(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0096551
(43) 공개일자 2011년08월30일

(51) Int. Cl.
A61K 39/395 (2006.01) *A61K 31/505* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-7014748
(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년11월27일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2011년06월27일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2009/055391
(87) 국제공개번호 WO 2010/061359
국제공개일자 2010년06월03일
(30) 우선권주장
08291118.1 2008년11월28일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
사노피
프랑스 파리 75013 애버뉴 드 프랑스 174
(72) 발명자
르쥔느, 파스칼
프랑스 에프-75013 파리 애버뉴 드 프랑스 174 사노피-아벤티스 페이턴트 디파트먼트 내
브리노, 패트리샤
프랑스 에프-75013 파리 애버뉴 드 프랑스 174 사노피-아벤티스 페이턴트 디파트먼트 내
(74) 대리인
양영준, 심미성, 양영환

전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) CD38을 특이적으로 인식하는 항체 및 시타라빈을 함유하는 항종양 조합물

(57) 요 약

본 발명은 CD38을 특이적으로 인식하는 항체 및 시타라빈을 함유하는 제약 조성물에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

CD38을 특이적으로 인식하며 아폽토시스, 항체-의존 세포-매개 세포독성 (ADCC) 및 보체-의존 세포독성 (CDC)에 의해 $CD38^{+}$ 세포를 사멸시킬 수 있는 항체, 및 적어도 시타라빈을 포함하는 제약 조합물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 항체가 인간화 항체인 조합물.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 항체가 서열 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 및 36으로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 하나 이상의 상보성 결정 영역을 포함하는 것인 조합물.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 항체가 하나 이상의 중쇄 및 하나 이상의 경쇄를 포함하며, 상기 중쇄가 서열 66으로 표시되는 아미노산 서열을 가지며 서열 13, 14 및 15로 표시되는 아미노산 서열을 갖는 3개의 순차 상보성 결정 영역을 포함하고, 상기 경쇄가 서열 62 및 64의 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 가지며 서열 16, 17 및 18로 표시되는 아미노산 서열을 갖는 3개의 순차 상보성 결정 영역을 포함하는 것인 조합물.

청구항 5

제3항에 있어서, 상기 항체가 하나 이상의 중쇄 및 하나 이상의 경쇄를 포함하며, 상기 중쇄가 서열 72로 표시되는 아미노산 서열을 가지며 서열 25, 26 및 27로 표시되는 아미노산 서열을 갖는 3개의 순차 상보성 결정 영역을 포함하고, 상기 경쇄가 서열 68 및 70의 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 가지며 서열 28, 29 및 30으로 표시되는 아미노산 서열을 갖는 3개의 순차 상보성 결정 영역을 포함하는 것인 조합물.

청구항 6

암 치료용 의약의 제조를 위한 제1항에 따른 제약 조합물의 제조에 있어서 CD38을 특이적으로 인식하는 항체의 용도.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 항체가 인간화 항체인 용도.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 항체가 서열 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 및 36으로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 하나 이상의 상보성 결정 영역을 포함하는 것인 용도.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 항체가 하나 이상의 중쇄 및 하나 이상의 경쇄를 포함하며, 상기 중쇄가 서열 66으로 표시되는 아미노산 서열을 가지며 서열 13, 14 및 15로 표시되는 아미노산 서열을 갖는 3개의 순차 상보성 결정 영역을 포함하고, 상기 경쇄가 서열 62 및 64의 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 가지며 서열 16, 17 및 18로 표시되는 아미노산 서열을 갖는 3개의 순차 상보성 결정 영역을 포함하는 것인 용도.

청구항 10

제8항에 있어서, 상기 항체가 하나 이상의 중쇄 및 하나 이상의 경쇄를 포함하며, 상기 중쇄가 서열 72로 표시되는 아미노산 서열을 가지며 서열 25, 26 및 27로 표시되는 아미노산 서열을 갖는 3개의 순차 상보성 결정 영역을 포함하고, 상기 경쇄가 서열 68 및 70의 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 가지며 서열 28, 29 및 30

으로 표시되는 아미노산 서열을 갖는 3개의 순차 상보성 결정 영역을 포함하는 것인 용도.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 신생물성 질환의 치료에 있어서 치료학적으로 유용한, CD38에 대한 모노클로날 항체와 시타라빈의 조합물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] CD38은 긴 C-말단 세포외 도메인 및 짧은 N-말단 세포질 도메인을 갖는 45 kD의 제II형 막횡단 당단백질이다. CD38 단백질은 NAD^+의 시클릭 ADP-리보스 (cADPR)로의 전환을 촉매화할 수 있고 또한 cADPR을 ADP-리보스로 가수분해할 수 있는 이기능성 체외효소(ectoenzyme)이다. CD38은 많은 조혈성 악성종양에 연루되어 있으며 상향 조절된다.

[0003] CD38을 특이적으로 인식하는 모노클로날 항체 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31 및 38SB39는 PCT 출원 WO2008/047242에 기술되어 있다. 상기 항-CD38 항체는 3가지 상이한 세포독성 메카니즘인 아폽토시스의 유도, 항체-의존 세포-매개 세포독성 (ADCC) 및 보체-의존 세포독성 (CDC)에 의해 $CD38^+$ 세포를 사멸시킬 수 있다. 게다가, 이들 항체는 심지어 기질 세포 또는 기질-유래 시토카인이 존재하지 않아도 $CD38^+$ 세포의 아폽토시스를 직접적으로 유도할 수 있다. 시타라빈은 화학요법에서 사용되는 항-대사제이다. 암의 치료를 위한 신규하고 유효한 의약이 여전히 필요하다.

발명의 내용

[0004] 지금에 와서야, 그리고 본 발명에 있어서, 인간화 항-CD38 항체가, 항암 치료에 있어서 치료학적으로 유용하고 인간화 항-CD38 항체들 중 하나와 동일하거나 상이한 메카니즘을 가지며 본 발명에서 시타라빈에 한정되는 하나 이상의 물질과 조합되어 투여될 때, 상기 항체의 효능이 상당히 향상될 수 있다는 것이 밝혀졌다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0005] 본원에서 "항체"라는 용어는 가장 넓은 의미로 사용되며 구체적으로는 IgG, IgM, IgA, IgD 및 IgE와 같은 임의의 이소형의 모노클로날 항체 (전장 모노클로날 항체 포함), 폴리클로날 항체, 다중특이적 항체, 키메라 항체 및 항체 단편을 포함한다. 전형적인 IgG 항체는 디술피드 결합에 의해 연결된 2개의 동일한 중쇄 및 2개의 동일한 경쇄로 이루어진다. 각각의 중쇄 및 경쇄는 불변 영역 및 가변 영역을 포함한다. 각각의 가변 영역은 "상보성 결정 영역" ("CDR") 또는 "초가변 영역"으로 불리는 3개의 절편을 함유하며, 이는 주로 항원의 에피토프에 결합하는 것을 담당한다. 이들은 일반적으로 N-말단으로부터 순차적으로 번호가 매겨진 CDR1, CDR2 및 CDR3으로 지칭된다. CDR 바깥쪽의 가변 영역의 더욱 고도로 보존된 부분은 "프레임워크 (framework) 영역"으로 불리운다.

[0006] 본원에서 사용될 때, "V_H" 또는 "VH"는 Fv, scFv, dsFv, Fab, Fab' 또는 F(ab')2 단편의 중쇄를 포함하는 항체의 이뮤노글로불린 중쇄의 가변 영역을 나타낸다. "V_L" 또는 "VL"의 언급은 Fv, scFv, dsFv, Fab, Fab' 또는 F(ab')2 단편의 경쇄를 포함하는 항체의 이뮤노글로불린 경쇄의 가변 영역을 나타낸다.

