



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0034176
(43) 공개일자 2022년03월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/18 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 1/02 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07K 16/18 (2013.01)
A61P 1/02 (2018.01)

(21) 출원번호 10-2022-7004179
(22) 출원일자(국제) 2020년07월10일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2022년02월08일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2020/027127
(87) 국제공개번호 WO 2021/010346
국제공개일자 2021년01월21일

(30) 우선권주장
JP-P-2019-130153 2019년07월12일 일본(JP)
JP-P-2020-080723 2020년04월30일 일본(JP)

(71) 출원인
고쿠리츠 다이가쿠 호진 교토 다이가쿠
일본 교토후 교토시 사쿄쿠 요시다혼마치 36번치 1
고쿠리츠다이가쿠호징 후쿠이다이가쿠
일본 후쿠이켄 후쿠이시 분쿄 3쵸메 9방 1고
고꾸리쯔 다이가쿠 호우징 오사카 다이가쿠
일본 565-0871 오사카후 스이따시 야마다오까 1방 1고

(72) 발명자
다카하시, 가츠
일본 6068501 교토후 교토시 사쿄쿠 요시다혼마치 36번치 1 고쿠리츠 다이가쿠 호진 교토 다이가쿠 내
스가이, 마나부
일본 9101193 후쿠이켄 요시다군 에이헤이지쵸 마츠오카시모아이즈키 23고 3번치 고쿠리츠다이가쿠 호징 후쿠이다이가쿠 내
(뒷면에 계속)

(74) 대리인
한상욱, 이유리, 이석재

전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 **치아의 재생 치료를 위한 USAG-1을 표적 분자로 한 중화 항체**

(57) 요약

USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트, 및 해당 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트를 포함하는 의약 조성물이 제공된다.

(52) CPC특허분류

A61K 2039/505 (2013.01)

C07K 2317/76 (2013.01)

(72) 발명자

도키타, 요시히토

일본 4800392 아이치켄 가스가이시 가가야쵸 713-8
아이치켄 이료료이쿠소조센타 핫타츠쇼가이켄큐쇼
내

다카기, 준이치

일본 5650871 오사카후 스이타시 야마다오카 1반
1고 고히리쵸 다이가꾸 호우징 오사까 다이가꾸 내

미하라, 에미코

일본 5650871 오사카후 스이타시 야마다오카 1반
1고 고히리쵸 다이가꾸 호우징 오사까 다이가꾸 내

명세서

청구범위

청구항 1

USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트.

청구항 2

제1항에 있어서, USAG-1에 특이적으로 결합하여 USAG-1의 BMP 시그널링 억제 활성을 중화하는, 항체 또는 그의 항원 프래그먼트.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, USAG-1에 특이적으로 결합하여 USAG-1의 WNT 시그널링 억제 활성을 중화하는, 항체 또는 그의 항원 프래그먼트.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, (a) 각각 서열 번호 5, 서열 번호 6, 및 서열 번호 7로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 또는, 각각 서열 번호 8, 서열 번호 9, 및 서열 번호 10으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역,

(b) 각각 서열 번호 15, 서열 번호 16, 및 서열 번호 17로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 또는, 각각 서열 번호 18, 서열 번호 19, 및 서열 번호 20으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역,

(c) 각각 서열 번호 25, 서열 번호 26, 및 서열 번호 27로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 또는, 각각 서열 번호 28, 서열 번호 29, 및 서열 번호 30으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역,

(d) 각각 서열 번호 42, 서열 번호 43, 및 서열 번호 44로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 또는, 각각 서열 번호 45, 서열 번호 46, 및 서열 번호 47로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역,

혹은,

(e) 각각 서열 번호 52, 서열 번호 53, 및 서열 번호 54로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 또는, 각각 서열 번호 55, 서열 번호 56, 및 서열 번호 57로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역

을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, (f) 서열 번호 3으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 또는, 서열 번호 4로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역,

(g) 서열 번호 13으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 또는, 서열 번호 14로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역,

(h) 서열 번호 23으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하

는 중쇄 가변 영역, 또는, 서열 번호 24로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역,

(i) 서열 번호 40으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 또는, 서열 번호 41로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역,

혹은,

(j) 서열 번호 50으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 또는, 서열 번호 51로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역

을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, (k) 각각 서열 번호 5, 서열 번호 6, 및 서열 번호 7로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 및 각각 서열 번호 8, 서열 번호 9, 및 서열 번호 10으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역,

(l) 각각 서열 번호 15, 서열 번호 16, 및 서열 번호 17로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 및 각각 서열 번호 18, 서열 번호 19, 및 서열 번호 20으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역,

(m) 각각 서열 번호 25, 서열 번호 26, 및 서열 번호 27로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 및 각각 서열 번호 28, 서열 번호 29, 및 서열 번호 30으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역,

(n) 각각 서열 번호 42, 서열 번호 43, 및 서열 번호 44로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 및 각각 서열 번호 45, 서열 번호 46, 및 서열 번호 47로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역,

또는,

(o) 각각 서열 번호 52, 서열 번호 53, 및 서열 번호 54로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 및 각각 서열 번호 55, 서열 번호 56, 및 서열 번호 57로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역

을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트.

청구항 7

제1항 내지 제3항 및 제6항 중 어느 한 항에 있어서, (p) 서열 번호 3으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호 4로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역,

(q) 서열 번호 13으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호 14로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역,

(r) 서열 번호 23으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호 24로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역,

(s) 서열 번호 40으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호 41로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역,

또는,

(t) 서열 번호 50으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호 51로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역

을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트.

청구항 8

USAG-1로의 결합에 대해서, 제4항 내지 제7항 중 어느 한 항에 기재된 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트와 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가 인간화 항체 또는 키메라 항체인, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 기재된 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트를 포함하는, 치아의 재생 치료를 위한 의약 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 무치증(tooth agenesis)의 치료 또는 치아의 재생을 위한 USAG-1을 표적으로 하는 중화 항체에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 무치증(치아의 결손을 갖는 환자)의 원인의 대부분은, 우식이나 치주병 등의 후천적인 원인에 의하지만, 선천성의 것으로서는, 발증율이 1%로 높은 선천성 무치증이 있다. 현재, 결손 치과 치료법으로서 치과 임플란트나 의치 등의 보철 치료뿐이며, 근본적인 치료법은 존재하지 않는다. 조직 공학적인 어프로치를 사용한 치아의 재생의 연구는 다수 보고되어 있다. 세포 소스로서 줄기세포(비특허문헌 1) 등, 여러가지 세포가 사용되고 있다. 또한, 인 비트로로 제작한 치아를 구강 내에서 기능시키기 위해서, 콜라겐의 겔 중에서, 기관의 근원이 되는 치아의 기관 원기를 재생하는 세포 조작 기술, 「기관 원기법」(비특허문헌 2)이 보고되어 있다. 그러나, 조직 공학적인 어프로치는, 모두 세포 소스를 확보하기 위한 비용이나 안전성 등의 문제가 있어, 임상 응용까지 이르지 못했다.

[0003] 한편, 선천성 무치증의 원인 유전자는 다수 동정되어 있고, 많은 것이 인간과 마우스에서 공통된다. 예를 들어, RUNX2, MSX1, EDA, WNT10A, PAX9, AXIN2 등이 알려져 있다. 그 중에서도, WNT10A를 원인 유전자로 하는 선천성 무치증은, 환자수가 가장 많다. 또한, EDA는, 증후군성 선천성 무치증의 대표 질환인 무한성 외배엽 이형성증의 원인 유전자이다. 선천성 무치증은, 원인 유전자의 결손, 기능 억제에 의해, 치아의 발생이 도중에 정지하기 때문에 야기된다.

선행기술문헌

비특허문헌

[0004] (비특허문헌 0001) Ohazama, J Denr Res, 2004

(비특허문헌 0002) Nakao, Nat Methods, 2007

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 선천성 무치증의 새로운 시점에서의 치료에서는, 상술한 바와 같이 치아의 발생이 도중에 정지한 상태에서부터, 분화 유도를 촉진하여 완전한 치아를 형성시키는 것이 생각된다. 그래서, 본 발명은 외과적인 조직 이식을 이용하는 것이 아니라, 치아의 기관에 내재하는 분화 유도를 이용한 치아의 무치증 치료 방법에 관한 기술을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0006] 본 발명자들은, 예의 연구의 결과, USAG-1을 표적 분자로 한 중화 항체의 개발에 성공하였다. 또한, 해당 항체의 투여에 의해, 선천성 무치증 모델 마우스의 결손 치아를 재생하는 것, 및 선천성 무치증 모델 마우스 또는 야생형 마우스에 있어서 과잉치를 형성할 수 있음을 알아내고, 본 발명을 완성하였다.

[0007] 즉, 본 발명은

[0008] [1] USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트,

[0009] [2] USAG-1에 특이적으로 결합하여 USAG-1의 BMP 시그널링 억제 활성을 중화하는, [1]에 기재된 항체 또는 그의 항원 프래그먼트,

[0010] [3] USAG-1에 특이적으로 결합하여 USAG-1의 WNT 시그널링 억제 활성을 중화하는, [1] 또는 [2]에 기재된 항체 또는 그의 항원 프래그먼트,

[0011] [4] (a) 각각 서열 번호 5, 서열 번호 6, 및 서열 번호 7로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 또는, 각각 서열 번호 8, 서열 번호 9, 및 서열 번호 10으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역,

[0012] (b) 각각 서열 번호 15, 서열 번호 16, 및 서열 번호 17로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 또는, 각각 서열 번호 18, 서열 번호 19, 및 서열 번호 20으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역,

[0013] (c) 각각 서열 번호 25, 서열 번호 26, 및 서열 번호 27로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 또는, 각각 서열 번호 28, 서열 번호 29, 및 서열 번호 30으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역,

[0014] (d) 각각 서열 번호 42, 서열 번호 43, 및 서열 번호 44로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 또는, 각각 서열 번호 45, 서열 번호 46, 및 서열 번호 47로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역, 혹은,

[0015] (e) 각각 서열 번호 52, 서열 번호 53, 및 서열 번호 54로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 또는, 각각 서열 번호 55, 서열 번호 56, 및 서열 번호 57로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역

[0016] 을 포함하는, [1] 내지 [3] 중 어느 한 항에 기재된 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트,

[0017] [5] (f) 서열 번호 3으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 또는, 서열 번호 4로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역,

- [0018] (g) 서열 번호 13으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 또는, 서열 번호 14로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역,
- [0019] (h) 서열 번호 23으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 또는, 서열 번호 24로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역,
- [0020] (i) 서열 번호 40으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 또는, 서열 번호 41로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역,
- [0021] 혹은,
- [0022] (j) 서열 번호 50으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 또는, 서열 번호 51로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역
- [0023] 을 포함하는, [1] 내지 [4] 중 어느 한 항에 기재된 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트,
- [0024] [6] (k) 각각 서열 번호 5, 서열 번호 6, 및 서열 번호 7로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 및 각각 서열 번호 8, 서열 번호 9, 및 서열 번호 10으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역,
- [0025] (l) 각각 서열 번호 15, 서열 번호 16, 및 서열 번호 17로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 및 각각 서열 번호 18, 서열 번호 19, 및 서열 번호 20으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역,
- [0026] (m) 각각 서열 번호 25, 서열 번호 26, 및 서열 번호 27로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 및 각각 서열 번호 28, 서열 번호 29, 및 서열 번호 30으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역,
- [0027] (n) 각각 서열 번호 42, 서열 번호 43, 및 서열 번호 44로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 및 각각 서열 번호 45, 서열 번호 46, 및 서열 번호 47로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역, 또는,
- [0028] (o) 각각 서열 번호 52, 서열 번호 53, 및 서열 번호 54로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 및 각각 서열 번호 55, 서열 번호 56, 및 서열 번호 57로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역
- [0029] 을 포함하는, [1] 내지 [3] 중 어느 한 항에 기재된 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트,
- [0030] [7] (p) 서열 번호 3으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호 4로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역,
- [0031] (q) 서열 번호 13으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호 14로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역,
- [0032] (r) 서열 번호 23으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호 24로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역,

- [0033] (s) 서열 번호 40으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호 41로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역, 또는,
- [0034] (t) 서열 번호 50으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호 51로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 90%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역
- [0035] 을 포함하는, [1] 내지 [3] 및 [6] 중 어느 한 항에 기재된 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트,
- [0036] [8] USAG-1로의 결합에 대해서, [4] 내지 [7] 중 어느 한 항에 기재된 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트와 경합하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트,
- [0037] [9] 항체가 인간화 항체 또는 키메라 항체인, [1] 내지 [8] 중 어느 한 항에 기재된 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트, 및
- [0038] [10] [1] 내지 [9] 중 어느 한 항에 기재된 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트를 포함하는, 치아의 재생 치료를 위한 의약 조성물
- [0039] 을 제공한다.

발명의 효과

- [0040] 본 발명에서는, 항체 체제를 사용함으로써, 인 비보로 치아를 재생하는 것에 성공하였다. 본 발명의 항체 체제에 의한 치료는, 치아의 재생 의료로서, 종래의 발치, 치과 교정, 치아 이식 등의 일반적인 치과 구강 외과적 어프로치로 임상 전개가 충분히 가능하다.

도면의 간단한 설명

- [0041] 도 1은 실시예에 있어서 항원으로서 사용한 대장균 유래 재조합 인간 USAG-1 단백질의 Wnt 억제 활성을 도시하는 도면이다.
- 도 2는 실시예에 있어서 항원으로서 사용한 대장균 유래 재조합 인간 USAG-1 단백질의 BMP 억제 활성을 도시하는 도면이다.
- 도 3은 CRISPER-CAS9를 이용하여 새롭게 수립한 USAG-1KO 마우스를 도시하는 도면이다.
- 도 4a는 항USAG-1 중화 항체의 1차 스크리닝의 결과를 도시하는 도면이다.
- 도 4b는 항USAG-1 중화 항체의 1차 스크리닝의 결과를 도시하는 도면이다.
- 도 5는 마우스 N말 PA 태그 구비 USAG-1(와이즈(WISE))의 정제·농축의 결과를 도시하는 도면이다.
- 도 6은 마우스 USAG-1 단백질의 용량 의존성의 WNT 시그널 억제 활성을 도시하는 도면이다.
- 도 7은 마우스 USAG-1 단백질의 용량 의존성의 BMP 시그널의 억제 활성을 도시하는 도면이다.
- 도 8은 용량 의존성에 마우스 USAG-1에 의한 WNT 시그널의 억제 활성을 중화하는 항체를 도시하는 도면이다.
- 도 9는 용량 의존성에 마우스 USAG-1에 의한 BMP 시그널의 억제 활성을 중화하는 항체를 도시하는 도면이다.
- 도 10은 항USAG-1 중화 항체가 무치증 모델 마우스에 치아를 자라게 하는 것을 도시하는 도면이다.
- 도 11은 항USAG-1 중화 항체가 USAG-1KO와 동등한 효과가 있는 것을 도시하는 도면이다.
- 도 12는 마우스 항USAG-1 항체의 마우스/인간 USAG-1 단백질과의 결합 실험의 결과를 도시하는 도면이다.
- 도 13은 인간 FLAG 태그 USAG-1을 일과성으로 강제 발현시킨 HEK293 세포에 대한 마우스 항USAG-1 항체를 사용한 면역 염색을 도시하는 도면이다.
- 도 14는 항체 A 및 항체 B의 중쇄 및 경쇄 가변 영역의 서열을 도시하는 도면이다.
- 도 15는 마우스 항USAG-1 항체의 마우스/인간 USAG-1 단백질과의 결합 실험의 결과를 도시하는 도면이다.
- 도 16은 얻어진 6종의 항체의 경합 결합 데이터를 도시하는 도면이다. 6종의 시험 항체 각각에 대해서, 6종의

항체에서 포착된 USAG-1 센서에 반응시켰을 때의 센서 그래프를 겹친 도면이다.

도 17은 마우스 USAG-1에 의한 Wnt 시그널의 억제 활성화 및 BMP 시그널의 억제 활성화에 대한, 본 발명의 항체의 중화 활성을 도시하는 도면이다.

도 18은 선천성 무치증 개에 대한 USAG-1 중화 항체 투여의 효과를 나타내는, 덴탈 X선 사진이다.

도 19는 페렛에 있어서의, USAG-1 중화 항체 투여에 의한 하악 제3 방석니부의 제3 생치의 유도를 나타내는, μ CT 화상과 그의 3차원 재구축상이다.

도 20은 사향쥐에 있어서의, USAG-1 중화 항체 투여에 의한 하악 제3 방석니부의 제3 생치의 유도를 나타내는, μ CT 화상과 그의 3차원 재구축상이다.

도 21은 항체 C의 중쇄 및 경쇄 가변 영역의 서열을 도시하는 도면이다.

도 22는 항체 D 및 E의 중쇄 및 경쇄 가변 영역의 서열을 도시하는 도면이다.

도 23은 페렛에 있어서의, USAG-1 중화 항체 투여에 의한 상악 앞니부의 제3 생치의 유도를 나타내는, μ CT 슬라이스 화상과 그의 3차원 재구축상이다.

도 24는 페렛에 있어서의, USAG-1 중화 항체 투여에 의한 하악 방석니부의 제3 생치의 유도를 나타내는, μ CT 데이터에 기초하여 제작한 3차원 재구축상이다.

도 25는 마우스 USAG-1에 의한 Wnt 시그널의 억제 활성화 및 BMP 시그널의 억제 활성화에 대한, 본 발명의 항체의 중화 활성을 도시하는 도면이다.

도 26은 마우스 항USAG-1 항체와 마우스 USAG-1 단백질의 복합체와, LRP6-E1E2 도메인의 상호 작용을 나타내는 풀다운 어세이의 결과를 도시하는 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0042] USAG-1(자궁 감각 관련 유전자(Uterine Sensitization Associated Gene)-1)은 Sostdc-1, Ectodin, 또는 와이즈라고도 불리는, 뼈형성 단백질(BMP) 안타고니스트 및 Wnt 안타고니스트이다. USAG-1 결손 모델 마우스에서는, BMP 시그널링의 증가가 보여져, 과잉치의 형성이 유도되는 것이 알려져 있다. 발명자들은, 선천성 무치증 모델 마우스인 Runx2 결손 마우스와 과잉치(정상적인 치아수 이상으로 존재하는 치아) 모델 마우스인 USAG-1의 유전자 결손 마우스를 교배하여 더블녹아웃 마우스를 제작하고, 해석한 바, 치아의 형성이 회복되는 것을 알아냈다. 따라서, USAG-1의 저해에 의해, 무치증을 치료할 수 있음이 시사되었다.
- [0043] 금회, 발명자들은, Runx2 이외의 원인 유전자 Msx1, Eda, 및 Wnt10a를 결손한 선천성 무치증 모델 마우스와, CRISPER-CAS9 시스템에서 새롭게 제작한 과잉치 모델 마우스인 USAG-1의 유전자 결손 마우스를 교배하여 더블녹아웃 마우스를 제작하고, 해석한 바, 모든 무치증 모델 마우스에 있어서 치아의 형성이 회복되는 것을 알아냈다. 따라서, USAG-1의 저해에 의한 치료는, 각종 유전자 변이를 원인으로 하는 선천성 무치증 환자에게 적용 가능성이 밝혀졌다.
- [0044] 그래서, 본 발명에서는, 활성이 확인된 인간 USAG-1 재조합 단백을 항원으로서 사용하여 항체를 제작하고, USAG-1에 특이적으로 결합하는 항체를 얻었다. 이들 항체는, BMP 시그널링 및/또는 Wnt 시그널링을 증가시킴이 확인되었다.
- [0045] 따라서, 본 발명의 일 양태는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 및 그 항원 결합 프래그먼트, 즉, 항USAG-1 중화 항체 및 그 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 본 명세서에 있어서 특기하지 않는 한, USAG-1은, 포유 동물의 USAG-1을 의미한다. 해당 포유 동물로서는, 한정하는 것은 아니지만, 예를 들어, 인간, 개, 고양이, 말, 쥐, 페렛, 사향쥐, 돼지, 원숭이 등을 들 수 있고, 바람직하게는 인간이다.
- [0046] 본 명세서에 있어서, 중화란, USAG-1의 기능을 저해하는 것을 말한다. USAG-1의 기능에는, 예를 들어, BMP 시그널링 억제 활성화(「BMP 안타고니스트 활성화」이라고도 함) 및 Wnt 시그널링 억제 활성화(「Wnt 안타고니스트 활성화」이라고도 함)가 있다. 본원의 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트는, USAG-1의 BMP 시그널링 억제 활성화 및/또는 Wnt 시그널링 억제 활성을 저해한다. 따라서, 본원의 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트는, USAG-1의 BMP 시그널링 억제 활성화 및 USAG-1의 Wnt 시그널링 억제 활성의 어느 것, 또는 양쪽을 중화한다. 예를 들어, 한정하는 것은 아니지만, USAG-1에 특이적으로 결합하여 USAG-1의 BMP 시그널링 억제 활성을 중화하지만, USAG-1의 Wnt 시그널링 억제 활성을 중화하지 않는 항체 또는 그의 항원 프래그먼트나, USAG-1에 특이적으로 결합하

여 USAG-1의 Wnt 시그널링 억제 활성을 증화하지만, USAG-1의 BMP 시그널링 억제 활성을 증화하지 않는 항체 또는 그의 항원 프래그먼트도, 본원의 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트에 포함된다. 또한, 본 명세서에 있어서 「저해」에는, 억제 및 저감이 포함된다.

