1-Fc
6	YU45-C11	hIgG1-Fc		YU45-C6	hIgG1-Fc
	YU45-A10	hIgG1-Fc	28	YU45-B5	hIgG1-Fc
7	YU45-D11	hIgG1-Fc		YU45-A4	hIgG1-Fc
	YU45-F11	hIgG1-Fc	29	YU45-C3	hIgG1-Fc
8	YU45-E11	hIgG1-Fc		YU45-A6	hIgG1-Fc
	YU45-E12	hIgG1-Fc	30	YU45-D1	hIgG1-Fc
9	YU45-H11	hIgG1-Fc	31	YU45-D9	hIgG1-Fc
	YU45-D12	hIgG1-Fc		YU45-D3	hIgG1-Fc
10	YU45-A12	hIgG1-Fc	32	YU45-E5	hIgG1-Fc
	YU45-G10	hIgG1-Fc	33	YU45-G7	hIgG1-Fc
11	YU45-G1	hIgG1-Fc	34	YU45-B4	hIgG1-Fc
12	YU45-B2	hIgG1-Fc	35	YU45-H4	hIgG1-Fc
13	YU45-C2	hIgG1-Fc	36	YU45-B6	hIgG1-Fc
	YU45-A7	hIgG1-Fc	37	YU45-D6	hIgG1-Fc
	YU45-B10	hIgG1-Fc	38	YU45-E7	hIgG1-Fc
14	YU45-D2	hIgG1-Fc	39	YU45-F5	hIgG1-Fc
	YU45-H2	hIgG1-Fc	40	YU45-H7	hIgG1-Fc
	YU45-C7	hIgG1-Fc		YU46-B5	hIgG1-Fc
	YU45-F3	hIgG1-Fc	41	YU45-B8	hIgG1-Fc
	YU45-C9	hIgG1-Fc	42	YU45-C1	hIgG1-Fc
	YU45-E1	hIgG1-Fc	43	YU46-G1	hIgG1-Fc
	YU45-E9	hIgG1-Fc	44	YU46-A2	hIgG1-Fc
	YU45-C10	hIgG1-Fc	45	YU46-A8	hIgG1-Fc
	YU45-G3	hIgG1-Fc	46	YU46-B2	hIgG1-Fc
	YU45-H9	hIgG1-Fc	47	YU46-B6	hIgG1-Fc
	YU45-C5	hIgG1-Fc	48	YU46-C1	hIgG1-Fc
	YU45-A2	hIgG1-Fc	49	YU46-D7	hIgG1-Fc
	YU45-A5	hIgG1-Fc	50	YU46-E3	hIgG1-Fc
15	YU45-B3	hIgG1-Fc	51	YU46-E7	hIgG1-Fc
16	YU45-E3	hIgG1-Fc	52	YU46-H8	hIgG1-Fc
17	YU45-C8	hIgG1-Fc	53	YU46-G9	hIgG1-Fc
	YU45-E8	hIgG1-Fc	54	YU46-G8	hIgG1-Fc
18	YU45-F8	hIgG1-Fc	55	YU46-B7	hIgG1-Fc
19	YU45-G8	hIgG1-Fc	56	YU46-D3	hIgG1-Fc
	YU45-H6	hIgG1-Fc			

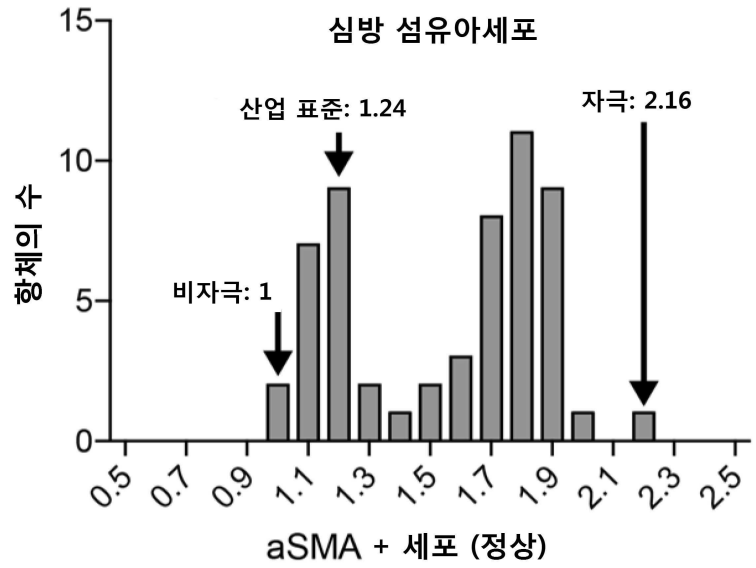
도면24a


산업 표준: 0.99
비자극: 1
자극: 1.81
항체의 수
15
10
5
0
0.5
0.7
0.9
1.1
1.3
1.5
1.7
1.9
2.1
2.3
2.5
aSMA+세포 (정상)

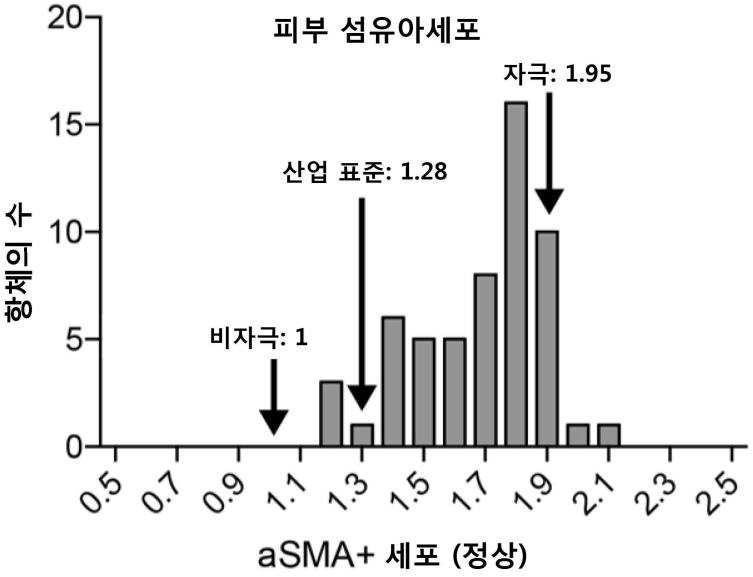
도면24b


TGFB1 + 상업용 항체: 28.3%
비자극 세포: 28.6%
TGFB1-자극 세포: 51.9%
항체의 수
6
4
2
20
24
28
32
36
40
44
48
52
56
60
활성화된 섬유아세포 [%]

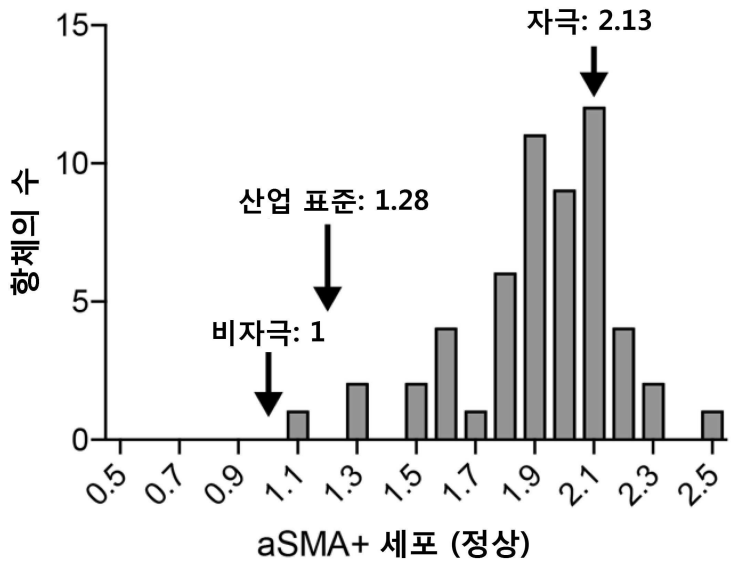
도면25a


심방 섬유아세포
산업 표준: 1.24
자극: 2.16
비자극: 1
항체의 수
aSMA + 세포 (정상)

도면25b


피부 섬유아세포
자극: 1.95
산업 표준: 1.28
비자극: 1
항체의 수
aSMA+ 세포 (정상)

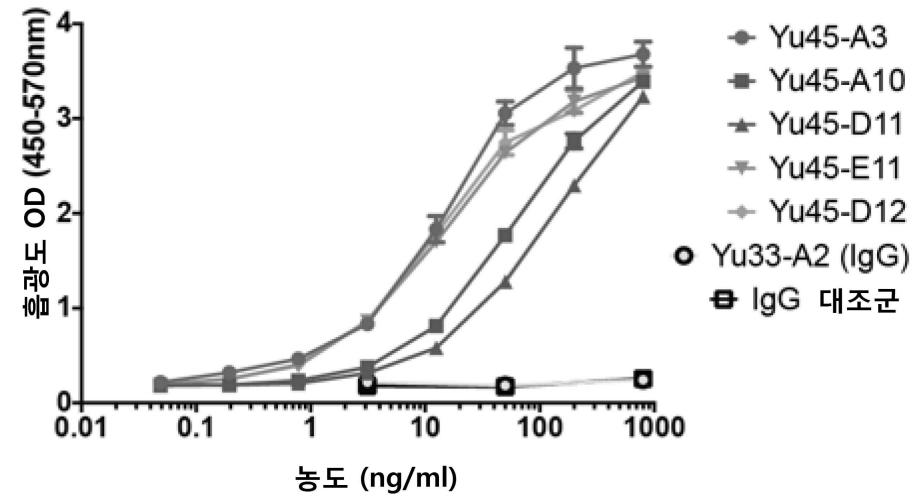
도면26


자극: 2.13
산업 표준: 1.28
비자극: 1
항체의 수
15
10
5
0
0.5
0.7
0.9
1.1
1.3
1.5
1.7
1.9
2.1
2.3
2.5
aSMA+ 세포 (정상)

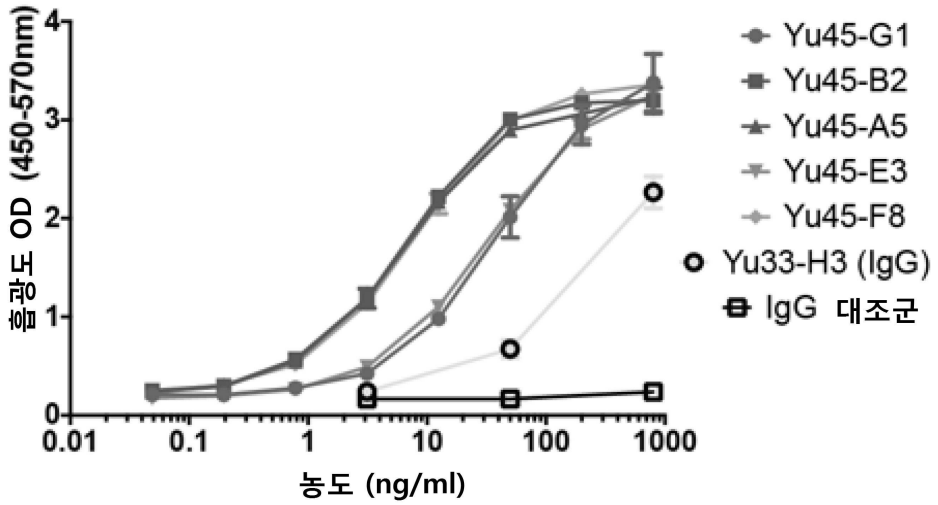
도면27

항체 후보물질	인간 IL11 활성화된 섬유아세포 (정상)	마우스 IL11 활성화된 심방 섬유아세포 (정상)	트랜스 IL11 활성화된 섬유아세포 (정상)	마우스 IL11 활성화된 피부 섬유아세포 (정상)
-	1	1	1	1
-	1.81	2.16	2.13	1.95
산업 표준	0.99	1.24	1.28	1.28
1	1.91	1.75	2.16	1.98
2	1.95	1.83	2.09	1.91
3	1.11	1.08	1.14	1.59
4	1.85	1.85	2.13	1.83
5	1.78	1.72	2.13	1.62
6	0.91	1.25	2.26	1.40
7	1.03	1.79	2.18	1.93
8	1.01	1.83	2.05	1.85
9	1.17	1.22	1.71	1.54
10	1.67	1.75	1.28	1.86
11	0.94	1.03	2.61	1.49
12	0.99	1.83	1.83	1.94
13	1.76	1.91	1.86	2.09
14	1.04	1.11	2.04	1.46
15	1.57	1.13	1.90	1.39
16	0.88	1.69	1.58	1.76
17	1.55	1.70	1.46	1.76
18	0.82	1.08	1.85	1.40
19	1.01	1.26	1.77	1.53
20	1.65	1.78	1.47	1.78
21	0.89	1.83	2.06	1.83
22	0.92	1.17	2.02	1.56
23	1.69	1.11	2.27	1.72
24	0.96	1.87	1.29	1.89
25	0.94	1.24	2.04	1.43
26	1.68	1.92	2.50	1.94
27	1.05	1.05	2.15	1.44
28	1.09	2.19	2.12	1.79
29	1.65	1.37	2.10	1.61
30	1.63	1.89	1.89	1.88
31	1.04	1.23	1.76	1.28
32	1.68	2.03	2.00	1.89
33	0.95	1.56	1.94	1.79
34	1.59	1.88	1.94	1.83
35	1.76	1.86	2.06	1.73
36	0.84	1.17	1.99	1.20
37	1.61	1.92	1.82	1.75
38	1.54	1.91	1.98	1.81
39	1.02	1.47	1.63	1.82
40	1.18	1.78	1.97	1.85
41	1.57	1.78	1.87	1.69
42	0.85	1.21	2.04	1.19
43	1.54	1.78	2.06	1.72
44	1.57	1.71	2.13	1.61
45	1.03	1.18	1.60	1.79
46	1.67	1.72	2.11	1.77
47	0.89	1.81	1.90	1.76
48	1.50	1.21	1.84	1.41
49	1.60	1.70	1.89	1.70
50	0.86	1.81	1.83	1.82
51	1.55	1.46	2.09	1.66
52	1.62	1.06	2.09	1.23
53	1.47	1.57	1.90	1.68
54	0.90	1.23	1.57	1.82
55	1.56	1.61	2.16	1.80
56	0.91	1.13	1.87	1.47

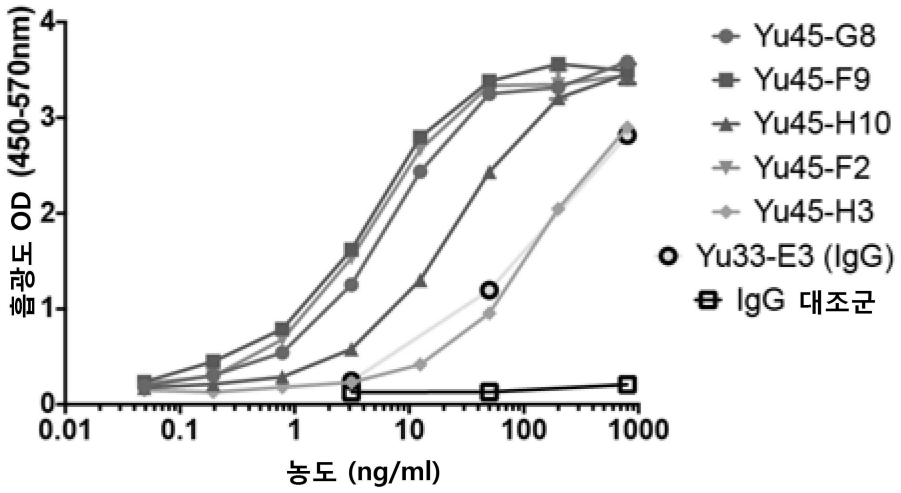
도면28a


흡광도 OD (450-570nm)
0
1
2
3
4
0.01
0.1
1
10
100
1000
농도 (ng/ml)
Yu45-A3
Yu45-A10
Yu45-D11
Yu45-E11
Yu45-D12
Yu33-A2 (IgG)
IgG 대조군

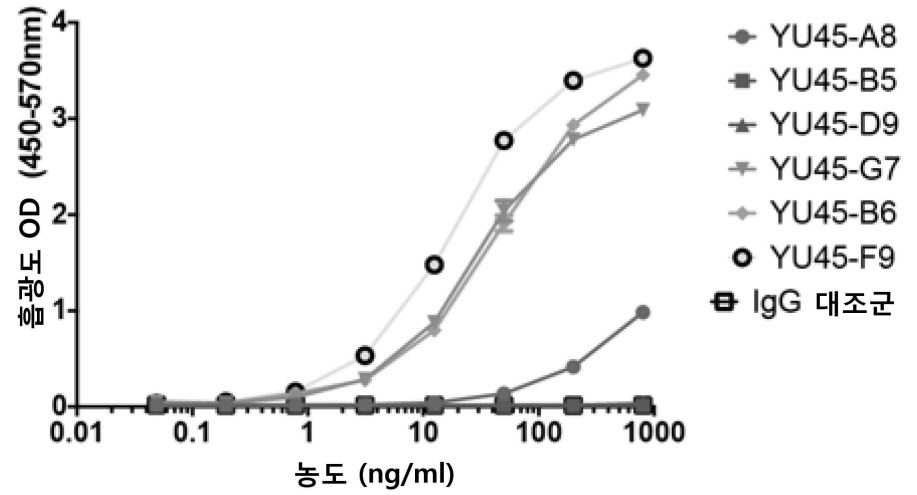
도면28b


흡광도 OD (450-570nm)
0
1
2
3
4
0.01
0.1
1
10
100
1000
농도 (ng/ml)
Yu45-G1
Yu45-B2
Yu45-A5
Yu45-E3
Yu45-F8
Yu33-H3 (IgG)
IgG 대조군

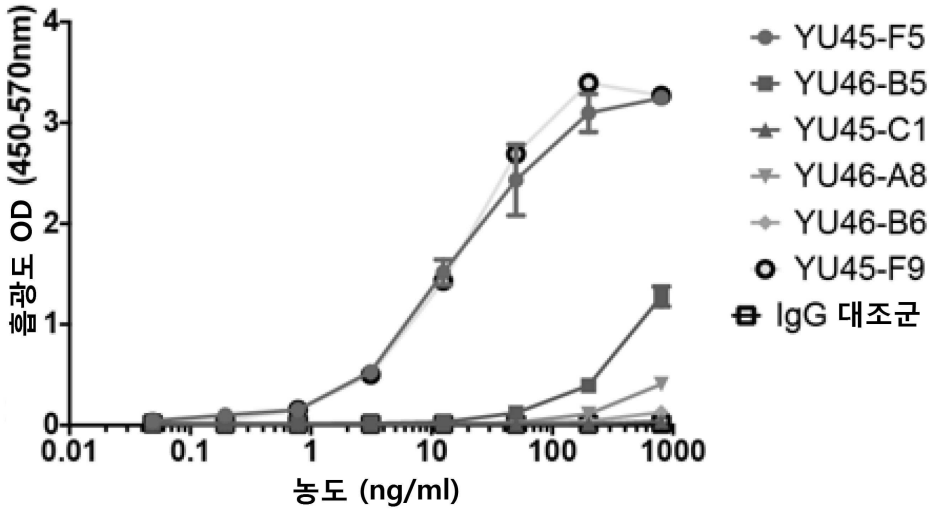
도면28c



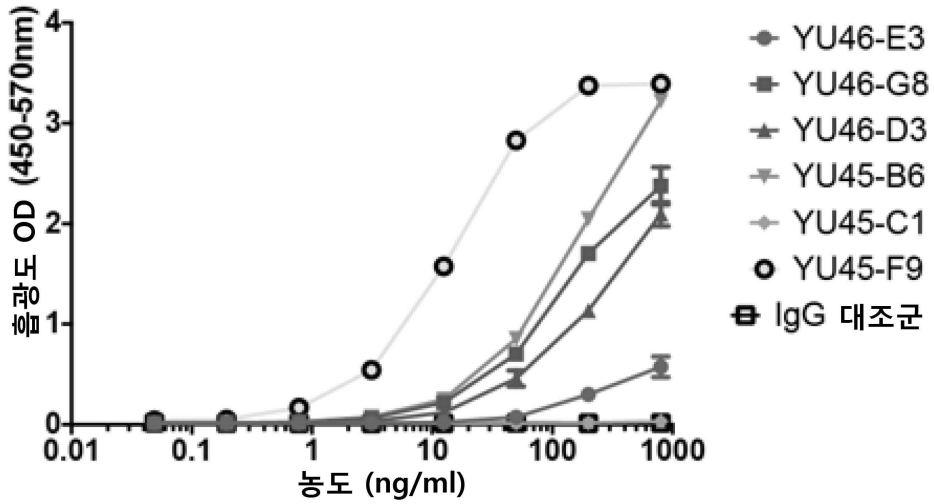
도면28d



도면28e



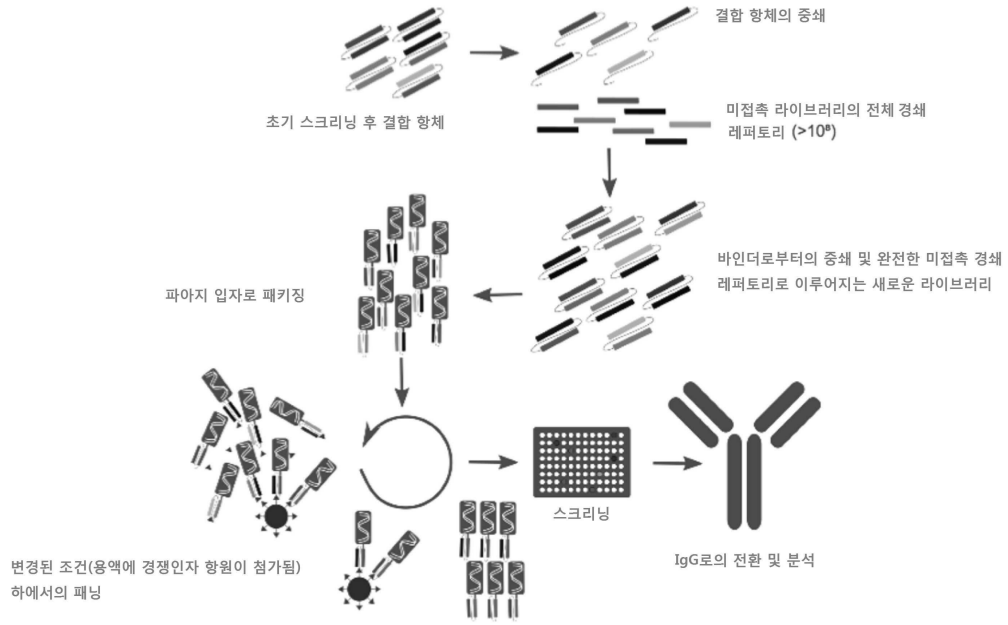
도면28f



도면29

서열 그룹	클론	형식	EC50
3	YU45-A3	hIgG-Fc	14.22
6	YU45-A10	hIgG-Fc	67.67
7	YU45-D11	hIgG-Fc	186.5
8	YU45-E11	hIgG-Fc	15.66
9	YU45-D12	hIgG-Fc	14.55
11	YU45-G1	hIgG-Fc	42.75
12	YU45-B2	hIgG-Fc	6.409
14	YU45-A5	hIgG-Fc	6.543
16	YU45-E3	hIgG-Fc	33.19
18	YU45-F8	hIgG-Fc	7.786
19	YU45-G8	hIgG-Fc	6.288
21	YU45-F9	hIgG-Fc	4.016
22	YU45-H10	hIgG-Fc	24.8
24	YU45-F2	hIgG-Fc	4.239
25	YU45-H3	hIgG-Fc	126.1
27	YU45-A8	hIgG-Fc	710
31	YU45-D9	hIgG-Fc	709.8
33	YU45-G7	hIgG-Fc	10.15
36	YU45-B6	hIgG-Fc	4984
39	YU45-F5	hIgG-Fc	10.07
40	YU46-B5	hIgG-Fc	234.1
42	YU45-C1	hIgG-Fc	217
45	YU46-A8	hIgG-Fc	351.2
47	YU46-B6	hIgG-Fc	222.3
50	YU46-E3	hIgG-Fc	706.7
54	YU46-G8	hIgG-Fc	32.27
56	YU46-D3	hIgG-Fc	654.8
3	Yu33-B4	hIgG-Fc	197.6

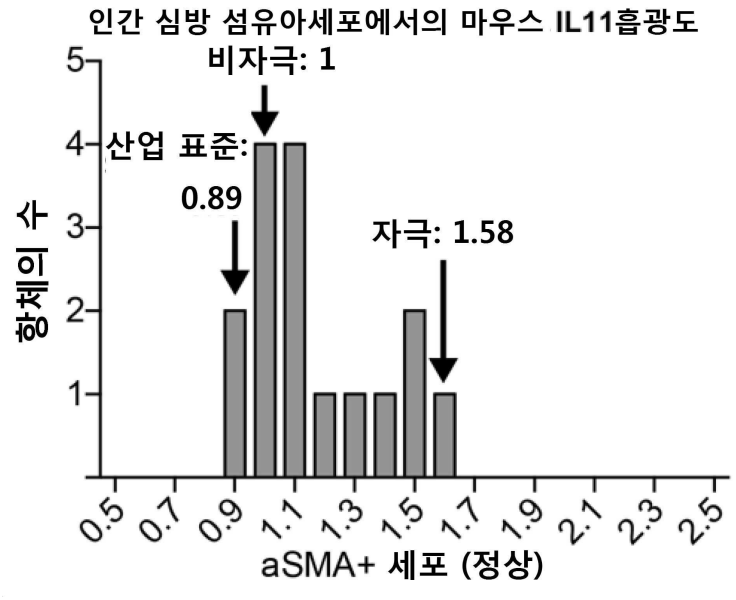
도면30



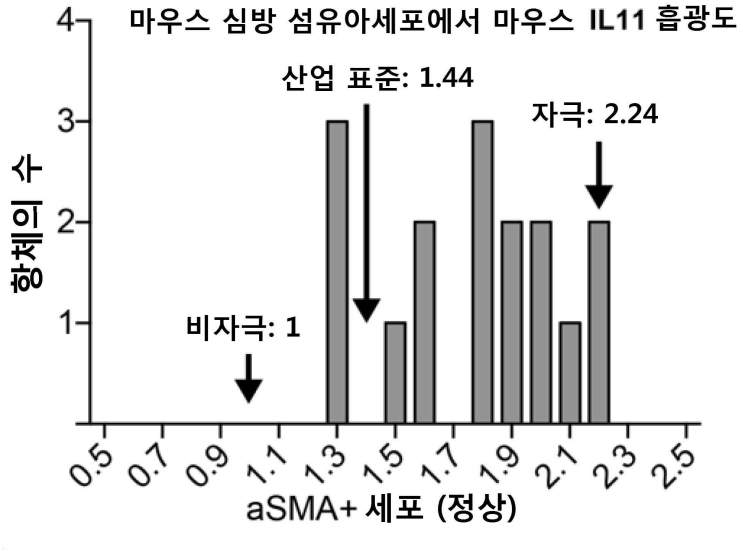
도면31

ID	클론
A1	BSN-1H2
A2	BSN-1H7
A3	BSN-2E1
A4	BSN-2F5
A5	BSN-2G6
A6	BSN-3C6
A7	BSN-3C11
A8	BSN-5A6
A9	BSN-5B8
A10	BSN-5F6
A11	BSN-6F3
A12	BSN-7D4
A13	BSN-7E4
A14	BSN-7F9
A15	BSN-8C4
A16	BSN-8H11

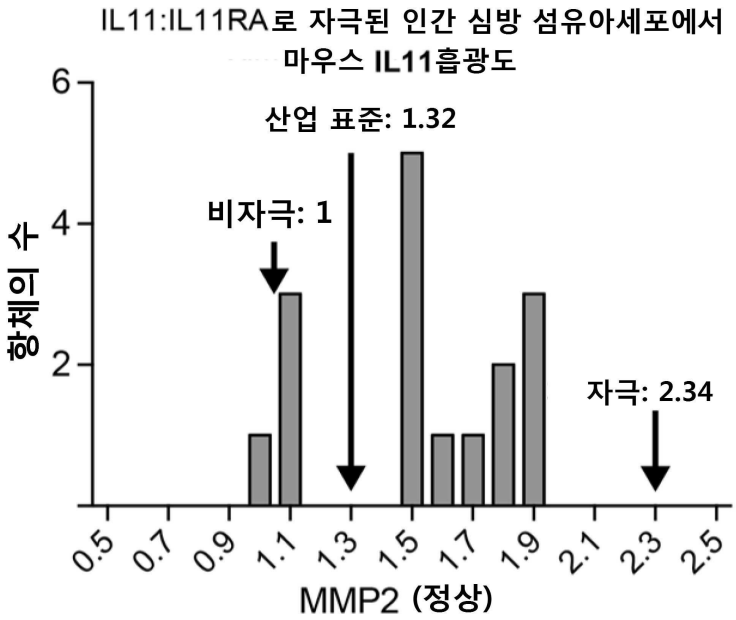
도면32


인간 심방 섬유아세포에서의 마우스 IL11흡광도
비자극: 1
산업 표준: 0.89
자극: 1.58
항체의 수
aSMA+ 세포 (정상)

도면33


마우스 심방 섬유아세포에서 마우스 IL11 흡광도
산업 표준: 1.44
자극: 2.24
비자극: 1
항체의 수
aSMA+ 세포 (정상)

도면34



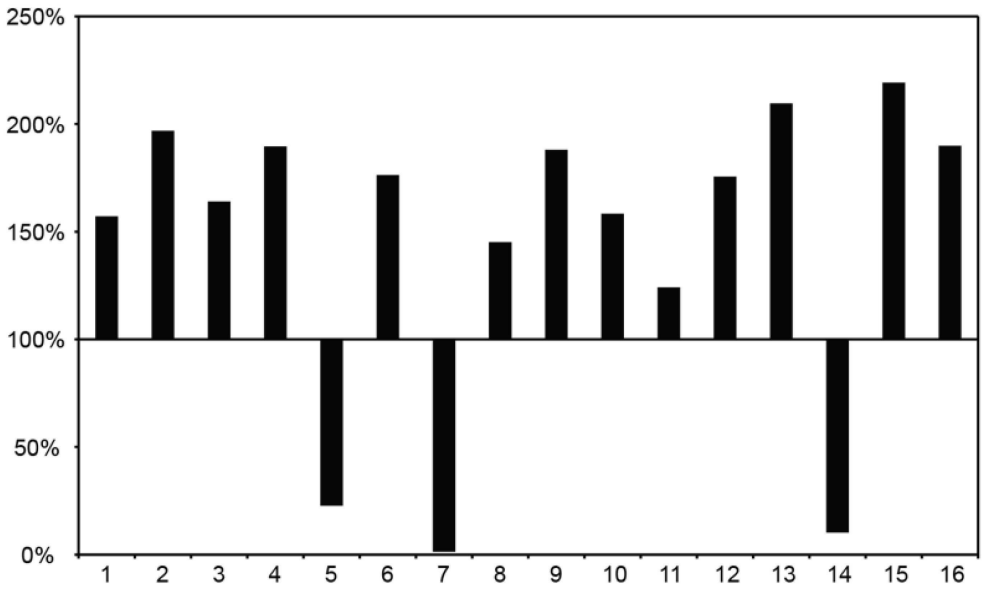
도면35

항체 / 후보물질	인간 IL11 활성화된 섬유아세포 (정상)	마우스 IL11 활성화된 섬유아세포 (정상)	트랜스 IL11 MMP2 (정상)
자극	1	1	1
비자극	1.58	2.24	2.34
산업 표준	0.89	1.44	1.32
A1	1.11	1.63	1.45
A2	1.28	2.17	1.55
A3	1.16	1.30	1.57
A4	1.41	2.14	1.78
A5	0.98	1.28	1.11
A6	0.92	1.31	1.09
A7	0.88	2.24	1.51
A8	1.05	1.49	1.88
A9	1.00	1.91	1.05
A10	1.52	1.80	1.52
A11	1.09	1.99	1.91
A12	1.12	1.82	1.07
A13	1.63	1.99	1.53
A14	1.04	1.89	1.93
A15	1.53	1.64	1.79
A16	1.08	1.82	1.66

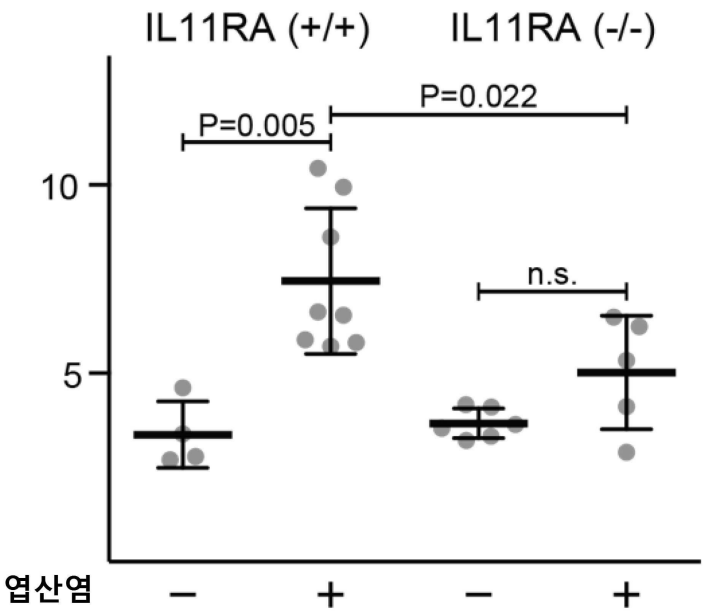
도면36a

		pB1-IL11-hum.FL로 형질감염된 세포에서 항온처리된 하이브리도마 상청액 유세포분석법(약화됨) 서브클로닝 결과		
No	클론	GMFI	양성 %	동형
1	BSN-1H2	197496	157%	IgG1/kappa
2	BSN-1H7	247434	197%	IgG2a&IgG2c/kappa
3	BSN-2E1	206192	164%	IgG1/kappa
4	BSN-2F5	238332	190%	IgG1/kappa
5	BSN-2G6	28568	23%	IgG2b/kappa
6	BSN-3C6	221636	176%	IgG1/kappa
7	BSN-3C11	1687	1%	n.d. /kappa
8	BSN-5A6	182487	145%	IgG1/kappa
9	BSN-5B8	236341	188%	IgG1/kappa
10	BSN-5F6	199029	158%	IgG1/kappa
11	BSN-6F3	156008	124%	IgG2a&IgG2c/kappa
12	BSN-7D4	220736	176%	IgG2a&IgG2c/kappa
13	BSN-7E4	263377	209%	IgG1/kappa
14	BSN-7F9	12798	10%	IgG1/kappa
15	BSN-8C4	275552	219%	IgG1/kappa
16	BSN-8H11	238663	190%	IgG2b/kappa
	양성 대조군	125733	100%	
	음성 대조군	1028	1%	

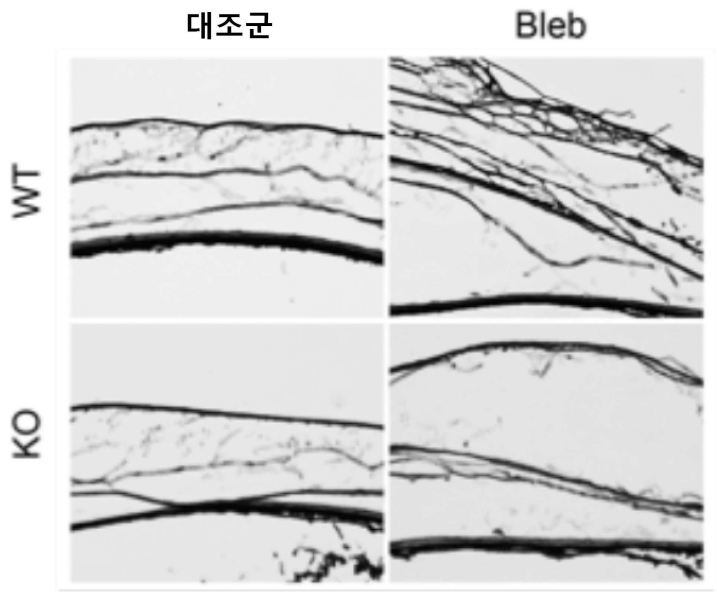
도면36b



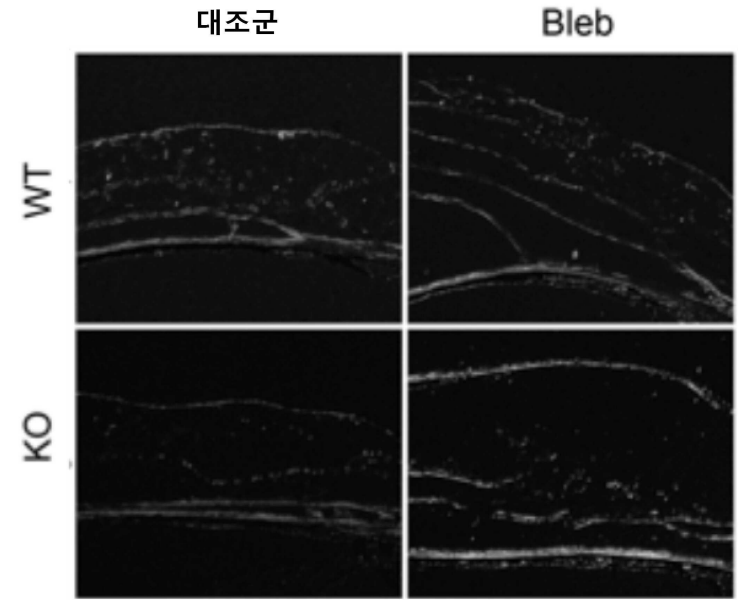
도면37



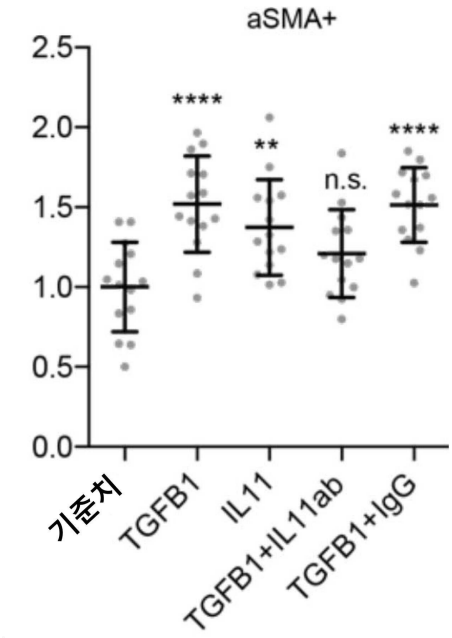
도면38a



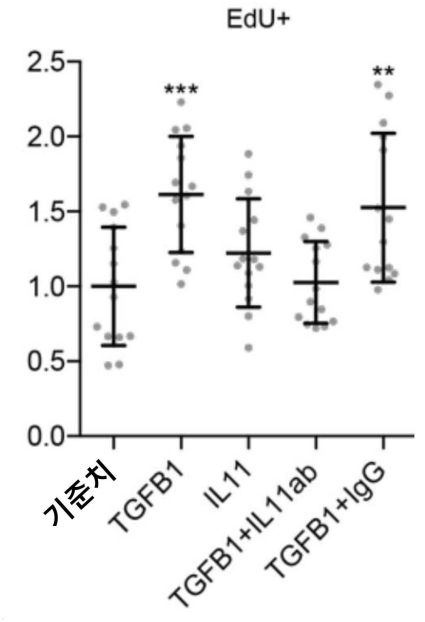
도면38b


대조군
Bleb
WT
KO

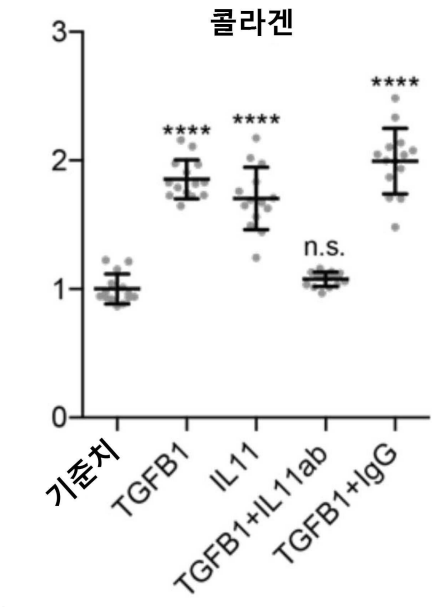
도면39a


aSMA+
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
****
**
n.s.
****
기준치
TGFB1
IL11
TGFB1+IL11ab
TGFB1+IgG

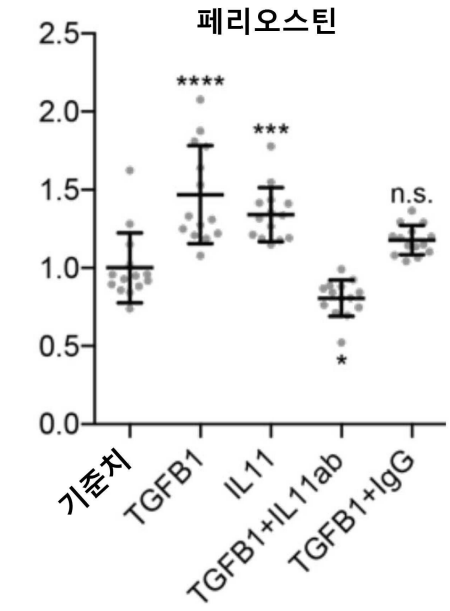
도면39b


EdU+
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
***
**
기준치
TGFB1
IL11
TGFB1+IL11ab
TGFB1+IgG

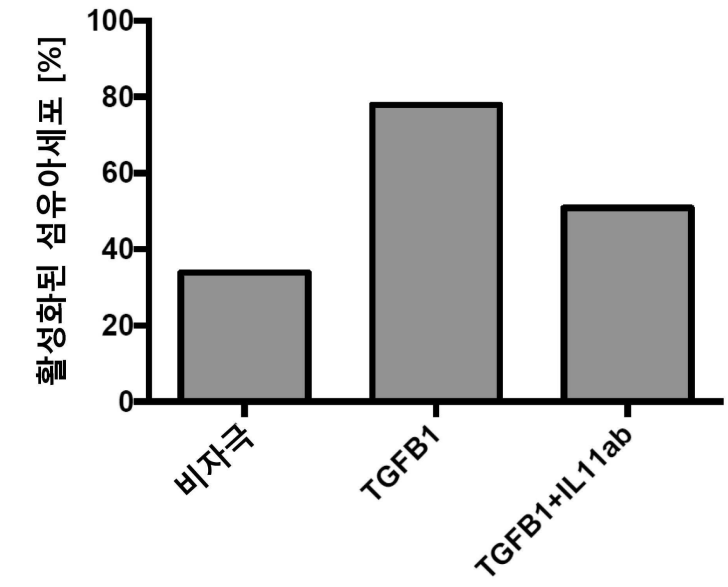
도면39c


콜라겐
3
2
1
0
****
****
n.s.
****
기준치
TGFB1
IL11
TGFB1+IL11ab
TGFB1+IgG

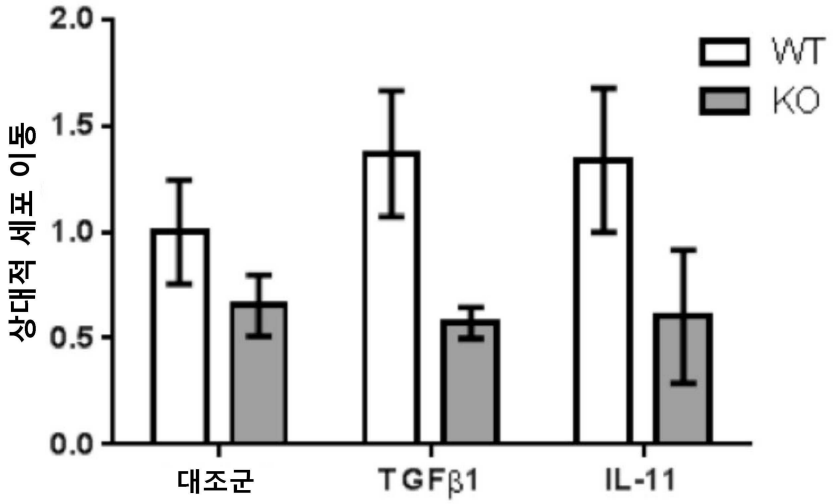
도면39d


페리오스틴
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
****
***
n.s.
*
기존치
TGFB1
IL11
TGFB1+IL11ab
TGFB1+IgG

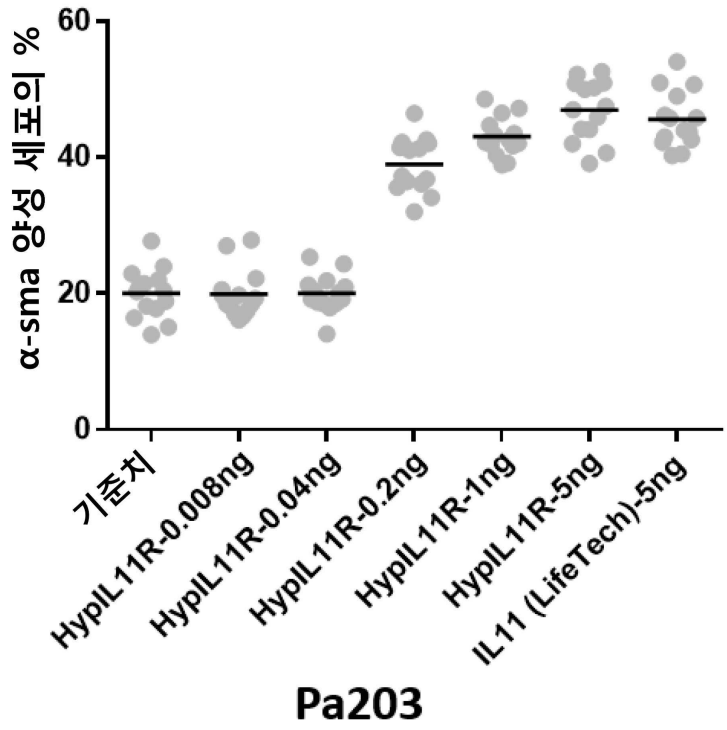
도면40


활성화된 섬유아세포 [%]
100
80
60
40
20
0
비자극
TGFB1
TGFB1+IL11ab

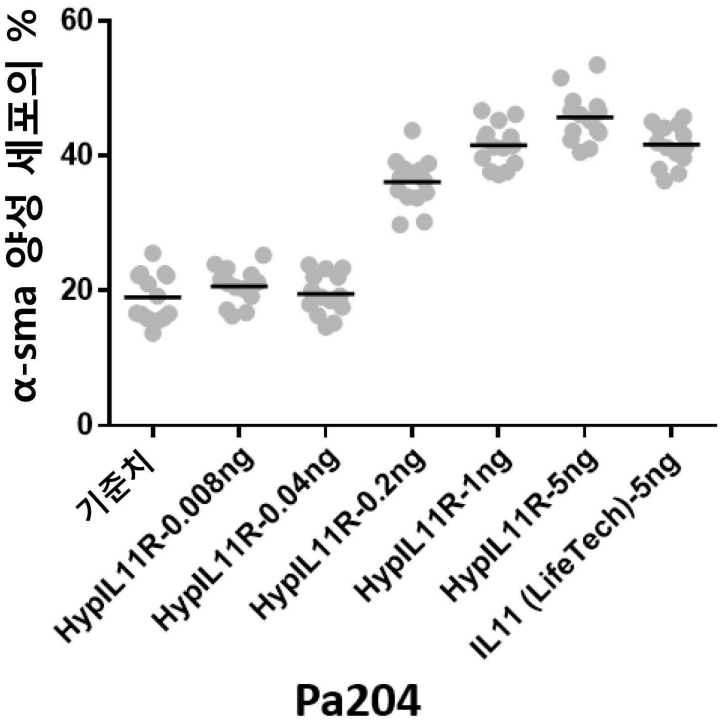
도면41


2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
상대적 세포 이동
WT
KO
대조군
TGFβ1
IL-11