[0007] 38SB13 항체는 서열 50으로 구성된 아미노산 서열을 갖는 하나 이상의 중쇄와, 서열 38로 구성된 아미노산 서열을 갖는 하나 이상의 경쇄를 포함하며, 상기 중쇄는 서열 1, 2 및 3으로 구성된 아미노산 서열들을 갖는 3개의 순차 CDR을 포함하고, 상기 경쇄는 서열 4, 5 및 6으로 구성된 아미노산 서열들을 갖는 3개의 순차 CDR을 포함한다.

[0008] 38SB18 항체는 서열 52로 구성된 아미노산 서열을 갖는 하나 이상의 중쇄와, 서열 40으로 구성된 아미노산 서열을 갖는 하나 이상의 경쇄를 포함하며, 상기 중쇄는 서열 7, 8 및 9로 구성된 아미노산 서열들을 갖는 3개의 순차 CDR을 포함하고, 상기 경쇄는 서열 10, 11 및 12로 구성된 아미노산 서열들을 갖는 3개의 순차 CDR을 포함한다.

[0009] 38SB19 항체는 서열 54로 구성된 아미노산 서열을 갖는 하나 이상의 중쇄와, 서열 42로 구성된 아미노산 서열을

갖는 하나 이상의 경쇄를 포함하며, 상기 중쇄는 서열 13, 14 및 15로 구성된 아미노산 서열들을 갖는 3개의 순차 CDR을 포함하고, 상기 경쇄는 서열 16, 17 및 18로 구성된 아미노산 서열들을 갖는 3개의 순차 CDR을 포함한다.

[0010] 38SB30 항체는 서열 56으로 구성된 아미노산 서열을 갖는 하나 이상의 중쇄와, 서열 44로 구성된 아미노산 서열을 갖는 하나 이상의 경쇄를 포함하며, 상기 중쇄는 서열 19, 20 및 21로 구성된 아미노산 서열들을 갖는 3개의 순차 CDR을 포함하고, 상기 경쇄는 서열 22, 23 및 24로 구성된 아미노산 서열들을 갖는 3개의 순차 CDR을 포함한다.

[0011] 38SB31 항체는 서열 58로 구성된 아미노산 서열을 갖는 하나 이상의 중쇄와, 서열 46으로 구성된 아미노산 서열을 갖는 하나 이상의 경쇄를 포함하며, 상기 중쇄는 서열 25, 26 및 27로 구성된 아미노산 서열들을 갖는 3개의 순차 CDR을 포함하고, 상기 경쇄는 서열 28, 29 및 30으로 구성된 아미노산 서열들을 갖는 3개의 순차 CDR을 포함한다.

[0012] 38SB39 항체는 서열 60으로 구성된 아미노산 서열을 갖는 하나 이상의 중쇄와, 서열 48로 구성된 아미노산 서열을 갖는 하나 이상의 경쇄를 포함하며, 상기 중쇄는 서열 31, 32 및 33으로 구성된 아미노산 서열들을 갖는 3개의 순차 CDR을 포함하고, 상기 경쇄는 서열 34, 35 및 36으로 구성된 아미노산 서열들을 갖는 3개의 순차 CDR을 포함한다.

[0013] 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31 및 38SB39 뮤린 항-CD38 항체를 생산하는 하이브리도마 세포주가 2006년 6월 21일자로 각각 기탁 번호 PTA-7667, PTA-7669, PTA-7670, PTA-7666, PTA-7668 및 PTA-7671로 아메리칸 타입 컬쳐 콜렉션 (American Type Culture Collection) (미국 20110-2209 버지니아주 머내서스 유니버시티 불러바드 10801)에 기탁되었다 (WO2008/047242에 기술된 바와 같음).

[0014] 본원에서 사용될 때, "인간화 항체"라는 용어는 비-인간 이뮤노글로불린으로부터 유래되는 최소 서열을 함유하는 키메라 항체를 나타낸다. 인간화의 목적은 인간 내로의 도입을 위하여 항체의 완전한 항원 결합 친화성 및 특이성을 유지하면서 뮤린 항체와 같은 이종 항체의 면역원성을 감소시키는 것이다. 인간화 항체, 또는 기타 포유동물에 의해 거부되지 않도록 적응된 항체는 재표면화 및 CDR 이식과 같은 몇몇 기술을 이용하여 생성될 수 있다. 본원에서 사용될 때, 재표면화 기술에서는 표적 숙주의 공지된 항체의 표면과 유사하도록 항체 가변 영역의 비-CDR 표면을 변경시키기 위하여 분자 모델링, 통계적 분석 및 돌연변이 유발의 조합이 이용된다. CDR 이식 기술은 예를 들어 마우스 항체의 상보성 결정 영역을 인간 프레임워크 도메인 내로 치환하는 것을 포함하며, 예를 들어 WO 92/22653을 참조한다. 인간화 키메라 항체는 바람직하게는 상응하는 인간 항체 영역으로부터 실질적으로 또는 배타적으로 유래된 상보성 결정 영역 (CDR) 및 인간 이외의 포유동물로부터 실질적으로 또는 배타적으로 유래된 CDR 이외의 가변 영역 및 불변 영역을 갖는다.

[0015] 항체의 재표면화를 위한 전략 및 방법, 및 다양한 숙주 내에서 항체의 면역원성을 감소시키는 다른 방법이, 본원에 전체 내용이 참조로 포함된 미국 특허 5,639,641에 개시되어 있다. 항체는 CDR-이식 (EP 0 239 400; WO 91/09967; 미국 특허 5,530,101; 및 5,585,089), 베니어링 (veneering) 또는 재표면화 (EP 0 592 106; EP 0 519 596; 문헌 [Padlan E. A., 1991, Molecular Immunology 28(4/5): 489-498]; [Studnicka G. M. et al., 1994, Protein Engineering, 7(6): 805-814]; [Roguska M.A. et al., 1994, PNAS, 91 : 969-973]), 사슬 셔플링 (미국 특허 5,565,332), 및 가요성 잔기의 확인 (PCT/US2008/074381)을 비롯한 다양한 기타 기술을 이용하여 인간화될 수 있다. 인간 항체는 파지 디스플레이 방법을 비롯하여 당업계에 공지된 다양한 방법에 의해 만들어질 수 있다. 미국 특허 4,444,887, 4,716,111, 5,545,806 및 5,814,318; 및 국제 특허 출원 공보 WO 98/46645, WO 98/50433, WO 98/24893, WO 98/16654, WO 96/34096, WO 96/33735 및 WO 91/10741 (상기 참고 문헌들은 그의 전체 내용이 참조로 포함됨)을 또한 참조한다.

[0016] 본 발명의 제약 조합물의 항-CD38 항체는 CD38을 인식하여 아폽토시스, ADCC 및 CDC에 의해 $CD38^+$ 세포를 사멸시키는 인간화 항체이다. 추가의 실시양태에서, 본 발명의 인간화 항체는 심지어 기질 세포 또는 기질-유래 시토카인의 부재 하에서도 아폽토시스에 의해 상기 $CD38^+$ 세포를 사멸시킬 수 있다.

[0017] 그러한 인간화 항체의 바람직한 실시양태로는 인간화 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31 또는 38SB39 항체, 또는 그의 에피토프-결합 단편이 있다.