[0047] 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트의 증화 활성은 통상의 방법에 의해 결정하면 된다. USAG-1의 BMP 안타고니스트 활성을 증화하는 활성(「BMP 안타고니스트 증화 활성」이라고도 함)은 예를 들어, ALP(알칼리 포스파타아제) 어세이 또는 리포터 검정에 의해 인 비트로로 측정할 수 있다. ALP 어세이는, 예를 들어, 골아 전구 세포 등을 BMP의 존재 하, USAG-1 단백질 및 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트를 첨가하여 배양하고, 골아 세포로의 분화가 유도될 때에 발생하는 ALP를 측정함으로써 행한다. USAG-1의 Wnt 안타고니스트 활성을 증화하는 활성(「Wnt 안타고니스트 증화 활성」이라고도 함)은 예를 들어, 리포터 검정에 의해 인 비트로로 측정할 수 있다. 리포터 검정은, 예를 들어, BMP 또는 Wnt에 반응하는 프로모터 영역을 루시페라아제 등의 리포터 유전자에 연결한 벡터를 세포에 도입하고, 해당 세포를 BMP 또는 Wnt의 존재 하, USAG-1 단백질 및 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트를 첨가하여 배양하고, 발현하는 루시페라아제 활성을 측정함으로써 행한다. 본원의 항USAG-1 항체 및 그 항원 결합 프래그먼트에 의해 증화되는 BMP 안타고니스트 활성은, 어느 BMP 패밀리에 대한 안타고니스트 활성이더라도 된다. 예를 들어, 본원의 항USAG-1 항체 및 그 항원 결합 프래그먼트는, 한정하는 것은 아니지만, BMP2, BMP4, BMP6, BMP7 등에 대한 안타고니스트 활성을 증화할 수 있다. 또한, 본원의 항USAG-1 항체 및 그 항원 결합 프래그먼트에 의해 증화되는 Wnt 안타고니스트 활성은, 어느 Wnt 패밀리에 대한 안타고니스트 활성이더라도 된다. 예를 들어, 본원의 항USAG-1 항체 및 그 항원 결합 프래그먼트는, 한정하는 것은 아니지만, Wnt-1, Wnt-3 등에 대한 안타고니스트 활성을 증화할 수 있다.

[0048] 또한, 본 발명에서는, 얻어진 항체 중 5개, 항체 A, 항체 B, 항체 C, 항체 D 및 항체 E의 서열을 결정 및 해석하고, 각 항체의 가변 영역 및 상보성 결정 영역도 결정하였다. 즉, 항체 A는, 서열 번호 1로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 2로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하고, 상기 중쇄는, 서열 번호 5, 서열 번호 6, 및 서열 번호 7로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역을 포함하는 중쇄 가변 영역(서열 번호 3)을 포함하고, 상기 경쇄는, 서열 번호 8, 서열 번호 9, 및 서열 번호 10으로 나타내지는 경쇄 상보성 결정 영역을 포함하는 경쇄 가변 영역(서열 번호 4)을 포함한다. 항체 B는, 서열 번호 11로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 12로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하고, 상기 중쇄는, 서열 번호 15, 서열 번호 16, 및 서열 번호 17로 나타내지는 중쇄 상보성 결정 영역을 포함하는 중쇄 가변 영역(서열 번호 13)을 포함하고, 상기 경쇄는, 서열 번호 18, 서열 번호 19, 및 서열 번호 20으로 나타내지는 경쇄 상보성 결정 영역을 포함하는 경쇄 가변 영역(서열 번호 14)을 포함한다. 항체 C는, 서열 번호 21로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 22로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하고, 상기 중쇄는, 서열 번호 25, 서열 번호 26, 및 서열 번호 27로 나타내지는 중쇄 상보성 결정 영역을 포함하는 중쇄 가변 영역(서열 번호 23)을 포함하고, 상기 경쇄는, 서열 번호 28, 서열 번호 29, 및 서열 번호 30으로 나타내지는 경쇄 상보성 결정 영역을 포함하는 경쇄 가변 영역(서열 번호 24)을 포함한다. 항체 D는, 서열 번호 38로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 39로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하고, 상기 중쇄는, 서열 번호 42, 서열 번호 43, 및 서열 번호 44로 나타내지는 중쇄 상보성 결정 영역을 포함하는 중쇄 가변 영역(서열 번호 40)을 포함하고, 상기 경쇄는, 서열 번호 45, 서열 번호 46, 및 서열 번호 47로 나타내지는 경쇄 상보성 결정 영역을 포함하는 경쇄 가변 영역(서열 번호 41)을 포함한다. 항체 E는, 서열 번호 48로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 49로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하고, 상기 중쇄는, 서열 번호 52, 서열 번호 53, 및 서열 번호 54로 나타내지는 중쇄 상보성 결정 영역을 포함하는 중쇄 가변 영역(서열 번호 50)을 포함하고, 상기 경쇄는, 서열 번호 55, 서열 번호 56, 및 서열 번호 57로 나타내지는 경쇄 상보성 결정 영역을 포함하는 경쇄 가변 영역(서열 번호 51)을 포함한다. 항체 A 및 항체 B 및 항체 C는, 특히 BMP 안타고니스트 증화 활성을 갖는다. 항체 C는, 특히 BMP 안타고니스트 증화 활성 및 Wnt 안타고니스트 증화 활성의 양쪽을 갖는다. 항체 D 및 항체 E는, 특히 Wnt 안타고니스트 증화 활성을 갖는다.

[0049] 따라서, 본 발명의 일 양태에 있어서, 본원의 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트로서, 항체 A, 항체 B, 항체 C, 항체 D, 및 항체 E 그리고 그들의 변이체가 제공된다. 항체 A 또는 그의 변이체의 일례로서, USAG-1에 특이적으로 결합하여 증화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 각각 서열 번호 5, 서열 번호 6, 및 서열 번호 7로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 또는, 각각 서열 번호 8, 서열 번호 9, 및 서열 번호 10으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경

프래그먼트이며, 서열 번호 3으로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호 4로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 아미노산 서열의 1 이상에 있어서 1 내지 수개의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 삽입 또는 부가되어 있는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 서열 번호 3으로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호 4로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 아미노산 서열의 1 이상에 있어서 1 내지 수개의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 삽입 또는 부가되어 있는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다.

[0057] 항체 B 또는 그의 변이체의 일례로서, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 각각 서열 번호 15, 서열 번호 16, 및 서열 번호 17로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 또는, 각각 서열 번호 18, 서열 번호 19, 및 서열 번호 20으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 각각 서열 번호 15, 서열 번호 16, 및 서열 번호 17로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 또는, 각각 서열 번호 18, 서열 번호 19, 및 서열 번호 20으로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 더욱 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 각각 서열 번호 15, 서열 번호 16, 및 서열 번호 17로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 또는, 각각 서열 번호 18, 서열 번호 19, 및 서열 번호 20으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 또한 더욱 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 각각 서열 번호 15, 서열 번호 16, 및 서열 번호 17로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 또는, 각각 서열 번호 18, 서열 번호 19, 및 서열 번호 20으로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다.

[0058] 항체 B 또는 그의 변이체의 또다른 예로서, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 각각 서열 번호 15, 서열 번호 16, 및 서열 번호 17로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 또는, 각각 서열 번호 18, 서열 번호 19, 및 서열 번호 20으로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역을 포함하고, 상기 아미노산 서열의 1 이상에 있어서 1 내지 수개의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 삽입 또는 부가되어 있는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 각각 서열 번호 15, 서열 번호 16, 및 서열 번호 17로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 또는, 각각 서열 번호 18, 서열 번호 19, 및 서열 번호 20으로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역을 포함하고, 상기 아미노산 서열의 1 이상에 있어서 1 내지 수개의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 삽입 또는 부가되어 있는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다.

[0059] 항체 B 또는 그의 변이체의 또다른 예로서, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 서열 번호 13으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 또는, 서열 번호 14로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 서열 번호 13으로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 또는, 서열 번호 14로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 더욱 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 서열 번호 13으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 또는, 서열 번호 14로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95

%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 또한 더욱 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 서열 번호 13으로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 또는 서열 번호 14로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역, 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다.

[0060] 항체 B 또는 그의 변이체의 또다른 예로서, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 서열 번호 13으로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 또는, 서열 번호 14로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 아미노산 서열에 있어서 1 내지 수개의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 삽입 또는 부가되어 있는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 서열 번호 13으로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 또는, 서열 번호 14로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 아미노산 서열에 있어서 1 내지 수개의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 삽입 또는 부가되어 있는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다.

[0061] 항체 B 또는 그의 변이체의 또다른 예로서, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 각각 서열 번호 15, 서열 번호 16, 및 서열 번호 17로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 및 각각 서열 번호 18, 서열 번호 19, 및 서열 번호 20으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 각각 서열 번호 15, 서열 번호 16, 및 서열 번호 17로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 및 각각 서열 번호 18, 서열 번호 19, 및 서열 번호 20으로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 더욱 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 각각 서열 번호 15, 서열 번호 16, 및 서열 번호 17로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 및 각각 서열 번호 18, 서열 번호 19, 및 서열 번호 20으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 또한 더욱 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 각각 서열 번호 15, 서열 번호 16, 및 서열 번호 17로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 및 각각 서열 번호 18, 서열 번호 19, 및 서열 번호 20으로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다.

[0062] 항체 B 또는 그의 변이체의 또다른 예로서, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 각각 서열 번호 15, 서열 번호 16, 및 서열 번호 17로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 및 각각 서열 번호 18, 서열 번호 19, 및 서열 번호 20으로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역을 포함하고, 상기 아미노산 서열의 1 이상에 있어서 1 내지 수개의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 삽입 또는 부가되어 있는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 각각 서열 번호 15, 서열 번호 16, 및 서열 번호 17로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 및 각각 서열 번호 18, 서열 번호 19, 및 서열 번호 20으로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역을 포함하고, 상기 아미노산 서열의 1 이상에 있어서 1 내지 수개의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 삽입 또는 부가되어 있는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다.

[0063] 항체 B 또는 그의 변이체의 또다른 예로서, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 서열 번호 13으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호 14로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항체 또는

그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 서열 번호 13으로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호 14로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 더욱 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 서열 번호 13으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호 14로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 또한 더욱 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 서열 번호 13으로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호 14로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다.

[0064] 항체 B 또는 그의 변이체의 또다른 예로서, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 서열 번호 13으로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호 14로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 아미노산 서열의 1 이상에 있어서 1 내지 수개의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 삽입 또는 부가되어 있는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 서열 번호 13으로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호 14로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 아미노산 서열의 1 이상에 있어서 1 내지 수개의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 삽입 또는 부가되어 있는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다.

[0065] 항체 C 또는 그의 변이체의 일례로서, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 각각 서열 번호 25, 서열 번호 26, 및 서열 번호 27로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 또는, 각각 서열 번호 28, 서열 번호 29, 및 서열 번호 30으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 각각 서열 번호 25, 서열 번호 26, 및 서열 번호 27로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 또는, 각각 서열 번호 28, 서열 번호 29, 및 서열 번호 30으로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 더욱 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 각각 서열 번호 25, 서열 번호 26, 및 서열 번호 27로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 또는, 각각 서열 번호 28, 서열 번호 29, 및 서열 번호 30으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 또한 더욱 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 각각 서열 번호 25, 서열 번호 26, 및 서열 번호 27로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 또는, 각각 서열 번호 28, 서열 번호 29, 및 서열 번호 30으로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다.

[0066] 항체 C 또는 그의 변이체의 또다른 예로서, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 각각 서열 번호 25, 서열 번호 26, 및 서열 번호 27로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 또는, 각각 서열 번호 28, 서열 번호 29, 및 서열 번호 30으로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역을 포함하고, 상기 아미노산 서열의 1 이상에 있어서 1 내지 수개의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 삽입 또는 부가되어 있는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 각각 서열 번호 25, 서열 번호 26, 및 서열 번호 27로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 또는, 각각 서열 번호 28, 서열 번호 29, 및 서열 번호 30으로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역을 포함하고, 상기 아미노산 서열의 1 이상에 있어서 1 내지 수개의 아미노산 잔기가

치환, 결실, 삽입 또는 부가되어 있는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다.

[0067] 항체 C 또는 그의 변이체의 또다른 예로서, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 서열 번호 23으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 또는, 서열 번호 24로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 서열 번호 23으로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 또는, 서열 번호 24로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 더욱 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 서열 번호 23으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 또는, 서열 번호 24로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 또한 더욱 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 서열 번호 23으로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 또는 서열 번호 24로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다.

[0068] 항체 C 또는 그의 변이체의 또다른 예로서, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 서열 번호 23으로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 또는, 서열 번호 24로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 아미노산 서열에 있어서 1 내지 수 개의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 삽입 또는 부가되어 있는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 서열 번호 23으로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 또는, 서열 번호 24로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 아미노산 서열에 있어서 1 내지 수 개의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 삽입 또는 부가되어 있는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다.

[0069] 항체 C 또는 그의 변이체의 또다른 예로서, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 각각 서열 번호 25, 서열 번호 26, 및 서열 번호 27로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 및 각각 서열 번호 28, 서열 번호 29, 및 서열 번호 30으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 각각 서열 번호 25, 서열 번호 26, 및 서열 번호 27로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 및 각각 서열 번호 28, 서열 번호 29, 및 서열 번호 30으로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 더욱 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 각각 서열 번호 25, 서열 번호 26, 및 서열 번호 27로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 및 각각 서열 번호 28, 서열 번호 29, 및 서열 번호 30으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 또한 더욱 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 각각 서열 번호 25, 서열 번호 26, 및 서열 번호 27로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 및 각각 서열 번호 28, 서열 번호 29, 및 서열 번호 30으로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다.

[0070] 항체 C 또는 그의 변이체의 또다른 예로서, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 각각 서열 번호 25, 서열 번호 26, 및 서열 번호 27로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3

개의 중쇄 상보성 결정 영역, 및 각각 서열 번호 28, 서열 번호 29, 및 서열 번호 30으로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역을 포함하고, 상기 아미노산 서열의 1 이상에 있어서 1 내지 수개의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 삽입 또는 부가되어 있는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 각각 서열 번호 25, 서열 번호 26, 및 서열 번호 27로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 및 각각 서열 번호 28, 서열 번호 29, 및 서열 번호 30으로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역을 포함하고, 상기 아미노산 서열의 1 이상에 있어서 1 내지 수개의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 삽입 또는 부가되어 있는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다.

[0071] 항체 C 또는 그의 변이체의 또다른 예로서, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 서열 번호 23으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호 24로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 서열 번호 23으로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호 24로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 더욱 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 서열 번호 23으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호 24로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 또한 더욱 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 서열 번호 23으로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호 24로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다.

[0072] 항체 C 또는 그의 변이체의 또다른 예로서, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 서열 번호 23으로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호 24로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 아미노산 서열의 1 이상에 있어서 1 내지 수개의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 삽입 또는 부가되어 있는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 서열 번호 23으로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호 24로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 아미노산 서열의 1 이상에 있어서 1 내지 수개의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 삽입 또는 부가되어 있는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다.

[0073] 항체 D 또는 그의 변이체의 일례로서, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 각각 서열 번호 42, 서열 번호 43, 및 서열 번호 44로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 또는, 각각 서열 번호 45, 서열 번호 46, 및 서열 번호 47로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 각각 서열 번호 42, 서열 번호 43, 및 서열 번호 44로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 또는, 각각 서열 번호 45, 서열 번호 46, 및 서열 번호 47로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 더욱 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 각각 서열 번호 42, 서열 번호 43, 및 서열 번호 44로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 또는, 각각 서열 번호 45, 서열 번호 46, 및 서열 번호 47로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 또한 더욱 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의

항원 결합 프래그먼트이며, 각각 서열 번호 42, 서열 번호 43, 및 서열 번호 44로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 또는, 각각 서열 번호 45, 서열 번호 46, 및 서열 번호 47로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다.

[0074] 항체 D 또는 그의 변이체의 또다른 예로서, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 각각 서열 번호 42, 서열 번호 43, 및 서열 번호 44로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 또는, 각각 서열 번호 45, 서열 번호 46, 및 서열 번호 47로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역을 포함하고, 상기 아미노산 서열의 1 이상에 있어서 1 내지 수개의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 삽입 또는 부가되어 있는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 각각 서열 번호 42, 서열 번호 43, 및 서열 번호 44로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 또는, 각각 서열 번호 45, 서열 번호 46, 및 서열 번호 47로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역을 포함하고, 상기 아미노산 서열의 1 이상에 있어서 1 내지 수개의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 삽입 또는 부가되어 있는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다.

[0075] 항체 D 또는 그의 변이체의 또다른 예로서, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 서열 번호 40으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 또는, 서열 번호 41로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 서열 번호 40으로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 또는, 서열 번호 41로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 더욱 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 서열 번호 40으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 또는, 서열 번호 41로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 또한 더욱 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 서열 번호 40으로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 또는 서열 번호 41로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다.

[0076] 항체 D 또는 그의 변이체의 또다른 예로서, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 서열 번호 40으로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 또는, 서열 번호 41로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 아미노산 서열의 1 이상에 있어서 1 내지 수개의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 삽입 또는 부가되어 있는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 서열 번호 40으로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 또는, 서열 번호 41로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 아미노산 서열의 1 이상에 있어서 1 내지 수개의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 삽입 또는 부가되어 있는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다.

[0077] 항체 D 또는 그의 변이체의 또다른 예로서, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 각각 서열 번호 42, 서열 번호 43, 및 서열 번호 44로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 및 각각 서열 번호 45, 서열 번호 46, 및 서열 번호 47로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 각각 서열 번호 42, 서열 번호 43, 및 서열 번호 44로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 및 각각 서열 번호 45, 서열 번호 46, 및 서열 번호 47로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제

공된다. 더욱 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 각각 서열 번호 42, 서열 번호 43, 및 서열 번호 44로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 및 각각 서열 번호 45, 서열 번호 46, 및 서열 번호 47로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 또한 더욱 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 각각 서열 번호 42, 서열 번호 43, 및 서열 번호 44로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 및 각각 서열 번호 45, 서열 번호 46, 및 서열 번호 47로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다.

[0078] 항체 D 또는 그의 변이체의 또다른 예로서, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 각각 서열 번호 42, 서열 번호 43, 및 서열 번호 44로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 및 각각 서열 번호 45, 서열 번호 46, 및 서열 번호 47로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역을 포함하고, 상기 아미노산 서열의 1 이상에 있어서 1 내지 수개의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 삽입 또는 부가되어 있는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 각각 서열 번호 42, 서열 번호 43, 및 서열 번호 44로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 및 각각 서열 번호 45, 서열 번호 46, 및 서열 번호 47로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역을 포함하고, 상기 아미노산 서열의 1 이상에 있어서 1 내지 수개의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 삽입 또는 부가되어 있는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다.

[0079] 항체 D 또는 그의 변이체의 또다른 예로서, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 서열 번호 40으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호 41로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 서열 번호 40으로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호 41로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 더욱 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 서열 번호 40으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호 41로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 또한 더욱 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 서열 번호 40으로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호 41로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다.

[0080] 항체 D 또는 그의 변이체의 또다른 예로서, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 서열 번호 40으로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호 41로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 아미노산 서열의 1 이상에 있어서 1 내지 수개의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 삽입 또는 부가되어 있는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 서열 번호 40으로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호 41로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 아미노산 서열의 1 이상에 있어서 1 내지 수개의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 삽입 또는 부가되어 있는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다.

[0081] 항체 E 또는 그의 변이체의 일례로서, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 각각 서열 번호 52, 서열 번호 53, 및 서열 번호 54로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서

열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 또는, 각각 서열 번호 55, 서열 번호 56, 및 서열 번호 57로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 각각 서열 번호 52, 서열 번호 53, 및 서열 번호 54로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 또는, 각각 서열 번호 55, 서열 번호 56, 및 서열 번호 57로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 더욱 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 각각 서열 번호 52, 서열 번호 53, 및 서열 번호 54로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 또한 더욱 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 각각 서열 번호 52, 서열 번호 53, 및 서열 번호 54로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 또는, 각각 서열 번호 55, 서열 번호 56, 및 서열 번호 57로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다.