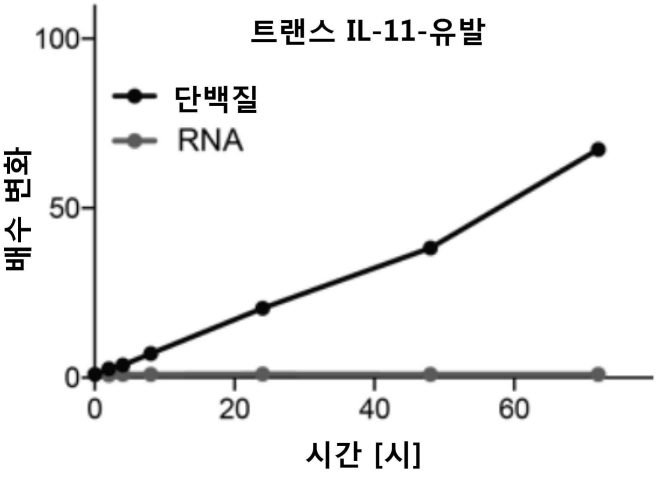
도면42a


60
40
20
0
α-sma 양성 세포의 %
기준치
HypIL11R-0.008ng
HypIL11R-0.04ng
HypIL11R-0.2ng
HypIL11R-1ng
HypIL11R-5ng
IL11 (LifeTech)-5ng
Pa203

도면42b


α-sma 양성 세포의 %
60
40
20
0
기준치
HyplL11R-0.008ng
HyplL11R-0.04ng
HyplL11R-0.2ng
HyplL11R-1ng
HyplL11R-5ng
IL11 (LifeTech)-5ng
Pa204

도면43


트랜스 IL-11-유발
단백질
RNA
배수 변화
100
50
0
0
20
40
60
시간 [시]

도면44a

YU100-A10

LPVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGAYNYVSWYQQHPGKAPELMIYDVSNRPSGVS
NRFSGSKSGNTASLTISGLQPEDEADYYCSSFTTSIAWVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:267)

LC-CDR1: SSDVGAYNY (SEQ ID NO:110)
LC-CDR2: DVS (SEQ ID NO:108)
LC-CDR3: SSFTTSIAWV (SEQ ID NO:268)

YU100-A11

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVL (SEQ ID
NO:269)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)
LC-CDR2: DVS (SEQ ID NO:108)
LC-CDR3: CSYAGSYTWV (SEQ ID NO:131)

YU100-A12

LPVLTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSKRPSGV
PDRFSGSKSGDTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSYTWVFGGGTKLTVL (SEQ ID
NO:270)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)
LC-CDR2: DVS (SEQ ID NO:108)
LC-CDR3: SSYAGSYTWV (SEQ ID NO:124)

YU100-B01

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTNTDVGAYNYVSWYQQYPGKAPKLIIYDVSKRPSGVP
DRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYSWVFGGGTKLTVL (SEQ ID
NO:271)

LC-CDR1: NTDVGAYNY (SEQ ID NO:272)
LC-CDR2: DVS (SEQ ID NO:108)
LC-CDR3: CSYAGSYSWV (SEQ ID NO:273)

YU100-B03

QSVLTQPRSVSGSPGRSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLTLYDVVKRPSGV
PDRYSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGGYTWVFGGGTKVTVVCSYAGSYSW
V (SEQ ID NO:274)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)
LC-CDR2: DVV (SEQ ID NO:275)
LC-CDR3: CSYAGGYTWV (SEQ ID NO:276)

도면44b

YU100-B06

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCNSYAGSYTWVFGGGTKLTVL (SEQ ID
NO:277)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)
LC-CDR2: DVS (SEQ ID NO:108)
LC-CDR3: NSYAGSYTWV (SEQ ID NO:278)

YU100-B07

QSALTQPRSVSGSPGQSVTMSCTGTSRDVGGYNYVSWYQHHPGKAPKLMIYDVSKRPSG
VPDRFSGSKSGNTASLTISELQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVL (SEQ ID
NO:279)

LC-CDR1: SRDVGGYNY (SEQ ID NO:150)
LC-CDR2: DVS (SEQ ID NO:108)
LC-CDR3: CSYAGSYTWV (SEQ ID NO:131)

YU100-B08

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKVPRLLIYDVSNRPSGVS
TRFSGSKSGNTASLTISGLQGEDEAEYYCSSFTSSTTWVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:280)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)
LC-CDR2: DVS (SEQ ID NO:108)
LC-CDR3: SSFTSSTTWV (SEQ ID NO:281)

YU100-B09

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSDRPSGV
SNRFSGSKSGNTASLTISGLQPEDEADYYCSSYRSGSTLGVRRRDQADRPR (SEQ ID
NO:540)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)
LC-CDR2: DVS (SEQ ID NO:108)
LC-CDR3: SSYRSGSTLGVRRRDQADRPR (SEQ ID NO:282)

YU100-B12

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVL (SEQ ID
NO:269)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)
LC-CDR2: DVS (SEQ ID NO:108)
LC-CDR3: CSYAGSYTWV (SEQ ID NO:131)

도면44c

YU100-C02

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSNVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYVWVFGGGTKLTVL (SEQ ID
NO:283)

LC-CDR1: SSNVGGYNY (SEQ ID NO:284)
LC-CDR2: DVS (SEQ ID NO:108)
LC-CDR3: CSYAGSYVWV (SEQ ID NO:285)

YU100-C04

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQHHPGKAPKLIIYDVTKRPSGVP
DRFSGSKSGNTASLAISGLQAEEEADYYCCSYAGGYTWVFGGGTKLTVL (SEQ ID
NO:286)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)
LC-CDR2: DVT (SEQ ID NO:123)
LC-CDR3: CSYAGGYTWV (SEQ ID NO:276)

YU100-C05

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPSGIS
NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSISWVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:287)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)
LC-CDR2: DVS (SEQ ID NO:108)
LC-CDR3: SSYTSSISWV (SEQ ID NO:288)

YU100-C10

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTRSDIGGYDYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVNNRPSGVS
NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEAEYYCSSYTSSITWVFGGGTKVTVL (SEQ ID NO:289)

LC-CDR1: RSDIGGYDY (SEQ ID NO:290)
LC-CDR2: DVN (SEQ ID NO:291)
LC-CDR3: SSYTSSITWV (SEQ ID NO:130)

YU100-C11

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQRPGKAPKLMIYDVSNRPSGV
SNRFSGSKSGNTASLTISGLQPDDEADYYCSSYTNSRTWVFGGGTKLTVL (SEQ ID
NO:353)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)
LC-CDR2: DVS (SEQ ID NO:108)
LC-CDR3: SSYTNSRTWV (SEQ ID NO:292)

도면44d

YU100-C12

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSKRPSGV PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:269)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)
LC-CDR2: DVS (SEQ ID NO:108)
LC-CDR3: CSYAGSYTWV (SEQ ID NO:131)

YU100-D01

QSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNFVSWYQQHPGKAPKLLIYDVDKRPSGV PDRFSGSKSGRTASLTISGLQTEDEAKYYCCSYAGRYTWIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:293)

LC-CDR1: SSDVGGYNF (SEQ ID NO:294)
LC-CDR2: DVD (SEQ ID NO:295)
LC-CDR3: CSYAGRYTWI (SEQ ID NO:296)

YU100-D02

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSGDVGTYNYVSWYQQHPGKAPKLMIFDVSKRPSGV PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCNSYAGSYTWVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:297)

LC-CDR1: SGDVGTYNY (SEQ ID NO:298)
LC-CDR2: DVS (SEQ ID NO:108)
LC-CDR3: NSYAGSYTWV (SEQ ID NO:278)

YU100-D05

QSALTQPASVSGSPGQLITISCTGTNSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPSGV SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:299)

LC-CDR1: NSDVGGYNY (SEQ ID NO:300)
LC-CDR2: DVS (SEQ ID NO:108)
LC-CDR3: CSYAGSYTWV (SEQ ID NO:131)

YU100-D07

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSGDVGTYDYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSKRPSGV PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCNSYAGSYTWVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:301)

LC-CDR1: SGDVGTYDY (SEQ ID NO:302)
LC-CDR2: DVS (SEQ ID NO:108)
LC-CDR3: NSYAGSYTWV (SEQ ID NO:278)

도면44e

YU100-D11

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSNVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEANYYCASYAGNYNWVFGGGTKLTVL (SEQ ID
NO:303)

LC-CDR1: SSNVGGYNY (SEQ ID NO:284)
LC-CDR2: DVS (SEQ ID NO:108)
LC-CDR3: ASYAGNYNWV (SEQ ID NO:304)

YU100-E01

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSNDIGAYNYVSWYQQHPGKAPKLLIYDVNNRPSGVS
DRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYSWVFGGGTKLTVL (SEQ ID
NO:305)

LC-CDR1: SNDIGAYNY (SEQ ID NO:306)
LC-CDR2: DVN (SEQ ID NO:291)
LC-CDR3: CSYAGSYSWV (SEQ ID NO:273)

YU100-E04

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKTPKLMIYDVTKRPSGV
PDHFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSHIWVFGGGTKLTVL (SEQ ID
NO:307)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)
LC-CDR2: DVT (SEQ ID NO:123)
LC-CDR3: CSYAGSHIWV (SEQ ID NO:308)

YU100-E05

QAVLTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYSWVFGGGTKLTVL (SEQ ID
NO:309)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)
LC-CDR2: DVS (SEQ ID NO:108)
LC-CDR3: CSYAGSYSWV (SEQ ID NO:273)

YU100-E06

QSALTQPASVSGFPEQSITISCTGTSSDVGGYDYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVTNRPSGVS
NRFSGSKSGNTASLTISGLQPEDEADYYCSSYTSNTTWVFGGGTKLTVLRQPKAAPSVTLF
PPSS (SEQ ID NO:310)

LC-CDR1: SSDVGGYDY (SEQ ID NO:128)
LC-CDR2: DVT (SEQ ID NO:123)
LC-CDR3: SSYTSNTTWV (SEQ ID NO:311)

도면44f

YU100-E07

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYDYVSWYQQHPGKAPELMIYDVTKRPSGV
ADRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGRYTWVFGGGTKLTVL (SEQ ID
NO:312)

LC-CDR1: SSDVGGYDY (SEQ ID NO:128)
LC-CDR2: DVT (SEQ ID NO:123)
LC-CDR3: CSYAGRYTWV (SEQ ID NO:313)

YU100-E08

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSRRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGNYTWMFGGGTKLTVL (SEQ ID
NO:314)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)
LC-CDR2: DVS (SEQ ID NO:108)
LC-CDR3: CSYAGNYTWM (SEQ ID NO:315)

YU100-E09

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGDYDYVSWYQQHPGKAPKLIIYDVTKRPSGIP
DRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGRGTKLTVL (SEQ ID NO:316)

LC-CDR1: SSDVGDYDY (SEQ ID NO:317)
LC-CDR2: DVT (SEQ ID NO:123)
LC-CDR3: CSYAGSYTWV (SEQ ID NO:131)

YU100-E10

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIFDVSQRPSGV
PDRFSASKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVL (SEQ ID
NO:318)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)
LC-CDR2: DVS (SEQ ID NO:108)
LC-CDR3: CSYAGSYTWV (SEQ ID NO:131)

YU100-E11

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVL (SEQ ID
NO:269)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)
LC-CDR2: DVS (SEQ ID NO:108)
LC-CDR3: CSYAGSYTWV (SEQ ID NO:131)

도면44g

YU100-E12

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGTAPKLMIYDVSNRPSGV SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSTTWVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:319)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)
LC-CDR2: DVS (SEQ ID NO:108)
LC-CDR3: SSYTSSTTWV (SEQ ID NO:320)

YU100-F01

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGAYDYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVNNRPSGV SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEAEYYCSSFATSISWVFGGGTRLTVL (SEQ ID NO:321)

LC-CDR1: GSDVGAYDY (SEQ ID NO:322)
LC-CDR2: DVN (SEQ ID NO:291)
LC-CDR3: SSFATSISWV (SEQ ID NO:-408)

YU100-F02

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVTKRPSGV PDRFSGSKSGNTASLTISGLQADDEADYYCCSYAGSYTWIFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:323)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)
LC-CDR2: DVT (SEQ ID NO:123)
LC-CDR3: CSYAGSYTWI (SEQ ID NO:324)

YU100-F05

QAVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGGYNYVSWYQQHPGTAPKLMIYDVSSRPSGVS NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKMTVL (SEQ ID NO:325)

LC-CDR1: SSDIGGYNY (SEQ ID NO:326)
LC-CDR2: DVS (SEQ ID NO:108)
LC-CDR3: CSYAGSYTWV (SEQ ID NO:131)

YU100-F06

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGSSSDVGGYNFVSWYRQHPGEAPKLVIFDVNKRPSGV PDRFSGSKSGNTASLTISGLQTEDEADYFCCSYAGGYTWVFGGGTKVTVV (SEQ ID NO:327)

LC-CDR1: SSDVGGYNF (SEQ ID NO:294)
LC-CDR2: DVN (SEQ ID NO:291)
LC-CDR3: CSYAGGYTWV (SEQ ID NO:276)

도면44h

YU100-F07

QSALTQPRSVSVSPGQSVTISCTGTSSDVGGYEYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVTKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQGEDAADYYCCSYAGSYTWVFGGGTTVTVL (SEQ ID
NO:328)

LC-CDR1: SSDVGGYEY (SEQ ID NO:159)
LC-CDR2: DVT (SEQ ID NO:123)
LC-CDR3: CSYAGSYTWV (SEQ ID NO:131)

YU100-F11

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSSSDVAGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVTKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTQLTVL (SEQ ID
NO:329)

LC-CDR1: SSDVAGYNY (SEQ ID NO:330)
LC-CDR2: DVT (SEQ ID NO:123)
LC-CDR3: CSYAGSYTWV (SEQ ID NO:131)

YU100-G01

QSALTQPRSVSASPGQSVTISCTGTSSDVGAYNYVSWYQQHPGKAPKLMLYDVNKRPSG
VPDRFSGSKSGNTASLTISRLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVL (SEQ ID
NO:331)

LC-CDR1: SSDVGAYNY (SEQ ID NO:110)
LC-CDR2: DVN (SEQ ID NO:291)
LC-CDR3: CSYAGSYTWV (SEQ ID NO:131)

YU100-G07

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGAYDYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVTNRPSGV
SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCASYTRSSVWVFGGGTKLTVL (SEQ ID
NO:332)

LC-CDR1: SSDVGAYDY (SEQ ID NO:333)
LC-CDR2: DVT (SEQ ID NO:123)
LC-CDR3: ASYTRSSVWV (SEQ ID NO:334)

YU100-G08

QSALTQPRSVSGSPGQSVTLSCTGTSSDVGGYNYVSWYQHYPGKAPKLMIFDVNERSSG
VPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGRYTWMFGGGTKVTVL (SEQ ID
NO:335)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)
LC-CDR2: DVN (SEQ ID NO:291)
LC-CDR3: CSYAGRYTWM (SEQ ID NO:336)

도면44i

YU100-G09

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTISDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVTKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEAGYYCSSYAGSYTWVFGGGTKLTVL (SEQ ID
NO:337)

LC-CDR1: ISDVGGYNY (SEQ ID NO:122)
LC-CDR2: DVT (SEQ ID NO:123)
LC-CDR3: SSYAGSYTWV (SEQ ID NO:124)

YU100-G10

QSALTQPASVSGSLGQSITMSCTGTRRDVGGYDFVSWYQQYPGKAPKLIIYDVSNRPSGV
SNRFTGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGTYTWVFGGGTKVTVL (SEQ ID
NO:338)

LC-CDR1: RRDVGGYDF (SEQ ID NO:339)
LC-CDR2: DVS (SEQ ID NO:108)
LC-CDR3: CSYAGTYTWV (SEQ ID NO:340)

YU100-G11

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLTLYDVGKRPSG
VPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGGYTWVFGGGTKVTVV (SEQ ID
NO:341)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)
LC-CDR2: DVG (SEQ ID NO:133)
LC-CDR3: CSYAGGYTWV (SEQ ID NO:276)

YU100-H01

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGAYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSERPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVL (SEQ ID
NO:342)

LC-CDR1: SSDVGAYNY (SEQ ID NO:110)
LC-CDR2: DVS (SEQ ID NO:108)
LC-CDR3: CSYAGSYTWV (SEQ ID NO:131)

YU100-H02

QSALTQPRSVSRSPGQSVTISCTGTSSDVGTYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGFYTWVFGGGTKLTVL (SEQ ID
NO:343)

LC-CDR1: SSDVGTYNY (SEQ ID NO:344)
LC-CDR2: DVS (SEQ ID NO:108)
LC-CDR3: CSYAGFYTWV (SEQ ID NO:345)

도면44j

YU100-H04

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGVYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSKRPSGVP
DRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVL (SEQ ID
NO:346)

LC-CDR1: SSDIGVYNY (SEQ ID NO:347)
LC-CDR2: DVS (SEQ ID NO:108)
LC-CDR3: CSYAGSYTWV (SEQ ID NO:131)

YU100-H05

QAVLTQPRSVSGSPGQSITISCTGTGSNVGGYNYVSWYQQHPGQAPKLMIYDVSKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGTYTWVFGGGTKLTVL (SEQ ID
NO:348)

LC-CDR1: GSNVGGYNY (SEQ ID NO:349)
LC-CDR2: DVS (SEQ ID NO:108)
LC-CDR3: CSYAGTYTWV (SEQ ID NO:340)

YU100-H06

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVTKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSYTWVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:
214)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)
LC-CDR2: DVT (SEQ ID NO:123)
LC-CDR3: SSYAGSYTWV (SEQ ID NO:124)

YU100-H09

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPSGV
SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVL (SEQ ID
NO:350)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)
LC-CDR2: DVS (SEQ ID NO:108)
LC-CDR3: CSYAGSYTWV (SEQ ID NO:131)

YU100-H11

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPSGV
SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVL (SEQ ID
NO:350)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)
LC-CDR2: DVS (SEQ ID NO:108)
LC-CDR3: CSYAGSYTWV (SEQ ID NO:131)

도면44k

YU112-A07

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTISDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVTKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEAGYYCSSYAGSYTWVFGGGTELTVL (SEQ ID
NO:13)

LC-CDR1: ISDVGGYNY (SEQ ID NO:122)
LC-CDR2: DVT (SEQ ID NO:123)
LC-CDR3: SSYAGSYTWV (SEQ ID NO:124)

YU112-B06

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPSGV
SNRFSGSKSGNTASLTIFGLQAEDEADYYCSSYTSSSSWVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO:3)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)
LC-CDR2: DVS (SEQ ID NO:108)
LC-CDR3: SSYTSSSSWV (SEQ ID NO:109)

YU112-C03

DSVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQAINSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISGLQPEDFATYYCQQSYSTPSWTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:351)

LC-CDR1: QAINSY (SEQ ID NO:352)
LC-CDR2: AAS (SEQ ID NO:102)
LC-CDR3: QQSYSTPSWT (SEQ ID NO:354)

YU112-C05

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTISDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVTKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEAGYYCSSYAGSYTWVFGGGTELTVL (SEQ ID
NO:13)

LC-CDR1: ISDVGGYNY (SEQ ID NO:122)
LC-CDR2: DVT (SEQ ID NO:123)
LC-CDR3: SSYAGSYTWV (SEQ ID NO:124)

YU112-C09

ETTLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSFSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASRRAPGIPD
RFSGSGSGTDFSLTISRLEPEDFAVYYCQQSSTSPTWAFGRGTKVEVK (SEQ ID NO:355)

LC-CDR1: QSFSSSY (SEQ ID NO:356)
LC-CDR2: GAS (SEQ ID NO:138)
LC-CDR3: QQSSTSPTWA (SEQ ID NO:357)

도면441

YU112-D08

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTISDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVTKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEAGYYCSSYAGSYTWVFGGGTELTVL (SEQ ID
NO:13)

LC-CDR1: ISDVGGYNY (SEQ ID NO:122)
LC-CDR2: DVT (SEQ ID NO:123)
LC-CDR3: SSYAGSYTWV (SEQ ID NO:124)

YU112-E07

EIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVNSAYLAWYQHKPGQPPRLLIYGASRRVTGVPD
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSDPRWTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:358)

LC-CDR1: QSVNSAY (SEQ ID NO:359)
LC-CDR2: GAS (SEQ ID NO:138)
LC-CDR3: QQSYSDPRWT (SEQ ID NO:360)

YU112-E08

DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQIISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPTWTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:35)

LC-CDR1: QIISSY (SEQ ID NO:155)
LC-CDR2: AAS (SEQ ID NO:102)
LC-CDR3: QQSYSTPTWT (SEQ ID NO:156)

YU112-F05

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLIIYDVNNRPSGV
SNRFSASKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCNSYTSGSTWVFGGGTKLTVL (SEQ ID
NO:361)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)
LC-CDR2: DVN (SEQ ID NO:291)
LC-CDR3: NSYTSGSTWV (SEQ ID NO:362)

YU112-G01

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTISDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVTKRPSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEAGYYCSSYAGSYTWVFGGGTELTVL (SEQ ID
NO:13)

LC-CDR1: ISDVGGYNY (SEQ ID NO:122)
LC-CDR2: DVT (SEQ ID NO:123)
LC-CDR3: SSYAGSYTWV (SEQ ID NO:124)

도면44m

YU112-G06

QSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTISDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVTKRRSGV
PDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEAGYYCSSYAGGYTWVFGGGTELTVL (SEQ ID
NO:363)

LC-CDR1: ISDVGGYNY (SEQ ID NO:122)
LC-CDR2: DVT (SEQ ID NO:123)
LC-CDR3: SSYAGGYTWV (SEQ ID NO:364)

YU112-G09

DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQIISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPGRFCNLLLSTELQYPHV (SEQ ID NO:365)

LC-CDR1: QIISSY (SEQ ID NO:155)
LC-CDR2: AAS (SEQ ID NO:102)

YU112-H01

ETTLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPD
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPDDFATYYCQQSYSTPTWTFGQGTKVEIK (SEQ ID NO:366)

LC-CDR1: QSVSSSY (SEQ ID NO:367)
LC-CDR2: GAS (SEQ ID NO:138)
LC-CDR3: QQSYSTPTWT (SEQ ID NO:156)

YU112-H02

QPVLTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKVMIYDVSKRPSG
VPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVL (SEQ ID
NO:20)

LC-CDR1: SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)
LC-CDR2: DVS (SEQ ID NO:108)
LC-CDR3: CSYAGSYTWV (SEQ ID NO:131)

도면45a

YU100-A10

EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:53)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (SEQ ID NO:187)

YU100-A11

EVQLQQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:368)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (SEQ ID NO:187)

YU100-A12

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:369)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (SEQ ID NO:187)

YU100-B01

QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:370)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (SEQ ID NO:187)

YU100-B03

QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:370)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (SEQ ID NO:187)

도면45b

YU100-B06

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKSRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:371)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (SEQ ID NO:187)

YU100-B07

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:369)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (SEQ ID NO:187)

YU100-B08

EVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:372)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (SEQ ID NO:187)

YU100-B09

QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:370)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (SEQ ID NO:187)

YU100-B12

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKDRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIMGYDYGDYDVVDYWGQGTLV
TVSS (SEQ ID NO:373)

HC-CDR1: GFTFSSYA (SEQ ID NO:190)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: ARIMGYDYGDYDVVDY (SEQ ID NO:199)

도면45c

YU100-C02

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:369)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (SEQ ID NO:187)

YU100-C04

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:369)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (SEQ ID NO:187)

YU100-C05

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:369)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (SEQ ID NO:187)

YU100-C10

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFGSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLITVSS
(SEQ ID NO:374)

HC-CDR1: GFTFGSYG (SEQ ID NO:234)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (SEQ ID NO:187)

YU100-C11

QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:370)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (SEQ ID NO:187)

도면45d

YU100-C12

EVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIMGYDYGDYDVVDYWGQGTLV
TVSS (SEQ ID NO:375)

HC-CDR1: GFTFSSYA (SEQ ID NO:190)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: ARIMGYDYGDYDVVDY (SEQ ID NO:199)

YU100-D01

QVQLQQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIMGYDYGDYDVVDYWGQGTLV
TVSS (SEQ ID NO:376)

HC-CDR1: GFTFSSYA (SEQ ID NO:190)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: ARIMGYDYGDYDVVDY (SEQ ID NO:199)

YU100-D02

QVRLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:377)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (SEQ ID NO:187)

YU100-D05

QVQLQQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNK
YYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:378)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (SEQ ID NO:187)

YU100-D07

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRLTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIMGYDYGDYDVVDYWGQGTLV
TVSS (SEQ ID NO:379)

HC-CDR1: GFTFSSYA (SEQ ID NO:190)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: ARIMGYDYGDYDVVDY (SEQ ID NO:199)

도면45e

YU100-D11

QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:370)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (SEQ ID NO:187)

YU100-E01

QVQLQQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNK
YYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:378)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (SEQ ID NO:187)

YU100-E04

QVQLQQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNK
YYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:378)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (SEQ ID NO:187)

YU100-E05

EVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:372)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (SEQ ID NO:187)

YU100-E06

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:369)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (SEQ ID NO:187)

도면45f

YU100-E07

QVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNR
YYADSVKGRFAISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:380)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNR (SEQ ID NO:381)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (SEQ ID NO:187)

YU100-E08

QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIMGYDYGDYDVVDYWGQGTLV
TVSS (SEQ ID NO:382)

HC-CDR1: GFTFSSYA (SEQ ID NO:190)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: ARIMGYDYGDYDVVDY (SEQ ID NO:199)

YU100-E09

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIMGYDYGDYDVVDYWGQGTLV
TVSS (SEQ ID NO:383)

HC-CDR1: GFTFSSYA (SEQ ID NO:190)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: ARIMGYDYGDYDVVDY (SEQ ID NO:199)

YU100-E10

QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:370)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (SEQ ID NO:187)

YU100-E11

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIMGYDYGDYDVVDYWGQGTLV
TVSS (SEQ ID NO:384)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: ARIMGYDYGDYDVVDY (SEQ ID NO:199)

도면45g

YU100-E12

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:369)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (SEQ ID NO:187)

YU100-F01

QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:370)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (SEQ ID NO:187)

YU100-F02

EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:53)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (SEQ ID NO:187)

YU100-F05

QVQLQQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNK
YYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:378)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (SEQ ID NO:187)

YU100-F06

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIMGYDYGDYDVVDYWGQGTLV
TVSS (SEQ ID NO:384)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: ARIMGYDYGDYDVVDY (SEQ ID NO:199)

도면45h

YU100-F07

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIMGYDYGDYDVVDYWGQGTLV
TVSS (SEQ ID NO:383)

HC-CDR1: GFTFSSYA (SEQ ID NO:190)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: ARIMGYDYGDYDVVDY (SEQ ID NO:199)

YU100-F11

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:369)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (SEQ ID NO:187)

YU100-G01

QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:370)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (SEQ ID NO:187)

YU100-G07

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:369)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (SEQ ID NO:187)

YU100-G08

QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:370)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (SEQ ID NO:187)

도면45i

YU100-G09

EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:53)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (SEQ ID NO:187)

YU100-G10

QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:370)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (SEQ ID NO:187)

YU100-G11

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIMGYDYGDYDVVDYWGQGTLV
TVSS (SEQ ID NO:384)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: ARIMGYDYGDYDVVDY (SEQ ID NO:199)

YU100-H01

QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIMGYDYGDYDVVDYWGQGTLV
TVSS (SEQ ID NO:382)

HC-CDR1: GFTFSSYA (SEQ ID NO:190)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: ARIMGYDYGDYDVVDY (SEQ ID NO:199)

YU100-H02

QVQLQQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNK
YYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIMGYDYGDYDVVDYWGQGTL
VTVSS (SEQ ID NO:385)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: ARIMGYDYGDYDVVDY (SEQ ID NO:199)

도면45j

YU100-H04

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIMGYDYGDYDVVDYWGQGTLV
TVSS (SEQ ID NO:383)

HC-CDR1: GFTFSSYA (SEQ ID NO:190)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: ARIMGYDYGDYDVVDY (SEQ ID NO:199)

YU100-H05

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:369)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (SEQ ID NO:187)

YU100-H06

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:369)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (SEQ ID NO:187)

YU100-H09

QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIMGYDYGDYDVVDYWGQGTLV
TVSS (SEQ ID NO:382)

HC-CDR1: GFTFSSYA (SEQ ID NO:190)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: ARIMGYDYGDYDVVDY (SEQ ID NO:199)

YU100-H11

QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:370)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (SEQ ID NO:187)

도면45k

YU112-A07

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YTDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:386)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (SEQ ID NO:187)

YU112-B06

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:369)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (SEQ ID NO:187)

YU112-C03

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGGKSYYGFDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:387)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKGGKSYYGFDY (SEQ ID NO:207)

YU112-C05

EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIMGYDYGDYDVVDYWGQGTLV
TVSS (SEQ ID NO:62)

HC-CDR1: GFTFSSYA (SEQ ID NO:190)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: ARIMGYDYGDYDVVDY (SEQ ID NO:199)

YU112-C09

QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFGSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNK
YYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGSYYFDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:388)

HC-CDR1: GFTFGSYG (SEQ ID NO:234)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKGSYYFDY (SEQ ID NO:235)

도면451

YU112-D08

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVEGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:389)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (SEQ ID NO:187)

YU112-E07

QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFGSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNK
YYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGSYYFDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:388)

HC-CDR1: GFTFGSYG (SEQ ID NO:234)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKGSYYFDY (SEQ ID NO:235)

YU112-E08

*VTLKESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGGKSYYGFDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:85)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKGGKSYYGFDY (SEQ ID NO:207)

YU112-F05

EVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFGSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:390)

HC-CDR1: GFTFGSYG (SEQ ID NO:234)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (SEQ ID NO:187)

YU112-G01

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLSGPNGVDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:73)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKLSGPNGVDY (SEQ ID NO:197)

도면45m

YU112-G06

QVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:391)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKIGATDPLDY (SEQ ID NO:187)

YU112-G09

*VTLKESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGGKSYYGFDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:85)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKGGKSYYGFDY (SEQ ID NO:207)

YU112-H01

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFGSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGSYYFDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:392)

HC-CDR1: GFTFGSYG (SEQ ID NO:234)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKGSYYFDY (SEQ ID NO:235)

YU112-H02

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLSGPNGVDYWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:73)

HC-CDR1: GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)
HC-CDR2: ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)
HC-CDR3: AKLSGPNGVDY (SEQ ID NO:197)

도면46a

Clone	CDR 1	CDR 2	CDR 3
	경쇄		
YU100-A10	SSDVGAYNY (SEQ ID NO:110)	DVS (SEQ ID NO:108)	SSFTTSIAWV (SEQ ID NO:268)
YU100-A11, YU100-B12, YU100-C12, YU100-E10, YU100-E11, YU100-H09, YU100-H11, YU112-H02	SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)	DVS (SEQ ID NO:108)	CSYAGSYTWV (SEQ ID NO:131)
YU100-A12	SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)	DVS (SEQ ID NO:108)	SSYAGSYTWV (SEQ ID NO:124)
YU100-B01	NTDVGAYNY (SEQ ID NO:272)	DVS (SEQ ID NO:108)	CSYAGSYSWV (SEQ ID NO:273)
YU100-B03	SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)	DVV (SEQ ID NO:275)	CSYAGGYTWV (SEQ ID NO:276)
YU100-B06	SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)	DVS (SEQ ID NO:108)	NSYAGSYTWV (SEQ ID NO:278)
YU100-B07	SRDVGGYNY (SEQ ID NO:150)	DVS (SEQ ID NO:108)	CSYAGSYTWV (SEQ ID NO:131)
YU100-B08	SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)	DVS (SEQ ID NO:108)	SSFTSSTTWV (SEQ ID NO:281)
YU100-B09	SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)	DVS (SEQ ID NO:108)	SSYRSGSTLGVRRRDQADRPR (SEQ ID NO:282)
YU100-C02	SSNVGGYNY (SEQ ID NO:284)	DVS (SEQ ID NO:108)	CSYAGSYVWV (SEQ ID NO:285)
YU100-C04	SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)	DVT (SEQ ID NO:123)	CSYAGGYTWV (SEQ ID NO:276)
YU100-C05	SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)	DVS (SEQ ID NO:108)	SSYTSSISWV (SEQ ID NO:288)
YU100-C10	RSDIGGYDY (SEQ ID NO:290)	DVN (SEQ ID NO:291)	SSYTSSITWV (SEQ ID NO:130)
YU100-C11	SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)	DVS (SEQ ID NO:108)	SSYTNSRTWV (SEQ ID NO:292)
YU100-D01	SSDVGGYNF (SEQ ID NO:294)	DVD (SEQ ID NO:295)	CSYAGRYTWI (SEQ ID NO:296)
YU100-D02	SGDVGTYNY (SEQ ID NO:298)	DVS (SEQ ID NO:108)	NSYAGSYTWV (SEQ ID NO:278)
YU100-D05	NSDVGGYNY (SEQ ID NO:300)	DVS (SEQ ID NO:108)	CSYAGSYTWV (SEQ ID NO:131)
YU100-D07	SGDVGTYDY (SEQ ID NO:302)	DVS (SEQ ID NO:108)	NSYAGSYTWV (SEQ ID NO:278)
YU100-D11	SSNVGGYNY (SEQ ID NO:284)	DVS (SEQ ID NO:108)	ASYAGNYNWV (SEQ ID NO:304)
YU100-E01	SNDIGAYNY (SEQ ID NO:306)	DVN (SEQ ID NO:291)	CSYAGSYSWV (SEQ ID NO:273)
YU100-E04	SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)	DVT (SEQ ID NO:123)	CSYAGSHIWV (SEQ ID NO:308)
YU100-E05	SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)	DVS (SEQ ID NO:108)	CSYAGSYSWV (SEQ ID NO:273)
YU100-E06	SSDVGGYDY (SEQ ID NO:128)	DVT (SEQ ID NO:123)	SSYTSNTTWV (SEQ ID NO:311)
YU100-E07	SSDVGGYDY (SEQ ID NO:128)	DVT (SEQ ID NO:123)	CSYAGRYTWV (SEQ ID NO:313)

도면46b

Clone	CDR 1	CDR 2	CDR 3
경쇄			
YU100-E08	SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)	DVS (SEQ ID NO:108)	CSYAGNYTWM (SEQ ID NO:315)
YU100-E09	SSDVGDYDY (SEQ ID NO:317)	DVT (SEQ ID NO:123)	CSYAGSYTWV (SEQ ID NO:131)
YU100-E12	SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)	DVS (SEQ ID NO:108)	SSYTSSTTWV (SEQ ID NO:320)
YU100-F01	GSDVGAYDY (SEQ ID NO:322)	DVN (SEQ ID NO:291)	SSFATSISWV (SEQ ID NO:408)
YU100-F02	SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)	DVT (SEQ ID NO:123)	CSYAGSYTWI (SEQ ID NO:324)
YU100-F05	SSDIGGYNY (SEQ ID NO:326)	DVS (SEQ ID NO:108)	CSYAGSYTWV (SEQ ID NO:131)
YU100-F06	SSDVGGYNF (SEQ ID NO:294)	DVN (SEQ ID NO:291)	CSYAGGYTWV (SEQ ID NO:276)
YU100-F07	SSDVGGYEY (SEQ ID NO:159)	DVT (SEQ ID NO:123)	CSYAGSYTWV (SEQ ID NO:131)
YU100-F11	SSDVAGYNY (SEQ ID NO:330)	DVT (SEQ ID NO:123)	CSYAGSYTWV (SEQ ID NO:131)
YU100-G01	SSDVGAYNY (SEQ ID NO:110)	DVN (SEQ ID NO:291)	CSYAGSYTWV (SEQ ID NO:131)
YU100-G07	SSDVGAYDY (SEQ ID NO:333)	DVT (SEQ ID NO:123)	ASYTRSSVWV (SEQ ID NO:334)
YU100-G08	SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)	DVN (SEQ ID NO:291)	CSYAGRYTWM (SEQ ID NO:336)
YU100-G09, YU112-A07, YU112-C05, YU112-D08, YU112-G01	ISDVGGYNY (SEQ ID NO:122)	DVT (SEQ ID NO:123)	SSYAGSYTWV (SEQ ID NO:124)
YU100-G10	RRDVGGYDF (SEQ ID NO:339)	DVS (SEQ ID NO:108)	CSYAGTYTWV (SEQ ID NO:340)
YU100-G11	SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)	DVG (SEQ ID NO:133)	CSYAGGYTWV (SEQ ID NO:276)
YU100-H01	SSDVGAYNY (SEQ ID NO:110)	DVS (SEQ ID NO:108)	CSYAGSYTWV (SEQ ID NO:131)
YU100-H02	SSDVGTYNY (SEQ ID NO:344)	DVS (SEQ ID NO:108)	CSYAGFYTWV (SEQ ID NO:345)
YU100-H04	SSDIGVYNY (SEQ ID NO:347)	DVS (SEQ ID NO:108)	CSYAGSYTWV (SEQ ID NO:131)
YU100-H05	GSNVGGYNY (SEQ ID NO:349)	DVS (SEQ ID NO:108)	CSYAGTYTWV (SEQ ID NO:340)
YU100-H06	SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)	DVT (SEQ ID NO:123)	SSYAGSYTWV (SEQ ID NO:124)
YU112-B06	SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)	DVS (SEQ ID NO:108)	SSYTSSSSWV (SEQ ID NO:109)
YU112-C03	QAINSY (SEQ ID NO:352)	AAS (SEQ ID NO:102)	QQSYSTPSWT (SEQ ID NO:354)
YU112-C09	QSFSSSY (SEQ ID NO:356)	GAS (SEQ ID NO:138)	QQSSTSPTWA (SEQ ID NO:357)

도면46c

Clone	CDR 1	CDR 2	CDR 3
경쇄			
YU112-E07	QSVNSAY (SEQ ID NO:359)	GAS (SEQ ID NO:138)	QQSYSDPRWT (SEQ ID NO:360)
YU112-E08	QIISSY (SEQ ID NO:155)	AAS (SEQ ID NO:102)	QQSYSTPTWT (SEQ ID NO:156)
YU112-F05	SSDVGGYNY (SEQ ID NO:107)	DVN (SEQ ID NO:291	NSYTSGSTWV (SEQ ID NO:362)
YU112-G06	ISDVGGYNY (SEQ ID NO:122)	DVT (SEQ ID NO:123)	SSYAGGYTWV (SEQ ID NO:364)
YU112-G09	QIISSY (SEQ ID NO:155)	AAS (SEQ ID NO:102)	
YU112-H01	QSVSSSY (SEQ ID NO:367)	GAS (SEQ ID NO:138)	QQSYSTPTWT (SEQ ID NO:156)

도면47a

Clone	CDR 1	CDR 2	CDR 3
중쇄			
YU100-A10, YU100-A11, YU100-A12, YU100-B01, YU100-B03, YU100-B06, YU100-B07, YU100-B08, YU100-B09, YU100-C02, YU100-C04, YU100-C05, YU100-C11, YU100-D02, YU100-D05, YU100-D11, YU100-E01, YU100-E04, YU100-E05, YU100-E06, YU100-E10, YU100-E12, YU100-F01, YU100-F02, YU100-F05, YU100-F11, YU100-G01, YU100-G07, YU100-G08, YU100-G09, YU100-G10, YU100-H05, YU100-H06, YU100-H11, YU112-A07, YU112-B06, YU112-D08, YU112-G06	GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)	ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)	AKIGATDPLDY (SEQ ID NO:187)
YU100-B12, YU100-C12, YU100-D01, YU100-D07, YU100-E08, YU100-E09, YU100-F07, YU100-H01, YU100-H04, YU100-H09, YU112-C05	GFTFSSYA (SEQ ID NO:190)	ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)	ARIMGYDYGDYDVVDY (SEQ ID NO:199)
YU100-C10, YU112-F05	GFTFGSYG (SEQ ID NO:234)	ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)	AKIGATDPLDY (SEQ ID NO:187)

도면47b

Clone	CDR 1	CDR 2	CDR 3
중쇄			
YU100-E07	GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)	ISYDGSNR (SEQ ID NO:381)	AKIGATDPLDY (SEQ ID NO:187)
YU100-E11, YU100-F06, YU100-G11, YU100-H02	GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)	ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)	ARIMGYDYGDYDVVDY (SEQ ID NO:199)
YU112-C03, YU112-E08, YU112-G09	GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)	ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)	AKGGKSYYGFDY (SEQ ID NO:207)
YU112-C09, YU112-E07, YU112-H01	GFTFGSYG (SEQ ID NO:234)	ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)	AKGSYYFDY (SEQ ID NO:235)
YU112-G01, YU112-H02	GFTFSSYG (SEQ ID NO:186)	ISYDGSNK (SEQ ID NO:184)	AKLSGPNGVDY (SEQ ID NO:197)

도면48aa

클론(들)	LC-CDR1	서열 패밀리	패밀리 컨센서스
YU100-D01, YU100-F06	SSDVGGYNF	matLC-CDR1-1	$X_{138}X_{139}$DVGGY$X_{140}X_{141}$ (SEQ ID NO:393) X_{138} = S, N 또는 I X_{139} = S 또는 R X_{140} = N, E 또는 D X_{141} = Y 또는 F
YU100-F07	SSDVGGYEY		
YU100-B07	SRDVGGYNY		
YU100-D05	NSDVGGYNY		
YU100-E06, YU100-E07	SSDVGGYDY		
YU100-A11, YU100-B12, YU100-C12, YU100-E10, YU100-E11, YU100-H09, YU100-H11, YU112-H02, YU100-A12, YU100-B03, YU100-B06, YU100-B08, YU100-B09, YU100-C04, YU100-C05, YU100-C11, YU100-E04, YU100-E05, YU100-E08, YU100-E12, YU100-F02, YU100-G08, YU100-G11, YU100-H06, YU112-B06, YU112-F05	SSDVGGYNY		
YU100-G09, YU112-A07, YU112-C05, YU112-D08, YU112-G01, YU112-G06	ISDVGGYNY		
YU100-E09	SSDVGDYDY	matLC-CDR1-2	SSDV$X_{142}X_{143}$YX_{144}Y (SEQ ID NO:394) X_{142} = G 또는 A X_{143} = D, G 또는 T X_{144} = N
YU100-F11	SSDVAGYNY		
YU100-H02	SSDVGTYNY		
YU100-B01	NTDVGAYNY	matLC-CDR1-3	$X_{145}X_{146}$DX_{147}GAYNY (SEQ ID NO:395) X_{145} = S 또는 N X_{146} = N, T 또는 S X_{147} = V 또는 I
YU100-E01	SNDIGAYNY		
YU100-A10, YU100-G01, YU100-H01	SSDVGAYNY		

도면48ab

클론(들)	LC-CDR1	서열 패밀리	패밀리 컨센서스
YU100-H04	SSDIGVYNY	matLC-CDR1-4	SSDIGX_{148}YNY (SEQ ID NO:396) X_{148} = V 또는 G
YU100-F05	SSDIGGYNY		
YU100-G07	SSDVGAYDY	matLC-CDR1-5	X_{149}SDVGAYDY (SEQ ID NO:397) X_{149} = S 또는 G
YU100-F01	GSDVGAYDY		
YU100-D02	SGDVGTYNY	matLC-CDR1-6	SGDVGTYX_{150}Y (SEQ ID NO:398) X_{150} = N or D
YU100-D07	SGDVGTYDY		
YU112-C03	QAINSY	matLC-CDR1-7	QX$_{151}$IX$_{152}$SY (SEQ ID NO:399) X_{151} = A 또는 I X_{152} = N 또는 S
YU112-E08, YU112-G09	QIISSY		
YU112-C09	QSFSSSY	matLC-CDR1-8	QSX_{153}SSSY (SEQ ID NO:400) X_{153} = F or V
YU112-H01	QSVSSSY		
YU100-C10	RSDIGGYDY	matLC-CDR1-9	RX_{154}DX_{155}GGYDX_{156} (SEQ ID NO:401) X_{154} = S 또는 R X_{155} = I 또는 V X_{156} = Y 또는 F
YU100-G10	RRDVGGYDF		
YU100-C02, YU100-D11	SSNVGGYNY	matLC-CDR1-10	SSNVGGYNY (SEQ ID NO:284)
YU100-H05	GSNVGGYNY	matLC-CDR1-11	GSNVGGYNY (SEQ ID NO:349)
YU112-E07	QSVNSAY	matLC-CDR1-12	QSVNSAY (SEQ ID NO:359)

도면48ba

클론(들)	LC-CDR2	서열 패밀리	패밀리 컨센서스
YU100-A10, YU100-A11, YU100-B12, YU100-C12, YU100-E10, YU100-E11, YU100-H09, YU100-H11, YU112-H02, YU100-A12, YU100-B01, YU100-B06, YU100-B07, YU100-B08, YU100-B09, YU100-C02, YU100-C05, YU100-C11, YU100-D02, YU100-D05, YU100-D07, YU100-D11, YU100-E05, YU100-E08, YU100-E12, YU100-F05, YU100-G10, YU100-H01, YU100-H02, YU100-H04, YU100-H05, YU112-B06	DVS	matLC-CDR2-1	DVX_{157} (SEQ ID NO:402) X_{157} = S, T, N, G, V 또는 D
YU100-B03	DVV		
YU100-C04, YU100-E04, YU100-E06, YU100-E07, YU100-E09, YU100-F02, YU100-F07, YU100-F11, YU100-G07, YU100-G09, YU112-A07, YU112-C05, YU112-D08, YU112-G01, YU100-H06, YU112-G06,	DVT		

도면48bb

클론(들)	LC-CDR2	서열 패밀리	패밀리 컨센서스
YU100-D01	DVD	matLC-CDR2-1	DVX_{157} (SEQ ID NO:402) X_{157} = S, T, N, G, V 또는 D
YU100-C10 YU100-E01 YU100-F01 YU100-F06 YU100-G01 YU100-G08 YU112-F05	DVN		
YU100-G11	DVG		
YU112-C03, YU112-E08, YU112-G09	AAS	matLC-CDR2-2	X_{158}AS (SEQ ID NO:403) X_{158} = A 또는 G
YU112-C09 YU112-E07 YU112-H01	GAS		