[0018] 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31 및 38SB39 항체의 CDR은 모델링에 의해 확인되며, 이들의 분자 구조가 예측되었다. 따라서, 한 실시양태에서, 본 발명은 서열 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14,

15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 및 36으로 구성된 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 하나 이상의 CDR을 포함하는 인간화 항체 또는 그의 에피토프-결합 단편을 제공한다. 바람직한 실시양태에서, 하나 이상의 중쇄 및 하나 이상의 경쇄를 포함하는 38SB13의 인간화 버전이 제공되며, 여기서 상기 중쇄는 서열 1, 2 및 3으로 표시되는 아미노산 서열들을 갖는 3개의 순차 상보성 결정 영역을 포함하고, 상기 경쇄는 서열 4, 5 및 6으로 표시되는 아미노산 서열들을 갖는 3개의 순차 상보성 결정 영역을 포함한다. 다른 바람직한 실시양태에서, 하나 이상의 중쇄 및 하나 이상의 경쇄를 포함하는 38SB18의 인간화 버전이 제공되며, 여기서 상기 중쇄는 서열 7, 8 및 9로 표시되는 아미노산 서열들을 갖는 3개의 순차 상보성 결정 영역을 포함하고, 상기 경쇄는 서열 10, 11 및 12로 표시되는 아미노산 서열들을 갖는 3개의 순차 상보성 결정 영역을 포함한다. 다른 바람직한 실시양태에서, 하나 이상의 중쇄 및 하나 이상의 경쇄를 포함하는 38SB19의 인간화 버전이 제공되며, 여기서 상기 중쇄는 서열 13, 14 및 15로 표시되는 아미노산 서열들을 갖는 3개의 순차 상보성 결정 영역을 포함하고, 상기 경쇄는 서열 16, 17 및 18로 표시되는 아미노산 서열들을 갖는 3개의 순차 상보성 결정 영역을 포함한다. 다른 바람직한 실시양태에서, 하나 이상의 중쇄 및 하나 이상의 경쇄를 포함하는 38SB30의 인간화 버전이 제공되며, 여기서 상기 중쇄는 서열 19, 20 및 21로 표시되는 아미노산 서열들을 갖는 3개의 순차 상보성 결정 영역을 포함하고, 상기 경쇄는 서열 22, 23 및 24로 표시되는 아미노산 서열들을 갖는 3개의 순차 상보성 결정 영역을 포함한다. 다른 바람직한 실시양태에서, 하나 이상의 중쇄 및 하나 이상의 경쇄를 포함하는 38SB31의 인간화 버전이 제공되며, 여기서 상기 중쇄는 서열 25, 26 및 27로 표시되는 아미노산 서열들을 갖는 3개의 순차 상보성 결정 영역을 포함하고, 상기 경쇄는 서열 28, 29 및 30으로 표시되는 아미노산 서열들을 갖는 3개의 순차 상보성 결정 영역을 포함한다. 다른 바람직한 실시양태에서, 하나 이상의 중쇄 및 하나 이상의 경쇄를 포함하는 38SB39의 인간화 버전이 제공되며, 여기서 상기 중쇄는 서열 31, 32 및 33으로 표시되는 아미노산 서열들을 갖는 3개의 순차 상보성 결정 영역을 포함하고, 상기 경쇄는 서열 34, 35 및 36으로 표시되는 아미노산 서열들을 갖는 3개의 순차 상보성 결정 영역을 포함한다.

[0019] 한 실시양태에서, 본 발명은 서열 66 및 72의 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 V_H를 포함하는 인간화 항체 또는 그의 단편을 제공한다. 바람직한 실시양태에서, 서열 66으로 표시되는 아미노산 서열을 갖는 V_H를 포함하는 인간화 38SB19 항체가 제공된다. 다른 바람직한 실시양태에서, 서열 72로 표시되는 아미노산 서열을 갖는 V_H를 포함하는 인간화 38SB31 항체가 제공된다.

[0020] 다른 실시양태에서, 본 발명은 서열 62, 64, 68 및 70의 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 V_L을 포함하는 인간화 항체 또는 그의 단편을 제공한다. 바람직한 실시양태에서, 서열 62 및 64의 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 V_L을 포함하는 인간화 38SB19 항체가 제공된다. 다른 바람직한 실시양태에서, 서열 68 및 70의 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 V_L을 포함하는 인간화 38SB31 항체가 제공된다.

[0021] 38SB13, 38SB18, 38SB19, 38SB30, 38SB31 및 38SB39 항체의 인간화 버전 각각은 항암제로서 특히 유리한 것으로 밝혀졌다. 그의 제조, 물리적 특성 및 유익한 약리학적 특성은, 본원에 전체 내용이 참조로 포함된 WO 2008/047242에 기술되어 있다. 일반적으로, 인간 치료에 사용되는 용량 (치료할 대상체 특유의 인자에 따라 달라짐)은 경구 투여될 때 1 내지 150 mg/kg, 또는 정맥내 투여될 때 1 내지 150 mg/kg이다.

[0022] 시토신 아라비노시드, 시타라빈 또는 araC (상표명, 아라시틴(Aracytin)™)는 항대사제 (1β-아라비노푸라노실시토신)이다. 시타라빈은 시토신 아라비노시드 트리포스페이트로 신속하게 전환되며, 이는 세포 주기가 S기 (DNA의 합성)에 있을 때 DNA를 손상시킨다. 그러므로, 신속하게 분열되는 세포 (유사분열을 위해 DNA 복제를 필요로 함)가 가장 영향을 받는다. 또한, 시타라빈은 DNA 합성에 필요한 DNA 및 RNA 폴리머라제, 및 뉴클레오티드 리덕타제 효소를 모두 억제한다. 시타라빈은 체내에서 불활성 우라실 유도체로 신속하게 탈아미노화되며, 따라서 이는 종종 지속 정맥내 주입에 의해 제공된다.

[0023] 본 발명의 한 측면은 항-CD38 항체가 적어도 시타라빈과 조합된 것을 포함하는 제약 조성물이다. 이 생성물의 활성은 사용되는 용량에 따라 달라지기 때문에, 그에 따라 더 적은 용량을 사용하여 독성 현상은 감소시키면서 활성은 증가시키는 것이 가능하다. 본 발명에 따른 조합물의 향상된 효능은 치료학적 상승작용의 측정에 의해 증명될 수 있다. 독성이 동물 종에서 도달될 수 없을 때의 최대 허용 용량 또는 최고 시험 용량으로 단독으로 사용되는 최상의 연구 작용제에 비하여 조합물이 치료학적으로 탁월할 경우, 조합물은 치료학적 상승작용을 나타낸다.

[0024] 이 효능은 예를 들어 하기 식에 따라 결정되는 $\log_{10}$ 세포 사멸 값에 의해 정량화될 수 있다.

[0025] $\log_{10}$ 세포 사멸 값 = T-C (일 수)/3.32× T_d

[0026] 여기서, T - C는 처리군의 종양 (T) 및 대조군의 종양 (C)이 소정의 값 (예를 들어, 1 g)에 도달한 일 수 단위의 중위 시간 (median time)인 종양 성장 지연을 나타내며, T_d는 대조군 동물에서 종양 부피가 배가되는 데 필요한 일 수 단위의 시간을 나타낸다 (문헌 [T. H. Corbett et al., Cancer, 40: 2660-2680 (1977)]; [F. M. Schabel et al., Cancer Drug Development, Part B, Methods in Cancer Research, 17: 3-51, New York, Academic Press Inc. (1979)]). 생성물은 $\log_{10}$ 세포 사멸 값이 0.7 이상일 경우 활성인 것으로 간주된다. 생성물은 $\log_{10}$ 세포 사멸 값이 2.8 초과일 경우 매우 활성인 것으로 간주된다.

[0027] 본 조합물 (여기서, 각각의 성분은 일반적으로 그의 최대 허용 용량을 초과하지 않는 용량으로 존재할 것임)은 $\log_{10}$ 세포 사멸 값이, 최대 허용 용량 또는 최고 시험 용량으로 단독으로 투여되고 사용되는 경우 최상의 그 성분의 $\log_{10}$ 세포 사멸 값보다 더 클때 치료학적 상승작용을 나타낼 것이다.