[0082] 항체 E 또는 그의 변이체의 또다른 예로서, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 각각 서열 번호 52, 서열 번호 53, 및 서열 번호 54로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 또는, 각각 서열 번호 55, 서열 번호 56, 및 서열 번호 57로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역을 포함하고, 상기 아미노산 서열의 1 이상에 있어서 1 내지 수개의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 삽입 또는 부가되어 있는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 각각 서열 번호 52, 서열 번호 53, 및 서열 번호 54로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 또는, 각각 서열 번호 55, 서열 번호 56, 및 서열 번호 57로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역을 포함하고, 상기 아미노산 서열의 1 이상에 있어서 1 내지 수개의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 삽입 또는 부가되어 있는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다.

[0083] 항체 E 또는 그의 변이체의 또다른 예로서, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 서열 번호 50으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 또는, 서열 번호 51로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 서열 번호 50으로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 또는, 서열 번호 51로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 더욱 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 서열 번호 50으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 또는, 서열 번호 51로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 또한 더욱 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 서열 번호 50으로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 또는 서열 번호 51로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다.

[0084] 항체 E 또는 그의 변이체의 또다른 예로서, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 서열 번호 50으로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 또는, 서열 번호 51로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 아미노산 서열에 있어서 1 내지 수개의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 삽입 또는 부가되어 있는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며,

서열 번호 50으로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 또는, 서열 번호 51로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 아미노산 서열에 있어서 1 내지 수개의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 삽입 또는 부가되어 있는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다.

[0085] 항체 E 또는 그의 변이체의 또다른 예로서, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 각각 서열 번호 52, 서열 번호 53, 및 서열 번호 54로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 및 각각 서열 번호 55, 서열 번호 56, 및 서열 번호 57로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 각각 서열 번호 52, 서열 번호 53, 및 서열 번호 54로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 및 각각 서열 번호 55, 서열 번호 56, 및 서열 번호 57로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 더욱 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 각각 서열 번호 52, 서열 번호 53, 및 서열 번호 54로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 및 각각 서열 번호 55, 서열 번호 56, 및 서열 번호 57로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 또한 더욱 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 각각 서열 번호 52, 서열 번호 53, 및 서열 번호 54로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 및 각각 서열 번호 55, 서열 번호 56, 및 서열 번호 57로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다.

[0086] 항체 E 또는 그의 변이체의 또다른 예로서, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 각각 서열 번호 52, 서열 번호 53, 및 서열 번호 54로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 및 각각 서열 번호 55, 서열 번호 56, 및 서열 번호 57로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역을 포함하고, 상기 아미노산 서열의 1 이상에 있어서 1 내지 수개의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 삽입 또는 부가되어 있는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 각각 서열 번호 52, 서열 번호 53, 및 서열 번호 54로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 중쇄 상보성 결정 영역, 및 각각 서열 번호 55, 서열 번호 56, 및 서열 번호 57로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 3개의 경쇄 상보성 결정 영역을 포함하고, 상기 아미노산 서열의 1 이상에 있어서 1 내지 수개의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 삽입 또는 부가되어 있는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다.

[0087] 항체 E 또는 그의 변이체의 또다른 예로서, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 서열 번호 50으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호 51로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 서열 번호 50으로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호 51로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 더욱 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 서열 번호 50으로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호 51로 나타내지는 아미노산 서열과 적어도 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 또한 더욱 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 서열 번호 50으로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호 51로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는, 항체 또는 그의 항원

결합 프래그먼트가 제공된다.

- [0088] 항체 E 또는 그의 변이체의 또다른 예로서, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 서열 번호 50으로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호 51로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 아미노산 서열의 1 이상에 있어서 1 내지 수개의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 삽입 또는 부가되어 있는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 바람직하게는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 중화하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트이며, 서열 번호 50으로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역, 및 서열 번호 51로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하고, 상기 아미노산 서열의 1 이상에 있어서 1 내지 수개의 아미노산 잔기가 치환, 결실, 삽입 또는 부가되어 있는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다.
- [0089] 본 명세서에 있어서 「수개」란, 2 내지 10개 정도를 말하며, 아미노산 서열의 길이에 따라 다르지만, 바람직하게는 2 내지 7개 정도, 예를 들어 3개, 4개, 5개, 또는 6개를 말한다. 또한, 본 명세서에 있어서, 「치환」은, 보존적 치환 또는 비보존적 치환이어도 되고, 바람직하게는 보존적 치환이어도 된다. 보존적 치환은, 당업자에게 기지이며, 얻어지는 분자의 생물학적 활성을 바꿀 일이 없는 치환을 가리킨다. 보존적 아미노산 치환의 예는, 알라닌으로부터 글리신 또는 세린으로의 치환, 아르기닌으로부터 리신 또는 히스티딘으로의 치환, 아스파라긴으로부터 글루타민 또는 히스티딘으로의 치환, 아스파르트산으로부터 글루탐산 또는 아스파라긴으로의 치환, 시스테인으로부터 세린 또는 알라닌으로의 치환, 글루타민으로부터 아스파라긴으로의 치환, 글루탐산으로부터 아스파르트산 또는 글루타민으로의 치환, 글리신으로부터 알라닌으로의 치환, 히스티딘으로부터 아스파라긴 또는 글루타민으로의 치환, 이소류신으로부터 류신 또는 발린으로의 치환, 류신으로부터 이소류신 또는 발린으로의 치환, 리신으로부터 아르기닌 또는 히스티딘으로의 치환, 메티오닌으로 류신, 이소류신 또는 티로신으로의 치환, 페닐알라닌으로부터 티로신, 메티오닌 또는 류신으로의 치환, 프롤린으로부터 알라닌으로의 치환, 세린으로부터 트레오닌으로의 치환, 트레오닌으로부터 세린으로의 치환, 트립토판으로부터 티로신 또는 페닐알라닌으로의 치환, 티로신으로부터 트립토판 또는 페닐알라닌으로의 치환, 및 발린으로부터 이소류신 또는 류신으로의 치환을 들 수 있다.
- [0090] 본 명세서에 있어서, 서열 동일성은, 2개의 서열을 최적으로 얼라인먼트하여 통상의 방법에 따라서 결정하면 된다. 예를 들어 BLAST, FASTA 등의 당해 분야에서 기지의 알고리즘을 사용하여 결정해도 된다. 본원의 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트는, 상기 서열 동일성의 범위 내에서 아미노산 잔기가 치환, 결실, 삽입 또는 부가되어 있어도 된다.
- [0091] 또한, 본 발명의 다른 양태에서는, 본원의 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트로서, 상기에서 나타내진 항체 A, 항체 B, 항체 C, 항체 D, 또는 항체 E, 또는 그의 변이체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 결합하는 USAG-1 상의 에피토프와 동일한 에피토프의 전부 또는 일부에 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다. 또한, 본 발명에서는, USAG-1에의 결합에 대해서, 혹은 USAG-1 상의 에피토프의 전부 또는 일부에의 결합에 대해서, 상기에서 나타내진 항체 A, 항체 B, 항체 C, 항체 D, 또는 항체 E, 또는 그의 변이체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트와 결합하는, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 제공된다.
- [0092] 또한, 본 발명에서는, 항체 A가, 인간 USAG-1 상의 VNDKTRTQRI(서열 번호 31)(인간 USAG-1 단백질의 134번째 내지 143번째의 아미노산 서열에 대응)를 포함하는 폴리펩티드(에피토프)를 특이적으로 인식하고, 결합함을 알아냈다. 따라서, 서열 번호 31로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 USAG-1 폴리펩티드에 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트도, 본원의 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트의 일 양태이다. 또한, 서열 번호 31로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 USAG-1 폴리펩티드에의 결합에 대해서, 상기에서 나타내진 항체 A 또는 그의 변이체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트와 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트도, 본원의 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트의 일 양태이다. 예를 들어, 상기 USAG-1 폴리펩티드는, 서열 번호 31로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드여도 된다. 또한, 상기 서열 번호 31로 나타내지는 아미노산 서열을 포함하는 USAG-1 폴리펩티드는, 해당 폴리펩티드에 실질적으로 동일한 폴리펩티드여도 된다. 해당 실질적으로 동일한 폴리펩티드로서는, 예를 들어, 인간 이외의 동물의 USAG-1 단백질 상의 대응하는 위치에 있는 폴리펩티드를 들 수 있다.
- [0093] 본 명세서에 있어서, 「경합」이란, 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가, USAG-1 단백질 또는 폴리펩티드를 사용하는 결합 어세이에 있어서, 참조 항체(예를 들어, 항체 A, 항체 B, 항체 C, 항체 D, 항체 E, 또는 그의 변이체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트)와 결합하는 것을 의미한다. 예를 들어, 시험 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트가 결합 어세이에 있어서, USAG-1 단백질 또는 폴리펩티드에의 참조 항체의 결합을 저감시키는 경우,

해당 시험 항체는, 참조 항체와 「경합한다」. 참조 항체에 경합하는 항체는, 예를 들어, 참조 항체의 항원 단백질 또는 폴리펩티드에의 결합을, 적어도 약 40%, 바람직하게는 적어도 약 50%, 보다 바람직하게는 적어도 약 60%, 더욱 바람직하게는 적어도 약 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90% 저감시킨다. 경합 결합 어세이는, 당해 분야에서 기지의 방법에 의해 행할 수 있고, 한정하는 것은 아니지만, ELISA, 플로 사이토메트리, SPR(표면 플라즈몬 공명(surface plasmon resonance))법, BLI(바이오 층 간섭(Bio-Layer Interferometry))법 등이 예시된다.

[0094] 예를 들어 SPR법이나 BLI법을 사용하여, 2 이상의 항체를 그 에피토프에 기초하여 분류하는 기술이 에피토프 비닝이다. 에피토프 비닝에서는, 예를 들어, 참조 항체를 고정된 바이오센서에, 항원 단백질(표적)을 첨가하고, 참조 항체와 표적을 결합시키고, 이어서, 해당 참조 항체와 표적의 복합체를 보유한 바이오센서를 시험 항체와 반응시키고, 해당 시험 항체의 해당 바이오센서에의 결합(즉, 바이오센서 상에 고정된 참조 항체에 포착된 표적에의 결합) 및 해리를 해석한다. 시험 항체가 참조 항체와 동일한 에피토프를 공유하는 경우, 표적 상의 에피토프는 이미 참조 항체와의 결합에 의해 점유되어 있기 때문에, 해당 시험 항체는 해당 바이오센서에 결합할 수 없다. 반대로, 시험 항체가 참조 항체와 다른 에피토프를 인식하는 경우, 해당 시험 항체는 해당 바이오센서에 결합할 수 있다. 또한, 시험 항체가 참조 항체의 에피토프에 입체 구조 상에서 가까운 영역을 인식하는 경우, 해당 참조 항체와 표적의 결합에 의해 해당 시험 항체의 에피토프에의 결합이 방해되기 때문에, 해당 시험 항체는 해당 바이오센서에 결합할 수 없다. 이리하여, 에피토프 비닝을 사용하면, 2 이상의 항체 클론이 표적 단백질에의 결합에 대하여 경합하는지 여부를 판정할 수 있다.

[0095] 본원의 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트는, 예를 들어 1 μM 이하, 바람직하게는 100nM 이하, 보다 바람직하게는 50nM 이하, 더욱 바람직하게는 30nM 이하, 더욱 바람직하게는 10nM 이하, 더욱 바람직하게는 8nM 이하, 더욱 바람직하게는 5nM 이하의 KD값으로, USAG-1 혹은 USAG-1 상의 에피토프의 전부 또는 일부에 결합한다.

[0096] 본 발명에 있어서, 항체는, 바람직하게는 단리된 항체이다. 또한, 본 발명에 있어서, 항체는, 폴리클로날 항체 또는 모노클로날 항체의 어느 것이어도 된다. 또한, 본 발명에 있어서, 항체는, 인간 항체, 인간화 항체, 키메라 항체, 또는 다중 특이성 항체(예를 들어, 이중 특이성 항체)여도 된다. 인간화 항체는, 레시피언트의 상보성 결정 영역(CDR) 유래의 잔기가, 원하는 특이성, 친화성 및 결합능을 갖는 인간 이외의 종(도너 항체)의 CDR 유래의 잔기에 의해 치환되어 있는 인간 면역 글로불린(레시피언트 항체)을 포함한다. 경우에 따라, 인간 면역 글로불린의 Fv 프레임워크 영역(FR) 잔기는, 대응하는 비인간 잔기에 의해 치환되어 있어도 된다. 또한 인간화 항체는, 레시피언트 항체 또는 도너 항체에 발견되지 않는 잔기를 포함하고 있어도 된다. 일반적으로 인간화 항체는, 모든 또는 실질적으로 모든 CDR이 비인간 면역 글로불린의 CDR에 치환되고, 또한 FR 영역의 모두 또는 실질적으로 모두가 인간 면역 글로불린 서열의 것인, 적어도 1개, 전형적으로는 2개의 가변 영역을 포함한다. 키메라 항체는, 도너 항체 유래의 가변 영역을 레시피언트 항체의 정상 영역에 연결한, 유전자 재조합 기술에 의해 제작된 항체를 포함한다. 상기 항체의 제작은, 당해 분야에서 기지의 방법으로 행할 수 있다.

[0097] 본 발명에 있어서, 항원 결합 프래그먼트로서는, 예를 들어, 한정하는 것은 아니지만, F(ab')₂, Fab', Fab, Fv, rIgG, Fd, 직쇄 항체, ScFv, Fv-clasp, 미니바디, 디아바디, 트리야바디, 테트라바디, 단일 도메인 항체(나노바디), 항체 프래그먼트로 형성된 다중 특이성 항체 등을 들 수 있다. 상기 항체 프래그먼트의 제작은, 당해 분야에서 기지의 방법으로 행할 수 있다.

[0098] 본원의 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트를 코드하는 단리된 핵산도 본 발명에 포함된다.

[0099] 본원의 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트는, USAG-1에 특이적으로 결합하여 USAG-1의 기능을 저해하고, 치아의 형성을 유도한다. 따라서, 본 발명의 다른 양태는, 본원의 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트를 포함하는, 치아의 재생 치료를 위한 의약 조성물을 제공한다. 여기서, 치아의 재생에는, 예를 들어, 결손된 치아의 재생(결손 치아의 회복) 및 제3 생치 등이 새로운 치아의 형성이 포함된다.

[0100] 본원의 의약 조성물은, 본원의 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트 이외에, 의약상 허용되는 담체, 안정화제, 부형제 등의 첨가제를 함유하고 있어도 된다. 의약상 허용되는 담체로서는, 예를 들어, 한정하는 것은 아니지만, 생리 식염수, 버퍼, 글리콜, 글리세롤, 젤라틴, 젤라틴 하이드로겔, 폴리락트산, 콜라겐 스펀지, 아가로오스, 폴리비닐알코올, 알긴산, 피브린 겔, 에틸렌-아세트산비닐 공중합체, 락트산-글리콜산 공중합체 등을 들 수 있다. 첨가제로서는, 예를 들어, 한정하는 것은 아니지만, 글루코오스, 수크로오스 또는 텍스트란 등의 탄수화물, 아스코르브산 또는 글루타티온 등의 항산화제, 킬레이트제, 저분자량 단백질 등을 들 수 있다. 당업자는, 의약 조성물의 투여 형태 또는 투여 경로 등에 기초하여, 상기 담체 및 첨가제를 적절히 선택할 수 있다. 또한, 본원의 의약 조성물은, 상기 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트와, 적절히 상기 첨가제를 사용하여 통

상의 방법에 의해 제제화함으로써 제조할 수 있다.

- [0101] 본원의 의약 조성물의 형태로서는, 예를 들어, 정제, 산제, 캡슐제, 과립제, 시럽제, 서방정, 서방성 캡슐, 장용제, 삼입제, 주입제, 주사제 등을 들 수 있고, 바람직하게는 주사제이다. 본원의 의약 조성물은, 전신 투여 또는 국소 투여에 의해 투여된다. 투여 경로는, 당업자가 적절히 선택하면 되고, 한정하는 것은 아니지만, 예를 들어, 경구, 경비, 피하, 정맥 내, 근육 내, 골 내 투여를 들 수 있다. 본원의 의약 조성물은, 예를 들어, 치아의 형성 부위에 국소 투여해도 된다.
- [0102] 본 발명에 있어서, 치아의 재생 치료에는, 선천성 무치증의 치료, 및 후천적인 치아의 결손 치료가 포함된다. 본원의 의약 조성물에서 치료 가능한 선천성 무치증은, 특별히 한정되지 않고 어느 원인 유전자에 의한 선천성 무치증이어도 된다. 본원의 의약 조성물에서 치료 가능한 선천성 무치증의 예로서는, 한정하는 것은 아니지만, RUNX2, MSX1, EDA, WNT10A, PAX9, 또는 AXIN2가 원인 유전자인 선천성 무치증을 들 수 있고, 바람직하게는, RUNX2, MSX1, EDA, 또는 WNT10A가 원인 유전자인 선천성 무치증을 들 수 있다. 또한, 본원의 항체는, 야생형 마우스에 있어서의 과잉치의 형성을 유도하였다. 따라서, 본원의 의약 조성물은, 무치증의 원인 유전자가 결손되어 있지 않은 정상 개체 및 후천적으로 치아가 결손된 개체에 있어서도 치아의 형성을 유도할 수 있다.
- [0103] 본원의 의약 조성물의 투여 대상은, 포유 동물, 예를 들어, 인간, 개, 고양이, 말, 쥐, 페렛, 사향쥐, 돼지, 원숭이 등을 들 수 있고, 바람직하게는 인간다.
- [0104] 본원의 의약 조성물의 투여량은 특별히 한정되지 않는다. 당해 의약 조성물 중의 본원의 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트의 함유량, 투여 대상의 체중 등에 기초하여, 본원의 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트의 원하는 투여량이 투여되도록 당업자가 적절히 결정할 수 있다. 예를 들어, 본원의 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트는, 비투여 시와 비교하여, BMP 시그널을 적어도 30%, 바람직하게는 적어도 60% 증가시키는 중화 활성 및/또는 Wnt 시그널을 적어도 30%, 바람직하게는 적어도 60% 증가시키는 중화 활성을 나타내는 양으로 투여된다. 상기 중화 활성은, 예를 들어 ALP 어세이나 리포터 검정 등에서 인 비트로로 측정된 활성에 기초하여 결정해도 된다.
- [0105] 본 발명의 또다른 양태는, 본원의 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트를 치료가 필요한 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 치아의 재생 치료법을 제공한다. 본원의 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트로서, 상기 의약 조성물을 사용할 수 있다. 치료가 필요한 대상은, 치아가 결손된 대상이며, 예를 들어, 상기 포유 동물을 들 수 있다. 본원의 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트의 투여 경로 및 투여량, 그리고 치아의 재생 치료에 대해서는, 상기 본원의 의약 조성물에 대하여 기재한 바와 같다.
- [0106] 이하, 실시예를 사용하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명하지만, 본 발명은 실시예에 한정되는 것은 아니다.
- [0107] 실시예 1
- [0108] 항체의 제작 1
- [0109] 마우스 USAG-1 중화 항체 제작을 위해서, 대장균 발현계 유래 인간 USAG-1 단백질(R&D systems사)을 항원으로서 사용하였다. HEK293 세포를 사용한 Wnt 리포터 검정에 있어서, 대장균 발현계 유래 인간 USAG-1 단백질의 Wnt 억제 활성을 확인했다(도 1). C2C12 세포를 사용한 BMP7 첨가 ALP 어세이에 있어서, 대장균 발현계 유래 인간 USAG-1 단백질의 BMP 억제 활성을 확인했다(도 2). 마우스 USAG-1 중화 항체 제작을 위해서, CRISPER-CAS9를 이용하여, USAG-1KO 마우스(#116, #118, #138)의 3 계통의 과잉치 모델 마우스를 새롭게 수립했다(도 3). ITM사에 있어서 USAG-1 KO(#116) 마우스를 사용하여 장골 림프절법으로 중화 항체를 제작하였다.
- [0110] 면역한 항원을 사용한 ELISA로 284웰의 1차 스크리닝을 행한 바, 수많은 양성 웰이 보였다(도 4a 및 도 4b). 컷오프값을 0.7로 설정하고, 79클론을 선택하였다. 확대 배양을 행하고, 면역한 항원 및 시스멕스사에서 제작한 CHO 세포 발현계 유래의 마우스 USAG-1 단백을 사용하여, ELISA를 행한 바, 흡광도의 컷오프값을 0.025 이상으로 설정하면 반수 정도로 양성 웰을 보였다(도 4a 및 도 4b). 항체의 서브클래스를 측정할 때, IgG1, 2a, 2b, 및 2c였다(도 4a 및 도 4b).
- [0111] 각 항체의 중화 활성을, 항원 단백질과 마찬가지로, C2C12 세포에 BMP7(R&D systems사제) 300ng/ml를 첨가로 상승한 ALP 활성을, 포유류 세포 발현계 유래 래트 USAG-1 단백질 300ng/ml(MyBiosource사)를 첨가하고, 억제시키는 실험계에, 각종 항체를 첨가하여 ALP 활성 억제의 중화를 확인하였다. 경도의 중화 활성을 보인 것(*: 60-100%의 중화 활성), 중도의 중화 활성을 보인 것(**: 100-140%의 중화 활성), 고도의 중화 활성을 보인 것(***: 140% 이상의 중화 활성)으로 분류하였다. BMP 리포터 검정은, BRE-Luc가 삽입되어 있는 시판하고 있는

세포주 BMP Responsive Reporter Osteoblast Cell Line(Briter cell)(Kerafast사제)을 사용하였다. BMP7을 300ng/ml 첨가하고, 발현한 루시페라아제 활성을 포유류 세포 발현계 유래 래트 USAG-1 단백질 300ng/ml를 첨가하여 억제시키는 실험계에, 각종 항체를 첨가하여 루시페라아제 활성 억제의 증화를 확인하였다. 경도의 증화 활성을 보인 것(*: 40-60%의 증화 활성), 중도의 증화 활성을 보인 것(**: 60% 이상의 증화 활성)으로 분류하였다. WNT 리포터 검정에는, WNT 시그널의 하류에서 활성화하는 전사 인자 TCF에 결합하는 DNA 서열을 갖는 TOP-Flash 리포터 유전자, WNT1 유전자, 또한 내부 표준값을 얻기 위하여 HSV-티미딘 키나아제 프로모터로 제어되는 리포터 유전자를 발현시키는 발현 플라스미드를 도입한 HEK293 세포에, Wnt 시그널의 최대 억제 효과의 50%를 억제하는 농도(EC50)로 포유류 세포 발현계 유래 마우스 USAG-1 단백을 첨가하여 배양하는 계를 사용하였다. USAG-1 단백질의 첨가량은 미리 결정하였다. 항체 산생 하이브리도마의 배양 상청이 스크리닝계의 배지 각각 25%, 20%, 10%로 되도록 첨가하고, 3회의 실험을 행하여 평가하였다. 25% 첨가 시에는, 경도의 증화 활성을 보인 것(*: 발광값의 보정값이 1.5-2.0), 중도의 증화 활성을 보인 것(**: 발광값의 보정값이 2.0 이상), 20% 첨가 시에는, 경도의 증화 활성을 보인 것(*: 발광값의 보정값이 1-1.1), 중도의 증화 활성을 보인 것(**: 발광값의 보정값이 1.1 이상), 10% 첨가 시에는, 경도의 증화 활성을 보인 것(*: 발광값의 보정값이 1-1.1), 중도의 증화 활성을 보인 것(**: 발광값의 보정값이 1.1 이상)으로 분류하였다. 또한, 증화 활성의 %는, USAG-1 단백질 무첨가 조건 하에서의 활성(100%)에 기초하여 산출하였다. 또한, 발광값에 기초하는 증화 활성은, 항체 무첨가 시의 활성을 1로 하여 산출하였다.