도면48ca

클론(들)	LC-CDR3	서열 패밀리	패밀리 컨센서스
YU100-A11, YU100-B12, YU100-C12, YU100-E10, YU100-E11, YU100-H09, YU100-H11, YU112-H02, YU100-B07, YU100-D05, YU100-E09, YU100-F05, YU100-F07, YU100-F11, YU100-G01, YU100-H01, YU100-H04	CSYAGSYTWV	matLC-CDR3-1	X_{159}SYAG$X_{160}X_{161}X_{162}WX_{163}$ (SEQ ID NO:404) X_{159} = C, S, A 또는 N X_{160} = S, R, N, G, T 또는 F X_{161} = Y 또는 H X_{162} = T, N, I, S 또는 V X_{163} = V, M 또는 I
YU100-A12, YU100-G09, YU112-A07, YU112-C05, YU112-D08, YU112-G01, YU100-H06	SSYAGSYTWV		
YU100-B01, YU100-E01, YU100-E05	CSYAGSYSWV		
YU100-B03, YU100-C04, YU100-F06, YU100-G11	CSYAGGYTWV		
YU100-B06, YU100-D02, YU100-D07	NSYAGSYTWV		
YU100-C02	CSYAGSYVWV		
YU100-D01	CSYAGRYTWI		
YU100-G08	CSYAGRYTWM		
YU100-G10, YU100-H05	CSYAGTYTWV		
YU100-H02	CSYAGFYTWV		
YU100-E04	CSYAGSHIWV		
YU100-E07	CSYAGRYTWV		
YU100-E08	CSYAGNYTWM		
YU100-F02	CSYAGSYTWI		
YU100-D11	ASYAGNYNWV		
YU112-G06	SSYAGGYTWV		
YU100-C11	SSYTNSRTWV	matLC-CDR3-2	SSYT$X_{164}X_{165}X_{166}X_{167}$WV (SEQ ID NO:405) X_{164} = S 또는 N X_{165} = S 또는 N X_{166} = T, I, S 또는 R X_{167} = T 또는 S
YU100-E06	SSYTSNTTWV		
YU100-E12	SSYTSSTTWV		
YU112-B06	SSYTSSSSWV		
YU100-C05	SSYTSSISWV		
YU100-C10	SSYTSSITWV		

도면48cb

클론(들)	LC-CDR3	서열 패밀리	패밀리 컨센서스
YU112-C03	QQSYSTPSWT	matLC-CDR3-3	QQSYSX_{168}PX_{169}WT (SEQ ID NO:406) X_{168} = T 또는 D X_{169} = S, R 또
YU112-E07	QQSYSDPRWT		
YU112-E08, YU112-H01	QQSYSTPTWT		
YU100-A10	SSFTTSIAWV	matLC-CDR3-4	SS~~T~~F$X_{170}X_{171}$S$X_{172}X_{173}$WV (SEQ ID NO:407) X_{170} = T 또는 A X_{171} = T 또는 S X_{172} = I 또는 T X_{173} = A 또는 T
YU100-B08	SSFTSSTTWV		
YU100-F01	SSFATSISWV		
YU112-F05	NSYTSGSTWV	matLC-CDR3-5	NSYTSGSTWV (SEQ ID NO:362)
YU100-G07	ASYTRSSVWV	matLC-CDR3-6	ASYTRSSVWV (SEQ ID NO:334)
YU112-C09	QQSSTSPTWA	matLC-CDR3-7	QQSSTSPTWA (SEQ ID NO:357)
YU100-B09	SSYRSGSTLGVRRRDQADRPR	matLC-CDR3-8	SSYRSGSTLGVRRRDQADRPR (SEQ ID NO:282)

도면49aa

클론(들)	HC-CDR1	서열 패밀리	패밀리 컨센서스
YU100-A10, YU100-A11, YU100-A12, YU100-B01, YU100-B03, YU100-B06, YU100-B07, YU100-B08, YU100-B09, YU100-C02, YU100-C04, YU100-C05, YU100-C11, YU100-D02, YU100-D05, YU100-D11, YU100-E01, YU100-E04, YU100-E05, YU100-E06, YU100-E10, YU100-E12, YU100-F01, YU100-F02, YU100-F05, YU100-F11, YU100-G01, YU100-G07, YU100-G08, YU100-G09, YU100-G10, YU100-H05, YU100-H06, YU100-H11, YU112-A07, YU112-B06, YU112-D08, YU112-G06 YU100-E07, YU100-E11, YU100-F06, YU100-G11, YU100-H02, YU112-C03, YU112-E08, YU112-G09, YU112-G01, YU112-H02	GFTFSSYG	matHC-CDR1-1	GFTFX$_{174}$SYX$_{175}$ (SEQ ID NO:409) X$_{174}$ = S 또는 G X$_{175}$ = G 또는 A

도면49ab

클론(들)	HC-CDR1	서열 패밀리	패밀리 컨센서스
YU100-B12, YU100-C12, YU100-D01, YU100-D07, YU100-E08, YU100-E09, YU100-F07, YU100-H01, YU100-H04, YU100-H09, YU112-C05	GFTFSSYA	matHC-CDR1-1	GFTFX$_{174}$SYX$_{175}$ (SEQ ID NO:409) X$_{174}$ = S 또는 G X$_{175}$ = G 또는 A
YU100-C10, YU112-F05, YU112-C09, YU112-E07, YU112-H01	GFTFGSYG		

도면49ba

클론(들)	HC-CDR2	서열 패밀리	패밀리 컨센서스
YU100-A10, **YU100-A11,** **YU100-A12,** **YU100-B01,** **YU100-B03,** **YU100-B06,** **YU100-B07,** **YU100-B08,** **YU100-B09,** **YU100-C02,** **YU100-C04,** **YU100-C05,** **YU100-C11,** **YU100-D02,** **YU100-D05,** **YU100-D11,** **YU100-E01,** **YU100-E04,** **YU100-E05,** **YU100-E06,** **YU100-E10,** **YU100-E12,** **YU100-F01,** **YU100-F02,** **YU100-F05,** **YU100-F11,** **YU100-G01,** **YU100-G07,** **YU100-G08,** **YU100-G09,** **YU100-G10,** **YU100-H05,** **YU100-H06,** **YU100-H11,** **YU112-A07,** **YU112-B06,** **YU112-D08,** **YU112-G06** **YU100-B12,** **YU100-C12,** **YU100-D01,** **YU100-D07,** **YU100-E08,** **YU100-E09,** **YU100-F07,** **YU100-H01,** **YU100-H04,** **YU100-H09,** **YU112-C05,**	ISYDGSNK	matHC-CDR2-1	ISYDGSNX$_{176}$ (SEQ ID NO:410) X$_{176}$ = K 또는 R

도면49bb

클론(들)	HC-CDR2	서열 패밀리	패밀리 컨센서스
YU100-C10, **YU112-F05,** **YU100-E11,** **YU100-F06,** **YU100-G11,** **YU100-H02,** **YU112-C03,** **YU112-E08,** **YU112-G09,** **YU112-C09,** **YU112-E07,** **YU112-H01,** **YU112-G01,** **YU112-H02**	ISYDGSNK	matHC-CDR2-1	ISYDGSNX$_{176}$ (SEQ ID NO:410) X$_{176}$ = K 또는 R
YU100-E07	ISYDGSNR		

도면49ca

클론(들)	HC-CDR3	서열 패밀리	패밀리 컨센서스
YU100-A10, YU100-A11, YU100-A12, YU100-B01, YU100-B03, YU100-B06, YU100-B07, YU100-B08, YU100-B09, YU100-C02, YU100-C04, YU100-C05, YU100-C11, YU100-D02, YU100-D05, YU100-D11, YU100-E01, YU100-E04, YU100-E05, YU100-E06, YU100-E10, YU100-E12, YU100-F01, YU100-F02, YU100-F05, YU100-F11, YU100-G01, YU100-G07, YU100-G08, YU100-G09, YU100-G10, YU100-H05, YU100-H06, YU100-H11, YU112-A07, YU112-B06, YU112-D08, YU112-G06, YU100-C10, YU112-F05, YU100-E07	AKIGATDPLDY	matHC-CDR3-1	AKIGATDPLDY (SEQ ID NO:187)

도면49cb

클론(들)	HC-CDR3	서열 패밀리	패밀리 컨센서스
YU100-B12, YU100-C12, YU100-D01, YU100-D07, YU100-E08, YU100-E09, YU100-F07, YU100-H01, YU100-H04, YU100-H09, YU112-C05, YU100-E11, YU100-F06, YU100-G11, YU100-H02	ARIMGYDYGDYDVVDY	matHC-CDR3-2	ARIMGYDYGDYDVVDY (SEQ ID NO:199)
YU112-G01, YU112-H02	AKLSGPNGVDY	matHC-CDR3-3	AKLSGPNGVDY (SEQ ID NO:197)
YU112-C03, YU112-E08, YU112-G09	AKGGKSYYGFDY	matHC-CDR3-4	AKG$X_{177}X_{178}$SYYX_{179}FDY (SEQ ID NO:411) X_{177} = 부재 또는 G X_{178} = 부재 또는 K X_{179} = 부재 또는 G
YU112-C09, YU112-E07, YU112-H01	AKGSYYFDY		

도면50a

YU100-A10
EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVLPVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGAYNYVSWYQQHPGKAPELMIYDVSNRPSGVSNR
FSGSKSGNTASLTISGLQPEDEADYYCSSFTTSIAWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS (SEQ
ID NO:412)

YU100-A11
EVQLQQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSKRPSGVPD
RFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS
(SEQ ID NO:413)

YU100-A12
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVLPVLTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSKRPSGVPD
RFSGSKSGDTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSYTWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS
(SEQ ID NO:414)

YU100-B01
QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTNTDVGAYNYVSWYQQYPGKAPKLIIYDVSKRPSGVPDR
FSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYSWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS (SEQ
ID NO:415)

YU100-B03
QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSVLTQPRSVSGSPGRSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLTLYDVVKRPSGVPD
RYSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGGYTWVFGGGTKVTVVGQPKAAPSVTLFPPSS
(SEQ ID NO:416)

YU100-B06
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
SRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSKRPSGVPD
RFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCNSYAGSYTWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS
(SEQ ID NO:417)

YU100-B07
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTMSCTGTSRDVGGYNYVSWYQHHPGKAPKLMIYDVSKRPSGVP
DRFSGSKSGNTASLTISELQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS
(SEQ ID NO:418)

도면50b

YU100-B08
EVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKVPRLLIYDVSNRPSGVSTR
FSGSKSGNTASLTISGLQGEDEAEYYCSSFTSSTTWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS (SEQ
ID NO:419)

YU100-B09
QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSDRPSGVSN
RFSGSKSGNTASLTISGLQPEDEADYYCSSYRSGSTLGVRRRDQADRPRSAQGCPLGHSVPALL
(SEQ ID NO:420)

YU100-B12
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
DRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIMGYDYGDYDVVDYWGQGTLVTVSSGSASAPKL
EEGEFSEARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSKR
PSGVPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFP
PSS (SEQ ID NO:421)

YU100-C02
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSNVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSKRPSGVPD
RFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYVWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS
(SEQ ID NO:422)

YU100-C04
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQHHPGKAPKLIIYDVTKRPSGVPDR
FSGSKSGNTASLAISGLQAEEEADYYCCSYAGGYTWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS
(SEQ ID NO:423)

YU100-C05
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPSGISNR
FSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSISWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS (SEQ
ID NO:424)

YU100-C10
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFGSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLITVSSGSASAPKLEEGEFSE
ARVQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTRSDIGGYDYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVNNRPSGVSNRF
SGSKSGNTASLTISGLQAEDEAEYYCSSYTSSITWVFGGGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSS (SEQ
ID NO:425)

도면50c

YU100-C11
QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQRPGKAPKLMIYDVSNRPSGVSN
RFSGSKSGNTASLTISGLQPDDEADYYCSSYTNSRTWVFGGGTKLTVLSQPKAAPSVTLFPPSS
(SEQ ID NO:426)

YU100-C12
EVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIMGYDYGDYDVVDYWGQGTLVTVSSGSASAPKL
EEGEFSEARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSKR
PSGVPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFP
PSS (SEQ ID NO:427)

YU100-D01
QVQLQQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIMGYDYGDYDVVDYWGQGTLVTVSSGSASAPKL
EEGEFSEARVQSALTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNFVSWYQQHPGKAPKLLIYDVDKR
PSGVPDRFSGSKSGRTASLTISGLQTEDEAKYYCCSYAGRYTWIFGGGTKLTVLGQPKAAPSVILFPP
SS (SEQ ID NO:428)

YU100-D02
QVRLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSGDVGTYNYVSWYQQHPGKAPKLMIFDVSKRPSGVPD
RFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCNSYAGSYTWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS
(SEQ ID NO:429)

YU100-D05
QVQLQQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSV
KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSSGSASAPKLEEGEF
SEARVQSALTQPASVSGSPGQLITISCTGTNSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPSGVS
NRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS
(SEQ ID NO:430)

YU100-D07
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRLTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIMGYDYGDYDVVDYWGQGTLVTVSSGSASAPKL
EEGEFSEARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSGDVGTYDYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSKR
PSGVPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCNSYAGSYTWVFGGGTKLTVLGQPKTAPSVTLFP
PSS (SEQ ID NO:431)

YU100-D11
QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSNVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSKRPSGVPD
RFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEANYYCASYAGNYNWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS
(SEQ ID NO:432)

도면50d

YU100-E01
QVQLQQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSV
KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSSGSASAPKLEEGEF
SEARVQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSNDIGAYNYVSWYQQHPGKAPKLLIYDVNNRPSGVSD
RFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYSWVFGGGTKLTVLGQPKANPTVTLFPPSS
(SEQ ID NO:433)

YU100-E04
QVQLQQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSV
KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSSGSASAPKLEEGEF
SEARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKTPKLMIYDVTKRPSGVP
DHFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSHIWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS
(SEQ ID NO:434)

YU100-E05
EVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQAVLTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSKRPSGVPD
RFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYSWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS
(SEQ ID NO:435)

YU100-E06
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPASVSGFPEQSITISCTGTSSDVGGYDYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVTNRPSGVSN
RFSGSKSGNTASLTISGLQPEDEADYYCSSYTSNTTWVFGGGTKLTVLRQPKAAPSVTLFPPSS
(SEQ ID NO:436)

YU100-E07
QVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNRYYADSVK
GRFAISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYDYVSWYQQHPGKAPELMIYDVTKRPSGVAD
RFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGRYTWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS
(SEQ ID NO:437)

YU100-E08
QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIMGYDYGDYDVVDYWGQGTLVTVSSGSASAPKL
EEGEFSEARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSRR
PSGVPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGNYTWMFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLF
PPSS (SEQ ID NO:438)

YU100-E09
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIMGYDYGDYDVVDYWGQGTLVTVSSGSASAPKL
EEGEFSEARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGDYDYVSWYQQHPGKAPKLIIYDVTKRP
SGIPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGRGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPP
ST (SEQ ID NO:439)

도면50e

YU100-E10
QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIFDVSQRPSGVPD
RFSASKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS
(SEQ ID NO:440)

YU100-E11
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIMGYDYGDYDVVDYWGQGTLVTVSSGSASAPKL
EEGEFSEARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSKR
PSGVPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFP
PSS (SEQ ID NO:441)

YU100-E12
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGTAPKLMIYDVSNRPSGVSN
RFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSTTWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS
(SEQ ID NO:442)

YU100-F01
QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTGSDVGAYDYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVNNRPSGVSN
RFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEAEYYCSSFATSISWVFGGGTRLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS (SEQ
ID NO:443)

YU100-F02
EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVTKRPSGVPD
RFSGSKSGNTASLTISGLQADDEADYYCCSYAGSYTWIFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS
(SEQ ID NO:444)

YU100-F05
QVQLQQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSV
KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSSGSASAPKLEEGEF
SEARVQAVLTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGGYNYVSWYQQHPGTAPKLMIYDVSSRPSGVSN
RFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKMTVLGQPKAAPSVTLFPPSS
(SEQ ID NO:445)

YU100-F06
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIMGYDYGDYDVVDYWGQGTLVTVSSGSASAPKL
EEGEFSEARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGSSSDVGGYNFVSWYRQHPGEAPKLVIFDVNKR
PSGVPDRFSGSKSGNTASLTISGLQTEDEADYFCCSYAGGYTWVFGGGTKVTVVGQPKAAPSVTLF
PPSS (SEQ ID NO:446)

도면50f

YU100-F07
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIMGYDYGDYDVVDYWGQGTLVTVSSGSASAPKL
EEGEFSEARVQSALTQPRSVSVSPGQSVTISCTGTSSDVGGYEYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVTKR
PSGVPDRFSGSKSGNTASLTISGLQGEDAADYYCCSYAGSYTWVFGGGTTVTVLGQPKAAPSVTLF
PPSS (SEQ ID NO:447)

YU100-F11
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGSSSDVAGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVTKRPSGVPD
RFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTQLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS
(SEQ ID NO:448)

YU100-G01
QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPRSVSASPGQSVTISCTGTSSDVGAYNYVSWYQQHPGKAPKLMLYDVNKRPSGVP
DRFSGSKSGNTASLTISRLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS
(SEQ ID NO:449)

YU100-G07
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGAYDYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVTNRPSGVSN
RFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCASYTRSSVWVFGGGTKLTVLGQPKAASSVTLFPPSS
(SEQ ID NO:450)

YU100-G08
QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTLSCTGTSSDVGGYNYVSWYQHYPGKAPKLMIFDVNERSSGVP
DRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGRYTWMFGGGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSS
(SEQ ID NO:451)

YU100-G09
EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTISDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVTKRPSGVPD
RFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEAGYYCSSYAGSYTWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS
(SEQ ID NO:452)

YU100-G10
QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPASVSGSLGQSITMSCTGTRRDVGGYDFVSWYQQYPGKAPKLIIYDVSNRPSGVSN
RFTGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGTYTWVFGGGTKVTVLGQPKAAPSVTLFPPSS
(SEQ ID NO:453)

도면50g

YU100-G11
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIMGYDYGDYDVVDYWGQGTLVTVSSGSASAPKL
EEGEFSEARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLTLYDVGKR
PSGVPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGGYTWVFGGGTKVTVVGQPKAAPSVTLF
PPSS (SEQ ID NO:454)

YU100-H01
QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIMGYDYGDYDVVDYWGQGTLVTVSSGSASAPKL
EEGEFSEARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGAYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSER
PSGVPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFP
PSS (SEQ ID NO:455)

YU100-H02
QVQLQQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSV
KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIMGYDYGDYDVVDYWGQGTLVTVSSGSASAPK
LEEGEFSEARVQSALTQPRSVSRSPGQSVTISCTGTSSDVGTYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSK
RPSGVPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGFYTWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLF
PPSS (SEQ ID NO:456)

YU100-H04
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIMGYDYGDYDVVDYWGQGTLVTVSSGSASAPKL
EEGEFSEARVQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDIGVYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSKRP
SGVPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPP
SS (SEQ ID NO:457)

YU100-H05
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQAVLTQPRSVSGSPGQSITISCTGTGSNVGGYNYVSWYQQHPGQAPKLMIYDVSKRPSGVPD
RFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGTYTWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS
(SEQ ID NO:458)

YU100-H06
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARIQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVTKRPSGVPD
RFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYAGSYTWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS
(SEQ ID NO:459)

YU100-H09
QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIMGYDYGDYDVVDYWGQGTLVTVSSGSASAPKL
EEGEFSEARVQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNR
PSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFP
PSS (SEQ ID NO:460)

도면50h

YU100-H11
QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPSGVSN
RFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS
(SEQ ID NO:461)

YU112-A07
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYTDSVK
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTISDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVTKRPSGVPD
RFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEAGYYCSSYAGSYTWVFGGGTELTVLSQPKAAPSVTLFPPSS
(SEQ ID NO:462)

YU112-B06
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPSGVSN
RFSGSKSGNTASLTIFGLQAEDEADYYCSSYTSSSSWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS
(SEQ ID NO:463)

YU112-C03
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGGKSYYGFDYWGQGTLVTVSSGSASAPKLEEGE
FSEARVDSVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQAINSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISGLQPEDFATYYCQQSYSTPSWTFGQGTKVEIKRTVAAPSV (SEQ ID NO:464)

YU112-C05
EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIMGYDYGDYDVVDYWGQGTLVTVSSGSASAPKL
EEGEFSEARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTISDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVTKR
PSGVPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEAGYYCSSYAGSYTWVFGGGTELTVLSQPKAAPSVTLFP
PSS (SEQ ID NO:465)

YU112-C09
QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFGSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSV
KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGSYYFDYWGQGTLVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVETTLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSFSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASRRAPGIPDRF
SGSGSGTDFSLTISRLEPEDFAVYYCQQSSTSPTWAFGRGTKVEVKRTVAAPSV (SEQ ID NO:466)

YU112-D08
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVE
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTISDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVTKRPSGVPD
RFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEAGYYCSSYAGSYTWVFGGGTELTVLSQPKAAPSVTLFPPSS
(SEQ ID NO:467)

도면50i

YU112-E07
QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFGSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSV
KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGSYYFDYWGQGTLVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVEIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVNSAYLAWYQHKPGQPPRLLIYGASRRVTGVPDRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSDPRWTFGQGTKVEIKRTVAAPSV (SEQ ID NO:468)

YU112-E08
*VTLKESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGGKSYYGFDYWGQGTLVTVSSGSASAPKLEEGE
FSEARVDIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQIISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS
GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPTWTFGQGTKVEIKRTVAAPSV (SEQ ID NO:469)

YU112-F05
EVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFGSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLIIYDVNNRPSGVSN
RFSASKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCNSYTSGSTWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS
(SEQ ID NO:470)

YU112-G01
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLSGPNGVDYWGQGTLVTVSSGSASAPKLEEGEF
SEARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTISDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVTKRPSGVP
DRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEAGYYCSSYAGSYTWVFGGGTELTVLSQPKAAPSVTLFPPSS
(SEQ ID NO:471)

YU112-G06
QVQLQESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIGATDPLDYWGQGTLVTVSSGSASAPKLEEGEFS
EARVQSALTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTISDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVTKRRSGVPD
RFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEAGYYCSSYAGGYTWVFGGGTELTVLSQPKAAPSVTLFPPSS
(SEQ ID NO:472)

YU112-G09
*VTLKESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGGKSYYGFDYWGQGTLVTVSSGSASAPKLEEGE
FSEARVDIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQIISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS
GSGSGTDFTLTISSLQPGRFCNLLLSTELQYPHV (SEQ ID NO:473)

YU112-H01
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFGSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGSYYFDYWGQGTLVTVSSGSASAPKLEEGEFSE
ARVETTLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFS
GSGSGTDFTLTISSLQPDDFATYYCQQSYSTPTWTFGQGTKVEIKRTVAAPSV (SEQ ID NO:474)

도면50j

YU112-H02
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVK
GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLSGPNGVDYWGQGTLVTVSSGSASAPKLEEGEF
SEARVQPVLTQPRSVSGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKVMIYDVSKRPSGVP
DRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCCSYAGSYTWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSS
(SEQ ID NO:475)

도면51a

YU100-A10
GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAATAGGAGCTACTGACCCCCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAAGCTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACTGCCTGTGCTGACTCAGCCCGCCTCCGTGTCTGGGTC
TCCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGCTTATAACTATG
TCTCCTGGTACCAACAACACCCAGGCAAAGCCCCCGAACTCATGATTTATGATGTCAGTAATCGG
CCCTCCGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCT
CTGGGCTCCAGCCTGAGGACGAGGCTGATTATTACTGCAGCTCATTTACGACCAGCATCGCTTG
GGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCAC
TCTGTTCCCGCCCTCCTCT (SEQ ID NO:476)

YU100-A11
GAGGTGCAGCTGCAGCAGTCGGGGGGGGGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAATAGGAGCTACTGACCCCCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAAGCTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCGCTCAGTGTCCGGGTC
TCCTGGACAGTCAGTCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGATGTTGGTGGTTATAACTATG
TCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATTTATGATGTCAGTAAGCG
GCCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATC
TCTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCTGCTCATATGCAGGCAGCTACACTT
GGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCA
CTCTGTTCCCACCCTCCTCT (SEQ ID NO:477)

YU100-A12
CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAATAGGAGCTACTGACCCCCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAAGCTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACTGCCTGTGCTGACTCAGCCCCGCTCAGTGTCCGGGTC
TCCTGGACAGTCAGTCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGATGTTGGTGGTTATAACTATG
TCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATTTATGATGTCAGTAAGCG
GCCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCGACACGGCCTCCCTGACCATC
TCTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTTCCTCATATGCAGGCAGCTACACTTG
GGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCAC
TCTGTTCCCGCCCTCCTCT (SEQ ID NO:478)

도면51b

YU100-B01
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCGGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAATAGGAGCTACTGACCCCCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAAGCTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCGCTCAGTGTCCGGGTC
TCCTGGACAGTCAGTCACCATCTCCTGCACTGGAACCAACACTGATGTTGGTGCTTATAACTATG
TCTCCTGGTACCAACAGTACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATCATTTATGATGTCAGTAAGCGG
CCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCT
CTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCTGCTCATATGCAGGCAGCTACTCTTG
GGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCAC
TCTGTTCCCGCCGTCCTCT (SEQ ID NO:479)

YU100-B03
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAATAGGAGCTACTGACCCCCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAAGCTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGTGCTGACTCAGCCCCGCTCAGTGTCCGGGTC
TCCTGGGCGGTCAGTCACCATCTCATGCACTGGAACCAGCAGTGATGTTGGTGGTTATAACTAT
GTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAGGCCCCCAAACTCACACTTTATGATGTCGTTAAGC
GGCCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTACTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCAT
CTCTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCCGATTATTACTGCTGCTCATATGCAGGCGGCTACACT
TGGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGACCGTCGTTGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTC
ACTCTGTTCCCACCCTCCTCT (SEQ ID NO:480)

YU100-B06
CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCGGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGAGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAATAGGAGCTACTGACCCCCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAAGCTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTC
TCCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGTAGTGACGTTGGTGGTTATAACTATG
TCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATTTATGATGTCAGTAAGCG
GCCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATC
TCTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCAACTCATATGCAGGCAGCTACACTT
GGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCA
CTCTGTTCCCACCCTCCTCT (SEQ ID NO:481)

도면51c

YU100-B07
CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATACGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCG
TGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTGCAAATGAACAG
CCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAATAGGAGCTACTGACCCCCTTGAC
TACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAAGCTTGAA
GAAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCGCTCAGTGTCCGGGT
CTCCTGGACAGTCAGTCACCATGTCCTGCACTGGAACCAGCAGAGATGTTGGTGGTTATAATTAT
GTCTCCTGGTACCAACATCACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATTTATGATGTCAGTAAGCG
GCCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATC
TCTGAGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTTGCTCATATGCAGGCAGCTACACTTG
GGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCAC
TCTGTTCCCACCCTCCTCT (SEQ ID NO:482)

YU100-B08
GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAATAGGAGCTACTGACCCCCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAAGCTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTC
TCCTGGGCAGTCGATCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGGTTATAACTAT
GTCTCCTGGTACCAACAACACCCAGGCAAAGTCCCCAGACTCTTGATTTATGATGTCAGTAACCG
GCCCTCAGGGGTTTCTACTCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATC
TCTGGGCTCCAGGGTGAGGACGAGGCTGAGTATTACTGCAGTTCATTTACGAGTAGTACCACTT
GGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTGGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTC
ACTCTGTTCCCACCGTCCTCT (SEQ ID NO:483)

YU100-B09
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAATAGGAGCTACTGACCCCCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAAGCTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTC
TCCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGGTTATAACTATG
TCTCCTGGTACCAACAACACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTTATGATTTATGATGTCAGTGATCGG
CCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCT
CTGGGCTCCAGCCTGAGGACGAGGCTGATTATTACTGCAGTTCATATAGAAGCGGCAGCACTTT
GGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCA
CTCTGTTCCCGCCCTCCTCT (SEQ ID NO:484)

도면51d

YU100-B12
CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGCTATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGCAATAAATACTACGCAGACTCCG
TGAAGGACCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAATCATGGGCTATGACTACGGTGACT
ACGACGTAGTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCG
CCCCAAAGCTTGAAGAAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCG
CTCAGTGTCCGGGTCTCCTGGACAGTCAGTCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGATGTT
GGTGGTTATAACTATGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATTTA
TGATGTCAGTAAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACG
GCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCTGCTCATATG
CAGGCAGCTACACTTGGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGG
CTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCACCCTCCTCT (SEQ ID NO:485)

YU100-C02
CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCGGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAAATAGGAGCTACTGACCCCCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAAGCTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCGCTCAGTGTCCGGGTC
TCCTGGACAGTCAGTCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTAATGTTGGTGGTTATAACTATG
TCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATTTATGATGTCAGTAAGCG
GCCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCAGTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATC
TCTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCTGCTCATATGCAGGCAGCTACGTTT
GGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTCGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCA
CTCTGTTCCCGCCGTCCTCT (SEQ ID NO:486)

YU100-C04
CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCGGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTGCAAATGAACAGC
TTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAATAGGAGCTACTGACCCCCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAAGCTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCGCTCAGTGTCCGGGTC
TCCTGGACAGTCAGTCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGATGTTGGTGGTTATAACTATG
TCTCCTGGTACCAACACCACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATAATTTATGATGTCACTAAGCGG
CCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGGCCATCT
CTGGGCTCCAGGCTGAGGAAGAGGCTGATTATTACTGCTGCTCATATGCAGGCGGGTACACTTG
GGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCAC
TCTGTTCCCGCCGTCCTCT (SEQ ID NO:487)

도면51e

YU100-C05
CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAATAGGAGCTACTGACCCCCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAAGCTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTC
TCCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGGGGTTATAATTAT
GTCTCCTGGTATCAACAACACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATTTATGATGTCAGTAATCG
GCCCTCAGGGATTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATC
TCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACTGCAGCTCATACACAAGCAGCATTTCTT
GGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAACTGACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCA
CTCTGTTCCCGCCCTCCTCT (SEQ ID NO:488)

YU100-C10
CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCGGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCGGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAATAGGAGCTACTGACCCCCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCTGATCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAAGCTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTC
TCCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCACTGGAACCCGCAGTGACATTGGTGGTTATGACTAT
GTCTCCTGGTATCAACAGCACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATTTATGACGTCAATAATCG
GCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATC
TCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGAGTATTACTGCTCCTCATATACAAGCAGCATCACTT
GGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCA
CTCTGTTCCCACCCTCCTCT (SEQ ID NO:489)

YU100-C11
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAATAGGAGCTACTGACCCCCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAAGCTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTC
TCCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGGTTATAACTATG
TCTCCTGGTACCAACAGCGCCCAGGCAAGGCCCCCAAACTCATGATTTATGATGTCAGTAATCG
GCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATC
TCTGGGCTCCAGCCTGACGACGAGGCTGATTATTACTGCAGCTCATATACAAACAGCAGGACTT
GGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGTTGACCGTCCTAAGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCA
CTCTGTTCCCACCGTCCTCT (SEQ ID NO:490)

도면51f

YU100-C12
GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGCTATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGCAATAAATACTACGCAGACTCCG
TGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAATCATGGGCTATGACTACGGTGACT
ACGACGTAGTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCG
CCCCAAAGCTTGAAGAAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCG
CTCAGTGTCCGGGTCTCCTGGACAGTCAGTCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGATGTT
GGTGGTTATAACTATGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATTTA
TGATGTCAGTAAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACG
GCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCTGCTCATATG
CAGGCAGCTACACTTGGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGG
CTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCACCGTCCTCT (SEQ ID NO:491)

YU100-D01
CAGGTGCAGCTGCAGCAGTCGGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGCTATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGCAATAAATACTACGCAGACTCCG
TGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAATCATGGGCTATGACTACGGTGACT
ACGACGTAGTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCG
CCCCAAAGCTTGAAGAAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCC
CTCCGCGTCCGGGTCTCCTGGACAGTCAGTCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGATGTC
GGTGGTTACAACTTTGTCTCCTGGTATCAACAACACCCCGGCAAAGCCCCCAAACTCTTGATTTA
TGATGTCGATAAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAGAACG
GCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGACTGAGGATGAGGCTAAATATTATTGCTGCTCATATGC
AGGCAGGTACACTTGGATATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTCGGTCAGCCCAAGGC
TGCCCCCTCGGTCATTCTGTTCCCACCGTCCTCT (SEQ ID NO:492)

YU100-D02
CAGGTGCGGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAATAGGAGCTACTGACCCCCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAAGCTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCGCTCAGTGTCCGGGTC
TCCTGGACAGTCAGTCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCGGTGATGTTGGTACTTATAACTATG
TCTCCTGGTACCAACAACACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATTTTTGATGTCAGTAAGCGG
CCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCT
CTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCAACTCATATGCAGGCAGCTACACTTG
GGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCAC
TCTGTTCCCACCCTCCTCT (SEQ ID NO:493)

도면51g

YU100-D05
CAGGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAATAGGAGCTACTGACCCCCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAAGCTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTC
TCCTGGACAGTTGATCACCATCTCCTGCACTGGAACCAACAGTGACGTTGGTGGTTATAACTATG
TCTCCTGGTACCAACAACACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATTTATGATGTCAGTAATCGG
CCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCT
CTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCTGCTCATATGCAGGCAGCTACACTTG
GGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCAC
TCTGTTCCCACCGTCCTCT (SEQ ID NO:494)

YU100-D07
CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGCTATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGCAATAAATACTACGCAGACTCCG
TGAAGGGCCGACTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAG
CCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAATCATGGGCTATGACTACGGTGAC
TACGACGTAGTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCC
GCCCCAAAGCTTGAAGAAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTC
GCTCAGTGTCCGGGTCTCCTGGACAGTCAGTCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCGGTGATGT
TGGTACTTATGACTATGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATTT
ATGATGTCAGTAAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACAC
GGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCAACTCATAT
GCAGGCAGCTACACTTGGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTCAGCCCAAG
ACTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCT (SEQ ID NO:495)

YU100-D11
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAATAGGAGCTACTGACCCCCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAAGCTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCGCTCAGTGTCCGGGTC
TCCTGGACAGTCAGTCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTAATGTTGGTGGTTATAACTATG
TCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATTTATGATGTCAGTAAGCG
GCCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATC
TCTGGGCTCCAGGCTGAAGATGAGGCTAATTATTACTGCGCCTCATATGCAGGCAACTACAATTG
GGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTTGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCAC
TCTGTTCCCACCCTCCTCT (SEQ ID NO:496)

도면51h

YU100-E01
CAGGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAATAGGAGCTACTGACCCCCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAAGCTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTC
TCCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAATGACATAGGTGCTTATAACTATG
TCTCCTGGTACCAACAACACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCCTGATTTATGATGTCAATAATCGG
CCCTCAGGGGTTTCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCT
CTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCTGCTCATATGCAGGCAGCTACTCTTG
GGTGTTCGGCGGAGGGACCAAACTGACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCCAACCCCACTGTCAC
TCTGTTCCCACCCTCCTCT (SEQ ID NO:497)

YU100-E04
CAGGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAATAGGAGCTACTGACCCCCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAAGCTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCGCTCAGTGTCCGGGTC
TCCTGGACAGTCAGTCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGATGTTGGTGGTTATAACTATG
TCTCCTGGTACCAACAACACCCAGGCAAAACCCCCAAACTCATGATTTATGATGTCACTAAGCGG
CCCTCAGGGGTCCCTGATCACTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCT
CTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCTGCTCATATGCAGGCAGTCACATTTG
GGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGTTGACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCAC
TCTGTTCCCGCCCTCCTCT (SEQ ID NO:498)

YU100-E05
GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCGGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAATAGGAGCTACTGACCCCCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAAGCTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGGCTGTGCTGACTCAGCCTCGCTCAGTGTCCGGGTC
TCCTGGACAGTCAGTCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGATGTTGGTGGTTATAACTATG
TCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATTTATGATGTCAGTAAGCG
GCCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATC
TCTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCTGCTCATATGCAGGCAGCTACTCCT
GGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCA
CTCTGTTCCCGCCCTCCTCT (SEQ ID NO:499)

도면51i

YU100-E06
CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAATAGGAGCTACTGACCCCCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAAGCTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTT
TCCTGAACAGTCGATCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGGTTATGACTATG
TCTCCTGGTACCAACAACACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATTTATGATGTCACTAATCGG
CCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCT
CTGGCCTCCAACCTGAGGACGAGGCTGATTATTATTGCAGCTCATATACAAGCAACACCACTTGG
GTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTACGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACT
CTGTTCCCACCGTCCTCT (SEQ ID NO:500)

YU100-E07
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAGATACTATGCAGACTCCG
TGAAGGGCCGATTCGCCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTGCAAATGAACAG
CCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAATAGGAGCTACTGACCCCCTTGAC
TACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAAGCTTGAA
GAAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCGCTCAGTGTCCGGGT
CTCCTGGACAGTCAGTCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGATGTTGGTGGTTATGACTAT
GTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGCCCCCGAACTCATGATTTATGATGTCACTAAGC
GGCCCTCAGGGGTCGCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCAT
CTCTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCTGCTCATATGCAGGCAGGTACACT
TGGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTC
ACTCTGTTCCCACCCTCCTCT (SEQ ID NO:501)

YU100-E08
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGCTATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGCAATAAATACTACGCAGACTCCG
TGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAATCATGGGCTATGACTACGGTGACT
ACGACGTAGTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCG
CCCCAAAGCTTGAAGAAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCG
CTCAGTGTCCGGGTCTCCTGGACAGTCAGTCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGATGTT
GGTGGTTATAACTATGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATTTA
TGATGTCAGTAGGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACG
GCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCTGCTCATATG
CAGGCAATTACACTTGGATGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGG
CTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCACCGTCCTCT (SEQ ID NO:502)

도면51j

YU100-E09
CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCGGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGGTTCACCTTCAGTAGCTATGCTATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGCAATAAATACTACGCAGACTCCG
TGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAATCATGGGCTATGACTACGGTGACT
ACGACGTAGTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCG
CCCCAAAGCTTGAAGAAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCG
CTCAGTGTCCGGGTCTCCTGGACAGTCAGTCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGATGTT
GGTGATTATGACTATGTCTCCTGGTACCAACAACACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATTATTTA
TGATGTCACTAAACGGCCCTCAGGGATCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACG
GCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCTGCTCATATG
CAGGCAGTTACACTTGGGTGTTCGGCAGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGG
CTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCACCCTCCACT (SEQ ID NO:503)

YU100-E10
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAATAGGAGCTACTGACCCCCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAAGCTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCGCTCAGTGTCCGGGTC
TCCTGGACAGTCAGTCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGATGTTGGTGGTTATAACTATG
TCTCCTGGTACCAACAACACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATTTTTGATGTCAGTCAGCGG
CCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGCCTCCAAGTCCGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCT
CTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCTGCTCATATGCAGGCAGCTACACTTG
GGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCAC
TCTGTTCCCACCCTCCTCT (SEQ ID NO:504)

YU100-E11
CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCGGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAATCATGGGCTATGACTACGGTGACT
ACGACGTAGTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCG
CCCCAAAGCTTGAAGAAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCG
CTCAGTGTCCGGGTCTCCTGGACAGTCAGTCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGATGTT
GGTGGTTATAACTATGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATTTA
TGATGTCAGTAAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACG
GCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCTGCTCATATG
CAGGCAGCTACACTTGGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGG
CTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCACCCTCCTCT (SEQ ID NO:505)

도면51k

YU100-E12
CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCGGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAATAGGAGCTACTGACCCCCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAAGCTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTC
TCCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGGTTATAACTATG
TCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCACAGCCCCCAAACTCATGATTTATGATGTCAGTAATCGG
CCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCT
CTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACTGCAGCTCATATACAAGCAGCACCACTTG
GGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCAC
TCTGTTCCCGCCCTCCTCT (SEQ ID NO:506)

YU100-F01
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAATAGGAGCTACTGACCCCCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAAGCTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTC
TCCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCACTGGAACCGGCAGTGACGTTGGTGCTTATGACTAT
GTCTCCTGGTACCAACAACACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATTTATGATGTCAATAATCG
GCCCTCAGGAGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATC
TCTGGGCTCCAAGCTGAGGACGAGGCTGAATATTACTGCAGTTCATTTGCAACTAGCATTTCTTG
GGTGTTCGGCGGAGGGACCAGACTGACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCAC
TCTGTTCCCGCCCTCCTCT (SEQ ID NO:507)

YU100-F02
GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCGGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAATAGGAGCTACTGACCCCCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAAGCTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCGCTCAGTGTCCGGGTC
TCCTGGACAGTCAGTCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGATGTTGGTGGTTATAACTATG
TCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATTTATGATGTCACTAAGCGG
CCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCT
CTGGGCTCCAGGCTGACGATGAGGCTGATTATTACTGCTGCTCATATGCAGGCAGCTACACTTG
GATATTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCAC
TCTGTTCCCACCCTCCTCT (SEQ ID NO:508)

도면511

YU100-F05
CAGGTGCAGCTGCAGCAGTCGGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAATAGGAGCTACTGACCCCCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAAGCTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGGCCGTGCTGACTCAGCCCGCCTCCGTGTCTGGGTC
TCCTGGACAGTCGATCACCATTTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACATTGGTGGTTATAACTATG
TCTCCTGGTACCAGCAACACCCAGGCACAGCCCCCAAACTCATGATTTATGATGTCAGTAGTCG
GCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATC
TCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACTGCTGCTCATATGCAGGCAGTTACACTT
GGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGATGACCGTCCTGGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCA
CTCTGTTCCCACCCTCCTCT (SEQ ID NO:509)

YU100-F06
CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGCAATAAATACTACGCAGACTCCG
TGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAATCATGGGCTATGACTACGGTGACT
ACGACGTAGTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCG
CCCCAAAGCTTGAAGAAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCG
CTCAGTGTCCGGGTCTCCTGGACAGTCAGTCACCATCTCCTGCACTGGATCCAGCAGTGATGTT
GGTGGTTATAACTTTGTCTCCTGGTACCGACAACACCCAGGCGAAGCCCCCAAACTCGTGATTTT
TGATGTCAATAAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACG
GCCTCCCTGACCATCTCAGGGCTGCAAACTGAGGATGAGGCTGATTATTTCTGCTGCTCATATGC
AGGCGGCTACACTTGGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGACCGTCGTTGGTCAGCCCAAGGC
TGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCACCCTCCTCT (SEQ ID NO:510)

YU100-F07
CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCGGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGCTATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGCAATAAATACTACGCAGACTCCG
TGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAATCATGGGCTATGACTACGGTGACT
ACGACGTAGTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCG
CCCCAAAGCTTGAAGAAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCG
CTCAGTGTCCGTGTCTCCTGGACAGTCAGTCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTT
GGCGGTTATGAATATGTCTCCTGGTACCAACAACACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATTTA
TGATGTCACTAAGAGGCCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACG
GCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGGTGAAGATGCGGCTGATTATTACTGCTGTTCATATG
CAGGCTCTTACACTTGGGTATTCGGCGGAGGCACCACGGTGACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGG
CTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCACCGTCCTCT (SEQ ID NO:511)

도면51m

YU100-F11
CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAATAGGAGCTACTGACCCCCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAAGCTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTC
TCCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCACTGGGAGCAGTAGTGACGTTGCTGGTTATAACTATG
TCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATTTATGATGTCACTAAGCGG
CCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCT
CTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCTGCTCATATGCAGGCAGTTACACTTG
GGTTTTCGGCGGAGGGACCCAGCTGACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCAC
TCTGTTCCCGCCGTCCTCT (SEQ ID NO:512)

YU100-G01
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAATAGGAGCTACTGACCCCCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAAGCTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCGCTCAGTGTCCGCGTC
TCCTGGACAGTCAGTCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGATGTTGGTGCTTATAACTATG
TCTCCTGGTACCAACAACACCCCGGCAAAGCCCCCAAACTCATGCTTTATGATGTCAATAAGCGG
CCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCT
CTAGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCTGCTCATATGCAGGCAGCTACACTTG
GGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCAC
TCTGTTCCCGCCCTCCTCT (SEQ ID NO:513)

YU100-G07
CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAATAGGAGCTACTGACCCCCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAAGCTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTC
TCCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGCTTATGACTAT
GTCTCCTGGTATCAACAACACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATTTATGATGTCACTAATCG
GCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATC
TCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACTGCGCCTCATACACACGCAGCAGCGTTT
GGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAACTGACCGTCTTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCTCCTCGGTCA
CTCTGTTCCCACCCTCCTCT (SEQ ID NO:514)

도면51n

YU100-G08
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAATAGGAGCTACTGACCCCCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAAGCTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCGCTCAGTGTCCGGGTC
TCCTGGACAGTCAGTCACCCTCTCCTGTACTGGAACCAGCAGTGATGTTGGTGGTTATAACTATG
TCTCCTGGTACCAACACTACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATTTTTGATGTCAATGAGCGG
TCCTCAGGAGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCT
CTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCTGCTCATATGCAGGCAGGTACACTTG
GATGTTCGGCGGAGGGACCAAAGTGACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCAC
TCTGTTCCCGCCCTCCTCT (SEQ ID NO:515)

YU100-G09
GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAATAGGAGCTACTGACCCCCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAAGCTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCGCTCAGTGTCCGGGTC
TCCTGGACAGTCAGTCACCATCTCCTGCACTGGAACCATCAGTGATGTTGGTGGTTATAACTATG
TCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATTTATGATGTCACTAAGCGG
CCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCT
CTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGGTTATTACTGCTCCTCATATGCAGGCAGCTACACTTG
GGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCAC
TCTGTTCCCACCCTCCTCT (SEQ ID NO:516)

YU100-G10
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCGGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGT
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAATAGGAGCTACTGACCCCCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAAGCTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTC
TCTTGGACAGTCGATCACCATGTCCTGCACTGGAACCAGAAGAGACGTTGGTGGTTATGACTTTG
TCTCCTGGTACCAACAGTACCCCGGCAAAGCCCCCAAGCTCATCATTTACGATGTCAGCAATCG
GCCCTCGGGGGTTTCTAATCGCTTCACTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATC
TCTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCTGCTCATATGCAGGCACCTACACTT
GGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCA
CTCTGTTCCCGCCCTCCTCT (SEQ ID NO:517)

도면51o

YU100-G11
CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGCAATAAATACTACGCAGACTCCG
TGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAATCATGGGCTATGACTACGGTGACT
ACGACGTAGTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCG
CCCCAAAGCTTGAAGAAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCG
CTCAGTGTCCGGGTCTCCTGGGCAGTCAGTCACCATCTCATGCACTGGAACCAGCAGTGATGTT
GGTGGTTATAACTATGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAGGCCCCCAAACTCACGCTTT
ATGATGTCGGTAAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACAC
GGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCTGCTCATAT
GCAGGCGGCTACACTTGGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGACCGTCGTAGGTCAGCCCAAG
GCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCACCCTCCTCT (SEQ ID NO:518)

YU100-H01
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCGGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGCTATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGCAATAAATACTACGCAGACTCCG
TGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAATCATGGGCTATGACTACGGTGACT
ACGACGTAGTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCG
CCCCAAAGCTTGAAGAAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCG
CTCAGTGTCCGGGTCTCCTGGACAGTCAGTCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGATGTT
GGTGCTTATAACTATGTCTCCTGGTACCAGCAGCACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATTTA
TGATGTCAGTGAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACG
GCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCTGCTCATATG
CAGGCAGCTACACTTGGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGG
CTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCACCGTCCTCT (SEQ ID NO:519)

YU100-H02
CAGGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAATCATGGGCTATGACTACGGTGACT
ACGACGTAGTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCG
CCCCAAAGCTTGAAGAAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCG
CTCAGTGTCCAGGTCTCCTGGACAGTCAGTCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGATGTT
GGTACTTATAACTATGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATTTA
TGATGTCAGTAAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACG
GCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCTGCTCATATG
CAGGCTTCTACACTTGGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGG
CTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCACCGTCCTCT (SEQ ID NO:520)