[0028] 고형 종양에 대한 본 조합물의 효능은 하기 방식으로 실험적으로 측정될 수 있다.

[0029] 0일째에 실험되는 동물, 일반적으로 마우스에게 30 내지 60 mg의 종양 단편을 양측에 피하 이식한다. 종양을 지닌 상기 동물을 그의 종양 크기를 기반으로 하여 무작위로 분류한 후, 다양한 처리제 및 대조군으로 처리한다. 종양의 유형에 따라 이식 후 종양이 소정의 크기에 도달했을 때 화학요법을 시작하며, 동물을 매일 관찰한다. 최대 체중 손실에 도달하고 후속적인 완전한 체중 회복이 일어날 때까지 다양한 동물 군의 체중을 처리 동안 매일 잰다. 그 후 상기 군의 체중을 시험 마지막까지 주 1회 또는 2회 잰다.

[0030] 종양이 대략 2 g에 도달할 때까지 또는 동물이 죽을 때까지 (종양이 2 g에 도달하기 전에 이것이 일어날 경우) 종양 배가 시간에 따라 종양을 주 1 내지 5회 측정한다. 동물은 안락사 또는 사망 직후 부검한다.

[0031] 항종양 활성은 기록되는 다양한 파라미터에 따라 결정된다.

[0032] 최적 용량의 hu38SB19 및 시타라빈의 조합물의 사용에 의해 얻어진 결과는 이하에 실시예로서 나타내어져 있다.

[0033] 따라서 본 발명은 또한 본 발명에 따른 조합물을 함유하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0034] 조합물을 구성하는 성분들은 조합물의 최대 효능이 얻어지도록 동시에, 반-동시에, 개별적으로, 또는 소정 기간에 걸쳐 간격을 두고 투여될 수 있으며, 각각의 투여는 그의 지속 기간 면에서 신속한 투여로부터 연속 관류까지 다양한 것이 가능하다.

[0035] 결과적으로, 본 발명의 목적상, 본 조합물은 성분들의 물리적 회합에 의해 얻어지는 것뿐만 아니라 개별 투여를 가능케 하는 것에도 배타적으로 한정되지 않으며, 상기 개별 투여는 동시적이거나 소정 기간에 걸쳐 간격을 두는 것일 수 있다.

[0036] 바람직하게는 본 발명에 따른 조성물은 비경구 투여될 수 있는 조성물이다. 그러나, 이들 조성물은 국부적인 국소 요법의 경우에 경구로, 피하로 또는 복강내로 투여될 수 있다.

[0037] 비경구 투여용 조성물은 일반적으로 제약상 허용되는 멸균 용액 또는 현탁액이며, 이는 사용시에 필요에 따라 선택적으로 제조될 수 있다. 비-수성 용액 또는 현탁액의 제조를 위해, 천연 식물성 오일, 예를 들어 올리브 오일, 참깨 오일 또는 액상 석유 또는 주사용 유기 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트가 사용될 수 있다. 멸균 수성 용액은 물 중 생성물의 용액으로 구성될 수 있다. 수성 용액은, pH가 적절하게 조정되고 상기 용액이 예를 들어 충분한 양의 염화나트륨 또는 글루코스를 이용하여 등장성으로 만들어진다면 정맥내 투여에 적합하다. 멸균은 가열에 의해 또는 조성물에 유해한 영향을 미치지 않는 임의의 기타 수단에 의해 실시될 수 있다. 또한 본 조합물은 리포좀의 형태, 또는 시클로덱스트린 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 담체와의 회합물의 형태를 취할 수 있다.

[0038] 경구 투여, 피하 투여 또는 복강내 투여용 조성물은 바람직하게는 수성 현탁액 또는 용액이다.

[0039] 본 발명에 따른 조합물에서, 동시에, 개별적으로, 또는 소정 기간에 걸쳐 간격을 둘 수 있는 성분들의 적용은, 조합물의 10 내지 90 중량%를 나타내는 인간화 항-CD38 항체의 양에 있어서 특히 유리하며, 이 함량은 회합된 물질의 성질, 추구되는 효능 및 치료될 암의 성질에 따라 달라질 수 있다.

[0040] 본 발명에 따른 조합물은 하기를 포함하는 (그러나 이에 한정되는 것은 아닌) 몇몇 유형의 암의 치료에 특히 유용하다: 방광, 유방, 결장, 두경부, 전립선, 신장, 간, 폐, 난소, 췌장, 위, 자궁경부, 갑상선 및 피부의 암종 및 선암종, 및 편평 세포 암종을 비롯한 암종 및 선암종; 다발성 골수종, 백혈병, 급성 및 만성 림프구성 (또는 림프구양) 백혈병, 급성 및 만성 림프모구성 백혈병, B-세포 림프종, T-세포 림프종, 비호지킨 림프종 (예를 들어, 버킷 림프종)을 비롯한 림프계의 조혈 종양; 급성 및 만성 골수성 (골수양 또는 골수구성) 백혈병 및 전골수구성 백혈병을 비롯한 골수계의 조혈 종양; 섬유육종, 골육종 및 횡문근육종을 비롯한 중간엽 기원의 종양; 성상세포종, 신경모세포종, 신경교종 및 슈반세포종을 비롯한 중추 신경계 및 말초 신경계의 종양; 및 흑색종, 기형암종, 색소성 건피증, 각화극세포종 및 정상피종, 및 CD38이 발현되는 아직 결정되지 않은 기타 암을 비롯한 기타 종양. 본 조합물은 백혈병, 림프종 및 일반적으로 사용되는 항암제에 내성을 갖는 암의 치료에 주로 유용하며, 이는 항-CD38 항체가 독특한 작용 메카니즘을 갖기 때문이다.

[0041] 따라서, 본 발명은 암 치료용 의약의 제조에 있어서의 상기 조합물의 용도를 또한 포함한다.

[0042] **실시예:**

[0043] 이 실시예에서, 종양 성장 억제에 있어서의 본 발명의 항-CD38 항체/시타라빈 조합물의 유효성을 생체 내에서 증명하였다.

[0044] 선택한 종양 모델은 SCID 마우스에 이식된 이식가능 인간 T-세포 급성 림프모구성 백혈병 (T-ALL) 세포주, DND-41이었다.

[0045] Hu38SB19를 Ca^{2+} 및 Mg^{2+}를 함유하지 않는 인산염 완충 염수 (pH 7.4) 중에 제제화하였다. Hu38SB19를 종양 이식 후 18, 21, 24, 27일째에 정맥내 투여하였다.

[0046] 마우스에서 서방 투여에 적합한 시타라빈 유도체인 Palmo Ara-C를 3% 에탄올, 1% 폴리소르베이트 80, 96% 물 중에 제제화하고, 종양 이식 후 18, 21, 24, 27일째에 피하로 투여하였다.

[0047] 실험 결과가 표 1에 보고되어 있다.

[0048] 종양 배가 시간은 3.4일이었다.

[0049] 하기 종료점을 이용하였다:

[0050] ● 20% 이상의 체중 손실 또는 10% 이상의 약물에 의한 사망을 유도하는 투여량을 독성인 것으로 나타냄.

[0051] ● $\log_{10}$ 세포 사멸 값 = (T-C) / [3.32 x (일 수 단위의 종양 배가 시간)]을 평가함으로써 항종양 효능을 결정함 (T는 처리한 마우스가 750 mg에 도달하는 중위 시간을 의미하며, C는 대조군 마우스가 동일한 크기에 도달하는 중위 시간 (26.9일)을 의미함; 무종양 생존자를 이들 계산으로부터 배제하여 개별적으로 표로 만듦). log 세포 사멸 값이 0.7 미만인 경우 항종양 활성이 전혀 없는 것으로 나타내고, log 세포 사멸 값이 2.8 이상일 경우 치료제가 고도로 활성인 것으로 나타냄.