[0112] WNT 및 BMP 리포터 검정, BMP7 ALP 어세이에서 측정된 바, BMP 및 WNT 시그널링의 어느 것을 활성화하는 항체, 그리고 BMP 및 WNT 시그널링의 양자를 동시에 활성화하는 항체의 3종류의 증화 항체가 존재하고 있었다. 증화 활성의 측정 결과에 기초하여, 6개의 항체를 선택했다(도 4a 및 도 4b). 확대 배양, 정제의 과정에서 1클론의 활성이 소실되었다. 최종적으로 5종의 마우스 항USAG-1 증화 항체(E12, E16, E37, E48, E57)를 확보하였다.

[0113] 이 중 E37(본 명세서에 있어서, 항체 A라고 칭해진다) 및 E57(본 명세서에 있어서, 항체 B라고 칭해진다)의 서열을 결정하였다. 항체 A의 시그널 서열을 포함하는 중쇄 전체 길이 서열을 서열 번호 1에, 시그널 서열을 포함하는 경쇄 전체 길이 서열을 서열 번호 2에 나타내었다. 항체 B의 시그널 서열을 포함하는 중쇄 전체 길이 서열을 서열 번호 11에, 시그널 서열을 포함하는 경쇄 전체 길이 서열을 서열 번호 12에 나타내었다. 또한, 항체 A 및 B의 가변 영역을 도 14에 도시한다.

[0114] 실시예 2

[0115] 항체의 인 비트로 시험 1

[0116] Expi293F 세포에 있어서 N말에 PA 태그를 부가한 마우스 USAG-1(와이즈) 재조합 단백질의 일과성 발현을 확인한 후, 안정 발현주를 수립하였다. PA 태그 시스템을 사용하여 어피티 정제를 행하고, 150mL의 배양 상청으로부터 0.2mg의 PA-mUSAG-1(와이즈)을 얻었다(도 5). 정제한 PA-mUSAG-1(와이즈) 단백질은 환원 하(R) 및 비환원 하(NR)의 전기 영동에서, 이론값(24kDa)에 가까운, 약 28kDa의 분자량을 나타냈다. 포유류 세포 Expi293F 세포 발현계 유래 마우스의 N말 PA 태그 USAG-1(와이즈) 단백질은, WNT 리포터 검정에 있어서, 용량 의존성에 WNT 시그널의 억제 활성(도 6), BMP ALP 어세이에 있어서, 용량 의존성에 BMP 시그널의 억제 활성을 나타냈다(도 7). 이 활성이 확인된 마우스 USAG-1 단백을 사용하여, 5개의 마우스 항USAG-1 증화 항체(E12, E16, E37, E48, E57)의 증화 활성을 확인하였다. WNT 리포터 검정에 있어서, 프로모터를 루시페라아제 유전자에 연결한 벡터, 및 Wnt1 발현 벡터를 도입한 세포를, 마우스 USAG-1 재조합 단백질 1.7 μg, 각종 항체를 배지에 대하여 1/1000, 1/300, 또는 1/100의 비율로 되도록 첨가하여 배양하고, 루시페라아제 활성을 측정하였다. BMP ALP 어세이에 있어서, C2C12 세포를 BMP7 30ng/ml의 존재 하, 마우스 USAG-1 재조합 단백질 30ng/ml, 각종 항체를 1배량(30ng/ml), 10배량(300ng/ml), 100배량(3 μg/ml) 첨가하고, 함께 배양하고, ALP 활성을 측정하였다.

[0117] 그 결과, WNT 리포터 검정에 있어서, 용량 의존성에 마우스 USAG-1에 의한 WNT 시그널의 억제 활성을 증화하는 항체가 존재함이 확인되었다(도 8). BMP ALP 어세이에 있어서, 용량 의존성에 마우스 USAG-1에 의한 BMP 시그널의 억제 활성을 증화하는 항체가 존재함이 확인되었다(도 9).

[0118] 실시예 3

[0119] 항체의 인 비보 투여 시험 1

[0120] 선천성 무치증 모델 마우스 EDA 결손 호모 마우스는, 하악의 제3 어금니(M3)의 결손이 고율(약 90%)로 보였다. 선천성 무치증 모델 마우스 EDA 결손 마우스를 임신한 모친 마우스에, 마우스 항USAG-1 증화 항체 A(#37)를 복강 내에 단회 투여하였다. 그 결과, 태어난 EDA 결손 마우스 8예 중 7예에 있어서 하악의 제3 어금니(M3)의 결

손이 회복되었다(도 10). 마우스 항USAG-1 중화 항체 A를 투여한 선천성 무치증 모델 마우스 EDA 결손 마우스에 있어서는, 과잉치는 보이지 않았다. 따라서, 항체 A는 결손 치아를 회복할 수 있음을 알았다. 또한, 여기서 「회복」이란, 태어난 EDA 결손 마우스에 있어서, EDA 결손 마우스에 있어서 통상 결손되어 있는 부위(M3)에 치아가 생겨 있음(M3이 결손되어 있지 않음)을 말한다.

[0121] 실시예 4

[0122] 항체의 인 비보 투여 시험 2

[0123] 선천성 무치증 모델 마우스 EDA 결손 마우스를 임신한 모친 마우스에, 마우스 항USAG-1 중화 항체 B(E57)를 복강 내에 단회 투여하였다. 그 결과, 태어난 EDA 결손 호모 마우스 3예 중 2예에 있어서 앞니부의 과잉치 또는, 상악 어금니부의 유합치의 형성이 유도되었다(도 10). 태어난 EDA 결손 헤테로마우스에 있어서는, 앞니부의 과잉치 또는 어금니부의 유합치가 5예 중 5예에 보였다. 또한, 마우스 항USAG-1 중화 항체 B(E57)를 야생형 마우스를 임신한 모친 마우스에 복강 내에 단회 투여함으로써, 12예 중 11예에 있어서 앞니부의 과잉치 또는 어금니부의 유합치가 보였다(도 11). 따라서, 항체 B는, EDA 결손 호모 마우스, EDA 결손 헤테로마우스 및 야생형 마우스의 모두에 있어서, 치아의 수를 증가시킬 수 있음을 알았다.

[0124] 실시예 5

[0125] 항체의 인 비보 투여 시험 3

[0126] 무치증 모델 마우스의 하나인 Wnt10a 결손 마우스를 임신한 모친 마우스에, 중화 항체 A 및 B를 포함하는 실시예 1에서 얻어진 5종류의 항USAG-1 중화 항체의 혼합물을 복강 내에 단회 투여하였다. 그 결과, 상악 앞니부에 과잉치가 형성되었다(도 10).

[0127] 실시예 6

[0128] 항체의 인간 USAG-1 인식의 데이터

[0129] 실시예 1에서 대장균 발현계 유래 인간 USAG-1 단백을 항원으로서 사용하여 얻어진 5종의 마우스 항USAG-1(와이즈) 중화 항체(E12, E16, E37, E48, E57)가 인간 USAG-1 단백을 인식할 수 있는지 확인하였다. 마우스/인간 N 말 PA 태그 USAG-1 단백을 사용하여, 결합 어세이를 행하였다. 단백질 A 세파로스(30 μl)에 각각 실시예 1에서 얻어진 5종의 마우스 항USAG-1(와이즈) 중화 항체(E12, E16, E37, E48, E57)(1ml PBS 중 5 μg)를 캡처시켰다(실온, 2.5시간). 거기에 Expi293F 세포에 있어서 N 말단에 PA 태그를 부가한 인간 또는 마우스 USAG-1(와이즈) 재조합 단백을 일과성으로 발현시킨 배양 상청(1mL) 및 NZ1 세파로스(30 μl)를 첨가하여 인큐베이트했다(실온, 2.5시간). PBS 버퍼로 3회 세정하여, 결합하고 있지 않은 단백을 제거하였다. 세파로스에 결합한 단백질을 모두 용출하고, SDS-PAGE 전기 영동에 의해 밴드를 확인하였다. 그 결과, 이들 5개의 항체는 모두, 마우스 USAG-1뿐만 아니라 인간 USAG-1 단백에도 결합했다(도 12).

[0130] 또한, 인간 FLAG 태그 USAG-1cDNA를 HEK293 세포에 일과성으로 강제 발현시키고, 5종의 마우스 항USAG-1 중화 항체(E12, E16, E37, E48, E57)를 사용하여 면역 염색을 행하였다. 그 결과, 중화 항체(E12, E37, E57)를 사용한 경우에 명확한 양성 반응이 보였다. 따라서, 인 비보로 유효성이 확인된 마우스 항USAG-1 중화 항체 A(E37) 및 마우스 항USAG-1 중화 항체 B(E57)는 모두 인간 USAG-1 단백을 인식할 수 있음이 확인되었다(도 13).

[0131] 실시예 7

[0132] 항체의 제작 2

[0133] 마우스 USAG-1 중화 항체 제작을 위해서, 바콜로바이러스 발현계 유래 래트 USAG-1 단백을 항원으로서 사용하였다. USAG-1 KO(#116) 마우스를 사용하여 장골 림프절법으로 중화 항체를 제작하였다. 해당 바콜로바이러스 발현계 유래 래트 USAG-1 단백은, 실시예 1의 기재와 동일한 방법에 의해, BMP 억제 활성 및 Wnt 억제 활성을 갖는 것을 확인하였다. 면역한 항원(바콜로바이러스 발현계 유래 래트 USAG-1 단백), 및 대장균 발현계 유래 인간 USAG-1 단백을 사용한 ELISA에서, 얻어진 항체 클론의 1차 스크리닝을 행한 바, 수많은 양성 웰이 보였다. 컷오프값을 1.0으로 설정하고, 111 클론을 선택하였다. 확대 배양하고, 면역한 항원을 사용하여, 샌드위치 ELISA를 행한 바, 흡광도의 컷오프값을 0.5 이상(His 태그) 및 1.4 이상(Myc 태그)으로 설정하면 반수 정도로 양성 웰을 보였다. 항체의 서브클래스를 측정할 바, IgG1, 2a, 2b, 및 G3이었다. 또한, 얻어진 각 항체의 중화 활성을 실시예 1의 기재와 동일한 방법에 의해 측정하고, 최종적으로 4종의 마우스 항USAG-1 중화 항체(B14, B48, B103, B108)를 확보하였다.

[0134] 또한, 실시예 6과 마찬가지로, 얻어진 마우스 항USAG-1 중화 항체(B14, B48, B103, B108)가 인간 USAG-1 단백을 인식할 수 있는지 확인하기 위해서, 마우스/인간 N말 PA 태그 USAG-1 단백을 사용하는 결합 어세이를 행하였다. 단백질 A 세파로스(30 µl)에 각각, 각 마우스 항USAG-1 중화 항체(250 µl 단백질 A/G IgG 결합 버퍼 (Pierce™)+250 µl PBS 중 5 µg)를 캡처시켰다(실온, 1.5시간). 거기에, Expi293F 세포에 있어서 N 말단에 PA 태그를 부가한 인간 또는 마우스 USAG-1(와이즈) 재조합 단백을 일과성으로 발현시킨 배양 상청(0.75mL)을 첨가하여 인큐베이트했다(실온, 2시간). TBS 버퍼로 3회 세정하여, 결합하고 있지 않은 단백을 제거하였다. 세파로스에 들러붙은 단백질을 모두 용출하고, SDS-PAGE 전기 영동 및 CBB(쿠마시 브릴리언트 블루) 염색에 의해 밴드를 확인하였다. 그 결과, B103 및 B108의 결합은 B14 및 B48과 비교하여 약하지만, 시험한 마우스 항USAG-1 중화 항체는 모두, 마우스 USAG-1 및 인간 USAG-1 단백의 양쪽에 결합했다(도 15).

[0135] 이 중 B14(본 명세서에 있어서, 항체 C라고 칭해진다)의 서열을 결정하였다. 항체 C의 시그널 서열을 포함하는 중쇄 전체 길이 서열을 서열 번호 21에, 시그널 서열을 포함하는 경쇄 전체 길이 서열을 서열 번호 22에 나타내었다. 또한, 항체 C의 가변 영역을 도 21에 도시한다. 또한, B48(본 명세서에 있어서, 항체 D라고 칭해진다) 및 B103(본 명세서에 있어서, 항체 E라고 칭해진다)의 서열을 결정하였다. 항체 D 및 E의 시그널 서열을 포함하는 중쇄 전체 길이 서열을 각각, 서열 번호 38 및 서열 번호 48에, 시그널 서열을 포함하는 경쇄 전체 길이 서열을 각각, 서열 번호 39 및 서열 번호 49에 나타내었다. 또한, 항체 D 및 E의 가변 영역을 도 22에 도시한다.

[0136] 실시예 8

[0137] 에피토프 비닝

[0138] 실시예 1에서 선택한 5종의 마우스 USAG-1 중화 항체(E12, E16, E37, E48, E57) 및 실시예 7에서 제작한 중화 항체(B14, B48, B103, B108)를 에피토프 비닝에 제공하였다. 얻어진 경합 결합 데이터 중 6종의 항체에 대하여 비교한 것을 도 16에 도시한다. 에피토프 비닝은, Octet(등록 상표) Red(Pall ForteBio사제)를 사용하여 행하였다. 간단하게 말하면, 9종의 각 항체를 포착 항체로 하여 바이오센서 상에 고정하고, 정제한 재조합 마우스 USAG-1 전체 길이를 포함하는 표적을 첨가하여 결합시킨 후에 시험 항체와 반응시켜서 결합 시그널을 검출한다고 하는 사이클을, 포착에 사용한 것과 동일한 항체를 포함하는 9종의 시험 항체에 대하여 연속으로 행하였다. 바이오센서 상에 고정된 포착 항체와 인식 부위가 경합하지 않는 항체는, 포착된 USAG-1 단백에 결합할 수 있어서 시그널이 상승하지만, 경합하는 항체는 결합이 감약되기 때문에 이 상승이 없거나, 혹은 낮게 억제된다. 얻어진 시그널 데이터에 기초하여, 9종의 항체를 그 에피토프에 대하여 그룹을 나누었다. 즉, 어떤 시험 항체를 9종의 포착 항체의 센서에 반응시켰을 때에, 포착 항체와 동일한 항체를 첨가했을 때의 시그널(도 16에서는 굵은 글씨 밑줄로 나타낸다)과 동등하거나 그것보다도 약한 시그널을 부여하는 항체는 포착 항체와 동일한 그룹이라고 간주하였다. 그렇게 하면, E12 항체에 대해서는 E37과 E48이, E16 항체에 대해서는 E48, E57, B14가, E37 항체에 대해서는 E12가, E48 항체에 대해서는 E16, E57, B14가, E57 항체에 대해서는 E16, E48, B14가, B14 항체에 대해서는 E16, E48, E57이, B103에 대해서는 B108이, 각각 경합하고, 이 결과를 근거로 하여 9종의 항체가 4개의 그룹으로 분류되었다. 표 1에 나타내었다. 단, 항체 E48은 기본적으로는 그룹 2로 분류되지만, E12와도 경합하는 것으로부터 그룹 1과도 가까웠다.

표 1

그룹	항체
1	E 1 2
	E 3 7 (중화 항체 A)
2	E 1 6
	E 4 8
	E 5 7 (중화 항체 B)
	B 1 4 (중화 항체 C)
3	B 4 8 (중화 항체 D)
4	B 1 0 3 (중화 항체 E)
	B 1 0 8

[0139]

- [0140] 실시예 9
- [0141] 에피토프 매핑
- [0142] 그룹 1의 항체 E37(중화 항체 A)의 에피토프 매핑을 행하였다. 간단하게 말하자면, 시그널 펩티드를 제외한 인간 USAG-1 단백 서열(183 아미노산 길이)을 기초로, 선두로부터 1아미노산씩 어긋나게 하여, 중복하는 169종의 15 아미노산 펩티드의 펩티드 라이브러리를 합성하였다. 해당 169종 펩티드를 셀룰로오스막 상에 결합시켜, 펩티드 어레이를 제작하였다. 1차 항체로서 항체 E37(0.3g/ml)을 첨가하고, 인큐베이트하였다. 세정 후, HRP 결합 항 마우스 항체(1/25000 희석)를 2차 항체로서 첨가하고, ECL 용액을 사용하여 발색시켰다.
- [0143] 그 결과, 항체 E37이 6종의 펩티드: QEWRVCNDKTRTQRI(서열 번호 32), EWRCVNDKTRTQRIQ(서열 번호 33), WRCVNDKTRTQRIQL(서열 번호 34), RCVNDKTRTQRIQLQ(서열 번호 35), CVNDKTRTQRIQLQC(서열 번호 36), 및 VNDKTRTQRIQLQC(서열 번호 37)에 특이적으로 결합함을 알았다. 따라서, 아미노산 서열: VNDKTRTQRI(서열 번호 31)(시그널 펩티드를 포함한 전체 길이 USAG-1 아미노산 서열의 134위 내지 143위에 상당한다)가 에피토프로서 동정되었다.
- [0144] 실시예 10
- [0145] 항체의 인 비트로 시험 2
- [0146] 실시예 8에서 그룹을 나눈 9종의 항체 중 8종에 대해서, 실시예 8과 동일한 Octet에 의한 BLI법을 사용하여 친화성(KD값)을 구하였다. 구체적으로는, 각각의 항체를 바이오센서에 고정된 후, 정제된 재조합 마우스 USAG-1 단백을 3종류의 다른 농도(10nM, 30nM, 100nM)로 첨가하고, 각각의 결합과 해리의 곡선을 얻고, 그들을 Octet 장치 부속의 해석 프로그램에 의해 글로벌 피팅함으로써 산출하였다. 결과를 표 2에 나타내었다.