도면51p

YU100-H04
CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGCTATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGCAATAAATACTACGCAGACTCCG
TGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAATCATGGGCTATGACTACGGTGACT
ACGACGTAGTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCG
CCCCAAAGCTTGAAGAAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGC
CTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCACGGGAACCAGCAGTGACATT
GGTGTTTATAACTATGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATTTA
TGATGTCAGTAAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACG
GCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCTGCTCATATG
CGGGCAGCTACACCTGGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGG
CTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCT (SEQ ID NO:521)

YU100-H05
CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAATAGGAGCTACTGACCCCCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAAGCTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGGCTGTGCTGACTCAGCCTCGCTCAGTGTCCGGGTC
TCCTGGACAGTCAATCACCATCTCCTGCACTGGAACCGGCAGTAATGTTGGTGGTTATAACTATG
TCTCCTGGTATCAACAACACCCAGGCCAAGCCCCCAAACTCATGATTTATGATGTCAGTAAGAGG
CCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCT
CTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTATTGCTGCTCATATGCAGGCACCTACACTTG
GGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCAC
TCTGTTCCCACCCTCCTCT (SEQ ID NO:522)

YU100-H06
CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAATAGGAGCTACTGACCCCCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAAGCTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGNATACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCGCTCAGTGTCCGGGTC
TCCTGGACAGTCAGTCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGATGTTGGTGGTTATAACTATG
TCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGCCCCCAAATTGATGATTTATGATGTCACTAAGCGG
CCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCT
CTGGGCTCCAGGCTGAAGATGAGGCTGATTATTATTGCTCCTCATATGCAGGCAGCTACACTTG
GGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCAC
TCTGTTCCCACCCTCCTCT (SEQ ID NO:523)

도면51q

YU100-H09
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCGGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGCTATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGCAATAAATACTACGCAGACTCCG
TGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAATCATGGGCTATGACTACGGTGACT
ACGACGTAGTTGATTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCG
CCCCAAAGCTTGAAGAAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGC
CTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTT
GGTGGTTATAACTATGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATTTA
TGATGTCAGTAATCGGCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACG
GCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACTGCTGTTCATATG
CAGGCAGCTACACTTGGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGG
CTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCGTCCTCT (SEQ ID NO:524)

YU100-H11
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAATAGGAGCTACTGACCCCCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAAGCTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTC
TCCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGGTTATAACTATG
TCTCCTGGTACCAACAACACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATTTATGATGTCAGTAATCGG
CCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCT
CTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCTGCTCATATGCAGGCAGCTACACTTG
GGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCAC
TCTGTTCCCACCCTCCTCT (SEQ ID NO:525)

YU112-A07
CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATACAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAATAGGAGCTACTGACCCCCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAAGCTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCGCTCAGTGTCCGGGTC
TCCTGGACAGTCAGTCACCATCTCCTGCACTGGAACCATCAGTGATGTTGGTGGTTATAACTATG
TCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATTTATGATGTCACTAAGCGG
CCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCT
CTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGGTTATTACTGCTCCTCATATGCAGGCAGCTACACTTG
GGTGTTCGGCGGAGGGACCGAGCTGACCGTCCTGAGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCAC
TCTGTTCCCGCCCTCCTCT (SEQ ID NO:526)

도면51r

YU112-B06
CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCGGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAATAGGAGCTACTGACCCCCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAAGCTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTC
TCCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGGTTATAACTATG
TCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATTTATGATGTCAGTAATCGG
CCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCTT
TGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACTGCAGCTCATATACAAGCAGTAGCAGTTGG
GTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACT
CTGTTCCCGCCCTCCTCT (SEQ ID NO:527)

YU112-C03
CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAGGGGGGAAGAGCTACTACGGATTTG
ACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAAGCTTG
AAGAAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTAGACAGCGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTC
TGCATCTGTAGGGGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGCCATTAACAGCTATTTA
AATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCA
GAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC
GGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCTTCGTGGAC
GTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTC (SEQ ID
NO:528)

YU112-C05
GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGCTATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGCAATAAATACTACGCAGACTCCG
TGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAATCATGGGCTATGACTACGGTGACT
ACGACGTAGTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCG
CCCCAAAGCTTGAAGAAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCG
CTCAGTGTCCGGGTCTCCTGGACAGTCAGTCACCATCTCCTGCACTGGAACCATCAGTGATGTT
GGTGGTTATAACTATGTCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATTTA
TGATGTCACTAAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACG
GCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGGTTATTACTGCTCCTCATATG
CAGGCAGCTACACTTGGGTGTTCGGCGGAGGGACCGAGCTGACCGTCCTGAGTCAGCCCAAGG
CTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCT (SEQ ID NO:529)

도면51s

YU112-C09
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCGGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAGGTTCGTACTACTTTGACTACTGGG
GCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAAGCTTGAAGAAGGTG
AATTTTCAGAAGCACGCGTAGAAACGACACTCACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCA
GGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTTTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGT
ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGAAGAGCCCCTG
GCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCAGTCTCACCATCAGCAGACT
GGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTCTAGCACCTCACCCACGTGGGCGTTC
GGCCGAGGGACCAAGGTGGAAGTCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTC (SEQ ID NO:530)

YU112-D08
CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GGAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAATAGGAGCTACTGACCCCCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAAGCTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCGCTCAGTGTCCGGGTC
TCCTGGACAGTCAGTCACCATCTCCTGCACTGGAACCATCAGTGATGTTGGTGGTTATAACTATG
TCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATTTATGATGTCACTAAGCGG
CCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCT
CTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGGTTATTACTGCTCCTCATATGCAGGCAGCTACACTTG
GGTGTTCGGCGGAGGGACCGAGCTGACCGTCCTGAGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCAC
TCTGTTCCCGCCCTCCTCT (SEQ ID NO:531)

YU112-E07
CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCGGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCGGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAGGTTCGTACTACTTTGACTACTGGG
GCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAAGCTTGAAGAAGGTG
AATTTTCAGAAGCACGCGTAGAAATTGTGATGACTCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTG
GGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTAACAGCGCCTACTTAGCCTGGT
ACCAGCACAAACCTGGCCAGCCTCCCAGACTCCTCATTTATGGTGCATCTCGCAGGGTCACTGG
CGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTG
CAACCAGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTGACCCTCGGTGGACGTTCGG
CCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTC (SEQ ID NO:532)

도면51t

YU112-E08
TAGGTCACCTTGAAGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCC
TGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCA
AGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAGGGGGGAAGAGCTACTACGGATTTG
ACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAAGCTTG
AAGAAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTAGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTTCCTGTCT
GCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGATCATTAGCAGCTATTTAAA
TTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAACTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAA
GTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAG
TCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCCACGTGGACGT
TCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTC (SEQ ID
NO:533)

YU112-F05
GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCGGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCGGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTACCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAATAGGAGCTACTGACCCCCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAAGCTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCGCTCAGTGTCCGGGTC
TCCTGGACAGTCAGTCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGATGTTGGTGGTTATAACTATG
TCTCCTGGTACCAACAACACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATCATTTATGATGTCAATAATCGG
CCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGCCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCT
CTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACTGCAACTCATATACAAGCGGTAGCACTTG
GGTCTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCAC
TCTGTTCCCGCCCTCCTCT (SEQ ID NO:534)

YU112-G01
CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCGGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGGTTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAACTTTCCGGGCCCAACGGTGTGGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAAGCTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCGCTCAGTGTCCGGGTC
TCCTGGACAGTCAGTCACCATCTCCTGCACTGGAACCATCAGTGATGTTGGTGGTTATAACTATG
TCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATTTATGATGTCACTAAGCGG
CCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCT
CTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGGTTATTACTGCTCCTCATATGCAGGCAGCTACACTTG
GGTGTTCGGCGGAGGGACCGAGCTGACCGTCCTGAGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCAC
TCTGTTCCCGCCCTCCTCT (SEQ ID NO:535)

도면51u

YU112-G06
CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACACTGTACCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAATAGGAGCTACTGACCCCCTTGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAAGCTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGTCTGCCCTGACTCAGCCTCGCTCAGTGTCCGGGTC
TCCTGGACAGTCAGTCACCATCTCCTGCACTGGAACCATCAGTGATGTTGGTGGTTATAACTATG
TCTCCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGCCCCCAAACTCATGATTTATGATGTCACTAAGCGG
CGCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCT
CTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGGTTATTACTGCTCCTCATATGCAGGCGGCTACACTTG
GGTGTTCGGCGGAGGGACCGAGCTGACCGTCCTGAGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCAC
TCTGTTCCCGCCCTCCTCT (SEQ ID NO:536)

YU112-G09
TAGGTCACCTTGAAGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCC
TGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCA
AGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAGGGGGGAAGAGCTACTACGGATTTG
ACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAAGCTTG
AAGAAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTAGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTTCCTGTCT
GCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGATCATTAGCAGCTATTTAAA
TTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAACTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAA
GTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAG
TCTGCAACCTGGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCCACGTG (SEQ
ID NO:537)

YU112-H01
CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCGGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAGGTTCGTACTACTTTGACTACTGGG
GCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAAGCTTGAAGAAGGTG
AATTTTCAGAAGCACGCGTAGAAACGACACTCACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCA
GGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGG
TACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTG
GCATCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGTCT
GCAACCTGATGATTTTGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGCACTCCTACGTGGACATTCG
GCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGAACTGTGGCTGCACCATCTGTC (SEQ ID NO:538)

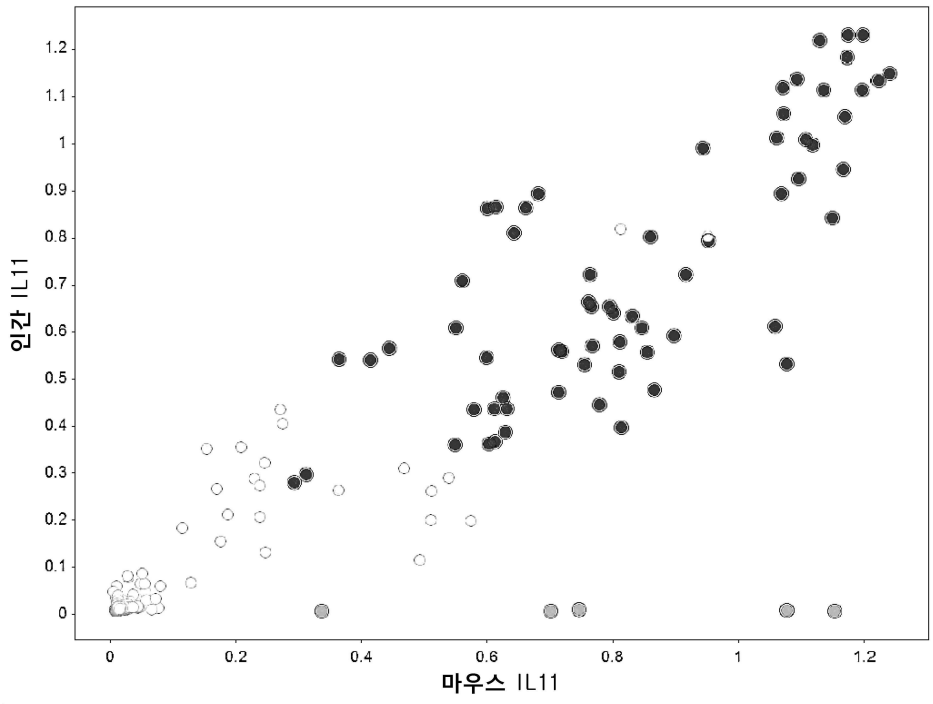
도면51v

YU112-H02
CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTC
CTGTGCAGCCTCTGGATTCACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGC
AAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGTTATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGT
GAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAACTTTCCGGGCCCAACGGTGTGGACT
ACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGGAGTGCATCCGCCCCAAAGCTTGAAG
AAGGTGAATTTTCAGAAGCACGCGTACAGCCTGTGCTGACTCAGCCCCGCTCAGTGTCCGGGTC
TCCTGGACAGTCAGTCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGATGTTGGTGGTTATAACTATG
TCTCCTGGTACCAACAACACCCAGGCAAAGCCCCCAAAGTCATGATTTATGATGTCAGTAAGCGG
CCCTCAGGGGTCCCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCT
CTGGGCTCCAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCTGCTCATATGCAGGCAGCTACACTTG
GGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCAC
TCTGTTCCCGCCCTCCTCT (SEQ ID NO:539)

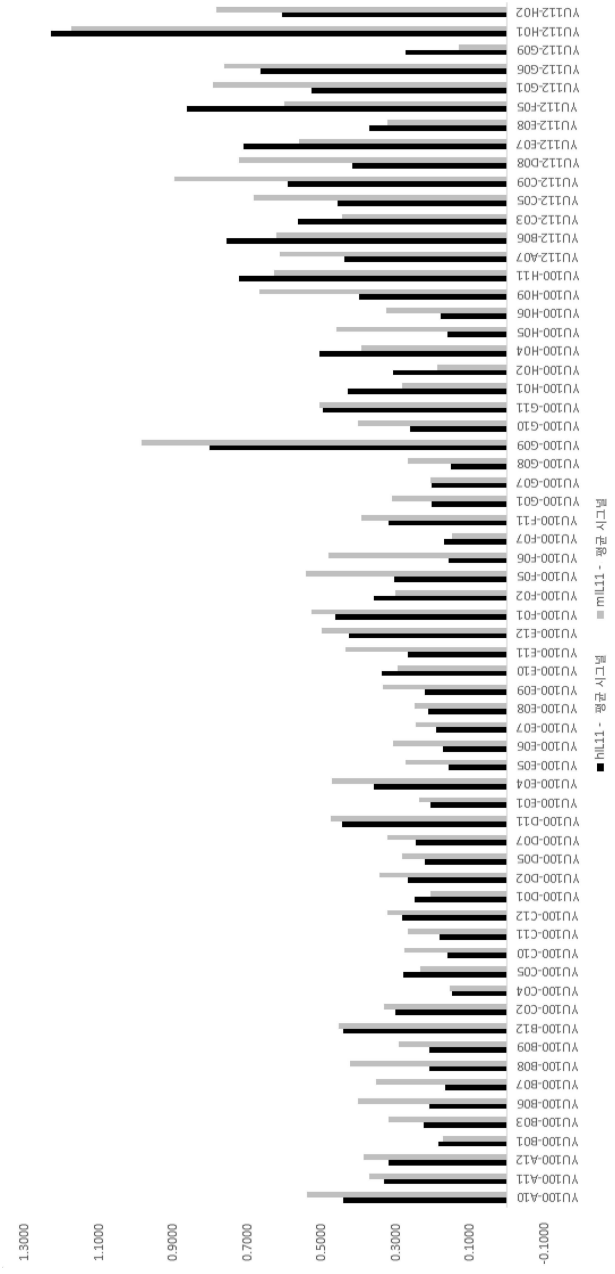
도면52

전략 번호	라운드 1	라운드 2	하기를 사용한 가용성 경쟁	제1 히트의 번호 (람다 서브라이브러리)	제1 히트의 번호 (카파 서브라이브러리)
1	h-IL11	h-IL11	h-IL11	27	14
2	m-IL11	m-IL11	m-IL11	103	36
3	h-IL11	m-IL11	h-IL11/m-IL11	11	21

도면53



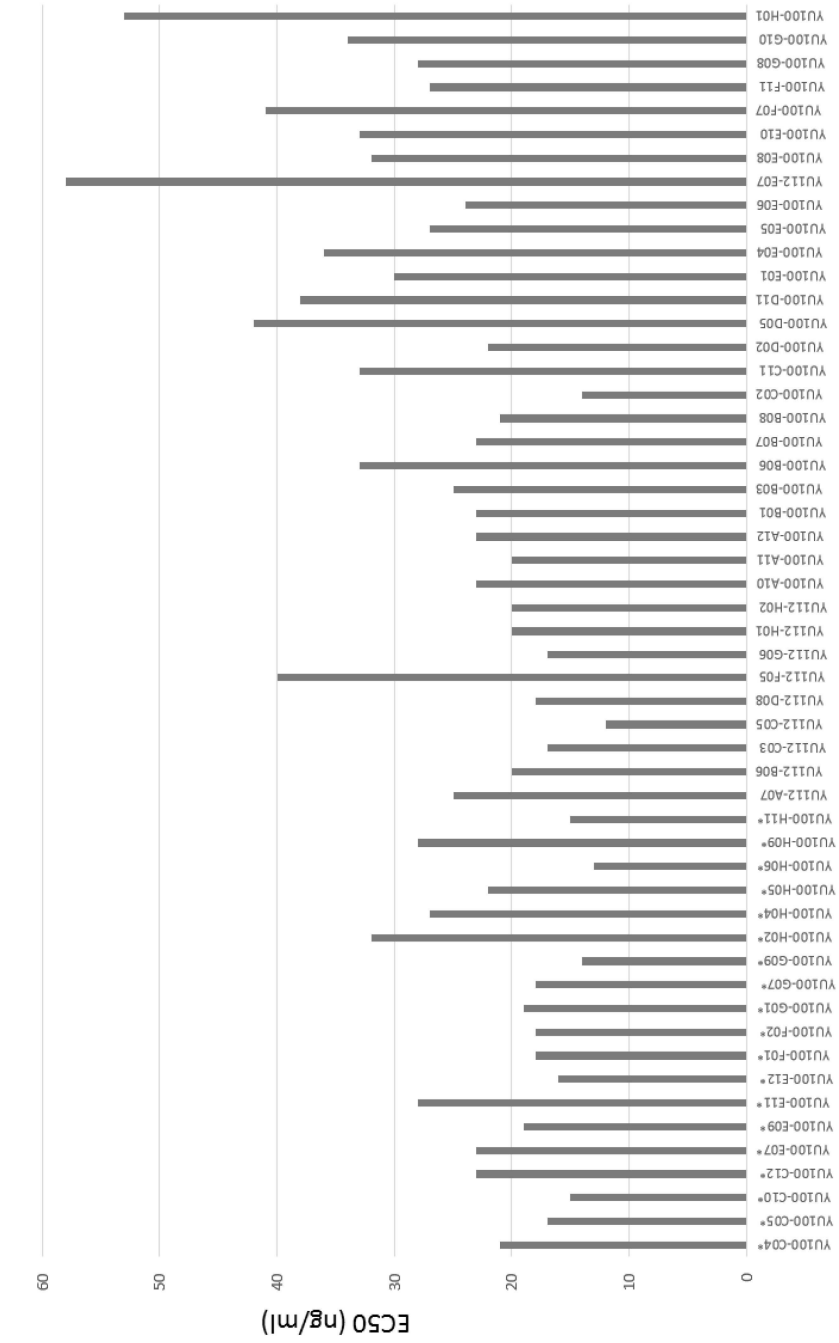
도면54a


V_U112_H02
V_U112_H01
V_U112_G09
V_U112_G06
V_U112_G01
V_U112_F05
V_U112_E08
V_U112_E07
V_U112_D08
V_U112_C09
V_U112_C05
V_U112_C03
V_U112_B06
V_U112_A07
V_U100_H11
V_U100_H09
V_U100_H06
V_U100_H05
V_U100_H04
V_U100_H02
V_U100_H01
V_U100_G11
V_U100_G10
V_U100_G09
V_U100_G08
V_U100_G07
V_U100_G01
V_U100_F11
V_U100_F07
V_U100_F06
V_U100_F05
V_U100_F02
V_U100_F01
V_U100_E12
V_U100_E11
V_U100_E10
V_U100_E09
V_U100_E08
V_U100_E07
V_U100_E06
V_U100_E05
V_U100_E04
V_U100_E01
V_U100_D11
V_U100_D07
V_U100_D05
V_U100_D02
V_U100_D01
V_U100_C12
V_U100_C11
V_U100_C10
V_U100_C05
V_U100_C04
V_U100_C02
V_U100_B12
V_U100_B09
V_U100_B08
V_U100_B07
V_U100_B06
V_U100_B03
V_U100_B01
V_U100_A12
V_U100_A11
V_U100_A10
1.3000
1.1000
0.9000
0.7000
0.5000
0.3000
0.1000
-0.1000
mL11 - 평균 시그널
mL11 - 평균 시그널

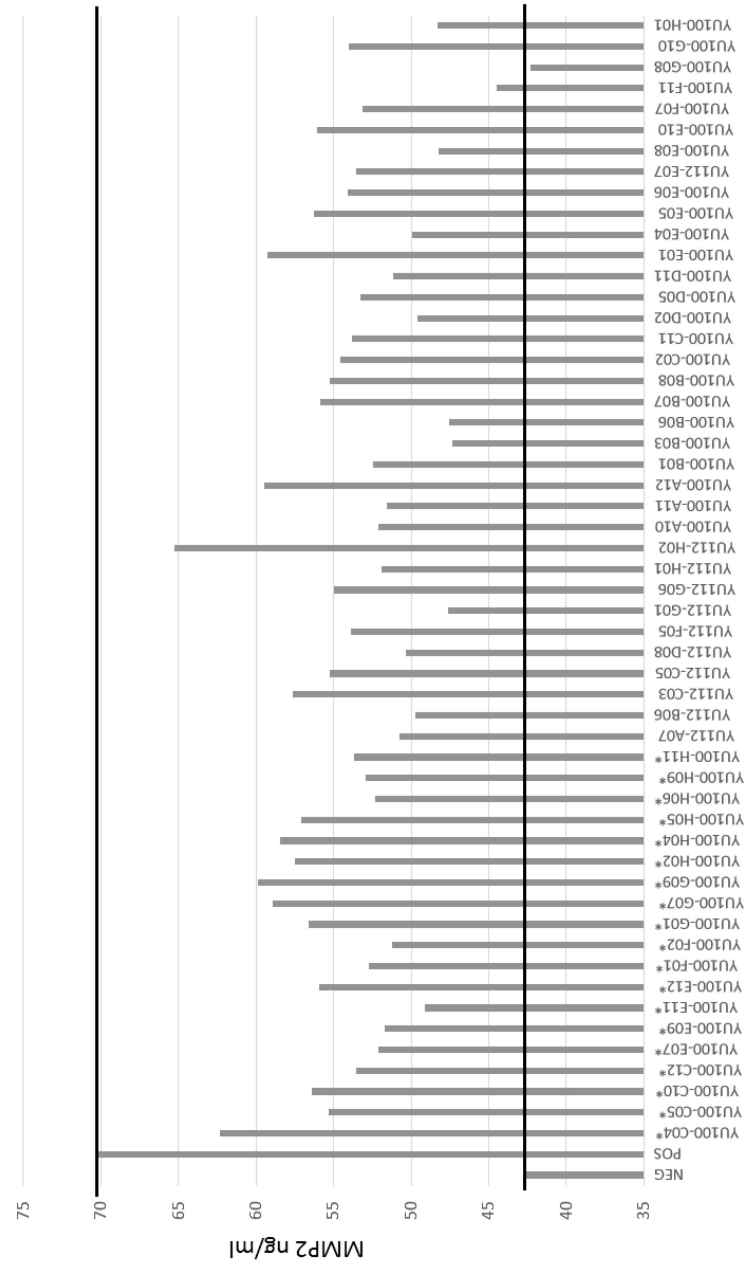
도면54b

클론	hIL11 - 평균 시그널	mIL11 - 평균 시그널
YU100-A10	0.4430	0.5400
YU100-A11	0.3328	0.3716
YU100-A12	0.3200	0.3883
YU100-B01	0.1870	0.1750
YU100-B03	0.2270	0.3210
YU100-B06	0.2090	0.4040
YU100-B07	0.1670	0.3540
YU100-B08	0.2090	0.4230
YU100-B09	0.2100	0.2930
YU100-B12	0.4430	0.4540
YU100-C02	0.3010	0.3330
YU100-C04	0.1480	0.1550
YU100-C05	0.2810	0.2350
YU100-C10	0.1610	0.2770
YU100-C11	0.1830	0.2670
YU100-C12	0.2829	0.3226
YU100-D01	0.2510	0.2060
YU100-D02	0.2680	0.3460
YU100-D05	0.2230	0.2840
YU100-D07	0.2460	0.3220
YU100-D11	0.4470	0.4750
YU100-E01	0.2070	0.2380
YU100-E04	0.3600	0.4720
YU100-E05	0.1600	0.2750
YU100-E06	0.1730	0.3090
YU100-E07	0.1930	0.2470
YU100-E08	0.2140	0.2510
YU100-E09	0.2240	0.3350
YU100-E10	0.3380	0.2970
YU100-E11	0.2675	0.4350
YU100-E12	0.4260	0.5000
YU100-F01	0.4640	0.5280
YU100-F02	0.3610	0.3030
YU100-F07	0.1720	0.1480
YU100-F11	0.3190	0.3950
YU100-G01	0.2050	0.3100
YU100-G07	0.2030	0.2060
YU100-G08	0.1530	0.2700
YU100-G09	0.8023	0.9846
YU100-G10	0.2620	0.4040
YU100-G11	0.4980	0.5070
YU100-H01	0.4300	0.2830
YU100-H02	0.3090	0.1880
YU100-H04	0.5080	0.3930
YU100-H05	0.1630	0.4610
YU100-H06	0.1810	0.3280
YU100-H09	0.4000	0.6680
YU100-H11	0.7240	0.6290
YU112-A07	0.4380	0.6120
YU112-B06	0.7563	0.6217
YU112-C03	0.5660	0.4450
YU112-C05	0.4576	0.6850
YU112-C09	0.5930	0.8980
YU112-D08	0.4180	0.7230
YU112-E07	0.7100	0.5610
YU112-E08	0.3733	0.3233
YU112-F05	0.8630	0.6010
YU112-G01	0.5280	0.7937
YU112-G06	0.6640	0.7620
YU112-G09	0.2760	0.1310
YU112-H01	1.2290	1.1750
YU112-H02	0.6060	0.7850

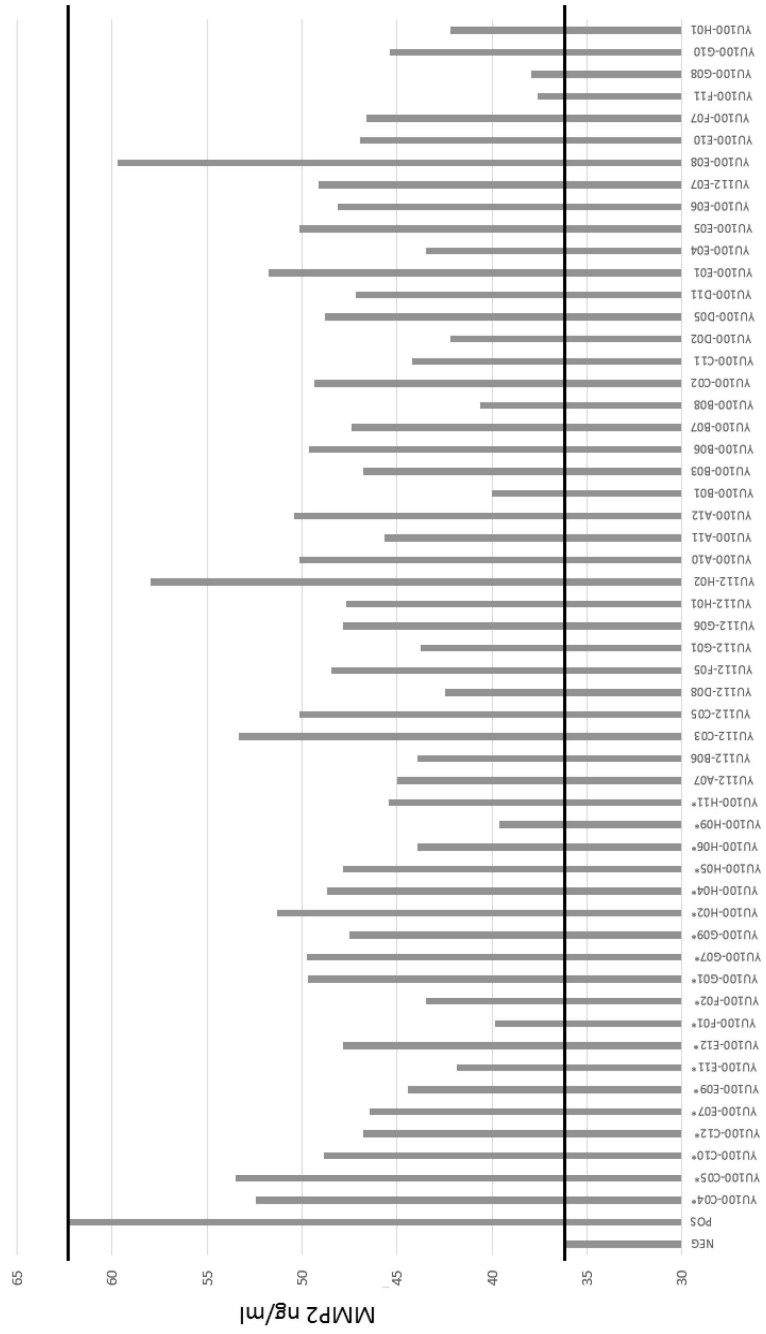
도면55


YU100-C04*
YU100-C05*
YU100-C10*
YU100-C12*
YU100-E07*
YU100-E09*
YU100-E11*
YU100-E12*
YU100-F01*
YU100-F02*
YU100-G01*
YU100-G07*
YU100-G09*
YU100-H02*
YU100-H04*
YU100-H05*
YU100-H06*
YU100-H09*
YU100-H11*
YU112-A07
YU112-B06
YU112-C03
YU112-C05
YU112-D08
YU112-F05
YU112-G06
YU112-H01
YU112-H02
YU100-A10
YU100-A11
YU100-A12
YU100-B01
YU100-B03
YU100-B06
YU100-B07
YU100-B08
YU100-C02
YU100-C11
YU100-D02
YU100-D05
YU100-D11
YU100-E01
YU100-E04
YU100-E05
YU100-E06
YU112-E07
YU100-E08
YU100-E10
YU100-F07
YU100-F11
YU100-G08
YU100-G10
YU100-H01
0
10
20
30
40
50
60
EC50 (ng/ml)

도면56a


MMP2 ng/ml
75
70
65
60
55
50
45
40
35
NEG
POS
YU100-C04*
YU100-C05*
YU100-C10*
YU100-C12*
YU100-E07*
YU100-E09*
YU100-E11*
YU100-E12*
YU100-F01*
YU100-F02*
YU100-G01*
YU100-G07*
YU100-G09*
YU100-H02*
YU100-H04*
YU100-H05*
YU100-H06*
YU100-H09*
YU100-H11*
YU112-A07
YU112-B06
YU112-C03
YU112-C05
YU112-D08
YU112-F05
YU112-G01
YU112-G06
YU112-H01
YU112-H02
YU100-A10
YU100-A11
YU100-A12
YU100-B01
YU100-B03
YU100-B06
YU100-B07
YU100-B08
YU100-C02
YU100-C11
YU100-D02
YU100-D05
YU100-D11
YU100-E01
YU100-E04
YU100-E05
YU100-E06
YU112-E07
YU100-E08
YU100-E10
YU100-F07
YU100-F11
YU100-G08
YU100-G10
YU100-H01

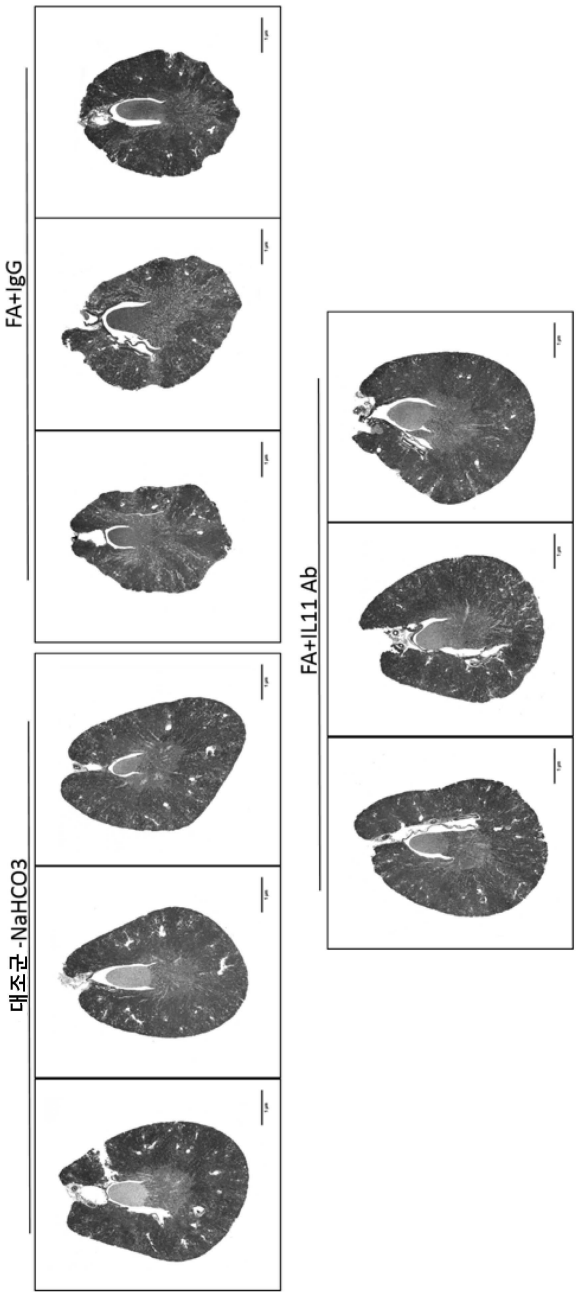
도면56b


NEG
POS
VU100-C04*
VU100-C05*
VU100-C10*
VU100-C12*
VU100-E07*
VU100-E09*
VU100-E11*
VU100-E12*
VU100-F01*
VU100-F02*
VU100-G01*
VU100-G07*
VU100-G09*
VU100-H02*
VU100-H04*
VU100-H05*
VU100-H06*
VU100-H09*
VU100-H11*
VU112-A07
VU112-B06
VU112-C03
VU112-C05
VU112-D08
VU112-F05
VU112-G01
VU112-G06
VU112-H01
VU112-H02
VU100-A10
VU100-A11
VU100-A12
VU100-B01
VU100-B03
VU100-B06
VU100-B07
VU100-B08
VU100-C02
VU100-C11
VU100-D02
VU100-D05
VU100-D11
VU100-E01
VU100-E04
VU100-E05
VU100-E06
VU112-E07
VU100-E08
VU100-E10
VU100-F07
VU100-F11
VU100-G08
VU100-G10
VU100-H01
65
60
55
50
45
40
35
30
MMP2 ng/ml

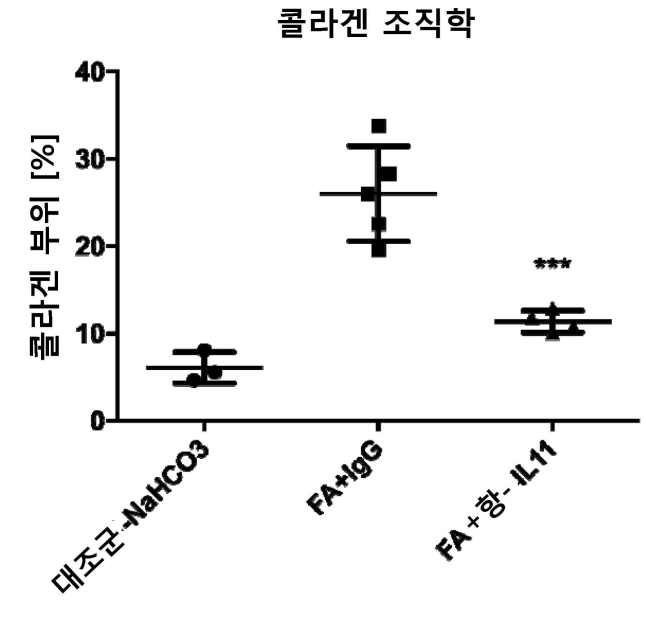
도면57

	친화도 *EC50 (ng/ml)*	**MMP2 생산 (ng/ml)** *(실험 1)*	**MMP2 생산 (ng/ml)** *(실험 2)*
No TGFB1, IgG1 대조군 (NEG)	-	42.7	36.2
+ TGFB1, IgG1 대조군 (POS)	-	70.2	62.3
YU100-C04*	21	62.3	52.5
YU100-C05*	17	55.3	53.5
YU100-C10*	15	56.4	48.9
YU100-C12*	23	53.5	46.8
YU100-E07*	23	52.1	46.5
YU100-E09*	19	51.7	44.4
YU100-E11*	28	49.1	41.9
YU100-E12*	16	56.0	47.9
YU100-F01*	18	52.8	39.9
YU100-F02*	18	51.2	43.5
YU100-G01*	19	56.6	49.7
YU100-G07*	18	59.0	49.7
YU100-G09*	14	59.9	47.5
YU100-H02*	32	57.5	51.3
YU100-H04*	27	58.5	48.7
YU100-H05*	22	57.1	47.8
YU100-H06*	13	52.3	43.9
YU100-H09*	28	52.9	39.6
YU100-H11*	15	53.7	45.5
YU112-A07	25	50.7	45.0
YU112-B06	20	49.7	43.9
YU112-C03	17	57.6	53.3
YU112-C05	12	55.2	50.1
YU112-D08	18	50.3	42.5
YU112-F05	40	53.9	48.5
YU112-G01	N.D.	47.6	43.8
YU112-G06	17	55.0	47.8
YU112-H01	20	51.9	47.7
YU112-H02	20	65.3	58.0
YU100-A10	23	52.1	50.1
YU100-A11	20	51.6	45.7
YU100-A12	23	59.5	50.4
YU100-B01	23	52.5	40.0
YU100-B03	25	47.3	46.8
YU100-B06	33	47.6	49.6
YU100-B07	23	55.9	47.4
YU100-B08	21	55.3	40.6
YU100-C02	14	54.6	49.4
YU100-C11	33	53.8	44.2
YU100-D02	22	49.6	42.2
YU100-D05	42	53.3	48.8
YU100-D11	38	51.2	47.2
YU100-E01	30	59.3	51.8
YU100-E04	36	50.0	43.5
YU100-E05	27	56.3	50.2
YU100-E06	24	54.1	48.2
YU112-E07	58	53.5	49.1
YU100-E08	32	48.2	59.7
YU100-E10	33	56.1	47.0
YU100-F07	41	53.1	46.6
YU100-F11	27	44.5	37.6
YU100-G08	28	42.3	38.0
YU100-G10	34	54.0	45.4
YU100-H01	53	48.3	42.2

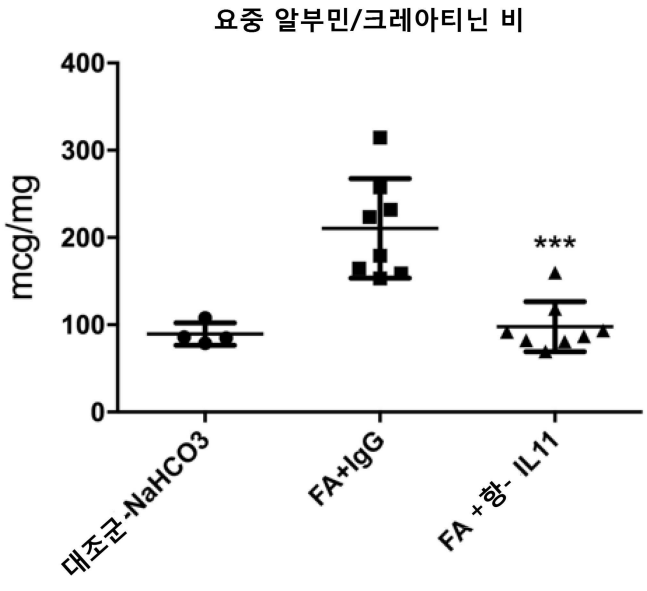
도면58a



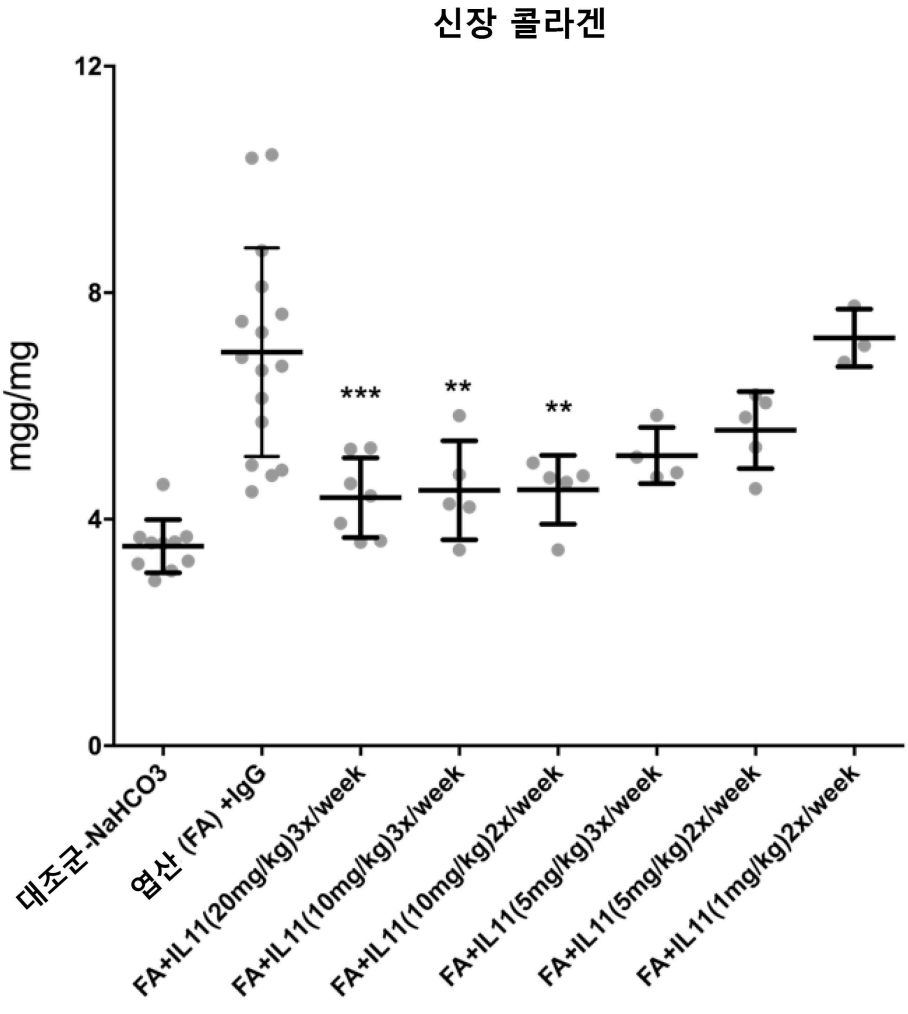
도면58b


콜라겐 조직학
콜라겐 부위 [%]
40
30
20
10
0
***
대조군-NaHCO3
FA+IgG
FA+항- IL11

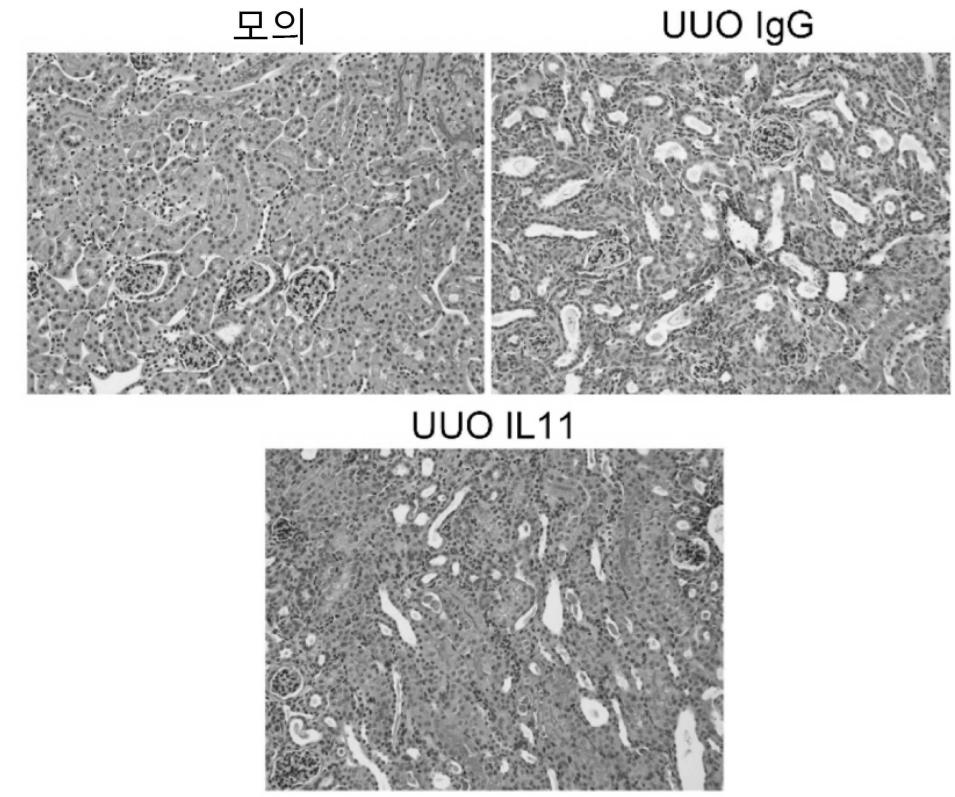
도면59


요중 알부민/크레아티닌 비
mcg/mg
400
300
200
100
0
***
대조군-NaHCO3
FA+IgG
FA+항- IL11

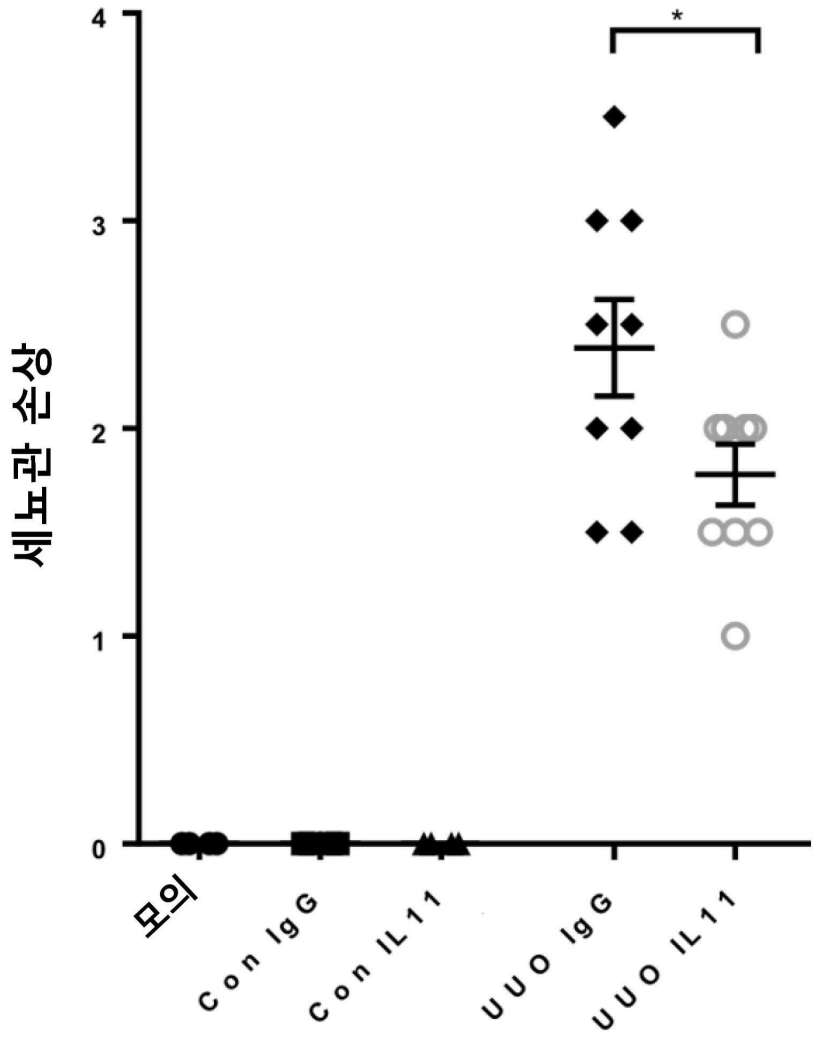
도면60


신장 콜라겐
mgg/mg
12
8
4
0
***
**
**
대조군-NaHCO3
염산 (FA) +IgG
FA+IL11(20mg/kg)3x/week
FA+IL11(10mg/kg)3x/week
FA+IL11(10mg/kg)2x/week
FA+IL11(5mg/kg)3x/week
FA+IL11(5mg/kg)2x/week
FA+IL11(1mg/kg)2x/week