[0052] ● 무종양 생존자 (Tumor Free Survivor, TFS): 전체 연구 지속 기간 (최종 처리 후 >100일) 동안 촉진 한계 (63 mg) 미만의 완벽한 퇴화에 상응함.

[0053] ● 치료학적 상승작용: 조합물이 최상의 단일한 연구 작용제보다 큰 활성을 가질 경우 (1 이상의 log 세포 사멸 값만큼) 조합물은 치료학적 상승작용을 가짐.

[0054] Palmo Ara-C 단독의 독성은 96.3 mg/kg/주사의 용량에서 관찰되었다 (처리된 6마리의 마우스 중 6마리의 약물-관련 사망). Palmo Ara-C의 최고 무독성 용량 (HNTD)은 58.0 mg/kg/주사였다 (총 주사 용량 = 232.0 mg/kg). 58.0 mg/kg/주사의 용량은 고도로 활성인 것으로 밝혀졌다 (160일째에 5.4의 $\log_{10}$ 세포 사멸 값 및 6마리 중 3마리의 TFS를 가짐). 36.0 mg/kg/주사 미만의 용량 (총 주사 용량 = 144.0 mg/kg) 또한 고도로 활성인 것으로 밝혀졌다 (4.3의 $\log_{10}$ 세포 사멸 값을 가짐). 22.3 mg/kg/주사의 최저 용량은 활성이었다 (2.0의 $\log_{10}$ 세포 사멸 값을 가짐).

[0055] hu38SB19와 관련하여, 본 생성물은 40 mg/kg/주사의 용량에서 내약성이 우수하였다. 독성이 관찰되지 않았으며, 이는 상기 항체와 뮤린 CD38의 교차 반응성의 결여에 의해 설명될 수 있다. $\log_{10}$ 세포 사멸 값은 0.5였으며, 이는 hu38DB19가 이들 조건 하에서 활성이 아님을 나타낸다.

[0056] 96.3 mg/kg/주사의 Palmo Ara-C 및 40 mg/kg/주사의 hu38SB19의 조합물은 독성이었으며 (처리한 6마리의 마우스 중 5마리의 약물-관련 사망), 즉 동일 용량의 Palmo Ara-C 단독에서 관찰된 것과 매우 유사하였다. 58.0 mg/kg/주사의 Palmo Ara-C와 40 mg/kg/주사의 hu38SB19의 용량을 HNTD인 것으로 간주하였다. 주목할 만하게는, 상기 용량에서 6마리 마우스 중 5마리가 연구 종료시까지 (160일) TFS로 머물렀다. 더 낮은 용량의 36.0 mg/kg/주사의 Palmo Ara-C와 40 mg/kg/주사의 hu38SB19는, 4.3의 $\log_{10}$ 세포 사멸 값을 가지며 TFS가 없는 동일독성 용량의 Palmo Ara-C 단독과 비교시 8.1의 $\log_{10}$ 세포 사멸 값 및 6마리 중 3마리의 TFS를 나타냈고, 따라서 고도로 활성인 것으로 간주하였다. 최저 용량의 조합물에 대해서, 동일독성 용량의 Palmo Ara-C 단독에 대한 2.0의 $\log_{10}$ 세포 사멸 값과 비교시, 2.7의 $\log_{10}$ 세포 사멸 값의 항종양 활성이 기록되었다. 본 발명자는 이 조합물이, 본 연구의 최고의 단일 작용제인 Palmo Ara-C와 비교시 치료학적 상승작용을 나타내는 것으로 결론지었다.

표 1

SCID 암컷 마우스에 이식된 진행성 인간 T-세포 급성 림프모구성 백혈병 DND-41에 대한 hu38SB19 및 Palmo Ara-C의 조합물

hu38SB19 IV	Palmo Ara-C SC							
40.0 (160.0)	-	18, 21, 24, 27	0/6	-2.1 (19)	6.1	0.5	0/6	HDT - 불활성
-	96.3 (385.2)	18, 21, 24, 27	6/6	-26.6 (31)	-	-	-	독성
-	58.0 (232.0)		0/6	-6.1 (31)	60.5	5.4	3/6	HNTD – 고도로 활성
-	36.0 (144.0)		0/6	-4.6 (30)	48.6	4.3	0/6	고도로 활성
-	22.3 (89.2)		0/6	-0.5 (32)	22.1	2.0	0/6	활성
40.0 (160.0)	96.3 (385.2)	18, 21, 24, 27	5/6	-21.6 (34)	-	-	-	독성
40.0 (160.0)	58.0 (232.0)		0/6	-6.5 (30)			5/6	HNTD – 고도로 활성
40.0 (160.0)	36.0 (144.0)		0/6	-3.2 (31)	90.9	8.1	3/6	고도로 활성
40.0 (160.0)	22.3 (89.2)		0/6	-1.7 (19)	30.8	2.7	0/6	활성

종양 배가 시간 = 3.4일. 요법 시작시의 중위 종양 크기 = 124-136 mg. 중위 대조 종양이 750 mg에 도달하는 시간 = 26.9일.
BWC = 체중 변화, T-C = 종양 성장 지연, HDT = 시험되는 최고 용량, HNTD = 최고 무독성 용량, TFS = 무종양 생존자, IV = 정맥내 투여,
SC = 피하 투여. 제제화 : hu38SB19 = Ca^{2+} 및 Mg^{2+}를 함유하지 않는 인산염 완충 염수, pH 7.4, Palmo Ara-C = 3% 에탄올,
1% 폴리소르베이트 80, 96% 물.

[0057]

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> SANOFI-AVENTIS

<120> ANTITUMOR COMBINATIONS CONTAINING ANTIBODIES RECOGNIZING SPECIFICALLY CD38 AND CYTARABINE

<130> FR2008-113

<160> 80

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 1

Ser Tyr Gly Met Asn

1 5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 2

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

1 5 10 15

Gly

<210> 3

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 3

Arg Gly Phe Ala Tyr

1 5

<210> 4

<211> 15

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 4

Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Ile Tyr Gly Asn Gly Phe Met Asn

1 5 10 15

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 5

Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 6

Gln Gln Ile Asn Glu Asp Pro Phe Thr

1 5

<210> 7

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 7

Asn Ser Gly Met Asn

1 5

<210> 8

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 8

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

1 5 10 15

Gly

<210> 9

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 9

Arg Gly Phe Val Tyr

1 5

<210> 10

<211> 15

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 10

Arg Ala Ser Glu Ser Val Ala Ile Tyr Gly Asn Ser Phe Leu Lys

1 5 10 15

<210> 11

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 11

Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 12

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 12

Gln Gln Ile Asn Glu Asp Pro Tyr Thr

1 5

<210> 13

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 13

Asp Tyr Trp Met Gln

1 5

<210> 14

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 14

Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 15

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 15

Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 16

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 16

Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val Val Ala

1 5 10

<210> 17

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 17

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile

1 5

<210> 18

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 18

Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr Thr

1 5

<210> 19

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 19

Gly Ser Trp Met Asn

1 5

<210> 20

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 20

Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ile Ile Tyr Asn Gly Asn Phe Arg

1 5 10 15

Asp

<210> 21

<211> 10

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 21

Trp Gly Thr Phe Thr Pro Ser Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 22

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 22

Lys Ala Ser Gln Asp Val Val Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 23

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 23

Ser Ala Ser His Arg Tyr Thr

1 5

<210> 24

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 24

Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Thr Thr
1 5

<210> 25
<211> 5
<212> PRT
<213> Mus sp.
<400> 25
Ser Tyr Thr Leu Ser
1 5

<210> 26
<211> 17
<212> PRT
<213> Mus sp.
<400> 26
Thr Ile Ser Ile Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Glu
1 5 10 15
Gly

<210> 27
<211> 8
<212> PRT
<213> Mus sp.
<400> 27
Asp Phe Asn Gly Tyr Ser Asp Phe
1 5

<210> 28
<211> 11
<212> PRT
<213> Mus sp.
<400> 28
Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala Val Ala
1 5 10

<210> 29

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 29

Trp Ala Ser Thr Arg His Thr

1 5

<210> 30

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 30

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr

1 5

<210> 31

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 31

Asn Phe Gly Met His

1 5

<210> 32

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 32

Tyr Ile Arg Ser Gly Ser Gly Thr Ile Tyr Tyr Ser Asp Thr Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 33

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 33

Ser Tyr Tyr Asp Phe Gly Ala Trp Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 34

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 34

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Ala

1 5 10

<210> 35

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 35

Ser Ala Ser Ser Arg Tyr Ser

1 5

<210> 36

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 36

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 37

<211> 336

<212> DNA

<213> Mus sp.