표 2

항체	KD(nM)
E 1 2	3.86
E 1 6	7.15
E 3 7 (중화 항체 A)	2.43
E 4 8	3.92
E 5 7 (중화 항체 B)	2.44
B 1 4 (중화 항체 C)	4.21
B 4 8 (중화 항체 D)	3.26
B 1 0 3 (중화 항체 E)	4.97

- [0147]
- [0148] 실시예 11
- [0149] 항체의 인 비트로 시험 3
- [0150] 실시예 8에서 그룹 2로 분류된 항체 B14에 대해서, BMP 및 Wnt 시그널링 억제 중화 활성을 측정하였다. 실험은, 실시예 2에 기재된 방법과 동일한 방법을 사용하여 행하였다. 즉, WNT 리포터 검정에 있어서, 프로모터를 루시페라아제 유전자에 연결한 벡터, 및 Wnt1 발현 벡터(1 µg)를 도입한 세포를, 마우스 USAG-1 재조합 단백 1 µg, 항체를 배지에 대하여 1.0, 3.0, 4.0, 6.0, 8.0, 10.0, 12.0, 15.0, 또는 30.0 µg/ml로 되도록 첨가하여 배양하고, 루시페라아제 활성을 측정하였다. BMP ALP 어세이에 있어서, C2C12 세포를 BMP7 30ng/ml의 존재 하, 마우스 USAG-1 재조합 단백 30ng/ml, 각종 항체를 30ng/ml, 150ng/ml, 300ng/ml, 또는 1500ng/ml 첨가하고, 함께 배양하고, ALP 활성을 측정하였다. 결과를 도 17에 도시한다. WNT 리포터 검정에 있어서, 항체 B14가 USAG-1에 의한 WNT 시그널의 억제 활성을 중화함이 확인되었다(최대로 42%의 중화 활성). BMP ALP 어세이에 있어서, 항체 B14가 USAG-1에 의한 BMP 시그널의 억제 활성을 중화함이 확인되었다.
- [0151] 또한, USAG-1에 의한 BMP 및 Wnt 시그널링 억제에 대한 항체 B14의 EC50 값으로서, 항체 무첨가 시를 0으로 하고 최대 중화 활성 시를 100%로 하여, 50% 억제 시의 농도를 산출하였다. 그 결과, BMP 및 Wnt 시그널링 억제에 대하여 각각, 298ng/ml 및 4.73 µg/ml였다.
- [0152] 실시예 12

[0153] 항체의 인 비보 투여 시험 4(마우스)

[0154] 실시예 8에서 그룹 1 및 2로 분류된 6종의 항체를, 선천성 무치증 모델 마우스 EDA 호모 결손 마우스, 선천성 무치증 모델 마우스 EDA 헤테로 결손 마우스, 또는 야생형 마우스를 임신한 모친 마우스의 복강 내에 단회 투여 하였다. 결과를 표 3에 나타내었다. 6종의 항체는 어느 것이든, EDA 결손 마우스에 있어서, 과잉치/유합치의 형성을 유도하여, EDA 결손 마우스의 치아수를 증가시킬 수 있음을 알았다. 특히, 그룹 1의 항체는, EDA 결손 마우스에 있어서 결손 치아를 회복시켰다. 그룹 1의 항체에서는, 야생형 마우스에 있어서 과잉치 및 유합치의 형성은 보이지 않았지만, 그룹 2의 항체 중 항체 E57 및 B14는, 야생형 마우스에 있어서 과잉치 및 유합치의 형성을 유도하였다. 항체 B14(항체 C)는 항체 E57(항체 B)과 마찬가지로, EDA 결손 호모 마우스, EDA 결손 헤테로마우스 및 야생형 마우스의 모두에 있어서, 치아의 수를 증가시킬 수 있음을 알았다. 또한, 여기서 「회복」이란, 태어난 EDA 결손 마우스에 있어서, EDA 결손 마우스에 있어서 통상 결손되어 있는 부위(M3)에 치아가 생겨 있는 것(M3이 결손되어 있지 않은 것)을 말한다.

표 3

항체	투여량	EDA ^{+/+} (야생형) 마우스	EDA ^{+/-} 마우스	EDA ^{-/-} 마우스	
		과잉치/유합치	과잉치/유합치	회복	과잉치/유합치
E 1 2	16ug/g체중×7마리	0/2	1/3	2/2	0/2
	48ug/g체중×7마리	0/2	0/3	0/2	0/2
	80ug/g체중×4마리	0/3	0/1		
	계 18마리	0/7	1/7(14%)	2/4	0/4
E 1 6	8ug/g체중×7마리	0/2	1/3	2/2	0/2
	16ug/g체중×9마리	0/2	0/4	2/3	0/3
	32ug/g체중×5마리	0/4	1/1		
	계 21마리	0/8	2/8(25%)	4/5(80%)	0/5
E 3 7	8ug/g체중×12마리	0/6		3/6	0/6
	16ug/g체중×16마리	0/5	1/5	5/6	0/6
	32ug/g체중×6마리	0/2	1/2	2/2	0/2
	48ug/g체중×5마리	0/2	0/3		
	계 39마리	0/15	2/10(20%)	10/14(71%)	0/14
E 4 8	8ug/g체중×1마리		0/1		
	16ug/g체중×6마리	0/1	0/1	3/4	0/4
	계 7마리	0/1	0/2	3/4(75%)	0/4
E 5 7	8ug/g체중×5마리	0/2	0/2	1/1	0/1
	16ug/g체중×8마리	5/6	1/1	0/1	1/1
	32ug/g체중×5마리	3/3	2/2		
	48ug/g체중×6마리	3/3	2/2	1/1	1/1
	계 24마리	11/14(79%)	5/7(71%)	2/3(66%)	2/3(67%)
B 1 4	0.16ug/g체중×6마리	0/3	0/2	1/1	0/1
	8ug/g체중×8마리	0/2	2/2	2/4	0/4
	16ug/g체중×12마리	2/2	3/3	5/5	0/2
	32ug/g체중×6마리	1/1	1/2	2/3	2/3
	48ug/g체중×5마리	1/1	2/2	2/2	2/2
	계 37마리	4/9(44%)	8/11(73%)	12/15(80%)	4/15(27%)

[0155]

[0156] 실시예 13

[0157] 항체의 인 비보 투여 시험 5(개)

[0158] 항 마우스 USAG-1 중화 항체 B14(50 μg/g 체중)를 태어난 직후의 선천성 무치증 모델 개의 복강 내에 단회 투여 하였다. 선천성 무치증 모델 개는, 선천성 무치증을 발증하고 있는 TOYO 비글 계통이며, 기타야마 라베스 혼고 품으로부터 입수하였다. 해당 선천성 무치증 모델 개에는, 상악 제3 방석니를 결손하는 개체, 및 하악 제4 방석니를 결손하는 개체가 있다. 투여의 10주 후에 덴탈 X선 사진에서 치배의 석회화를 평가한 바, 결손 치아의 회복을 확인했다(도 18). 결과를 표 4에 나타내었다. 또한, 항체 투여의 3일 후, 1, 3, 5, 및 7주일 후에, 각 개체에 있어서의 투여 항체의 혈중 농도를 측정하였다. 그 결과, 개체차는 있지만, 반감기는 1주이며 투여 후 7주까지 유지되어 있었다.

표 4

군	기본 표현형	부친/모친	항체 투여	각 그룹에 있어서의 회복	각 결손 부위에 있어서의 회복	합계
A	양쪽 위 제3 방석니 결손	7MW661/ 8FW1301	(+) (-)	2/3(67%) 1/5(20%)	2/5(40%) 1/7(14%)	항체 투여(+) 3/9(33%) 항체 투여(-) 2/12(17%)
C	양쪽 위 제3 방석니 결손	7MW661/ 8FW1302	(+) (-)	0/2(0%) 0/2(0%)		
B	양쪽 아래 제4 방석니 결손	7MW504/ 8FW1304	(+) (-)	0/3(0%) 1/3(33%)	1/4(25%) 1/5(20%)	
D	양쪽 아래 제4 방석니 결손	7MW504/ 8FW1303	(+) (-)	1/1(100%) 0/2(0%)		

[0159]

[0160] 표 4로부터 명백한 바와 같이, 선천성 방석니 결손은 USAG-1 중화 항체 B14의 단회 전신 투여에 의해 회복되었다. 하악의 방석니 결손은 회복률이 낮은 것은, 원인 유전자가 상이할 가능성이 시사된다.

[0161] 실시예 14

[0162] 항체의 인 비보 투여 시험 6(페렛)

[0163] 페렛은, 인간과 마찬가지로 2 생치성이며, 절치 3개, 송곳니 1개, 방석니 3개, 대구치 2개라고 하는 포유류의 기본 치식에 유사한 치아수를 갖는다. 39마리의 페렛의 생후 1 및 3주일 후에, 실시예 1 및 7에서 제작한 항체를 포함하는 39종류의 USAG-1 중화 항체(16 µg/g 체중)를 복강내 투여했다(각 항체에 대하여 1마리). 생후 14주일에서, 38마리가 생존하였다. 실시예 8에서 동정한 그룹 1 내지 4의 항체를 포함하는 4종의 항체를 투여한 4마리의 개체를 생후 30주까지 장기 경과 관찰하였다. 그 결과, 복수의 페렛에 있어서, 상악 앞니 및 방석니에 사이즈가 큰 치아가 다수 보였다. 또한, 항체 B14를 투여한 페렛에 있어서, 생후 14주째에, 하악 혀측의 제3 방석니부의 제3 생치의 유도가 보였다(도 19). 항체 B103을 투여한 페렛에 있어서, 생후 30주째에, 상악 혀(구개)측에 앞니가 1개 많게 발생하고, 상악 앞니부의 제3 생치의 유도가 보였다(도 23). 해당 앞니는, 영구치보다도 나중에 발생하고, 선형 영구치와 형태가 유사하였다. 해당 앞니는, 단순한 치근을 갖고 있었다. 또한, 항체 B103을 투여한 페렛에 있어서, 생후 30주째에, 하악의 좌우 방석니부에 제3 생치의 유도가 보였다(도 24).

[0164] 실시예 15

[0165] 항체의 인 비보 투여 시험 7(사향쥐)

[0166] 임신한 사향쥐를 입수하고, 임신 17일에, 실시예 1에서 제작한 각종 USAG-1 중화 항체(16 µg/g 체중)를 복강내 투여하였다. 생후 7주째에 µCT 화상으로 평가하였다. USAG-1 중화 항체를 투여한 사향쥐는 출산하지 않았지만, 항체 B(E57) 및 항체 C(B14)를 투여한 생후 4 내지 8개월령의 친사향쥐의 치근 주위에, 에나멜 상피 줄기세포가 국소로 상피 간엽 유도를 일으켜 형성된 새로운 치아의 형성이 관찰되었다. 항체 B를 투여한 사향쥐에 있어서, 하악 볼측의 제1 방석니와 제2 방석니의 사이에 제3 생치의 유도가 보였다(도 20). 따라서, 본원 발명의 USAG-1 중화 항체는 제3 생치의 형성을 유도하는 것이 나타내졌다.

[0167] 실시예 16

[0168] 항체의 인 비트로 시험 4

[0169] 실시예 8에서 그룹 3으로 분류된 항체 B48에 대해서, BMP 및 Wnt 시그널링 억제 중화 활성을 측정하였다. 실험은, 실시예 2에 기재된 방법과 동일한 방법을 사용하여 행하였다. 즉, WNT 리포터 검정에 있어서, 프로모터를 루시페라아제 유전자에 연결한 벡터, 및 Wnt1 발현 벡터(1 µg)를 도입한 세포를, 마우스 USAG-1 재조합 단백질 1 µg, 항체를 배지에 대하여 1, 3, 6, 10, 또는 30 µg/ml로 되도록 첨가하여 배양하고, 루시페라아제 활성을 측정하였다. BMP ALP 어세이에 있어서, C2C12 세포를 BMP7 30ng/ml의 존재 하, 마우스 USAG-1 재조합 단백질 30ng/ml, 항체를 0.1배량(3ng/ml), 10배량(300ng/ml) 또는 100배량(3 µg/ml) 첨가하고, 함께 배양하고, ALP 활성을 측정하였다. 결과를 도 25에 도시한다. WNT 리포터 검정에 있어서, 항체 B48이 USAG-1에 의한 WNT 시그

널의 억제 활성을 거의 100% 증화함이 확인되었다.

[0170] 실시예 17

[0171] 항체의 인 비트로 시험 5(PA 태그 부가 USAG-1 및 E1E2를 사용하는 단백질 A 세파로스에 의한 풀 다운 어세이)

[0172] Wnt는, 프리즐드(Frizzled)와 공액 수용체인 LRP(low-density lipoprotein receptor-related protein; 저밀도 리포단백질 수용체 관련 단백질) 5/6 수용체에 결합하여 세포 내에 시그널을 전달한다. LRP6에는 4개의 세포외 도메인(E1 내지 E4)이 있고, 이 중 E1E2가 USAG-1의 결합에 관여하는 것이 알려져 있다. 즉, USAG-1은, LRP6의 E1E2 영역에 결합하여 Wnt의 시그널 전달을 억제한다. 그래서, 실시예 8에서 그룹이 나누어진 9종의 마우스 항USAG-1 중화 항체(E12, E16, E37, E48, E57, B14, B48, B103, B108)에 대해서, USAG-1의 LRP6-E1E2에의 결합을 저해하는지 여부를 조사하였다.

[0173] 단백질 A 세파로스(30 μl)에 각각, 각 마우스 항USAG-1 중화 항체(1ml PBS 중 5 μg)를 캡처시켰다(실온, 1.5시간). 거기에 Expi293F 세포에 있어서 N 말단에 PA 태그를 부가한 마우스 USAG-1 재조합 단백을 일과성으로 발현시킨 배양 상청(1mL)을 첨가하여 인큐베이트했다(실온, 2시간). 거기에 LRP6-E1E2(인간 LRP6의 아미노산 번호 1 내지 629까지의 영역에 His 태그를 융합한 것)를 발현시킨 배양 상청(1mL)을 첨가하여 인큐베이트했다(실온, 2.5시간). PBS 버퍼(1mL)로 3회 세정하여, 결합하고 있지 않은 단백을 제거하였다. 세파로스에 결합한 단백질을 모두 용출하고, SDS-PAGE 전기 영동 및 오리올(Oriole) 겔 형광 염색에 의해 밴드를 확인하였다. 결과를 도 26에 도시한다. 도 26에 있어서, 음성 대조로서, 마우스 항USAG-1 중화 항체를 캡처시키지 않고 동일한 조작을 한 시료(no mAb), 양성 대조로서 마우스 USAG-1 재조합 단백질과 LRP6-E1E2의 복합체를 PA 태그 항체 NZ-1로 면역 침강한 것(와이즈+E1E2, NZ1에 의함), 그리고 LRP6-E1E2만의 발현량을 His 태그를 흡착하는 Ni-NTA 레진으로 침강한 것(E1E2, NiNTA에 의함)을 각각 우측의 패널에 나타냈다.

[0174] 그 결과, 몇 가지의 항체(특히, 그룹 3 및 4의 항체 B48, B103, B108)와 USAG-1의 복합체에는, LRP6-E1E2가 결합하지 않음을 알았다(도 26). 따라서, 이들 항체의 에피토프는, USAG-1의 LRP6 결합 부위와 중복되거나 또는 입체 구조상 가까운 영역에 있고, 해당 항체가 USAG-1에 결합함으로써 USAG-1의 LRP6에의 결합을 저해하고, 그에 의해, USAG-1의 Wnt 시그널링 억제가 증화됨을 알았다.

[0175] 실시예 18

[0176] 항체의 인 비보 투여 시험 8(마우스)

[0177] 실시예 8에서 그룹 3 및 4로 분류된 3종의 항체를, 선천성 무치증 모델 마우스 EDA 호모 결손 마우스, 선천성 무치증 모델 마우스 EDA 헤테로 결손 마우스, 또는 야생형 마우스를 임신한 모친 마우스의 복강 내에 단회 투여했다(16 μg/g 체중). 태어난 새끼 마우스에 있어서, 과잉치 및 유합치의 존재 그리고 결손 치아의 회복 유무를 조사하였다. 결과를 표 5에 나타내었다. 3종의 항체는 특히, EDA 결손 마우스에 있어서 결손 치아를 회복시켰다. 또한, 여기서 「회복」이란, 태어난 EDA 결손 마우스에 있어서, EDA 결손 마우스에 있어서 통상 결손되어 있는 부위(M3)에 치아가 생겨 있는 것(M3이 결손되어 있지 않은 것)을 말한다.

표 5

항체	EDA ^{+/+} (야생형) 마우스	EDA ^{+/-} 마우스	EDA ^{-/-} 마우스	
	과잉치/유합치	과잉치/유합치	회복	과잉치/유합치
B 4 8	0/1	0/1	3/4(75%)	1/4
B 1 0 3	0/5	0/2	2/2	0/2
B 1 0 8	0/1	-	3/3	0/3

[0178]

[0179] 실시예 19

[0180] 항체의 인 비보 투여 시험 9(마우스)

[0181] 5종의 항체(E57, B14, B48, B103, B108)를 선천성 무치증 모델 마우스 Wnt10a 호모 결손 마우스, 선천성 무치증 모델 마우스 Wnt10a 헤테로 결손 마우스, 또는 야생형 마우스를 임신한 모친 마우스의 복강 내에 단회 투여

했다(B103은 2 μg/g 체중, 기타의 항체는 16 μg/g 체중). 태어난 새끼 마우스에 있어서, 과잉치 및 유합치의 존재 그리고 결손 치아의 회복 유무를 조사하였다. 결과를 표 6에 나타내었다. 그룹 3 및 4의 항체 중 B48 및 B103은, 호모 결손 마우스에 있어서 과잉치 및 유합치의 형성을 유도하였다.

표 6

	Wnt10a ^{+/+} (야생형)마우스	Wnt10a ^{+/-} 마우스	Wnt10a ^{-/-} 마우스
항체	과잉치/유합치	과잉치/유합치	과잉치/유합치
E 5 7	3/5(60%)	14/29(48%)	11/14(79%)
B 1 4	5/5(100%)	2/3(67%)	0/0
B 4 8	0/2	0/9	2/5(40%)
B 1 0 3	0/1	0/3	1/4(25%)

[0182]

산업상 이용가능성

[0183]

본원의 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트는, 선천성 무치증이나 후천적인 치아의 결손 치료에 이용할 수 있다. 또한, 본원의 항체 또는 그의 항원 결합 프래그먼트는, 제3 생치 형성에 대하여 유효하다고 생각되어, 의약품 분야에 있어서의 치아의 재생을 위한 분자 표적약의 개발, 및 제3 생치를 형성시킴으로써 치아를 재생하는 치료법의 확립으로 이어진다.