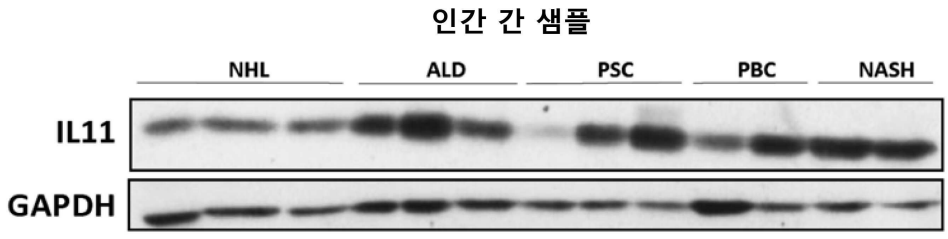
도면61a



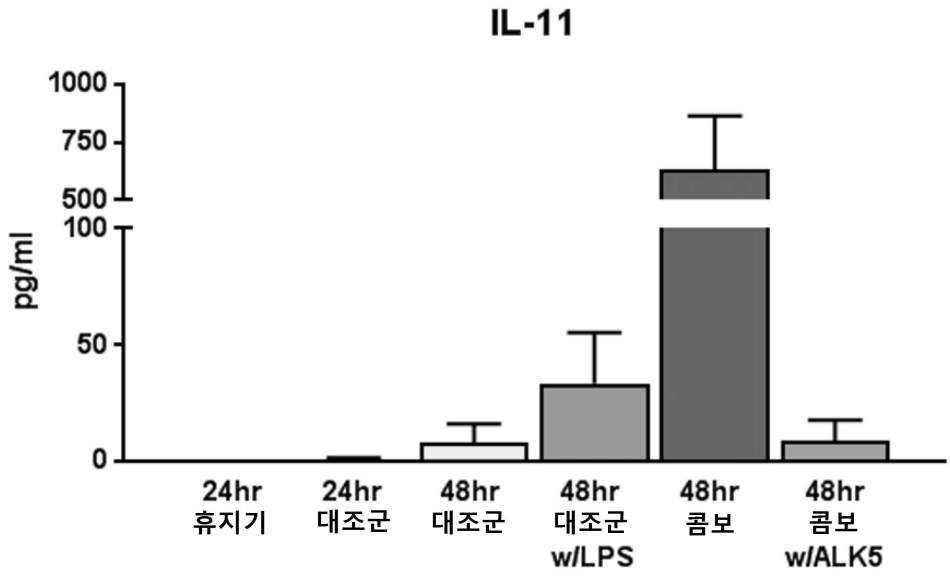
도면61b


4
3
2
1
0
*
세뇨관 손상
모의
Con IgG
Con IL11
UUO IgG
UUO IL11

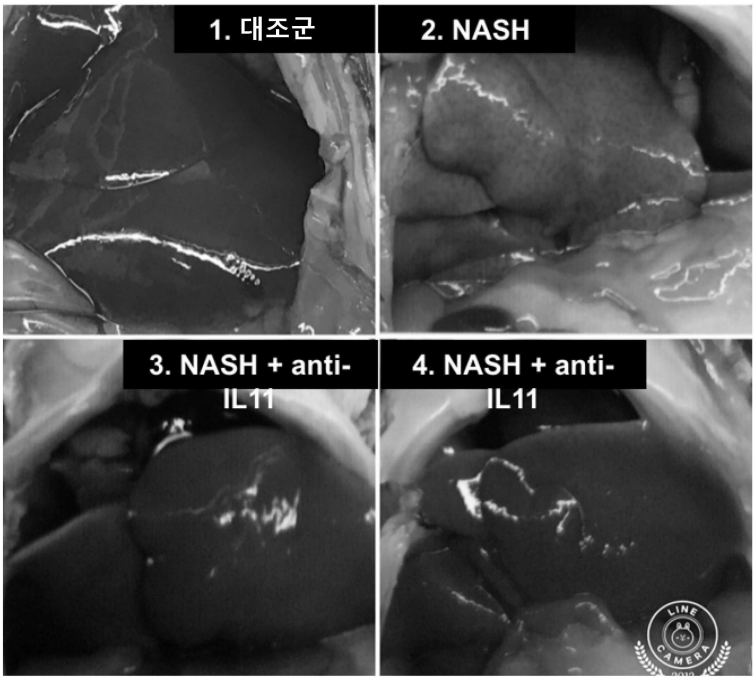
도면62


인간 간 샘플
NHL
ALD
PSC
PBC
NASH
IL11
GAPDH

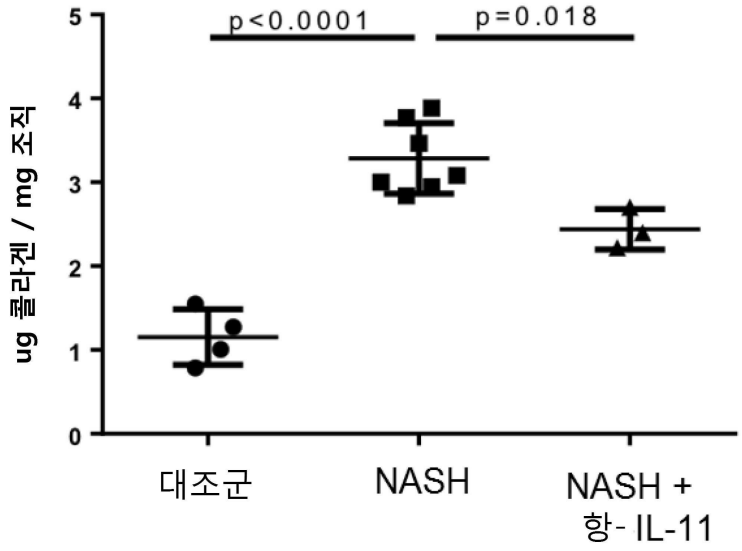
도면63


IL-11
1000
750
500
100
50
0
pg/ml
24hr 휴지기
24hr 대조군
48hr 대조군
48hr 대조군 w/LPS
48hr 콤보
48hr 콤보 w/ALK5

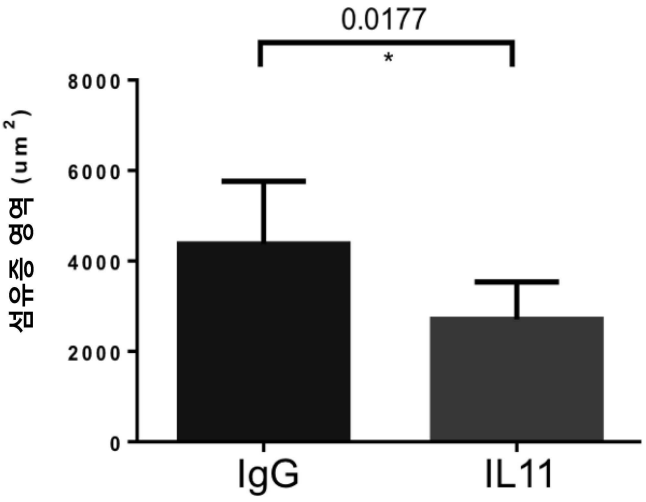
도면64a


1. 대조군
2. NASH
3. NASH + anti-IL11
4. NASH + anti-IL11

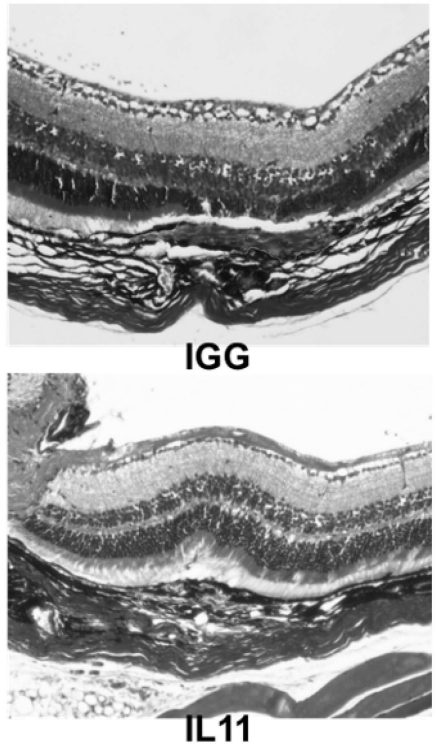
도면64b


p<0.0001
p=0.018
ug 콜라겐 / mg 조직
5
4
3
2
1
0
대조군
NASH
NASH +
항- IL-11

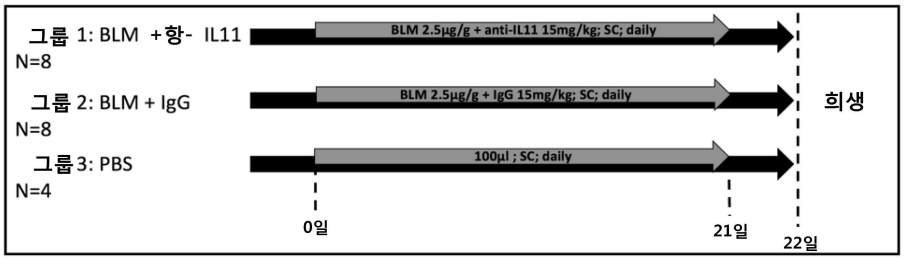
도면65a


0.0177
*
섬유증 영역 (um 2)
8000
6000
4000
2000
0
IgG
IL11

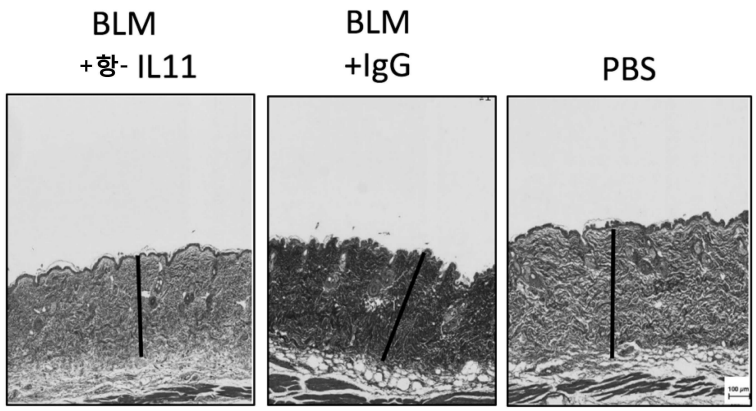
도면65b



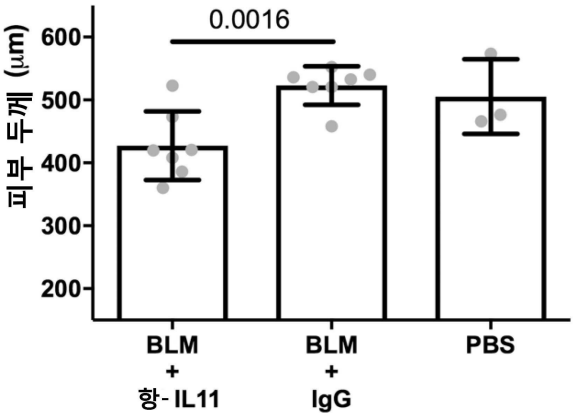
도면66a



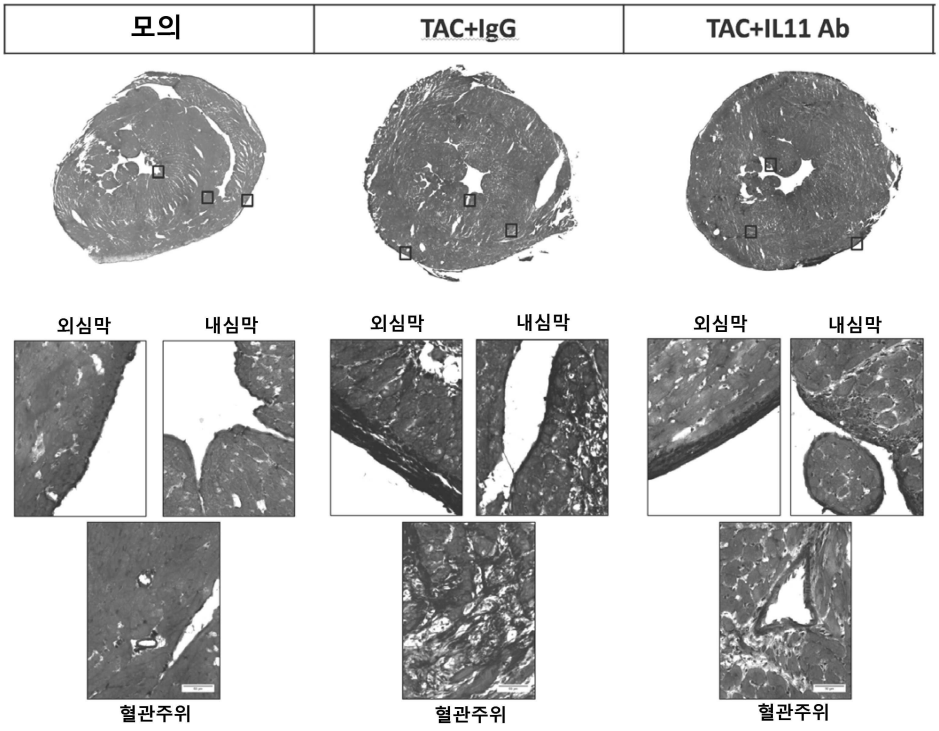
도면66b



도면66c


0.0016
피부 두께 (μm)
600
500
400
300
200
BLM + 항-IL11
BLM + IgG
PBS

도면67


모의
TAC+IgG
TAC+IL11 Ab
외심막
내심막
외심막
내심막
외심막
내심막
혈관주위
혈관주위
혈관주위

도면68

BSN-2E1
QVQLQESGPELVKPGASVKIPCKASGYTFTDYNMDWVKQSHGKSLEWIGDINPHNGGPIYNQKFTG
KATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDTAVYYCARGELGHWYFDVWGTGTTVTVSS (SEQ ID NO:541)

HC-CDR1: GYTFTDYN (SEQ ID NO:542)
HC-CDR2: INPHNGGP (SEQ ID NO:543)
HC-CDR3: ARGELGHWYFDV (SEQ ID NO:544)

BSN-2G6
QVQLQESGPELVKPGASVKIPCKASGYTFTDYNMDWVKQSHGKSLEWIGNINPDNGGTIYNQKFKG
KATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDTAVYFCAREGPYGYTWFAYWGQGTLDTVSA (SEQ ID NO:545)

HC-CDR1: GYTFTDYN (SEQ ID NO:542)
HC-CDR2: INPDNGGT (SEQ ID NO:546)
HC-CDR3: AREGPYGYTWFAY (SEQ ID NO:547)

BSN-3C6
QVQLQESGPELVKPGASVKIPCKASGYTFTDYNMDWVKQSHGKSLEWIGDINPHNGGPIYNQKFTG
KATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDTAVYYCARGELGHWYFDVWGTGTTVTVSS (SEQ ID NO:541)

HC-CDR1: GYTFTDYN (SEQ ID NO:542)
HC-CDR2: INPHNGGP (SEQ ID NO:543)
HC-CDR3: ARGELGHWYFDV (SEQ ID NO:544)

BSN-5A6
EVQLQQSGPELVKPGASVKIPCKASGYTFTDYNMDWVKQSHGKSLEWIGNINPNNGGIIYNQKFKGK
ATLTVDKSSSTAYMVLRSLTSEDTAVYYCARNPSLYDGYLDCWGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:548)

HC-CDR1: GYTFTDYN (SEQ ID NO:542)
HC-CDR2: INPNNGGI (SEQ ID NO:549)
HC-CDR3: ARNPSLYDGYLDC (SEQ ID NO:550)

BSN-5B8
QVQLQQSGAELARPGTSVKLSCKASGYTFTSYGISWVKQRTGQGLEWIGEIYPRSSNTYYNEKFKGK
ATLTADKSSSTAYMELRSLTSEDSADYFCARANWVGYFDVWGTGTTVTVSS (SEQ ID NO:551)

HC-CDR1: GYTFTSYG (SEQ ID NO:228)
HC-CDR2: IYPRSSNT (SEQ ID NO:552)
HC-CDR3: ARANWVGYFDV (SEQ ID NO:553)

도면69

BSN-2E1
NIVMTQSPKSMSMSVGERVTLTCKASENVVTYVSWYQQKPEQSPKLLIYGASNRYTGVPDRFTGSG
SATDFTLTISSVQAEDLADYHCGQGYSYPYTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO:554)

LC-CDR1: ENVVTY (SEQ ID NO:555)
LC-CDR2: GAS (SEQ ID NO:138)
LC-CDR3: GQGYSYPYT (SEQ ID NO:556)

BSN-2G6
DILLTQSPAILSVSPGERVSFSCRASQSIGTSIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTD
FTLSINSVESEDIADYYCQQSNSWPLTFGAGTKLELK (SEQ ID NO:557)

LC-CDR1: QSIGTS (SEQ ID NO:558)
LC-CDR2: YAS (SEQ ID NO:559)
LC-CDR3: QQSNSWPLT (SEQ ID NO:560)

BSN-3C6
NIVMTQSPKSMSMSVGERVTLTCKASENVVTYVSWYQQKPEQSPKLLIYGASNRYTGVPDRFTGSG
SATDFTLTISSVQAEDLADYHCGQGYSYPYTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO:554)

LC-CDR1: ENVVTY (SEQ ID NO:555)
LC-CDR2: GAS (SEQ ID NO:138)
LC-CDR3: GQGYSYPYT (SEQ ID NO:556)

BSN-5A6_1
NIVMTQSPKSMSMSVGERVTLTCKASENVVTYVSWYQQKPEQSPKLLIYGASNRYTGVPDRFTGSG
SATDFTLTISSVQAEDLADYHCGQGYSYPYTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO:554)

LC-CDR1: ENVVTY (SEQ ID NO:555)
LC-CDR2: GAS (SEQ ID NO:138)
LC-CDR3: GQGYSYPYT (SEQ ID NO:556)

BSN-5A6_2
DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMNCKSSQSLLYNSSQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRESGVPD
RFTGSGSGTDFTLTISSVKAEDLAVYYCQQYYSYPLTFGAGTNLELK (SEQ ID NO:561)

LC-CDR1: QSLLYNSSQKNY (SEQ ID NO:562)
LC-CDR2: WAS (SEQ ID NO:563)
LC-CDR3: QQYYSYPLT (SEQ ID NO:581)

BSN-5B8
DIVMTQSHKFMSTSVGDRVTITCKASQDVGTAVAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRLTGVPDRFTGSG
SGTYFTLTINNVQSEDLADYFCQQYSSYRTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO:564)

LC-CDR1: QDVGTA (SEQ ID NO:565)
LC-CDR2: WAS (SEQ ID NO:563)
LC-CDR3: QQYSSYRT (SEQ ID NO:566)

도면70

클론	CDR 1	CDR 2	CDR 3
	중쇄		
BSN-2E1 및 BSN-3C6	GYTFTDYN (SEQ ID NO:542)	INPHNGGP (SEQ ID NO:543)	ARGELGHWYFDV (SEQ ID NO:544)
BSN-2G6	GYTFTDYN (SEQ ID NO:542)	INPDNGGT (SEQ ID NO:546)	AREGPYGYTWFAY (SEQ ID NO:547)
BSN-5A6	GYTFTDYN (SEQ ID NO:542)	INPNNGGI (SEQ ID NO:549)	ARNPSLYDGYLDC (SEQ ID NO:550)
BSN-5B8	GYTFTSYG (SEQ ID NO:228)	IYPRSSNT (SEQ ID NO:552)	ARANWVGYFDV (SEQ ID NO:553)

도면71

클론	CDR 1	CDR 2	CDR 3
	경쇄		
BSN-2E1, BSN-3C6 및 BSN-5A6_1	ENVVTY (SEQ ID NO:555)	GAS (SEQ ID NO:138)	GQGYSYPYT (SEQ ID NO:556)
BSN-2G6	QSIGTS (SEQ ID NO:558)	YAS (SEQ ID NO:559)	QQSNSWPLT (SEQ ID NO:560)
BSN-5A6_2	QSLLYNSSQKNY (SEQ ID NO:562)	WAS (SEQ ID NO:563)	QQYYSYPLT (SEQ ID NO:581)
BSN-5B8	QDVGTA (SEQ ID NO:565)	WAS (SEQ ID NO:563)	QQYSSYRT (SEQ ID NO:566)

도면72a

클론(들)	HC-CDR1	서열 패밀리	패밀리 컨센서스
BSN-2E1 및 BSN-3C6 BSN-2G6 BSN-5A6	GYTFTDYN (SEQ ID NO:542)	mHC-CDR1-1	GYTFTX$_{180}$YX$_{181}$ (SEQ ID NO:567) X$_{180}$ = D 또는 S X$_{181}$ =N 또는 G
BSN-5B8	GYTFTSYG (SEQ ID NO:228)		

도면72b

클론(들)	HC-CDR2	서열 패밀리	패밀리 컨센서스
BSN-2E1 및 BSN-3C6	INPHNGGP (SEQ ID NO:543)	mHC-CDR2-1	INPX$_{182}$NGGX$_{183}$ (SEQ ID NO:568) X$_{182}$ = H, D 또는 N X$_{183}$ = P, T 또는 I
BSN-2G6	INPDNGGT (SEQ ID NO:546)		
BSN-5A6	INPNNGGI (SEQ ID NO:549)		
BSN-5B8	IYPRSSNT (SEQ ID NO:552)	mHC-CDR2-2	IYPRSSNT (SEQ ID NO:552)

도면72c

클론(들)	HC-CDR3	서열 패밀리	패밀리 컨센서스
BSN-2E1 및 BSN-3C6	ARGELGHWYFDV (SEQ ID NO:544)	mHC-CDR3-1	ARGELGHWYFDV (SEQ ID NO:544)
BSN-2G6	AREGPYGYTWFAY (SEQ ID NO:547)	mHC-CDR3-2	AREGPYGYTWFAY (SEQ ID NO:547)
BSN-5A6	ARNPSLYDGYLDC (SEQ ID NO:550)	mHC-CDR3-3	ARNPSLYDGYLDC (SEQ ID NO:550)
BSN-5B8	ARANWVGYFDV (SEQ ID NO:553)	mHC-CDR3-4	ARANWVGYFDV (SEQ ID NO:553)

도면73a

클론(들)	LC-CDR1	서열 패밀리	패밀리 컨센서스
BSN-2E1, BSN-3C6 및 BSN-5A6_1	ENVVTY (SEQ ID NO:555)	mLC-CDR1-1	ENVVTY (SEQ ID NO:555)
BSN-2G6	QSIGTS (SEQ ID NO:558)	mLC-CDR1-2	QSIGTS (SEQ ID NO:558)
BSN-5A6_2	QSLLYNSSQKNY (SEQ ID NO:562)	mLC-CDR1-3	QSLLYNSSQKNY (SEQ ID NO:562)
BSN-5B8	QDVGTA (SEQ ID NO:565)	mLC-CDR1-4	QDVGTA (SEQ ID NO:565)

도면73b

클론(들)	LC-CDR2	서열 패밀리	패밀리 컨센서스
BSN-2E1, BSN-3C6 및 BSN-5A6_1	GAS (SEQ ID NO:138)	mLC-CDR2-1	X_{184}AS (SEQ ID NO:569) X_{184} = G, Y 또는 W
BSN-2G6	YAS (SEQ ID NO:559)		
BSN-5A6_2 및 BSN-5B8	WAS (SEQ ID NO:563)		

도면73c

클론(들)	LC-CDR3	서열 패밀리	패밀리 컨센서스
BSN-2E1, BSN-3C6 및 BSN-5A6_1	GQGYSYPYT (SEQ ID NO:556)	mLC-CDR3-1	$X_{185}QX_{186}X_{187}SX_{188}X_{189}X_{190}T$ (SEQ ID NO:570) X_{185} = Q 또는 G X_{186} = Y, G 또는 S X_{187} = Y, N 또는 S X_{188} = Y 또는 W X_{189} = P 또는 부재 X_{190} = L, Y 또는 R
BSN-2G6	QQSNSWPLT (SEQ ID NO:560)		
BSN-5A6_2	QQYYSYPLT (SEQ ID NO:581)		
BSN-5B8	QQYSSYRT (SEQ ID NO:566)		

도면74

BSN-2E1_VH
CAGGTCCAGCTGCAGGAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATACCC
TGCAAGGCTTCTGGATACACATTCACTGACTACAACATGGACTGGGTGAAGCAGAGCCATGGAA
AGAGCCTTGAGTGGATTGGAGATATTAATCCTCACAATGGTGGTCCTATCTACAACCAGAAGTTC
ACGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGACAAGTCCTCCAGCACAGCCTACATGGAGCTCCGCAGC
CTGACATCTGAGGACACTGCAGTCTATTACTGTGCAAGAGGGGAACTGGGTCACTGGTACTTCG
ATGTCTGGGGCACAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:571)

BSN-2E1_VL
AACATTGTAATGACCCAATCTCCCAAATCCATGTCCATGTCAGTAGGAGAGAGGGTCACCTTGAC
CTGCAAGGCCAGTGAGAATGTGGTTACTTATGTTTCCTGGTATCAACAGAAACCAGAGCAGTCTC
CTAAACTGCTGATATACGGGGCATCCAACCGGTACACTGGGGTCCCCGATCGCTTCACAGGCAG
TGGATCTGCAACAGATTTCACTCTGACCATCAGCAGTGTGCAGGCTGAAGACCTTGCAGATTATC
ACTGTGGACAGGGTTACAGCTATCCGTACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA
(SEQ ID NO:572)

BSN-2G6_VH
CAGGTCCAGCTGCAGGAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATACCC
TGCAAGGCTTCTGGATACACGTTCACTGACTACAACATGGACTGGGTGAAGCAGAGCCATGGAA
AGAGCCTTGAGTGGATTGGAAATATTAATCCTGACAATGGTGGTACTATCTACAACCAGAAGTTC
AAGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGACAAGTCCTCCAGCACAGCCTACATGGAGCTCCGCAGCC
TGACATCTGAGGACACTGCAGTCTATTTCTGTGCAAGAGAGGGGCCTTATGGTTACACCTGGTTT
GCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGACACTGTCTCTGCA (SEQ ID NO:573)

BSN-2G6_VL
GACATCTTGCTGACTCAGTCTCCAGCCATCCTGTCTGTGAGTCCAGGAGAAAGAGTCAGTTTCTC
CTGCAGGGCCAGTCAGAGCATTGGCACAAGCATACACTGGTATCAGCAAAGAACAAATGGTTCT
CCAAGGCTTCTCATAAAGTATGCTTCTGAGTCTATCTCTGGGATCCCTTCCAGGTTTAGTGGCAG
TGGATCAGGGACAGATTTTACTCTTAGCATCAACAGTGTGGAGTCTGAAGATATTGCAGATTATTA
CTGTCAACAAAGTAATAGCTGGCCGCTCACGTTCGGTGCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA
(SEQ ID NO:574)

BSN-3C6_VH
CAGGTCCAGCTGCAGGAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATACCC
TGCAAGGCTTCTGGATACACATTCACTGACTACAACATGGACTGGGTGAAGCAGAGCCATGGAA
AGAGCCTTGAGTGGATTGGAGATATTAATCCTCACAATGGTGGTCCTATCTACAACCAGAAGTTC
ACGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGACAAGTCCTCCAGCACAGCCTACATGGAGCTCCGCAGC
CTGACATCTGAGGACACTGCAGTCTATTACTGTGCAAGAGGGGAACTGGGTCACTGGTACTTCG
ATGTCTGGGGCACAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:574)

BSN-3C6_VL
AACATTGTAATGACCCAATCTCCCAAATCCATGTCCATGTCAGTAGGAGAGAGGGTCACCTTGAC
CTGCAAGGCCAGTGAGAATGTGGTTACTTATGTTTCCTGGTATCAACAGAAACCAGAGCAGTCTC
CTAAACTGCTGATATACGGGGCATCCAACCGGTACACTGGGGTCCCCGATCGCTTCACAGGCAG
TGGATCTGCAACAGATTTCACTCTGACCATCAGCAGTGTGCAGGCTGAAGACCTTGCAGATTATC
ACTGTGGACAGGGTTACAGCTATCCGTACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA
(SEQ ID NO:575)

도면74a

BSN-5A6_VH
GAGGTCCAGCTGCAACAGTCTGGACCTGAACTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATACCCT
GCAAGGCTTCTGGATACACATTCACTGACTACAACATGGACTGGGTGAAGCAGAGCCATGGAAA
GAGCCTTGAGTGGATTGGAAATATTAATCCTAACAATGGTGGTATTATCTACAACCAGAAGTTCAA
GGGCAAGGCCACATTGACTGTAGACAAGTCCTCCAGCACAGCCTACATGGTACTCCGCAGCCTG
ACATCTGAGGACACTGCAGTCTATTACTGTGCAAGAAACCCAAGTCTCTATGATGGTTACCTTGA
CTGCTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA (SEQ ID NO:576)

BSN-5A6_VL1
AACATTGTAATGACCCAATCTCCCAAATCCATGTCCATGTCAGTAGGAGAGAGGGTCACCTTGAC
CTGCAAGGCCAGTGAGAATGTGGTTACTTATGTTTCCTGGTATCAACAGAAACCAGAGCAGTCTC
CTAAACTGCTGATATACGGGGCATCCAACCGGTACACTGGGGTCCCCGATCGCTTCACAGGCAG
TGGATCTGCAACAGATTTCACTCTGACCATCAGCAGTGTGCAGGCTGAAGACCTTGCAGATTATC
ACTGTGGACAGGGTTACAGCTATCCGTACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA
(SEQ ID NO:577)

BSN-5A6_VL2
GACATTGTGATGTCACAGTCTCCATCCTCCCTAGCTGTGTCAGTTGGAGAGAAGGTTACTATGAA
CTGCAAGTCCAGTCAGAGCCTTTTATATAATAGCAGTCAAAAGAACTACTTGGCCTGGTACCAGC
AGAAACCAGGGCAGTCTCCTAAATTGCTGATTTACTGGGCATCCACTAGGGAATCTGGGGTCCC
TGATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTGTGAAGGCT
GAAGACCTGGCAGTTTATTACTGTCAGCAATATTATAGTTATCCGCTCACGTTCGGTGCTGGGAC
CAACCTGGAGCTGAAA (SEQ ID NO:578)

BSN-5B8_VH
CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGAGCTGAGCTGGCGAGGCCTGGGACTTCAGTGAAACTGTCC
TGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTCACAAGCTATGGTATAAGCTGGGTGAAACAGAGAACTGGAC
AGGGCCTTGAGTGGATTGGAGAAATTTATCCTCGAAGTAGTAATACTTACTACAATGAGAAGTTC
AAGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACAGCGTACATGGAGCTCCGCAGC
CTGACATCTGAGGACTCTGCGGACTATTTCTGTGCAAGGGCTAACTGGGTAGGGTACTTCGATG
TCTGGGGCACAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA (SEQ ID NO:579)

BSN-5B8_VL
GACATTGTGATGACCCAGTCTCACAAATTCATGTCCACATCAGTCGGAGACAGGGTCACCATCAC
CTGCAAGGCCAGTCAGGATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTATCAACAGAAACCAGGACAATCT
CCTAAACTACTGATTTACTGGGCATCCACCCGGCTCACTGGAGTCCCTGATCGCTTCACAGGCA
GTGGATCTGGGACATATTTCACTCTCACCATTAACAATGTGCAGTCTGAAGACTTGGCAGATTATT
TCTGTCAGCAATATAGCAGCTATCGGACGTTCGGTGGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAG (SEQ
ID NO:580)

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Singapore Health Services Pte. Ltd

National University of Singapore

Clegg, Richard I

<120> IL-11 Antibodies

<130> P19-048-INP-MEL

<150> GB1621446.2

<151> 2016-12-16

<150> GB1709535.7

<151> 2017-06-15

<160> 581

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU33-A2

<400> 1

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

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

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

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

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

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

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

<210> 2

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU33-B3/H3

<400> 2

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

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Asn Thr Gly Asn Ile Ala Ser Asn

20 25 30

Arg Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Ala Ser Ala Pro Thr Val Val
35 40 45

Ile Tyr Asp Asn His Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Ile Asp Thr Ser Pro Asn Ser Ala Tyr Leu Thr Ile Ser Gly
65 70 75 80
Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Tyr

85 90 95
Ser Ser Val Ile Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 3
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU33-B4/YU45-G2/A3
<400> 3

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Phe Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
85 90 95

Ser Ser Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 4
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU33-E6
<400> 4

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ala Tyr
20 25 30
Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45
Met Ile Tyr Glu Val Ser His Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
85 90 95
Asn Thr Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110
<210> 5
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU45-C11/A10
<400> 5
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30
Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

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

Ser Thr Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 6
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU45-D11/F11
<400> 6
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Ala Tyr
20 25 30
Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Met Ile Tyr Asp Val Ser His Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Ala Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Val
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Gly Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Thr Ser
85 90 95
Ser Thr Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105 110
<210> 7
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-E11/E12
<400> 7
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Gly Ser Leu
85 90 95
Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 8
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU45-H11/D12
<400> 8
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30
Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
85 90 95
Ser Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 9
<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-A12/G10

<400> 9

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

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

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Gly Ser Leu
85 90 95

Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 10

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-G1

<400> 10

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

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

Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser

85 90 95
Tyr Thr Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 11
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU45-C2/A7/B10
<400> 11
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Arg Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Tyr Thr Ser Ser
85 90 95

Thr Pro Tyr Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 12
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU45-D2/H2/C7/F3/C9/E1/E9/C10/G3/H9/C5/A2/A5
<400> 12

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ile Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Met Ile Tyr Asp Val Thr Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Gly Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser
85 90 95

Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 13
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU45-E3
<400> 13

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ile Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30
Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45
Met Ile Tyr Asp Val Thr Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Gly Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser
85 90 95

Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 14

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-C8/E8

<400> 14

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

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

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

Met Val Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ser Tyr Thr Ser Ser
85 90 95

Asn Thr Gln Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 15

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-F8

<400> 15

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

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn
20 25 30

Leu Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

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

<210> 16
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-G8/H6
<400> 16
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30
Asp Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Met Ile Ser Asp Val His Asn Arg Pro Leu Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
85 90 95
Ile Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 17
<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-F9

<400> 17

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Arg Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser

85 90 95

Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 18

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-H10

<400> 18

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

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
85 90 95
Ser Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 19
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU46-A10
<400> 19
Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15
Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn

20 25 30
Leu Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95
Ser Ala Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Ala Leu
100 105 110

<210> 20
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU45-F2
<400> 20

Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val
35 40 45
Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser
85 90 95

Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 21
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU45-H3
<400> 21

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30
Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45
Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
85 90 95

Ser Thr Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 22

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-A1

<400> 22

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

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ser Tyr Thr Ser Ser

85 90 95

Ser Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 23

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-A8/C6

<400> 23

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

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Met Ile Tyr Asp Val Gly Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

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

<210> 24
<211> 111
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-B5/A4
<400> 24
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30
Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Met Ile Tyr Glu Val Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Thr
85 90 95
Asn Asn Phe Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 25
<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-C3/A6

<400> 25

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Thr Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser

85 90 95

Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 26

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-D1

<400> 26

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu
85 90 95

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

<210> 27

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-D9/D3

<400> 27

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

Glu Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn

20 25 30

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

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

Gly Ser Arg Ser Gly Thr Ser Val Thr Leu Gly Ile Thr Gly Leu Gln
65 70 75 80

Thr Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu

85 90 95

Ser Gly Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 28

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-E5

<400> 28

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ile Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Met Ile Tyr Asp Val Thr Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Gly Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser
85 90 95

Tyr Thr Trp Gly Val Arg Arg Arg Asp Arg Ala Asp Arg Pro
100 105 110

<210> 29
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU45-G7
<400> 29

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Ala Ala Pro Gly Arg
1 5 10 15
Thr Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Tyr Ser Asn Val Gly Ser Asn
20 25 30
Leu Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Val

35 40 45
Ile Tyr Glu Asp Asp Lys Arg Leu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Lys Gly His Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 30

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-B4

<400> 30

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30
Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45

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

<210> 31

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-H4

<400> 31

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

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

<210> 32
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-B6
<400> 32
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Arg Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30
Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Glu Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Met Ile Phe Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Asp Tyr
85 90 95
Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 33
<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-D6

<400> 33

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

1 5 10 15

Lys Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg

65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

85 90 95

Ser Ala Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Ala Leu

100 105 110

<210> 34

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-E7

<400> 34

Leu Pro Val Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys

1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Gly Ser Ile Ala Ser Asn

20 25 30

Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ala Pro Thr Thr Val

35 40 45

Ile Tyr Asp Asp Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65 70 75 80

Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser
85 90 95
Ser Asn Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 35
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU45-F5
<400> 35

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ile Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Thr
85 90 95
Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 36
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU45-H7/46-B5
<400> 36

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
85 90 95

Ser Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 37
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU46-G1
<400> 37
Leu Pro Val Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys
1 5 10 15
Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Ala Ser Asn
20 25 30
Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser Ser Pro Thr Thr Val

35 40 45
Ile Tyr Glu Asp Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly
65 70 75 80
Leu Arg Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asn Ser
85 90 95

Ser Lys Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 38

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-A2

<400> 38

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Leu Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Tyr Thr Ser Ser

85 90 95

Gly Thr Leu Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 39

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-A8

<400> 39

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Leu Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Tyr Thr Ser Ser

85 90 95

Gly Thr Leu Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 40

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-B2

<400> 40

Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser

85 90 95

Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 41

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-B6

<400> 41

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

1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Gly Tyr Tyr Ala

20 25 30

Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Val Val Met Tyr

35 40 45

Gly Asn Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asp Ser Arg Gly Arg Ser Gly Asp His

85 90 95

Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 42

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-C1

<400> 42

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

1 5 10 15

Arg Val Ser Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Arg Asn Asp Glu Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala His Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Gly Leu
85 90 95
Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 43
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU46-D7
<400> 43

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Val Thr Ile Ser Cys Ala Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ala Tyr
20 25 30
Asn Tyr Val Ala Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Ile Ile Ser Glu Val Phe Arg Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Thr Ala Phe Leu Thr Val Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Asp Asp Glu Ala Val Tyr Phe Cys Asn Ser Tyr Val Thr Gly
85 90 95
Asn Asn Trp Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 44
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU46-E3
<400> 44

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
85 90 95

Ser Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 45
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU46-E7
<400> 45
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Tyr Asp
20 25 30
Ala Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Val

35 40 45
Ile Ser Asn Asp Asn Arg Arg Pro Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Tyr Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Ser Gly Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 46

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-H8

<400> 46

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ser Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 47

<

211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-G9

<400> 47

Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

Lys Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Glu Leu

35 40 45

Ile Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Asn

85 90 95

Tyr Thr Trp Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

100 105 110

<210> 48

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-G8

<400> 48

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ser Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 49

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-B7

<400> 49

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

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Thr Ser Tyr Ser Ser Ser

85 90 95

Ser Thr Leu Val Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 50

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-D3

<400> 50

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

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Asn Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
85 90 95
Ser Thr Leu Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 51
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU33-A2
<400> 51
Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln Thr Leu
1 5 10 15
Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala

20 25 30
Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser
50 55 60
Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Thr Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95
Cys Ala Arg Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 52
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> YU33-B3/H3

<400> 52

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Phe Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Ser Ile Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly Ala

20 25 30
Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Asp Leu Tyr Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 53

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU33-B4/YU45-G2/A3

<400> 53

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 54
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU33-E6
<400> 54
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Lys Asp Leu Ser Gly Leu Pro Ile Ile Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 55
<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-C11/A10

<400> 55

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 56

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-D11/F11

<400> 56

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

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

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

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ile Ala Ala Ala Asp Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 57

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-E11/E12

<400> 57

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Leu Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Arg Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ile Thr His Asp Tyr Gly Asp Phe Ser Asp Ala Phe Asp Ile

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Ala Val Ser Ser

115 120

<210> 58

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-H11/D12

<400> 58

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Leu Tyr Ser Gly Ser Ser Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 59

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-A12/G10

<400> 59

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

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

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ile Thr His Asp Tyr Gly Asp Phe Ser Asp Ala Phe Asp Ile
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Ala Val Ser Ser
115 120

<210> 60
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU45-G1
<400> 60
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

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

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 61

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-C2/A7/B10

<400> 61

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Gln Asn Val Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 62

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-D2/H2/C7/F3/C9/E1/E9/C10/G3/H9/C5/A2/A5

<400> 62

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ile Met Gly Tyr Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Val Val Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 63
<211> 123
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU45-E3

<400> 63
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ile Met Gly Tyr Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Val Val Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 64

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-C8/E8

<400> 64

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 65

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-F8

<400> 65

Arg Ser Ala Ala Gly Gly Val Trp Gly Arg Arg Gly Pro Ala Trp Glu
1 5 10 15
Val Pro Glu Thr Leu Leu Cys Ser Leu Trp Ile Phe Leu Lys Ser Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

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

115 120

<210> 66
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU45-G8/H6
<400> 66
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Phe Ala Arg Gly Val Tyr Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 67
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU45-F9
<400> 67
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 68
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-H10

<400> 68

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Leu Tyr Ser Gly Ser Ser Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 69

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-A10

<400> 69

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

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

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

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

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

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

<210> 70
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU45-F2
<400> 70
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Leu Ser Gly Pro Asn Gly Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115
<210> 71
<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-H3

<400> 71

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

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

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

35 40 45

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

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

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

Ala Arg Met Val Asn Leu Tyr Tyr Gly Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 72

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-A1

<400> 72

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

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

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Leu Val Gly Ala Thr Ala Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 73

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-A8/C6

<400> 73

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Leu Ser Gly Pro Asn Gly Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 74

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-B5/A4

<400> 74

Ser Glu Gln Glu Asn Cys Glu Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala
1 5 10 15

Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
20 25 30

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
35 40 45

Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr
50 55 60

Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp
65 70 75 80

Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu
85 90 95

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Leu Ile Thr Gly Thr Thr
100 105 110

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

<210> 75

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-C3/A6

<400> 75

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

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

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Leu Ser Gly Pro Asn Gly Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 76
<211> 126
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU45-D1
<400> 76

Ala Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser
1 5 10 15
Gly Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser
20 25 30

Ser Asn Trp Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Glu Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Val Gln Asn Leu Gly Gly Gly Ser Tyr Tyr Val Gly Ala
100 105 110

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 77

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-D9/D3

<400> 77

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Leu His Phe Ser Gln Tyr Phe Ser Thr Ile Asp Ala Phe Asp

100 105 110

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Ile Ser Ser

115 120

<210> 78

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-E5

<400> 78

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ile Met Gly Tyr Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Val Val Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 79
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU45-G7
<400> 79
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Val Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 80

<211> 131

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-B4

<400> 80

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Leu Ala Gln Ser Tyr Ser Ser Ser Trp Tyr Glu Trp Glu Pro

100 105 110

Gly Arg Glu His Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr

115 120 125

Val Ser Ser

130

<210> 81

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-H4

<400> 81

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

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

<210> 82

<211> 118

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-B6

<400> 82

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Leu Ser Gly Pro Asn Gly Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 83
<211> 124
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU45-D6
<400> 83
Arg Ser Ala Ala Gly Gly Val Trp Gly Arg Arg Gly Pro Ala Trp Glu
1 5 10 15
Val Pro Glu Thr Leu Leu Cys Ser Leu Trp Ile Phe Leu Lys Ser Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

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

115 120
<210> 84
<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-E7

<400> 84

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Leu Tyr Ser Gly Tyr Pro Ser Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110

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

<210> 85

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-F5

<400> 85

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

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

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

35 40 45

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Gly Gly Lys Ser Tyr Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 86

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-H7/46-B5

<400> 86

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Leu His Ser Gly Arg Asn Trp Gly Asp Ala Phe Asp Ile Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 87

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-G1

<400> 87

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

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

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

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
50 55 60

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

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

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

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 88

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-A2

<400> 88

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Ser Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 89

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-A8

<400> 89

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Ser Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 90

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-B2

<400> 90

Gly Ala Ala Gly Gly Val Trp Gly Arg Arg Gly Pro Ala Trp Glu Val

1 5 10 15

Pro Glu Thr Leu Leu Cys Ser Leu Trp Ile Leu Pro Ser Asp Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ile Ala Ala Ala Gly Arg Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 91

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-B6

<400> 91

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Val Val Ala Ala Ala Arg Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val

100 105 110

Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 92

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-C1

<400> 92

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ala Asp Ser Ser Ala Gly Gly Gly Pro Tyr Tyr Tyr Gly Met

100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 93

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-D7

<400> 93

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Gly Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Phe Ala Arg Gly Val Tyr Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 94

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-E3

<400> 94

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ile Gly Gly Tyr Asp Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 95

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-E7

<400> 95

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 96

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-H8

<400> 96

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Gly Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 97

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

YU46-G9

<400> 97

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Leu Ser Gly Pro Asn Gly Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 98

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-G8

<400> 98

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

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

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

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Gly Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 99
<211> 115
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223>
YU46-B7
<400> 99

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Val Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115

<210> 100

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-D3

<400> 100

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 101

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU33-A2 LC-CDR 1

<400> 101

Gln Asp Val Gly Arg Tyr
1 5

<210> 102

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU33-A2 LC-CDR 2

<400> 102

Ala Ala Ser

1

<210> 103

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU33-A2 LC-CDR 3

<400> 103

Gln Gln Tyr Arg Ser Ala Pro Leu Ala

1 5

<210> 104

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU33-B3/H3 LC-CDR 1

<400> 104

Thr Gly Asn Ile Ala Ser Asn Arg

1 5

<210> 105

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU33-B3/H3 LC-CDR 2

<400> 105

Asp Asn His

1

<210> 106

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU33-B3/H3 LC-CDR 3

<400> 106

Gln Ser Tyr Asp Tyr Ser Ser Val Ile

1 5

<210> 107

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU33-B4/YU45-G2/A3 LC-CDR 1

<400> 107

Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr

1 5

<210> 108

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU33-B4/YU45-G2/A3 LC-CDR 2

<400> 108

Asp Val Ser

1

<210> 109

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU33-B4/YU45-G2/A3 LC-CDR 3

<400> 109

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Ser Trp Val

1 5 10

<210> 110

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU33-E6 LC-CDR 1

<400> 110

Ser Ser Asp Val Gly Ala Tyr Asn Tyr

1 5

<210> 111

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU33-E6 LC-CDR 2

<400> 111

Glu Val Ser

1

<210> 112

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU33-E6 LC-CDR 3

<400> 112

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Asn Thr Leu Val

1 5 10

<210> 113

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-C11/A10 LC-CDR 3

<400> 113

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Val Val

1 5 10

<210> 114

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-D11/F11 LC-CDR 1

<400> 114

Ser Ser Asp Ile Gly Ala Tyr Asn Tyr

1 5

<210> 115

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-D11/F11 LC-CDR 3

<400> 115

Ser Ser Tyr Thr Thr Ser Ser Thr Val Val

1 5 10

<210> 116

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-E11/E12 LC-CDR 1

<400> 116

Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr

1 5

<210> 117

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-E11/E12 LC-CDR 2

<400> 117

Arg Asn Asn

1

<210> 118

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-E11/E12 LC-CDR 3

<400> 118

Ala Ala Trp Asp Gly Ser Leu Ser Gly Trp Val

1 5 10

<210> 119

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-H11/D12 LC-CDR 3

<400> 119

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Trp Val

1 5 10

<210> 120

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-G1 LC-CDR 3

<400> 120

Cys Ser Tyr Ala Gly Ser Tyr Thr Phe Val

1 5 10

<210> 121

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-C2/A7/B10 LC-LCDR 3

<400> 121

Asn Ser Tyr Thr Ser Ser Thr Pro Tyr Val

1 5 10

<210> 122

<211

> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-D2/H2/C7/F3/C9/E1/E9/C10/G3/H9/C5/A2/A5 LC-CDR 1