<220><221> CDS

<222> (1)..(336)

<400> 37

aac att gtg ctg acc caa tct cca gct tct ttg gct gtg tct ctt ggg 48

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

1 5 10 15

cag agg gcc acc ata tcc tgc aga gcc agt gaa agt gtt gag att tat 96

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Ile Tyr

20 25 30

ggc aat ggt ttt atg aac tgg ttc cag cag aaa cca gga cag cca ccc 144

Gly Asn Gly Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

aaa ctc ctc atc tat cgt gca tcc aac cta gaa tct ggg atc cct gcc 192

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala

50 55 60

agg ttc agt ggc agt ggg tct agg aca gag ttc acc ctc acc att gat 240

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

65 70 75 80

cct gtg gag gct gat gat gtt gca acc tat tac tgt caa caa att aat 288

Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn

85 90 95

gag gat cca ttc acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gaa ata aaa cgg 336

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

100 105 110

<210> 38

<211> 112

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 38

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

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Glu Ile Tyr

20 25 30

Gly Asn Gly Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala

50 55 60

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

Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn
85 90 95
Glu Asp Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 39
<211> 336
<212> DNA
<213> Mus sp.
<220><221> CDS
<222> (1)..(336)
<400> 39

gac att gta ctg acc caa tct cca gct tct ttg gct gtg tct cta ggg 48
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

cag agg gcc acc ata tcc tgc aga gcc agt gag agt gtt gct att tat 96
Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ala Ile Tyr
20 25 30
ggc aat agt ttt ctg aaa tgg ttc cag cag aaa ccg gga cag cca ccc 144
Gly Asn Ser Phe Leu Lys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

aaa ctc ctc atc tat cgt gca tcc aac cta gaa tct ggg atc cct gcc 192
Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60
agg ttc agt ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc acc ctc acc att aat 240
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn
65 70 75 80
cct gtg gag gct gat gat gtt gca acc tat tac tgt cag caa att aat 288
Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn
85 90 95

gag gat ccg tac acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa cgg 336

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105 110

<210> 40

<211> 112

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 40

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

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ala Ile Tyr

20 25 30

Gly Asn Ser Phe Leu Lys Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn

85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105 110

<210> 41

<211> 324

<212> DNA

<213> Mus sp.

<220><221> CDS

<222> (1)..(324)

<400> 41

gac att gtg atg gcc cag tct cac aaa ttc atg tcc aca tca gtt gga 48

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

1 5 10 15

gac agg gtc agc atc acc tgc aag gcc agt cag gat gtg agt act gtt 96

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val

20 25 30

gtg gcc tgg tat caa cag aaa cca gga caa tct cct aaa cga ctg att 144

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Arg Leu Ile

35 40 45

tac tcg gca tcc tat cgg tat att gga gtc cct gat cgc ttc act ggc 192

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

50 55 60

agt gga tct ggg acg gat ttc act ttc acc atc agc agt gtg cag gct 240

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala

65 70 75 80

gaa gac ctg gca gtt tat tac tgt cag caa cat tat agt cct ccg tac 288

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr

85 90 95

acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa cgg 324

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 42

<211> 108

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 42

Asp Ile Val Met Ala 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 Val

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Arg Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp 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 Pro Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 43

<211> 324

<212> DNA

<213> Mus sp.

<220><221> CDS

<222> (1)..(324)

<400> 43

gac att gtg atg acc cag tct cac aaa ttc ttg tcc aca tca gtt gga 48
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Leu Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

gac agg gtc agt atc acc tgc aag gcc agt cag gat gtg gtt act gct 96
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Val Thr Ala
20 25 30

gtt gcc tgg ttt caa cag aaa cca gga caa tct cca aaa cta ctg att 144
Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

tat tcg gca tcc cac cgg tac act gga gtc cct gat cgc ttc act ggc 192

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

agt gga tct ggg aca gat ttc act ttc acc atc atc agt gtg cag gct 240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ile Ser Val Gln Ala
65 70 75 80

gaa gac ctg gca gtt tat tac tgt caa caa cat tat act act ccc acg 288
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Thr

85 90 95

acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gac ttc aga cgg 324

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Phe Arg Arg

100 105

<210> 44

<211> 108

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 44

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Val Thr Ala

20 25 30

Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser His Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ile Ser Val Gln Ala

65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Thr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Asp Phe Arg Arg

100 105

<210> 45

<211> 324

<212> DNA

<213> Mus sp.

<220><221> CDS

<222> (1)..(324)

<400> 45

gac act gtg atg acc cag tct cac aaa ttc ata tcc aca tca gtt gga 48

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

1 5 10 15

gac agg gtc agc atc acc tgc aag gcc agt cag gtt gtg ggt agt gct 96

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala

20 25 30

gta gcc tgg tat caa cag aaa cca ggg caa tct cct aaa cta ctg att 144

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

tac tgg gca tcc acc cgg cac act gga gtc cct gat cgc ttc aca ggc 192

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

50 55 60

agt gga tct ggg aca gat ttc act ctc acc att agc aat gtg cag tct 240

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser

65 70 75 80

gaa gac ttg gca gat tat ttc tgt cag caa tat aac agc tat ccg tac 288

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr

85 90 95

acg ttc gga ggg ggg acc aag ctg gaa ata aaa cgg 324

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 46

<211> 108

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 46

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser

65 70 75 80

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

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

<210> 47

<211> 324

<212> DNA

<213> Mus sp.

<220><221> CDS

<222> (1)..(324)

<400> 47

gac att gtg atg acc cag tct caa aaa ttc atg tcc aca tca gta gga 48
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

gac agg gtc agc gtc acc tgc aag gcc agt cag aat gtg ggt act aat 96
Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn
20 25 30

gtt gcc tgg tat caa cac aaa cca gga caa tcc cct aaa ata atg att 144
Val Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ile Met Ile
35 40 45

tat tcg gcg tcc tcc cgg tac agt gga gtc cct gat cgc ttc aca ggc 192
Tyr Ser Ala Ser Ser Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

agt gga tct ggg aca ctt ttc act ctc acc atc aac aat gtg cag tct 240
Ser Gly Ser Gly Thr Leu Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Val Gln Ser
65 70 75 80

gaa gac ttg gca gag tat ttc tgt cag caa tat aac agc tat cct ctc 288
Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

acg ttc ggc tcg ggg aca aag ttg gaa ata aaa cgg 324

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

100 105

<210> 48

<211> 108

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 48

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ile Met Ile

35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Leu Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Val Gln Ser
65 70 75 80

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

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

100 105

<210> 49

<211> 342

<212> DNA

<213> Mus sp.