[0184]

서열표 프리 텍스트

[0185]

SEQ ID NO: 32; 에피토프 매핑을 위한 15 아미노산 펩티드(15 amino acid peptide for epitope mapping)

[0186]

SEQ ID NO: 33; 에피토프 매핑을 위한 15 아미노산 펩티드

[0187]

SEQ ID NO: 34; 에피토프 매핑을 위한 15 아미노산 펩티드

[0188]

SEQ ID NO: 35; 에피토프 매핑을 위한 15 아미노산 펩티드

[0189]

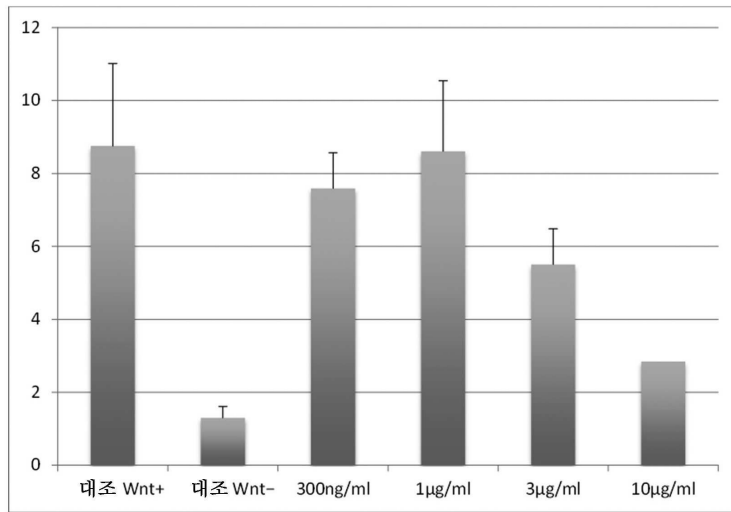
SEQ ID NO: 36; 에피토프 매핑을 위한 15 아미노산 펩티드

[0190]

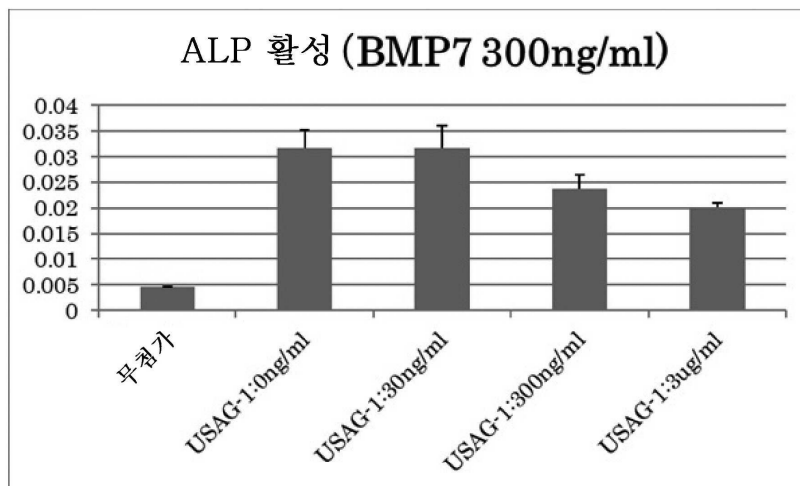
SEQ ID NO: 37; 에피토프 매핑을 위한 15 아미노산 펩티드

도면

도면1

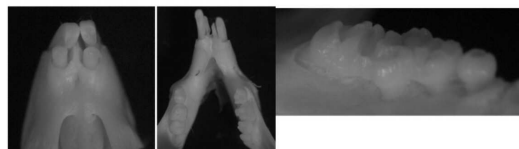


도면2



도면3

USAG-1 KO 마우스 #116
엑손 1의 106bp del
C57Bl/6J



USAG-1 KO 마우스 #118
엑손 1의 115bp del
C57Bl/6J



USAG-1 KO 마우스 #138
엑손 1의 110bp del
C57Bl/6J



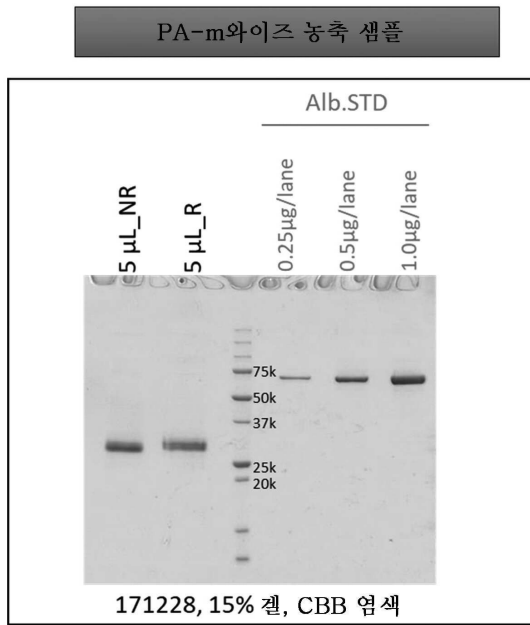
도면4a

No.	ALP	BMP 리포트 (BMPTRF)	WNT(1) Sup. 25%	WNT(2) Sup. 20%	WNT(2) Sup. 20%	WNT(3) Sup. 10%	WNT(3) Sup. 10%	교체 상	센드위치		서브 타입
									FLAG	ExHls	
1								0.150	0.017	0.008	-
2				*				1.663	0.018	0.011	G2b
3	*							2.632	0.067	0.068	G2b
4	*	*		*				2.168	0.036	0.041	G2b
5						*		1.813	0.023	0.012	G2b
6				*				Over	0.024	0.025	G2b
7				**				Over	0.027	0.029	G2b
8		**		*		**		0.469	0.013	0.007	G1
9						*		0.180	0.014	0.006	-
10				*				2.930	0.096	0.073	G2b
11								1.663	0.022	0.011	G1
12	***					**		Over	0.034	0.031	G1
13	**					*		Over	0.024	0.020	G2b
14		**		*				Over	0.016	0.006	G2b
15				*				Over	0.036	0.048	G2b
16	**	*		*				1.011	0.027	0.063	G1
17						*		1.894	0.015	0.007	G2b
18		*				**		Over	0.018	0.013	G2b
19						**		1.044	0.022	0.012	G2b
20	*			*				Over	0.040	0.044	G2b
21								0.207	0.015	0.007	-
22				*				Over	0.013	0.014	G2b
23				*		*		1.671	0.020	0.016	G2b
24	**	*		*				Over	0.014	0.007	G2b
25	*			*				Over	0.025	0.026	G2b
26				*				1.314	0.017	0.009	G1
27	*			*				Over	0.031	0.039	G1
28				*				Over	0.031	0.033	G2b
29				*				Over	0.037	0.045	G1, G2b
30				*				Over	0.028	0.033	G2b
31				*				Over	0.022	0.028	G1, G2b
32	*			**				0.214	0.015	0.007	-
33						**		0.917	0.020	0.019	G2b
34		**		*		*		1.464	0.015	0.009	G2b
35				*				Over	0.072	0.047	G1
36		*		*				1.509	0.029	0.008	G1
37	*			*		*		Over	0.033	0.061	G1
38	*			*		*		Over	0.027	0.031	G1
39	*			*		*		2.514	0.032	0.010	G1
40				*				1.859	0.023	0.007	G1
41								Over	0.037	0.052	G1
42	*			*		*		0.790	0.013	0.009	G2b
43	*					*		Over	0.025	0.026	G1
44				*		*		0.098	0.016	0.007	-
45				*		*		2.178	0.021	0.017	G2b
46						*		2.144	0.021	0.018	G1
47						**		2.497	0.023	0.021	G2a, G2b
48				*		*		Over	0.026	0.036	G1
49	*					*		2.141	0.017	0.013	G2b
50	*					*		Over	0.018	0.012	G1

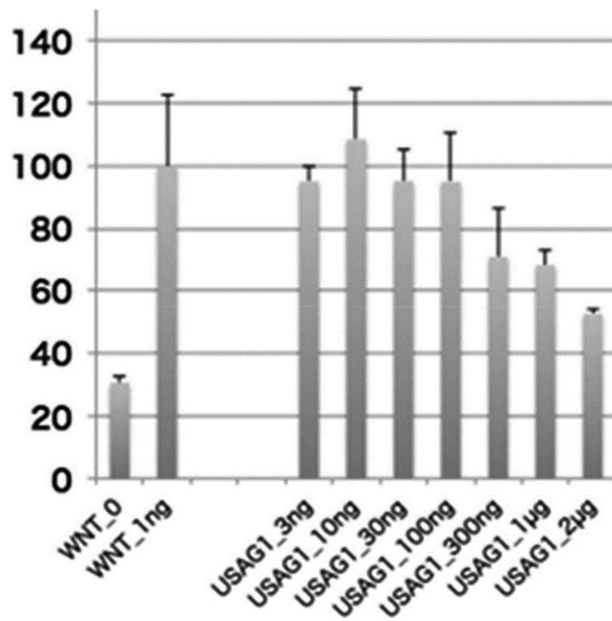
도면4b

51								* Over	0.040	0.058	G1, G2b
52		**			*			* 1.890	0.019	0.012	G2a
53				*				* 0.987	0.016	0.007	G2b
54								** Over	0.035	0.043	G1
55								* 1.264	0.020	0.018	G1
56					*			* Over	0.020	0.018	G1
57				**				** Over	0.038	0.054	G1
58								* Over	0.027	0.025	G2a
59								* Over	0.047	0.071	G1
60								* Over	0.023	0.021	G2a
61								** 1.290	0.017	0.011	G2a
62								* Over	0.048	0.067	G1, G2b
63								Over	0.031	0.039	G2a, G2b
64				*		*		1.243	0.014	0.008	G1
65				*		*		* Over	0.035	0.049	G1
66				*		*		* Over	0.026	0.032	G1, G2b
67				*		*		* Over	0.029	0.031	G2b
68								2.649	0.019	0.013	G1
69				*		*		2.754	0.019	0.011	G1
70								* Over	0.043	0.063	G1
71					*	*		* 0.731	0.017	0.010	G2b
72				*		**		* 0.749	0.015	0.009	G2b
73	**							** Over	0.014	0.007	G2b
74								* 1.538	0.017	0.009	G2b
75	*							* Over	0.017	0.014	G1
76	***							* 2.491	0.023	0.033	G1
77	**							* Over	0.032	0.043	G1
78	***							* 1.489	0.024	0.023	G2a
79								0.784	0.016	0.008	G2b
P.C.								Over	0.028	0.033	
N.C.								0.004	0.015	0.014	