<400> 122

Ile Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr

1 5

<210> 123

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-D2/H2/C7/F3/C9/E1/E9/C10/G3/H9/C5/A2/A5 LC-CDR 2

<400> 123

Asp Val Thr

1

<210> 124

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-D2/H2/C7/F3/C9/E1/E9/C10/G3/H9/C5/A2/A5 LC-CDR 3

<400> 124

Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Tyr Thr Trp Val

1 5 10

<210> 125

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-C8/E8 LC-CDR 3

<400> 125

Gly Ser Tyr Thr Ser Ser Asn Thr Gln Val

1 5 10

<210> 126

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-F8YU45-F8 LC-CDR 1

<400> 126

Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Leu

1 5

<210> 127

<211> 11

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-F8YU45-F8 LC-CDR 3

<400> 127

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Ala Gly Val

1 5 10

<210> 128

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-G8/H6 LC-CDR 1

<400> 128

Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asp Tyr

1 5

<210> 129

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-G8/H6 LC-CDR 2

<400> 129

Asp Val His

1

<210> 130

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-G8/H6 LC-CDR 3

<400> 130

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ile Thr Trp Val

1 5 10

<210> 131

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-F9 LC-CDR 3

<400> 131

Cys Ser Tyr Ala Gly Ser Tyr Thr Trp Val

1 5 10

<210> 132

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-A1 LC-CDR 3

<400> 132

Gly Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Trp Val

1 5 10

<210> 133

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-A8/C6 LC-CDR 2

<400> 133

Asp Val Gly

1

<210> 134

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-A8/C6 LC-CDR 3

<400> 134

Ser Ser Tyr Thr Ser Gly Ser Thr Trp Val

1 5 10

<210> 135

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-B5/A4 LC-CDR 2

<400> 135

Glu Val Asn

1

<210> 136

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-B5/A4 LC-CDR 3

<400> 136

Ser Ser Tyr Ala Gly Thr Asn Asn Phe Val Val

1 5 10

<210> 137

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-D1 LC-CDR 1

<400> 137

Gln Ser Val Ser Ser Asn

1 5

<210> 138

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-D1 LC-CDR 2

<400> 138

Gly Ala Ser

1

<210

> 139

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-D1 LC-CDR 3

<400> 139

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val

1 5 10 15

Glu Phe Lys

<210> 140

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-D9/D3 LC-CDR 1

<400> 140

Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Tyr

1 5

<210> 141

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-D9/D3 LC-CDR 2

<400> 141

Asp Asn Thr

1

<210> 142

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-D9/D3 LC-CDR 3

<400> 142

Gly Thr Trp Asp Ser Ser Leu Ser Gly Gly Val

1 5 10

<210> 143

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-E5 LC-CDR 3

<400> 143

Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Tyr Thr Trp Gly Val Arg Arg Arg Asp Arg

1 5 10 15

Ala Asp Arg Pro
20

<210> 144

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-G7 LC-CDR 1

<400> 144

Tyr Ser Asn Val Gly Ser Asn Leu
1 5

<210> 145

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-G7 LC-CDR 2

<400> 145

Glu Asp Asp
1

<210> 146

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-G7 LC-CDR 3

<400> 146

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Lys Gly His Val
1 5 10

<210> 147

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-B4 LC-CDR 1

<400> 147

Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr

1 5

<210> 148

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-B4 LC-CDR 2

<400> 148

Ile Asn Asn

1

<210> 149

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-B4 LC-CDR 3

<400> 149

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Trp Val

1 5 10

<210> 150

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-B6 LC-CDR 1

<400> 150

Ser Arg Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr

1 5

<210> 151

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-B6 LC-CDR 3

<400> 151

Cys Ser Tyr Ala Asp Tyr Tyr Thr Trp Val

1 5 10

<210> 152

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-E7 LC-CDR 1

<400> 152

Ser Gly Ser Ile Ala Ser Asn Tyr

1 5

<210> 153

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-E7 LC-CDR 2

<400> 153

Asp Asp Asn

1

<210> 154

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-E7 LC-CDR 3

<400> 154

Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Asn Leu Trp Val

1 5 10

<210> 155

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-F5 LC-CDR 1

<400> 155

Gln Ile Ile Ser Ser Tyr

1 5

<210> 156

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-F5 LC-CDR 3

<400> 156

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Thr Trp Thr

1 5 10

<210> 157

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-G1 LC-CDR 2

<400> 157

Glu Asp Asn

1

<210> 158

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-G1 LC-CDR 3

<400> 158

Gln Ser Tyr Asn Ser Ser Lys Val Val

1 5

<210> 159

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-A2 LC-CDR 1

<400> 159

Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Glu Tyr

1 5

<210> 160

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-A2 LC-CDR 3

<400> 160

Asn Ser Tyr Thr Ser Ser Gly Thr Leu Val Val

1 5 10

<210> 161

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-B6 LC-CDR 1

<400> 161

Ser Leu Arg Gly Tyr Tyr

1 5

<210> 162

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-B6 LC-CDR 2

<400> 162

Gly Asn Asn

1

<210> 163

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-B6 LC-CDR 3

<400> 163

Asp Ser Arg Gly Arg Ser Gly Asp His Trp Leu

1 5 10

<210> 164

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-C1 LC-CDR 1

<400> 164

Ser Ser Asn Ile Gly Ser Tyr Tyr

1 5

<210> 165

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-C1 LC-CDR 2

<400> 165

Arg Asn Asp

1

<210> 166

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-C1 LC-CDR 3

<400> 166

Ala Thr Trp Asp Asp Gly Leu Ser Gly Trp Val

1 5 10

<210> 167

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-D7 LC-CDR 1

<400> 167

Ser Ser Asp Val Gly Ala Tyr Asn Tyr

1 5

<210> 168

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-D7 LC-CDR 2

<400> 168

Glu Val Phe

1

<210> 169

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-D7 LC-CDR 3

<400> 169

Asn Ser Tyr Val Thr Gly Asn Asn Trp Ala

1 5 10

<210> 170

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-E7 LC-CDR 1

<400> 170

Ser Ser Asn Ile Gly Tyr Asp Ala

1 5

<210> 171

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-E7 LC-CDR 2

<400> 171

Asn Asp Asn

1

<210> 172

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-E7 LC-CDR 3

<400> 172

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Trp Val

1 5 10

<210> 173

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-H8 LC-CDR 1

<400> 173

Gln Gly Ser Ser Ser Tyr

1 5

<210> 174

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-H8 LC-CDR 3

<400> 174

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Leu Tyr Thr

1 5 10

<210> 175

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-G9 LC-CDR 1

<400> 175

Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Lys Tyr

1 5

<210> 176

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-G9 LC-CDR 3

<400>

176

Cys Ser Tyr Ala Gly Asn Tyr Thr Trp Leu

1 5 10

<210> 177

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-B7 LC-CDR 3

<400> 177

Thr Ser Tyr Ser Ser Ser Ser Thr Leu Val Ala

1 5 10

<210> 178

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-D3 LC-CDR 1

<400> 178

Ser Ser Asp Val Gly Asn Tyr Lys Tyr

1 5

<210> 179

<211> 11

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-D3 LC-CDR 3

<400> 179

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Leu Val Val

1 5 10

<210> 180

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU33-A2 LC-CDR 1

<400> 180

Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn

1 5

<210> 181

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU33-A2 LC-CDR 2

<400> 181

Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn

1 5

<210> 182

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU33-A2 LC-CDR 3

<400> 182

Ala Arg Gly Thr Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 183

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU33-B3/H3 LC-CDR 1

<400> 183

Gly Phe Thr Phe Ser Gly Ala Tyr

1 5

<210> 184

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU33-B3/H3 LC-CDR 2

<400> 184

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys

1 5

<210> 185

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU33-B3/H3 LC-CDR 3

<400> 185

Ala Arg Asp Leu Tyr Ala Phe Asp Ile

1 5

<210> 186

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU33-B4/YU45-G2/A3 LC-CDR 1

<400> 186

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly

1 5

<210> 187

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU33-B4/YU45-G2/A3 LC-CDR 3

<400> 187

Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 188

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU33-E6 LC-CDR 2

<400> 188

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asp Lys

1 5

<210> 189

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU33-E6 LC-CDR 3

<400> 189

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

1 5 10

<210> 190

<211

> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-C11/A10 LC-CDR 1

<400> 190

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 191

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-C11/A10 LC-CDR 2

<400> 191

Ala Arg Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr

1 5

<210> 192

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-C11/A10 LC-CDR 3

<400> 192

Ala Arg Ile Ala Ala Ala Asp Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 193

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-E11/E12 LC-CDR 1

<400> 193

Gly Phe Ser Phe Arg Ser Tyr Gly

1 5

<210> 194

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-E11/E12 LC-CDR 3

<400> 194

Ala Arg Ile Thr His Asp Tyr Gly Asp Phe Ser Asp Ala Phe Asp Ile

1 5 10 15

<210> 195

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-H11/D12 LC-CDR 3

<400> 195

Ala Lys Leu Tyr Ser Gly Ser Ser Asn Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 196

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-A12/G10 LC-CDR 1

<400> 196

Gly Phe Thr Phe Arg Ser Tyr Gly

1 5

<210> 197

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-G1 LC-CDR 3

<400> 197

Ala Lys Leu Ser Gly Pro Asn Gly Val Asp Tyr

1 5 10

<210> 198

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-C2/A7/B10 LC-CDR 3

<400> 198

Ala Arg Gly Gln Asn Val Asp Leu

1 5

<210> 199

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-D2/H2/C7/F3/C9/E1/E9/C10/G3/H9/C5/A2/A5 LC-CDR 3

<400> 199

Ala Arg Ile Met Gly Tyr Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Val Val Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 200

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-G7 LC-CDR 3

<400> 200

Ala Arg Asp Val Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 201

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-B4 LC-CDR 1

<400> 201

Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Gly

1 5

<210> 202

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-B4 LC-CDR 3

<400> 202

Ala Arg Leu Ala Gln Ser Tyr Ser Ser Ser Trp Tyr Glu Trp Glu Pro
1 5 10 15

Gly Arg Glu His Ala Phe Asp Ile
20

<210> 203

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-H4 HC-CDR3 Family Consensus

<400> 203

Ala Arg Pro Asp Asp Asp Tyr
1 5

<210> 204

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-F8 HC-CDR 1

<400> 204

Trp Ile Phe Leu Lys Ser Tyr Ala

1 5

<210> 205

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-F8 HC-CDR 3

<400> 205

Ala Arg Val Gly Phe Ser Ser Trp Tyr Pro Asp Leu Tyr Tyr Phe Asp
1 5 10 15

Tyr

<210> 206

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-E7 HC-CDR 3

<400> 206

Ala Arg Leu Tyr Ser Gly Tyr Pro Ser Arg Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp

1 5 10 15

Val

<210> 207

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-F5 HC-CDR 3

<400> 207

Ala Lys Gly Gly Lys Ser Tyr Tyr Gly Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 208

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-H7/B5 HC-CDR 3

<400> 208

Ala Arg Leu His Ser Gly Arg Asn Trp Gly Asp Ala Phe Asp Ile

1 5 10 15

<210> 209

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-B5/A4 HC-CDR 1

<400> 209

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 210

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-B5/A4 HC-CDR 2

<400> 210

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala

1 5

<210> 211

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-B5/A4 HC-CDR 3

<400> 211

Ala Arg Gly Leu Ile Thr Gly Thr Thr Pro

1 5 10

<210> 212

<211

> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-E3 HC-CDR 1

<400> 212

Gly Phe Ser Phe Ser Ser Tyr Ala

1 5

<210> 213

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-C8/E8 HC-CDR 3

<400> 213

Ala Arg Arg Gly Tyr Gly Asp Tyr

1 5

<210> 214

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-H06

<400> 214

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Thr Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser

85 90 95

Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 215

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-G8/H6 HC-CDR3

<400> 215

Ala Lys Phe Ala Arg Gly Val Tyr Leu Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 216

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-F9 HC-CDR 3

<400> 216

Ala Arg Val Gln Ser Gly Glu Pro Glu Ser Asp Tyr

1 5 10

<210> 217

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-H10 HC-CDR 1

<400> 217

Gly Phe Ser Leu Asn Ser Tyr Gly

1 5

<210> 218

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-H3 HC-CDR 3

<400> 218

Ala Arg Met Val Asn Leu Tyr Tyr Gly Asp Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 219

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-A1 HC-CDR 3

<400> 219

Ala Arg Leu Val Gly Ala Thr Ala Asp Asp Tyr

1 5 10

<210> 220

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-D1 HC-CDR 1

<400> 220

Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser Asn Trp

1 5

<210> 221

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-D1 HC-CDR 2

<400> 221

Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr

1 5

<210> 222

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-D1 HC-CDR 3

<400> 222

Ala Arg Val Gln Asn Leu Gly Gly Gly Ser Tyr Tyr Val Gly Ala Phe

1 5 10 15

Asp Tyr

<210> 223

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU45-D9/D3 HC-CDR 3

<400> 223

Ala Arg Leu His Phe Ser Gln Tyr Phe Ser Thr Ile Asp Ala Phe Asp

1 5 10 15

Ile

<210> 224

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-G1 HC-CDR 3

<400> 224

Ala Arg Gly Gly Gly Pro Tyr Tyr Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Tyr Thr

1 5 10 15

Glu Phe Asp Tyr

20

<210> 225

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-A2 HC-CDR 3

<400> 225

Ala Arg Asp Ser Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 226

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-B2 HC-CDR 1

<400> 226

Ile Leu Pro Ser Asp Ser Tyr Ala

1 5

<210> 227

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-B2 HC-CDR 3

<400> 227

Ala Arg Ile Ala Ala Ala Gly Arg Asp Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 228

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-B6 HC-CDR 1

<400> 228

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Gly

1 5

<210> 229

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-B6 HC-CDR 2

<400> 229

Ile Ser Ala Tyr Asn Gly Asn Thr

1 5

<210> 230

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-B6 HC-CDR 3

<400> 230

Ala Arg Val Val Ala Ala Ala Arg Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 231

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-C1 HC-CDR 3

<400> 231

Ala Arg Ala Asp Ser Ser Ala Gly Gly Gly Pro Tyr Tyr Tyr Gly Met

1 5 10 15

Asp Val

<210> 232

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-E3 HC-CDR 3

<400> 232

Ala Arg Ile Gly Gly Tyr Asp Asp Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 233

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-E7 HC-CDR 3

<400> 233

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

1 5 10 15

Tyr

<210> 234

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-H8 HC-CDR 1

<400> 234

Gly Phe Thr Phe Gly Ser Tyr Gly

1 5

<210> 235

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-H8 HC-CDR 3

<400> 235

Ala Lys Gly Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr

1 5

<210> 236

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-B7 HC-CDR 3

<400> 236

Ala Arg Gly Val Leu Phe Asp Tyr

1 5

<210> 237

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-D3 HC-CDR 3

<400> 237

Ala Arg Ser Gly Val Leu Asp Tyr

1 5

<210> 238

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU46-G8 HC-CDR 1

<400> 238

Gly Phe Ser Leu Gly Ser Tyr Gly

1 5

<210> 239

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LC-CDR1-1 Family consensus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> X = S or I

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X = S or R

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> X = V or I

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> X = G, A or N

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> X = N, E, K or D

<400> 239

Xaa Xaa Asp Xaa Gly Xaa Tyr Xaa Tyr

1 5

<210> 240

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LC-CDR1-2 Family consensus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> X = S or Y

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> X = I or V

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> X = S, N or Y

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> X = N, Y or D

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> X = L, Y, T or A

<400> 240

Xaa Ser Asn Xaa Gly Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 241

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LC-CDR1-3 Family Consensus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X= G, S or I

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> X= S, I or V

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> X= Y or N

<400> 241

Gln Xaa Xaa Ser Ser Xaa

1 5

<210> 242

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LC-CDR1-4 Family consensus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> X= S or T

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> X = S or N

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> X = Y or R

<400> 242

Xaa Gly Xaa Ile Ala Ser Asn Xaa

1 5

<210> 243

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LC-CDR2-1 Family consensus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> X = S, T or G

<400> 243

Asp Val Xaa

1

<210> 244

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LC-CDR2-2 Family consensus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> X = R, I or G

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> X = N or D

<400> 244

Xaa Asn Xaa

1

<210> 245

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LC-CDR2-3 Family consensus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> X = A or G

<400> 245

Xaa Ala Ser

1

<210> 246

<211> 3

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> LC-CDR2-4 Family consensus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> X = E, D or N

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> X = N or D

<400> 246

Xaa Asp Xaa

1

<210> 247

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LC-CDR2-5 Family consensus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> X = S, F or N

<400> 247

Glu Val Xaa

1

<210> 248

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LC-CDR2-6 Family consensus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X = N or V

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> X = H or T

<400> 248

Asp Xaa Xaa

1

<210> 249

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LC-CDR3-1 Family consensus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> X = S, N or G

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> X = S or T

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> X = S or G

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> X = S, N, G or I

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> X = T or S

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> X = W, L, V or Q

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X = absent or V

<400> 249

Xaa Ser Tyr Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val Xaa

1 5 10

<210> 250

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LC-CDR3-2 Family consensus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> X = C or S

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> X = G or D

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> X = S, Y, N or T

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> X = Y or N

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> X = T or N

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> X = W or F

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X = V, G or L

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X = absent or V

<220

><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> X = absent or R

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> X = absent or R

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(14)

<223> X = absent or R

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> X = absent or D

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> X = absent or R

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(17)

<223> X = absent or A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (18)..(18)

<223> X = absent or D

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> X = absent or R

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> X = absent or P

<400> 250

Xaa Ser Tyr Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa

20

<210> 251

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LC-CDR3-3 Family consensus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> X = A or G

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X = A or T

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> X = D, G or S

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> X = S or G

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> X = S, K or N

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> X = G or A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X = W, G or H

<400> 251

Xaa Xaa Trp Asp Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Xaa Val

1 5 10

<210> 252

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LC-CDR3-4 Family consensus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> X = S or Y

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> X = Y, R or N

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> X = S or N

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> X = T, A or W

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> X = L or T

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> X = Y, A, W or T

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X = T, absent or F

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X = absent or G

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> X = absent or G

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> X = absent or G

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(14)

<223> X = absent or T

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> X = absent or K

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> X = absent or V

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(17)

<223> X = absent or E

<220><221

> MISC_FEATURE

<222> (18)..(18)

<223> X = absent or F

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> X = absent or K

<400> 252

Gln Gln Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa

<210> 253

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LC-CDR3-5 Family consensus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> X = D or N

<220><221> MISC_FEATURE

<222

> (5)..(5)

<223> X = S or Y

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> X = K, S or N

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> X = V or L

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> X = I, V or W

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X = absent or V

<400> 253

Gln Ser Tyr Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 254

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> LC-CDR3-6 Family consensus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> X = T or N

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> X = T or S

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> X = T or S

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> X = P or T

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> X = Y or L

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X = absent or A

<400> 254

Xaa Ser Tyr Xaa Ser Ser Xaa Xaa Xaa Val Xaa

1 5 10

<210> 255

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HC-CDR1-1 Familyl consensus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> X = A or G

<400> 255

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Xaa

1 5

<210> 256

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HC-CDR1-2 Family consensus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X = F or Y

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> X = S or T

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> X = L or F

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> X = G, R, T, S or N

<400> 256

Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Tyr Gly

1 5

<210> 257

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HC-CDR1-3 Family consensus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> X = G or I

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X = G, F or L

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> X = T, S or P

<220><221> MISC_FEATURE

<222

> (4)..(4)

<223> X = F or S

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> X = S or D

<400> 257

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Tyr Ala

1 5

<210> 258

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HC-CDR2-1 Family consensus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> X = N or D

<400> 258

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Xaa Lys

1 5

<210> 259

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HC-CDR3-2 Family consensus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> X = L, F or D

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> X =Y, A or L

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> X = S or R

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> X = S, V or L

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> X = S, Y or P

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> X = N, L or I

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X = F or I

<400> 259

Ala Lys Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Tyr

1 5 10

<210> 260

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HC-CDR3-3 Family consensus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> X = S or V

<400> 260

Ala Arg Asp Xaa Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 261

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HC-CDR3-4 Family consensus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> X = H or A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> X = S, Q or F

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> X = S or G

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> X = absent or Y

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> X = absent or S

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> X = absent, R or S

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X = Q, N or S

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X = W or Y

<220><221> MISC_FEATURE

<222

> (12)..(12)

<223> X = absent, Y or F

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> X = absent or E

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(14)

<223> X = absent or W

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> X = absent or E

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> X = absent or P

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (17)..(17)

<223> X = absent, G or S

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (18)..(18)

<223> X = absent, R or T

<220><221> MISC_FEATURE

<222

> (19)..(19)

<223> X = G, E or I

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> X = D or H

<400> 261

Ala Arg Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Ala Phe Asp Ile
20

<210> 262

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HC-CDR3-6 Family consensus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> X = A or G

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> X = A or G

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> X = A or Y

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> X = D or absent

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> X = G or D

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> X = F, M or R

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> X = V, Y or A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> X = absent or F

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> X = absent or D

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(14)

<223> X = absent or I

<400> 262

Ala Arg Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10

<210> 263

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HC-CDR3-8 Family consensus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> X = absent or A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X = absent or R

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> X = A or G

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> X = R or T

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> X = F or G

<400> 263

Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Gly Tyr Xaa Asp Tyr

1 5 10

<210> 264

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> HC-CDR3-10 Family consensus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> X = absent or S

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> X = absent or F

<400> 264

Ala Arg Xaa Gly Val Leu Xaa Asp Tyr

1 5

<210> 265

<211> 1575

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> DNA encoding IL-11:IL-11Ralpha fusion protein

<400> 265

gaattcccgc cgccaccatg ggctggtcct gcatcatcct gtttctggtg gccacagcca 60

ccggcgtgca ctctccacag gcttggggac ctccaggcgt gcagtatggc cagcctggca 120

gatccgtgaa gctgtgctgt cctggcgtga cagctggcga ccctgtgtcc tggttcagag 180

atggcgagcc caagctgctg cagggcccag attctggact gggccacgaa ctggtgctgg 240

cccaggccga ttctaccgac gagggcacct acatctgcca gaccctggat ggcgccctgg 300

gcggaacagt gacactgcag ctgggctacc ctcccgccag acctgtggtg tcttgtcagg 360

ccgccgacta cgagaacttc agctgcacat ggtcccccag ccagatcagc ggcctgccca 420

ccagatacct gaccagctac cggaagaaaa ccgtgctggg cgccgacagc cagagaagaa 480

gcccttctac aggcccctgg ccctgccctc aggatcctct gggagctgcc agatgtgtgg 540

tgcacggcgc cgagttctgg tcccagtacc ggatcaacgt gaccgaagtg aacccctgg 600

gcgcctccac aagactgctg gatgtgtccc tgcagagcat cctgcggccc gatcctccac 660

agggcctgag agtggaaagc gtgcccggct accccagaag gctgagagcc agctggacat 720

accccgcctc ttggccttgc cagccccact tcctgctgaa gtttcggctg cagtaccggc 780

cagcccagca ccctgcttgg agcacagtgg aacctgccgg cctggaagaa gtgatcacag 840

acgccgtggc cggactgcct catgctgtgc gggtgtccgc cagagacttt ctggatgccg 900

gcacctggtc tacctggtcc ccagaagcct ggggcacacc ttctactggc ggacctgctg 960

gacagtctgg cggaggcgga ggaagtggcg gaggatcagg gggaggatct gtgcctggac 1020

ctcctccagg acccccctaga gtgtccccag atcctagggc cgagctggac tctaccgtgc 1080

tgctgaccag atccctgctg gccgacacaa ggcagctggc tgcccagctg agagacaagt 1140

tccccgccga cggcgaccac aacctggata gcctgcctac cctggccatg tctgctggcg 1200

cactgggggc tctgcagctg cctggggtgc tgactagact gagagccgac ctgctgagct 1260

acctgcggca tgtgcagtgg ctgagaaggg ctggcggcag cagcctgaaa accctggaac 1320

ctgagctggg cacactgcag gccagactgg acagactgct gcgcagactg cagctgctga 1380

tgagcagact ggctctgccc cagcctcctc ctgaccctcc tgctcctcca ctggctcctc 1440

caagctctgc ttggggcgga attagagccg cccacgccat tctgggaggc ctgcacctga 1500

cactggattg ggcagtgcgg ggcctgctgc tgctgaaaac cagactgcac caccaccatc 1560

accactgata agctt 1575

<210> 266

<211> 516

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Amino acid sequence of IL-11:IL-11Ralpha fusion protein

<400> 266

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly

1 5 10 15

Val His Ser Pro Gln Ala Trp Gly Pro Pro Gly Val Gln Tyr Gly Gln

20 25 30

Pro Gly Arg Ser Val Lys Leu Cys Cys Pro Gly Val Thr Ala Gly Asp

35 40 45

Pro Val Ser Trp Phe Arg Asp Gly Glu Pro Lys Leu Leu Gln Gly Pro

50 55 60

Asp Ser Gly Leu Gly His Glu Leu Val Leu Ala Gln Ala Asp Ser Thr

65 70 75 80

Asp Glu Gly Thr Tyr Ile Cys Gln Thr Leu Asp Gly Ala Leu Gly Gly

85 90 95

Thr Val Thr Leu Gln Leu Gly Tyr Pro Pro Ala Arg Pro Val Val Ser

100 105 110

Cys Gln Ala Ala Asp Tyr Glu Asn Phe Ser Cys Thr Trp Ser Pro Ser

115 120 125

Gln Ile Ser Gly Leu Pro Thr Arg Tyr Leu Thr Ser Tyr Arg Lys Lys

130 135 140

Thr Val Leu Gly Ala Asp Ser Gln Arg Arg Ser Pro Ser Thr Gly Pro

145 150 155 160

Trp Pro Cys Pro Gln Asp Pro Leu Gly Ala Ala Arg Cys Val Val His

165 170 175

Gly Ala Glu Phe Trp Ser Gln Tyr Arg Ile Asn Val Thr Glu Val Asn

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Tyr Pro Arg Arg Leu Arg Ala Ser Trp Thr Tyr Pro Ala Ser Trp Pro

225 230 235 240

Cys Gln Pro His Phe Leu Leu Lys Phe Arg Leu Gln Tyr Arg Pro Ala

245 250 255

Gln His Pro Ala Trp Ser Thr Val Glu Pro Ala Gly Leu Glu Glu Val

260 265 270

Ile Thr Asp Ala Val Ala Gly Leu Pro His Ala Val Arg Val Ser Ala

275 280 285

Arg Asp Phe Leu Asp Ala Gly Thr Trp Ser Thr Trp Ser Pro Glu Ala

290 295 300

Trp Gly Thr Pro Ser Thr Gly Gly Pro Ala Gly Gln Ser Gly Gly Gly

305 310 315 320

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Val Pro Gly Pro Pro

325 330 335

Pro Gly Pro Pro Arg Val Ser Pro Asp Pro Arg Ala Glu Leu Asp Ser
340 345 350
Thr Val Leu Leu Thr Arg Ser Leu Leu Ala Asp Thr Arg Gln Leu Ala

355 360 365
Ala Gln Leu Arg Asp Lys Phe Pro Ala Asp Gly Asp His Asn Leu Asp
370 375 380
Ser Leu Pro Thr Leu Ala Met Ser Ala Gly Ala Leu Gly Ala Leu Gln
385 390 395 400
Leu Pro Gly Val Leu Thr Arg Leu Arg Ala Asp Leu Leu Ser Tyr Leu
405 410 415
Arg His Val Gln Trp Leu Arg Arg Ala Gly Gly Ser Ser Leu Lys Thr

420 425 430
Leu Glu Pro Glu Leu Gly Thr Leu Gln Ala Arg Leu Asp Arg Leu Leu
435 440 445
Arg Arg Leu Gln Leu Leu Met Ser Arg Leu Ala Leu Pro Gln Pro Pro
450 455 460
Pro Asp Pro Pro Ala Pro Pro Leu Ala Pro Pro Ser Ser Ala Trp Gly
465 470 475 480
Gly Ile Arg Ala Ala His Ala Ile Leu Gly Gly Leu His Leu Thr Leu

485 490 495
Asp Trp Ala Val Arg Gly Leu Leu Leu Leu Lys Thr Arg Leu His His
500 505 510
His His His His
515

<210> 267
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU100-A10
<400> 267
Leu Pro Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Glu Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Ile Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 268

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-A10 LC-CDR3

<400> 268

Ser Ser Phe Thr Thr Ser Ile Ala Trp Val

1 5 10

<210> 269

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-A11

<400> 269

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser
85 90 95
Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 270
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU100-A12
<400> 270

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

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30
Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser
85 90 95
Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 271
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-B01

<400> 271

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

Ile Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser
85 90 95

Tyr Ser Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 272

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-B01 LC-CDR1

<400> 272

Asn Thr Asp Val Gly Ala Tyr Asn Tyr
1 5

<210> 273

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-B01 LC-CDR3

<400> 273

Cys Ser Tyr Ala Gly Ser Tyr Ser Trp Val
1 5 10

<210> 274

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-B03

<400> 274

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

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

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

Thr Leu Tyr Asp Val Val Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Tyr
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Gly
85 90 95

Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Val Cys Ser
100 105 110

Tyr Ala Gly Ser Tyr Ser Trp Val
115 120

<210> 275

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-B03 LC-CDR2

<400> 275

Asp Val Val
1

<210> 276

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-B03 LC-CDR3

<400> 276

Cys Ser Tyr Ala Gly Gly Tyr Thr Trp Val

1 5 10

<210> 277

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-B06

<400> 277

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

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Tyr Ala Gly Ser

85 90 95

Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 278

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-B06 LC-CDR3

<400> 278

Asn Ser Tyr Ala Gly Ser Tyr Thr Trp Val

1 5 10

<210> 279

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-B07

<400> 279

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Val Thr Met Ser Cys Thr Gly Thr Ser Arg Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln His His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Glu Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser

85 90 95

Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 280

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-B08

<400> 280

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

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Val Pro Arg Leu

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Gly Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ser Ser Phe Thr Ser Ser

85 90 95

Thr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 281

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-B08 LC-CDR3

<400> 281

Ser Ser Phe Thr Ser Ser Thr Thr Trp Val

1 5 10

<210> 282

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-B09 LC-CDR3

<400> 282

Ser Ser Tyr Arg Ser Gly Ser Thr Leu Gly Val Arg Arg Arg Asp Gln

1 5 10 15

Ala Asp Arg Pro Arg

20

<210> 283

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-C02

<400> 283

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asn Val Gly Gly Tyr
20 25 30
Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser
85 90 95
Tyr Val Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 284
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU100-C02 LC-CDR1
<400> 284
Ser Ser Asn Val Gly Gly Tyr Asn Tyr
1 5
<210> 285
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223
> YU100-C02 LC-CDR3
<400> 285
Cys Ser Tyr Ala Gly Ser Tyr Val Trp Val
1 5 10
<210> 286
<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-C04

<400> 286

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Glu Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Gly
85 90 95

Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 287

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-C05

<400> 287

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

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

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

Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Ile Ser Asn Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
85 90 95
Ile Ser Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 288
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU100-C05 LC-CDR3
<400> 288
Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ile Ser Trp Val
1 5 10
<210> 289
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU100-C10
<400> 289
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Arg Ser Asp Ile Gly Gly Tyr
20 25 30

Asp Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Met Ile Tyr Asp Val Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
85 90 95

Ile Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

100 105 110

<210> 290

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-C10 LC-CDR1

<400> 290

Arg Ser Asp Ile Gly Gly Tyr Asp Tyr

1 5

<210> 291

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-C10 LC-CDR3

<400> 291

Asp Val Asn

1

<210> 292

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> YU100-C11 LC-CDR3

<400> 292

Ser Ser Tyr Thr Asn Ser Arg Thr Trp Val

1 5 10

<210> 293

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-D01

<400> 293

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

Asn Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Leu Ile Tyr Asp Val Asp Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Arg Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Thr Glu Asp Glu Ala Lys Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Arg

85 90 95

Tyr Thr Trp Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 294

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-D01 LC-CDR1

<400> 294

Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Phe

1 5

<210> 295

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-D01 LC-CDR2

<400> 295

Asp Val Asp

1

<210> 296

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-D01 LC-CDR3

<400> 296

Cys Ser Tyr Ala Gly Arg Tyr Thr Trp Ile

1 5 10

<210> 297

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-D02

<400> 297

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

Met Ile Phe Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Tyr Ala Gly Ser
85 90 95

Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 298

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-D02 LC-CDR1

<400> 298

Ser Gly Asp Val Gly Thr Tyr Asn Tyr
1 5

<210> 299

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-D05

<400> 299

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

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

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

Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser
85 90 95

Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 300

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-D05 LC-CDR1

<400> 300

Asn Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr
1 5

<210> 301

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-D07

<400> 301

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Gly Asp Val Gly Thr Tyr
20 25 30
Asp Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Tyr Ala Gly Ser
85 90 95
Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 302
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU100-D07 LC-CDR1
<400> 302
Ser Gly Asp Val Gly Thr Tyr Asp Tyr
1 5

<210> 303
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223
> YU100-D11
<400> 303
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asn Val Gly Gly Tyr
20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asn Tyr Tyr Cys Ala Ser Tyr Ala Gly Asn
85 90 95
Tyr Asn Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 304
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU100-D11 LC-CDR3
<400> 304
Ala Ser Tyr Ala Gly Asn Tyr Asn Trp Val

1 5 10

<210> 305
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU100-E01
<400> 305
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Asn Asp Ile Gly Ala Tyr
20 25 30
Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Asp Val Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser
85 90 95
Tyr Ser Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 306
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU100-E01 LC-CDR1
<400> 306
Ser Asn Asp Ile Gly Ala Tyr Asn Tyr
1 5
<210> 307
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU100-E04
<400> 307
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Thr Pro Lys Leu
35 40 45
Met Ile Tyr Asp Val Thr Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp His Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser
85 90 95

His Ile Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 308

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-E04 LC-CDR3

<400> 308

Cys Ser Tyr Ala Gly Ser His Ile Trp Val
1 5 10

<210> 309

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-E05

<400> 309

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser
85 90 95

Tyr Ser Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 310

<211> 126

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-E06

<400> 310

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

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

Met Ile Tyr Asp Val Thr Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Asn

85 90 95

Thr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Arg Gln
100 105 110

Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
115 120 125

<210> 311

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-E06 LC-CDR3

<400> 311

Ser Ser Tyr Thr Ser Asn Thr Thr Trp Val
1 5 10

<210> 312

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-E07

<400> 312

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30
Asp Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Glu Leu
35 40 45
Met Ile Tyr Asp Val Thr Lys Arg Pro Ser Gly Val Ala Asp Arg Phe

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

<210> 313

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-E07 LC-CDR3

<400> 313

Cys Ser Tyr Ala Gly Arg Tyr Thr Trp Val
1 5 10

<210> 314

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-E08

<400> 314

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Arg Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Asn

85 90 95

Tyr Thr Trp Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 315

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-E08 LC-CDR3

<400> 315

Cys Ser Tyr Ala Gly Asn Tyr Thr Trp Met

1 5 10

<210> 316

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-E09

<400> 316

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Asp Tyr

20 25 30

Asp Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Ile Ile Tyr Asp Val Thr Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser

85 90 95

Tyr Thr Trp Val Phe Gly Arg Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 317

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-E09 LC-CDR1

<400> 317

Ser Ser Asp Val Gly Asp Tyr Asp Tyr

1 5

<210> 318

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-E10

<400> 318

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Phe Asp Val Ser Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Ala Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser

85 90 95

Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 319

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-E12

<400> 319

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

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

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

Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
85 90 95

Thr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 320

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-E12 LC-CDR3

<400> 320

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Thr Thr Trp Val
1 5 10

<210> 321

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-F01

<400> 321

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Gly Ser Asp Val Gly Ala Tyr
20 25 30
Asp Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Met Ile Tyr Asp Val Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

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

<210> 322

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-F01 LC-CDR1

<400> 322

Gly Ser Asp Val Gly Ala Tyr Asp Tyr

1 5

<210> 323

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-F02

<400> 323

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Thr Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Asp Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser

85 90 95

Tyr Thr Trp Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 324

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-F02 LC-CDR3

<400> 324

Cys Ser Tyr Ala Gly Ser Tyr Thr Trp Ile

1 5 10

<210> 325

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-F05

<400> 325

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

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Gly Tyr

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Ser Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser

85 90 95

Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Met Thr Val Leu

100 105 110

<210> 326

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-F05 LC-CDR1

<400> 326

Ser Ser Asp Ile Gly Gly Tyr Asn Tyr

1 5

<210> 327

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-F06

<400> 327

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

Asn Phe Val Ser Trp Tyr Arg Gln His Pro Gly Glu Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Val Ile Phe Asp Val Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

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

Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Val
100 105 110

<210> 328

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-F07

<400> 328

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

Met Ile Tyr Asp Val Thr Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Gly Glu Asp Ala Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser
85 90 95

Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Thr Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 329

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-F11

<400> 329

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Thr Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser

85 90 95

Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 330

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-F11 LC-CDR1

<400> 330

Ser Ser Asp Val Ala Gly Tyr Asn Tyr

1 5

<210> 331

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-G01

<400> 331

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Ala Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Leu Tyr Asp Val Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Arg Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser

85 90 95

Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 332

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-G07

<400> 332

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Thr Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Val Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 333

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-G07 LC-CDR1

<400> 333

Ser Ser Asp Val Gly Ala Tyr Asp Tyr

1 5

<210> 334

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-G07 LC-CDR3

<400> 334

Ala Ser Tyr Thr Arg Ser Ser Val Trp Val

1 5 10

<210> 335

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-G08

<400> 335

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Val Thr Leu Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln His Tyr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Phe Asp Val Asn Glu Arg Ser Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Arg

85 90 95

Tyr Thr Trp Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

100 105 110

<210> 336

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-G08 LC-CDR3

<400> 336

Cys Ser Tyr Ala Gly Arg Tyr Thr Trp Met

1 5 10

<210> 337

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-G09

<400> 337

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ile Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Thr Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Gly Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser

85 90 95

Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 338

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-G10

<400> 338

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

Ser Ile Thr Met Ser Cys Thr Gly Thr Arg Arg Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30

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

Ile Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

Thr Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Thr
85 90 95

Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 339

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-G10 LC-CDR1

<400> 339

Arg Arg Asp Val Gly Gly Tyr Asp Phe
1 5

<210> 340

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-G10 LC-CDR3

<400> 340

Cys Ser Tyr Ala Gly Thr Tyr Thr Trp Val
1 5 10

<210> 341

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> YU100-G11

<400> 341

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Thr Leu Tyr Asp Val Gly Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Gly

85 90 95

Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Val

100 105 110

<210> 342

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-H01

<400> 342

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Glu Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser
85 90 95
Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 343
<211> 110
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU100-H02
<400> 343
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Arg Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Thr Tyr
20 25 30
Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Phe
85 90 95
Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 344
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-H02 LC-CDR1

<400> 344

Ser Ser Asp Val Gly Thr Tyr Asn Tyr

1 5

<210> 345

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> YU100-H02 LC-CDR3

<400> 345

Cys Ser Tyr Ala Gly Phe Tyr Thr Trp Val

1 5 10

<210> 346

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-H04

<400> 346

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

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Val Tyr

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser

85 90 95

Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 347

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-H04 LC-CDR1

<400> 347

Ser Ser Asp Ile Gly Val Tyr Asn Tyr

1 5

<210> 348

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-H05

<400> 348

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Gly Ser Asn Val Gly Gly Tyr

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Gln Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Thr

85 90 95

Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 349

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-H05 LC-CDR1

<400> 349

Gly Ser Asn Val Gly Gly Tyr Asn Tyr

1 5

<210> 350

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-H09

<400> 350

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

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser

85 90 95

Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 351

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU112-C03

<400> 351

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105

<210> 352

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU112-C03 LC-CDR1

<400> 352

Gln Ala Ile Asn Ser Tyr

1 5

<210> 353

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-C11

<400> 353

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

1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Pro Asp Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Asn Ser

85 90 95

Arg Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 354

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU112-C03 LC-CDR3

<400> 354

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ser Trp Thr

1 5 10

<210> 355

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU112-C09

<400> 355

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Phe Ser Ser Ser

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Arg Arg Ala Pro Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Thr Trp Ala Phe Gly Arg Gly Thr Lys Val Glu Val Lys

100 105

<210> 356

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> YU112-C09 LC-CDR1

<400> 356

Gln Ser Phe Ser Ser Ser Tyr

1 5

<210> 357

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU112-C09 LC-CDR2

<400> 357

Gln Gln Ser Ser Thr Ser Pro Thr Trp Ala

1 5 10

<210> 358

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU112-E07

<400> 358

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Asn Ser Ala

20 25 30

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

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Arg Arg Val Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

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

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

<210> 359

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU112-E07 LC-CDR1

<400> 359

Gln Ser Val Asn Ser Ala Tyr
1 5

<210> 360

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU112-E07 LC-CDR3

<400> 360

Gln Gln Ser Tyr Ser Asp Pro Arg Trp Thr
1 5 10

<210> 361

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU112-F05

<400> 361

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Ile Ile Tyr Asp Val Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

50 55 60

Ser Ala Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Tyr Thr Ser Gly

85 90 95

Ser Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 362

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU112-F05 LC-CDR3

<400> 362

Asn Ser Tyr Thr Ser Gly Ser Thr Trp Val

1 5 10

<210> 363

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU112-G06

<400> 363

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ile Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Thr Lys Arg Arg Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe

50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Gly Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Gly

85 90 95

Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Leu Thr Val Leu

100 105 110

<210> 364

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU112-G06 LC-CDR3

<400> 364

Ser Ser Tyr Ala Gly Gly Tyr Thr Trp Val

1 5 10

<210> 365

<211> 97

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU112-G09

<400> 365

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Gly Arg Phe Cys Asn Leu Leu Leu Ser Thr Glu Leu Gln Tyr Pro His

85 90 95

Val

<210> 366

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU112-H01

<400> 366

Glu Thr Thr Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

20 25 30

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

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

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

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

85 90 95

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

<210> 367

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU112-H01 LC-CDR1

<400> 367

Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr
1 5

<210> 368

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-A11

<400> 368

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 369

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-A12

<400> 369

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 370

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-B01

<400> 370

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 371

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-B06

<400> 371

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 372

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-B08

<400> 372

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 373

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-B12

<400> 373

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ile Met Gly Tyr Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Val Val Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 374

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-C10

<400> 374

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Ile Thr Val Ser Ser
115

<210> 375

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-C12

<400> 375

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ile Met Gly Tyr Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Val Val Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 376
<211> 123

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU100-D01
<400> 376

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

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

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

<210> 377
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU100-D02
<400> 377
Gln Val Arg Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 378
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU100-D05
<400> 378
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 379
<211> 123
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU100-D07
<400> 379
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Leu Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ile Met Gly Tyr Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Val Val Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 380
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU100-E07
<400> 380
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 381
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU100-E07 LC-CDR2
<400> 381

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Arg

1 5

<210> 382

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-E08

<400> 382

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ile Met Gly Tyr Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Val Val Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 383

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-E09

<400> 383

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ile Met Gly Tyr Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Val Val Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 384

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-E11

<400> 384

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ile Met Gly Tyr Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Val Val Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 385

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-H02

<400> 385

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ile Met Gly Tyr Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Val Val Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 386

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU112-A07

<400> 386

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Thr Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 387

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU112-C03

<400> 387

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Gly Gly Lys Ser Tyr Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 388

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU112-C09

<400> 388

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Gly Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 389

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> YU112-D08

<400> 389

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 390

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU112-F05

<400> 390

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 391
<211> 118
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> YU112-G06
<400> 391
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 392

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU112-H01

<400> 392

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Gly Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 393

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> matLC-CDR1-1 Family consensus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> X = S, N or I

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X = S or R

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> X = N, E or D

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> X = Y or F

<400> 393

Xaa Xaa Asp Val Gly Gly Tyr Xaa Xaa

1 5

<210> 394

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> matLC-CDR1-2 Family consensus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223

> X = G or A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> X = D, G or T

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> X = N or D

<400> 394

Ser Ser Asp Val Xaa Xaa Tyr Xaa Tyr

1 5

<210> 395

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> matLC-CDR1-3 Family consensus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> X = S or N

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X = N, T or S

<220><221> MISC_FEATURE

<222

> (4)..(4)

<223> X = V or I

<400> 395

Xaa Xaa Asp Xaa Gly Ala Tyr Asn Tyr

1 5

<210> 396

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> matLC-CDR1-4 Family consensus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> X = V or G

<400> 396

Ser Ser Asp Ile Gly Xaa Tyr Asn Tyr

1 5

<210> 397

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> matLC-CDR1-5 Family consensus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> X = S or G

<400> 397

Xaa Ser Asp Val Gly Ala Tyr Asp Tyr

1 5

<210> 398

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> matLC-CDR1-6 Family consensus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> X = N or D

<400> 398

Ser Gly Asp Val Gly Thr Tyr Xaa Tyr

1 5

<210> 399

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> matLC-CDR1-7 Family consensus

<220><221>

MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X = A or I

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> X = N or S

<400> 399

Gln Xaa Ile Xaa Ser Tyr

1 5

<210> 400

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> matLC-CDR1-8 Family consensus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> X = F or V

<400> 400

Gln Ser Xaa Ser Ser Ser Tyr

1 5

<210> 401

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> matLC-CDR1-9 Family consensus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> X = S or R

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> X = I or V

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> X = Y or F

<400> 401

Arg Xaa Asp Xaa Gly Gly Tyr Asp Xaa

1 5

<210> 402

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> matLC-CDR2-1 Family consensus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> X = S, T, N, G, V or D

<400> 402

Asp Val Xaa

1

<210> 403

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> matLC-CDR2-2 Family consensus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> X = A or G

<400> 403

Xaa Ala Ser

1

<210> 404

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> matLC-CDR3-1 Family consensus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> X = C, S, A or N

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> X = S, R, N, G, T or F

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> X = Y or H

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> X = T, N, I, S or V

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> X = V, M or I

<400> 404

Xaa Ser Tyr Ala Gly Xaa Xaa Xaa Trp Xaa

1 5 10

<210> 405

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> matLC-CDR3-2 Family consensus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> X = S or N

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> X = S or N

<220><221>

MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> X = T, I, S or R

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> X = T or S

<400> 405

Ser Ser Tyr Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Trp Val

1 5 10

<210> 406

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> matLC-CDR3-3 Family consensus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> X = T or D

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> X = S, R or T

<400> 406

Gln Gln Ser Tyr Ser Xaa Pro Xaa Trp Thr

1 5 10

<210> 407

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> matLC-CDR3-4 Family consensus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> X = T or A

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> X = T or S

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> X = I or T

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> X = A or T

<400> 407

Ser Ser Phe Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Trp Val

1 5 10

<

210> 408

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-F01 LC-CDR3

<400> 408

Ser Ser Phe Ala Thr Ser Ile Ser Trp Val

1 5 10

<210> 409

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> matHC-CDR1-1 Family consensus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> X = S or G