<220><221> CDS

<222> (1)..(342)

<400> 49

cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gag ctg aag aag cct gga gag 48
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

aca gtc aag atc tcc tgc aag gct tct ggg tat acc ctc aca agc tac 96
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Ser Tyr

```
            20                  25                  30
gga atg aac tgg gtg aag cag gct cca gga aag ggt tta aag tgg atg      144
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
        35                  40                  45
ggc tgg ata aac acc tac act gga gaa cca aca tat gct gat gac ttt      192
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
    50                  55                  60

aag gga cgt ttt gcc ttc tct ttg gaa acc tct gcc agc act gcc ttt      240
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Phe
65                  70                  75                  80
ttg cag atc aac aac ctc aaa aat gag gac acg gct aca tat ttc tgt      288
Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
                85                  90                  95
gta aga cgc ggg ttt gct tac tgg ggc caa ggg act ctg gtc act gtc      336

Val Arg Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
            100                 105                 110
tct gca                                                             342
Ser Ala
```

<210> 50
<211> 114
<212> PRT
<213> Mus sp.
<400> 50

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

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Ser Tyr
            20                  25                  30
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
        35                  40                  45
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
    50                  55                  60
```

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

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95
Val Arg Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110
Ser Ala

<210> 51
<211> 342
<212> DNA
<213> Mus sp.
<220><221> CDS
<222> (1)..(342)
<400> 51
cag atc cag ttg gtg cag tct gga cct gag ctg aag aag cct gga gag 48
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15
aca gtc aag atc tcc tgc aag gct tct ggg tat acc ttc aca aac tct 96
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Ser
20 25 30
gga atg aac tgg gtg aag cag gct cca gga aag ggt tta aag tgg atg 144
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

ggc tgg ata aac acc tac act gga gag ccg aca tat gct gat gac ttc 192
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60
aag gga cgg ttt gcc ttc tct ttg gaa acc tct gcc agc tct gcc tat 240
Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Ser Ala Tyr
65 70 75 80
ttg cag atc agt aac ctc aaa aat gag gac acg gct aca tat ttc tgt 288

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

gca aga agg ggt ttt gtt tac tgg ggc caa ggg act ctg gta act gtc 336
Ala Arg Arg Gly Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

tct gca 342
Ser Ala

<210> 52
<211> 114
<212> PRT
<213> Mus sp.
<400> 52
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Ser
20 25 30
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

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

Ser Ala

<210> 53
<211> 360
<212> DNA

<213> Mus sp.

<220><221> CDS

<222> (1)..(360)

<400> 53

cag gtt cag ctc cag cag tct ggg gct gag ctg gca aga cct ggg act 48

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

1 5 10 15

tca gtg aag ttg tcc tgt aag gct tct ggc tac acc ttt act gac tac 96

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

20 25 30

tgg atg cag tgg gta aaa cag agg cct gga cag ggt ctg gag tgg att 144

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

35 40 45

ggg act att tat cct gga gat ggt gat act ggg tac gct cag aag ttc 192

Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

aag ggc aag gcc aca ttg act gcg gat aaa tcc tcc aaa aca gtc tac 240

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

65 70 75 80

atg cac ctc agc agt ttg gct tct gag gac tct gcg gtc tat tac tgt 288

Met His Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

gca aga ggg gat tac tac ggt agt aat tct ttg gac tat tgg ggt caa 336

Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

gga acc tca gtc acc gtc tcc tca 360

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 54

<211> 120

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 54

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30
Trp Met Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Lys Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met His Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 55

<211> 357

<212> DNA

<213> Mus sp.

<220><221> CDS

<222> (1)..(357)

<400> 55

cag gtc cag tta cag caa tct gga cct gaa ctg gtg agg cct ggg gcc 48
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala

1 5 10 15
tca gtg aag att tcc tgc aaa act tct ggc tac gca ttc agt ggc tcc 96
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Gly Ser
20 25 30
tgg atg aac tgg gtg aag cag agg cct gga cag ggt cta gag tgg att 144
Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

gga cgg att tat ccg gga gat gga gat atc att tac aat ggg aat ttc 192
Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ile Ile Tyr Asn Gly Asn Phe
50 55 60

agg gac aag gtc aca ctg tct gca gac aaa tcc tcc aac aca gcc tac 240
Arg Asp Lys Val Thr Leu Ser Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

atg cag ctc agc agc ctg acc tct gtg gac tct gcg gtc tat ttt tgt 288

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Val Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

tcg aga tgg ggg aca ttt acg ccg agt ttt gac tat tgg ggc caa ggc 336
Ser Arg Trp Gly Thr Phe Thr Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

acc act ctc aca gtc tcc tca 357
Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 56
<211> 119
<212> PRT
<213> Mus sp.
<400> 56

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

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ile Ile Tyr Asn Gly Asn Phe
50 55 60
Arg Asp Lys Val Thr Leu Ser Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Val Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95
Ser Arg Trp Gly Thr Phe Thr Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 57
<211> 351
<212> DNA
<213> Mus sp.
<220><221> CDS
<222> (1)..(351)
<400> 57

gac gtg aag ctg gtg gag tct ggg gga ggc tta gtg aag cct gga ggg 48
Asp Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
tcc ctg aaa ctc tcc tgt gaa gcc tct gga ttc act ttc agt agc tat 96
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
acc ctg tct tgg gtt cgc cag act ccg gag acg agg ctg gag tgg gtc 144
Thr Leu Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Thr Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45
gca acc att agt att ggt ggt cgc tac acc tat tat cca gac agt gtg 192
Ala Thr Ile Ser Ile Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

gag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac acc ctg tac 240
Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
ctg caa atg aac agt ctg aag tct gag gac aca gcc atg tat tac tgt 288
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

aca aga gat ttt aat ggt tac tct gac ttc tgg ggc caa ggc acc act 336

Thr Arg Asp Phe Asn Gly Tyr Ser Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

ctc aca gtc tcc tca 351

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 58

<211> 117

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 58

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

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Thr Leu Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Thr Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Ile Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Asp Phe Asn Gly Tyr Ser Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 59

<211> 360

<212> DNA

<213> Mus sp.

<220><221> CDS

<222> (1)..(360)

<400> 59

aat gta cag ctg gta gag tct ggg gga ggc tta gtg cag cct gga ggg 48
Asn Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

tcc cgg aaa ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc act ttc agt aac ttt 96
Ser Arg Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe

20 25 30

gga atg cac tgg gtt cgt cag gct cca gag aag ggt ctg gag tgg gtc 144
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

gca tac att cgt agt ggc agt ggt acc atc tac tat tca gac aca gtg 192
Ala Tyr Ile Arg Ser Gly Ser Gly Thr Ile Tyr Tyr Ser Asp Thr Val

50 55 60

aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat ccc aag aac acc ctg ttc 240
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Pro Lys Asn Thr Leu Phe

65 70 75 80

ctg caa atg acc agt cta agg tct gag gac acg gcc atg tat tac tgt 288
Leu Gln Met Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95

gca aga tcc tac tat gat ttc ggg gcc tgg ttt gct tac tgg ggc caa 336
Ala Arg Ser Tyr Tyr Asp Phe Gly Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

ggg act ctg gtc act gtc tct gca 360
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

115 120

<210> 60

<211> 120

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 60

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 61
<211> 324
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220><221> CDS
<222> (1)..(324)
<400> 61

gat atc gta atg acc cag tcc cac ctg agt atg agt acc tcc ctg gga 48
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Leu Ser Met Ser Thr Ser Leu Gly
1 5 10 15
gat cct gtg tca atc act tgc aag gcc tca cag gat gtg agc acc gtc 96