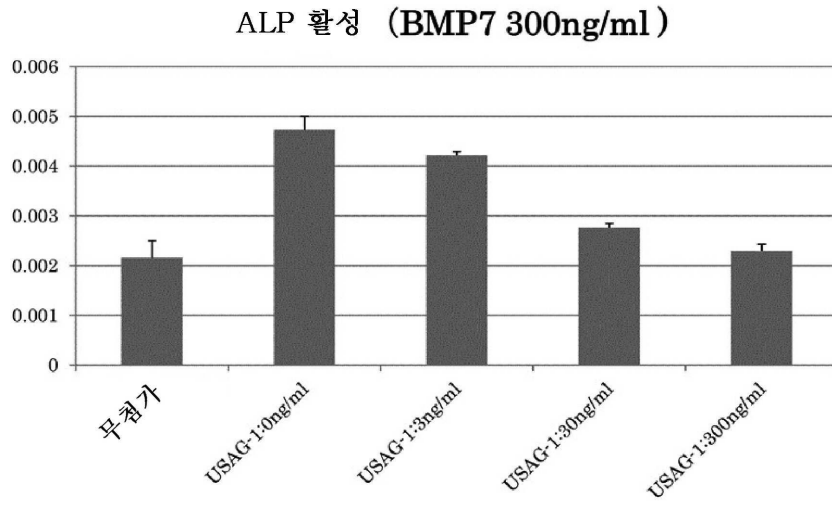
도면5



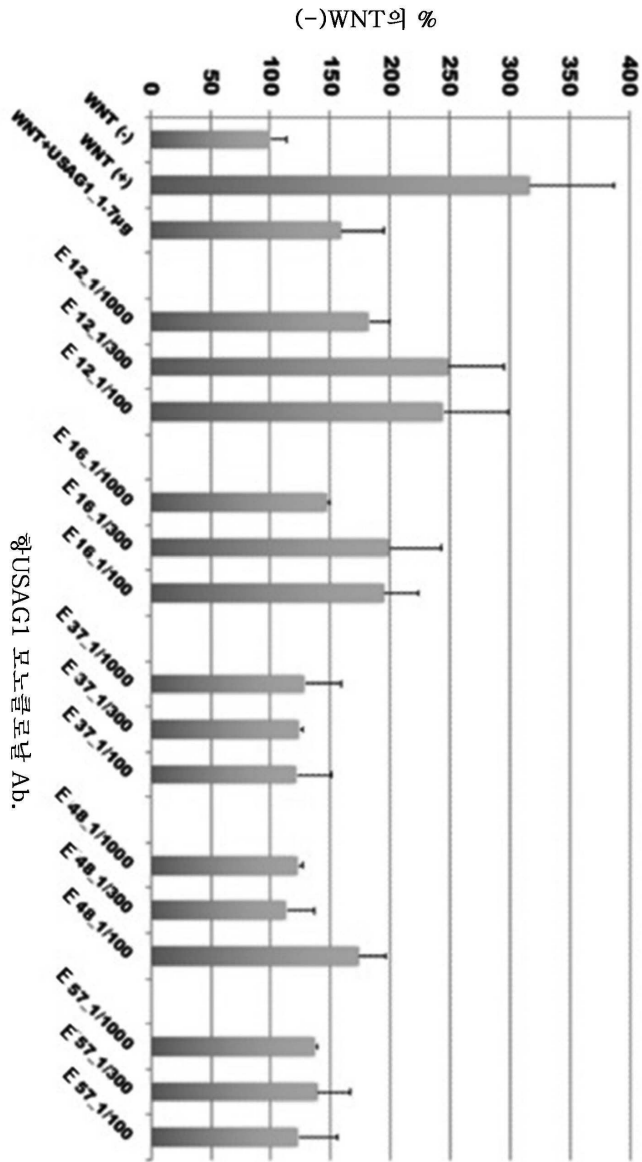
도면6



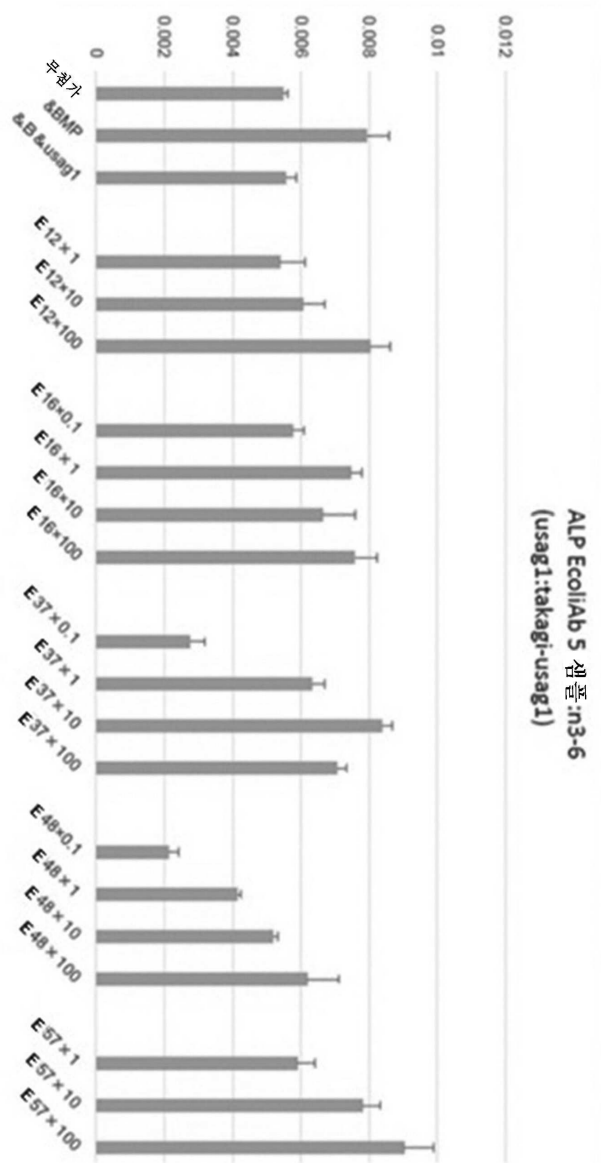
도면7



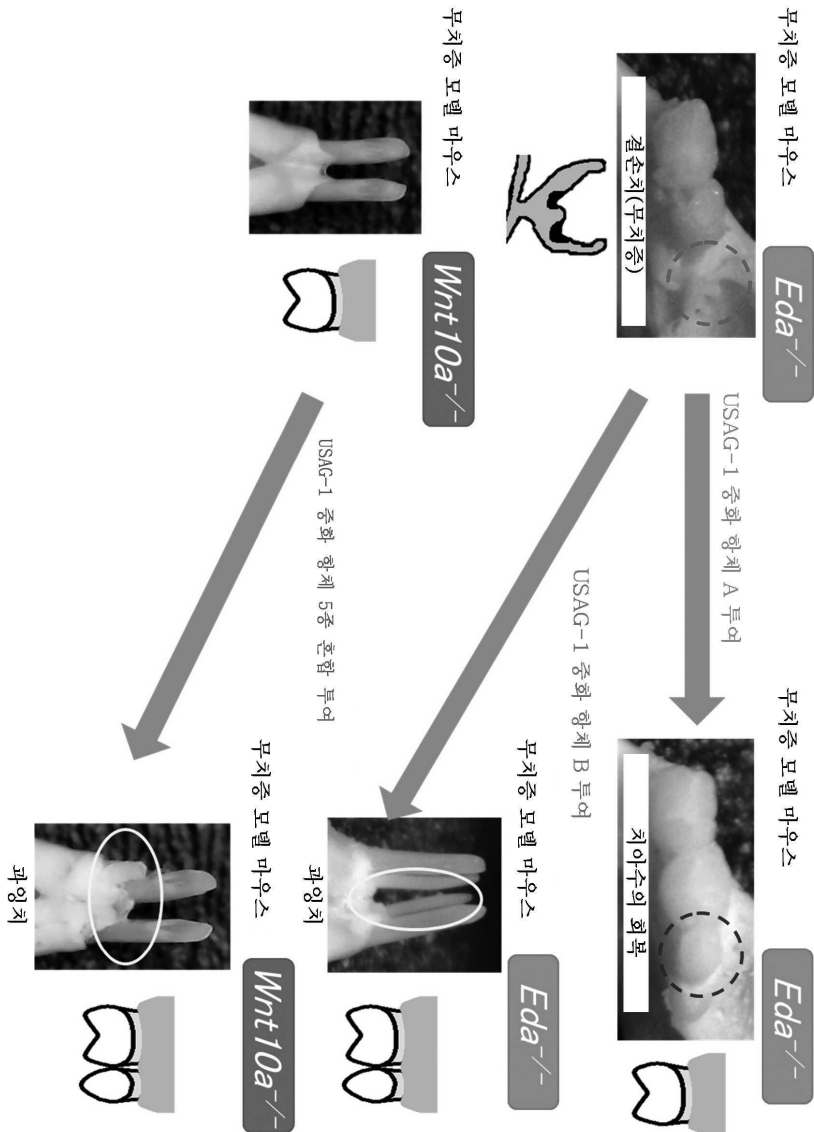
도면8



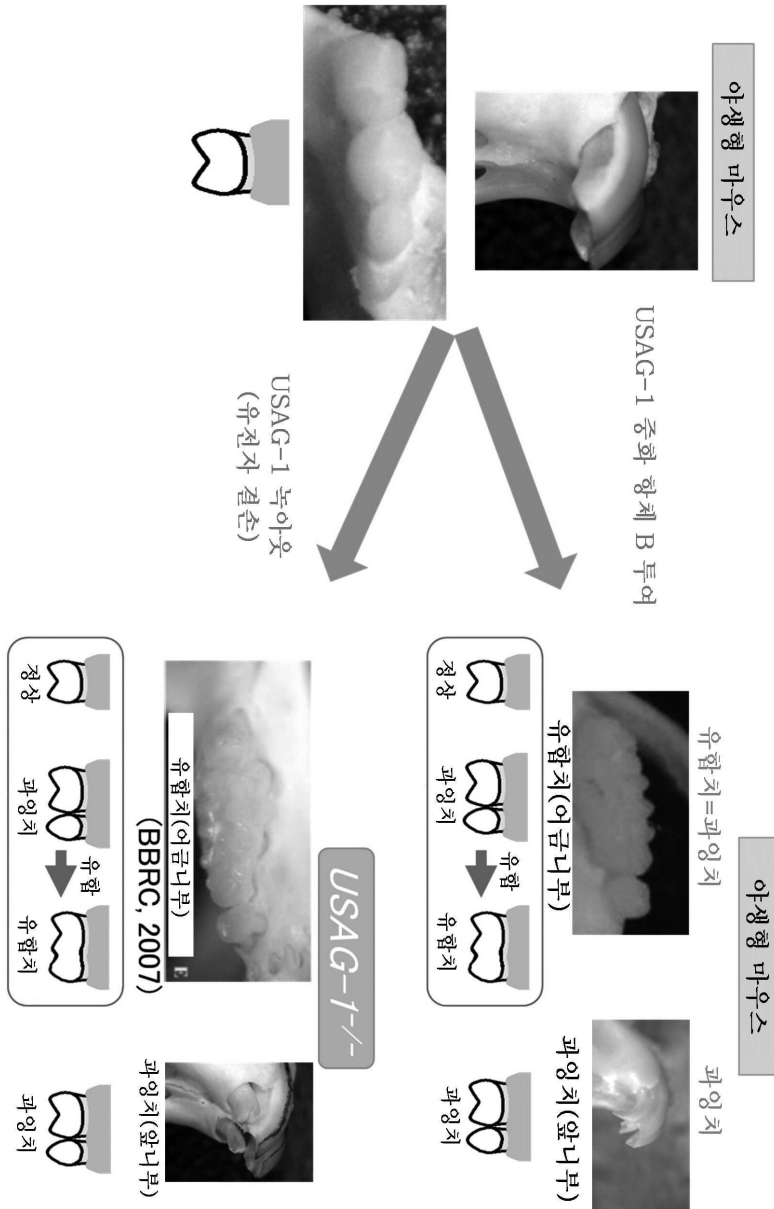
도면9



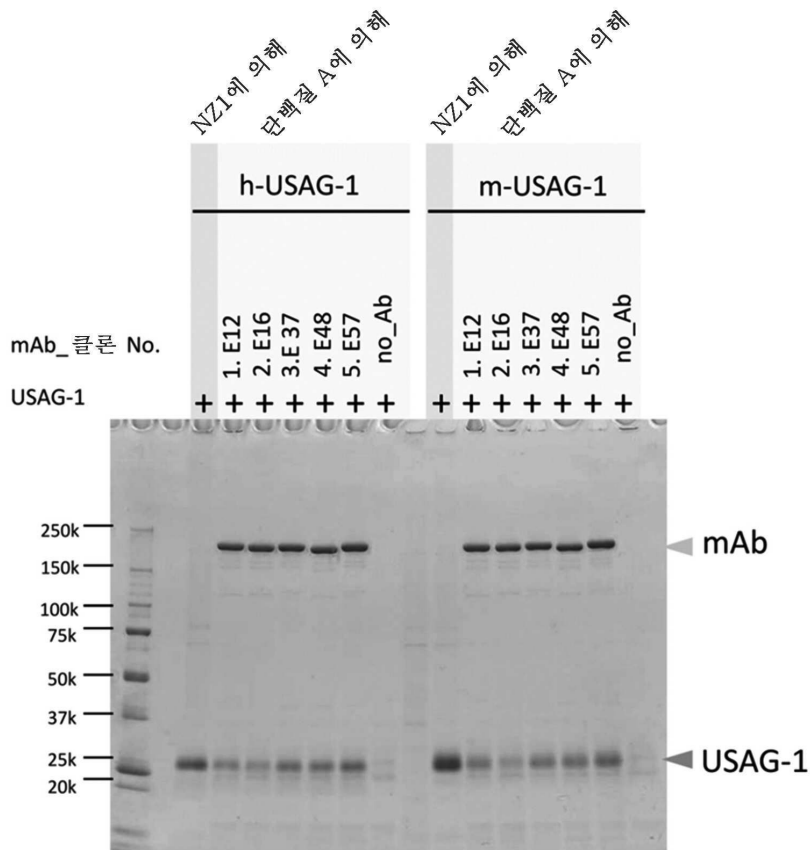
도면10



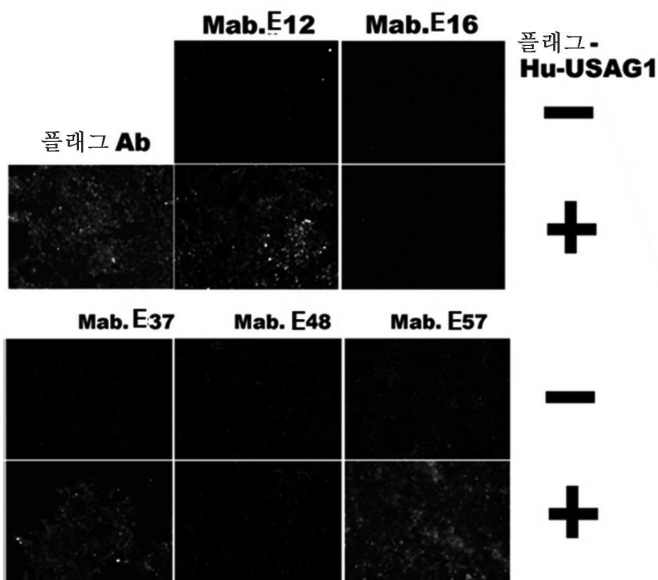
도면11



도면12



도면13



도면14

항체 A

VH (CDR 1, 2, 3은 밑줄. 앞에서부터 1, 2, 3의 순)
 QVQLQQSDAELVNP¹GASVKISCKVSG²YTFD³H¹IHW²MQRPEQGLEWIGYI³YPGDG¹STKY
 NEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLNLSLTS¹EDSAVYFCAR²TET³YYGRI¹YYYAM²DYWG³QGT¹SV
 TVSS

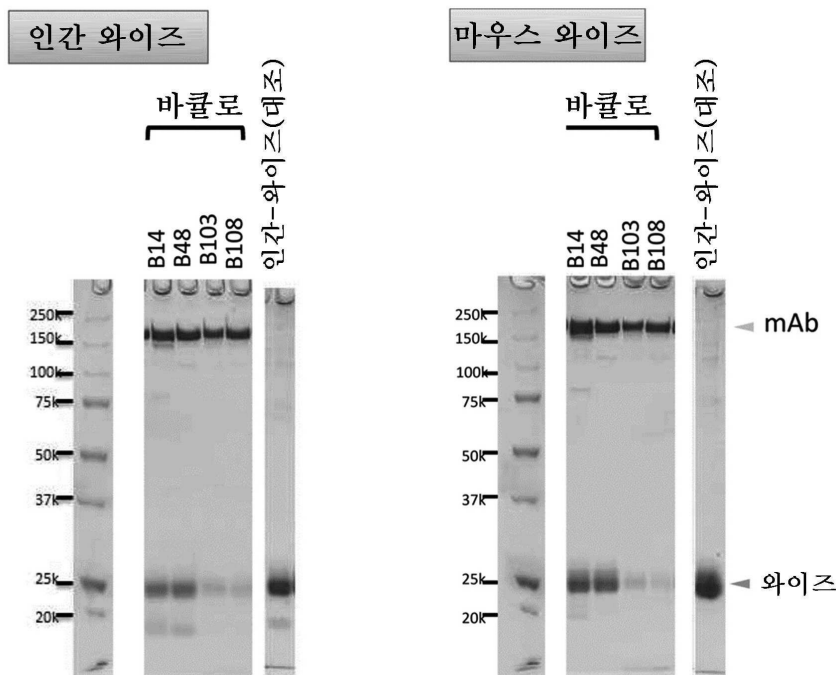
VL (CDR 1, 2, 3은 밑줄. 앞에서부터 1, 2, 3의 순)
 QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASS¹VS²YMYWYQQKPGSSPKW³IYATSNLASGVPIRF
 SGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATY¹YC²QQWSSN³LTFGAGTKLEL¹K

항체 B

VH (CDR 1, 2, 3은 밑줄. 앞에서부터 1, 2, 3의 순)
 EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKTSG¹YSFTG²YYMSWVKQSPEKSLEWIGEINPTTGGSTYN
 QKFKAKATLTVDKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYYCAREG¹YYSGISYDAMDYWGQGTSTV
 SS

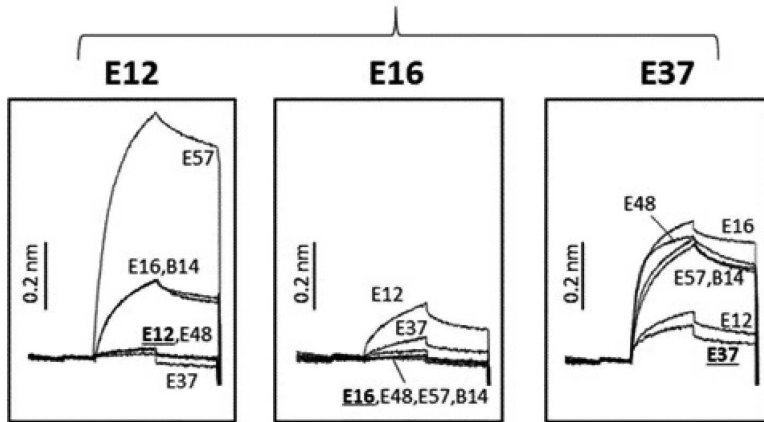
VL (CDR 1, 2, 3은 밑줄. 앞에서부터 1, 2, 3의 순)
 DIQMTQTSSLSASLGDRVTISCRASQ¹DISNYLSWYQQKPDGTVKLLIYYT²SRLHSGVPSRF
 SGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFC³QQGNTLPRTFGGG¹TKLEIK

도면15

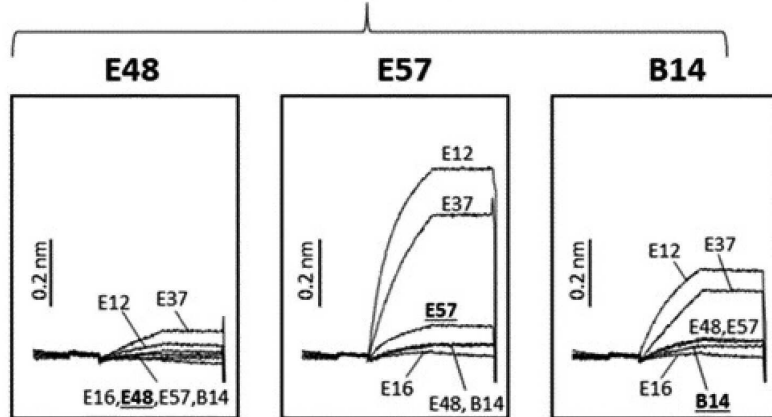


도면16

첨가한 시험 항체

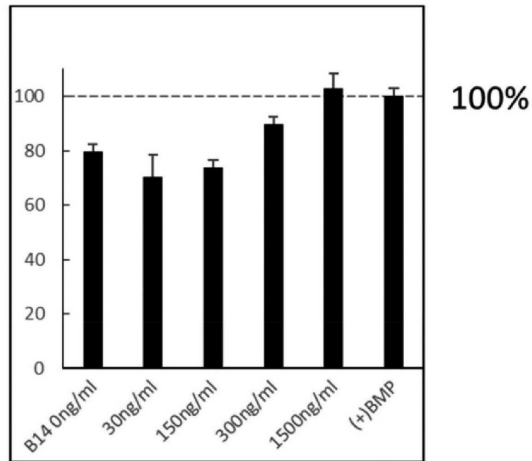


첨가한 시험 항체

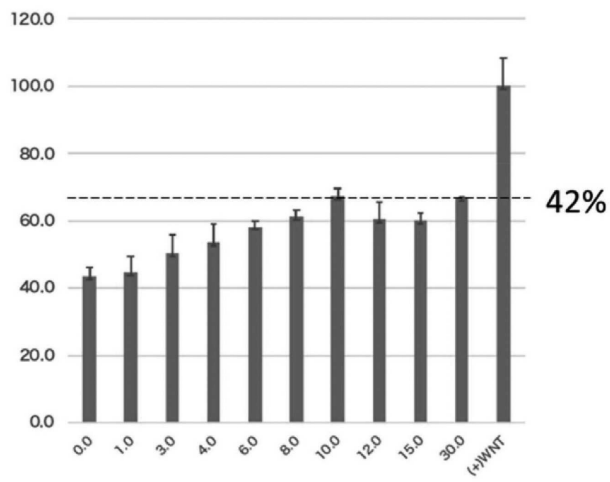


도면17

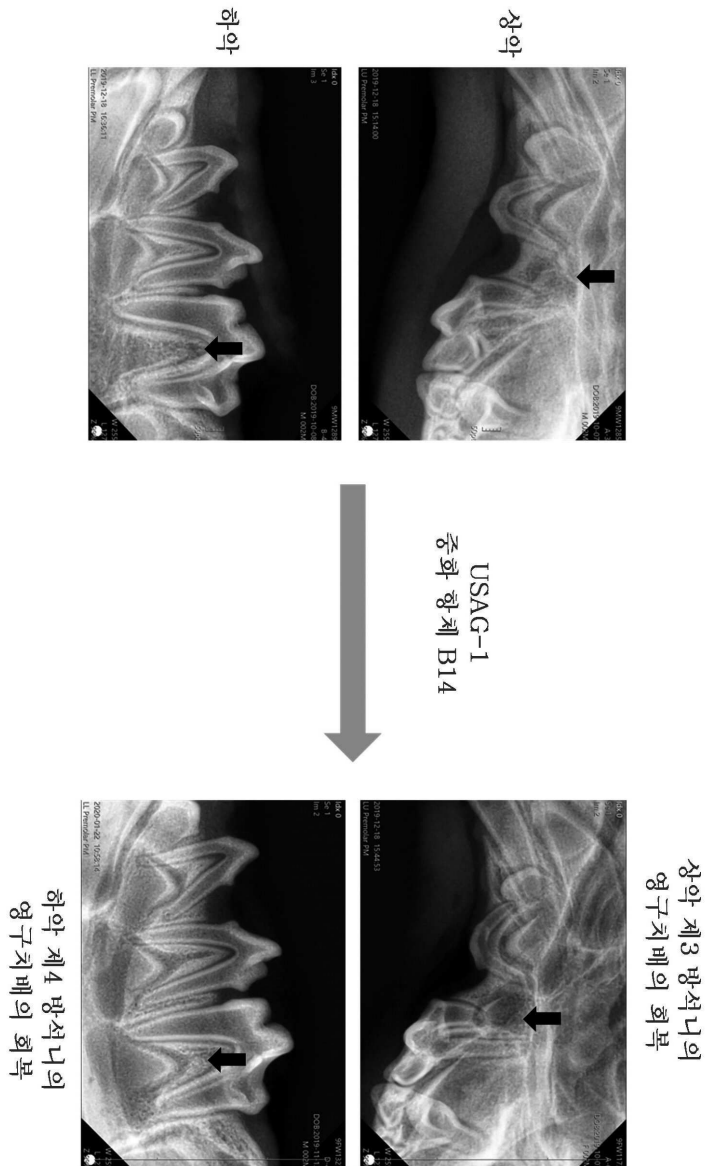
BMP



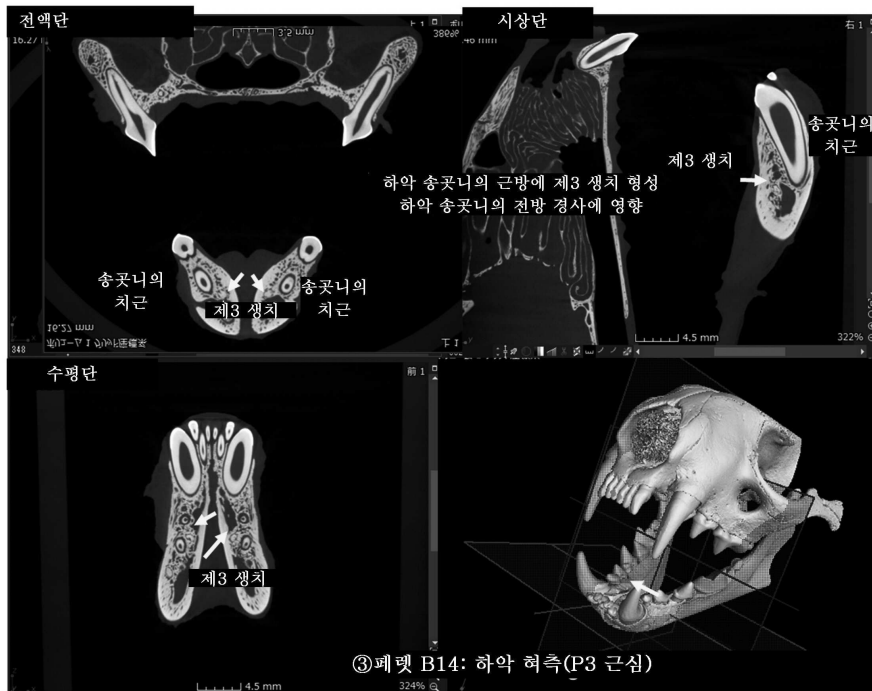
Wnt



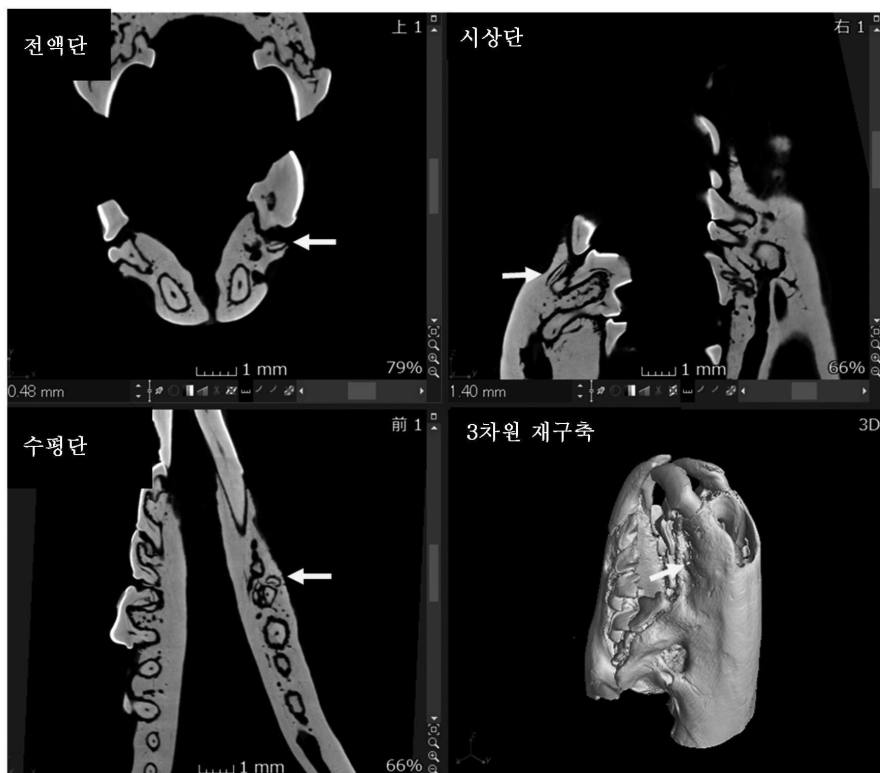
도면18



도면19



도면20



도면21

항체 C

VH (g3) (CDR 1, 2, 3은 밑줄. 앞에서부터 1, 2, 3의 순; D 영역은 이탤릭;
J 영역은 굵은 글씨; 기타는 V 영역)

EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYSFTGYMNVWVKQSPEKSLEWIGEIN
PTTGGTTYNQKFKAKATLTVDKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYYCARLHYDYDG
VG^YAM^DYWG^QG^TSV^TV^SS

VL (kappa) (CDR 1, 2, 3은 밑줄. 앞에서부터 1, 2, 3의 순;
J 영역은 굵은 글씨; 기타는 V 영역)

DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVSTAVAWYQQKPGQSPKLLIYSAS^Y
RYTGV^PPAR^FTG^SGS^GTDF^TFT^ISS^VQAEDLAVYYC^QQH^YST^PPT^FGG^GT^KLEI

도면22

항체 D

VH (IgG1) (CDR 1, 2, 3은 밑줄. 앞에서부터 1, 2, 3의 순; D 영역은 이탤릭;
J 영역은 굵은 글씨; 기타는 V 영역)

EVQLQQSGAELVRPGASVKLSCTASGFNIKDDYMHWVKQRPEQGLEWIGWIDPENG^DTE
YASKFQ^GKATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCIT^PYYY^GSS^FS^WY^FDV^WGT^TVT^V
VSS

VL (IgK) (CDR 1, 2, 3은 밑줄. 앞에서부터 1, 2, 3의 순; J 영역은 굵은 글씨; 기타는 V 영역)

DVVM^TQT^PLT^LSV^TIG^QPASISCKSSQ^SLL^DSD^GK^TYLN^WLL^QRP^GQ^SPK^RLI^YL^VSK^LDS^G
VPDR^FTG^SGS^GTDF^TLKISRVEAEDLG^VYYC^WQ^GTH^FPR^TFG^GG^TK^LE^IK

항체 E

VH (IgG1) (CDR 1, 2, 3은 밑줄. 앞에서부터 1, 2, 3의 순; D 영역은 이탤릭;
J 영역은 굵은 글씨; 기타는 V 영역)

DVQLQESGPGLVKPSQSLTCSVTGYSITSGYWNWIRQFPGNKLEWMGCISYDGS^N
YNPSLKNRISITRDTSKNQFFLKLNSVTTE^DTATYYCARG^LLWG^QG^TTL^VSS

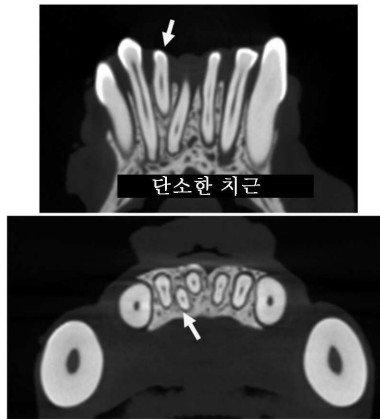
VL (IgK) (CDR 1, 2, 3은 밑줄. 앞에서부터 1, 2, 3의 순; J 영역은 굵은 글씨; 기타는 V 영역)

DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTCRASQEISGYLSWLQQKPDGNIKRLIYA^AASTLDSGV^PK^RF
SGSRSGSDYSLTISRLESEDFADYYCLQYASYP^WT^FGG^GT^KLEI^K