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> X = G or A

<400> 409

Gly Phe Thr Phe Xaa Ser Tyr Xaa

1 5

<210> 410

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> matHC-CDR2-1 Family consensus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> X = K or R

<400> 410

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Xaa

1 5

<210> 411

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> matHC-CDR3-4 Family consensus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> X = absent or G

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> X = absent or K

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> X = absent or G

<400> 411

Ala Lys Gly Xaa Xaa Ser Tyr Tyr Xaa Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 412

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-A10

<400> 412

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Ala Ser Ala Pro Lys Leu Glu Glu
115 120 125

Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg Val Leu Pro Val Leu Thr Gln Pro Ala
130 135 140

Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly
145 150 155 160

Thr Ser Ser Asp Val Gly Ala Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

His Pro Gly Lys Ala Pro Glu Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg
180 185 190

Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr
195 200 205

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr

210 215 220

Tyr Cys Ser Ser Phe Thr Thr Ser Ile Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly
225 230 235 240
Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr
245 250 255
Leu Phe Pro Pro Ser Ser
260

<210> 413
<211> 262
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU100-A11
<400> 413
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Ala Ser Ala Pro Lys Leu Glu Glu
115 120 125
Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg Val Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg
130 135 140

Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly
145 150 155 160
Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln
165 170 175
His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg
180 185 190
Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr
195 200 205

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
210 215 220
Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly
225 230 235 240
Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr
245 250 255
Leu Phe Pro Pro Ser Ser
260

<210> 414
<211> 262
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-A12
<400> 414
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Ala Ser Ala Pro Lys Leu Glu Glu
115 120 125

Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg Val Leu Pro Val Leu Thr Gln Pro Arg
130 135 140
Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly
145 150 155 160
Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln
165 170 175
His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg
180 185 190

Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asp Thr
195 200 205
Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
210 215 220
Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly
225 230 235 240
Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr
245 250 255

Leu Phe Pro Pro Ser Ser
260

<210> 415
<211> 262
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU100-B01
<400> 415
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

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

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

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr
245 250 255
Leu Phe Pro Pro Ser Ser

260

<210> 416

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-B03

<400> 416

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Ala Ser Ala Pro Lys Leu Glu Glu
115 120 125

Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg Val Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Arg
130 135 140

Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Arg Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly
145 150 155 160

Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Thr Leu Tyr Asp Val Val Lys Arg
180 185 190

Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Tyr Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr

195 200 205

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr

210 215 220

Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Gly Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly

225 230 235 240

Thr Lys Val Thr Val Val Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr

245 250 255

Leu Phe Pro Pro Ser Ser

260

<210> 417

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-B06

<400> 417

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

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

115 120 125

Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg Val Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala

130 135 140

Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly
145 150 155 160
Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln
165 170 175
His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg
180 185 190
Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr
195 200 205

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
210 215 220
Tyr Cys Asn Ser Tyr Ala Gly Ser Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly
225 230 235 240
Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr
245 250 255
Leu Phe Pro Pro Ser Ser
260

<210> 418
<211> 262
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-B07
<400> 418
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Ala Ser Ala Pro Lys Leu Glu Glu
115 120 125

Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg Val Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg
130 135 140
Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr Met Ser Cys Thr Gly
145 150 155 160
Thr Ser Arg Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln His
165 170 175
His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg
180 185 190

Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr
195 200 205
Ala Ser Leu Thr Ile Ser Glu Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
210 215 220
Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly
225 230 235 240
Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr
245 250 255

Leu Phe Pro Pro Ser Ser
260

<210> 419
<211> 262
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU100-B08
<400> 419