Asp Pro Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val

20 25 30
gtt gct tgg tat cag cag aag ccc ggg caa tca ccc aga cgt ctc atc 144
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile
35 40 45

tac tca gca tca tac cgt tac atc ggg gtg cct gac cga ttt act ggc 192
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

tct ggc gct ggc aca gat ttc acc ttt aca att agt tcc gtc cag gcc 240
Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80
gaa gac ctg gcc gtg tac tac tgc cag cag cac tac agt ccc cca tac 288
Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr
85 90 95
act ttc ggg gga ggg act aag ctc gaa atc aaa cgt 324
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 62
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 62
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Leu Ser Met Ser Thr Ser Leu Gly
1 5 10 15
Asp Pro Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile

35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60
Ser Gly Ala 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 Pro Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 63

<211> 324

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> CDS

<222> (1)..(324)

<400> 63

gac att gtt atg gct caa agc cat ctg tct atg agc aca tct ctg gga 48

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

1 5 10 15

gat cct gtg tcc atc act tgc aaa gcc agt caa gac gtg tct aca gtt 96

Asp Pro Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val

20 25 30

gtt gca tgg tat caa cag aag cca ggc cag tca ccc aga cgg ctc att 144

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile

35 40 45

tac tca gct tct tac cga tac atc ggg gtc cct gac aga ttt aca ggt 192

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ile Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

50 55 60

agt ggg gcc ggt act gac ttc act ttt act atc tca tcc gta caa gcc 240

Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala

65 70 75 80

gaa gac ctg gca gta tat tac tgc cag caa cat tat tcc cca ccc tac 288

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr

85 90 95

aca ttc ggc ggg ggt act aag ctg gaa att aaa cgt 324

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 64

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 64

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

Asp Pro Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Arg Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ala 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 Pro Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 65

<211> 360

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> CDS

<222> (1)..(360)

<400> 65

cag gta cag ctc gtt cag tcc ggc gcc gag gta gct aag cct ggt act 48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Ala Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

tcc gta aaa ttg tcc tgt aag gct tcc ggg tac aca ttt aca gac tac 96
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

tgg atg cag tgg gta aaa cag cgg cca ggt cag ggc ctg gag tgg att 144
Trp Met Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

gga aca ata tat ccc ggc gac ggc gac aca ggc tat gcc cag aag ttt 192

Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

caa ggc aag gca acc ctt act gct gat aaa tct tcc aag act gtc tac 240
Gln Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Lys Thr Val Tyr
65 70 75 80
atg cat ctg tct tcc ttg gca tct gag gat agc gct gtc tat tac tgt 288
Met His Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
gct agg ggg gac tac tat ggg tca aat tcc ctg gat tac tgg ggc cag 336

Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
ggc acc agt gtc acc gtg agc agc 360
Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 66
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 66
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Ala Lys Pro Gly Thr

1 5 10 15
Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30
Trp Met Gln Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Lys Thr Val Tyr

65 70 75 80
Met His Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 67

<211> 324

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> CDS

<222> (1)..(324)

<400> 67

gac acc gtg atg acc cag tcc ccc tcc acc atc tcc acc tct gtg ggc 48

Asp Thr Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Ile Ser Thr Ser Val Gly

1 5 10 15

gac cgg gtg tcc atc acc tgt aag gcc tcc cag gtg gtg ggc tcc gcc 96

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala

20 25 30

gtg gcc tgg tat cag cag aag cct ggc cag tcc cct aag ctg ctg atc 144

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

tac tgg gcc tcc acc cgg cat acc ggc gtg cct gac cgg ttc acc ggc 192

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

50 55 60

tcc ggc agc ggc acc gac ttc acc ctg acc atc tcc aac gtg cag tcc 240

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser

65 70 75 80

gac gac ctg gcc gac tac ttc tgc cag cag tac aac tcc tac cct tac 288

Asp Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr

85 90 95

acc ttt ggc ggc gga aca aag ctg gag atc aag cgt 324

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 68

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400

> 68

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

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

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

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

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

<210> 69

<211> 324

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> CDS

<222> (1)..(324)

<400> 69

gac acc gtg atg acc cag tcc ccc tcc tcc atc tcc acc tcc atc ggc 48

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

gac cgg gtg tcc atc acc tgt aag gcc tcc cag gtg gtg ggc tcc gcc 96

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala
20 25 30

gtg gcc tgg tat cag cag aag cct ggc cag tcc cct aag ctg ctg atc 144
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

tac tgg gcc tcc acc cgg cat acc ggc gtg cct gcc cgg ttc acc ggc 192
Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Thr Gly

50 55 60

tcc ggc agc ggc acc gac ttc acc ctg acc atc tcc aac gtg cag tcc 240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
65 70 75 80

gag gac ctg gcc gac tac ttc tgc cag cag tac aac tcc tac cct tac 288
Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr

85 90 95

acc ttt ggc ggc gga aca aag ctg gag atc aag cgt 324
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 70

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400

> 70

Asp Thr Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Ile Ser Thr Ser Ile Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Val Val Gly Ser Ala

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ala Arg Phe Thr Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105

<210> 71

<211> 351

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220><221> CDS

<222> (1)..(351)

<400> 71

gag gtg cag ctg gtg gag tct ggc ggc gga ctg gtg aag cct ggc ggc 48

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

1 5 10 15

tcc ctg agg ctg tcc tgt gag gcc tcc ggc ttc acc ttc tcc tcc tac 96

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30

acc ctg tcc tgg gtg agg cag acc cct ggc aag ggc ctg gag tgg gtg 144

Thr Leu Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

gcc acc atc tcc atc ggc ggc agg tac acc tac tac cct gac tcc gtg 192

Ala Thr Ile Ser Ile Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

aag ggc cgg ttc acc atc tcc cgg gac aac gcc aag aac acc ctg tac 240

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

65 70 75 80

ctg cag atg aac tcc ctg aag tcc gag gac acc gcc atg tac tac tgt 288

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

85 90 95

acc cgg gac ttc aac ggc tac tcc gac ttc tgg ggc cag ggc acc aca 336

Thr Arg Asp Phe Asn Gly Tyr Ser Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

ctg acc gtg tcc tcc 351

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 72

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 72

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Thr Leu Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Ile Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Asp Phe Asn Gly Tyr Ser Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 73

<211> 36

<212> DNA

<213> Mus sp.

<400> 73

ggaggatcca tagacagatg ggggtgtcgt tttggc 36

<210> 74

<211> 32

<212> DNA

<213> Mus sp.

<400> 74

ggaggatccc ttgaccaggc atcctagagt ca 32

<210> 75

<211> 32

<212> DNA

<213> Mus sp.

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(32)

<223> mixed bases are defined as follows: H=A+T+C, S=G+C, Y=C+T, K=

G+T, M=A+C, R=A+G, W=A+T, V = A+C+G, N = A+C+G+T

<400> 75

cttccggaat tcsargtnma gctgsagsag tc 32

<210> 76

<211> 35

<212> DNA

<213> Mus sp.

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(35)

<223> mixed bases are defined as follows: H=A+T+C, S=G+C, Y=C+T, K=

G+T, M=A+C, R=A+G, W=A+T, V = A+C+G, N = A+C+G+T

<400> 76

cttccggaat tcsargtnma gctgsagsag tcwgg 35

<210> 77

<211> 31

<212> DNA

<213> Mus sp.

<220><221> misc_feature

<222> (1)..(31)

<223> mixed bases are defined as follows: H=A+T+C, S=G+C, Y=C+T, K=

G+T, M=A+C, R=A+G, W=A+T, V = A+C+G, N = A+C+G+T

<400> 77

ggagctcgay attgtgmtsa cmcarwctmc a 31

<210> 78

<211> 46

<212> DNA

<213> Mus sp.

<400> 78

tatagagctc aagcttggat ggtgggaaga tggatacagt tggtgc 46

<210> 79

<211> 21

<212> DNA

<213> Mus sp.

<400> 79

atggagtcac agattcaggt c 21

<210> 80

<211> 32

<212> DNA

<213> Mus sp.

<400> 80

ttttgaattc cagtaacttc aggtgtccac tc 32