도면23

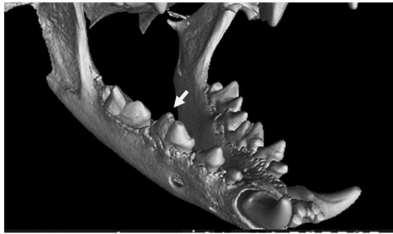


B103: 상악 앞니 7개

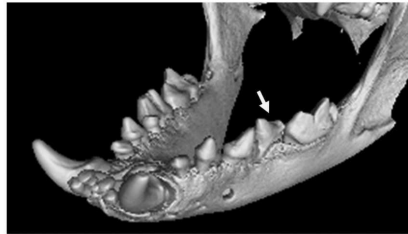


B103: 우측 위 2 허측 전위

도면24

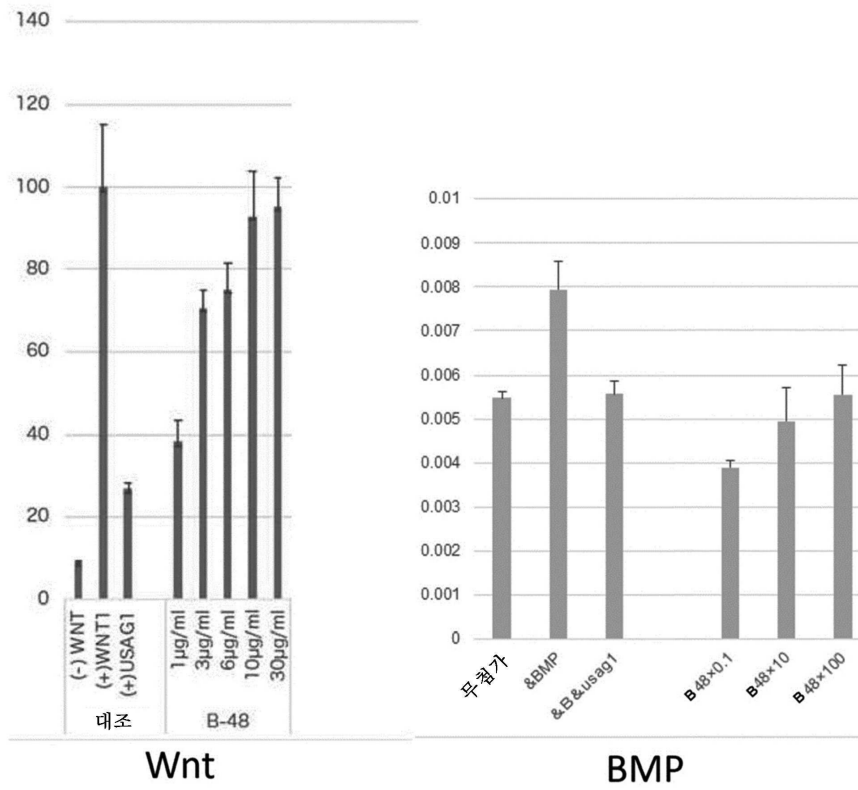


우측 아래 방석니부의 제3 생치의 형성·맹출

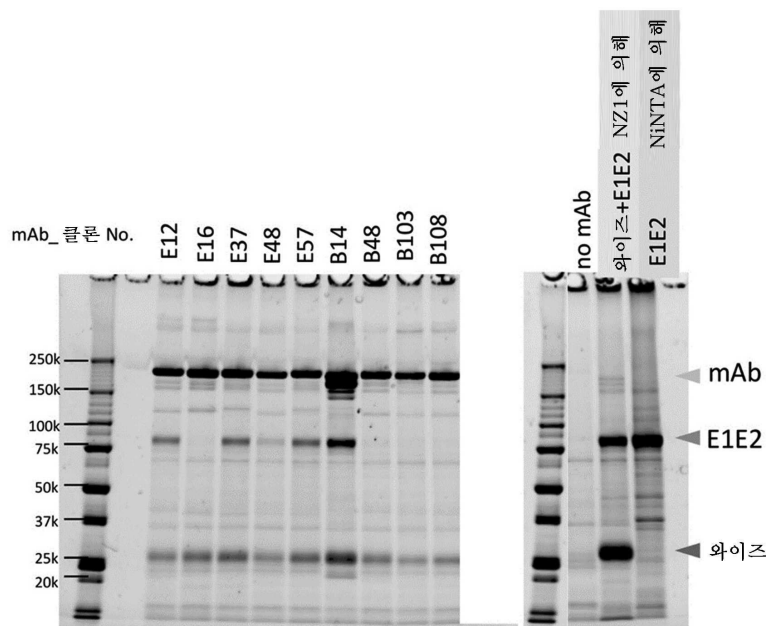


좌측 아래 방석니부의 제3 생치의 형성·맹출

도면25



도면26



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> Kyoto University

UNIVERSITY OF FUKUI

OSAKA UNIVERSITY

<120> Neutralizing antibody against USAG-1 for tooth regeneration
therapy

<130> 675658

<150> 2019-130153

<151> 2019-07-12

<150> 2020-80723

<151> 2020-04-30

<160> 57

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 467

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 1

Met Glu Trp Ser Trp Val Ser Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly

1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Asp Ala Glu Leu Val Asn

20 25 30

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

35 40 45

Thr Asp His Thr Ile His Trp Met Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu

50 55 60

Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Ser Thr Lys Tyr Asn

65 70 75 80

Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser

85 90 95

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val

100 105 110

Tyr Phe Cys Ala Arg Thr Glu Thr Tyr Tyr Gly Arg Ile Tyr Tyr Tyr
 115 120 125
 Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala
 130 135 140

 Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala
 145 150 155 160
 Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe
 165 170 175
 Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly
 180 185 190
 Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser
 195 200 205

 Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Thr Val Thr
 210 215 220
 Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile
 225 230 235 240
 Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu
 245 250 255
 Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr
 260 265 270

 Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys
 275 280 285
 Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val
 290 295 300
 His Thr Ala Gln Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Ile Asn Ser Thr Phe
 305 310 315 320
 Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 325 330 335

 Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile
 340 345 350
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val

355 360 365
 Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser
 370 375 380

Leu Thr Cys Met Ile Thr Asn Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu
 385 390 395 400

Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro
 405 410 415

Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val
 420 425 430

Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu
 435 440 445

His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser
 450 455 460

Pro Gly Lys

465

<210> 2

<211> 234

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 2

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Ile Ser Ala Ser
 1 5 10 15

Val Ile Leu Ser Arg Gly Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile
 20 25 30

Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser
 35 40 45

Ser Ser Val Ser Tyr Met Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser

50

55

60

Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
 65 70 75 80

Ile Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile
 85 90 95

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp
 100 105 110

Ser Ser Asn Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
 115 120 125

Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
 130 135 140

Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
 145 150 155 160

Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
 165 170 175

Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 180 185 190

Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
 195 200 205

His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
 210 215 220

Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230

<210> 3
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 3

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

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

Thr Ile His Trp Met Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

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

85 90 95

Ala Arg Thr Glu Thr Tyr Tyr Gly Arg Ile Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp

100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 4

<211> 105

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 4

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr

35 40 45

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

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Leu Thr Phe

85 90 95

Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 5

<211> 8

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 5

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His Thr

1 5

<210> 6

<211> 8

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 6

Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Ser Thr

1 5

<210> 7

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 7

Ala Arg Thr Glu Thr Tyr Tyr Gly Arg Ile Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp

1 5 10 15

Tyr

<210> 8

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 8

Ser Ser Val Ser Tyr

1 5

<210> 9

<211> 3

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 9

Ala Thr Ser

1

<210> 10

<211> 8

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 10

Gln Gln Trp Ser Ser Asn Leu Thr

1 5

<210> 11

<211> 466

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 11

Met Gly Trp Asn Trp Ile Phe Ile Leu Ile Leu Ser Val Thr Thr Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Thr Gly Tyr Tyr Met Ser Trp Val Lys Gln Ser Pro Glu Lys Ser Leu

50 55 60

Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Thr Thr Gly Gly Ser Thr Tyr Asn

65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Ala Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser

85 90 95

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val

100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Gly Tyr Tyr Ser Gly Ile Ser Tyr Asp Ala

115 120 125

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys

130 135 140

Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln

145 150 155 160

Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro

	165		170		175
Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val					
	180		185		190
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser					
	195		200		205
Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Thr Val Thr Cys					
	210		215		220
Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val					
225		230		235	240
Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val					
	245		250		255
Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile					
	260		265		270
Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp					
	275		280		285
Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val His					
	290		295		300
Thr Ala Gln Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Ile Asn Ser Thr Phe Arg					
305		310		315	320
Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys					
	325		330		335
Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu					
	340		345		350
Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr					
	355		360		365
Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu					
	370		375		380
Thr Cys Met Ile Thr Asn Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp					
385		390		395	400
Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile					
	405		410		415

Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln
 420 425 430

Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His
 435 440 445

Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro
 450 455 460

Gly Lys
 465

<210> 12

<211> 234

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 12

Met Met Ser Ser Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Leu Leu Cys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser
 20 25 30

Ala Ser Leu Gly Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp
 35 40 45

Ile Ser Asn Tyr Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val
 50 55 60

Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser
 65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser
 85 90 95

Asn Leu Glu Gln Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn
 100 105 110

Thr Leu Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
 115 120 125

Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln
 130 135 140

Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr
 145 150 155 160
 Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg Gln
 165 170 175
 Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 180 185 190
 Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
 195 200 205
 His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
 210 215 220
 Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
 225 230
 <210> 13
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 13
 Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Ser Trp Val Lys Gln Ser Pro Glu Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Glu Ile Asn Pro Thr Thr Gly Gly Ser Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Ala Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Gly Tyr Tyr Ser Gly Ile Ser Tyr Asp Ala Met Asp Tyr
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 14

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 14

Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly

1

5

10

15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

20

25

30

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile

35

40

45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50

55

60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln

65

70

75

80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Arg

85

90

95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100

105

<210> 15

<211> 8

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 15

Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Tyr

1

5

<210> 16

<211> 8

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 16

Ile Asn Pro Thr Thr Gly Gly Ser

1 5

<210> 17

<211> 16

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 17

Ala Arg Glu Gly Tyr Tyr Ser Gly Ile Ser Tyr Asp Ala Met Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 18

<211> 6

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 18

Gln Asp Ile Ser Asn Tyr

1 5

<210> 19

<211> 3

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 19

Tyr Thr Ser

1

<210> 20

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 20

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Arg Thr

1 5

<210> 21

<211> 472

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 21

Met Gly Trp Asn Trp Ile Phe Ile Leu Ile Leu Ser Val Thr Thr Gly
 1 5 10 15

Val His Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys
 20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe
 35 40 45

Thr Gly Tyr Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser Pro Glu Lys Ser Leu
 50 55 60

Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro Thr Thr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn
 65 70 75 80

Gln Lys Phe Lys Ala Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser
 85 90 95

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu His Tyr Asp Tyr Asp Gly Val Gly Tyr Ala
 115 120 125

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Thr
 130 135 140

Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Val Pro Gly Cys Gly Asp Thr
 145 150 155 160

Ser Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro
 165 170 175

Glu Pro Val Thr Val Lys Trp Asn Tyr Gly Ala Leu Ser Ser Gly Val
 180 185 190

Arg Thr Val Ser Ser Val Leu Gln Ser Gly Phe Tyr Ser Leu Ser Ser
 195 200 205

Leu Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Thr Val Ile Cys
 210 215 220

Asn Val Ala His Pro Ala Ser Lys Thr Glu Leu Ile Lys Arg Ile Glu
 225 230 235 240

Pro Arg Ile Pro Lys Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Cys Pro Pro

245 250 255

Gly Asn Ile Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro

260 265 270

Lys Asp Ala Leu Met Ile Ser Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val

275 280 285

Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val His Val Ser Trp Phe Val

290 295 300

Asp Asn Lys Glu Val His Thr Ala Trp Thr Gln Pro Arg Glu Ala Gln

305 310 315 320

Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln

325 330 335

Asp Trp Met Arg Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Ala

340 345 350

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Arg Ala

355 360 365

Gln Thr Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Arg Glu Gln Met Ser

370 375 380

Lys Lys Lys Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Thr Asn Phe Phe Ser Glu

385 390 395 400

Ala Ile Ser Val Glu Trp Glu Arg Asn Gly Glu Leu Glu Gln Asp Tyr

405 410 415

Lys Asn Thr Pro Pro Ile Leu Asp Ser Asp Gly Thr Tyr Phe Leu Tyr

420 425 430

Ser Lys Leu Thr Val Asp Thr Asp Ser Trp Leu Gln Gly Glu Ile Phe

435 440 445

Thr Cys Ser Val Val His Glu Ala Leu His Asn His His Thr Gln Lys

450 455 460

Asn Leu Ser Arg Ser Pro Gly Lys

465 470

<210> 22

<211> 234

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 22

Met Glu Ser Gln Ile Gln Val Phe Val Phe Val Phe Leu Trp Leu Ser
 1 5 10 15
 Gly Val Asp Gly Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser
 20 25 30
 Thr Ser Val Gly Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp
 35 40 45

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

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

 Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 180 185 190
 Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg
 195 200 205
 His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro
 210 215 220

Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

225 230

<210> 23

<211> 123

<212>

> PRT

<213> Mus musculus

<400> 23

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser Pro Glu Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Thr Thr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Ala Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Leu His Tyr Asp Tyr Asp Gly Val Gly Tyr Ala Met Asp Tyr

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 24

<211> 106

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 24

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser 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 Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Thr Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
 65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Pro
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105

<210> 25

<211> 8

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 25

Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Tyr

1 5

<210> 26

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 26

Asn Pro Thr Thr Gly Gly Thr

1 5

<210> 27

<211> 16

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 27

Ala Arg Leu His Tyr Asp Tyr Asp Gly Val Gly Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 28

<211> 6

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 28

Gln Asp Val Ser Thr Ala

1 5

<210> 29

<211> 3

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 29

Ser Ala Ser

1

<210> 30

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 30

Gln Gln His Tyr Ser Thr Pro Pro Thr

1 5

<210> 31

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 31

Val Asn Asp Lys Thr Arg Thr Gln Arg Ile

1 5 10

<210> 32

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> 15 amino acid peptide for epitope mapping

<400> 32

Gln Glu Trp Arg Cys Val Asn Asp Lys Thr Arg Thr Gln Arg Ile

1 5 10 15

<210> 33

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> 15 amino acid peptide for epitope mapping

<400> 33

Glu Trp Arg Cys Val Asn Asp Lys Thr Arg Thr Gln Arg Ile Gln

1 5 10 15

<210> 34

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> 15 amino acid peptide for epitope mapping

<400> 34

Trp Arg Cys Val Asn Asp Lys Thr Arg Thr Gln Arg Ile Gln Leu

1 5 10 15

<210> 35

<

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> 15 amino acid peptide for epitope mapping

<400> 35

Arg Cys Val Asn Asp Lys Thr Arg Thr Gln Arg Ile Gln Leu Gln

1 5 10 15

<210> 36

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220><223> 15 amino acid peptide for epitope mapping

<400> 36

Cys Val Asn Asp Lys Thr Arg Thr Gln Arg Ile Gln Leu Gln Cys

1 5 10 15

<210> 37

<211> 15

<212>

> PRT

<213> Artificial

<220><223> 15 amino acid peptide for epitope mapping

<400> 37

Val Asn Asp Lys Thr Arg Thr Gln Arg Ile Gln Leu Gln Cys Gln

1 5 10 15

<210> 38

<211> 467

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 38

Met Lys Cys Ser Trp Val Ile Phe Phe Leu Met Ala Val Val Ile Gly

1 5 10 15

Val Asn Ser Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg

 20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile

 35 40 45

Lys Asp Asp Tyr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu

50 55 60

Glu Trp Ile Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala

65 70 75 80

Ser Lys Phe Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn

 85 90 95

Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val

 100 105 110

Tyr Tyr Cys Ile Thr Pro Tyr Tyr Tyr Gly Ser Ser Phe Ser Tyr Trp

 115 120 125

Tyr Phe Asp Val Trp Gly Thr Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala

 130 135 140

Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala

145 150 155 160
 Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe
 165 170 175
 Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly
 180 185 190
 Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser
 195 200 205
 Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Thr Val Thr
 210 215 220

 Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile
 225 230 235 240
 Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu
 245 250 255
 Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr
 260 265 270
 Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp Ile Ser Lys
 275 280 285

 Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp Val Glu Val
 290 295 300
 His Thr Ala Gln Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Ile Asn Ser Thr Phe
 305 310 315 320
 Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 325 330 335
 Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile
 340 345 350

 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val
 355 360 365
 Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser
 370 375 380
 Leu Thr Cys Met Ile Thr Asn Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu
 385 390 395 400

Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro
 405 410 415

Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val
 420 425 430

Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu
 435 440 445

His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser
 450 455 460

Pro Gly Lys
 465

<210> 39

<211> 239

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 39

Met Met Ser Pro Ala Gln Phe Leu Phe Leu Leu Val Leu Trp Ile Arg

1 5 10 15

Glu Thr Asn Gly Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser
 20 25 30

Val Thr Ile Gly Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser
 35 40 45

Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg
 50 55 60

Pro Gly Gln Ser Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp

65 70 75 80

Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
 85 90 95

Thr Leu Lys Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr
 100 105 110

Cys Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 115 120 125

Leu Glu Ile Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro

130 135 140

Pro Ser Ser Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe

145 150 155 160

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp

165 170 175

Gly Ser Glu Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp

180 185 190

Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys

195 200 205

Asp Glu Tyr Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys

210 215 220

Thr Ser Thr Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

225 230 235

<210> 40

<211> 124

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 40

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asp

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Glu Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr Glu Tyr Ala Ser Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ile Thr Pro Tyr Tyr Tyr Gly Ser Ser Phe Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp
 100 105 110

Val Trp Gly Thr Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 41

<211> 112

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 41

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser Val Thr Ile Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
 20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Leu Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

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

Thr His Phe Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 42

<211> 8

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 42

Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asp Tyr
 1 5

<210> 43

<211> 8

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 43

Ile Asp Pro Glu Asn Gly Asp Thr

1 5

<210> 44

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 44

Ile Thr Pro Tyr Tyr Tyr Gly Ser Ser Phe Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp

1 5 10 15

Val

<210> 45

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 45

Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Gly Lys Thr Tyr

1 5 10

<210> 46

<211> 3

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 46

Leu Val Ser

1

<210> 47

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 47

Trp Gln Gly Thr His Phe Pro Arg Thr

1 5
 <210> 48
 <211> 455
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 48
 Met Lys Val Leu Ser Leu Leu Tyr Leu Leu Thr Ala Ile Pro Gly Ile
 1 5 10 15
 Leu Ser Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro
 20 25 30
 Ser Gln Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr
 35 40 45
 Ser Gly Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu
 50 55 60
 Glu Trp Met Gly Cys Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Asn Tyr Asn Pro
 65 70 75 80
 Ser Leu Lys Asn Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln
 85 90 95
 Phe Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr
 100 105 110
 Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Leu Leu Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr
 115 120 125
 Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro
 130 135 140
 Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val
 145 150 155 160
 Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser
 165 170 175
 Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu
 180 185 190
 Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser
 195 200 205

Gln Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val
 210 215 220
 Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys
 225 230 235 240
 Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 245 250 255
 Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val
 260 265 270
 Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp
 275 280 285
 Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Ile
 290 295 300
 Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp
 305 310 315 320
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe
 325 330 335
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys
 340 345 350
 Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys
 355 360 365
 Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asn Phe Phe Pro Glu Asp
 370 375 380
 Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys
 385 390 395 400
 Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser
 405 410 415
 Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr
 420 425 430
 Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser
 435 440 445
 Leu Ser His Ser Pro Gly Lys

450 455

<210> 49

<211> 236

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 49

Met Asp Met Arg Val Pro Ala His Val Phe Gly Phe Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15

Phe Pro Gly Thr Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
 20 25 30

Leu Ser Ala Ser Leu Gly Glu Arg Val Ser Leu Thr Cys Arg Ala Ser
 35 40 45

Gln Glu Ile Ser Gly Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Lys Pro Asp Gly
 50 55 60

Asn Ile Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Asp Ser Gly Val
 65 70 75 80

Pro Lys Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr
 85 90 95

Ile Ser Arg Leu Glu Ser Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln
 100 105 110

Tyr Ala Ser Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 115 120 125

Lys Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser
 130 135 140

Glu Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn
 145 150 155 160

Phe Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu
 165 170 175

Arg Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp
 180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr
 195 200 205

Glu Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr

210 215 220

Ser Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys

225 230 235

<210> 50

<211> 113

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 50

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

1 5 10 15

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly

20 25 30

Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp

35 40 45

Met Gly Cys Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Asn Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe

65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Leu Leu Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser

100 105 110

Ser

<210> 51

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 51

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

1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Leu Thr Cys Arg Ala Ser Gln Glu Ile Ser Gly Tyr
 20 25 30

Leu Ser Trp Leu Gln Gln Lys Pro Asp Gly Asn Ile Lys Arg Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Asp Ser Gly Val Pro Lys Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Arg Ser Gly Ser Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Ser
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Ser Tyr Pro Trp
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 52

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 52

Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr Tyr

1 5

<210> 53

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 53

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn

1 5

<210> 54

<211> 6

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 54

Ala Arg Gly Gly Leu Leu

1 5

<210> 55

<211> 6

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 55

Glu Ile Ser Gly Tyr Leu

1 5

<210> 56

<211> 3

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 56

Ala Ala Ser

1

<210> 57

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 57

Leu Gln Tyr Ala Ser Tyr Pro Trp Thr

1 5