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

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

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

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

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr
```

245 250 255

Leu Phe Pro Pro Ser Ser

260

<210> 420

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-B09

<400> 420

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

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

115 120 125

Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg Val Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala

130 135 140

Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly

145 150 155 160

Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asp Arg

180 185 190

Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr

195 200 205

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr

210 215 220

Tyr Cys Ser Ser Tyr Arg Ser Gly Ser Thr Leu Gly Val Arg Arg Arg

225 230 235 240

Asp Gln Ala Asp Arg Pro Arg Ser Ala Gln Gly Cys Pro Leu Gly His

245 250 255

Ser Val Pro Ala Leu Leu

260

<210> 421

<211> 267

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-B12

<400> 421

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ile Met Gly Tyr Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Val Val Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Ala Ser Ala

115 120 125

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

130 135 140

Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr

145 150 155 160

Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val

165 170 175

Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

180 185 190

Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

195 200 205

Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu

210 215 220

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser Tyr Thr Trp

225 230 235 240

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala

245 250 255

Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser

260 265

<210> 422

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-C02

<400> 422

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

115 120 125

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

180 185 190

Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr
195 200 205
Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
210 215 220
Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser Tyr Val Trp Val Phe Gly Gly Gly
225 230 235 240
Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr

245 250 255

Leu Phe Pro Pro Ser Ser
260

<210> 423
<211> 262
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-C04

<400> 423

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Ala Ser Ala Pro Lys Leu Glu Glu
115 120 125

Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg Val Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg
130 135 140

Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly
145 150 155 160

Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln His
165 170 175

His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Asp Val Thr Lys Arg
180 185 190

Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr
195 200 205

Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Glu Glu Ala Asp Tyr
210 215 220

Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Gly Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

Leu Phe Pro Pro Ser Ser

260

<210> 424

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-C05

<400> 424

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

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

115 120 125

Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg Val Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala

130 135 140

Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly

145 150 155 160

Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg

180 185 190

Pro Ser Gly Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr

195 200 205

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr

210 215 220

Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ile Ser Trp Val Phe Gly Gly Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

Leu Phe Pro Pro Ser Ser

260

<210> 425

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-C10

<400> 425

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

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

115 120 125

Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg Val Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala

130 135 140

Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly

145 150 155 160

Thr Arg Ser Asp Ile Gly Gly Tyr Asp Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Asn Asn Arg

180 185 190

Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr

195 200 205

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Glu Tyr

210 215 220

Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ile Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

Leu Phe Pro Pro Ser Ser

260

<210> 426

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-C11

<400> 426

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

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

115 120 125

Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg Val Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala

130 135 140

Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly

145 150 155 160

Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

Arg Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg

180 185 190

Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr

195 200 205

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Pro Asp Asp Glu Ala Asp Tyr

210 215 220

Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Asn Ser Arg Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly

225 230 235 240

Thr Lys Leu Thr Val Leu Ser Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr

245 250 255

Leu Phe Pro Pro Ser Ser

260

<210> 427

<211> 267

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-C12

<400> 427

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ile Met Gly Tyr Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Val Val Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Ala Ser Ala
115 120 125

Pro Lys Leu Glu Glu Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg Val Gln Ser Ala
130 135 140

Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr
145 150 155 160

Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val
165 170 175

Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr
180 185 190

Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu
210 215 220
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser Tyr Thr Trp

225 230 235 240
Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala
245 250 255
Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
260 265

<210> 428
<211> 267
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU100-D01
<400> 428
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ile Met Gly Tyr Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Val Val Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Ala Ser Ala
115 120 125
Pro Lys Leu Glu Glu Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg Val Gln Ser Ala

130 135 140

Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr
145 150 155 160
Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Phe Val
165 170 175
Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
180 185 190
Asp Val Asp Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

Lys Ser Gly Arg Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Thr Glu
210 215 220
Asp Glu Ala Lys Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Arg Tyr Thr Trp
225 230 235 240
Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala
245 250 255
Ala Pro Ser Val Ile Leu Phe Pro Pro Ser Ser
260 265

<210> 429
<211> 262

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU100-D02
<400> 429
Gln Val Arg Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

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

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

245 250 255
Leu Phe Pro Pro Ser Ser
260

<210> 430
<211> 262
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU100-D05
<400> 430

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Ala Ser Ala Pro Lys Leu Glu Glu
115 120 125
Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg Val Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala
130 135 140
Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Leu Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly
145 150 155 160
Thr Asn Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln

165 170 175
His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg
180 185 190
Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr
195 200 205
Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
210 215 220
Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly

225 230 235 240
Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr

245 250 255

Leu Phe Pro Pro Ser Ser

260

<210> 431

<211> 267

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-D07

<400> 431

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Leu Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ile Met Gly Tyr Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Val Val Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Ala Ser Ala

115 120 125

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

130 135 140

Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr

145 150 155 160

Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Gly Asp Val Gly Thr Tyr Asp Tyr Val

165 170 175

Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

180 185 190

Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

195 200 205

Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu

210 215 220

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Tyr Ala Gly Ser Tyr Thr Trp

225 230 235 240

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Thr

245 250 255

Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser

260 265

<210> 432

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-D11

<400> 432

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

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

115 120 125

Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg Val Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg
130 135 140
Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly
145 150 155 160
Thr Ser Ser Asn Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln
165 170 175
His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg
180 185 190

Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr
195 200 205
Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asn Tyr
210 215 220
Tyr Cys Ala Ser Tyr Ala Gly Asn Tyr Asn Trp Val Phe Gly Gly Gly
225 230 235 240
Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr
245 250 255

Leu Phe Pro Pro Ser Ser
260

<210> 433
<211> 262
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU100-E01
<400> 433
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

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

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

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr
245 250 255
Leu Phe Pro Pro Ser Ser
260

<210> 434
<211> 262
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-E04

<400> 434

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Ala Ser Ala Pro Lys Leu Glu Glu
115 120 125

Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg Val Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg
130 135 140

Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly
145 150 155 160

Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

His Pro Gly Lys Thr Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Thr Lys Arg
180 185 190

Pro Ser Gly Val Pro Asp His Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr
195 200 205

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
210 215 220

Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser His Ile Trp Val Phe Gly Gly Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

Leu Phe Pro Pro Ser Ser

260

<210> 435

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-E05

<400> 435

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

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

115 120 125

Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg Val Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Arg

130 135 140

Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly

145 150 155 160

Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg

180 185 190

Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr

195 200 205

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr

210 215 220

Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser Tyr Ser Trp Val Phe Gly Gly Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

Leu Phe Pro Pro Ser Ser

260

<210> 436

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-E06

<400> 436

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

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

115 120 125

Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg Val Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala

130 135 140

Ser Val Ser Gly Phe Pro Glu Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly

145 150 155 160

Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asp Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Thr Asn Arg

180 185 190

Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr

195 200 205

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr

210 215 220

Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Asn Thr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly

225 230 235 240

Thr Lys Leu Thr Val Leu Arg Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr

245 250 255

Leu Phe Pro Pro Ser Ser

260

<210> 437

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-E07

<400> 437

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

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

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

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

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr
245 250 255
Leu Phe Pro Pro Ser Ser
260

<210> 438
<211> 267

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-E08

<400> 438

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ile Met Gly Tyr Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Val Val Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Ala Ser Ala
115 120 125

Pro Lys Leu Glu Glu Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg Val Gln Ser Ala
130 135 140

Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr
145 150 155 160

Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val
165 170 175

Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr
180 185 190

Asp Val Ser Arg Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu

210 215 220

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Asn Tyr Thr Trp
225 230 235 240
Met Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala
245 250 255
Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
260 265

<210> 439
<211> 267
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU100-E09
<400> 439
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ile Met Gly Tyr Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Val Val Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Ala Ser Ala
115 120 125
Pro Lys Leu Glu Glu Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg Val Gln Ser Ala

130 135 140

Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr
145 150 155 160
Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Asp Tyr Asp Tyr Val
165 170 175
Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Ile Ile Tyr
180 185 190
Asp Val Thr Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

195 200 205
Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu
210 215 220
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser Tyr Thr Trp
225 230 235 240
Val Phe Gly Arg Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala
245 250 255
Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Thr
260 265

<210> 440
<211> 262
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU100-E10
<400> 440
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Ala Ser Ala Pro Lys Leu Glu Glu

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

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

245 250 255
Leu Phe Pro Pro Ser Ser
260

<210> 441
<211> 267
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU100-E11
<400> 441
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ile Met Gly Tyr Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Val Val Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Ala Ser Ala

115 120 125

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

130 135 140

Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr

145 150 155 160

Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val

165 170 175

Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

180 185 190

Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

195 200 205

Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu

210 215 220

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser Tyr Thr Trp

225 230 235 240

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala

245 250 255

Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser

260 265

<210> 442

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-E12

<400> 442

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Ala Ser Ala Pro Lys Leu Glu Glu
115 120 125

Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg Val Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala
130 135 140

Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly
145 150 155 160

Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

His Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg
180 185 190

Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr

195 200 205

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
210 215 220
Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Thr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly
225 230 235 240
Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr
245 250 255
Leu Phe Pro Pro Ser Ser
260

<210> 443
<211> 262
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-F01
<400> 443
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Ala Ser Ala Pro Lys Leu Glu Glu
115 120 125

Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg Val Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala
130 135 140
Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly
145 150 155 160
Thr Gly Ser Asp Val Gly Ala Tyr Asp Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln
165 170 175
His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Asn Asn Arg
180 185 190

Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr
195 200 205
Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Glu Tyr
210 215 220
Tyr Cys Ser Ser Phe Ala Thr Ser Ile Ser Trp Val Phe Gly Gly Gly
225 230 235 240
Thr Arg Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr
245 250 255

Leu Phe Pro Pro Ser Ser
260

<210> 444
<211> 262
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU100-F02
<400> 444
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

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

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

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

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr
245 250 255
Leu Phe Pro Pro Ser Ser
260

<210> 445
<211> 262
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU100-F05
<400> 445

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Ala Ser Ala Pro Lys Leu Glu Glu
115 120 125
Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg Val Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ala
130 135 140
Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly
145 150 155 160

Thr Ser Ser Asp Ile Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln
165 170 175
His Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Ser Arg
180 185 190
Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr
195 200 205
Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
210 215 220

Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly
225 230 235 240
Thr Lys Met Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr

245 250 255

Leu Phe Pro Pro Ser Ser

260

<210> 446

<211> 267

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-F06

<400> 446

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ile Met Gly Tyr Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Val Val Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Ala Ser Ala

115 120 125

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

130 135 140

Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr

145 150 155 160

Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Phe Val

165 170 175

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

180 185 190

Asp Val Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

195 200 205

Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Thr Glu

210 215 220

Asp Glu Ala Asp Tyr Phe Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Gly Tyr Thr Trp

225 230 235 240

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Val Gly Gln Pro Lys Ala

245 250 255

Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser

260 265

<210> 447

<211> 267

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-F07

<400> 447

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ile Met Gly Tyr Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Val Val Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Ala Ser Ala

115 120 125

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

130 135 140

Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr

145 150 155 160

Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Glu Tyr Val

165 170 175

Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

180 185 190

Asp Val Thr Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

195 200 205

Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Gly Glu

210 215 220

Asp Ala Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser Tyr Thr Trp

225 230 235 240

Val Phe Gly Gly Gly Thr Thr Val Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala

245 250 255

Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser

260 265

<210> 448

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-F11

<400> 448

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

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

115 120 125

Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg Val Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala

130 135 140

Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly

145 150 155 160

Ser Ser Ser Asp Val Ala Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Thr Lys Arg

180 185 190

Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr

195 200 205

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr

210 215 220

Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

Leu Phe Pro Pro Ser Ser

260

<210> 449

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-G01

<400> 449

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Ala Ser Ala Pro Lys Leu Glu Glu
115 120 125

Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg Val Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg
130 135 140

Ser Val Ser Ala Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly
145 150 155 160

Thr Ser Ser Asp Val Gly Ala Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Leu Tyr Asp Val Asn Lys Arg
180 185 190

Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr
195 200 205

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Arg Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
210 215 220

Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly
225 230 235 240
Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr
245 250 255
Leu Phe Pro Pro Ser Ser
260

<210> 450
<211> 262
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-G07
<400> 450
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Ala Ser Ala Pro Lys Leu Glu Glu
115 120 125

Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg Val Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala
130 135 140
Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly
145 150 155 160

Thr Ser Ser Asp Val Gly Ala Tyr Asp Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln
165 170 175
His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Thr Asn Arg
180 185 190

Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr
195 200 205
Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
210 215 220
Tyr Cys Ala Ser Tyr Thr Arg Ser Ser Val Trp Val Phe Gly Gly Gly
225 230 235 240
Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala Ser Ser Val Thr
245 250 255

Leu Phe Pro Pro Ser Ser
260

<210> 451
<211> 262
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU100-G08
<400> 451
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

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

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

Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr
245 250 255
Leu Phe Pro Pro Ser Ser
260

<210> 452
<211> 262
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU100-G09
<400> 452
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Ala Ser Ala Pro Lys Leu Glu Glu
115 120 125
Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg Val Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg
130 135 140
Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly
145 150 155 160

Thr Ile Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln
165 170 175
His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Thr Lys Arg
180 185 190
Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr
195 200 205
Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Gly Tyr
210 215 220

Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly
225 230 235 240
Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr
245 250 255
Leu Phe Pro Pro Ser Ser
260

<210> 453

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-G10

<400> 453

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Ala Ser Ala Pro Lys Leu Glu Glu
115 120 125

Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg Val Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala
130 135 140

Ser Val Ser Gly Ser Leu Gly Gln Ser Ile Thr Met Ser Cys Thr Gly
145 150 155 160

Thr Arg Arg Asp Val Gly Gly Tyr Asp Phe Val Ser Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

Tyr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg
180 185 190

Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Thr Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr

195 200 205

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr
210 215 220
Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Thr Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly
225 230 235 240
Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr
245 250 255
Leu Phe Pro Pro Ser Ser
260

<210> 454
<211> 267
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-G11
<400> 454
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ile Met Gly Tyr Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Val Val Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Ala Ser Ala
115 120 125

Pro Lys Leu Glu Glu Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg Val Gln Ser Ala
130 135 140
Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr
145 150 155 160
Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val
165 170 175
Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Thr Leu Tyr
180 185 190

Asp Val Gly Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205
Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu
210 215 220
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Gly Tyr Thr Trp
225 230 235 240
Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Val Gly Gln Pro Lys Ala
245 250 255

Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
260 265

<210> 455
<211> 267
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU100-H01
<400> 455
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ile Met Gly Tyr Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Val Val Asp Tyr

100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Ala Ser Ala
115 120 125
Pro Lys Leu Glu Glu Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg Val Gln Ser Ala
130 135 140
Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr
145 150 155 160
Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Ala Tyr Asn Tyr Val

165 170 175
Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr
180 185 190
Asp Val Ser Glu Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205
Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu
210 215 220
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser Tyr Thr Trp

225 230 235 240
Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala
245 250 255
Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
260 265

<210> 456

<211> 267

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-H02

<400> 456

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ile Met Gly Tyr Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Val Val Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Ala Ser Ala
115 120 125

Pro Lys Leu Glu Glu Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg Val Gln Ser Ala
130 135 140

Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Arg Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr
145 150 155 160

Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Thr Tyr Asn Tyr Val
165 170 175

Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr
180 185 190

Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu
210 215 220

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Phe Tyr Thr Trp
225 230 235 240

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala

245 250 255

Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser

260 265

<210> 457

<211> 267

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-H04

<400> 457

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ile Met Gly Tyr Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Val Val Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Ala Ser Ala

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Ile Gly Val Tyr Asn Tyr Val

165 170 175

Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr

180 185 190

Asp Val Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

195 200 205

Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu

210 215 220

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser Tyr Thr Trp

225 230 235 240

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala

245 250 255

Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser

260 265

<210> 458

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-H05

<400> 458

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

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

115 120 125

Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg Val Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Arg

130 135 140

Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly

145 150 155 160

Thr Gly Ser Asn Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

His Pro Gly Gln Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg

180 185 190

Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr

195 200 205

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr

210 215 220

Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Thr Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

Leu Phe Pro Pro Ser Ser

260

<210> 459

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-H06

<400> 459

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

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

115 120 125

Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg Ile Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg

130 135 140

Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly

145 150 155 160

Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Thr Lys Arg

180 185 190

Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr

195 200 205

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr

210 215 220

Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

Leu Phe Pro Pro Ser Ser

260

<210> 460

<211> 267

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-H09

<400> 460

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Ile Met Gly Tyr Asp Tyr Gly Asp Tyr Asp Val Val Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Ala Ser Ala
115 120 125

Pro Lys Leu Glu Glu Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg Val Gln Ser Ala
130 135 140

Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr
145 150 155 160

Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val
165 170 175

Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr
180 185 190

Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205

Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu
210 215 220

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser Tyr Thr Trp
225 230 235 240
Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala
245 250 255

Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
260 265

<210> 461
<211> 262
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU100-H11
<400> 461
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Ala Ser Ala Pro Lys Leu Glu Glu
115 120 125
Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg Val Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala
130 135 140
Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly
145 150 155 160

Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg

180 185 190

Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr

195 200 205

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr

210 215 220

Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

Leu Phe Pro Pro Ser Ser

260

<210> 462

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU112-A07

<400> 462

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Thr Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

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

115 120 125

Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg Val Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg

130 135 140

Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly

145 150 155 160

Thr Ile Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Thr Lys Arg

180 185 190

Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr

195 200 205

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Gly Tyr

210 215 220

Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

Leu Phe Pro Pro Ser Ser

260

<210> 463

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU112-B06

<400> 463

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

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

115 120 125

Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg Val Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala

130 135 140

Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly

145 150 155 160

Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg

180 185 190

Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr

195 200 205

Ala Ser Leu Thr Ile Phe Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr

210 215 220

Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Ser Trp Val Phe Gly Gly Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

Leu Phe Pro Pro Ser Ser

260

<210> 464

<211> 253

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU112-C03

<400> 464

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

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

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

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

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

Ala Lys Gly Gly Lys Ser Tyr Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

115 120 125

Glu Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg Val Asp Ser Val Met Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
145 150 155 160

Arg Ala Ser Gln Ala Ile Asn Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys
165 170 175

Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln

180 185 190

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
195 200 205

Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
210 215 220
Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Ser Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240
Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val

245 250

<210> 465
<211> 267
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU112-C05
<400> 465
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Ala Ser Ala
115 120 125
Pro Lys Leu Glu Glu Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg Val Gln Ser Ala
130 135 140
Leu Thr Gln Pro Arg Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr
145 150 155 160

Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ile Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val
165 170 175

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

Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Leu Thr Val Leu Ser Gln Pro Lys Ala
245 250 255
Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
260 265

<210> 466
<211> 251
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU112-C09
<400> 466
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Ser Tyr

20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Gly Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

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

115 120 125

Phe Ser Glu Ala Arg Val Glu Thr Thr Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr

130 135 140

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

145 150 155 160

Gln Ser Phe Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Gln Ser Ser Thr Ser Pro Thr Trp Ala Phe Gly Arg Gly Thr Lys Val

225 230 235 240

Glu Val Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val

245 250

<210> 467

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU112-D08

<400> 467

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

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

115 120 125

Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg Val Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg

130 135 140

Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly

145 150 155 160

Thr Ile Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Thr Lys Arg

180 185 190

Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr

195 200 205

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Gly Tyr

210 215 220

Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

Leu Phe Pro Pro Ser Ser

260

<210> 468

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU112-E07

<400> 468

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Gly Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Ser Ala Ser Ala Pro Lys Leu Glu Glu Gly Glu
115 120 125

Phe Ser Glu Ala Arg Val Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser
130 135 140

Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser
145 150 155 160

Gln Ser Val Asn Ser Ala Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly
165 170 175

Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Arg Arg Val Thr Gly
180 185 190

Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
195 200 205

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
210 215 220

Gln Ser Tyr Ser Asp Pro Arg Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
225 230 235 240
Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
245 250

<210> 469
<211> 252

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU112-E08
<400> 469

Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser
1 5 10 15
Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
20 25 30
Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
35 40 45
Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

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

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

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

180 185 190

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

195 200 205

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

210 215 220

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Thr Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys

225 230 235 240

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val

245 250

<210> 470

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU112-F05

<400> 470

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

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

115 120 125

Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg Val Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg

130 135 140

Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly

145 150 155 160

Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Ile Ile Tyr Asp Val Asn Asn Arg

180 185 190

Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Ala Ser Lys Ser Gly Asn Thr

195 200 205

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr

210 215 220

Tyr Cys Asn Ser Tyr Thr Ser Gly Ser Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

Leu Phe Pro Pro Ser Ser

260

<210> 471

<211> 262

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU112-G01

<400> 471

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Leu Ser Gly Pro Asn Gly Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Ala Ser Ala Pro Lys Leu Glu Glu
115 120 125
Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg Val Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg
130 135 140
Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly
145 150 155 160

Thr Ile Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln
165 170 175
His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Thr Lys Arg
180 185 190
Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr
195 200 205
Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Gly Tyr
210 215 220

Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly
225 230 235 240
Thr Glu Leu Thr Val Leu Ser Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr
245 250 255
Leu Phe Pro Pro Ser Ser
260

<210> 472
<211> 262
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU112-G06

<400> 472

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

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

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

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

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

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

Ala Lys Ile Gly Ala Thr Asp Pro Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Ala Ser Ala Pro Lys Leu Glu Glu
115 120 125

Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg Val Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Arg
130 135 140

Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly
145 150 155 160

Thr Ile Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln
165 170 175

His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr Asp Val Thr Lys Arg
180 185 190

Arg Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr
195 200 205

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Gly Tyr
210 215 220

Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Gly Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly
225 230 235 240

Thr Glu Leu Thr Val Leu Ser Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr
245 250 255

Leu Phe Pro Pro Ser Ser
260

<210> 473

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU112-G09

<400> 473

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

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

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

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

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

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

Lys Gly Gly Lys Ser Tyr Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Ala Ser Ala Pro Lys Leu Glu Glu
115 120 125

Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg Val Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140

Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
145 150 155 160

Ala Ser Gln Ile Ile Ser Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
180 185 190

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Gly Arg Phe Cys Asn Leu Leu Leu
210 215 220
Ser Thr Glu Leu Gln Tyr Pro His Val
225 230
<210> 474
<211> 251
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU112-H01
<400> 474
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Gly Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser Gly Ser Ala Ser Ala Pro Lys Leu Glu Glu Gly Glu
115 120 125
Phe Ser Glu Ala Arg Val Glu Thr Thr Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr

130 135 140

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser
145 150 155 160
Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
165 170 175
Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly
180 185 190
Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu

195 200 205
Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
210 215 220
Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Thr Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
225 230 235 240
Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
245 250

<210> 475
<211> 262
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> YU112-H02

<400> 475
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Lys Leu Ser Gly Pro Asn Gly Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

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

115 120 125

Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg Val Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro Arg

130 135 140

Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly

145 150 155 160

Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln

165 170 175

His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Met Ile Tyr Asp Val Ser Lys Arg

180 185 190

Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr

195 200 205

Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr

210 215 220

Tyr Cys Cys Ser Tyr Ala Gly Ser Tyr Thr Trp Val Phe Gly Gly Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

Leu Phe Pro Pro Ser Ser

260

<210> 476

<211> 786

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-A10

<400> 476

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtac 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaatagga 300

gctactgacc cccttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagggagt 360

gcatccgccc caaagcttga agaaggtgaa ttttcagaag cacgcgtact gcctgtgctg 420

actcagcccg cctccgtgtc tgggtctcct ggacagtcga tcaccatctc ctgcactgga 480

accagcagtg acgttggtgc ttataactat gtctcctggt accaacaaca cccaggcaaa 540

gcccccgaac tcatgattta tgatgtcagt aatcggccct ccggggtttc taatcgcttc 600

tctggctcca agtctggcaa cacggcctcc ctgaccatct ctgggctcca gcctgaggac 660

gaggctgatt attactgcag ctcatttacg accagcatcg cttgggtgtt cggcggaggg 720

accaagctga ccgtcctagg tcagcccaag gctgcccccc cggtcactct gttcccgccc 780

tcctct 786

<210> 477

<211> 786

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-A11

<400> 477

gaggtgcagc tgcagcagtc gggggggggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtac 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaatagga 300

gctactgacc cccttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagggagt 360

gcatccgccc caaagcttga agaaggtgaa ttttcagaag cacgcgtaca gtctgccctg 420

actcagcctc gctcagtgtc cgggtctcct ggacagtcag tcaccatctc ctgcactgga 480

accagcagtg atgttggtgg ttataactat gtctcctggt accaacagca cccaggcaaa 540

gcccccaaac tcatgattta tgatgtcagt aagcggccct caggggtccc tgatcgcttc 600

tctggctcca agtctggcaa cacggcctcc ctgaccatct ctgggctcca ggctgaggat 660

gaggctgatt attactgctg ctcatatgca ggcagctaca cttgggtatt cggcggaggg 720

accaagctga ccgtcctagg tcagcccaag gctgcccccc cggtcactct gttcccaccc 780

tcctct 786

<210> 478

<211> 786

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-A12

<400> 478

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtac 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaatagga 300

gctactgacc cccttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagggagt 360

gcatccgccc caaagcttga agaaggtgaa ttttcagaag cacgcgtact gcctgtgctg 420

actcagcccc gctcagtgtc cgggtctcct ggacagtcag tcaccatctc ctgcactgga 480

accagcagtg atgttggtgg ttataactat gtctcctggt accaacagca cccaggcaaa 540

gcccccaaac tcatgattta tgatgtcagt aagcggccct caggggtccc tgatcgcttc 600

tctggctcca agtctggcga cacggcctcc ctgaccatct ctgggctcca ggctgaggat 660

gaggctgatt attactgttc ctcatatgca ggcagctaca cttgggtgtt cggcggaggg 720

accaagctga ccgtcctagg tcagcccaag gctgcccccc cggtcactct gttcccgccc 780

tcctct 786

<210> 479

<211> 786

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-B01

<400> 479

caggtgcagc tggtgcagtc gggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtac 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaatagga 300

gctactgacc cccttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagggagt 360

gcatccgccc caaagcttga agaaggtgaa ttttcagaag cacgcgtaca gtctgccctg 420

actcagcctc gctcagtgtc cgggtctcct ggacagtcag tcaccatctc ctgcactgga 480

accaacactg atgttggtgc ttataactat gtctcctggt accaacagta cccaggcaaa 540

gcccccaaac tcatcattta tgatgtcagt aagcggccct caggggtccc tgatcgcttc 600

tctggctcca agtctggcaa cacggcctcc ctgaccatct ctgggctcca ggctgaggat 660

gaggctgatt attactgctg ctcatatgca ggcagctact cttgggtgtt cggcggaggg 720

accaagctga ccgtcctagg tcagcccaag gctgcccccc cggtcactct gttcccgccg 780

tcctct 786

<210> 480

<211> 786

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-B03

<400> 480

caggtgcagc tggtgcagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtac 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaatagga 300

gctactgacc cccttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagggagt 360

gcatccgccc caaagcttga agaaggtgaa ttttcagaag cacgcgtaca gtctgtgctg 420

actcagcccc gctcagtgtc cgggtctcct gggcggtcag tcaccatctc atgcactgga 480

accagcagtg atgttggtgg ttataactat gtctcctggt accaacagca cccaggcaag 540

gcccccaaac tcacacttta tgatgtcgtt aagcggccct caggggtccc tgatcgctac 600

tctggctcca agtctggcaa cacggcctcc ctgaccatct ctgggctcca ggctgaggat 660

gaggccgatt attactgctg ctcatatgca ggcggctaca cttgggtgtt cggcggaggg 720

accaaggtga ccgtcgttgg tcagcccaag gctgcccccc cggtcactct gttcccaccc 780

tcctct 786

<210> 481

<211> 786

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-B06

<400> 481

caggtgcagc tggtggagtc gggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagagccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtac 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaatagga 300

gctactgacc cccttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagggagt 360

gcatccgccc caaagcttga agaaggtgaa ttttcagaag cacgcgtaca gtctgccctg 420

actcagcctg cctccgtgtc tgggtctcct ggacagtcga tcaccatctc ctgcactgga 480

accagtagtg acgttggtgg ttataactat gtctcctggt accaacagca cccaggcaaa 540

gcccccaaac tcatgattta tgatgtcagt aagcggccct caggggtccc tgatcgcttc 600

tctggctcca agtctggcaa cacggcctcc ctgaccatct ctgggctcca ggctgaggat 660

gaggctgatt attactgcaa ctcatatgca ggcagctaca cttgggtgtt cggcggaggg 720

accaagctga ccgtcctagg tcagcccaag gctgcccccc cggtcactct gttcccaccc 780

tcctct 786

<210> 482

<211> 786

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-B07

<400> 482

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatacg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtac 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaatagga 300

gctactgacc cccttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagggagt 360

gcatccgccc caaagcttga agaaggtgaa ttttcagaag cacgcgtaca gtctgccctg 420

actcagcctc gctcagtgtc cgggtctcct ggacagtcag tcaccatgtc ctgcactgga 480

accagcagag atgttggtgg ttataattat gtctcctggt accaacatca cccaggcaaa 540

gcccccaaac tcatgattta tgatgtcagt aagcggccct caggggtccc tgatcgcttc 600

tctggctcca agtctggcaa cacggcctcc ctgaccatct ctgagctcca ggctgaggat 660

gaggctgatt attactgttg ctcatatgca ggcagctaca cttgggtgtt cggcggaggg 720

accaagctga ccgtcctagg tcagcccaag gctgcccccc cggtcactct gttcccaccc 780

tcctct 786

<210> 483

<211> 786

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-B08

<400> 483

gaggtgcagc tggtgcagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtac 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaatagga 300

gctactgacc cccttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagggagt 360

gcatccgccc caaagcttga agaaggtgaa ttttcagaag cacgcgtaca gtctgccctg 420

actcagcctg cctccgtgtc tgggtctcct gggcagtcga tcaccatctc ctgcactgga 480

accagcagtg acgttggtgg ttataactat gtctcctggt accaacaaca cccaggcaaa 540

gtccccagac tcttgattta tgatgtcagt aaccggccct caggggtttc tactcgcttc 600

tctggctcca agtctggcaa cacggcctcc ctgaccatct ctgggctcca gggtgaggac 660

gaggctgagt attactgcag ttcatttacg agtagtacca cttgggtgtt cggcggaggg 720

accaagctga ccgtcctggg tcagcccaag gctgcccccc cggtcactct gttcccaccg 780

tcctct 786

<210> 484

<211> 787

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-B09

<400> 484

caggtgcagc tggtgcagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtac 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaatagga 300

gctactgacc cccttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagggagt 360

gcatccgccc caaagcttga agaaggtgaa ttttcagaag cacgcgtaca gtctgccctg 420

actcagcctg cctccgtgtc tgggtctcct ggacagtcga tcaccatctc ctgcactgga 480

accagcagtg acgttggtgg ttataactat gtctcctggt accaacaaca cccaggcaaa 540

gcccccaaac ttatgattta tgatgtcagt gatcggccct caggggtttc taatcgcttc 600

tctggctcca agtctggcaa cacggcctcc ctgaccatct ctgggctcca gcctgaggac 660

gaggctgatt attactgcag ttcatataga agcggcagca ctttgggtgt tcggcggagg 720

gaccaagctg accgtcctag gtcagcccaa ggctgccccc tcggtcactc tgttcccgcc 780

ctcctct 787

<210> 485

<211> 801

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-B12

<400> 485

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatgcta tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagcaa taaatactac 180

gcagactccg tgaaggaccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaatcatg 300

ggctatgact acggtgacta cgacgtagtt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ggagtgcatc cgccccaaag cttgaagaag gtgaattttc agaagcacgc 420

gtacagtctg ccctgactca gcctcgctca gtgtccgggt ctcctggaca gtcagtcacc 480

atctcctgca ctggaaccag cagtgatgtt ggtggttata actatgtctc ctggtaccaa 540

cagcacccag gcaaagcccc caaactcatg atttatgatg tcagtaagcg gccctcaggg 600

gtccctgatc gcttctctgg ctccaagtct ggcaacacgg cctccctgac catctctggg 660

ctccaggctg aggatgaggc tgattattac tgctgctcat atgcaggcag ctacacttgg 720

gtgttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc ctaggtcagc ccaaggctgc cccctcggtc 780

actctgttcc caccctcctc t 801

<210> 486

<211> 786

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-C02

<400> 486

caggtgcagc tggtggagtc gggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtac 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggccgtgt attactgtgc gaaaatagga 300

gctactgacc cccttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagggagt 360

gcatccgccc caaagcttga agaaggtgaa ttttcagaag cacgcgtaca gtctgccctg 420

actcagcctc gctcagtgtc cgggtctcct ggacagtcag tcaccatctc ctgcactgga 480

accagcagta atgttggtgg ttataactat gtctcctggt accaacagca cccaggcaaa 540

gcccccaaac tcatgattta tgatgtcagt aagcggccct caggggtccc tgatcgcttc 600

agtggctcca agtctggcaa cacggcctcc ctgaccatct ctgggctcca ggctgaggat 660

gaggctgatt attactgctg ctcatatgca ggcagctacg tttgggtgtt cggcggaggg 720

accaagctga ccgtcctcgg tcagcccaag gctgcccccc cggtcactct gttcccgccg 780

tcctct 786

<210> 487

<211> 786

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-C04

<400> 487

caggtgcagc tggtggagtc gggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtac 240

ctgcaaatga acagcttgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaatagga 300

gctactgacc cccttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagggagt 360

gcatccgccc caaagcttga agaaggtgaa ttttcagaag cacgcgtaca gtctgccctg 420

actcagcctc gctcagtgtc cgggtctcct ggacagtcag tcaccatctc ctgcactgga 480

accagcagtg atgttggtgg ttataactat gtctcctggt accaacacca cccaggcaaa 540

gcccccaaac tcataattta tgatgtcact aagcggccct caggggtccc tgatcgcttc 600

tctggctcca agtctggcaa cacggcctcc ctggccatct ctgggctcca ggctgaggaa 660

gaggctgatt attactgctg ctcatatgca ggcgggtaca cttgggtgtt cggcggaggg 720

accaagctga ccgtcctagg tcagcccaag gctgcccccc cggtcactct gttcccgccg 780

tcctct 786

<210> 488

<211> 786

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-C05

<400> 488

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtac 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaatagga 300

gctactgacc cccttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagggagt 360

gcatccgccc caaagcttga agaaggtgaa ttttcagaag cacgcgtaca gtctgccctg 420

actcagcctg cctccgtgtc tgggtctcct ggacagtcga tcaccatctc ctgcactgga 480

accagcagtg acgttggggg ttataattat gtctcctggt atcaacaaca cccaggcaaa 540

gcccccaaac tcatgattta tgatgtcagt aatcggccct cagggatttc taatcgcttc 600

tctggctcca agtctggcaa cacggcctcc ctgaccatct ctgggctcca ggctgaggac 660

gaggctgatt attactgcag ctcatacaca agcagcattt cttgggtgtt cggcggaggg 720

accaaactga ccgtcctagg tcagcccaag gctgcccccc cggtcactct gttcccgccc 780

tcctct 786

<210> 489

<211> 786

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-C10

<400> 489

caggtgcagc tggtggagtc gggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcggt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaatagga 300

gctactgacc cccttgacta ctggggccag ggaaccctga tcaccgtctc ctcagggagt 360

gcatccgccc caaagcttga agaaggtgaa ttttcagaag cacgcgtaca gtctgccctg 420

actcagcctg cctccgtgtc tgggtctcct ggacagtcga tcaccatctc ctgcactgga 480

acccgcagtg acattggtgg ttatgactat gtctcctggt atcaacagca cccaggcaaa 540

gcccccaaac tcatgattta tgacgtcaat aatcggccct caggggtttc taatcgcttc 600

tctggctcca agtctggcaa cacggcctcc ctgaccatct ctgggctcca ggctgaggac 660

gaggctgagt attactgctc ctcatataca agcagcatca cttgggtgtt cggcggaggg 720

accaaggtga ccgtcctagg tcagcccaag gctgcccccc cggtcactct gttcccaccc 780

tcctct 786

<210> 490

<211> 786

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-C11

<400> 490

caggtgcagc tggtgcagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtac 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaatagga 300

gctactgacc cccttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagggagt 360

gcatccgccc caaagcttga agaaggtgaa ttttcagaag cacgcgtaca gtctgccctg 420

actcagcctg cctccgtgtc tgggtctcct ggacagtcga tcaccatctc ctgcactgga 480

accagcagtg acgttggtgg ttataactat gtctcctggt accaacagcg cccaggcaag 540

gcccccaaac tcatgattta tgatgtcagt aatcggccct caggggtttc taatcgcttc 600

tctggctcca agtctggcaa cacggcctcc ctgaccatct ctgggctcca gcctgacgac 660

gaggctgatt attactgcag ctcatataca aacagcagga cttgggtgtt cggcggaggg 720

accaagttga ccgtcctaag tcagcccaag gctgcccccc cggtcactct gttcccaccg 780

tcctct 786

<210> 491

<211> 801

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-C12

<400> 491

gaggtgcagc tggtgcagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatgcta tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagcaa taaatactac 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaatcatg 300

ggctatgact acggtgacta cgacgtagtt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ggagtgcatc cgccccaaag cttgaagaag gtgaattttc agaagcacgc 420

gtacagtctg ccctgactca gcctcgctca gtgtccgggt ctcctggaca gtcagtcacc 480

atctcctgca ctggaaccag cagtgatgtt ggtggttata actatgtctc ctggtaccaa 540

cagcacccag gcaaagcccc caaactcatg atttatgatg tcagtaagcg gccctcaggg 600

gtccctgatc gcttctctgg ctccaagtct ggcaacacgg cctccctgac catctctggg 660

ctccaggctg aggatgaggc tgattattac tgctgctcat atgcaggcag ctacacttgg 720

gtgttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc ctaggtcagc ccaaggctgc cccctcggtc 780

actctgttcc caccgtcctc t 801

<210> 492

<211> 801

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-D01

<400> 492

caggtgcagc tgcagcagtc gggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatgcta tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagcaa taaatactac 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaatcatg 300

ggctatgact acggtgacta cgacgtagtt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ggagtgcatc cgccccaaag cttgaagaag gtgaattttc agaagcacgc 420

gtacagtctg ccctgactca gcctccctcc gcgtccgggt ctcctggaca gtcagtcacc 480

atctcctgca ctggaaccag cagtgatgtc ggtggttaca actttgtctc ctggtatcaa 540

caacaccccg gcaaagcccc caaactcttg atttatgatg tcgataagcg gccctcaggg 600

gtccctgatc gcttctctgg ctccaagtct ggcagaacgg cctccctgac catctctggg 660

ctccagactg aggatgaggc taaatattat tgctgctcat atgcaggcag gtacacttgg 720

atattcggcg gagggaccaa gctgaccgtc ctcggtcagc ccaaggctgc cccctcggtc 780

attctgttcc caccgtcctc t 801

<210> 493

<211> 786

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-D02

<400> 493

caggtgcggc tggtgcagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtac 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaatagga 300

gctactgacc cccttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagggagt 360

gcatccgccc caaagcttga agaaggtgaa ttttcagaag cacgcgtaca gtctgccctg 420

actcagcctc gctcagtgtc cgggtctcct ggacagtcag tcaccatctc ctgcactgga 480

accagcggtg atgttggtac ttataactat gtctcctggt accaacaaca cccaggcaaa 540

gcccccaaac tcatgatttt tgatgtcagt aagcggccct caggggtccc tgatcgcttc 600

tctggctcca agtctggcaa cacggcctcc ctgaccatct ctgggctcca ggctgaggat 660

gaggctgatt attactgcaa ctcatatgca ggcagctaca cttgggtgtt cggcggaggg 720

accaagctga ccgtcctagg tcagcccaag gctgcccccc cggtcactct gttcccaccc 780

tcctct 786

<210> 494

<211> 786

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-D05

<400> 494

caggtgcagc tgcagcagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtac 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaatagga 300

gctactgacc cccttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagggagt 360

gcatccgccc caaagcttga agaaggtgaa ttttcagaag cacgcgtaca gtctgccctg 420

actcagcctg cctccgtgtc tgggtctcct ggacagttga tcaccatctc ctgcactgga 480

accaacagtg acgttggtgg ttataactat gtctcctggt accaacaaca cccaggcaaa 540

gcccccaaac tcatgattta tgatgtcagt aatcggccct caggggtttc taatcgcttc 600

tctggctcca agtctggcaa cacggcctcc ctgaccatct ctgggctcca ggctgaggat 660

gaggctgatt attactgctg ctcatatgca ggcagctaca cttgggtgtt cggcggaggg 720

accaagctga ccgtcctagg tcagcccaag gctgcccccc cggtcactct gttcccaccg 780

tcctct 786

<210> 495

<211> 801

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-D07

<400> 495

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatgcta tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagcaa taaatactac 180

gcagactccg tgaagggccg actcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaatcatg 300

ggctatgact acggtgacta cgacgtagtt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ggagtgcatc cgccccaaag cttgaagaag gtgaattttc agaagcacgc 420

gtacagtctg ccctgactca gcctcgctca gtgtccgggt ctcctggaca gtcagtcacc 480

atctcctgca ctggaaccag cggtgatgtt ggtacttatg actatgtctc ctggtaccaa 540

cagcacccag gcaaagcccc caaactcatg atttatgatg tcagtaagcg gccctcaggg 600

gtccctgatc gcttctctgg ctccaagtct ggcaacacgg cctccctgac catctctggg 660

ctccaggctg aggatgaggc tgattattac tgcaactcat atgcaggcag ctacacttgg 720

gtgttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc ctaggtcagc ccaagactgc cccctcggtc 780

actctgttcc cgccctcctc t 801

<210> 496

<211> 786

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-D11

<400> 496

caggtgcagc tggtgcagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtac 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaatagga 300

gctactgacc cccttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagggagt 360

gcatccgccc caaagcttga agaaggtgaa ttttcagaag cacgcgtaca gtctgccctg 420

actcagcctc gctcagtgtc cgggtctcct ggacagtcag tcaccatctc ctgcactgga 480

accagcagta atgttggtgg ttataactat gtctcctggt accaacagca cccaggcaaa 540

gcccccaaac tcatgattta tgatgtcagt aagcggccct caggggtccc tgatcgcttc 600

tctggctcca agtctggcaa cacggcctcc ctgaccatct ctgggctcca ggctgaagat 660

gaggctaatt attactgcgc ctcatatgca ggcaactaca attgggtgtt cggcggaggg 720

accaagctga ccgtccttgg tcagcccaag gctgcccccc cggtcactct gttcccaccc 780

tcctct 786

<210> 497

<211> 786

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-E01

<400> 497

caggtgcagc tgcagcagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtac 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaatagga 300

gctactgacc cccttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagggagt 360

gcatccgccc caaagcttga agaaggtgaa ttttcagaag cacgcgtaca gtctgccctg 420

actcagcctg cctccgtgtc tgggtctcct ggacagtcga tcaccatctc ctgcactgga 480

accagcaatg acataggtgc ttataactat gtctcctggt accaacaaca cccaggcaaa 540

gcccccaaac tcctgattta tgatgtcaat aatcggccct caggggtttc tgatcgcttc 600

tctggctcca agtctggcaa cacggcctcc ctgaccatct ctgggctcca ggctgaggat 660

gaggctgatt attactgctg ctcatatgca ggcagctact cttgggtgtt cggcggaggg 720

accaaactga ccgtcctagg tcagcccaag gccaacccca ctgtcactct gttcccaccc 780

tcctct 786

<210> 498

<211> 786

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-E04

<400> 498

caggtgcagc tgcagcagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtac 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaatagga 300

gctactgacc cccttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagggagt 360

gcatccgccc caaagcttga agaaggtgaa ttttcagaag cacgcgtaca gtctgccctg 420

actcagcctc gctcagtgtc cgggtctcct ggacagtcag tcaccatctc ctgcactgga 480

accagcagtg atgttggtgg ttataactat gtctcctggt accaacaaca cccaggcaaa 540

acccccaaac tcatgattta tgatgtcact aagcggccct caggggtccc tgatcacttc 600

tctggctcca agtctggcaa cacggcctcc ctgaccatct ctgggctcca ggctgaggat 660

gaggctgatt attactgctg ctcatatgca ggcagtcaca tttgggtgtt cggcggaggg 720

accaagttga ccgtcctagg tcagcccaag gctgcccccc cggtcactct gttcccgccc 780

tcctct 786

<210> 499

<211> 786

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-E05

<400> 499

gaggtgcagc tggtgcagtc ggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtac 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaatagga 300

gctactgacc cccttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagggagt 360

gcatccgccc caaagcttga agaaggtgaa ttttcagaag cacgcgtaca ggctgtgctg 420

actcagcctc gctcagtgtc cgggtctcct ggacagtcag tcaccatctc ctgcactgga 480

accagcagtg atgttggtgg ttataactat gtctcctggt accaacagca cccaggcaaa 540

gcccccaaac tcatgattta tgatgtcagt aagcggccct caggggtccc tgatcgcttc 600

tctggctcca agtctggcaa cacggcctcc ctgaccatct ctgggctcca ggctgaggat 660

gaggctgatt attactgctg ctcatatgca ggcagctact cctgggtgtt cggcggaggg 720

accaagctga ccgtcctagg tcagcccaag gctgcccccc cggtcactct gttcccgccc 780

tcctct 786

<210> 500

<211> 786

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-E06

<400> 500

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtac 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaatagga 300

gctactgacc cccttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagggagt 360

gcatccgccc caaagcttga agaaggtgaa ttttcagaag cacgcgtaca gtctgccctg 420

actcagcctg cctccgtgtc tgggtttcct gaacagtcga tcaccatctc ctgcactgga 480

accagcagtg acgttggtgg ttatgactat gtctcctggt accaacaaca cccaggcaaa 540

gcccccaaac tcatgattta tgatgtcact aatcggccct caggggtttc taatcgcttc 600

tctggctcca agtctggcaa cacggcctcc ctgaccatct ctggcctcca acctgaggac 660

gaggctgatt attattgcag ctcatataca agcaacacca cttgggtgtt cggcggaggg 720

accaagctga ccgtcctacg tcagcccaag gctgcccccc cggtcactct gttcccaccg 780

tcctct 786

<210> 501

<211> 786

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-E07

<400> 501

caggtgcagc tgcaggagtc gggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa tagatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcgccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtac 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaatagga 300

gctactgacc cccttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagggagt 360

gcatccgccc caaagcttga agaaggtgaa ttttcagaag cacgcgtaca gtctgccctg 420

actcagcctc gctcagtgtc cgggtctcct ggacagtcag tcaccatctc ctgcactgga 480

accagcagtg atgttggtgg ttatgactat gtctcctggt accaacagca cccaggcaaa 540

gcccccgaac tcatgattta tgatgtcact aagcggccct caggggtcgc tgatcgcttc 600

tctggctcca agtctggcaa cacggcctcc ctgaccatct ctgggctcca ggctgaggat 660

gaggctgatt attactgctg ctcatatgca ggcaggtaca cttgggtgtt cggcggaggg 720

accaagctga ccgtcctagg tcagcccaag gctgcccccc cggtcactct gttcccaccc 780

tcctct 786

<210> 502

<211> 801

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-E08

<400> 502

caggtgcagc tggtgcagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatgcta tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagcaa taaatactac 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaatcatg 300

ggctatgact acggtgacta cgacgtagtt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ggagtgcatc cgccccaaag cttgaagaag gtgaattttc agaagcacgc 420

gtacagtctg ccctgactca gcctcgctca gtgtccgggt ctcctggaca gtcagtcacc 480

atctcctgca ctggaaccag cagtgatgtt ggtggttata actatgtctc ctggtaccaa 540

cagcacccag gcaaagcccc caaactcatg atttatgatg tcagtaggcg gccctcaggg 600

gtccctgatc gcttctctgg ctccaagtct ggcaacacgg cctccctgac catctctggg 660

ctccaggctg aggatgaggc tgattattac tgctgctcat atgcaggcaa ttacacttgg 720

atgttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc ctaggtcagc ccaaggctgc cccctcggtc 780

actctgttcc caccgtcctc t 801

<210> 503

<211> 801

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-E09

<400> 503

caggtgcagc tggtggagtc gggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctgggtt caccttcagt agctatgcta tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagcaa taaatactac 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaatcatg 300

ggctatgact acggtgacta cgacgtagtt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ggagtgcatc cgccccaaag cttgaagaag gtgaattttc agaagcacgc 420

gtacagtctg ccctgactca gcctcgctca gtgtccgggt ctcctggaca gtcagtcacc 480

atctcctgca ctggaaccag cagtgatgtt ggtgattatg actatgtctc ctggtaccaa 540

caacacccag gcaaagcccc caaactcatt atttatgatg tcactaaacg gccctcaggg 600

atccctgatc gcttctctgg ctccaagtct ggcaacacgg cctccctgac catctctggg 660

ctccaggctg aggatgaggc tgattattac tgctgctcat atgcaggcag ttacacttgg 720

gtgttcggca gagggaccaa gctgaccgtc ctaggtcagc ccaaggctgc cccctcggtc 780

actctgttcc caccctccac t 801

<210> 504

<211> 786

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-E10

<400> 504

caggtgcagc tggtgcagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtac 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaatagga 300

gctactgacc cccttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagggagt 360

gcatccgccc caaagcttga agaaggtgaa ttttcagaag cacgcgtaca gtctgccctg 420

actcagcctc gctcagtgtc cgggtctcct ggacagtcag tcaccatctc ctgcactgga 480

accagcagtg atgttggtgg ttataactat gtctcctggt accaacaaca cccaggcaaa 540

gcccccaaac tcatgatttt tgatgtcagt cagcggccct caggggtccc tgatcgcttc 600

tctgcctcca agtccggcaa cacggcctcc ctgaccatct ctgggctcca ggctgaggat 660

gaggctgatt attactgctg ctcatatgca ggcagctaca cttgggtgtt cggcggaggg 720

accaagctga ccgtcctagg tcagcccaag gctgcccccc cggtcactct gttcccaccc 780

tcctct 786

<210> 505

<211> 801

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-E11

<400> 505

caggtgcagc tggtggagtc ggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaatcatg 300

ggctatgact acggtgacta cgacgtagtt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ggagtgcatc cgccccaaag cttgaagaag gtgaattttc agaagcacgc 420

gtacagtctg ccctgactca gcctcgctca gtgtccgggt ctcctggaca gtcagtcacc 480

atctcctgca ctggaaccag cagtgatgtt ggtggttata actatgtctc ctggtaccaa 540

cagcacccag gcaaagcccc caaactcatg atttatgatg tcagtaagcg gccctcaggg 600

gtccctgatc gcttctctgg ctccaagtct ggcaacacgg cctccctgac catctctggg 660

ctccaggctg aggatgaggc tgattattac tgctgctcat atgcaggcag ctacacttgg 720

gtgttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc ctaggtcagc ccaaggctgc cccctcggtc 780

actctgttcc caccctcctc t 801

<210> 506

<211> 786

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-E12

<400> 506

caggtgcagc tggtggagtc ggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtac 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaatagga 300

gctactgacc cccttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagggagt 360

gcatccgccc caaagcttga agaaggtgaa ttttcagaag cacgcgtaca gtctgccctg 420

actcagcctg cctccgtgtc tgggtctcct ggacagtcga tcaccatctc ctgcactgga 480

accagcagtg acgttggtgg ttataactat gtctcctggt accaacagca cccaggcaca 540

gcccccaaac tcatgattta tgatgtcagt aatcggccct caggggtttc taatcgcttc 600

tctggctcca agtctggcaa cacggcctcc ctgaccatct ctgggctcca ggctgaggac 660

gaggctgatt attactgcag ctcatataca agcagcacca cttgggtgtt cggcggaggg 720

accaagctga ccgtcctagg tcagcccaag gctgcccccc cggtcactct gttcccgccc 780

tcctct 786

<210> 507

<211> 786

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-F01

<400> 507

caggtgcagc tggtgcagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtac 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaatagga 300

gctactgacc cccttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagggagt 360

gcatccgccc caaagcttga agaaggtgaa ttttcagaag cacgcgtaca gtctgccctg 420

actcagcctg cctccgtgtc tgggtctcct ggacagtcga tcaccatctc ctgcactgga 480

accggcagtg acgttggtgc ttatgactat gtctcctggt accaacaaca cccaggcaaa 540

gcccccaaac tcatgattta tgatgtcaat aatcggccct caggagtttc taatcgcttc 600

tctggctcca agtctggcaa cacggcctcc ctgaccatct ctgggctcca agctgaggac 660

gaggctgaat attactgcag ttcatttgca actagcattt cttgggtgtt cggcggaggg 720

accagactga ccgtcctagg tcagcccaag gctgcccccc cggtcactct gttcccgccc 780

tcctct 786

<210> 508

<211> 786

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-F02

<400> 508

gaggtgcagc tggtggagtc gggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtac 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaatagga 300

gctactgacc cccttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagggagt 360

gcatccgccc caaagcttga agaaggtgaa ttttcagaag cacgcgtaca gtctgccctg 420

actcagcctc gctcagtgtc cgggtctcct ggacagtcag tcaccatctc ctgcactgga 480

accagcagtg atgttggtgg ttataactat gtctcctggt accaacagca cccaggcaaa 540

gcccccaaac tcatgattta tgatgtcact aagcggccct caggggtccc tgatcgcttc 600

tctggctcca agtctggcaa cacggcctcc ctgaccatct ctgggctcca ggctgacgat 660

gaggctgatt attactgctg ctcatatgca ggcagctaca cttggatatt cggcggaggg 720

accaagctga ccgtcctagg tcagcccaag gctgcccccc cggtcactct gttcccaccc 780

tcctct 786

<210> 509

<211> 786

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-F05

<400> 509

caggtgcagc tgcagcagtc gggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtac 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaatagga 300

gctactgacc cccttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagggagt 360

gcatccgccc caaagcttga agaaggtgaa ttttcagaag cacgcgtaca ggccgtgctg 420

actcagcccg cctccgtgtc tgggtctcct ggacagtcga tcaccatttc ctgcactgga 480

accagcagtg acattggtgg ttataactat gtctcctggt accagcaaca cccaggcaca 540

gcccccaaac tcatgattta tgatgtcagt agtcggccct caggggtttc taatcgcttc 600

tctggctcca agtctggcaa cacggcctcc ctgaccatct ctgggctcca ggctgaggac 660

gaggctgatt attactgctg ctcatatgca ggcagttaca cttgggtgtt cggcggaggg 720

accaagatga ccgtcctggg tcagcccaag gctgcccccc cggtcactct gttcccaccc 780

tcctct 786

<210> 510

<211> 801

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-F06

<400> 510

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagcaa taaatactac 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaatcatg 300

ggctatgact acggtgacta cgacgtagtt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ggagtgcatc cgccccaaag cttgaagaag gtgaattttc agaagcacgc 420

gtacagtctg ccctgactca gcctcgctca gtgtccgggt ctcctggaca gtcagtcacc 480

atctcctgca ctggatccag cagtgatgtt ggtggttata actttgtctc ctggtaccga 540

caacacccag gcgaagcccc caaactcgtg atttttgatg tcaataagcg gccctcaggg 600

gtccctgatc gcttctctgg ctccaagtct ggcaacacgg cctccctgac catctcaggg 660

ctgcaaactg aggatgaggc tgattatttc tgctgctcat atgcaggcgg ctacacttgg 720

gtgttcggcg gagggaccaa ggtgaccgtc gttggtcagc ccaaggctgc cccctcggtc 780

actctgttcc caccctcctc t 801

<210> 511

<211> 801

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-F07

<400> 511

caggtgcagc tggtggagtc gggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatgcta tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagcaa taaatactac 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaatcatg 300

ggctatgact acggtgacta cgacgtagtt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ggagtgcatc cgccccaaag cttgaagaag gtgaattttc agaagcacgc 420

gtacagtctg ccctgactca gcctcgctca gtgtccgtgt ctcctggaca gtcagtcacc 480

atctcctgca ctggaaccag cagtgacgtt ggcggttatg aatatgtctc ctggtaccaa 540

caacacccag gcaaagcccc caaactcatg atttatgatg tcactaagag gccctcaggg 600

gtccctgatc gcttctctgg ctccaagtct ggcaacacgg cctccctgac catctctggg 660

ctccagggtg aagatgcggc tgattattac tgctgttcat atgcaggctc ttacacttgg 720

gtattcggcg gaggcaccac ggtgaccgtc ctaggtcagc ccaaggctgc cccctcggtc 780

actctgttcc caccgtcctc t 801

<210> 512

<211> 786

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-F11

<400> 512

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtac 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaatagga 300

gctactgacc cccttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagggagt 360

gcatccgccc caaagcttga agaaggtgaa ttttcagaag cacgcgtaca gtctgccctg 420

actcagcctg cctccgtgtc tgggtctcct ggacagtcga tcaccatctc ctgcactggg 480

agcagtagtg acgttgctgg ttataactat gtctcctggt accaacagca cccaggcaaa 540

gcccccaaac tcatgattta tgatgtcact aagcggccct caggggtccc tgatcgcttc 600

tctggctcca agtctggcaa cacggcctcc ctgaccatct ctgggctcca ggctgaggat 660

gaggctgatt attactgctg ctcatatgca ggcagttaca cttgggtttt cggcggaggg 720

acccagctga ccgtcctagg tcagcccaag gctgcccccc cggtcactct gttcccgccg 780

tcctct 786

<210> 513

<211> 786

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-G01

<400> 513

caggtgcagc tggtgcagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtac 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaatagga 300

gctactgacc cccttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagggagt 360

gcatccgccc caaagcttga agaaggtgaa ttttcagaag cacgcgtaca gtctgccctg 420

actcagcctc gctcagtgtc cgcgtctcct ggacagtcag tcaccatctc ctgcactgga 480

accagcagtg atgttggtgc ttataactat gtctcctggt accaacaaca ccccggcaaa 540

gcccccaaac tcatgcttta tgatgtcaat aagcggccct caggggtccc tgatcgcttc 600

tctggctcca agtctggcaa cacggcctcc ctgaccatct ctaggctcca ggctgaggat 660

gaggctgatt attactgctg ctcatatgca ggcagctaca cttgggtgtt cggcggaggg 720

accaagctga ccgtcctagg tcagcccaag gctgcccccc cggtcactct gttcccgccc 780

tcctct 786

<210> 514

<211> 786

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-G07

<400> 514

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtac 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaatagga 300

gctactgacc cccttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagggagt 360

gcatccgccc caaagcttga agaaggtgaa ttttcagaag cacgcgtaca gtctgccctg 420

actcagcctg cctccgtgtc tgggtctcct ggacagtcga tcaccatctc ctgcactgga 480

accagcagtg acgttggtgc ttatgactat gtctcctggt atcaacaaca cccaggcaaa 540

gcccccaaac tcatgattta tgatgtcact aatcggccct caggggtttc taatcgcttc 600

tctggctcca agtctggcaa cacggcctcc ctgaccatct ctgggctcca ggctgaggac 660

gaggctgatt attactgcgc ctcatacaca cgcagcagcg tttgggtgtt cggcggaggg 720

accaaactga ccgtcttagg tcagcccaag gctgcctcct cggtcactct gttcccaccc 780

tcctct 786

<210> 515

<211> 786

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-G08

<400> 515

caggtgcagc tggtgcagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtac 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaatagga 300

gctactgacc cccttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagggagt 360

gcatccgccc caaagcttga agaaggtgaa ttttcagaag cacgcgtaca gtctgccctg 420

actcagcctc gctcagtgtc cgggtctcct ggacagtcag tcaccctctc ctgtactgga 480

accagcagtg atgttggtgg ttataactat gtctcctggt accaacacta cccaggcaaa 540

gcccccaaac tcatgatttt tgatgtcaat gagcggtcct caggagtccc tgatcgcttc 600

tctggctcca agtctggcaa cacggcctcc ctgaccatct ctgggctcca ggctgaggat 660

gaggctgatt attactgctg ctcatatgca ggcaggtaca cttggatgtt cggcggaggg 720

accaaagtga ccgtcctagg tcagcccaag gctgcccccc cggtcactct gttcccgccc 780

tcctct 786

<210> 516

<211> 786

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-G09

<400> 516

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtac 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaatagga 300

gctactgacc cccttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagggagt 360

gcatccgccc caaagcttga agaaggtgaa ttttcagaag cacgcgtaca gtctgccctg 420

actcagcctc gctcagtgtc cgggtctcct ggacagtcag tcaccatctc ctgcactgga 480

accatcagtg atgttggtgg ttataactat gtctcctggt accaacagca cccaggcaaa 540

gcccccaaac tcatgattta tgatgtcact aagcggccct caggggtccc tgatcgcttc 600

tctggctcca agtctggcaa cacggcctcc ctgaccatct ctgggctcca ggctgaggat 660

gaggctggtt attactgctc ctcatatgca ggcagctaca cttgggtgtt cggcggaggg 720

accaagctga ccgtcctagg tcagcccaag gctgcccccc cggtcactct gttcccaccc 780

tcctct 786

<210> 517

<211> 786

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-G10

<400> 517

caggtgcagc tggtgcagtc gggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggtaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtac 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaatagga 300

gctactgacc cccttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagggagt 360

gcatccgccc caaagcttga agaaggtgaa ttttcagaag cacgcgtaca gtctgccctg 420

actcagcctg cctccgtgtc tgggtctctt ggacagtcga tcaccatgtc ctgcactgga 480

accagaagag acgttggtgg ttatgacttt gtctcctggt accaacagta ccccggcaaa 540

gcccccaagc tcatcattta cgatgtcagc aatcggccct cgggggtttc taatcgcttc 600

actggctcca agtctggcaa cacggcctcc ctgaccatct ctgggctcca ggctgaggat 660

gaggctgatt attactgctg ctcatatgca ggcacctaca cttgggtgtt cggcggaggg 720

accaaggtga ccgtcctagg tcagcccaag gctgcccccc cggtcactct gttcccgccc 780

tcctct 786

<210> 518

<211> 801

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-G11

<400> 518

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagcaa taaatactac 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaatcatg 300

ggctatgact acggtgacta cgacgtagtt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ggagtgcatc cgccccaaag cttgaagaag gtgaattttc agaagcacgc 420

gtacagtctg ccctgactca gcctcgctca gtgtccgggt ctcctgggca gtcagtcacc 480

atctcatgca ctggaaccag cagtgatgtt ggtggttata actatgtctc ctggtaccaa 540

cagcacccag gcaaggcccc caaactcacg ctttatgatg tcggtaagcg gccctcaggg 600

gtccctgatc gcttctctgg ctccaagtct ggcaacacgg cctccctgac catctctggg 660

ctccaggctg aggatgaggc tgattattac tgctgctcat atgcaggcgg ctacacttgg 720

gtgttcggcg gagggaccaa ggtgaccgtc gtaggtcagc ccaaggctgc cccctcggtc 780

actctgttcc caccctcctc t 801

<210> 519

<211> 801

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-H01

<400> 519

caggtgcagc tggtgcagtc ggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatgcta tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagcaa taaatactac 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaatcatg 300

ggctatgact acggtgacta cgacgtagtt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ggagtgcatc cgccccaaag cttgaagaag gtgaattttc agaagcacgc 420

gtacagtctg ccctgactca gcctcgctca gtgtccgggt ctcctggaca gtcagtcacc 480

atctcctgca ctggaaccag cagtgatgtt ggtgcttata actatgtctc ctggtaccag 540

cagcacccag gcaaagcccc caaactcatg atttatgatg tcagtgagcg gccctcaggg 600

gtccctgatc gcttctctgg ctccaagtct ggcaacacgg cctccctgac catctctggg 660

ctccaggctg aggatgaggc tgattattac tgctgctcat atgcaggcag ctacacttgg 720

gtgttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc ctaggtcagc ccaaggctgc cccctcggtc 780

actctgttcc caccgtcctc t 801

<210> 520

<211> 801

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-H02

<400> 520

caggtgcagc tgcagcagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaatcatg 300

ggctatgact acggtgacta cgacgtagtt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ggagtgcatc cgccccaaag cttgaagaag gtgaattttc agaagcacgc 420

gtacagtctg ccctgactca gcctcgctca gtgtccaggt ctcctggaca gtcagtcacc 480

atctcctgca ctggaaccag cagtgatgtt ggtacttata actatgtctc ctggtaccaa 540

cagcacccag gcaaagcccc caaactcatg atttatgatg tcagtaagcg gccctcaggg 600

gtccctgatc gcttctctgg ctccaagtct ggcaacacgg cctccctgac catctctggg 660

ctccaggctg aggatgaggc tgattattac tgctgctcat atgcaggctt ctacacttgg 720

gtgttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc ctaggtcagc ccaaggctgc cccctcggtc 780

actctgttcc caccgtcctc t 801

<210> 521

<211> 801

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-H04

<400> 521

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatgcta tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagcaa taaatactac 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaatcatg 300

ggctatgact acggtgacta cgacgtagtt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ggagtgcatc cgccccaaag cttgaagaag gtgaattttc agaagcacgc 420

gtacagtctg ccctgactca gcctgcctcc gtgtctgggt ctcctggaca gtcgatcacc 480

atctcctgca cgggaaccag cagtgacatt ggtgtttata actatgtctc ctggtaccaa 540

cagcacccag gcaaagcccc caaactcatg atttatgatg tcagtaagcg gccctcaggg 600

gtccctgatc gcttctctgg ctccaagtct ggcaacacgg cctccctgac catctctggg 660

ctccaggctg aggatgaggc tgattattac tgctgctcat atgcgggcag ctacacctgg 720

gtgttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc ctaggtcagc ccaaggctgc cccctcggtc 780

actctgttcc cgccctcctc t 801

<210> 522

<211> 786

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-H05

<400> 522

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtac 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaatagga 300

gctactgacc cccttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagggagt 360

gcatccgccc caaagcttga agaaggtgaa ttttcagaag cacgcgtaca ggctgtgctg 420

actcagcctc gctcagtgtc cgggtctcct ggacagtcaa tcaccatctc ctgcactgga 480

accggcagta atgttggtgg ttataactat gtctcctggt atcaacaaca cccaggccaa 540

gcccccaaac tcatgattta tgatgtcagt aagaggccct caggggtccc tgatcgcttc 600

tctggctcca agtctggcaa cacggcctcc ctgaccatct ctgggctcca ggctgaggat 660

gaggctgatt attattgctg ctcatatgca ggcacctaca cttgggtgtt cggcggaggg 720

accaagctga ccgtcctagg tcagcccaag gctgcccccc cggtcactct gttcccaccc 780

tcctct 786

<210> 523

<211> 786

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-H06

<220><221> misc_feature

<222> (405)..(405)

<223> n is a, c, g, or t

<400> 523

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtac 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaatagga 300

gctactgacc cccttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagggagt 360

gcatccgccc caaagcttga agaaggtgaa ttttcagaag cacgnataca gtctgccctg 420

actcagcctc gctcagtgtc cgggtctcct ggacagtcag tcaccatctc ctgcactgga 480

accagcagtg atgttggtgg ttataactat gtctcctggt accaacagca cccaggcaaa 540

gcccccaaat tgatgattta tgatgtcact aagcggccct caggggtccc tgatcgcttc 600

tctggctcca agtctggcaa cacggcctcc ctgaccatct ctgggctcca ggctgaagat 660

gaggctgatt attattgctc ctcatatgca ggcagctaca cttgggtgtt cggcggaggg 720

accaagctga ccgtcctagg tcagcccaag gctgcccccc cggtcactct gttcccaccc 780

tcctct 786

<210> 524

<211> 801

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-H09

<400> 524

caggtgcagc tggtgcagtc ggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatgcta tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagcaa taaatactac 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaatcatg 300

ggctatgact acggtgacta cgacgtagtt gattactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ggagtgcatc cgccccaaag cttgaagaag gtgaattttc agaagcacgc 420

gtacagtctg ccctgactca gcctgcctcc gtgtctgggt ctcctggaca gtcgatcacc 480

atctcctgca ctggaaccag cagtgacgtt ggtggttata actatgtctc ctggtaccaa 540

cagcacccag gcaaagcccc caaactcatg atttatgatg tcagtaatcg gccctcaggg 600

gtttctaatc gcttctctgg ctccaagtct ggcaacacgg cctccctgac catctctggg 660

ctccaggctg aggacgaggc tgattattac tgctgttcat atgcaggcag ctacacttgg 720

gtgttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc ctaggtcagc ccaaggctgc cccctcggtc 780

actctgttcc cgccgtcctc t 801

<210> 525

<211> 786

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-H11

<400> 525

caggtgcagc tggtgcagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtac 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaatagga 300

gctactgacc cccttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagggagt 360

gcatccgccc caaagcttga agaaggtgaa ttttcagaag cacgcgtaca gtctgccctg 420

actcagcctg cctccgtgtc tgggtctcct ggacagtcga tcaccatctc ctgcactgga 480

accagcagtg acgttggtgg ttataactat gtctcctggt accaacaaca cccaggcaaa 540

gcccccaaac tcatgattta tgatgtcagt aatcggccct caggggtttc taatcgcttc 600

tctggctcca agtctggcaa cacggcctcc ctgaccatct ctgggctcca ggctgaggat 660

gaggctgatt attactgctg ctcatatgca ggcagctaca cttgggtgtt cggcggaggg 720

accaagctga ccgtcctagg tcagcccaag gctgcccccc cggtcactct gttcccaccc 780

tcctct 786

<210> 526

<211> 786

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU112-A07

<400> 526

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

acagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtac 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaatagga 300

gctactgacc cccttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagggagt 360

gcatccgccc caaagcttga agaaggtgaa ttttcagaag cacgcgtaca gtctgccctg 420

actcagcctc gctcagtgtc cgggtctcct ggacagtcag tcaccatctc ctgcactgga 480

accatcagtg atgttggtgg ttataactat gtctcctggt accaacagca cccaggcaaa 540

gcccccaaac tcatgattta tgatgtcact aagcggccct caggggtccc tgatcgcttc 600

tctggctcca agtctggcaa cacggcctcc ctgaccatct ctgggctcca ggctgaggat 660

gaggctggtt attactgctc ctcatatgca ggcagctaca cttgggtgtt cggcggaggg 720

accgagctga ccgtcctgag tcagcccaag gctgcccccc cggtcactct gttcccgccc 780

tcctct 786

<210> 527

<211> 786

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU112-B06

<400> 527

caggtgcagc tggtggagtc ggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtac 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaatagga 300

gctactgacc cccttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagggagt 360

gcatccgccc caaagcttga agaaggtgaa ttttcagaag cacgcgtaca gtctgccctg 420

actcagcctg cctccgtgtc tgggtctcct ggacagtcga tcaccatctc ctgcactgga 480

accagcagtg acgttggtgg ttataactat gtctcctggt accaacagca cccaggcaaa 540

gcccccaaac tcatgattta tgatgtcagt aatcggccct caggggtttc taatcgcttc 600

tctggctcca agtctggcaa cacggcctcc ctgaccatct ttgggctcca ggctgaggac 660

gaggctgatt attactgcag ctcatataca agcagtagca gttgggtgtt cggcggaggg 720

accaagctga ccgtcctagg tcagcccaag gctgcccccc cggtcactct gttcccgccc 780

tcctct 786

<210> 528

<211> 759

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU112-C03

<400> 528

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaggggggg 300

aagagctact acggatttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctcaggg 360

agtgcatccg ccccaaagct tgaagaaggt gaattttcag aagcacgcgt agacagcgtg 420

atgacccagt ctccatcctc cctgtctgca tctgtagggg acagagtcac catcacttgc 480

cgggcaagtc aggccattaa cagctattta aattggtatc agcagaaacc agggaaagcc 540

cctaagctcc tgatctatgc tgcatccagt ttgcagagtg gggtcccatc aaggttcagt 600

ggcagtggat ctgggacaga tttcactctc accatcagcg gtctgcaacc tgaagatttt 660

gcaacttact actgtcaaca gagttacagt acccccttcgt ggacgttcgg ccaagggacc 720

aaggtggaaa tcaaacgaac tgtggctgca ccatctgtc 759

<210> 529

<211> 801

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU112-C05

<400> 529

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatgcta tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagcaa taaatactac 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaatcatg 300

ggctatgact acggtgacta cgacgtagtt gactactggg gccagggaac cctggtcacc 360

gtctcctcag ggagtgcatc cgccccaaag cttgaagaag gtgaattttc agaagcacgc 420

gtacagtctg ccctgactca gcctcgctca gtgtccgggt ctcctggaca gtcagtcacc 480

atctcctgca ctggaaccat cagtgatgtt ggtggttata actatgtctc ctggtaccaa 540

cagcacccag gcaaagcccc caaactcatg atttatgatg tcactaagcg gccctcaggg 600

gtccctgatc gcttctctgg ctccaagtct ggcaacacgg cctccctgac catctctggg 660

ctccaggctg aggatgaggc tggttattac tgctcctcat atgcaggcag ctacacttgg 720

gtgttcggcg gagggaccga gctgaccgtc ctgagtcagc ccaaggctgc cccctcggtc 780

actctgttcc cgccctcctc t 801

<210> 530

<211> 753

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU112-C09

<400> 530

caggtgcagc tggtgcagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcggt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaggttcg 300

tactactttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctcagg gagtgcatcc 360

gccccaaagc ttgaagaagg tgaattttca gaagcacgcg tagaaacgac actcacgcag 420

tctccagcca ccctgtctgt gtctccaggg gaaagagcca ccctctcctg cagggccagt 480

cagagtttta gcagcagcta cttagcctgg taccagcaga aacctggcca ggctcccagg 540

ctcctcatct atggtgcatc cagaagagcc cctggcatcc cagacaggtt cagtggcagt 600

gggtctggga cagacttcag tctcaccatc agcagactgg agcctgaaga ttttgcagtg 660

tattactgtc agcagtctag cacctcaccc acgtgggcgt tcggccgagg gaccaaggtg 720

gaagtcaaac gaactgtggc tgcaccatct gtc 753

<210> 531

<211> 786

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU112-D08

<400> 531

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tggagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtac 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaatagga 300

gctactgacc cccttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagggagt 360

gcatccgccc caaagcttga agaaggtgaa ttttcagaag cacgcgtaca gtctgccctg 420

actcagcctc gctcagtgtc cgggtctcct ggacagtcag tcaccatctc ctgcactgga 480

accatcagtg atgttggtgg ttataactat gtctcctggt accaacagca cccaggcaaa 540

gcccccaaac tcatgattta tgatgtcact aagcggccct caggggtccc tgatcgcttc 600

tctggctcca agtctggcaa cacggcctcc ctgaccatct ctgggctcca ggctgaggat 660

gaggctggtt attactgctc ctcatatgca ggcagctaca cttgggtgtt cggcggaggg 720

accgagctga ccgtcctgag tcagcccaag gctgcccccc cggtcactct gttcccgccc 780

tcctct 786

<210> 532

<211> 753

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU112-E07

<400> 532

caggtgcagc tggtgcagtc ggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcggt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaggttcg 300

tactactttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctcagg gagtgcatcc 360

gccccaaagc ttgaagaagg tgaattttca gaagcacgcg tagaaattgt gatgactcag 420

tctccagact ccctggctgt gtctctgggc gagagggcca ccatcaactg caagtccagc 480

cagagtgtta acagcgccta cttagcctgg taccagcaca aacctggcca gcctcccaga 540

ctcctcattt atggtgcatc tcgcagggtc actggcgtcc cagacaggtt cagtggcagt 600

gggtctggga cagacttcac tctcaccatc agcagtctgc aaccagaaga ttttgcaact 660

tactactgtc aacagagtta cagtgaccct cggtggacgt tcggccaagg gaccaaggtg 720

gaaatcaaac gaactgtggc tgcaccatct gtc 753

<210> 533

<211> 759

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU112-E08

<400> 533

taggtcacct tgaaggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaggggggg 300

aagagctact acggatttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctcaggg 360

agtgcatccg ccccaaagct tgaagaaggt gaattttcag aagcacgcgt agacatccag 420

atgacccagt ctccatcctt cctgtctgca tctgtaggag acagagtcac catcacttgc 480

cgggcaagtc agatcattag cagctattta aattggtatc agcagaaacc agggaaagcc 540

cctaaactcc tgatctatgc tgcatccagt ttgcaaagtg gggtcccatc aaggttcagt 600

ggcagtggat ctgggacaga tttcactctc accatcagca gtctgcaacc tgaagatttt 660

gcaacttact actgtcaaca gagttacagt acccccacgt ggacgttcgg ccaagggacc 720

aaggtggaaa tcaaacgaac tgtggctgca ccatctgtc 759

<210> 534

<211> 786

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU112-F05

<400> 534

gaggtgcagc tggtgcagtc ggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcggt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtac 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaatagga 300

gctactgacc cccttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagggagt 360

gcatccgccc caaagcttga agaaggtgaa ttttcagaag cacgcgtaca gtctgccctg 420

actcagcctc gctcagtgtc cgggtctcct ggacagtcag tcaccatctc ctgcactgga 480

accagcagtg atgttggtgg ttataactat gtctcctggt accaacaaca cccaggcaaa 540

gcccccaaac tcatcattta tgatgtcaat aatcggccct caggggtttc taatcgcttc 600

tctgcctcca agtctggcaa cacggcctcc ctgaccatct ctgggctcca ggctgaggac 660

gaggctgatt attactgcaa ctcatataca agcggtagca cttgggtctt cggcggaggg 720

accaagctga ccgtcctagg tcagcccaag gctgcccccc cggtcactct gttcccgccc 780

tcctct 786

<210> 535

<211> 786

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU112-G01

<400> 535

caggtgcagc tggtggagtc ggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctgggtt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaactttcc 300

gggcccaacg gtgtggacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagggagt 360

gcatccgccc caaagcttga agaaggtgaa ttttcagaag cacgcgtaca gtctgccctg 420

actcagcctc gctcagtgtc cgggtctcct ggacagtcag tcaccatctc ctgcactgga 480

accatcagtg atgttggtgg ttataactat gtctcctggt accaacagca cccaggcaaa 540

gcccccaaac tcatgattta tgatgtcact aagcggccct caggggtccc tgatcgcttc 600

tctggctcca agtctggcaa cacggcctcc ctgaccatct ctgggctcca ggctgaggat 660

gaggctggtt attactgctc ctcatatgca ggcagctaca cttgggtgtt cggcggaggg 720

accgagctga ccgtcctgag tcagcccaag gctgcccccc cggtcactct gttcccgccc 780

tcctct 786

<210> 536

<211> 786

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU112-G06

<400> 536

caggtgcagc tgcaggagtc gggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacactgtac 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaatagga 300

gctactgacc cccttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagggagt 360

gcatccgccc caaagcttga agaaggtgaa ttttcagaag cacgcgtaca gtctgccctg 420

actcagcctc gctcagtgtc cgggtctcct ggacagtcag tcaccatctc ctgcactgga 480

accatcagtg atgttggtgg ttataactat gtctcctggt accaacagca cccaggcaaa 540

gcccccaaac tcatgattta tgatgtcact aagcggcgct caggggtccc tgatcgcttc 600

tctggctcca agtctggcaa cacggcctcc ctgaccatct ctgggctcca ggctgaggat 660

gaggctggtt attactgctc ctcatatgca ggcggctaca cttgggtgtt cggcggaggg 720

accgagctga ccgtcctgag tcagcccaag gctgcccccc cggtcactct gttcccgccc 780

tcctct 786

<210> 537

<211> 702

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU112-G09

<400> 537

taggtcacct tgaaggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaggggggg 300

aagagctact acggatttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctcaggg 360

agtgcatccg ccccaaagct tgaagaaggt gaattttcag aagcacgcgt agacatccag 420

atgacccagt ctccatcctt cctgtctgca tctgtaggag acagagtcac catcacttgc 480

cgggcaagtc agatcattag cagctattta aattggtatc agcagaaacc agggaaagcc 540

cctaaactcc tgatctatgc tgcatccagt ttgcaaagtg gggtcccatc aaggttcagt 600

ggcagtggat ctgggacaga tttcactctc accatcagca gtctgcaacc tggaagattt 660

tgcaacttac tactgtcaac agagttacag tacccccacg tg 702

<210> 538

<211> 753

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU112-H01

<400> 538

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcggt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaggttcg 300

tactactttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctcagg gagtgcatcc 360

gccccaaagc ttgaagaagg tgaattttca gaagcacgcg tagaaacgac actcacgcag 420

tctccaggca ccctgtcttt gtctccaggg gaaagagcca ccctctcctg cagggccagt 480

cagagtgtta gcagcagcta cttagcctgg taccagcaga aacctggcca ggctcccagg 540

ctcctcatct atggtgcatc cagcagggcc actggcatcc cagacaggtt cagtggcagt 600

gggtctggga cagacttcac tctcaccatc agcagtctgc aacctgatga ttttgcaact 660

tactactgtc aacagagtta cagcactcct acgtggacat tcggccaagg gaccaaggtg 720

gaaatcaaac gaactgtggc tgcaccatct gtc 753

<210> 539

<211> 786

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU112-H02

<400> 539

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120

ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaactttcc 300

gggcccaacg gtgtggacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctcagggagt 360

gcatccgccc caaagcttga agaaggtgaa ttttcagaag cacgcgtaca gcctgtgctg 420

actcagcccc gctcagtgtc cgggtctcct ggacagtcag tcaccatctc ctgcactgga 480

accagcagtg atgttggtgg ttataactat gtctcctggt accaacaaca cccaggcaaa 540

gcccccaaag tcatgattta tgatgtcagt aagcggccct caggggtccc tgatcgcttc 600

tctggctcca agtctggcaa cacggcctcc ctgaccatct ctgggctcca ggctgaggat 660

gaggctgatt attactgctg ctcatatgca ggcagctaca cttgggtgtt cggcggaggg 720

accaagctga ccgtcctagg tcagcccaag gctgcccccc cggtcactct gttcccgccc 780

tcctct 786

<210> 540

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> YU100-B09

<400> 540

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

20 25 30

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

Met Ile Tyr Asp Val Ser Asp Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Arg Ser Gly

85 90 95

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

<210> 541

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> BSN-2E1

<400> 541

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Ile Pro Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Asp Ile Asn Pro His Asn Gly Gly Pro Ile Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60
Thr Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Glu Leu Gly His Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Thr Gly
100 105 110
Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 542
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> BSN-2E1 HC-CDR1
<400> 542
Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Asn
1 5

<210> 543
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> BSN-2E1 HC-CDR2
<400> 543
Ile Asn Pro His Asn Gly Gly Pro

1 5

<210> 544

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> BSN-2E1 HC-CDR3

<400> 544

Ala Arg Gly Glu Leu Gly His Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 545

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> BSN-2G6

<400> 545

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Asn Ile Asn Pro Asp Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Pro Tyr Gly Tyr Thr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Asp Thr Val Ser Ala

115 120

<210> 546

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> BSN-2G6 HC-CDR2

<400> 546

Ile Asn Pro Asp Asn Gly Gly Thr

1 5

<210> 547

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> BSN-2G6 HC-CDR3

<400> 547

Ala Arg Glu Gly Pro Tyr Gly Tyr Thr Trp Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 548

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> BSN-5A6

<400> 548

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Asn Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Ile Ile Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Val Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asn Pro Ser Leu Tyr Asp Gly Tyr Leu Asp Cys Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 549

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> BSN-5A6 HC-CDR2

<400> 549

Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Ile

1 5

<210> 550

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> BSN-5A6 HC-CDR3

<400> 550

Ala Arg Asn Pro Ser Leu Tyr Asp Gly Tyr Leu Asp Cys

1 5 10

<210> 551

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> BSN-5B8

<400> 551

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Lys Gln Arg Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Tyr Pro Arg Ser Ser Asn Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Asp Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Arg Ala Asn Trp Val Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Thr Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 552
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> BSN-5B8 HC-CDR2
<400> 552
Ile Tyr Pro Arg Ser Ser Asn Thr
1 5

<210> 553
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> BSN-5B8 HC-CDR3
<400> 553
Ala Arg Ala Asn Trp Val Gly Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 554
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> BSN-2E1

<400> 554
Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Lys Ser Met Ser Met Ser Val Gly
1 5 10 15
Glu Arg Val Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asn Val Val Thr Tyr

20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Ala Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr His Cys Gly Gln Gly Tyr Ser Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 555

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> BSN-2E1 LC-CDR1

<400> 555

Glu Asn Val Val Thr Tyr

1 5

<210> 556

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> BSN-2E1 LC-CDR3

<400> 556

Gly Gln Gly Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 557

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> BSN-2G6

<400> 557

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Ser
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 558
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> BSN-2G6 LC-CDR1
<400> 558
Gln Ser Ile Gly Thr Ser
1 5

<210> 559
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> BSN-2G6 LC-CDR2
<400> 559
Tyr Ala Ser
1

<210> 560
<211> 9
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> BSN-2G6 LC-CDR3

<400> 560

Gln Gln Ser Asn Ser Trp Pro Leu Thr

1 5

<210> 561

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> BSN-5A6_2

<400> 561

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

Glu Lys Val Thr Met Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Asn
20 25 30

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

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

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

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

Tyr Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Asn Leu Glu Leu
100 105 110

Lys

<210> 562

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> BSN-5A6_2 LC-CDR1

<400> 562

Gln Ser Leu Leu Tyr Asn Ser Ser Gln Lys Asn Tyr

1 5 10

<210> 563

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> BSN-5A6_2 LC-CDR2

<400> 563

Trp Ala Ser

1

<210> 564

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> BSN-5B8

<400> 564

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Tyr Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Val Gln Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 565

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> BSN-5B8 LC-CDR1

<400> 565

Gln Asp Val Gly Thr Ala

1 5

<210> 566

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> BSN-5B8 LC-CDR3

<400> 566

Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Arg Thr

1 5

<210> 567

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> mHC-CDR1-1 family consensus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa = D or S

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa = N or G

<400> 567

Gly Tyr Thr Phe Thr Xaa Tyr Xaa

1 5

<210> 568

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> mHC-CDR2-1 family consensus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa = H, D or N

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa = P, T or I

<400> 568

Ile Asn Pro Xaa Asn Gly Gly Xaa

1 5

<210> 569

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> mLC-CDR2-1 family consensus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = G, Y or W

<400> 569

Xaa Ala Ser

1

<210> 570

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> mLC-CDR3-1 family consensus

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = Q or G

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa = Y, G or S

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa = Y, N or S

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa = Y or W

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa = P or absent

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa = L, Y or R

<400> 570

Xaa Gln Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Thr

1 5

<210> 571

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> BSN-2E1_VH

<400> 571

caggtccagc tgcaggagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60

ccctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tggactgggt gaagcagagc 120

catggaaaga gccttgagtg gattggagat attaatcctc acaatggtgg tcctatctac 180

aaccagaagt tcacgggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac 240

atggagctcc gcagcctgac atctgaggac actgcagtct attactgtgc aagaggggaa 300

ctgggtcact ggtacttcga tgtctggggc acagggacca cggtcaccgt ctcctca 357

<210> 572

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> BSN-2E1_VL

<400> 572

aacattgtaa tgacccaatc tcccaaatcc atgtccatgt cagtaggaga gagggtcacc 60

ttgacctgca aggccagtga gaatgtggtt acttatgttt cctggtatca acagaaacca 120

gagcagtctc ctaaactgct gatatacggg gcatccaacc ggtacactgg ggtccccgat 180

cgcttcacag gcagtggatc tgcaacagat ttcactctga ccatcagcag tgtgcaggct 240

gaagaccttg cagattatca ctgtggacag ggttacagct atccgtacac gttcggaggg 300

gggaccaagc tggaaataaa a 321

<210> 573

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> BSN-2G6_VH

<400> 573

caggtccagc tgcaggagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60

ccctgcaagg cttctggata cacgttcact gactacaaca tggactgggt gaagcagagc 120

catggaaaga gccttgagtg gattggaaat attaatcctg acaatggtgg tactatctac 180

aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac 240

atggagctcc gcagcctgac atctgaggac actgcagtct atttctgtgc aagagagggg 300

ccttatggtt acacctggtt tgcttactgg ggccaaggga ctctggacac tgtctctgca 360

<210> 574

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> BSN-2G6_VL

<400> 574

gacatcttgc tgactcagtc tccagccatc ctgtctgtga gtccaggaga aagagtcagt 60

ttctcctgca gggccagtca gagcattggc acaagcatac actggtatca gcaaagaaca 120

aatggttctc caaggcttct cataaagtat gcttctgagt ctatctctgg gatcccttcc 180

aggtttagtg gcagtggatc agggacagat tttactctta gcatcaacag tgtggagtct 240

gaagatattg cagattatta ctgtcaacaa agtaatagct ggccgctcac gttcggtgct 300

gggaccaagc tggagctgaa a 321

<210> 575

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> BSN-3C6_VL

<400> 575

aacattgtaa tgacccaatc tcccaaatcc atgtccatgt cagtaggaga gagggtcacc 60

ttgacctgca aggccagtga gaatgtggtt acttatgttt cctggtatca acagaaacca 120

gagcagtctc ctaaactgct gatatacggg gcatccaacc ggtacactgg ggtccccgat 180

cgcttcacag gcagtggatc tgcaacagat ttcactctga ccatcagcag tgtgcaggct 240

gaagaccttg cagattatca ctgtggacag ggttacagct atccgtacac gttcggaggg 300

gggaccaagc tggaaataaa a 321

<210> 576

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> BSN-5A6_VH

<400> 576

gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgaa ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60

ccctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tggactgggt gaagcagagc 120

catggaaaga gccttgagtg gattggaaat attaatccta acaatggtgg tattatctac 180

aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac 240

atggtactcc gcagcctgac atctgaggac actgcagtct attactgtgc aagaaaccca 300

agtctctatg atggttacct tgactgctgg ggccaaggca ccactctcac agtctcctca 360

<210> 577

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> BSN-5A6_VL1

<400> 577

aacattgtaa tgacccaatc tcccaaatcc atgtccatgt cagtaggaga gagggtcacc 60

ttgacctgca aggccagtga gaatgtggtt acttatgttt cctggtatca acagaaacca 120

gagcagtctc ctaaactgct gatatacggg gcatccaacc ggtacactgg ggtccccgat 180

cgcttcacag gcagtggatc tgcaacagat ttcactctga ccatcagcag tgtgcaggct 240

gaagaccttg cagattatca ctgtggacag ggttacagct atccgtacac gttcggaggg 300

gggaccaagc tggaaataaa a 321

<210> 578

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> BSN-5A6_VL2

<400> 578

gacattgtga tgtcacagtc tccatcctcc ctagctgtgt cagttggaga gaaggttact 60

atgaactgca agtccagtca gagcctttta tataatagca gtcaaaagaa ctacttggcc 120

tggtaccagc agaaaccagg gcagtctcct aaattgctga tttactgggc atccactagg 180

gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagtg tgaaggctga agacctggca gtttattact gtcagcaata ttatagttat 300

ccgctcacgt tcggtgctgg gaccaacctg gagctgaaa 339

<210> 579

<211> 354

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> BSN-5B8_VH

<400> 579

caggtccagc tgcagcagtc tggagctgag ctggcgaggc ctgggacttc agtgaaactg 60

tcctgcaagg cttctggcta caccttcaca agctatggta taagctgggt gaaacagaga 120

actggacagg gccttgagtg gattggagaa atttatcctc gaagtagtaa tacttactac 180

aatgagaagt tcaagggcaa ggccacactg actgcagaca aatcctccag cacagcgtac 240

atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcggact atttctgtgc aagggctaac 300

tgggtagggt acttcgatgt ctggggcaca gggaccacgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 580

<211> 318

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> BSN-5B8_VL

<400> 580

gacattgtga tgacccagtc tcacaaattc atgtccacat cagtcggaga cagggtcacc 60

atcacctgca aggccagtca ggatgtgggt actgctgtag cctggtatca acagaaacca 120

ggacaatctc ctaaactact gatttactgg gcatccaccc ggctcactgg agtccctgat 180

cgcttcacag gcagtggatc tgggacatat ttcactctca ccattaacaa tgtgcagtct 240

gaagacttgg cagattattt ctgtcagcaa tatagcagct atcggacgtt cggtggaggc 300

accaagctgg aaatcaag 318

<210> 581

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> BSN-5A6_2 LC-CDR3

<400> 581

Gln Gln Tyr Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5